



HAL
open science

L'impact de l'évaluation médico-économique dans la fixation du prix des médicaments en France : bilan de son utilisation de 2015 à l'accord cadre de 2021 et perspectives

Marie-Natacha Marquet

► To cite this version:

Marie-Natacha Marquet. L'impact de l'évaluation médico-économique dans la fixation du prix des médicaments en France : bilan de son utilisation de 2015 à l'accord cadre de 2021 et perspectives. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03366270

HAL Id: dumas-03366270

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03366270v1>

Submitted on 5 Oct 2021

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

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

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°106

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
D'INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 23 septembre 2021

Par **MARQUET Marie-Natacha**

née le 15 décembre 1994 à Yaoundé (Cameroun)

**L'IMPACT DE L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DANS LA
FIXATION DU PRIX DES MEDICAMENTS EN FRANCE : BILAN DE
SON UTILISATION DE 2015 A L'ACCORD CADRE DE 2021 ET
PERSPECTIVES**

Directeur de thèse : Dr COTTARD Kevin

Membres du Jury :

Mme le Professeur	AULOIS-GRIOT Marine, PU	Président du Jury
Mme le Docteur	BORGET Isabelle, MCU-PH	Membre du jury
Mme le Docteur	PETITEAU-MOREAU Françoise, PH	Membre du jury
Mme	PREAUBERT Nathalie, Economiste de la santé	Membre du jury

Remerciements

A mon jury

Au **Pr Marine Aulois-Griot**, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Vous pouvez être assurée de mon profond respect.

Au **Dr François Petiteau-Moreau**, pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au **Dr Isabelle Borget**, pour m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Je te remercie également pour ton engagement sans faille et ta disponibilité envers nous tes étudiants.

A **Preaubert Nathalie**, de m'avoir fait découvrir et aimer l'évaluation médico-économique. C'est un honneur que tu aies accepté de juger mon dernier travail d'étudiante. Je te remercie également pour ton aide dans la construction de mon parcours professionnel, ta bienveillance et tes conseils toujours avisés.

Au **Dr Cottard Kevin**, de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail. Je te remercie pour ta grande disponibilité et toutes ces réunions teams qui ont débordées. Merci de m'avoir soutenu pendant ces mois de rédaction et d'avoir su me redonner le sourire et la motivation dans les moments plus difficiles. Grâce à toi la conjugaison du verbe inclure n'a plus de secret pour moi.

Pour votre contribution dans la rédaction de ce manuscrit

A **Jean-Patrick Sales, Carine Ferretti, Gaelle Nachbaur et Jean-François Duco**, merci pour le temps que vous m'avez consacré. Je vous remercie d'avoir partagé avec moi votre expertise et votre point de vue.

A **Nico**, merci pour l'ensemble de tes conseils, ton écoute et d'avoir accepté de m'embarquer dans tes projets médico-éco. Ton aide et ton point de vue sur ma thèse ont été précieux.

A **Benjamin**, merci pour le temps que tu m'as consacré et toutes tes recommandations.

A toutes ces rencontres durant mon internat

A la **pharmacologie de Bordeaux**, merci pour votre accompagnement dès mon premier jour d'internat et d'avoir participer à mon épanouissement professionnel et personnel. Ces pauses café à 10h me manquent !

A **Ciccio**, je te remercie de m'avoir encourager à mener tous mes projets à bien.

A **Amandine**, merci pour tous ces bons moments dans le bureau et tout ce que tu m'as apporté (dont de supers gâteaux). Je suis heureuse de l'amitié qui nous unit désormais.

A **Maria-Laura**, merci de m'avoir guidé dans mes premiers pas en économie de la santé.

A la **DRCI de Bordeaux**, merci pour tous ces bons moments.

A **Caroline et Valérie**, merci pour votre bienveillance et de m'avoir fait découvrir SAGA et Greccar sans lesquels mes premiers mois d'internat auraient été bien ternes.

A **L'UETMISS de Sherbrooke**, merci pour votre accueil chaleureux, même à -30°C.

A **Maria**, merci pour tous tes conseils et ta grande écoute avant, pendant et après ce stage.

A **Juliette et Astrid**, merci pour votre bienveillance, votre écoute, de sans cesse me *challenge* et ainsi m'aider à m'améliorer.

A **Marion**, merci pour ton accompagnement durant cette année. Je te remercie pour ton écoute (même quand je râle), ta bonne humeur et tous tes conseils.

Charlotte, Moufid, Victor, Sacha merci pour tous ces caf' des familles et ces moments de décompression.

A ma famille

A **Laeti, Flo, Erwann** merci d'être de supers frères et sœur ! Merci pour tout ce que vous m'apportez au quotidien.

A **Mamie**, merci d'être la meilleure des mamies ! Merci d'avoir été là, tout le temps, dans les bons comme dans les pires moments.

A **Tata**, merci pour ton soutien inconditionnel.

Papa, merci d'avoir accepté de devenir mon papa et de jouer ce rôle à la perfection. Je ne te remercierai jamais assez de m'encourager, de me soutenir et de croire en moi comme tu le fais. Si j'en suis là c'est grâce à toi... Merci !

A ma deuxième famille

A **Alex, Kev, Jordan, Moha, Ninie**...ma team de toujours ! Merci pour tous ces fou-rires, ces moments de décompression. Merci de me garder la tête hors de ce monde de pharmaciens. Vous voyez on y arrive à la fin de mes 150 années d'études.. Je vous love !

A **Anne-So, Emilie, Ric**, je vous remercie pour votre écoute pendant ces mois de rédaction (et tout le temps, j'avoue !), votre disponibilité - 24/7. Merci pour toutes ces réunions au sommet. Merci d'avoir joué les rôles principaux dans mes plus beaux souvenirs pharma ! Quadra un jour...Quadra toujours !

Au **KZC** loin des yeux, près du cœur.

A **Victoria, Yoann, Emeric, Leslie, Kenny, Marine** merci pour tous ces bons moments ! Que ça dure toujours...

A **Elsa, Amandine, Emilie, Oscar, Jordan, Emma**, à toutes ces jolies rencontres Bordelaises, merci de m'avoir fait vivre des années de folie !

A **Maxime**, je te remercie de m'avoir écouté râler toutes ces heures (ou d'avoir parfaitement fait semblant !).

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES ANNEXES	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
1 Introduction	12
2 Impact de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché en France : aspects théoriques	14
2.1 L'évaluation médico-économique, un outil de décision	14
2.1.1 Quatre types d'études médico-économiques	16
2.1.1.1 L'analyse coût-efficacité.....	16
2.1.1.2 L'analyse coût-utilité.....	16
2.1.1.3 L'analyse coût-bénéfice et la minimisation des coûts.....	16
2.1.2 Les choix structurants de l'évaluation médico-économique.....	17
2.1.2.1 Le choix du modèle.....	17
2.1.2.1.1 Les arbres de décision	17
2.1.2.1.2 Le modèle de Markov.....	18
2.1.2.2 La perspective	19
2.1.2.3 L'horizon temporel.....	19
2.1.2.4 La mesure des coûts.....	20
2.1.2.4.1 Coûts directs	20
2.1.2.4.2 Coûts indirects.....	20
2.1.2.4.3 Les coûts intangibles.....	20
2.1.2.5 Gestion de l'incertitude	20
2.2 Place de l'EME dans la détermination du prix en France.....	22
2.2.1 Principales étapes de l'accès au marché.....	22
2.2.2 La place de l'évaluation médico-économique en France	24
2.2.2.1 La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique, une commission de la Haute Autorité de Santé au centre de l'évaluation des modèles médico-économiques en France...	24
2.2.2.1.1 Les missions de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique.....	24
2.2.2.1.2 La composition de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique ...	25
2.2.2.1.3 Bilan d'activité 2020 de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique	26
2.2.2.2 Les médicaments innovants et coûteux : cibles des évaluations médico-économiques ..	26

2.2.3	Fixation du prix des médicaments.....	27
2.2.3.1	Le Comité Economique des Produits de Santé, un organisme interministériel au centre de la fixation du prix des produits de santé en France	27
2.2.3.1.1	Les missions du Comité Economique des Produits de Santé	27
2.2.3.1.2	La composition du Comité Economique des Produits de Santé.....	27
2.2.3.2	Une fixation du prix régit par la loi mais qui laisse aussi la place au conventionnel	28
2.2.3.2.1	Le cadre légal.....	29
2.2.3.2.2	Lettre d'orientation ministérielle de 2021.....	29
2.2.3.2.3	Un cadre conventionnel défini par l'Accord Cadre	30
2.2.3.3	Les règles de fixation du prix des produits de santé	31
2.2.3.4	Prix facial et prix net : quelles différences ?	32
2.3	Questionnements et débats autour de l'intérêt de l'évaluation médico-économique pour la prise de décision en France	34
3	Impact de l'EME dans la fixation du prix des médicaments	36
3.1	Objectifs	36
3.2	Méthode	36
3.2.1	Identification des spécialités.....	36
3.2.2	Variables recueillies.....	37
3.2.2.1	Prix	37
3.2.2.1.1	Le prix du corridor européen.....	37
3.2.2.1.2	Le prix du médicament en France.....	38
3.2.2.1.3	Le prix revendiqué par le laboratoire	39
3.2.2.2	Autres variables recueillies	42
3.2.3	Variables calculées	43
3.2.4	Analyses statistiques	44
3.3	Résultats	45
3.3.1	Description des médicaments inclus dans l'analyse	45
3.3.1.1	Douze spécialités incluses dans l'analyse	45
3.3.1.2	Description des RDCR des spécialités incluses.....	48
3.3.1.3	Description des délais de fixation de prix des spécialités incluses.....	50
3.3.1.4	Description des prix revendiqués par les exploitants de chaque spécialité incluse	50
3.3.1.4.1	Description des méthodes de détermination des prix revendiqués et hypothèses utilisées	50
3.3.1.4.2	Description des prix revendiqués	51
3.3.1.5	Description de l'accès au corridor de prix européen des spécialités incluses.....	53
3.3.2	Impact des réserves méthodologiques majeures sur la fixation du prix.....	53

3.3.2.1	Impact des réserves méthodologiques majeures sur l'accès au corridor européen.....	53
3.3.2.2	Impact des réserves méthodologiques majeures sur le délai de fixation du prix.....	55
3.3.2.3	Impact des réserves méthodologiques majeures sur le différentiel de prix entre le prix revendiqué et le prix publié au JORF	56
3.3.2.3.1	Quatre spécialités exclues de l'analyse	56
3.3.2.3.2	Résultat de l'analyse de l'impact des RMM sur le différentiel de prix	56
3.3.3	Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur la fixation du prix.....	57
3.3.3.1	Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur l'accès au corridor de prix européen	57
3.3.3.1.1	Hypothèse	57
3.3.3.1.2	Analyse de l'impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur l'accès au corridor de prix européen	57
3.3.3.2	Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur le délai de fixation du prix.....	57
3.3.3.3	Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur le différentiel de prix entre le prix revendiqué et le prix publié au JORF	58
3.3.3.3.1	Spécialités exclues de l'analyse	58
3.3.3.3.2	Résultat de l'analyse de l'impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur le différentiel de prix	58
4	Discussion et perspectives	61
4.1	Discussion	62
4.1.1	Place de l'évaluation médico-économique	62
4.1.2	Utilisation de l'évaluation médico-économique avant l'accord cadre de mars 2021 63	
4.1.2.1	Impact des RMM dans la fixation du prix.....	63
4.1.2.2	Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat dans la fixation du prix.....	67
4.1.3	Limites de l'étude.....	69
4.2	Perspectives	71
4.2.1	L'accord cadre de mars 2021 : de nouvelles perspectives pour l'évaluation médico- économique en France	71
4.2.1.1	Fin du conditionnement de l'accès au corridor européen par les réserves méthodologiques majeures.....	71
4.2.1.2	Article 17 : Prévisibilité et stabilité des prix.....	73
4.2.1.3	Article 14 : Fixation accélérée des prix – <i>Fast-track</i>	74
4.2.1.3.1	Hemlibra® : à l'origine de la genèse de cette mesure	75
4.2.1.3.2	Conditions d'accès.....	76
4.2.1.3.2.1	Médicaments inclus dans l'analyse et méthode.....	76
4.2.1.3.2.2	Condition n°1 : L'absence de réserve méthodologique majeure.....	77
4.2.1.3.2.3	Condition n° 2 : L'absence d'une « très forte incertitude »	77
4.2.1.3.2.4	Condition n°3 : La dominance.....	78

4.2.1.4	L'accord cadre de mars 2021 : réelle opportunité pour l'évaluation médico-économique?	79
4.2.2	Dans un système de santé idéal, quelle place et quelle(s) utilisation(s) pour l'évaluation médico-économique en France ?	83
5	Conclusion.....	85
6	Références.....	88
7	Annexes.....	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Description des médicaments inclus dans l'analyse	46
Tableau 2 : Description des RDCR validés par la CEESP (valeurs hautes).....	48
Tableau 3 : Description du délai ajusté de fixation du prix des médicaments inclus	50
Tableau 4 : Description des prix revendiqués estimés	52
Tableau 5 : Description des prix revendiqués et pourcentages de variation.....	53
Tableau 6 : Description de l'impact des RMM sur l'accès au corridor de prix européen.....	55
Tableau 7 : Description du délai ajusté de fixation du prix selon la présence ou non de réserve méthodologique majeure	55
Tableau 8 : Taux de réduction moyen du prix revendiqué selon la présence ou non de réserve méthodologique majeure	56
Tableau 9 : Description de l'impact du RDCR sur l'accès au corridor de prix européen	57
Tableau 10 : Prix maximal à revendiquer pour démontrer une dominance.....	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cadran coût-résultat.....	15
Figure 2 : Arbre de décision	18
Figure 3 : Schéma modèle de Markov.....	19
Figure 4 : Méthode 2 - Equation type exprimant la variation du RDCR en fonction du prix d'acquisition du médicament	39
Figure 5 : Méthode 3 - Système d'équation à deux inconnues	40
Figure 6 : Succession des méthodes de détermination du prix revendiqué	41
Figure 7 : Formule du taux de variation du prix.....	43
Figure 8 : Formule du délai global de fixation du prix.....	43
Figure 9 : Formule du délai ajusté de fixation du prix	44
Figure 10 : Flow Chart	45
Figure 11 : Description des médicaments inclus dans l'analyse	47
Figure 12 : Description des RDCR validés de chaque médicament inclus (n=10)	49
Figure 13 : Description des délais de fixation du prix de chaque médicament inclus (n=12).....	49
Figure 14 : Description de la répartition des méthodes de détermination des prix utilisées (n=12)	51
Figure 15 : Description de l'accès au corridor européen	54
Figure 16 : Description du délai global et du délai ajusté de fixation du prix en fonction du RDCR (valeurs hautes) validé par la CEESP (N=10)	59
Figure 17 : Description du taux de variation en fonction du RDCR validé par la CEESP (valeurs hautes), N=7.....	60

Figure 18 : Accès au corridor de prix européen d'Hemlibra®	66
Figure 19 : Méthode d'estimation du prix à revendiquer pour atteindre la dominance	78
Figure 20 : Le financement des innovations dans l'industrie pharmaceutique [41]	81

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Recherche Prismaccess®	92
Annexe 2 : Description de la durée totale à retrancher au délai global selon les années	92
Annexe 3 : Description des motifs exclusion	93
Annexe 4 : Description des RDCR ¹ validés par la CEESP (valeurs basses).....	94
Annexe 5 : Description du délai global de fixation du prix.....	94
Annexe 6 : Motifs pour lesquels le prix de Cotellic® n'a pas pu être déterminé.....	95
Annexe 7 : Description de l'accès au corridor de prix européen des médicaments inclus	96
Annexe 8 : Description du délai global de fixation du prix selon la présence ou non de réserve méthodologique majeure	97
Annexe 9 : Description des médicaments exclus dans chaque analyse.....	98
Annexe 10 : Taux de réduction moyen du prix revendiqué selon la présence ou non de réserve méthodologique majeure (inclus Lutathera®, Cabometyx® et Erleada®)	99
Annexe 11 : Description de la relation entre l'accès au corridor de prix européen et la valeur du RDCR	99
Annexe 12 : Description du délai global et du délai ajusté de fixation du prix en fonction du RDCR (valeurs basses) validé par la CEESP (N=10).....	100
Annexe 13 : Description du taux de variation en fonction du RDCR validé par la CEESP (valeurs basses), N=7	101
Annexe 14 : Médicaments d'ASMR IV inclus dans l'analyse des conditions d'accès à la procédure de fast-track.....	102
Annexe 15 : Consensus sur l'incertitude.....	103

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASD	Analyses de sensibilité déterministes
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BDD	Base de données
BdM_IT	Base des médicaments et informations tarifaires
C.Ferretti	Carine Ferretti
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CT	Commission de la Transparence
CTV	Comité Technique des Vaccinations
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGE	Direction Générale des Entreprises
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGR	Direction Générale de la Recherche
DGS	Direction Générale de la Santé
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
EMA	European Medicines Agency <i>Agence européenne du médicament</i>
EME	Evaluation médico-économique
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensions – 5 Level
G.Nachbaur	Gaëlle Nachbaur
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé

JF.Duco	Jean-François Duco
JORF	Journal Officiel de la République Française
JP.Sales	Jean-Patrick Sales
LEEM	Les entreprises du médicament <i>Syndicat français des entreprises du médicament</i>
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LOM	Lettre d'orientation ministérielle
ONDAM	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
PFHT	Prix fabricant hors taxes
QALY	Quality Adjusted Life Year <i>Année de vie pondérée par la qualité de vie</i>
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RDCR _{JORF}	Ratio Différentiel coût-résultat calculé en utilisant le prix publié au JORF
RMM	Réserve méthodologique majeure
SEESP	Service d'Evaluation Economique et de Santé Publique
SMR	Service Médical Rendu
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

1 INTRODUCTION

L'évaluation médico-économique (EME) est un outil d'aide à la décision qui permet de comparer plusieurs stratégies thérapeutiques afin de déterminer la plus efficiente. Cette comparaison se fait généralement par l'étude du ratio différentiel cout-résultat (RDCR), qui exprime le rapport entre les coûts et les niveaux d'efficacité des stratégies thérapeutiques évaluées. Cette discipline, que nous détaillerons dans la première partie de cette étude, permet ainsi de choisir entre les différentes alternatives de prise en charge disponibles afin d'optimiser l'allocation des ressources.

En France, cette évaluation est réalisée par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP), l'une des huit commissions de la Haute Autorité de Santé (HAS). La CEESP analyse la validité méthodologique des modèles médico-économiques soumis par les laboratoires pharmaceutiques dans le cadre de l'évaluation de traitements innovants. Les conclusions de la CEESP sont rendues publiques via la publication d'avis d'efficience qui ont pour objectif d'informer le décideur public en vue de la fixation du prix des traitements évalués.

Les principes de détermination du prix des médicaments sont régis par un cadre légal et un cadre conventionnel défini par l'Accord Cadre signé entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le syndicat des entreprises du médicament, le LEEM. Pour certains médicaments l'avis de la CEESP, associé à un ensemble de paramètres (e.g le niveau d'ASMR, le prix des comparateurs, population cible), est pris en compte lors des négociations de prix entre les laboratoires exploitants et le CEPS, comité interministériel chargé de la régulation financière de l'Assurance Maladie et de la fixation du prix des médicaments remboursés par le système de santé.

Jusqu'en mars 2021, un modèle médico-économique devait être déposé à la CEESP uniquement pour les spécialités pour lesquelles les exploitants revendiquaient une ASMR I à III et un chiffre d'affaires toutes taxes comprises égal ou supérieur à 20 millions d'euros en deuxième année de commercialisation. En cas de méthodologie considérée acceptable par la CEESP, illustrée par l'absence de réserve méthodologique majeure (RMM), l'exploitant du médicament évalué avait la garantie d'avoir un prix facial dans le corridor de prix européen, soit un prix égal ou supérieur au prix le plus bas pratiqué dans les 4 pays de référence européen, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni.

En mars 2021, un nouvel accord cadre a été signé et a établi de nouvelles règles pour la négociation du prix des médicaments, révisant notamment le rôle de l'évaluation médico-économique. Parmi les changements actés, les médicaments d'ASMR I à III ont désormais systématiquement accès au corridor de prix européen, indépendamment des conclusions de la CEESP. Par ailleurs, le rôle de l'EME a été étendu à la procédure de fixation de prix accélérée, *fast-track*. Désormais les exploitants souhaitant bénéficier de ce dispositif et revendiquant une ASMR I, II, III ou IV devront démontrer une dominance *versus* le comparateur choisi. Ceux sollicitant une ASMR IV devront démontrer un impact budgétaire négatif en plus de la dominance. Pour tous ces médicaments, indépendamment de leur ASMR, l'avis de la CEESP ne devra pas présenter de RMM ou de très forte incertitude pour pouvoir prétendre à ce *fast-track*. Enfin, le rôle de l'EME a également été étendu à la stabilité de prix. A présent, une stabilité de prix de 5 ans est garantie pour les médicaments ayant une ASMR I à III et dont l'EME ne présente pas de RMM, d'incertitude globale ou un périmètre d'évaluation considéré extrêmement réduit suite à l'évaluation de la CEESP.

Ce remaniement de la prise en compte de l'évaluation médico-économique s'inscrit dans un contexte où se mêlent questionnements autour de l'impact réel de son utilisation dans la détermination du prix des médicaments et souhaits par les autorités nationales d'avoir un système de santé efficient en augmentant l'utilisation de l'EME.

Face à ce constat, l'objectif de ce travail est d'étudier l'impact des évaluations réalisées par la CEESP sur la fixation du prix des médicaments. Pour cela, une analyse rétrospective des évaluations effectuées entre août 2015 et mars 2021 est présentée en partie 3. Elle est suivie en partie 4 d'une analyse de l'impact des nouvelles dispositions de l'accord cadre, en particulier via l'étude des conditions sous lesquelles les médicaments ayant fait l'objet d'un avis CEESP entre 2015 et mars 2021 auraient pu bénéficier d'un *fast-track*.

Enfin, grâce à des entretiens d'experts du système de santé et des analyses exploratoires nous évaluerons les perspectives apportées par ce nouvel accord cadre concernant l'utilisation de l'EME et son impact dans la fixation du prix des médicaments.

2 IMPACT DE L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DANS L'ACCÈS AU MARCHÉ EN FRANCE : ASPECTS THÉORIQUES

2.1 L'évaluation médico-économique, un outil de décision

L'évaluation médico-économique (EME) a pour objectif de comparer différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives afin d'optimiser l'allocation des ressources disponibles. Elle permet de mettre en balance les coûts et les bénéfices cliniques d'une stratégie de soins, d'un produit ou d'une technologie de santé *versus* ses alternatives. Par conséquent l'EME permet de hiérarchiser les interventions et ainsi de déterminer les stratégies les plus efficaces, celles dont le rapport coût/efficacité est le plus faible.

La réalisation d'une EME est conditionnée par la démonstration préalable de l'efficacité clinique de l'intervention ou du produit de santé évalué. Contrairement à l'évaluation du bénéfice clinique qui s'attache principalement au bénéfice individuel du patient, l'EME s'étend à l'ensemble de la population dont les individus non atteints par la pathologie étudiée. L'EME s'attache à documenter l'intérêt collectif et à évaluer, selon la perspective choisie, ce que la société, l'assurance maladie ou l'individu est prêt à déboursier en faveur de la santé [1,2].

Le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR) exprime le résultat d'une EME. Il illustre le rapport entre les coûts et les niveaux d'efficacité de deux stratégies comparées. C'est par l'intermédiaire de la valeur de ce ratio que les interventions pourront être comparées et placées dans un cadran coût-résultat (Figure 1) [3].

Si la nouvelle stratégie est plus chère et moins efficace elle sera dominée, rendant la prise de décision simple pour les autorités compétentes : cette stratégie sera rejetée. A l'opposé, si la nouvelle stratégie est moins chère et plus efficace elle sera dominante [3] et aura toutes les chances d'être adoptée par les autorités compétentes.

La décision à prendre pour les deux autres situations (plus chère, plus efficace ; moins chère, moins efficace) est plus équivoque. Il conviendra au décideur d'arbitrer entre un gain de santé conditionné par un coût plus élevé et une efficacité moindre mais associée à des économies.

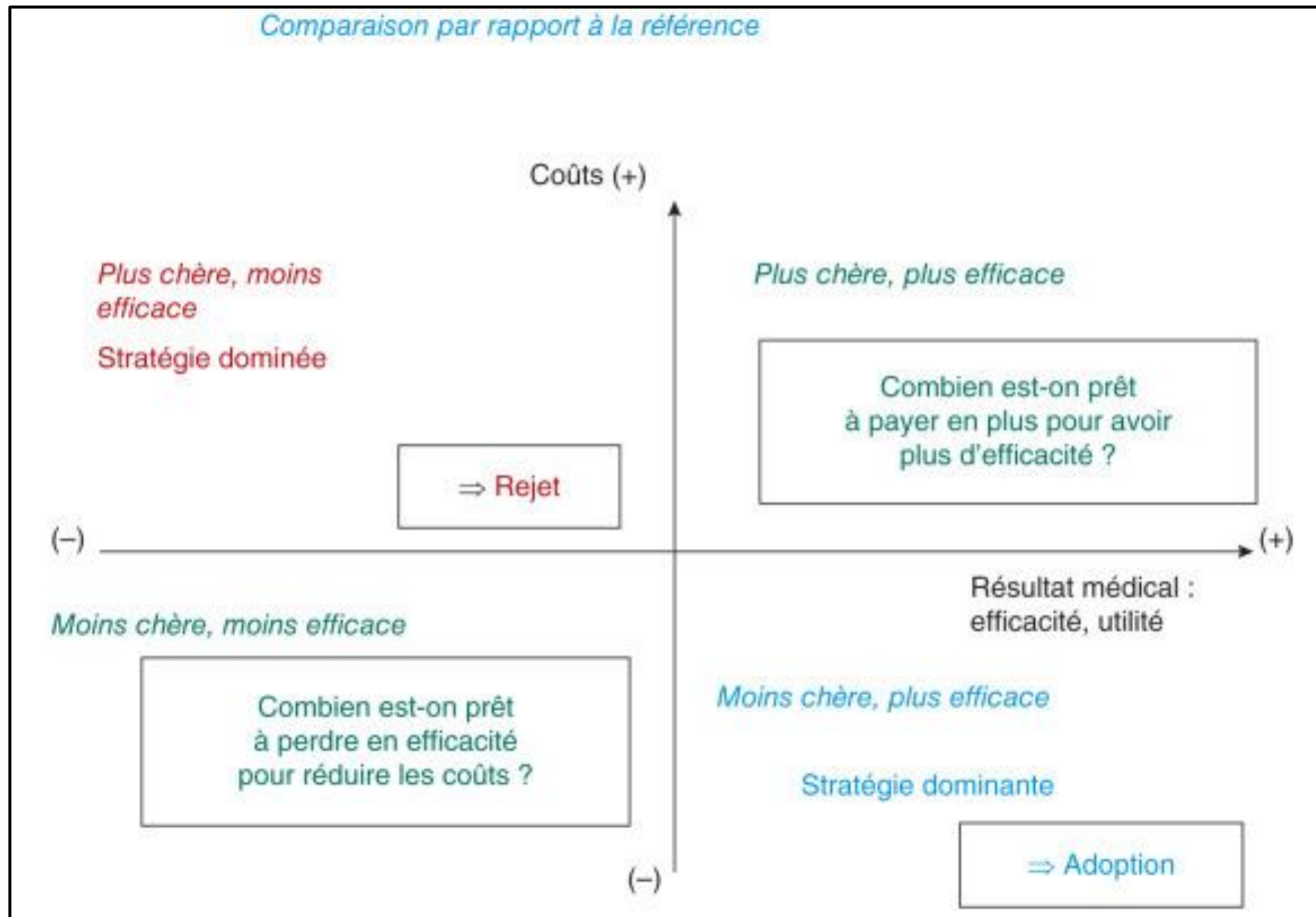


Figure 1 : Cadran coût-résultat

2.1.1 Quatre types d'études médico-économiques

2.1.1.1 L'analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité permet de mettre en regard le coût d'une prise en charge médicale (intervention, produits de santé par exemples) exprimé en unités monétaires à ses conséquences exprimées en unité physiques. Le choix du critère d'efficacité doit être cliniquement pertinent au regard de la pathologie étudiée. Le nombre d'années de vie gagnées ou le nombre d'évènements indésirables évités peuvent par exemple être utilisés comme critère d'efficacité.

2.1.1.2 L'analyse coût-utilité

L'analyse coût-utilité permet de mettre en regard le coût d'une prise en charge médicale (intervention, produits de santé etc.), exprimé en unités monétaires, à ses conséquences exprimées en utilité. Ce type d'analyse s'apparente à l'analyse coût-efficacité mais intègre en plus la notion d'utilité qui représente la préférence des individus vis à vis d'un état de santé. Ainsi le bénéfice de santé est ici exprimé en QALY (*Quality Adjusted Life Year*), notion qui prend en compte le nombre d'années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie pendant ces années. En France, ce type d'étude est à privilégier pour l'évaluation médico-économique des produits de santé [2].

La mesure de l'utilité se fait par l'intermédiaire de questionnaires génériques et permet par la suite d'attribuer un score qui s'étend de 0 (mort) à 1 (parfait état de santé) à un état de santé donné. En France, l'EuroQol – 5 Dimensions – 5 level (EQ-5D-5L) est le questionnaire recommandé pour l'évaluation médico-économique des produits de santé. Des questionnaires spécifiques peuvent également être utilisés. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une fonction de mapping liant le questionnaire choisi aux index d'utilité de l'échelle EQ-5D-5L [2].

2.1.1.3 L'analyse coût-bénéfice et la minimisation des coûts

L'analyse coût-bénéfice permet de mettre en regard le coût d'une prise en charge médicale (intervention, produits de santé par exemples) exprimé en unités monétaires à son bénéfice également exprimé en unité monétaire. Ce type d'étude est particulièrement approprié pour évaluer l'allocation des ressources collectives. De plus, contrairement aux études coût-utilité et coût-bénéfice peu d'étude coût-bénéfice ont été publiés ce qui limite la comparabilité des études [2].

La minimisation des coûts permet de comparer deux interventions de santé ne différant que par leurs coûts. De ce fait, cela implique que les deux stratégies aient une efficacité équivalente. Le résultat d'une étude de minimisation des coûts est exprimé en unité monétaire.

L'utilisation de ces deux méthodes n'est pas recommandée en France pour l'évaluation médico-économique des produits de santé.

2.1.2 Les choix structurants de l'évaluation médico-économique

En pratique l'évaluation médico-économique repose sur un modèle décisionnel qui permet de synthétiser les informations cliniques et économiques à évaluer ainsi que de simplifier des situations complexes.

2.1.2.1 Le choix du modèle

Les deux modèles les plus couramment utilisés en santé sont le modèle de Markov et les arbres de décision.

2.1.2.1.1 *Les arbres de décision*

Les arbres de décision permettent de schématiser les résultats possibles d'une série de choix successifs. On retrouve à l'extrémité de chaque branche les différents choix de résultats en fonction des stratégies de santé comparées. A chaque branche sera attribué un résultat et un coût moyen par patient. Les arbres de décision ne prennent cependant pas en compte la dimension temporelle, ce qui limite leur utilisation pour certaines pathologies comme les cancers (Figure 2).

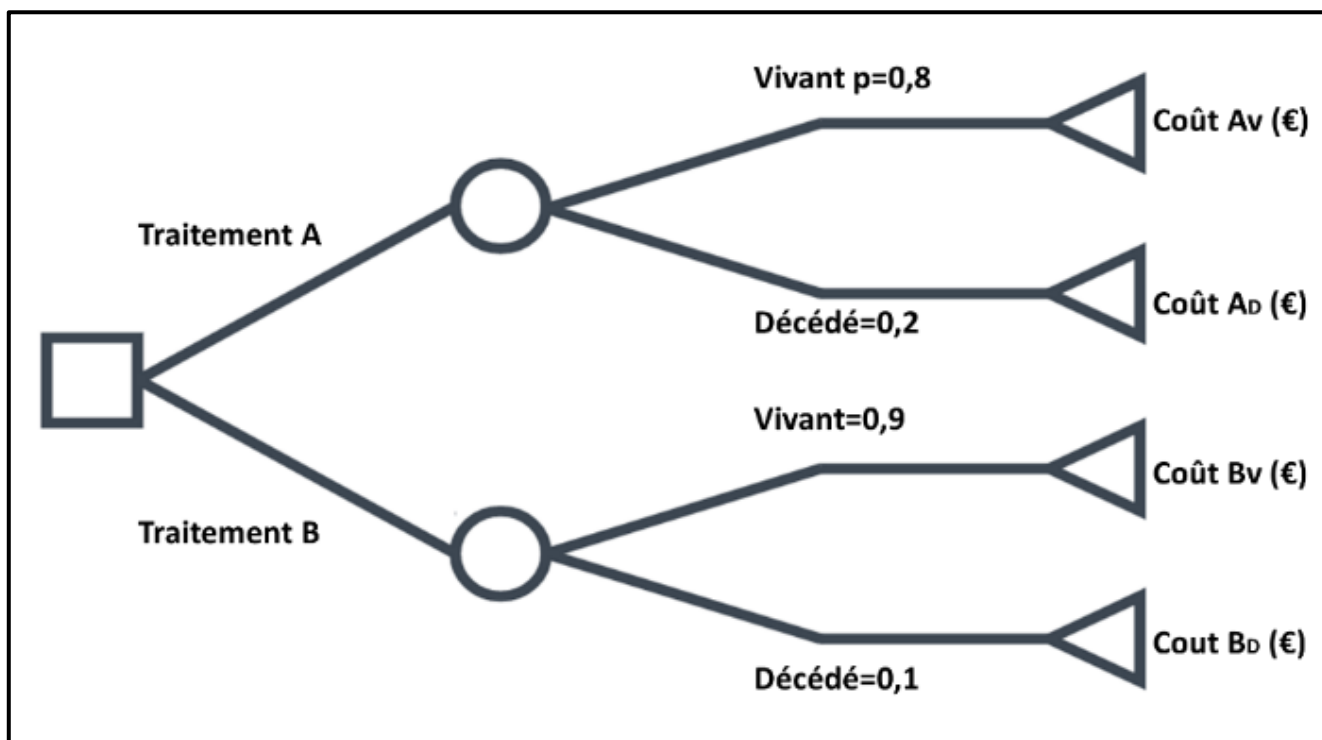


Figure 2 : Arbre de décision

2.1.2.1.2 Le modèle de Markov

Le modèle de Markov permet de représenter graphiquement l'évolution de la répartition des patients d'une cohorte. Cette cohorte est simulée dans chaque état de santé défini au préalable en fonction de la physiopathologie de la maladie étudiée. Ainsi, à chaque cycle chaque patient peut changer d'état de santé ou rester dans son état de santé actuel selon des probabilités définies. Contrairement à l'arbre de décision ce modèle permet d'une part de prendre en compte la dimension temporelle et d'autre part n'impose pas au patient de changer d'état de santé à chaque cycle (Figure 3).

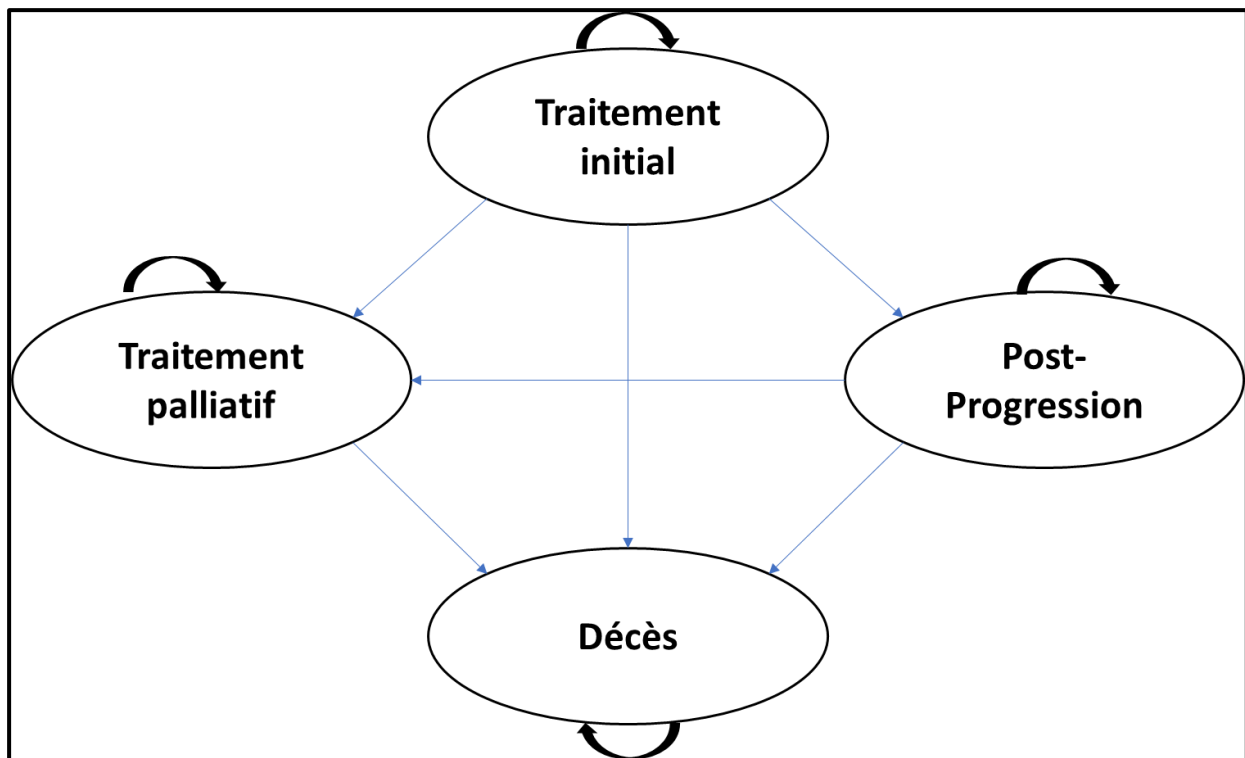


Figure 3 : Schéma modèle de Markov

2.1.2.2 La perspective

La perspective de l'EME désigne le point de vue adopté pour la mesure des coûts et des résultats d'efficacité composant le RDCR. L'EME pourra entre autre être réalisée selon la perspective de l'assurance maladie, de la société, de l'établissement de santé ou encore du patient. Les coûts à intégrer dans le modèle variant d'une perspective à l'autre, il conviendra de définir la perspective choisie avant la mise en place de l'EME.

En France, les EME soumises aux autorités responsables de la prise en charge des prestations de santé ont pour objectif d'éclairer la décision d'allocation des ressources collectives. De ce fait, la perspective collective est recommandée par la Haute-Autorité de Santé (HAS) [2].

2.1.2.3 L'horizon temporel

L'horizon temporel désigne la période pendant laquelle les coûts et les résultats de l'intervention de santé sont pris en compte dans l'évaluation. Le choix de l'horizon temporel se fait en fonction de l'histoire naturelle de la maladie étudiée, de la persistance des coûts et des effets de santé associés à l'intervention de santé [2].

2.1.2.4 La mesure des coûts

La mesure des coûts s'appuie sur l'analyse des coûts de production de l'intervention ce qui impose d'identifier, mesurer et valoriser les ressources consommées.

2.1.2.4.1 Coûts directs

Les coûts directs représentent les coûts des ressources nécessaires à la production des interventions évaluées. Cela comprend par exemple les coûts d'acquisition et d'administration des traitements, les coûts liés à la prise en charge des effets indésirables, les coûts liés à la consommation de soins hospitaliers etc. Selon la perspective retenue, d'autres coûts directs peuvent être pris en compte.

2.1.2.4.2 Coûts indirects

Les coûts indirects comprennent les ressources non disponibles du fait de l'état de santé dégradé ou du décès du patient ce qui les rend difficilement évaluables. Les pertes de ressources concernent généralement des pertes de productivité consécutives à la réduction totale ou partielle de l'activité de production. Ces coûts ne sont pas intégrés dans la perspective collective recommandée par la HAS [2].

2.1.2.4.3 Les coûts intangibles

Les coûts intangibles d'une maladie comprennent les conséquences psychologiques et sociales du patient telles que la détresse et la douleur ressenties par ces derniers. Du fait de la difficulté à les valoriser ils sont peu utilisés.

2.1.2.5 Gestion de l'incertitude

La modélisation médico-économique reposant sur un ensemble de choix et d'hypothèses, il peut exister une part d'incertitude quant au résultat obtenu. Afin d'évaluer cette part d'incertitude, il convient de réaliser des analyses de sensibilité sur les paramètres d'entrée du modèle.

Ces analyses se font généralement selon deux approches : l'approche déterministe univariée et l'approche probabiliste. L'approche déterministe univariée consiste à faire varier la valeur d'un seul paramètre en gardant la valeur de l'ensemble des autres paramètres inchangés. L'approche

probabiliste consiste à attribuer une loi de distribution statistique à chaque paramètre et à faire varier l'ensemble des paramètres simultanément.

La HAS recommande d'effectuer des analyses de sensibilité [2] :

- Sur les choix de modélisation (ex : la structure du modèle, les sources de données utilisées, la méthodologie d'extrapolation);
- Sur les paramètres du modèle (ex : prix revendiqué).

En France, les organismes d'évaluation compétents s'attachent particulièrement à la variabilité des résultats du RDCR en fonction du niveau de prix considéré pour le produit évalué. Il est attendu une variation de grande amplitude du prix revendiqué ou une démonstration de la stabilité de la relation entre la variation de prix et la variation du RDCR [2].

2.2 Place de l'EME dans la détermination du prix en France

2.2.1 Principales étapes de l'accès au marché

L'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est le prérequis nécessaire à tout exploitant pour commercialiser un médicament fabriqué industriellement sur le marché européen. L'évaluation du produit s'appuie sur les essais cliniques réalisés par l'industriel et est réalisée selon des critères scientifiques de qualité et d'efficacité. Le rapport bénéfice/risque du médicament devra être en faveur du médicament et au moins équivalent aux produits déjà sur le marché.

La procédure centralisée, unique pour l'ensemble des pays européens est définie par le règlement CE n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil [4] et représente actuellement la procédure majoritairement utilisée. Dans ce cadre, l'*European Medicines Agency* (EMA) est en charge de l'évaluation. Cette procédure est obligatoire pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, les médicaments destinés au traitement du virus de l'immunodéficience humaine, des maladies virales ou des cancers. S'il ne souhaite pas recourir à cette procédure et que son médicament n'entre pas dans le caractère obligatoire de la procédure, un laboratoire pharmaceutique pourra avoir une mise sur le marché grâce à une des procédures suivantes : la procédure nationale, la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle.

La place dans la stratégie thérapeutique, les conditions de prise en charge par le système de santé et le prix des médicaments relèvent ensuite de la souveraineté de chaque Etat européen et sont déterminés par les institutions destinées à cet effet. En vue d'une mise sur le marché sur le territoire français, une spécialité ayant eu une AMM sera donc ensuite évaluée par les autorités compétentes en France.

En France, seuls les médicaments pris en charge partiellement ou en totalité par l'Assurance Maladie font l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS qui dispose de 90 jours pour réaliser son évaluation [5].

Celle-ci a pour mission de rendre un avis scientifique, pour chaque indication ayant une AMM de la spécialité commercialisée, en s'appuyant sur les données cliniques disponibles. Cette évaluation sera prise en compte dans la détermination du taux de remboursement et la fixation

du prix, respectivement via l'appréciation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Le SMR peut être qualifié dans l'avis de la CT d'insuffisant, faible, modéré, important. Selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, l'évaluation du SMR d'un médicament s'appuie sur 5 critères [6] :

- L'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- La place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- Le caractère préventif, curatif, symptomatique de la spécialité ;
- Son intérêt de santé publique.

Ainsi, seuls les médicaments ayant un SMR suffisant (faible, modéré, important) pourront faire l'objet d'une prise en charge par l'Assurance Maladie.

L'ASMR est une appréciation du progrès apporté par le médicament par rapport aux alternatives déjà sur le marché et est qualifiée selon 5 niveaux :

- ASMR I – progrès thérapeutique majeur ;
- ASMR II – progrès thérapeutique important ;
- ASMR III – progrès thérapeutique modéré ;
- ASMR IV – progrès thérapeutique mineur ;
- ASMR V – progrès thérapeutique inexistant .

Contrairement aux critères d'évaluation du SMR, les critères d'évaluation de l'ASMR ne sont pas définis réglementairement. Dans sa doctrine, la HAS mentionne les critères pris en compte dans l'appréciation de l'ASMR [7] :

- La qualité de la démonstration du progrès apporté par le médicament comprenant entre autres le choix des comparateurs, la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation entre la population incluse et celle de l'indication et la pertinence du critère de jugement ;
- La quantité d'effet supplémentaire apportée par le médicament par rapport aux comparateurs en termes d'efficacité, qualité de vie ou tolérance ;

- La pertinence clinique de l'effet supplémentaire par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;
- Le besoin médical.

Le niveau d'ASMR apprécié par la CT est un déterminant clé dans la conduite des négociations de prix par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

2.2.2 La place de l'évaluation médico-économique en France

2.2.2.1 La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique, une commission de la Haute Autorité de Santé au centre de l'évaluation des modèles médico-économiques en France

2.2.2.1.1 Les missions de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

Créée en 2008, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) a vu ses missions précisées et confirmées par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2012. Dès lors, il lui a été conféré un statut réglementaire concernant les avis d'efficience. Elle contribue à la prise en compte de « l'intérêt pour la société d'une stratégie ou d'un produit dans les décisions les concernant dans la fixation du prix et de leur remboursement ». Pour remplir cet objectif, elle s'appuie sur les travaux du Service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP)[8].

La CEESP est en charge de trois missions principales définies par la loi [9,10] :

- La réalisation de recommandations en santé publique sur la qualité de prise en charge sanitaire de la population mais également sur la qualité, l'efficacité et l'efficience d'actions ou de programmes de santé publique, particulièrement dans le cadre des actions de dépistage et de prévention.
- L'élaboration des rapports d'évaluation technologique/économique, ces rapports ayant pour objectif de comparer l'efficience des stratégies thérapeutiques dans une prise en charge donnée.
- La production d'avis d'efficience à l'intention du CEPS selon des conditions définies par la loi. Pour cela, la CEESP émet un avis sur le rapport coût/efficacité et donc l'efficience prévisible de la spécialité. Afin de remplir cet objectif, le SEESP et la CEESP s'appuient à la fois sur l'analyse comparée de la spécialité évaluée et de ses

alternatives thérapeutiques ainsi que sur le guide méthodologique pour l'évaluation médico-économique [2]. L'évaluation réalisée par la CEESP est principalement une évaluation méthodologique du modèle médico-économique.

2.2.2.1.2 La composition de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

La commission est composée de 35 membres parmi lesquels [11] ;

- 22 membres titulaires nommés par le Collège de la HAS et ayant une voix délibérative ;
- 7 membres suppléants assistant aux séances et ayant une voix consultative, 6 d'entre eux nommés par décision du collège de la HAS ;
- 6 membres ayant une voix consultative parmi lesquels 3 membres de droit, le directeur de la sécurité sociale, le directeur général de la santé, le directeur général de l'offre de soins ou leurs représentants et les directeurs de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole et de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) ou leurs représentants.

Les vingt-deux membres titulaires sont nommés pour un mandat de 3 ans, renouvelable deux fois. Vingt de ces membres sont choisis principalement en raison de leur qualification dans le domaine de la santé, de l'évaluation économique et de la santé publique. Ainsi, on retrouve au sein de la CEESP des professionnels issus de divers horizons : économistes, cliniciens, épidémiologistes, spécialistes en santé publique, en sciences humaines et sociales. Les deux membres qui complètent la commission sont choisis parmi les adhérents d'une association agréée de malades et d'usagers du système de santé. L'ensemble des membres sont soumis aux règles de déontologie et de déclarations de liens d'intérêt de la HAS. Ainsi, la diversité des membres de la CEESP confère à cette commission un caractère pluridisciplinaire nécessaire à la bonne réalisation de ses missions.

En plus des membres permanents siégeant à la commission, toute personne compétente dont la contribution est jugée utile, par exemple des collaborateurs externes, peut assister à la commission et avoir une voix consultative.

2.2.2.1.3 Bilan d'activité 2020 de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

En 2020, le SEESP a enregistré 75 demandes dont 52 concernaient des médicaments. Cette même année 24 avis d'efficience ont été adoptés par la CEESP parmi lesquels 22 concernaient des médicaments et 2 des dispositifs médicaux. Douze (50%) évaluations ont été réalisées dans le cadre d'une primo-inscription, 11 dans le cadre d'une extension d'indication et 1 dans le cadre d'une réévaluation [12].

Concernant l'évaluation attribuée par la CEESP à ces 24 spécialités, 6 d'entre elles avaient des réserves méthodologiques majeures (RMM), 16 avaient au maximum des réserves méthodologiques importantes et une spécialité avait au maximum des réserves méthodologiques mineures, aucun dossier n'a été déposé pour un produit de santé. Enfin, les RDCR des 17 avis n'ayant pas fait l'objet de réserves majeures étaient compris entre 12 812 €/QALY et 945 278 €/QALY [12].

Le délai moyen d'instruction des dossiers a été de 161 jours [12].

Enfin, la CEESP a également publié en 2019 deux recommandations de santé publique, un document d'information et 4 notes de cadrage [12].

2.2.2.2 Les médicaments innovants et coûteux : cibles des évaluations médico-économiques

En France l'évaluation médico-économique ne concerne que les produits de santé pour lesquels le laboratoire exploitant revendique une ASMR (ou amélioration du service attendu, dans le cas des dispositifs médicaux) de niveau I, II ou III ainsi qu'un impact significatif sur les dépenses de santé de l'Assurance Maladie. En 2013, le Collège de la HAS, par la décision n°2013.0111/DC/SEESP, a fixé cet impact significatif à un chiffre d'affaire égal ou supérieur à 20 millions d'euros annuel toutes taxes comprises en 2^{ème} année pleine de commercialisation [13].

2.2.3 Fixation du prix des médicaments

2.2.3.1 Le Comité Economique des Produits de Santé, un organisme interministériel au centre de la fixation du prix des produits de santé en France

2.2.3.1.1 Les missions du Comité Economique des Produits de Santé

Le Comité économique des produits de santé créée en 1993 est un organisme interministériel sous l'autorité du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale et du ministre chargé de l'économie. Il est en charge de la fixation des prix des produits de santé remboursés par l'assurance maladie, médicaments et dispositifs médicaux à usage individuel inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables. De ce fait, il fixe :

- Le prix fabricant hors taxes (PFHT) des médicaments inscrits sur la liste de la sécurité sociale ;
- Le tarif de responsabilité des médicaments de la liste en sus ;
- Le prix de vente des médicaments de rétrocession.

Cette mission lui confère un premier rôle de garant de l'élaboration de la politique économique des produits de santé et un second dans le suivi périodique des dépenses afin de s'assurer que celles-ci sont compatibles avec le respect de l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM).

Afin de fixer le prix des spécialités pharmaceutiques, le CEPS s'appuie sur la lettre d'orientation ministérielle, le code de la sécurité sociale et l'accord-cadre conclu avec le syndicat français des entreprises du médicaments (LEEM).

En outre, le CEPS contribue également au bon usage des médicaments. Pour cela, il est signataire de la charte sur la visite médicale, et peut par exemple mettre en œuvre des sanctions en cas de non-respect de celle-ci.

2.2.3.1.2 La composition du Comité Economique des Produits de Santé

Le CEPS se compose :

- D'un président ;
- Deux vice-présidents, l'un pour la section médicament et le second pour la section dispositifs médicaux ;

- Des membres représentant :
 - La Direction Générale de la Santé ;
 - La Direction de la Sécurité Sociale ;
 - La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes ;
 - La Direction générale des entreprises ;
- Des membres des caisses d'assurance maladie obligatoires et complémentaires :
 - Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés ;
 - Régime Social des Indépendants ;
 - Mutualité Sociale Agricole ;
 - Union Nationale des Complémentaires Santé.

Des représentants de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) ainsi que de la Direction générale de la recherche (DGR) participent également au comité mais n'ont qu'une voix consultative.

L'ensemble des membres du comité sont assujettis à un code de déontologie et transparence et sont dans l'obligation de réaliser une déclaration publique d'intérêts. Les obligations auxquelles sont soumis les membres ont été renforcées par la loi du 29 décembre 2011 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire.

2.2.3.2 Une fixation du prix régit par la loi mais qui laisse aussi la place au conventionnel

De 1948 aux années 1980, le prix des médicaments en France était administré unilatéralement par l'Etat. Cette mainmise de l'état sur la fixation du prix avait pour objectif d'établir un équilibre entre les obligations de santé publique, de finance publique et de développement industriel. Le prix étant alors fixé selon les coûts de recherche et développement et les coûts de production. Cette fixation unilatérale des prix s'est tout de même avérée incapable de compenser la croissance des dépenses de santé [14].

Dans les années 1990, cette administration unilatérale des prix a été abandonnée au profit de la négociation par le CEPS pour les médicaments pris en charge par la collectivité, les médicaments dispensés en ville, les médicaments dispensés à l'hôpital et inscrits sur la liste en

sus et les médicaments rétrocédés par les pharmacies à usage intérieur. Le prix négocié entre l'industriel et le comité est ensuite publié au Journal Officiel de la République Française (JORF).

L'ensemble de ces négociations sont régies par la loi, la lettre d'orientation ministérielle et l'accord-cadre signé entre le CEPS et LEEM.

Le prix des médicaments non pris charge par l'assurance maladie quant à lui est fixé librement par le laboratoire exploitant.

Concernant les médicaments intégrés dans les groupes homogènes de séjours (GHS), ils sont financés depuis 2004 par la tarification à l'activité. Ils font l'objet de négociation entre les laboratoires et les établissements de santé. En effet, dans chaque établissement ou groupement d'établissements hospitaliers, des appels d'offres sont mis en place selon le code des marchés publics.

2.2.3.2.1 Le cadre légal

Ainsi, selon l'article L-162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale, le prix de vente des médicaments remboursés par l'assurance maladie est fixé par convention entre les industriels et le CEPS sauf en cas d'opposition des ministres qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de 15 jours après la décision du CEPS [15]. Le CEPS contribue ainsi à l'élaboration de la politique du médicament.

Le délai réglementaire prévu pour la fixation du prix a été fixé à 90 jours portant le délai complet d'accès au marché à 180 jours comme mentionné dans la directive européenne 89/195/CEE.

2.2.3.2.2 Lettre d'orientation ministérielle de 2021

La lettre d'orientation ministérielle (LOM) est signée par les ministres de tutelle, soient le ministre des finances et des comptes publics, le ministre de l'économie, de l'industrie du numérique et des affaires sociales ainsi que le ministre de la santé et est adressée au Président du CEPS.

Par l'intermédiaire de cette lettre le gouvernement donne des consignes au Président du CEPS pour orienter les négociations de fixation des prix des produits de santé afin de respecter l'ONDAM voté dans la LFSS de l'année $n+1$. Cette lettre concerne à la fois les médicaments et les dispositifs médicaux.

La dernière LOM, à l'intention de l'actuel président du CEPS Philippe Bouyoux, date du 19 février 2021. La nécessité de maintenir l'attractivité de la France, de faciliter l'accès aux traitements innovants, de maîtriser les dépenses de santé et d'avoir un système de santé français efficient y sont réaffirmés.

Dans cette intention de rendre le système de santé efficient, les ministres préconisent que la fixation du prix des thérapies innovantes s'appuie sur les avis d'efficience, ainsi « *il sera d'autant plus important de prendre en compte les conditions d'efficience des produits, voire l'efficience plus large des parcours de soins dans lesquels ils s'inscrivent* ». Cette recommandation place donc l'EME comme un levier dans la fixation du prix [16].

2.2.3.2.3 Un cadre conventionnel défini par l'Accord Cadre

Signé pour la première fois en 1984, l'accord cadre est un accord signé entre le LEEM, représentant des industriels du médicament et le CEPS. Il a pour objectif de régler les relations entre le CEPS et les industriels du médicament afin de maintenir la transparence des rapports entre les deux parties.

Jusqu'en mars 2021, le rôle de l'EME était restreint à l'accès au corridor de prix européen, soit à un prix au moins égal au prix le plus bas parmi les quatre principaux marchés européens comparables (Allemagne, Espagne, Grande-Bretagne et Italie). Afin qu'un médicament bénéficie d'un PFHT publié au JORF dans le corridor de prix européen, le modèle médico-économique ne devait pas présenter de RMM [17].

Le dernier accord cadre publié le 5 mars 2021 a modifié la place de EME. Désormais, les spécialités d'ASMR I à III dont les modèles ne présentent pas de RMM, d'« incertitude globale très forte » ou un périmètre d'évaluation réduit pourront bénéficier d'une garantie de prix de 5 ans. De plus, pour ces mêmes spécialités l'accès au corridor de prix européen est désormais systématique et non plus conditionné par la présence de RMM. En revanche, les produits d'ASMR IV démontrant une dominance en termes d'efficience peuvent désormais bénéficier d'un prix dans le corridor de prix européen en l'absence de RMM et d'incertitude globale très forte. Enfin, la procédure accélérée de fixation du prix, *fast-track*, est désormais conditionnée pour les médicaments d'ASMR I à IV par les résultats de l'évaluation du modèle médico-économique par la CEESP. Ainsi, les médicaments d'ASMR compris entre I et III qui démontreraient une dominance versus le comparateur choisi et une absence d'« incertitude globale très forte » pourront bénéficier de ce *fast-track*. Il en est de même pour les spécialités

d'ASMR IV qui démontreraient en plus de ces critères un impact budgétaire négatif. Cette procédure « dans le cas où il (le CEPS) accepte » permettra, pour les médicaments concernés, la signature d'un avenant conventionnel de prix avec le président du CEPS dans un délai maximal de 15 jours après le dépôt de la note d'information économique [18].

2.2.3.3 Les règles de fixation du prix des produits de santé

Selon l'article L-162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale, la fixation du prix public des médicaments dépend à la fois [15] :

- De l'ASMR ;
- Des résultats l'EME le cas échéant ;
- Du prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
- Des volumes de vente prévus ou constatés ;
- Des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

L'ASMR des médicaments à même visée thérapeutique et des conditions prévisibles d'utilisation sont déterminés dans l'avis de la CT. La CT renseigne donc le CEPS sur la plus-value apportée par le médicament par rapport à ses comparateurs.

Afin d'être pris en charge par l'assurance maladie, les médicaments d'ASMR IV doivent permettre à la collectivité de faire des économies. Le prix négocié ne devra donc pas entraîner de dépenses supplémentaires.

Comme les spécialités d'ASMR I à III, les médicaments d'ASMR IV pourront également bénéficier d'un prix dans le corridor de prix européen mais uniquement si le modèle médico-économique démontre que le produit est dominant au prix revendiqué par le laboratoire en l'absence de RMM, d'incertitude forte et de restriction du périmètre d'évaluation restreint par rapport à la demande de remboursement.

La LFSS de 2017 a ajouté des critères supplémentaires pouvant être pris en compte par le CEPS pour la fixation du prix [19]:

- Ancienneté de la spécialité ou des médicaments à même visée thérapeutique ;
- Fin des droits de propriété intellectuelle ;
- Prix d'achat constaté de la spécialité et des médicaments à même visée thérapeutique ;
- Prix net de référence des médicaments à même visée thérapeutique ;
- Coût net du traitement médicamenteux lorsque la spécialité concernée est utilisée concomitamment ou séquentiellement avec d'autres médicaments.

2.2.3.4 Prix facial et prix net : quelles différences ?

Les médicaments les plus innovants et donc *a fortiori* onéreux peuvent faire l'objet de remises appliquées au PFHT ce qui crée une discordance entre le PFHT publié au JORF et le prix réellement financé par l'AM. Une distinction sera alors faite entre le PFHT avant remise également appelé prix facial, prix européen, prix liste ou prix public et le prix net, soit le PFHT après soustraction des remises, prix réellement soutenu par l'Assurance Maladie. Cette procédure permet de dissocier la fixation du prix et la régulation de la dépense pour le système de santé français.

La fixation du prix net s'appuie sur des critères législatifs parmi lesquels le prix net des comparateurs, connus uniquement par le CEPS et les laboratoires commercialisant chaque comparateur [15]. Il se définit par l'application de remises sur le prix européen. Ces remises font l'objet de la rédaction de clauses contractuelles pour chaque produit. Les remises peuvent être de différents types [20] :

- Les remises à la première boîte. A chaque boîte vendue, le laboratoire exploitant devra se soumettre à réaliser une remise à l'assurance maladie selon des termes définis par contrat avec le CEPS ;
- Les clauses volumes. Le laboratoire exploitant devra dans ce cas se soumettre à rembourser une part de son chiffre d'affaires après définition avec le CEPS d'un volume de ventes attendu selon la population cible établie ;
- Les clauses de coût de traitement journalier, posologie ou de durée de traitement : ces clauses « *n'ont pas vocation à se déclencher si la situation prise pour référence est bien le reflet de la vie réelle* ». Elles nécessitent en plus du nombre d'unités vendues le

recueil de données supplémentaires telles que *a minima* le nombre de patients traités ou en initiation de traitement. Ainsi, l'accord de prix y étant lié devra expliciter les modalités et le calendrier de recueil des informations complémentaires nécessaires.

- Les clauses de bon usage. Elles s'appuient soit sur un plafond de dépenses annuelles au-delà duquel l'entreprise devra rembourser l'intégralité des unités supplémentaires vendues soit sur le recueil d'une information relative au patient traité. Les modalités de recueil des informations devront être stipulées dans l'accord signé entre le CEPS et le laboratoire exploitant ;
- Les clauses de capping ou du financement forfaitaire. Elles désignent un reversement de 100% du chiffre d'affaires au-delà d'un montant fixé dans le contrat liant les deux parties ;
- Les clauses de performance ou de résultats. Un montant de remise repose sur un résultat clinique individuel ce qui impose un recueil de données.

L'ensemble de ces contrats de remises visent à réduire les dépenses réelles de l'assurance maladie. Du fait de leur caractère confidentiel, seuls l'exploitant de la spécialité et le comité ont connaissance du prix net.

L'existence de deux prix différents, prix net et prix facial, n'est pas une spécificité française. Cependant, comme en France, les accords entre les laboratoires exploitants et les agences de régulation des prix sont confidentiels à l'étranger. De ce fait, lors de la fixation du prix par référencement le CEPS s'appuie sur des prix faciaux.

2.3 Questionnements et débats autour de l'intérêt de l'évaluation médico-économique pour la prise de décision en France

Bien que les vaccins fassent l'objet d'une EME en France par le Comité Technique des Vaccinations (CTV) depuis 1997, l'utilisation des EME n'a été étendue aux autres produits de santé, médicaments et dispositifs médicaux que quinze ans plus tard par le décret n°2012-1116 [21].

Cependant, bien que définie par la loi et par l'accord conventionnel liant les entreprises du médicament et le CEPS, neuf ans après la mise en place des avis d'efficience en France, l'utilisation qui est faite de l'EME est toujours questionnée.

Publié en 2015, le rapport Polton questionnait déjà la réelle place de l'EME dans le système de santé et la méthode d'évaluation utilisée par la CEESP. Dans ce sens, le rapporteur estimait que l'EME telle que menée jusqu'alors ne permettait de répondre à la question de l'efficience que de manière imparfaite. En effet, la notification d'une RMM dans près d'un tiers des avis et sans proposition d'alternatives empêchait de prendre en compte l'efficience. Ainsi un grand nombre d'avis d'efficience contenait un RDCR non évaluable [22].

Le rapport fait également état d'un questionnement autour de la légitimité de l'EME. L'EME est imparfaite et résulte de choix décisionnels pouvant être à l'origine d'une incertitude. L'auteur mentionne des propositions faites par le LEEM qui, considérant la modélisation sujette à trop d'incertitudes, préconisait qu'elle ne soit utilisée qu'en post-inscription.

Cette remise en question de l'EME existe également au sein des institutions. Ainsi ce rapport fait état des difficultés du CEPS à s'approprier des avis de la CEESP. L'auteur regrette également l'utilisation d'un vocabulaire parfois trop spécifique à l'EME dans l'évaluation de la CEESP et donc non accessible aux acteurs. Les conclusions font regretter une absence de collaboration étroite entre la CEESP et le CEPS et/ou la présence d'une compétence économique au sein du CEPS qui pourrait permettre de tirer tous les enseignements de ces avis. L'accord cadre publié en 2015 prévoit la possibilité pour le laboratoire de pouvoir transmettre son modèle médico-économique modifiable au CEPS ou au comité de le réclamer [17]. Cette absence de compétence spécifique en médico-économie au sein du comité pourrait donc être préjudiciable pour l'utilisation de l'EME.

Cinq ans plus tard, la place de l'EME en France est encore remaniée. Dans ce sens, le nouvel accord cadre publié en 2021 lui accorde une nouvelle place pouvant être qualifiée de plus

stratégique, notamment par la mesure de *fast-track*. Par cette mesure l'EME pourrait bénéficier d'une utilisation précoce et stratégique afin d'accélérer les délais d'accès au marché. La requalification de la place de l'EME et de son positionnement dans une dimension stratégique dans l'accord cadre reflète la nécessité de trouver à cette discipline la place qu'elle mérite, afin de pouvoir en tirer tous les bénéfices.

Toutes ces notions soulèvent plusieurs questionnements : de quelle manière les avis CEESP ont-ils été utilisés dans la détermination du prix des médicaments par le CEPS jusqu'à la publication récente de ce nouvel accord cadre ? Sous quelles conditions ces spécialités auraient pu bénéficier de la nouvelle mesure de Fast-Track proposée dans l'accord-cadre de 2021 ?

Pour répondre à ces interrogations, nous décrirons en premier lieu l'utilisation en pratique réelle, jusqu'à l'accord cadre de 2021, des avis CEESP dans la fixation du prix facial ainsi que l'application des principes légaux et conventionnels liés aux résultats de l'EME. Nous étudierons ensuite les conditions qui auraient permis aux industriels de bénéficier d'une procédure accélérée de fixation du prix si celle-ci avait été mise en place dès 2015.

3 IMPACT DE L'EME DANS LA FIXATION DU PRIX DES MEDICAMENTS

3.1 Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'évaluation du modèle médico-économique évaluée par la CEESP sur les décisions du CEPS. L'analyse portera sur les éléments suivants :

- La relation entre le délai de fixation du prix et la présence RMM ;
- La relation entre le délai de fixation du prix et le(s) RDCR validé(s) par la CEESP ;
- La relation entre l'accès au corridor européen et la présence de RMM ;
- La relation entre l'accès au corridor européen et le(s) RDCR validé(s) par la CEESP ;
- La relation entre le taux de réduction du prix revendiqué et la présence de RMM ;
- La relation entre le taux de réduction du prix revendiqué et le(s) RDCR validé(s) par la CEESP.

3.2 Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée à partir des avis CEESP publiés entre août 2015 et mars 2021. Cette analyse concerne les spécialités ayant bénéficié d'une ASMR I à III (voire IV), selon certaines conditions, lors de l'évaluation par la CT.

3.2.1 Identification des spécialités

Les médicaments inclus dans l'analyse ont été identifiés via la base de données (BDD) Prismaccess® gérée par le cabinet de conseil Prioritis. Elle compile l'ensemble des décisions d'évaluation des produits de santé prises par les autorités de santé françaises.

L'extraction comprenait l'ensemble des spécialités ayant fait l'objet d'une primo inscription et d'un avis d'efficience entre août 2015 et mars 2021 (Annexe 1).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Primo-inscription ;
- Un seul avis d'efficience évalué par la CEESP lors de la primo-inscription ;
- SMR suffisant (important, modéré, faible) ;
- ASMR I à III ;
- Les médicaments ayant une ASMR IV *versus* un médicament d'ASMR III ;
- Publication du prix au JORF avant mars 2021.

Les critères d'ASMR choisis permettent de ne considérer que les médicaments pour lesquels les conclusions de la CEESP ont pu être utilisées par le CEPS avant le nouvel accord-cadre de 2021 (§2.2.3.2 et §2.2.3.3).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- SMR insuffisant ;
- Médicament ayant une ASMR IV *versus* un médicament d'ASMR IV ou V ;
- ASMR V ;
- Extension d'indication ;
- Soumission et évaluation par la CEESP de plusieurs modèles lors de la primo-inscription ;
- Evaluation par la CT d'une ou plusieurs extension(s) d'indication(s) avant la publication du premier prix au JORF ;
- Evaluation par la CEESP d'une ou plusieurs extension(s) d'indication(s) avant la publication du premier prix au JORF.

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été choisis de sorte à restreindre l'analyse aux médicaments en primo-inscription avec un seul avis d'efficacité et ainsi limiter la multiplication des facteurs influant la fixation du prix (ex : variation de la population cible, SMR/ASMR de l'extension d'indication etc.).

3.2.2 Variables recueillies

3.2.2.1 Prix

Les dates de publication de l'ensemble des prix recensés ont été recueillies.

3.2.2.1.1 *Le prix du corridor européen*

Les prix publiés dans les pays du corridor européen (i.e. le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne) ont été extraits à partir de PricentricOne[®]. Il s'agit d'une BDD développée par le cabinet de conseil Eversana reportant les prix des spécialités pharmaceutiques dans chaque pays inclus dans la BDD. Pour cela elle s'appuie sur des sources spécifiques à chaque Etat. Pour l'ensemble des pays, le prix recueilli était le *manufacture price* qui est l'équivalent du PFHT.

Concernant l'Italie, Eversana s'appuie sur *Codifa*, une BDD italienne à destination des professionnels de santé et des entreprises pharmaceutiques. Elle fournit l'ensemble des

informations concernant les produits de santé commercialisés en Italie en s'appuyant pour cela sur des sources officielles telles que *l'Italian Medicines Agency*, l'EMA et la *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, l'équivalent du JORF [23].

Concernant l'Allemagne, Eversana s'appuie sur *Lauer Taxe*, une BDD contenant l'ensemble des informations sur les produits de santé commercialisés en Allemagne.

Concernant l'Espagne, Eversana s'appuie sur *BOT plus*, une BDD développée par le Conseil général des pharmaciens espagnols, *Consejo General de Colegios Farmacéutico* [24].

Enfin pour le Royaume-Uni, Eversana s'appuie sur le *National Health Service Business Services Authorities*.

La date d'extraction dans ces 4 pays a été déterminée en soustrayant à la date de publication du prix au JORF la durée nécessaire à la signature de l'avenant conventionnel de prix, entre le CEPS et le laboratoire exploitant, et la publication du prix au JORF. Les délais applicables aux médicaments commercialisés en ville sont décrits avec plus de précision dans les rapports d'activité du CEPS. Ils ont donc également été utilisés pour les médicaments commercialisés uniquement à l'hôpital. Ces délais variaient selon les années :

- 101 jours en 2015 [25] ;
- 91 jours en 2016 [26] ;
- 74 jours en 2017 [27] ;
- 62 jours en 2018 [28] ;
- 78 jours en 2019 [20] .

Les rapports d'activité du CEPS pour les années 2020 et 2021 n'étaient pas disponibles au moment de l'analyse, le délai de 2019 a aussi été appliqué pour ces deux années.

Enfin, lorsque plusieurs conditionnements étaient disponibles, le prix extrait était celui d'un conditionnement commun à tous les pays. Le cas échéant, le prix a pu être calculé pour correspondre au conditionnement sélectionné selon la méthode de fixation de prix appliqué pour chaque produit : linéarité selon le dosage ou prix constant indépendamment du dosage.

3.2.2.1.2 Le prix du médicament en France

Le premier PFHT publié au JORF pour chaque spécialité a été recueilli sur la Base des médicaments et Informations Tarifaire (BdM_IT) [29]. Il s'agit d'une plateforme qui recense l'ensemble des prix publiés au JORF. Le prix recueilli était le premier prix publié au JORF.

Lorsque plusieurs conditionnements ont été mis sur le marché simultanément, le conditionnement choisi était le même que celui choisi pour le corridor de prix européen. Le cas échéant, le prix a pu être calculé pour correspondre au conditionnement sélectionné selon la méthode de fixation de prix appliqué pour chaque produit : linéarité selon le dosage ou prix constant indépendamment du dosage.

3.2.2.1.3 *Le prix revendiqué par le laboratoire*

En premier lieu, l'hypothèse a été faite que le prix utilisé dans le modèle médico-économique était le prix revendiqué par le laboratoire auprès du CEPS.

Quatre méthodes pouvaient être utilisées successivement pour estimer le prix revendiqué par l'industriel :

- Méthode 1 : extraction du prix revendiqué dans l'avis CEESP ;
- Méthode 2 : utilisation de l'équation exprimant la variation du RDCR en fonction du prix d'acquisition du médicament (Figure 4) ;
- Méthode 3 : système mathématique à deux inconnues (Figure 5) ;
- Méthode 4 : indemnité post-Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

La méthode $n+1$ a été utilisée lorsque la méthode n n'était pas utilisable (Figure 6). Les méthodes ont été hiérarchisées ainsi afin d'utiliser préférentiellement les données disponibles dans les avis CEESP.

Concernant la méthode 2, elle a été utilisée pour les médicaments dans lesquels l'expression linéaire du RDCR en fonction du coût d'acquisition était disponible. Dans ces cas, la variable x a été remplacée par la valeur du RDCR validé par la CEESP correspondante. Ensuite, l'équation a été résolue, permettant ainsi de déterminer le coût d'acquisition revendiqué par l'exploitant.

$$y = A * x - B$$

Avec

- y , la valeur du RDCR (€/QALY)*
- x , le prix d'acquisition revendiqué par l'exploitant
- A et B des constantes de l'équation

Figure 4 : Méthode 2 - Equation type exprimant la variation du RDCR en fonction du prix d'acquisition du médicament

Avec :

- x = coût d'acquisition de la stratégie évaluée pendant la durée d'utilisation dans le modèle
- y = coûts annexes liés à la stratégie évaluée (effets indésirables, suivi, hospitalisation etc.)
- $\pm \frac{v}{100}$: pourcentage de variation du prix d'acquisition
- $\Delta QALY_{tot}$: Différentiel des QALY entre les deux stratégies
- $C_{totcomparateur}$: Coût total du comparateur, soit la somme du coût d'acquisition et des couts annexes (effets indésirables, suivi, hospitalisation etc.)
- $RDCR_{ref}$: Ratio différentiel cout-résultat de l'analyse de référence
- $RDCR_{asd}$: Ratio différentiel cout-résultat de l'analyse de sensibilité déterministe

$$RDCR_{ref} = \frac{(x + y) - C_{totcomparateur}}{\Delta QALY_{tot}}$$

$$RDCR_{ref} \times \Delta QALY_{tot} = (x + y) - C_{totcomparateur}$$

$$(RDCR_{ref} \times \Delta QALY_{tot}) + C_{totcomparateur} = x + y$$

$$y = (RDCR_{ref} \times \Delta QALY_{tot}) + C_{totcomparateur} - x$$

$$RDCR_{asd} = \frac{\left(x \times \left(1 \pm \frac{v}{100}\right) + y\right) - C_{totcomparateur}}{\Delta QALY_{tot}}$$

$$RDCR_{asd} \times \Delta QALY_{tot} = \left(x \times \left(1 \pm \frac{v}{100}\right) + y\right) - C_{totcomparateur}$$

$$RDCR_{asd} \times \Delta QALY_{tot} + C_{totcomparateur} = x \times \left(1 \pm \frac{v}{100}\right) + y$$

$$RDCR_{asd} \times \Delta QALY_{tot} + C_{totcomparateur} = x \times \left(1 \pm \frac{v}{100}\right) + (RDCR_{ref} \times \Delta QALY_{tot}) + C_{totcomparateur} - x$$

$$RDCR_{asd} \times \Delta QALY_{tot} + C_{totcomparateur} - (RDCR_{ref} \times \Delta QALY_{tot}) - C_{totcomparateur} = x \pm x \times \frac{v}{100} - x$$

$$RDCR_{asd} \times \Delta QALY_{tot} + C_{totcomparateur} - (RDCR_{ref} \times \Delta QALY_{tot}) - C_{totcomparateur} = x \pm x \times \frac{v}{100} - x$$

$$RDCR_{asd} \times \Delta QALY_{tot} + C_{totcomparateur} - (RDCR_{ref} \times \Delta QALY_{tot}) - C_{totcomparateur} = \pm x \times \frac{v}{100}$$

$$(RDCR_{asd} \times \Delta QALY_{tot} + C_{totcomparateur} - (RDCR_{ref} \times \Delta QALY_{tot}) - C_{totcomparateur}) \times \left(\pm \frac{100}{v}\right) = x$$

$$\text{prix par unité de temps (années, mois, jours)} = \frac{x}{\text{duree d'utilisation du médicament dans le modèle (années, mois, jours)}}$$

QALY : quality adjusted life years ; RDCR ratio différentiel coût-résultat

Figure 5 : Méthode 3 - Système d'équation à deux inconnues

Concernant la méthode 3, son utilisation requérait la réalisation d'analyses de sensibilité déterministes (ASD) sur le prix d'acquisition du médicament évalué. Afin de pouvoir utiliser cette méthode, les données qui devaient être disponibles dans l'avis de la CEESP sont les suivantes :

- Le coût total du comparateur comprenant le coût d'acquisition et les coûts annexes (effets indésirables, suivi, hospitalisation etc.) ;
- Les pourcentages de variation utilisés dans les ASD ;
- La durée moyenne de traitement (mentionnée ou déductible).

Après détermination du prix par unité de temps, le calcul a été adapté en fonction de la posologie de chaque spécialité incluse (Figure 5).

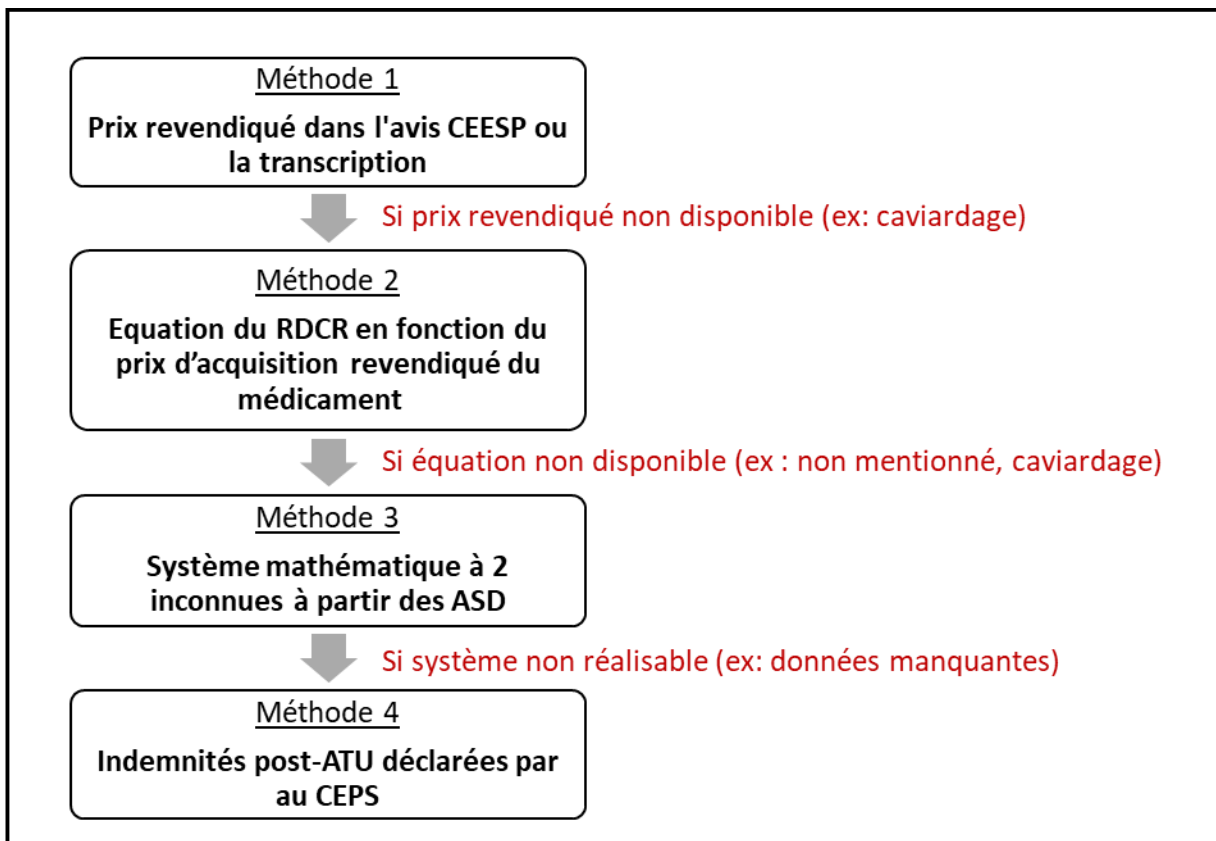


Figure 6 : Succession des méthodes de détermination du prix revendiqué

Si la méthode 3 n'était pas exploitable, l'hypothèse a été faite que l'indemnité post-ATU déclarée par l'industriel au CEPS était similaire au prix revendiqué dans le modèle médico-économique. Depuis la LFSS de 2017 le laboratoire exploitant d'un médicament en ATU a pour obligation de déclarer le montant de l'indemnité réclamées aux établissements de santé au CEPS qui est ensuite en charge de leur publication [30]. Ces indemnités ont été recueillies à partir des tableaux indemnité maximales-ATU disponibles sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé [31].

Enfin, les analyses nécessitant d'avoir un prix revendiqué estimé selon les méthodes décrites n'ont pas été réalisées pour les spécialités suivantes :

- Médicaments dont le prix d'acquisition revendiqué n'a pas pu être déterminé selon les méthodes décrites ;
- Médicaments ayant un prix revendiqué estimé inférieur à celui publié au JORF.

3.2.2.2 Autres variables recueillies

Les variables suivantes ont également été recueillies lors de l'extraction sur Prismaccess[®] :

- Le SMR ;
- L'ASMR ;
- La date de validation de l'avis de la CT ;
- La date de validation de l'avis CEESP.

Dans les avis CEESP ont été recueillis :

- L'indication thérapeutique ;
- Le nombre de RMM ;
- Le(s) RDCR validé(s) par la CEESP de l'analyse de référence ;
- Le différentiel de QALY ou d'efficacité, le cas échéant.

Afin de présenter une analyse conservatrice, le RDCR choisi pour les spécialités ayant plusieurs RDCR validés par le CEESP était le plus élevé. Des analyses de sensibilité seront cependant réalisées en utilisant les RDCR les plus faibles.

3.2.3 Variables calculées

Le délai global de fixation du prix d'un médicament comprend plusieurs étapes [20] :

- La réception de l'avis de la CT par le CEPS ;
- L'instruction du dossier par le CEPS ;
- La négociation entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS ;
- La rédaction et signature de l'avenant conventionnel ;
- La publication du prix au JORF.

Pour la suite, on a supposé que les résultats de l'évaluation CEESP ne pouvaient avoir un impact que sur la durée de l'instruction du dossier par le CEPS ainsi que sur la durée de la négociation (Annexe 2).

A partir de l'ensemble des données recueillies, les paramètres suivants ont donc été calculés :

- Le taux de variation du prix, défini comme le rapport entre la différence entre le prix revendiqué par l'industriel [estimé selon les méthodes présentées (§3.2.2.1.3)], et le PFHT publié au JORF et le prix revendiqué par l'industriel ; multiplié par 100 (Figure 7) ;

Taux de variation du prix	=	$\frac{\text{Prix revendiqué par l'industriel} - \text{Premier PFHT publié au JORF}}{\text{Prix revendiqué par l'industriel}} \times 100$
---------------------------	---	---

Figure 7 : Formule du taux de variation du prix

- Le délai global de fixation du prix, défini comme le délai entre la date de validation de l'avis CEESP et la publication du premier PFHT au JORF, toutes étapes incluses (Figure 8) ;

Délai global de fixation du prix	=	Date de publication au JORF – Date de validation de l'avis CEESP
----------------------------------	---	--

Figure 8 : Formule du délai global de fixation du prix

Le délai ajusté de fixation du prix, défini comme le délai entre la date de validation de l'avis CEESP et la publication du premier PFHT au JORF, inclusion uniquement des étapes d'instruction du dossier et de négociation (Figure 9).

Délai ajusté de fixation du prix	=	Date de publication au JORF – Date de validation de l'avis CEESP – Délai de réception de l'avis CT – Durée de la rédaction et signature de l'avenant conventionnel – Délai de publication au JORF
----------------------------------	---	---

Figure 9 : Formule du délai ajusté de fixation du prix

3.2.4 Analyses statistiques

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé sur Excel[®] et BiostaTGV [32].

3.3 Résultats

3.3.1 Description des médicaments inclus dans l'analyse

3.3.1.1 Douze spécialités incluses dans l'analyse

Entre août 2015 et mars 2021, 33 médicaments en primo-inscription ont fait l'objet d'une évaluation par la CEESP. Selon les critères d'inclusion et d'exclusion, 12 médicaments ont été inclus pour l'analyse (Figure 10 ; Tableau 1). Les principaux motifs d'exclusion étaient l'obtention d'une ASMR V ou d'une ASMR IV *versus* un comparateur d'ASMR IV ou V (Figure 10 ; Annexe 3). Keytruda® a bénéficié d'une ASMR IV *versus* Opdivo® (ASMR III dans la même indication) et a donc été inclus.

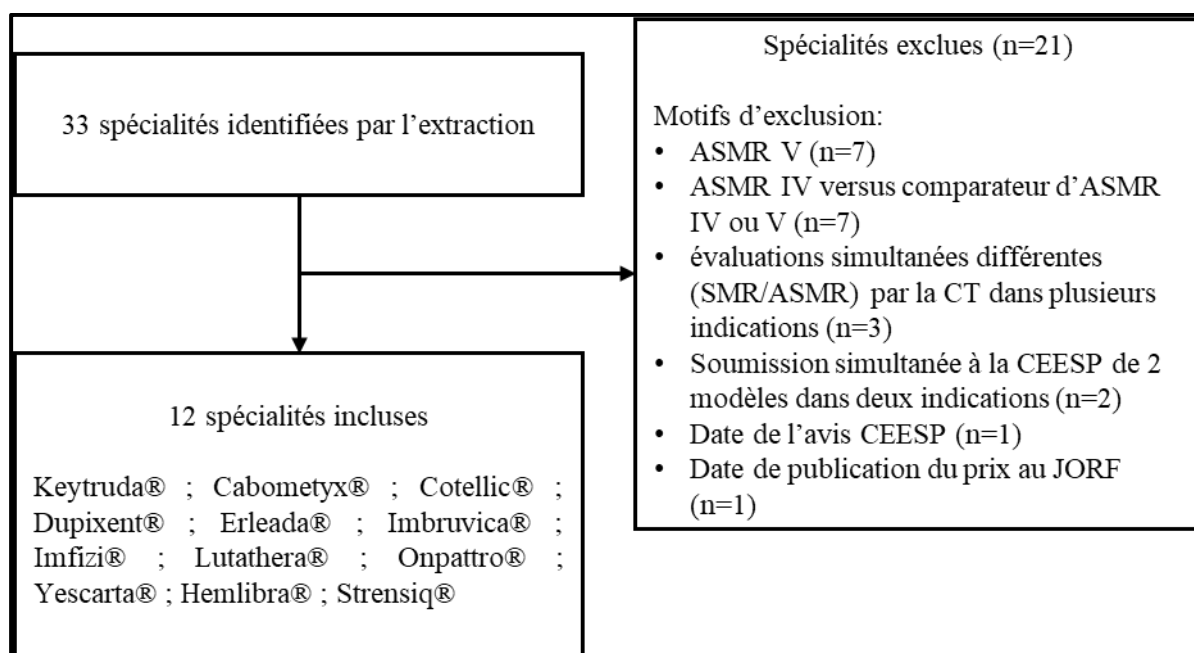


Figure 10 : Flow Chart

Toutes les spécialités incluses avaient un SMR important. La majorité des produits de santé inclus avaient eu une ASMR III (Figure 11-A), seules deux spécialités ont eu une ASMR II. De plus, 67% des médicaments (n=8) étaient indiqués en oncologie (Figure 11-B). Parmi les indications « Autres » on retrouvait entre autres la dermatite atopique, l'hémophilie A, l'hypophosphatasie et l'amylose héréditaire (Tableau 1).

Tableau 1 : Description des médicaments inclus dans l'analyse

Médicament (DCI ¹)	Indication	ASMR	Date de l'avis CEESP	Nombre RMM	RDCR validé par la CEESP (€/QALY ²)
Cabometyx [®] (cabozantinib)	Carcinome rénal	III	11/07/2017	0	182 662
Cotellic [®] (cobimetinib)	Mélanome avancé	III	14/06/2016	0	1 096 837
Dupixent [®] (dupilumab)	Dermatite atopique	III	22/05/2018	0	167 784
Erleada [®] (apalutamide)	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique	III	17/09/2019	0	Non validé
Hemlibra [®] (emicizumab)	Prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII	II	09/10/2018	0	189 860
Imfinzi [®] (durvalumab)	Cancer bronchique non à petites cellules	III	14/05/2019	0	53 332
Keytruda [®] (pembrolizumab)	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	IV	16/03/2016	1	89 818
Lutathera [®] (¹⁷⁷ Lutécium oxodotréotide)	Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques	III	22/05/2018	0	56 769
Onpattro [®] (patisiran)	Amylose héréditaire à transthyrétine	III	11/06/2019	2	Non validé
Opdivo [®] (nivolumab)	Mélanome avancé	III	13/01/2016	0	103 970
Strensiq [®] (asfotase alpha)	Hypophosphatasie	II	10/05/2016	1	2 322 263
Yescarta [®] (axicabtagene ciloleucel)	Lymphome diffus à grandes cellules B et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	III	15/01/2019	0	114 509

¹DCI : Dénomination commune internationale

²Le RDCR le plus élevé a été retenu pour les spécialités ayant présenté plusieurs RDCR

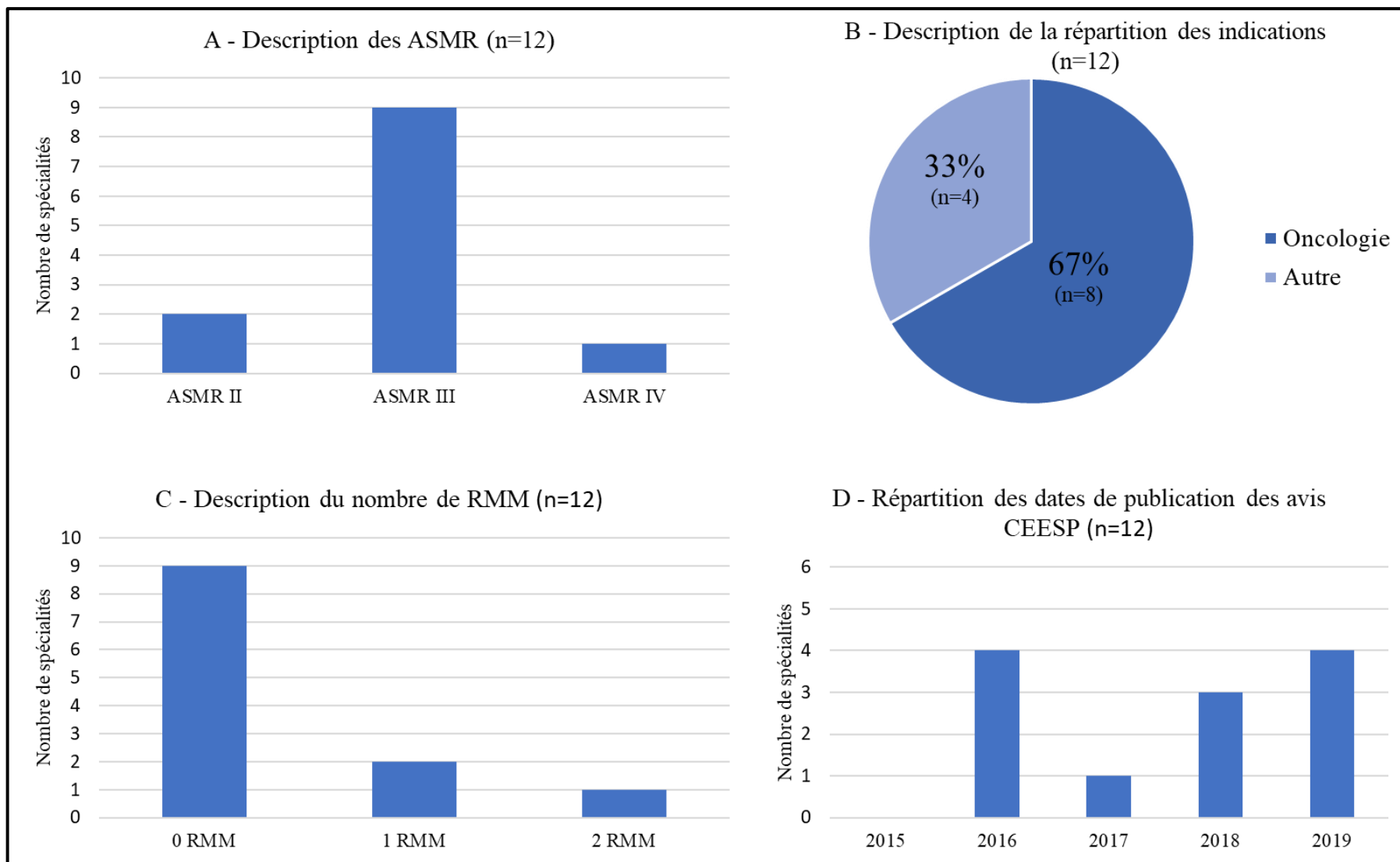


Figure 11 : Description des médicaments inclus dans l'analyse

Concernant l'évaluation réalisée par la CEESP, 67% des médicaments (n=8) avaient été évalués en 2016 et 2019, 4 médicaments chaque année (Figure 11-D). Parmi les médicaments inclus, 75% n'ont pas eu de RMM (n=9 ; Figure 11-C).

3.3.1.2 Description des RDCR des spécialités incluses

« Compte tenu de l'immaturation des données de survie globale » le RDCR d'Erleada® n'a pas été validé par la CEESP [33]. De plus, Onpatro® a eu une RMM, invalidant également son RDCR. De ce fait, parmi les 12 spécialités incluses dans l'analyse, seules 10 avaient un RDCR validé par la CEESP.

On observe une hétérogénéité des RDCR validés par la CEESP pour les médicaments inclus dans notre analyse (Figure 12). Le RDCR médian calculé à partir des RDCR les plus élevés était de 141 147 €/QALY et le RDCR moyen de 437 780 €/QALY (Tableau 2). En outre, Keytruda® et Hemlibra® avaient plusieurs RDCR validés par la CEESP. En considérant les RDCR les plus faibles de ces 2 médicaments, le RDCR médian était 109 240 €/QALY et le RDCR moyen de 383 150 €/QALY (Annexe 4).

Tableau 2 : Description des RDCR validés par la CEESP (valeurs hautes)

N = 10					
Q1 ^a (€/QALY ²)	Médiane (€/QALY)	Q3 ^b (€/QALY)	Maximum (€/QALY)	Minimum (€/QALY)	Moyenne (€/QALY)
93 356	141 147	188 061	2 322 263	53 332	437 780

^a1^{er} quartile ; ^b3^{ème} quartile

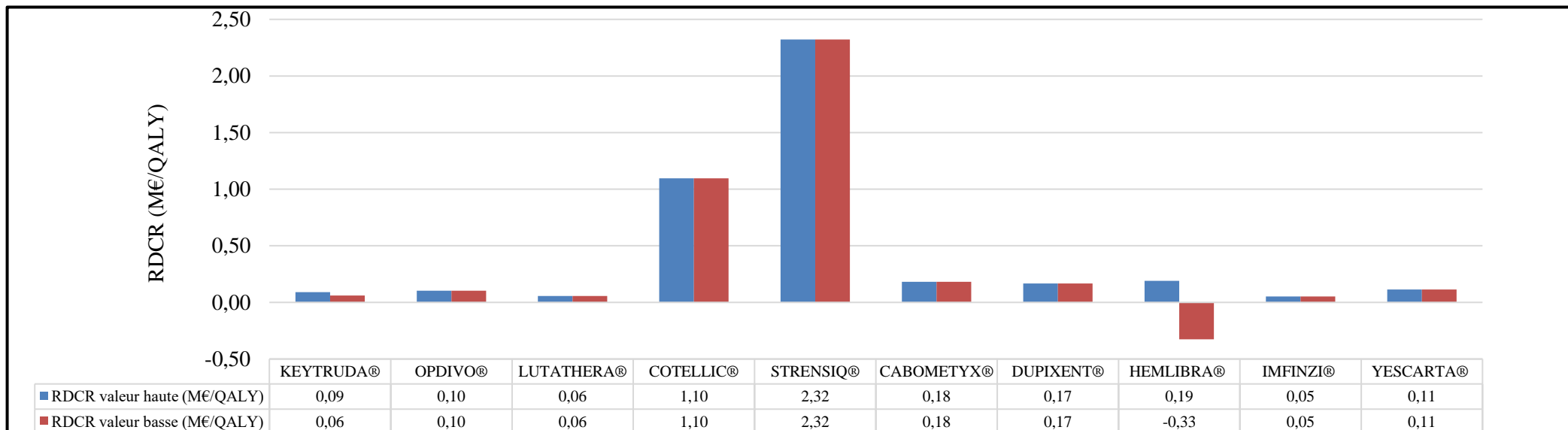


Figure 12 : Description des RDCR validés de chaque médicament inclus (n=10)

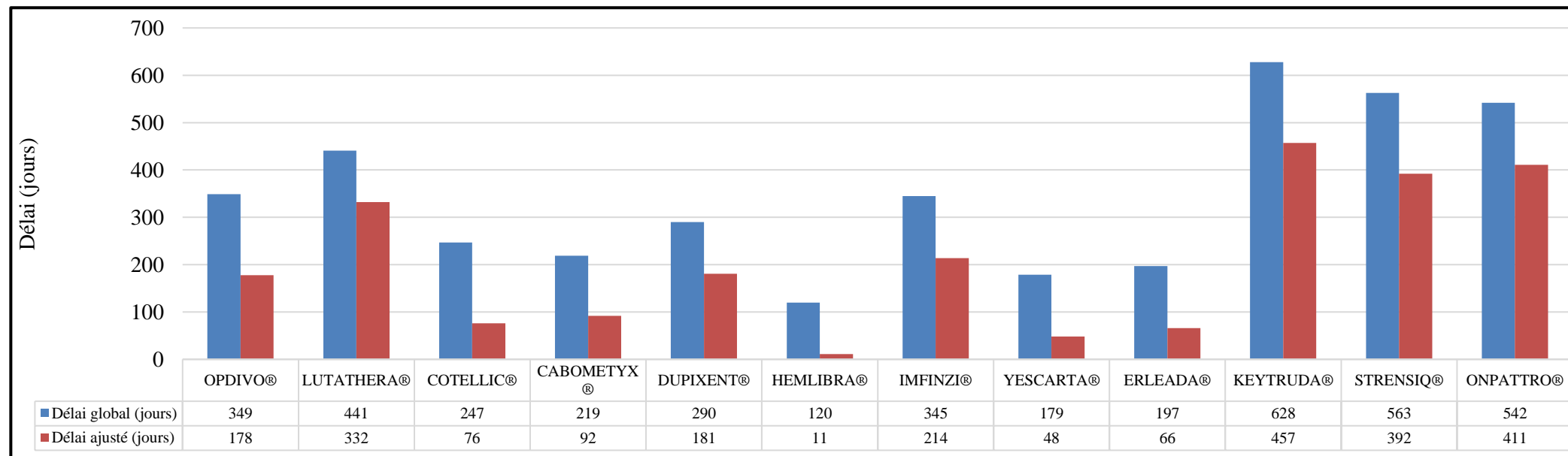


Figure 13 : Description des délais de fixation du prix de chaque médicament inclus (n=12)

3.3.1.3 Description des délais de fixation de prix des spécialités incluses

Le délai global moyen de fixation du prix pour les 12 spécialités incluses était de 343 jours, soit un peu moins d'un an (Annexe 5).

Le délai ajusté moyen de fixation du prix était de 205 jours, soit environ 7 mois. L'instruction du dossier et la négociation du prix de Keytruda[®] a duré au total 457 jours, ce qui en fait le médicament ayant le délai ajusté de fixation du prix le plus long. A l'inverse, le délai ajusté de fixation du prix d'Hemlibra[®] était le plus court, 11 jours nécessaires à l'instruction du dossier et à la négociation entre le comité et l'industriel (Tableau 3 ; Figure 13).

Tableau 3 : Description du délai ajusté de fixation du prix des médicaments inclus

N=12					
Q1 ^a (jours)	Médiane (jours)	Q3 ^b (jours)	Maximum (jours)	Minimum (jours)	Moyenne (jours)
74	180	347	457	11	205

^a1^{er} quartile ; ^b3^{ème} quartile

3.3.1.4 Description des prix revendiqués par les exploitants de chaque spécialité incluse

3.3.1.4.1 Description des méthodes de détermination des prix revendiqués et hypothèses utilisées

Afin de déterminer les prix revendiqués dans les avis CEESP, les indemnités ATU publiées par le CEPS ont été utilisées pour 50% des spécialités (n=6), un système mathématique a été utilisé pour 34% des médicaments inclus dans l'analyse (n=4). L'équation de la courbe a été utilisé pour Lutathera[®]. Enfin, le prix de Cotellic[®] n'a pas pu être déterminé selon les méthodes définies (§3.2.2.1.3) (Figure 14). En outre, les motifs pour lesquels le prix de Cotellic[®] n'a pu être déterminé sont mentionnés dans l'Annexe 6.

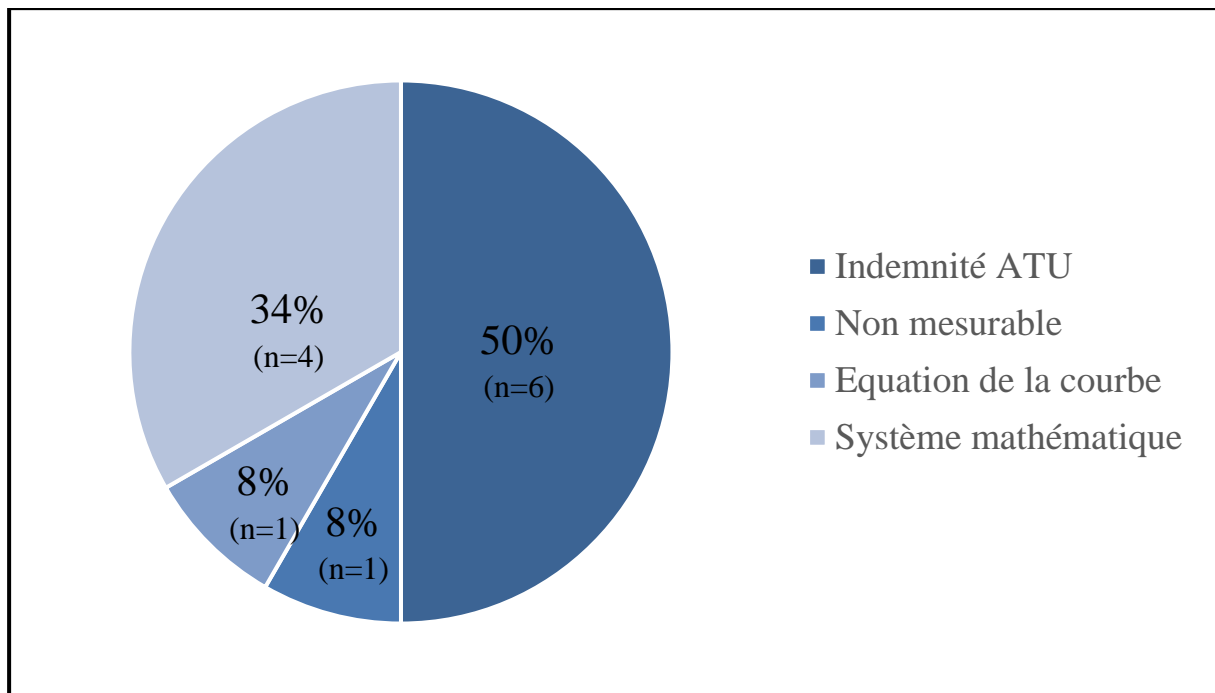


Figure 14 : Description de la répartition des méthodes de détermination des prix utilisées (n=12)

Concernant Opdivo[®], les patients étaient traités jusqu'à progression de leur mélanome BRAF négatif. La durée moyenne du traitement a été estimée grâce aux études Checkmate 066 [34] et Checkmate 067 [35]. Cependant, cette durée n'était pas indiquée dans le modèle. De ce fait, on a fait l'hypothèse que la durée moyenne de traitement appliquée dans le modèle évalué par la CEESP était la moyenne des médianes de survie sans progression chez les patients atteints d'un mélanome en première ligne de traitement et non porteurs de la mutation BRAF dans les 2 essais cliniques, soit 6,5 mois.

3.3.1.4.2 Description des prix revendiqués

Seuls les prix de 11 médicaments parmi les 12 inclus dans l'analyse ont pu être estimés.

Les prix revendiqués pour Lutathera[®], Cabometyx[®] et Erleada[®] étaient inférieurs aux prix publiés au JORF. Ces prix ont été estimés à partir des indemnités ATU maximales revendiquées ou de l'équation de la courbe exprimant le RDCR en fonction du prix d'acquisition revendiqué (Tableau 4). Ils ont donc été exclus des analyses principales (§3.2.2.1.3).

Le prix moyen revendiqué pour les produits de santé inclus était de 64 317 €. Le taux moyen de variation était de 34% (Tableau 5). Concernant le taux de réduction du prix entre le prix

revendiqué et le prix publié au JORF, il variait de 7% pour Yescarta® à 92% pour Strensiq® (Tableau 4 ; Tableau 5).

Tableau 4 : Description des prix revendiqués estimés

Médicament (DCI)	Prix publié au JORF (€)	Prix revendiqué estimé (€)	Méthode d'estimation	Taux de variation (%)
Cabometyx® (cabozantinib)	6 100,00	6 090,00	Indemnité ATU ³	-0,16
Cotellic® (cobimetinib)	5 400,00	-	-	-
Dupixent® (dupilumab) – 1 seringue 300mg	654,72	750,00	Indemnité ATU ³	12,7
Erleada® (apalutamide)	3 322,09	3 100,68	Indemnité ATU ³	-7,1
Hemlibra® (emicizumab)	2 313,90	2 755,68	Indemnité ATU ³	16,0
Imfinzi® (durvalumab) – 50mg/mL (10mL)	2 200,00	2 436,68	Système mathématique	9,7
Keytruda® (pembrolizuma) – 25mg/mL (4mL)	2 628,61	11 584,36	Système mathématique	77,3
Lutathera® (¹⁷⁷ Lutécium oxodotréotide)	20 175,00	16 073,00	Equation courbe	-25,5
Onpatro® (patisiran)	7 208,33	8 529,41	Indemnité ATU ³	15,5
Opdivo® (nivolumab) – 10 mg/mL (4mL)	527,85	904,00	Non mesurable	41,6
Strensiq® (asfotase alpha)	11 679,12	137 579,04	Système mathématique	91,5
Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)	327 000,00	350 000,00	Indemnité ATU ³	6,6

Tableau 5 : Description des prix revendus et pourcentages de variation

N=11						
	Q1 ^a	Médiane	Q3 ^b	Moyenne	Minimum	Maximum
Prix revendu estimé (€)	2 053	5 643	43 083	64 317	750	350 000
Taux de variation (%)	12	16	51	34	7	92

^a1^{er} quartile ; ^b3^{ème} quartile

3.3.1.5 Description de l'accès au corridor de prix européen des spécialités incluses

Le prix fixé pour 9 des 12 médicaments inclus dans l'analyse était dans le corridor de prix européen (Figure 15-A).

Les prix fixés pour Hemlibra[®] et Strensiq[®], les deux spécialités ayant eu une ASMR II, n'étaient pas dans le corridor de prix européen. Les prix d'Hemlibra[®] et Strensiq[®] ont respectivement été diminués de 6% et 21% par rapport au prix le plus bas appliqué dans le corridor européen. Contrairement à Hemlibra[®], Strensiq[®] a fait l'objet d'une RMM (Tableau 1/ Tableau 1).

Parmi les 9 médicaments ayant bénéficié d'une ASMR III, seul Onpattro[®] n'a pas eu accès au corridor de prix européen (Figure 15-B ; Annexe 7).

Parmi les 9 médicaments n'ayant pas eu de RMM, 8 ont eu accès au corridor de prix européen (Figure 15-C ; Annexe 7).

Keytruda[®] qui a bénéficié d'une ASMR IV *versus* un comparateur d'ASMR III et d'une RMM par la CEESP a pu bénéficier d'un prix dans le corridor de prix européen (Figure 15 ; Annexe 7).

3.3.2 Impact des réserves méthodologiques majeures sur la fixation du prix

3.3.2.1 Impact des réserves méthodologiques majeures sur l'accès au corridor européen

Les 12 spécialités ont été incluses dans cette analyse.

La probabilité d'accès au corridor européen était plus importante dans le groupe de médicaments n'ayant pas fait l'objet de RMM. Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative entre les 2 groupes ($p > 0,05$; Tableau 6).

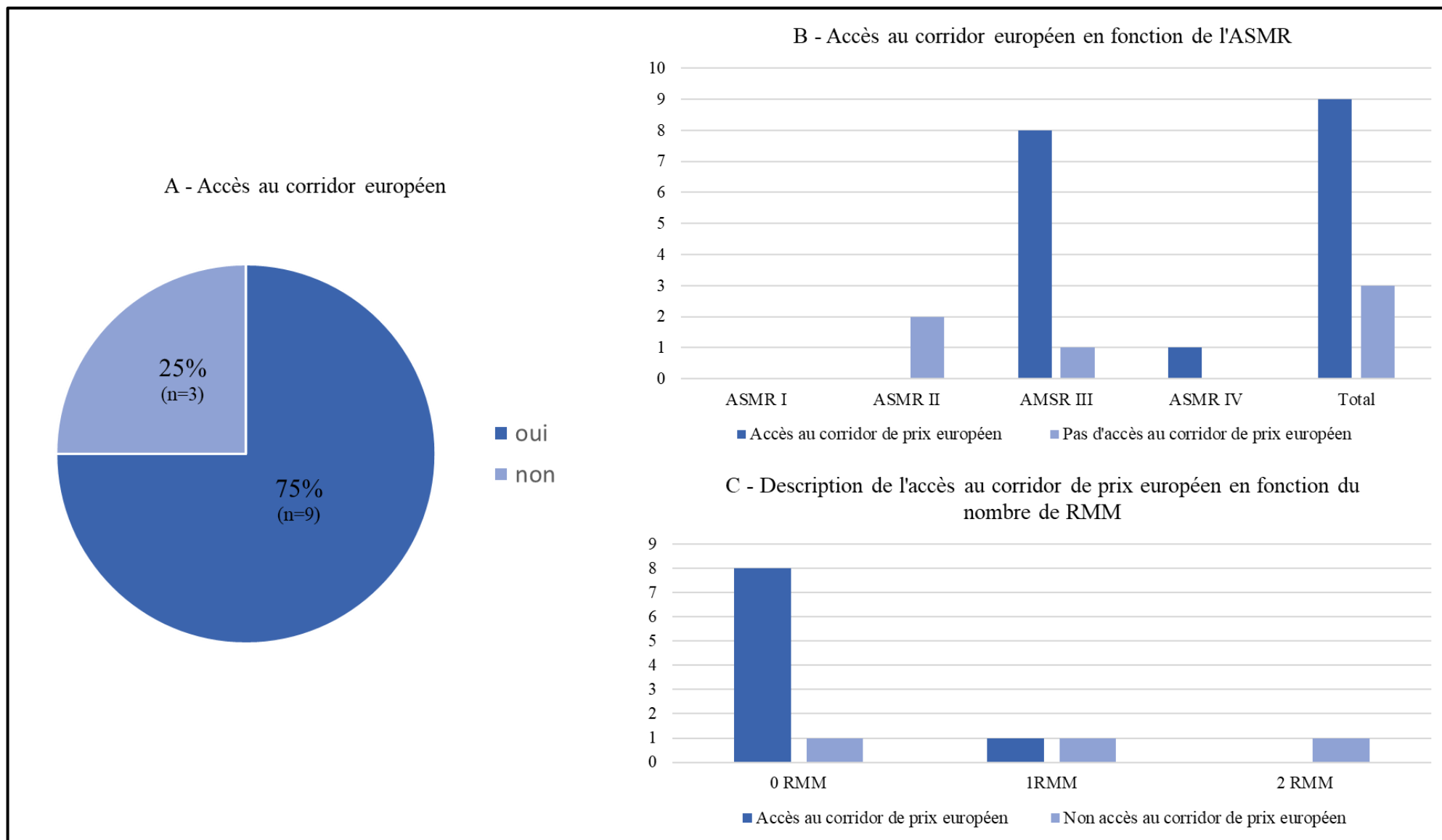


Figure 15 : Description de l'accès au corridor européen

Tableau 6 : Description de l'impact des RMM sur l'accès au corridor de prix européen

Nombre de RMM	Accès au corridor de prix européen	Pas d'accès au corridor de prix européen	Test exact de Fischer (p-value)
0	8	1	0,12*
≥ 1	1	2	
Total	9	3	12

*p>0,05 : différence non significative

3.3.2.2 Impact des réserves méthodologiques majeures sur le délai de fixation du prix

Cette analyse a été menée pour les 12 produits inclus.

Le délai ajusté moyen de fixation du prix est plus important pour les médicaments ayant fait l'objet d'une ou plusieurs RMM, 420 jours *versus* 133 pour les médicaments n'ayant pas eu de RMM. De plus, cette différence est statistiquement significative (p<0,05 ; Tableau 7).

Le délai de fixation global est également plus élevé pour les spécialités pharmaceutiques ayant fait l'objet de RMM. La différence est statistiquement significative entre les deux groupes de médicaments (Annexe 8).

Tableau 7 : Description du délai ajusté de fixation du prix selon la présence ou non de réserve méthodologique majeure

Présence de RMM	Délai moyen de fixation du prix (jours)	N	P-value du test de student
Non	133	9	2,5.10⁻⁵*
Oui	420	3	
Total		12	

*p<0,05 : différence significative

3.3.2.3 Impact des réserves méthodologiques majeures sur le différentiel de prix entre le prix revendiqué et le prix publié au JORF

3.3.2.3.1 Quatre spécialités exclues de l'analyse

Le prix revendiqué pour Cotellic[®] n'a pas pu être déterminé (§3.3.1.4.1). Les prix revendiqués pour Lutathera[®], Cabometyx[®] et Erleada[®] étaient inférieurs aux prix publiés au JORF (§3.3.1.4.2). Ces 4 médicaments ont donc été exclus de l'analyse principale de l'impact des RMM sur le différentiel de prix (Annexe 9).

3.3.2.3.2 Résultat de l'analyse de l'impact des RMM sur le différentiel de prix

Huit médicaments (Annexe 9) ont donc été inclus dans l'analyse de l'impact des RMM dans le différentiel de prix entre le prix revendiqué et le prix publié au JORF.

Le taux de réduction du prix revendiqué est de 61% pour les médicaments qui ont une RMM ou plus *versus* 17% pour les médicaments n'ayant pas eu de RMM. Bien que ces résultats suggèrent que le prix sera plus fortement réduit en cas de RMM, ce résultat n'est pas statistiquement significatif (Tableau 8). Cependant, l'analyse de sensibilité incluant Lutathera[®], Cabometyx[®] et Erleada[®], ayant eu un prix publié au JORF supérieur au prix revendiqué, dans une analyse de sensibilité, révèle que le taux réduction du prix revendiqué est significativement plus importante pour les médicaments ayant eu une RMM (Annexe 10).

Tableau 8 : Taux de réduction moyen du prix revendiqué selon la présence ou non de réserve méthodologique majeure

	Taux de réduction moyen du prix revendiqué (%)	N	Test de Mann-Whitney (p-value)
Médicaments ayant fait l'objet d'une RMM	61	3	0,14*
Médicaments n'ayant pas fait l'objet de RMM	17	5	
Total		8	

p>0,05 : différence non significative

3.3.3 Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur la fixation du prix

Les RDCR d'Erleada[®] et Onpattro[®] n'ont pas été validés par la CEESP (§3.3.1.2). Ils n'ont donc pas été inclus dans les analyses concernant l'impact du RDCR (Annexe 9).

3.3.3.1 Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur l'accès au corridor de prix européen

3.3.3.1.1 Hypothèse

Du fait qu'il n'existe pas de seuil en France, nous avons constitué deux groupes selon le RDCR médian, 141 147€/QALY en utilisant les valeurs de RDCR hautes.

3.3.3.1.2 Analyse de l'impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur l'accès au corridor de prix européen

La proportion de médicaments ayant accès au corridor européen est plus importante dans le groupe de médicaments ayant un RDCR inférieur à la valeur médiane, 114 509 €/QALY. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative (Tableau 9).

Les conclusions sont les mêmes en utilisant les valeurs basses de RDCR d'Hemlibra[®] et Keytruda[®] (Annexe 11).

Tableau 9 : Description de l'impact du RDCR sur l'accès au corridor de prix européen

	RDCR ≥ 141 147 €/QALY	RDCR < 141 147 €/QALY	Test exact de Fischer (p-value)
Accès au corridor de prix européen	4	4	0,47*
Pas d'accès au corridor de prix européen	2	0	
Total	6	4	10

*p>0,05 : différence non significative

3.3.3.2 Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur le délai de fixation du prix

Indépendamment du type de délai, global ou ajusté, il n'apparaît aucune relation entre le délai de fixation du prix et la valeur du RDCR validée par la CEESP. En effet, la courbe représentant le délai de fixation du prix en fonction du RDCR ne montre aucune tendance particulière (Figure 16).

Prenons l'exemple de Keytruda[®] et Strensiq[®]. Ces deux médicaments ont fait l'objet de la négociation la plus longue, respectivement 628 jours et 563 jours. Néanmoins, il existe un différentiel de plus de 2 millions d'euros par QALY entre les RDCR de ces deux spécialités. Ceci confirme la conclusion qu'il n'existe pas de lien entre la valeur du RDCR et le délai de fixation du prix.

Enfin, aucune tendance particulière n'est non plus observée lorsqu'on utilise les valeurs de RDCR basses de Keytruda[®] et Hemlibra[®] (Annexe 12).

3.3.3.3 Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur le différentiel de prix entre le prix revendiqué et le prix publié au JORF

3.3.3.3.1 Spécialités exclues de l'analyse

Le prix revendiqué de Cotellic[®] n'a pas pu être estimé (§3.3.1.4.1). Les RDCR de Erleada[®] et Onpattro[®] n'ont pas été validés par la CEESP (§3.3.1.2). Les prix revendiqués estimés pour Lutathera[®], Cabometyx[®] étaient inférieurs aux prix publiés au JO (§3.3.2.3).

Ces 5 spécialités ont donc été exclues de l'analyse de l'impact de la valeur du RDCR sur le différentiel de prix entre le prix revendiqué et le prix publié au JORF (Annexe 9).

3.3.3.3.2 Résultat de l'analyse de l'impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat sur le différentiel de prix

La courbe représentant le taux de variation du prix en fonction de la valeur du RDCR ne montre pas de tendance. Il ne semble donc pas exister de lien entre le taux de variation du prix et la valeur du RDCR (Figure 17). Ce résultat est confirmé lors de l'utilisation du RDCR le plus faible validé pour les médicaments ayant présenté plusieurs RDCR (Annexe 13).

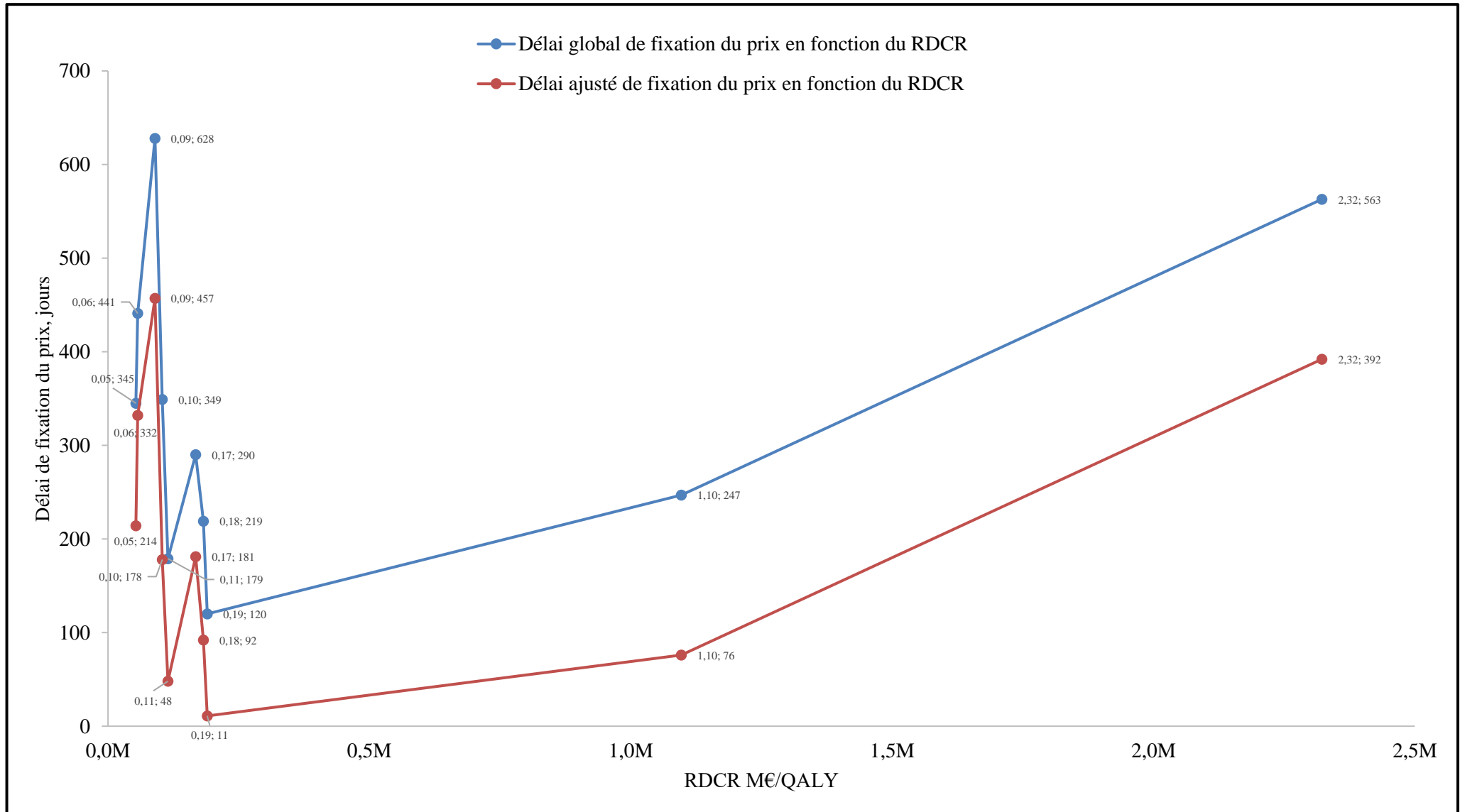


Figure 16 : Description du délai global et du délai ajusté de fixation du prix en fonction du RDCR (valeurs hautes) validé par la CEESP (N=10)

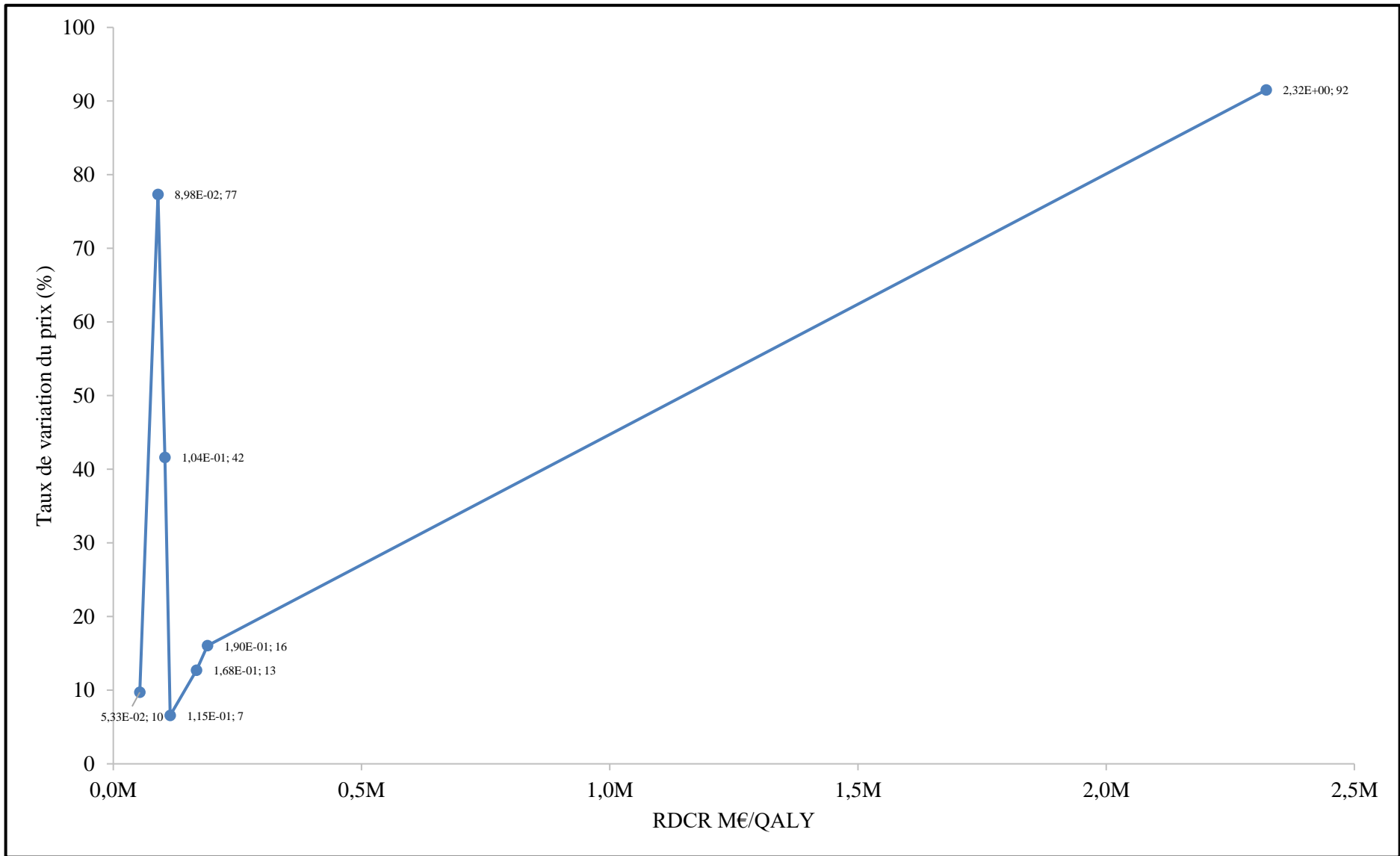


Figure 17 : Description du taux de variation en fonction du RDCR validé par la CEESP (valeurs hautes), N=7

4 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Afin d'enrichir cette partie discussion et perspectives, 4 acteurs du système de santé ont été interrogés :

- Jean Patrick Sales (JP.Sales), vice-président de la section médicament du CEPS ;
- Carine Ferretti (C.Ferretti), adjointe à la cheffe de service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP) ;
- Jean-François Duco (JF.Duco), Directeur prix et Health Economics and Outcomes Research, Hématologie & Thérapie génique, Novartis Oncology ;
- Gaëlle Nachbaur (G.Nachbaur), Directrice pharmaco-épidémiologie et Health Economics and Outcomes Research, GlaxoSmithKline.

Lors de discussions variant de 45 minutes à 1 heure, ces 4 experts ont pu partager leur vision de l'utilisation de l'EME en France en abordant les thèmes suivants :

- L'utilisation en pratique de l'EME avant le nouvel accord cadre de mars 2021 ;
- La revalorisation de la place de l'EME dans le nouvel accord cadre ;
- La place attribuée à l'EME dans ce nouvel accord cadre, notamment l'article 14 concernant le *fast-track* ;
- La place et l'utilisation dont pourrait bénéficier l'EME dans un monde idéal.

4.1 Discussion

4.1.1 Place de l'évaluation médico-économique

JP.Sales, G.Nachbaur et JF.Duco s'accordent pour dire que jusqu'à ce nouvel accord cadre, l'utilisation de la médico-économie n'était pas appropriée en comparaison de celle qui aurait pu en être faite. Pour rappel, jusqu'alors l'EME était utilisée uniquement pour l'accès au corridor de prix européen qui était conditionné par l'absence d'octroi d'une RMM par la CEESP.

Présent lors des discussions ayant mené à la mise en place de l'EME, JP.Sales a partagé son expérience. La mise en place d'une EME avait pour objectif de faire un choix entre deux traitements, soit l'objectif primaire de l'EME. Cependant, rapidement les acteurs du système de santé ont eu des difficultés à se représenter ce qu'était l'EME, l'utilisation qui pouvait en être faite et l'outil décisionnaire que pouvait représenter cette discipline. A cela s'est ajouté des inquiétudes des exploitants pharmaceutiques mais également des autorités. En effet, d'une part les laboratoires s'inquiétaient de la mise en place d'un seuil de décision. D'autre part, la mise en place d'une telle doctrine par la CEESP aurait pu entraîner une restriction du cadre de négociations. Tout cela a entraîné la limitation de l'utilisation de l'EME aux produits supposés innovants et susceptibles d'entraîner un chiffre d'affaires important. De plus, l'usage des avis de la CEESP a été restreint à une approche méthodologique plaçant les RMM au centre de l'accès au corridor de prix européen. Ainsi, l'EME a en partie perdu le sens originel de son utilisation, un outil de décision et de comparaison entre deux stratégies au titre de leur efficacité. Les RMM sont devenues un enjeu tel que les acteurs du système de santé ont été détournés du rôle initial de l'EME.

Dans ce sens, G.Nachbaur estime que l'EME a pâti à l'époque de sa jeunesse et souffre aujourd'hui d'un rigorisme dans son utilisation.

JF.Duco considère qu'actuellement la discipline éprouve des difficultés à trouver sa place face à la population cible, les comparateurs cliniquement/économiquement pertinents, le SMR et l'ASMR qui sont des critères bien établis dans la négociation du prix.

JP.Sales, G.Nachbaur, JF.Duco s'alignent pour dire que quasiment 10 ans plus tard l'EME peine toujours à trouver sa place face aux autres critères qui guident la fixation du prix.

4.1.2 Utilisation de l'évaluation médico-économique avant l'accord cadre de mars 2021

4.1.2.1 Impact des RMM dans la fixation du prix

Au vu des résultats de l'étude (§3.3.2), l'attribution d'une RMM a un effet significatif sur le délai de fixation du prix. En revanche, l'octroi d'une RMM n'a pas d'influence sur la variation entre le prix revendiqué et le prix facial fixé au JORF et sur l'accès au corridor de prix européen.

Concernant la durée de négociation, deux éléments permettent d'expliquer son augmentation significative en cas d'octroi d'une RMM : une évaluation plus longue du dossier par la CEESP (ou du fait d'une audition contradictoire) ou l'utilisation de l'avis comme un levier dans la négociation en utilisant cette RMM et son impact sur le prix facial comme un élément de discussion. Ce dernier argument est toutefois d'emblée exclu par JP.Sales, G.Nachbaur et JF.Duco. Fort de leurs expériences respectives, ils affirment qu'en cas de RMM l'avis de la CEESP est d'emblée exclu des discussions et ne sera donc pas considéré dans la négociation. Il serait donc incorrect d'affirmer que l'augmentation de la durée de négociation observée dans les dossiers ayant une ou plusieurs RMM est directement liée à l'évaluation de la CEESP. Cependant, l'attribution d'une RMM résulte d'une incertitude autour de la modélisation jugée trop importante par la CEESP. La modélisation étant dépendante de l'essai clinique, on peut extrapoler et supposer que les dossiers bénéficiant d'une RMM sont des dossiers dont les essais cliniques sont vecteurs d'incertitudes importantes. De ce fait, bien que le dossier CEESP ne soit pas pris en compte, il est probable que cette incertitude soit également mise en évidence dans les avis de la CT. Par conséquent, l'augmentation de durée de la négociation pourrait s'expliquer par la nécessité pour le CEPS de cadrer ces incertitudes également mises en exergue par l'avis CEESP dans les accords mis en place.

Ce constat de non-utilisation des avis CEESP en cas de RMM révèle la nécessité de trouver une alternative aux RMM afin que tous les avis CEESP puissent être utilisés à leurs fins informatives. Considérant que la RMM n'est pas synonyme d'une absence d'efficience, JF.Duco trouve par ailleurs dommageable cette limitation d'utilisation liée à l'attribution d'une RMM par la CEESP. Comme rappelé par C.Ferretti, la CEESP est une instance indépendante dont la méthode d'évaluation n'est pas dictée par les besoins du CEPS. Afin de limiter l'octroi de RMM, il conviendra de préciser critères d'évaluation de la CEESP et les choix méthodologiques pouvant mener à une RMM. Dans une étude publiée en 2017, M.Toumi

démontre un échec des industriels à adhérer aux exigences méthodologiques de la CEESP exprimées dans le guide méthodologique [36], difficultés confirmées par JF.Duco et G.Nachbaur.

Devant cette envie commune de limiter les RMM afin d'utiliser les avis médico-économiques, on peut cependant s'interroger sur la compréhension par les laboratoires pharmaceutiques des attentes de la CEESP concernant la méthodologie à appliquer afin de limiter l'incertitude et par extension les RMM. Consciente de l'intérêt d'accompagner les industriels dans leur soumission, la CEESP a mis en place des actions pour les aider en amont des dépôts :

- L'actualisation de son guide méthodologique de l'évaluation médico-économique [2] ;
- Les rencontres pré-dépôt, non liantes et n'engageant pas la CEESP, qui permettent de répondre à de nombreuses questions méthodologiques (C.Ferretti).

Interrogée sur les échanges techniques, qui pourraient être considérés selon une perspective industrielle comme un moment d'échange et d'accompagnement supplémentaire, C.Ferretti a souhaité rappeler que l'échange technique n'était pas un temps d'accompagnement pour les industriels mais un moyen d'apporter des clarifications aux interrogations soulevées par la HAS. Le dossier déposé attendu avant l'échange technique est un dossier finalisé, prêt à être évalué.

Dans une étude publiée en 2015, Midy F. et al ont analysé les avis CEESP publiés après 22 mois d'activité. Parmi les produits de santé évalués, 33% ont fait l'objet d'une RMM par la CEESP [37] . Malgré une diminution de la proportion de RMM octroyée par la CEESP, on observe toujours un nombre important de RMM dans les avis de la CEESP. En 2020, 25% des produits de santé évalués présentaient une ou plusieurs RMM [12]. Ce chiffre est en accord avec les résultats de notre étude qui révèle 25% des médicaments (n=3) en primo inscription et ayant bénéficié d'une ASMR I à III (voire IV) ont obtenu une ou plusieurs RMM par la CEESP entre août 2015 et mars 2021. Ceci démontre qu'il existe toujours un besoin :

- De renforcer les échanges entre les industriels et la CEESP ;
- Pour la CEESP de préciser certaines attentes méthodologiques notamment pour des problématiques récurrentes, comme par exemple les essais cliniques mono-bras parfois utilisés pour les maladies rares ou en oncologie ;
- Pour la CEESP d'établir les attentes méthodologiques face à l'arrivée de nouveaux types de traitements, comme par exemple les combo-thérapies ou les traitements à administration unique ;

- Pour la CEESP d'expliquer les critères menant à une incertitude ou à une RMM ;
- Pour les industriels de communiquer leurs attentes d'accompagnement vis à vis de la CEESP.

La CEESP s'est déjà saisie de certaines de ces problématiques. En effet, il est prévu la publication d'une doctrine présentant les principes d'évaluation de la CEESP relatifs aux produits de santé en vue de leur tarification (C.Ferretti).

Les travaux initiés par la CEESP ainsi qu'une volonté des parties prenantes d'accorder une place à l'EME devraient permettre de créer un environnement favorable à l'utilisation de l'EME. Ceci devrait donner lieu à terme à une meilleure utilisation de la discipline, qui pourra alors être plus associée aux autres paramètres influant la fixation du prix.

Dans l'accord cadre de 2015, un médicament ayant fait l'objet d'une RMM par la CEESP n'avait pas la garantie d'avoir un prix dans le corridor de prix européen. Contrairement au délai de fixation du prix, d'après les résultats de notre étude les RMM n'ont pas d'impact significatif sur l'accès au corridor européen. En effet, malgré l'octroi d'une RMM Keytruda[®] a pu bénéficier d'un prix dans le corridor de prix européen. Ceci illustre que les résultats des avis CEESP ne sont pas contraignants mais également le faible impact de l'EME face à d'autres éléments dans la négociation du prix et plus particulièrement de l'accès au corridor européen. L'accès au corridor européen uniquement pour les médicaments d'ASMR I à III sans RMM est pourtant une position soutenue et appliquée par le CEPS (JP.Sales).

Plusieurs éléments de notre étude peuvent en partie expliquer cette discordance entre les résultats et les pratiques rapportées par JP.Sales. Tout d'abord, afin de déterminer jusqu'à quelle date le CEPS a pu prendre connaissance des prix pratiqués dans les pays du corridor européen (Italie, Royaume-Uni, Espagne, Allemagne), nous avons considéré des durées moyennes disponibles dans les rapports d'activité du CEPS. Or, l'utilisation des durées moyennes a pu entraîner un biais dans l'estimation des dates à considérer pour le recensement des prix appliqués dans les pays du corridor de prix européen. Hemlibra[®] est un exemple qui illustre d'ailleurs ce biais. En effet, selon notre méthodologie, bien qu'ayant bénéficié d'une ASMR II et d'aucune RMM, Hemlibra[®] n'a pas bénéficié d'un prix dans le corridor de prix européen ce qui est en désaccord avec l'accord cadre et les méthodes du CEPS. Pour rappel, afin de déterminer la date d'extraction du prix appliqué dans les 4 pays du corridor, il a été soustrait 78 jours au délai global de fixation du prix. Les prix ont donc été extraits sur Princentriq[®] à la date du 20 novembre 2018. Or, en décembre 2018 le prix d'Hemlibra[®] a été diminué en Italie, au

maximum 40 jours après la date d'extraction des prix du corridor, soit la dernière date à laquelle le CEPS aurait pu prendre connaissance des prix appliqués dans le corridor selon notre méthode (Figure 18). Cependant, étant donné que nous avons utilisé une moyenne, aucune donnée ne nous permet d'affirmer qu'il s'agissait bien de la dernière date de prise de connaissance des prix appliqués dans les pays du corridor et d'infirmer qu'il s'agissait du prix appliqué en Italie en décembre 2018. Dans ce dernier cas Hemlibra® serait considéré comme ayant eu accès au corridor de prix européen en accord avec l'accord cadre et les principes du CEPS.

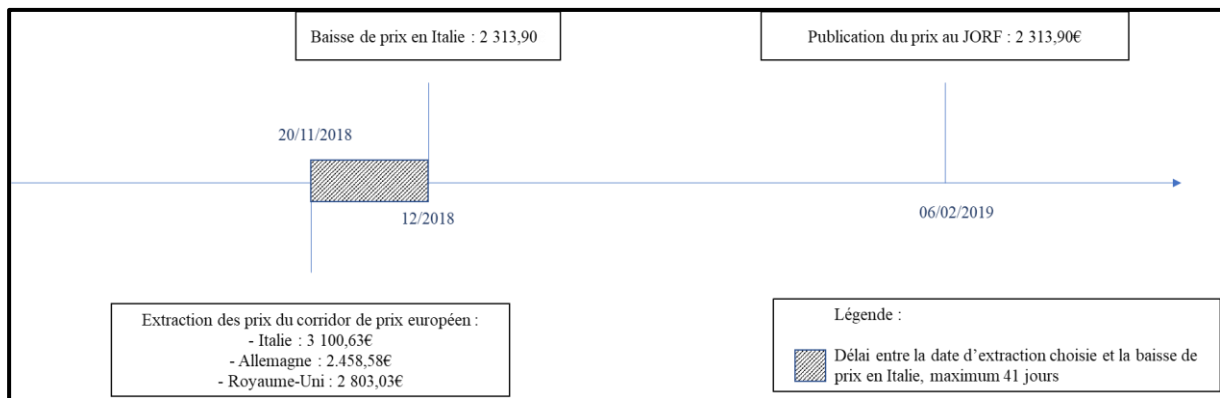


Figure 18 : Accès au corridor de prix européen d'Hemlibra®

Cependant, bien que le CEPS ait pour objectif de respecter cette clause de l'accord cadre et qu'il peut exister un biais dans notre étude, les échanges entre les industriels et le CEPS se font dans le cadre d'une négociation. Les produits inclus dans notre analyse sont des produits d'ASMR I à III en primo-inscription et donc considérés innovants par la Commission de la Transparence. De ce fait, au vu des enjeux que représentent l'accès au corridor européen pour un laboratoire on peut aussi imaginer que dans certaines situations le CEPS a pu lors des négociations accepter que certaines spécialités innovantes aient un prix dans le corridor de prix européen.

Afin de déterminer quelle hypothèse se vérifie, une étude utilisant la vraie dernière date de prise de connaissance par le CEPS du prix appliqué aux pays du corridor devrait être réalisée.

Enfin, en cohérence avec l'accord cadre en vigueur en 2015, les RMM n'ont pas d'impact sur le taux de réduction du prix du médicament. L'attribution par le CEPS d'un prix supérieur au prix revendiqué nous a semblé en désaccord avec le principe de la négociation, nous amenant à exclure dans les analyses principales les médicaments concernés. Cependant, l'analyse de

sensibilité incluant ces médicaments (Lutathera[®], Cabometyx[®], Erleada[®]) indique que l'attribution de RMM aurait un impact sur le taux de réduction du prix du médicament. Des éléments de contexte suggèrent qu'un changement de la stratégie de négociation et donc de revendication de prix a pu être opéré par les exploitants. En effet, les libellés de remboursement de Lutathera[®] et Cabometyx[®] ont été modifiés par rapport au périmètre d'ATU. Cela a pu entraîner un changement de la stratégie de négociation de prix par les laboratoires exploitants. Enfin concernant Erleada[®], quelques mois avant son évaluation par la commission de transparence, Xtandi[®] a fait l'objet d'une AMM d'extension d'indication dans la même indication que Erleada[®], intégrant probablement un nouveau comparateur dans la négociation de prix, ce qui a pu induire un changement dans le prix revendiqué.

4.1.2.2 Impact du Ratio Différentiel Coût-Résultat dans la fixation du prix

Les résultats de l'étude montrent que la valeur RDCR n'influence pas la durée de la négociation en primo-inscription, le taux de réduction moyen du prix revendiqué par l'industriel et l'accès au corridor de prix européen. Le RDCR n'est pas donc pas un levier dans la négociation entre les deux parties, ce qui est conforme avec l'accord cadre de 2015 et au cadre législatif qui étaient alors en vigueur.

Afin de partager les médicaments inclus en deux groupes nous avons choisi d'utiliser le RDCR médian des médicaments inclus dans l'analyse. Du fait de l'indépendance de la médiane par rapport aux valeurs extrêmes et de l'absence d'un seuil d'acceptabilité officiel en France, ce choix nous semblait le plus pertinent. En revanche, la valeur seuil était dépendante des médicaments inclus dans l'analyse, limitant ainsi l'interprétation des résultats.

Ce biais potentiel nous mène à nous interroger sur la nécessité de la mise en place d'un seuil d'acceptabilité et par extension de l'utilisation des valeurs de RDCR dans la prise de décision. Dans ce sens, dans un article publié en 2020 B.Téhard et al. exprimaient qu'un seuil d'acceptabilité serait nécessaire pour une prise de décision et une négociation éclairée [38].

En prenant un seuil hypothétique de 50 000 €/QALY, Cartier-Bechu C. et al. ont démontré qu'en France la prise en charge d'un produit de santé par l'AM n'était pas conditionnée par un seuil d'acceptabilité [39]. Afin de vérifier si l'atteinte d'un seuil était toutefois recherchée par le CEPS lors des négociations en primo-inscription nous avons déterminé un nouveau RDCR en utilisant les prix publiés au JORF (RDCR_{JORF}). Le RDCR_{JORF} a pu être estimé pour :

- Keytruda[®] dont la valeur du RDCR_{JORF} est de -1 676 €/QALY ;

- Opdivo[®] dont la valeur du RDCR_{JORF} est de 69 298 €/QALY ;
- Dupixent[®] dont la valeur du RDCR_{JORF} est de 165 091€/QALY ;
- Imfinzi[®] dont la valeur du RDCR_{JORF} est de 48 518€/QALY ;

Bien qu'il faudrait une étude spécifiquement dédiée à cette question ainsi qu'une comparaison des RDCR_{JORF} entre des médicaments de la même classe thérapeutique, ces résultats suggèrent qu'en plus de l'absence de seuil de référence qui guiderait la décision de remboursement, les négociations de prix faciaux menées par la CEESP ne convergent pas vers un RDCR seuil unique.

Toutefois, bien qu'il n'existe pas de seuil sur les valeurs faciales de RDCR, JP.Sales affirme que le comité utilise tout de même des seuils implicites liés à ces expériences antérieures, ou définis par d'autres spécialités comparables. Ces seuils sont sur le prix net des spécialités pharmaceutiques.

Ceci met en exergue une limite supplémentaire de notre étude : l'utilisation des prix faciaux publiés au JORF. Les avis de la CEESP ont notamment pour objectif d'apporter au CEPS des éléments éclairants dans le cadre de la négociation des prix faciaux mais surtout des clauses conventionnelles et des remises conduisant aux prix nets réellement pris en charge par l'Assurance Maladie (C.Ferretti). Ce choix a donc pu avoir un impact sur nos conclusions.

Dans notre analyse nous avons inclus des médicaments d'ASMR I à III, classes principalement concernées par les remises [20]. Toutefois, les prix mentionnés dans le modèle et donc évalués par le CEESP sont des prix faciaux. Les ASD sur le prix et les conclusions de la CEESP s'appuient sur le prix facial. De plus, seuls les prix faciaux sont accessibles au grand public. Forts de l'ensemble de ces éléments, bien que cette décision d'utiliser le prix facial présente des limites, l'utilisation du prix facial dans notre étude est appropriée et nous permet d'avoir des résultats informatifs.

Bien que ce choix soit adapté pour cette étude, il présente toutefois des limites à l'échelle du système de santé français. En effet, avec une évaluation qui survient en amont de la négociation de prix entre le CEPS et le laboratoire exploitant, la CEESP ne dispose pas des prix nets lors de son évaluation. De ce fait, ses évaluations reposent uniquement sur les prix faciaux revendiqués par les laboratoires. On peut donc s'interroger sur la justesse des conclusions de la commission sur l'efficacité étant donné que celle-ci ne connaît pas le réel impact du produit de santé évalué sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Les évaluations de la HAS étant publiques

contrairement aux prix nets il semble toutefois impossible de réaliser des EME utilisant le prix net. Des solutions sont toutefois envisageables :

- L'apport de compétences en EME au sein du CEPS afin d'adapter les modèles selon les prix nets négociés ;
- La fin d'une dissociation entre les prix nets et prix faciaux.

Dans ce sens, dans une saisine en date de 2017, les auteurs évoquent la nécessité d'améliorer la transparence sur la fixation du prix. Ils proposent dans ce sens que les prix nets pratiqués par les firmes pharmaceutiques soient rendu publiques pour l'ensemble des produits de santé mis sur le marché [40].

4.1.3 Limites de l'étude

Aux limites déjà mentionnées (l'utilisation du prix facial ; la méthode de détermination de la date d'extraction des prix dans les pays du corridor de prix européen ; la définition de la valeur seuil de RDCR appliqué pour les analyses), s'ajoutent d'autres limites à discuter.

Tout d'abord, le caractère observationnel de l'étude et l'absence de régression logistique ne permettent pas de certifier que seule l'EME a eu une influence plus importante que le prix des comparateurs économiquement pertinents, l'ASMR et la population cible sur le taux de réduction du prix, l'accès au corridor de prix européen et le délai de fixation du prix. Du fait du faible nombre de médicaments inclus (n=12), réaliser une régression logistique aurait pu mener à des conclusions erronées. Bien que nous ne pouvions faire abstraction des éléments autres que l'évaluation de la CEESP, nous avons limité l'influence pouvant résulter des extensions d'indication en n'incluant que les médicaments en primo-inscription.

La méthode de détermination du prix revendiqué est également une limite de notre étude.

L'hypothèse de prendre en compte le prix intégré dans le modèle comme le prix revendiqué peut être discutable. En effet, il existe un délai entre la soumission du dossier et le début des négociations avec le CEPS. Pendant cette période, on peut supposer que de nouveaux éléments externes et internes à l'entreprise, un changement de stratégie de négociation du prix peut être opéré.

De plus, l'étude ayant pour objectif de mettre en évidence l'impact de l'EME sur la fixation du prix, faire l'hypothèse que le prix revendiqué était celui implémenté dans le modèle nous semblait toutefois le plus approprié. De plus, avec les indemnités ATU maximales il s'agit des

seules approches nous permettant d'avoir une approximation des revendications du laboratoire exploitant.

Enfin, l'utilisation du prix mentionné dans l'avis était qualitativement la méthode la plus robuste suivie de l'utilisation de l'équation liant le prix au RDCR. Ayant inclus uniquement des médicaments en primo-inscription la probabilité que ces deux informations ne soient pas caviardées était très faible, seulement 1 médicament concerné. De ce fait, il a été impératif de développer une nouvelle méthode. La présence d'ASD sur le prix dans une majorité des avis CEESP nous a permis de mettre en place une méthode de reconstitution du prix utilisé utilisant un système mathématique. Cette méthode n'a pu être mise en œuvre pour tous les produits du fait du manque d'informations disponibles dans les avis CEESP. Afin d'y pallier, en dernier recours, nous avons utilisé les indemnités maximales d'ATU. Cependant, Lutathera[®], Cabometyx[®] et Erleada[®] dont les indemnités maximales d'ATU était inférieures au prix publié au JORF démontrent la limite de cette hypothèse, limite qui est toutefois à nuancer. En effet, les experts interrogés s'accordent à dire que c'est une bonne approximation pour avoir une vision des revendications et souhait de l'industriel.

Afin de limiter le biais pouvant provenir de la méthode de détermination du prix revendiqué, nous avons donc hiérarchisé les méthodes pour débiter par la méthode la plus robuste et en privilégiant l'utilisation des données disponibles dans les avis de la CEESP. Néanmoins, l'utilisation de 4 méthodes de détermination du prix revendiqué a pu entraîner une hétérogénéité dans l'estimation de ces prix.

Bien que notre étude présente des limites, au vu des données disponibles les choix méthodologiques que nous avons fait étaient les plus cohérents et robustes pour répondre à notre problématique. Cela nous amène à considérer que nos conclusions reflètent l'utilisation réelle qui a été faite des avis de la CEESP entre août 2015 et le nouvel accord cadre publié en mars 2021.

4.2 Perspectives

4.2.1 L'accord cadre de mars 2021 : de nouvelles perspectives pour l'évaluation médico-économique en France

Cette étude met en lumière un faible impact de l'EME dans la fixation du prix. Ce rôle mineur est en accord avec la place qui lui était attribuée jusqu'alors dans l'accord cadre de 2015. Pour rappel jusqu'à l'accord cadre de mars 2021, l'EME avait uniquement pour objectif de garantir un prix dans le corridor de prix européen pour les médicaments d'ASMR I à III n'ayant pas fait l'objet de RMM.

A l'opposé, depuis le nouvel accord cadre, la place de l'EME est revalorisée la mettant au centre de plusieurs mesures. Bien que les RMM ne soient plus un obstacle pour l'accès au corridor européen des médicaments d'ASMR I à III, l'impact de l'EME est désormais étendu à la stabilité de prix et à l'accès au corridor européen des médicaments d'ASMR IV et à l'accès au *fast-track*, procédure à laquelle nous nous intéresserons particulièrement.

Cette revalorisation de la place et l'utilisation de l'EME a été motivée selon JP.Sales par les facteurs suivants :

- L'augmentation du nombre de revendications par les industriels d'un impact organisationnel, sans pour autant le démontrer économiquement ;
- L'apparition de traitements à administration unique, type thérapies géniques.

4.2.1.1 Fin du conditionnement de l'accès au corridor européen par les réserves méthodologiques majeures

Pour rappel, selon l'accord cadre de 2015 l'évaluation réalisée par la CEESP avait théoriquement pour impact de garantir l'accès à un prix dans le corridor de prix européen pour les médicaments d'ASMR I à III n'ayant pas de RMM. De plus, les acteurs s'accordent à dire que jusqu'au nouvel accord-cadre de 2021 les conclusions du modèle n'étaient pas utilisées en cas de RMM. Dans ce cas, le modèle ne remplissait donc pas son objectif initial, d'aide à la décision pour le CEPS.

Désormais, afin de favoriser l'accès à l'innovation, tous les médicaments d'ASMR I à III pourront bénéficier d'un prix dans le corridor de prix européen, indépendamment de l'évaluation de la CEESP. Cette décision donne l'impression d'une limitation du rôle de l'EME pour ces médicaments. Cette idée est cependant à modérer. En effet, le modèle médico-

économique conditionne désormais la stabilité de prix qui est également un enjeu dans l'accès au marché d'un médicament pour le laboratoire.

La fin du conditionnement de l'accès au corridor de prix européen par les RMM interroge également sur les futures méthodes d'évaluation de la CEESP. En effet, on pourrait imaginer que les évaluateurs, clairvoyants sur l'absence d'impact des RMM sur l'accès au corridor européen, pourraient limiter l'octroi de RMM permettant ainsi une utilisation des avis. Cependant, comme l'octroi d'une RMM conserve un rôle dans la stabilité de prix et l'accès au *fast-track*, la limitation des RMM par les évaluateurs semble compromise. En revanche, favoriser l'utilisation d'un verbatim mettant en valeur les zones d'incertitudes et qui pourrait être utilisé comme levier de négociation par le comité pourrait être une opportunité pour une meilleure utilisation des avis rendus par la CEESP. Dans ce sens, JP.Sales estime qu'en cas d'évaluation sans RMM avec des informations sur les zones d'incertitude du modèle, les éléments influant de manière importante le RDCR seraient alors informatifs et pourraient être utilisés par le CEPS. Comme pour le comité, cette évaluation de la CEESP pourrait également être utilisée par l'industriel comme argument dans la discussion.

En extrapolant les propos de JP.Sales et en imaginant qu'à l'avenir les évaluations de la CEESP puissent être utilisées par le comité, indépendamment de la présence ou non de RMM, le CEPS pourrait alors s'appuyer sur tous les avis CEESP et utiliser les éléments relevés par la commission comme argument dans la négociation de prix. On peut cependant s'interroger sur la confiance à accorder à un modèle présentant une incertitude suffisamment importante pour engendrer une ou plusieurs RMM. En effet, l'utilisation de certains paramètres comme élément de négociation nécessitent *a priori* qu'ils soient suffisamment robustes. Par conséquent, l'utilisation de tous les avis médico-économiques indépendamment de l'incertitude qui en résulte impliquerait que la CEESP se positionne sur la manière dont peut être utilisé un avis présentant une RMM, les conclusions qui peuvent en être tirées et les éléments qui pourraient être utilisés par le CEPS.

4.2.1.2 Article 17 : Prévisibilité et stabilité des prix

Jusqu'en 2021, afin de garantir la stabilité du prix d'un médicament, une convention pouvait être établie entre le CEPS et le laboratoire si ce dernier investissait au sein de l'Union Européenne[17]. Si aucune convention n'était signée, la stabilité dépendait alors d'autres éléments comme l'arrivée de concurrents, de génériques, une extension d'indication ou encore une réévaluation par la Commission de la Transparence.

Depuis le nouvel accord cadre, le prix facial et les conditions de fixation du prix net d'un médicament sont fixés pendant 5 ans à partir de la date de commercialisation pour les indications ayant obtenu une ASMR I à III dont le prix est dans le corridor de prix européen. Cette mesure a pour objectif de favoriser l'accès à l'innovation. Cependant, ces spécialités ne pourront bénéficier de la stabilité de prix si le modèle médico-économique validé par la CEESP [18]:

- Fait l'objet d'au moins une RMM ;
- Fait l'objet d'une « *incertitude globale très forte* » et qualifiée telle quelle par la CEESP;
- A un périmètre d'évaluation extrêmement réduit par rapport à l'indication de la demande d'inscription.

Dans le cas où ces conditions ne seraient pas remplies, la durée de stabilité du prix facial pour les médicaments d'ASMR I à III ne sera que de 3 ans.

Malgré la suppression de son impact sur l'accès au corridor de prix européen pour les médicaments d'ASMR I à III, l'EME garde donc une place dans la fixation du prix du médicament. Il est cependant difficile d'évaluer si cette place lui permettra d'avoir un impact plus important qu'auparavant. Pour rappel, les résultats de notre étude montrent que la présence de RMM n'était pas bloquante pour l'accès au corridor de prix européen. L'impact de l'EME dans la stabilité de prix dépendra donc également de l'utilisation et l'interprétation qui est faite de cet article 17.

De plus, étant donné qu'une RMM résulte d'une incertitude considérée trop forte sur un élément de modélisation on peut donc s'interroger sur l'articulation qui sera faite entre l'octroi de RMM et la notion d'incertitude.

La mise en œuvre de l'accord cadre dépend pour beaucoup de l'utilisation que souhaitent en faire les deux parties. On peut supposer qu'en cas de RMM, les deux parties continueront d'écarter des négociations les avis de la CEESP. Cependant, quelle interprétation sera faite de

la notion d'incertitude globale ? Afin de le définir, une concertation entre le CEPS, CEESP et laboratoires pharmaceutiques pourrait être intéressante.

4.2.1.3 Article 14 : Fixation accélérée des prix – *Fast-track*

Afin d'accélérer les délais d'accès au marché des médicaments, la procédure de fixation accélérée des prix a été modifiée dans l'accord cadre de mars 2021. Jusqu'à cette date cette procédure était accessible aux médicaments d'ASMR I à IV selon diverses conditions. Le laboratoire exploitant devait également s'engager entre autres à proposer un prix cohérent avec les autres pays européens de référence et sur les volumes de ventes.

Désormais, un laboratoire exploitant un médicament qui a eu accès au *fast-track* pourra signer un avenant conventionnel avec le comité dans un délai maximum de 15 jours ouvrés, accélérant de manière non négligeable la fixation du prix et par extension l'accès au marché du produit concerné. Dans ce nouvel accord cadre, le *fast-track* est conditionné par les résultats de l'efficience et éventuellement de l'analyse d'impact budgétaire.

Les médicaments ayant bénéficié d'une ASMR I, II ou III pourront bénéficier de cette procédure si au prix revendiqué dans le modèle [18] :

- La stratégie est dominante en termes d'efficience ;
- L'évaluation ne présente pas de RMM ;
- L'évaluation ne présente pas de très forte incertitude.

Les médicaments ayant bénéficié d'une ASMR IV pourront quant à eux bénéficier de cette procédure si au prix revendiqué dans le modèle :

- La stratégie est dominante en termes d'efficience ;
- L'impact budgétaire est négatif ;
- L'évaluation ne présente pas de RMM ;
- L'évaluation ne présente pas de très forte incertitude.

Cette mesure place l'EME comme un élément stratégique dans l'accès au marché pour les laboratoires souhaitant cette mesure.

4.2.1.3.1 Hemlibra® : à l'origine de la genèse de cette mesure

Les personnes interrogées lors des entretiens s'accordent à dire que l'accord cadre est souvent l'occasion de mettre à l'écrit des éléments de négociation qui ont auparavant fonctionné. C'est le cas de l'article 14 qui fait suite à l'expérience d'Hemlibra® (emicizumab) qui démontre l'existence de médicament dominant (JP.Sales).

Cet anticorps monoclonal humanisé commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Roche a fait l'objet en 2018 d'une demande de remboursement dans le traitement prophylactique au long cours dans la prévention des saignements des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-facteur VIII suite à un traitement standard par facteur VIII de l'hémophilie A. Pour cette spécialité Roche a revendiqué une ASMR II et a donc soumis un modèle médico-économique à la CEESP.

Concernant les conclusions de la CEESP:

- Aucune RMM n'a été émise ;
- Il y avait une restriction du périmètre de l'évaluation par rapport à l'indication de demande de remboursement ;
- La stratégie était dominante chez les enfants de moins de 18 ans ;
- L'incertitude paramétrique était faible, Hemlibra® avait donc « une probabilité de 100% d'être coût-efficace chez les moins de 12% et de 90% chez les 12-17 ans pour des dispositions à payer allant jusqu'à 100 000€/QALY et 200 000€/QALY respectivement » ;
- Impact budgétaire négatif, 47,5 millions d'économie sur les dépenses de l'assurance maladie chez les patients pour lesquels une induction de tolérance immune n'est pas envisagée ou s'est montrée efficace.

Malgré un prix élevé, la négociation du prix d'Hemlibra® a duré peu de temps (JP.Sales). L'avis de la CEESP a été un levier dans la conclusion rapide d'un accord entre le comité et le laboratoire Roche.

Bien qu'Hemlibra® soit à ce jour le seul médicament ayant démontré une dominance, convaincu que d'autres médicaments pourraient avoir des propriétés qui leur permettraient d'avoir des conclusions similaires, le CEPS a jugé important de mettre dans l'accord-cadre de telles dispositions (JP.Sales).

4.2.1.3.2 Conditions d'accès

L'article 14 met l'EME au centre d'une stratégie d'accès au marché. Un laboratoire souhaitant se lancer dans une demande de *fast-track* devra adapter son modèle afin de limiter l'incertitude et les RMM. La réduction du délai d'accès au marché des produits de santé est un souhait de tous les laboratoires pharmaceutiques. L'utilisation de cette mesure dépendra donc fortement de la possibilité de répondre à l'ensemble des critères. En projection, nous avons souhaité estimer sous quelles conditions les médicaments inclus dans la partie II et les médicaments ayant eu une AMSR IV en primo-inscription à la même période (août 2015 à mars 2021) auraient pu bénéficier d'un *fast-track*.

Pour répondre à cette question, nous avons évalué successivement les conditions à remplir afin de pouvoir bénéficier de cette mesure :

- L'absence de RMM ;
- L'absence d'une « très forte incertitude » ;
- Le prix maximal qu'il aurait fallu revendiqué pour démontrer une dominance versus le(s) comparateur(s) choisi(s).

Pour le dernier critère, bien que le RDCR dépende du prix et de l'efficacité, considérant que l'efficacité est intrinsèque et invariable, nous n'avons fait fluctuer que le prix.

Le critère $n+1$ suivant a été évalué uniquement si le critère n était accepté.

4.2.1.3.2.1 Médicaments inclus dans l'analyse et méthode

Au total 19 spécialités ont été incluses dans cette analyse:

- Les 12 médicaments inclus dans la partie 3 « Impact de l'EME dans la fixation du prix des médicaments » (Tableau 1) ;
- 7 médicaments ayant eu une ASMR IV et un avis CEESP en primo-inscription (Annexe 14).

Concernant ce dernier groupe de médicaments, ils ont été identifiés grâce à la même recherche Prismacess® (Annexe 1) et selon les mêmes critères d'exclusion (§3.2.1) qui ont permis d'identifier les médicaments inclus dans la partie « Impact de l'EME dans la fixation du prix des médicaments ».

4.2.1.3.2.2 Condition n°1 : L'absence de réserve méthodologique majeure

Parmi les 19 médicaments inclus dans la partie II, 7 médicaments ont eu une ou plusieurs RMM : Keytruda[®], Cosentyx[®], Repatha[®], Strensiq[®], Zejula[®], Tegsedi[®] et Onpatro[®].

Ces spécialités n'auraient donc pas pu bénéficier d'un fast-track.

4.2.1.3.2.3 Condition n° 2 : L'absence d'une « très forte incertitude »

L'incertitude a été évaluée pour les 12 médicaments n'ayant pas eu de RMM.

Dans l'article 14 décrivant les conditions d'accès à une procédure de fixation de prix accélérée il est stipulé qu'une spécialité pourra bénéficier d'un *fast-track* en « l'absence [...] de très forte incertitude ». Pour évaluer ce paramètre, 2 experts en médico-économie de Novartis et moi-même avons analysé les avis CEESP. Pour chaque médicament inclus dont l'avis CEESP présentait des conclusions sur l'incertitude, chacun a évalué si les conclusions auraient pu être interprétées par le CEPS comme une limite pour l'accès à un *fast-track*. Nous avons considéré que si elle était qualifiée de « très forte » dans les avis CEESP alors l'incertitude pouvait être interprétée par le CEPS comme une limite à l'accès au *fast-track*. Les résultats ont été comparés et en cas de désaccord la perception de la majorité primait. Parmi les 12 spécialités n'ayant pas eu de RMM, la CEESP concluait sur l'incertitude dans les avis d'Opdivo[®], Lutathera[®], Cotellic[®], Cabometyx[®] et Hemlibra[®], Yescarta[®] et Erleada[®] et Takhzyro (Annexe 15).

Hemlibra[®] et Takhzyro sont les seuls médicaments pour lesquels nous avons conclu qu'ils n'auraient pas pu bénéficier d'un *fast-track* au vu des conclusions de la CEESP sur l'incertitude.

Il est écrit dans l'avis qu'Hemlibra[®] que « l'efficacité d'emicizumab est différente en fonction de l'âge d'initiation du traitement [...] Chez les adultes de 18 ans et plus, le RDCR d'emicizumab versus la stratégie courante à base d'ABP est de 189 860€/QALY. Considérant l'incertitude paramétrique associée aux données introduites dans le modèle pour cette population, il faut accepter une disposition à payer d'au moins 400 000€/QALY pour qu'emicizumab ait une probabilité de 70% d'être coût-efficace. A ce titre, l'incertitude peut être qualifiée de très importante ».

Enfin, dans l'avis de Takhzyro[®] il est mentionné que l'« estimation est soumise à une incertitude extrêmement importante associée à la mesure de l'efficacité relative de Takhzyro[®] et de Cinryze[®] versus placebo et des nombreuses hypothèses qui ont dû être formulées. »

4.2.1.3.2.4 Condition n°3 : La dominance

Du fait des 9 médicaments qui n'auraient pas pu bénéficier d'un *fast-track* à cause des conditions précédentes, les conditions de la dominance n'ont été évalué que pour 10 médicaments.

Un produit de santé dominant possède un RDCR versus le(s) comparateur(s) choisi(s) inférieur à 0. Le produit est donc plus efficace et moins cher (Figure 1).

Pour déterminer le prix maximal à revendiquer pour chaque produit afin d'avoir un RDCR inférieur à 0, nous avons réalisé une inéquation (Figure 19).

La détermination du prix maximal à revendiquer nécessitait d'avoir l'ensemble des paramètres permettant de calculer les coûts annexes totaux du produit de santé évalué, soient entre autres les coûts liés aux effets indésirables ou à l'administration etc. Le prix maximal à revendiquer a été calculé sur l'ensemble de l'horizon temporel, avant d'être calculé par unité de conditionnement.

$RDCR_{FT} < 0$ $RDCR_{FT} = \frac{\Delta Coûts}{\Delta QALY}$ $\Delta Coût = Coût_{total_A} - Coût_{total_B}$ $Coût\ total = Coût_{acquisition} + Coûts_{annexes}$ <p>Donc sur l'horizon temporel du modèle,</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: 80%;"> $\frac{Coût_{acquisition_A} + Coûts_{annexes_A} - Coût_{total_B}}{\Delta QALY} < 0$ </div> $Coût_{acquisition_A} < Coût_{total_B} - Coûts_{annexes_A}$	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> $\left. \begin{array}{l} RDCR_{FT} < 0 \\ RDCR_{FT} = \frac{\Delta Coûts}{\Delta QALY} \end{array} \right\} \frac{\Delta Coûts}{\Delta QALY} < 0$ </div> <p><i>Avec</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>RDCR_{FT}, le RDCR nécessaire pour avoir accès à la Fast-track</i> • <i>Coûts annexes = Σcoûts liés aux effets indésirables, à l'administration, transports etc.</i> • <i>A : la spécialité évaluée</i> • <i>B : le comparateur</i>
---	--

Figure 19 : Méthode d'estimation du prix à revendiquer pour atteindre la dominance

Parmi les 10 spécialités incluses dans cette analyse, les coûts annexes nécessaires au calcul du prix maximal à revendiquer n'ont pu être calculé que pour Opdivo® et Imfinzi®. De ce fait, le prix maximal à revendiquer n'a pu être calculé que pour ces deux spécialités. Opdivo® et Imfinzi®. Le prix maximal à revendiquer pour ces deux médicaments était inférieur à 0.

Concrètement, les exploitants de ces deux produits auraient dû payer l'Assurance Maladie pour démontrer une dominance.

Tableau 10 : Prix maximal à revendiquer pour démontrer une dominance

	Prix revendiqué estimé (€)	Prix maximal à revendiquer pour démontrer une dominance (€)	Taux de réduction nécessaire (%)
Opdivo [®] (nivolumab) – 10 mg/mL (4mL)	904,00	- 224,09	125
Imfinzi [®] (durvalumab) – 50mg/mL (10mL)	2 436,68	- 185,46	107

4.2.1.4 L'accord cadre de mars 2021 : réelle opportunité pour l'évaluation médico-économique?

Le travail mené afin de conclure sur l'incertitude s'est avéré complexe. Jusqu'à présent le verbatim « *très forte incertitude* » mentionné dans l'accord cadre ne semblait pas utilisé par la CEESP. De plus, dans l'article 17 sur la stabilité de prix il est mentionné que le modèle ne devra pas présenter d'« *incertitude globale très forte* ». Bien que les deux qualificatifs soient très proches, il conviendra d'harmoniser et de s'accorder sur l'interprétation à faire des conclusions de la CEESP.

La présidente de la CEESP et le CEPS ont été amenés à se rencontrer lors de demandes par le comité de clarification sur certains dossiers (JP.Sales, C.Ferretti) ou lors de séances de formation/pédagogie, notamment en 2014-2015 peu après la création de la CEESP ou plus récemment en 2020 (C.Ferretti). Une nouvelle rencontre d'alignement CEESP/CEPS sur le verbatim à utiliser semble donc indispensable si l'on souhaite que les avis CEESP soient désormais utilisés comme ils le devraient avec le nouvel accord cadre.

En outre, la perspective de la CEESP, scientifique et technique, se confronte à celle du CEPS, budgétaire et économique, ce qui pourrait rendre les avis de la CEESP éloigné des besoins du CEPS dans son activité de régulation des dépenses de l'Assurance Maladie. De même que pour le verbatim, des rencontres plus fréquentes entre les deux entités pourraient favoriser l'utilisation des avis CEESP par le comité.

Concernant la fin du monopole des RMM et l'arrivée de la notion d'incertitude, cela pourrait permettre une meilleure utilisation des avis CEESP. Comme déjà évoqué les acteurs du système de santé interrogés semblent favorables à une utilisation des avis CEESP pour lesquels une incertitude était mentionnée par la CEESP. Il semble donc que les avis CEESP ne seront pas écartés de la négociation en cas d'incertitude contrairement à ce qui est actuellement effectué lorsqu'une RMM est octroyée.

Concernant le *fast-track*, bien que peu de médicaments soient inclus dans notre analyse, elle démontre tout de même que peu de médicaments mis sur le marché jusqu'ici remplissent les conditions nécessaires pour en bénéficier. Elle révèle également que la démonstration de la dominance aurait nécessité une diminution importante des prix revendus. Ceci limitera peut-être le nombre de médicaments concernés. Dans ce sens, G.Nachbaur souligne que les médicaments pour lesquels un *fast-track* sera engagée seront très probablement des cas isolés. La probabilité qu'elle soit utilisée dans les stratégies d'accès au marché est donc faible (JP.Sales, JF.Duco et G.Nachbaur). Avec un accès au corridor de prix européen indépendamment des conclusions de la CEESP, on peut s'interroger sur l'intérêt pour les médicaments d'ASMR I à III de réduire les prix revendus afin d'obtenir une dominance. En effet, il existe un risque d'avoir un prix démontrant une dominance inférieure à celui obtenu avec le corridor de prix européen. Ce *fast-track* pourrait néanmoins être une bonne opportunité notamment pour les médicaments d'ASMR IV (G.Nachbaur, JF.Duco).

Dans une logique commerciale, céder son produit de santé à titre gracieux est inenvisageable pour un laboratoire pharmaceutique. Dans ce sens, Moreno SG et Epstein D. ont développé un cadre selon une perspective financière illustrant le mécanisme permettant le développement d'innovations [41]. Ainsi, ils mettent en évidence la nécessité pour les entreprises pharmaceutiques de rester rentables afin de continuer leurs activités de recherche et développement (Figure 20). Bien qu'il semble indispensable de diminuer les prix revendus, cela ne pourra être réalisé que dans un intervalle acceptable qui permette au laboratoire de réaliser suffisamment de bénéfices pour poursuivre ses activités, notamment de recherche et développement d'innovations.

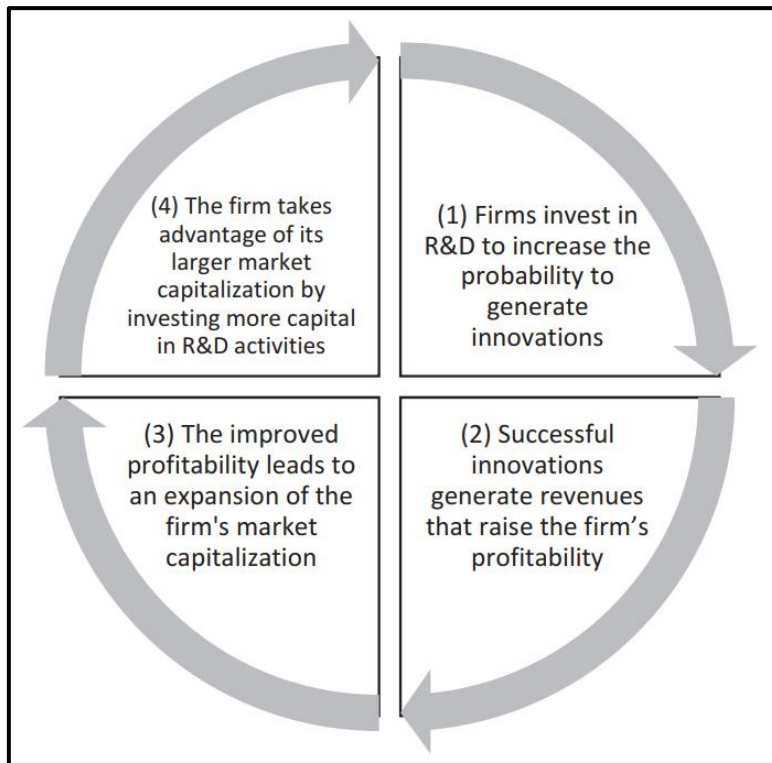


Figure 20 : Le financement des innovations dans l'industrie pharmaceutique [41]

Outre le prix d'acquisition d'autres leviers peuvent entrainer une dominance : le différentiel d'efficacité entre les deux stratégies comparées et une réduction des coûts par la stratégie évaluée causées par une diminution des coûts annexes (e.g : coûts d'administration, coûts des effets indésirables, coûts de suivi etc.).

L'efficacité étant une variable intrinsèque et non modifiable du produit nous avait fait le choix de ne pas la faire varier. Cependant la démonstration d'une supériorité d'efficacité importante et donc d'une différence de QALY *versus* comparateur entrainera *de facto* une diminution du RDCR pouvant mener à la dominance.

Calculé sur uniquement deux médicaments, il est impossible de faire une conclusion globale sur les conditions à remplir pour démontrer une dominance. On peut cependant comparer Hemlibra® à Imfinzi® et Opdivo® afin de faire des hypothèses.

Concernant les prix revendiqués, le prix revendiqué par Hemlibra® permettait également, d'après la modélisation, à l'Assurance Maladie d'économiser 50 000€/patient/an (250 000 € sur 5 ans). En opposition avec les deux stratégies comparées dans le modèle, Hemlibra® permettait de réduire tous les coûts annexes (e.g : coût lié aux effets indésirables, aux hospitalisations, à

l'administration etc), démontrant l'importance de la réduction des coûts annexes dans la démonstration de la dominance.

A l'inverse, Imfinzi[®] et Opdivo[®] entraînaient des dépenses supplémentaires, respectivement 2 921 €/patient/an (29 211€ sur 10 ans) et 6 136 €/patient/an (92 041€ sur 15 ans).

Les coûts attribués à chaque poste de dépenses (e.g : effets indésirables, administration, suivi médical etc.) n'étaient pas disponibles dans les avis CEESP d'Opdivo[®] et Imfinzi[®] ce qui limite la possibilité de conclure avec précision sur les paramètres ayant entraîné les dépenses supplémentaires observées.

Le comparateur d'Imfinzi[®] dans le modèle médico-économique était une stratégie d'observation post-chimiothérapie. Ce qui nous permet de supposer que ces dépenses supplémentaires étaient en partie liées au coût d'acquisition, aux coûts d'administration et aux effets indésirables. L'horizon temporel de 10 ans du modèle influe également sur les coûts annexes, notamment les coûts liés aux effets indésirables. Enfin, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que le suivi était modifié par l'ajout d'Imfinzi[®] dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules.

Le comparateur choisi dans le modèle médico-économique d'Opdivo[®] était le fotémustine, spécialité incluse dans le groupe homogène de séjours et dont le coût d'acquisition a été considéré à 0 €. Comme pour Imfinzi[®], on peut supposer que le coût d'acquisition influe fortement les dépenses supplémentaires. Malgré un coût par administration similaire pour les deux spécialités, Opdivo[®] est administré 2 fois par mois versus toutes les 3 semaines en phase de maintenance pour fotémustine. De ce fait, on peut supposer que les dépenses supplémentaires sont en partie liées aux coûts d'administration.

Concernant le différentiel de QALY, avec un différentiel de 1,14 *versus* le comparateur, Imfinzi[®] était le produit de santé qui augmentait le plus la durée de vie en bonne santé. Le différentiel de QALY était respectivement de 0,9 pour Hemlibra[®] (chez les moins de 18 ans) et 0,885 pour Opdivo[®].

La comparaison entre Hemlibra[®] et Opdivo[®] et Imfinzi[®] montre que le coût total (somme du coût d'acquisition et des coûts annexes) est le levier ayant l'impact le plus important. Du fait du nombre limité de médicaments pour lesquels le prix maximum à revendiquer pour démontrer une dominance a pu être calculé, il n'est pas possible en l'état de conclure sur un taux de

réduction moyen dont auraient dû faire l'objet les spécialités évaluées par la CEESP entre août 2015 et 2021 pour bénéficier d'une fixation accélérée du prix.

A l'avenir les laboratoires pharmaceutiques souhaitant bénéficier d'un *fast-track* devront certes proposer un prix d'acquisition permettant au système de santé de réaliser des économies mais également prendre en considération l'incrément de coût lié à l'ensemble des coûts annexes qui devront être d'autant plus considérés que la différence de QALY démontrée est faible entre les deux stratégies comparées.

Avec plusieurs perspectives conditionnées par l'évaluation du modèle par la CEESP et un rôle étendu, l'accord cadre de 2021 semble être une bonne opportunité pour l'EME. Tous les acteurs du système de santé interrogés s'accordent cependant pour dire que les articles de l'accord cadre vivront si les deux parties souhaitent et s'accordent pour le faire vivre. Il sera donc intéressant d'analyser *a posteriori* :

- Comment les deux parties se saisiront de ces articles ;
- Quelle interprétation sera faite des RMM et de la mention d'incertitude globale ;
- Comment cet article sera mis à profit par les industriels pour accélérer leur accès au marché ou la recherche d'une stabilité de prix.

4.2.2 Dans un système de santé idéal, quelle place et quelle(s) utilisation(s) pour l'évaluation médico-économique en France ?

Bien que le nouvel accord cadre étende le rôle de l'EME, ce rôle pourrait encore évoluer à l'avenir. Pour conclure chacun des entretiens il a été demandé aux 4 experts de partager leurs points de vue sur la place que pourrait occuper l'EME dans un système de santé idéal, sans contraintes ? ».

Bien que les réponses divergent, tous les acteurs estiment que la place et l'utilisation de l'EME, même avec ce nouvel accord cadre, doit encore s'ajuster pour qu'elle puisse pleinement avoir son rôle décisionnaire.

Selon C.Ferretti, l'EME devrait donner un large aperçu de ce que la société est prête à payer pour une année de vie en bonne santé. Ainsi, une approche plus étendue de l'évaluation économique des stratégies de prise en charge et incluant notamment les actions de prévention devrait être développée (C.Ferretti, G.Nachabur). L'EME devrait également être utilisée pour les réévaluations de classe comme le fait la Commission de la Transparence (C.Ferretti,

G.Nachbaur). Cela permettrait donc de réellement comparer l'ensemble des alternatives thérapeutiques entre elles et ainsi d'éclairer la décision en prenant pleinement en compte l'efficience.

JP.Sales et JF.Duco s'accordent pour dire que l'EME devrait être un élément de réponse pour les médicaments pour lesquels l'essai clinique s'avère insuffisant, comme les thérapies administrées en une fois (par exemple les CAR-T). Elle devrait également être privilégiée pour les produits pour lesquels il n'existe pas de comparateur économiquement pertinent ou dont l'efficacité a été démontrée avec un essai clinique mono bras. La mise en place d'un algorithme permettrait d'identifier aisément les produits de santé pour lesquels une EME serait nécessaire (JF.Duco). La discipline pourrait également permettre d'apporter des éléments de réponses lors de revendications considérées inhabituelles et ainsi imposer au laboratoire exploitant de prouver ces revendications (JP.Sales).

Concernant son utilisation, seule C.Ferretti estime qu'un ou des seuils de référence devraient être fixés en France, comme au Royaume-Uni. Le remboursement des produits de santé serait alors en partie conditionné par les résultats de l'évaluation réalisée par la CEESP. B.Téhard et al. ont tenté d'estimer quel pourrait être le seuil d'acceptabilité en France pour une année de vie gagnée en bonne santé. Ils ont conclu que ce seuil devrait être de 147 093€ avec un taux de remise de 2,5% [38]. L'utilisation d'un seuil d'acceptabilité unique pourrait mener à la création d'un système de santé inéquitable où les thérapies innovantes ne seraient pas accessibles à tous les Français (G.Nachbaur). Un seuil à déterminer selon les catégories de produits (ex : médicaments orphelins) pourrait être une bonne alternative (C.Ferretti).

A l'inverse, G.Nachbaur, JP.Sales et JF.Duco ne sont pas favorables à l'instauration d'un cadre contraignant. La décision de remboursement doit rester fondée sur la valeur clinique du médicament (JF.Duco). Enfin, ces 3 acteurs du système de santé estiment qu'un cadre de négociation dans la fixation du prix devrait continuer à être privilégié.

5 CONCLUSION

Avec un rôle dans la fixation du prix depuis 2012, l'EME ne concernait jusqu'à mars 2021 que les médicaments pour lesquels une ASMR I à III était revendiquée et un chiffre d'affaires égal ou supérieur à 20 millions d'euros en deuxième année de commercialisation étaient revendiqués. Le rôle défini par le cadre conventionnel de l'EME était alors limité à la garantie d'accès au corridor de prix européen, soit l'accès à un prix égal ou supérieur au prix le plus bas dans les 4 pays de référence européens : l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Espagne. Pour prétendre à un tel prix facial, l'évaluation par la CEESP, commission responsable de l'évaluation de la robustesse méthodologique des modèles déposés par les industriels, ne devait pas présenter de réserve méthodologique majeure (RMM). Bien que son rôle jusqu'en mars 2021 était défini par l'accord-cadre signé en 2015, l'utilisation de l'EME a suscité des questionnements qui ont mené à une révision de son utilisation dans la définition du prix en France.

Dans cette étude, nous avons évalué l'impact de l'EME dans la fixation du prix des médicaments ayant fait l'objet d'une évaluation par la CEESP entre janvier 2015 et mars 2021. Pour cela nous avons étudié l'influence de la présence de RMM et le niveau de RDCR sur 3 paramètres : l'accès au corridor de prix européen ; le délai de fixation du prix ; le taux de variation du prix entre le prix revendiqué et le prix publié au JORF. Douze médicaments ayant fait l'objet d'une évaluation par la CEESP en primo-inscription entre août 2015 et mars 2021 ont été inclus dans cette analyse. L'accord cadre en vigueur pendant ces années mentionnait que la présence de RMM ne garantissait pas l'accès au corridor de prix européen. Cependant, dans notre étude aucune relation n'a été observée entre ces deux variables ce qui illustre l'impact limité de l'EME face aux autres paramètres qui influent la fixation du prix et l'accès au corridor de prix européen. Bien qu'on ne puisse affirmer que les avis CEESP sont utilisés dans la négociation de prix en cas de RMM, les résultats de l'impact des RMM sur le délai de fixation du prix révèlent tout de même une influence des conclusions de la CEESP sur les étapes de négociations entre les 2 parties.

Notre étude présente cependant plusieurs limites : la taille de l'échantillon, son caractère descriptif, la méthode de détermination des prix revendiqués, l'utilisation de délai moyen pour déterminer si la spécialité a eu accès au corridor de prix européen. Néanmoins, la limite la plus importante reste l'utilisation des prix faciaux. Pour rappel, en France pour les médicaments les

plus innovants il peut y avoir une dissociation entre le prix facial publié au JORF et le prix net, après remises, confidentiel et connu uniquement par l'exploitant et le CEPS. Bien que les avis CEESP aient pour objectif d'éclairer la négociation des prix faciaux, ils peuvent également guider la négociation des clauses conventionnelles et remises qui conduisent aux prix nets, sommes réellement payées par l'Assurance Maladie. De ce fait, nous ne pouvons conclure sur l'ensemble de l'utilisation qui est faite de l'EME.

Depuis mars 2021 et le nouvel accord cadre, les médicaments d'ASMR I à III bénéficient d'un prix dans le corridor de prix européen indépendamment des conclusions de la CEESP. Néanmoins, bien que les RMM ne soient plus contraignantes pour l'accès au corridor européen pour ces spécialités, leur octroi continuera de limiter l'utilisation de l'EME et son utilisation comme levier dans la négociation. En effet, l'absence de RMM est toujours indispensable pour considérer un modèle exploitable et ainsi prétendre au *fast-track* et à la stabilité de prix facial de 5 ans, deux dispositifs du nouvel accord cadre. L'EME est au centre de ces deux mesures ce qui élargit son rôle et son potentiel impact à l'avenir dans la fixation du prix.

Concernant la mesure de *fast-track*, celle-ci place l'EME comme un élément de la stratégie globale de mise sur le marché d'un médicament pour les laboratoires qui souhaiteraient en bénéficier. En effet, en permettant la signature d'un avenant conventionnel dans un délai maximum de 15 jours ouvrés *versus* 114 jours en 2019 pour les premières inscriptions de médicaments princeps en ville, cette mesure est une réelle opportunité pour les exploitants de limiter de manière significative les délais d'accès au marché. Notre analyse exploratoire et les entretiens réalisés suggèrent cependant que l'obligation de démontrer une dominance limitera fortement le nombre de médicaments pouvant bénéficier de cette procédure. En effet, les médicaments d'ASMR I à III ayant désormais la certitude d'avoir un prix dans le corridor de prix européen, les laboratoires exploitants se questionneront probablement sur l'intérêt de s'engager dans un *fast-track* au risque d'obtenir un prix inférieur à celui du corridor de prix européen. Ces exploitants souhaitant tout de même bénéficier de cette mesure devront démontrer une amélioration des QALY suffisamment importante pour avoir un effet significatif sur le RDCR, revendiquer un prix d'acquisition permettant au système de santé de réaliser des économies mais également avoir des produits de santé dont l'utilisation limite les coûts annexes majorant ainsi les économies réalisées par l'Assurance Maladie.

Ainsi, malgré une révision significative de la place de l'EME dans la fixation du prix en France dans le nouvel accord cadre, celle-ci semble encore éloignée des attentes des parties prenantes, comme en témoignent les observations des experts interrogés dans le cadre de ce travail. Une révision des produits concernés par l'EME et du périmètre d'évaluation, incluant notamment les actions de prévention, sera nécessaire à l'avenir selon les acteurs interrogés. Certains experts revendiquent par ailleurs l'instauration d'un seuil d'acceptabilité afin que le système de santé puisse tirer tous les bénéfices de l'utilisation de l'EME dans la prise de décision.

Ces avis d'experts suggèrent que la place actuellement définie de l'EME n'est pas figée et pourrait être amenée à évoluer pour s'adapter aux nouveaux enjeux de la fixation du prix des médicaments en particulier avec l'émergence des thérapies à administration unique, l'essor des traitements bénéficiant d'autorisations de mise sur le marché conditionnelles (maladies rares, oncologie etc.) et le développement croissant des combo-thérapies.

Une meilleure utilisation de l'EME par le CEPS dans la fixation du prix des médicaments et particulièrement pour répondre au challenge que représente ces médicaments nécessitera qu'une coopération plus rapprochée soit mise en place entre les acteurs afin d'augmenter l'exploitabilité des résultats de l'EME, d'une part en assurant une meilleure compréhension des attentes des autorités (par exemple via la publication d'une doctrine de la CEESP) et d'autre part en facilitant l'acquisition des compétences propres à l'EME par l'ensemble des parties prenantes.

6 REFERENCES

- [1] Evaluation médico-économique en santé - IGAS n.d.
https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf (accessed July 14,2021)
- [2] Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS 2020:118.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf (accessed August 28, 2021)
- [3] Durand-Zaleski I. Études coût/efficacité: idées fausses et éléments de méthode. Arch Cardiovasc Dis Suppl 2016;8:157–60. [https://doi.org/10.1016/S1878-6480\(16\)30329-9](https://doi.org/10.1016/S1878-6480(16)30329-9).
- [4] RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 n.d.
- [5] DIRECTIVE DU CONSEIL du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie (89/105/CEE) n.d.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31989L0105> (accessed March 30, 2021).
- [6] Article R163-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance n.d.
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042270657/ (accessed March 30, 2021).
- [7] Haute Autorité de Santé. Doctrine de la Commission de la Transparence 2020:29.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf (accessed August 28,2021)
- [8] HAS. La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) 2012.
- [9] Article R161-71 - Code de la sécurité sociale - Légifrance n.d.
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037027238/ (accessed March 30, 2021).
- [10] Article L161-37 - Code de la sécurité sociale - Légifrance n.d.
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042698779/ (accessed March 30, 2021).
- [11] Michèle M-S. Règlement intérieur de la commission d'évaluation économique et de santé publique 2020:13.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/reglement_interieur_ceesp.pdf (accessed August 28, 2021)
- [12] Rapport d'activité 2020 CEESP n.d.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/ra_2020_ceesp-vdef.pdf (accessed August 28, 2021)
- [13] Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique n.d.

- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_significatif.pdf (accessed August 28, 2021)
- [14] Nouguez É, Benoît C. Gouverner (par) les prix. La fixation des prix des médicaments remboursés en France. *Rev Française Sociol* 2017;Vol. 58:399–424.
- [15] Article L162-16-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance n.d. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397349/ (accessed March 31, 2021).
- [16] Lettre de mission Philippe Bouyoux_19 fev 2021 n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre_de_mission_m_philippe_bouyoux_signee.pdf (accessed August 28, 2021)
- [17] Accord cadre CEPS LEEM 2015 n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf (accessed August 28, 2021)
- [18] Accord cadre CEPS LEEM 05 mars 2021 n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf (accessed August 28, 2021)
- [19] LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1). 2016.
- [20] Rapport d'activité 2019 CEPS n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2019_20201001.pdf (accessed August 28, 2021)
- [21] Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé - Légifrance n.d. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000026453519> (accessed April 2, 2021).
- [22] Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments 2015. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf (accessed August 28, 2021)
- [23] Codifa - L'Informatore Farmaceutico n.d. <https://www.codifa.it/> (accessed June 24, 2021).
- [24] BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos n.d. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (accessed June 24, 2021).
- [25] Rapport d'activité 2015 CEPS n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_d_activite_2015_.pdf (accessed August 28, 2021)
- [26] Rapport d'activité 2016 CEPS n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2016_medicaments_2.pdf (accessed August 28, 2021)

- [27] Rapport d'activité 2017 CEPS n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf (accessed August 28, 2021)
- [28] Rapport d'activité 2018 CEPS n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2018_20191122.pdf (accessed August 28, 2021)
- [29] BdM_IT n.d. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI (accessed June 24, 2021).
- [30] Article L162-16-5-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance n.d. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397479/ (accessed June 24, 2021).
- [31] CEPS_Anne.T, CEPS_Anne.T. ATU - Autorisations temporaires d'utilisation. Ministère Solidar Santé 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation> (accessed June 24, 2021).
- [32] BiostaTGV - Statistiques en ligne n.d. <http://biostatgv.sentiweb.fr/> (accessed July 18, 2021).
- [33] CEESP. Avis d'efficience Erleada 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/erleada_17092019_avis_efficience.pdf (accessed August 28, 2021)
- [34] Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
- [35] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.
- [36] Toumi M, Motrunich A, Millier A, Rémuzat C, Chouaid C, Falissard B, et al. Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France – understanding the underlying philosophy of CEESP assessment. *J Mark Access Health Policy* 2017;5:1344088. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1344088>.
- [37] Midy F, Raimond V, Thébaut C, Sambuc C, Rumeau-Pichon C. Avis d'efficience relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé : bilan et perspectives. *Sante Publique (Bucur)* 2015;Vol. 27:691–700.
- [38] Téhard B, Detournay B, Borget I, Roze S, De Pourville G. Value of a QALY for France: A New Approach to Propose Acceptable Reference Values. *Value Health* 2020;23:985–93. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.001>.
- [39] Cartier-Bechu C, Gherardi A, Sivignon M, Pignata M, Petitjean A, Monnier R, et al. Is There a Threshold in France?: First Exhaustive Review of Published Health-Economic Appraisals by the Haute Autorite De Sante (HAS), (French National Authority for Health). *Value Health* 2016;19:A490. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.830>.

- [40] Pr Vernant J-P. Le prix du médicament doit-il obéir à la loi du marché et peut-il être fixé en fonction du service rendu ? n.d.
https://www.ethique-cancer.fr/sites/www.ethique-cancer.fr/files/file_fields/2017/11/14/avis33-comiteethiquecancer-texte-vdef.pdf (accessed August 28, 2021)
- [41] Moreno SG, Epstein D. The price of innovation - the role of drug pricing in financing pharmaceutical innovation. A conceptual framework. *J Mark Access Health Policy* 2019;7:1583536. <https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1583536>.

7 ANNEXES

RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE

INCLURE

CT (Transparence) :

TYPE DE DEMANDE : Inscription	EXCLURE ✘
CLASSIFICATION : Nouvelle entité	EXCLURE ✘
PRISE EN CHARGE : Prise en charge	EXCLURE ✘

CEESP :

Décision du Collège de la HAS : oui	✘
Avis d'efficience : oui	✘
Avis d'efficience Début : 08/2015	✘
Avis d'efficience Fin : 03/2021	✘

Annexe 1 : Recherche Prismaccess®

Annexe 2 : Description de la durée totale à retrancher au délai global selon les années

	2015	2016	2017	2018	2019
Délai moyen de réception de l'évaluation par la CT (jours)	81	80	53	47	53
Durée moyenne de la rédaction et signature de l'avenant conventionnel (jours)	25	31	29	18	16
Durée moyenne de la publication au JORF (jours)	76	60	45	44	62
Durée total à retrancher au délai global (jours)	182	171	127	109	131

Annexe 3 : Description des motifs exclusion

Médicaments – date avis CEESP	Motif(s) d'exclusion
Aimovig® (ereenumab) – 12 février 2019	Obtention d'une ASMR V
Cosentyx® (sécukinumab) – 15 septembre 2015	ASMR IV versus Stelara (ustékinumab) qui a obtenu une ASMR V dans la même indication.
Gardasil 9® (vaccin papillomavirus humain 9-valent) – 12 septembre 2017	Obtention d'une ASMR V
Gazyvaro® (obinutuzumab) – 3 février 2015	Date de l'avis CEESP (3 février 2015)
Hepcludex® (bulevirtide) – 12 janvier 2021	Pas de prix publié au JORF en mars 2021
Ibrance® (palbociclib) – 11 juillet 2017	ASMR IV versus letrozole et fulvestran, tous deux ayant bénéficié d'une ASMR V dans l'indication concernée.
Imbruvica® (ibrutinib) – 7 avril 2015	Soumission simultanée à la CEESP de 2 modèles différents dans deux indications. Date des premiers avis CEESP
Kisqali® (ribociclib) – 22 mai 2018	Obtention d'une ASMR V ; remboursement non sollicité par la firme
Kymriah® (tisagenlecleucel ; car-t cell) – 15 janvier 2019	Soumission simultanée à la CEESP de 2 modèles différents dans deux indications.
Lemtrada® (alemtuzumab) – 15 septembre 2015	Obtention d'une ASMR V
Ocrevus® (ocrélizumab) – 09 octobre 2018	Evaluation par la CT : 2 indications différentes avec 2 évaluations SMR/ASMR différentes
Octaplasg® (protéines plasmatiques humaines) – 8 novembre 2016	Obtention d'une ASMR V
Repatha® (evolocumab) – 8 décembre 2015	ASMR IV en addition à un traitement hypolipidémiant optimal.
Rydapt® (midostaurine) – 10 avril 2018	2 indications : <ul style="list-style-type: none"> - 2 modèles soumis à la CEESP¹ dans deux indications différentes (10 avril 2018 ; 22 mai 2018) ; - 2 évaluations adoptées par la CT² le 7 février 2018 dans deux indications - Obtention d'une ASMR³ V dans la mastocytose <p>2 indications avant la date de publication du prix initial au JORF⁴ (04/12/2020)</p>

Spinraza® (nusinersen) – 12 Décembre 2017	Evaluation par la CT : 2 indications différentes avec 2 évaluations SMR ⁵ /ASMR différentes
Tagrisso® (osimertinib) – 12 septembre 2017	Obtention d'une ASMR V
Takhzyro® (lanadelumab) – 15 octobre 2019	ASMR IV dans la prise en charge.
Tecentriq® (atezolizumab) – 13 mars 2018	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, à l'exception d'Onpattro (ASMR III dans l'indication concernée).
Venclyxto® (venetoclax) – 13 juin 2017	Obtention d'une ASMR V
Zejula® (niraparib) – 10 juillet 2018	ASMR IV versus placebo.

¹Commission d'évaluation économique et de santé publique ; ²Commission de la transparence ; ³Amélioration du service médical rendu ; ⁴Journal Officiel de la République Française ; ⁵Service médical rendu

Annexe 4 : Description des RDCR¹ validés par la CEESP (valeurs basses)

N=10					
Q1 ^a (€/QALY ³)	Médiane (€/QALY)	Q3 ^b (€/QALY)	Maximum (€/QALY)	Minimum (€/QALY)	Moyenne (€/QALY)
57 551	109 240	178 943	2 322 263	-326 520	383 150

¹RDCR : Ratio différentiel cout-résultat ; ³QALY : Année de vie pondérée par la qualité de vie ; ^a1^{er} quartile ; ^b2^{ème} quartile

Annexe 5 : Description du délai global de fixation du prix

N=12					
Q1 ^a (jours)	Médiane (jours)	Q3 ^b (jours)	Maximum (jours)	Minimum (jours)	Moyenne (jours)
214	318	466	628	120	343

^a1^{er} quartile ; ^b2^{ème} quartile

Annexe 6 : Motifs pour lesquels le prix de Cotellic® n'a pas pu être déterminé

Médicament (DCI ¹)	Motif(s) de non utilisation de la méthode du système mathématique
Cotellic® (cobimetinib)	<p>Pas d'équation reliant le RDCR² au prix dans l'avis CEESP³.</p> <p>Les RDCR² des analyses de sensibilité déterministes sur le prix d'acquisition de cobimetinib ne sont pas disponibles.</p> <p>L'association cobimetinib-vemurafenib a été mis à disposition gratuitement des patients en 2015 dans le cadre d'une ATU nominative puis de cohorte. En 2015, l'exploitant de Cotellic® n'était pas encore soumis à l'obligation de déclaration des indemnités post-ATU⁴, qui est apparu en 2017.</p>

¹DCI : Dénomination commune internationale ; ²RDCR : Ratio différentiel cout-résultat ; ³CEESP : Commission d'Evaluation Economique ;

⁴ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

Annexe 7 : Description de l'accès au corridor de prix européen des médicaments inclus

Médicament (DCI ¹)	JORF ²		Corridor de prix européen					Accès au corridor
	Date de publication	Prix (€)	Date à prendre en compte	Prix en Allemagne (€)	Prix en Italie (€)	Prix en Espagne (€)	Prix au Royaume-Uni (€)	
Cabometyx [®] (cabozantinib)	15/02/2018	6 100,00	15/12/2017	5 068,13	6 450,00	6 400,00	5 968,61	Oui
Cotellic [®] (cobimetinib)	16/02/2017	5 400,00	04/12/2016	4 699,52	5 798,00	5 799,00	4 962,04	Oui
Dupixent [®] (dupilumab) – 1 seringue 300mg	08/03/2019	654,72	20/12/2018	703,85 ^a	640,00	-	733,97 ^a	Oui
Erleada [®] (apalutamide)	01/04/2020	3 322,09	14/01/2020	3 334,00	3 593,07	-	3 174,05	Oui
Hemlibra [®] (emicizumab)	06/02/2019	2 313,90	20/11/2018	2 458,58	3 100,63	-	2 803,03	Non
Imfinzi [®] (durvalumab) – 50mg/mL (10mL)	23/04/2020	2 200,00	05/02/2020	1 968,88	2 770,09	2 700,00	2 861,87	Oui
Keytruda [®] (pembrolizuma) – 25mg/mL (4mL)	04/12/2017	2 628,61	21/09/2017	2 624,38	3 798,34	3 566,00	3 063,33	Oui
Lutathera [®] (¹⁷⁷ Lutécium oxodotrétotide)	06/08/2019	20 175,00	20/05/2019	-	18 500,00	20 000,00	-	Oui
Onpatro [®] (patisiran)	04/12/2020	7 208,33	17/09/2020	7 583,33	8 529,41	8 529,41	8 908,77	Non
Opdivo [®] (nivolumab) – 10 mg/mL (4mL)	27/12/2016	527,85	27/09/2016	527,85	596,12	577,54	511,38	Oui
Strensiq [®] (asfotase alpha)	24/11/2017	11 679,12	11/09/2017	18 144,00	-	-	14 739,66	Non
Yescarta [®] (axicabtagene ciloleucel)	13/07/2019	327 000,00	26/04/2019	-	-	-	325 471,80	Oui

^aPrix recalculé afin de correspondre au conditionnement français ; ¹Dénomination commune internationale ; ²Journal Officiel de la République Française

Annexe 8 : Description du délai global de fixation du prix selon la présence ou non de réserve méthodologique majeure

Présence de RMM	Délai moyen de fixation du prix (jours)	N	P-value du test de student
Non	265	9	6.10⁻⁵ *
Oui	577	3	
Total		12	

*p<0,05 : différence significative

RMM : Réserve méthodologique majeure

Annexe 9 : Description des médicaments exclus dans chaque analyse

Analyse	Médicaments inclus (DCI)	Médicaments exclus	
		Médicaments (DCI)	Motifs d'exclusion
Impact des RMM dans la fixation du prix (§3.3.2)			
Impact des RMM sur le différentiel de prix (§3.3.2.3)	Dupixent® (<i>dupilumab</i>) Hemlibra® (<i>emicizumab</i>) Imfinzi® (<i>durvalumab</i>)	Cotellic® (<i>cobimetinib</i>)	Prix non déterminé
	Keytruda® (<i>pembrolizumab</i>) Onpattro® (<i>patisiran</i>) Opdivo® (<i>nivolumab</i>) Strensiq® (<i>asfotase alpha</i>) Yescarta® (<i>axicabtagene ciloleucel</i>)	Cabometyx® (<i>cabozantinib</i>) Erleada® (<i>apalutamide</i>) Lutathera® (<i>177 Lutécium oxodotrétotide</i>)	Prix revendiqués estimés inférieurs au prix publiés au JORF
Impact du RDCR sur la fixation du prix (§3.3.3)			
Impact du RDCR sur l'accès au corridor de prix européen (§3.3.3.1)	Cabometyx® (<i>cabozantinib</i>) Cotellic® (<i>cobimetinib</i>) Dupixent® (<i>dupilumab</i>) Hemlibra® (<i>emicizumab</i>) Imfinzi® (<i>durvalumab</i>) Keytruda® (<i>pembrolizumab</i>) Lutathera® (<i>177 Lutécium oxodotrétotide</i>) Opdivo® (<i>nivolumab</i>) Strensiq® (<i>asfotase alpha</i>) Yescarta® (<i>axicabtagene ciloleucel</i>)	Erleada® (<i>apalutamide</i>) Onpattro® (<i>patisiran</i>)	RDCR non validés par la CEESP
Impact du RDCR sur le délai de fixation du prix (§3.3.3.2)	Cabometyx® (<i>cabozantinib</i>) Cotellic® (<i>cobimetinib</i>) Dupixent® (<i>dupilumab</i>) Hemlibra® (<i>emicizumab</i>) Imfinzi® (<i>durvalumab</i>) Keytruda® (<i>pembrolizumab</i>) Lutathera® (<i>177 Lutécium oxodotrétotide</i>) Opdivo® (<i>nivolumab</i>) Strensiq® (<i>asfotase alpha</i>) Yescarta® (<i>axicabtagene ciloleucel</i>)	Erleada® (<i>apalutamide</i>) Onpattro® (<i>patisiran</i>)	RDCR non validés par la CEESP
Impact du RDCR sur le différentiel de prix (§3.3.3.3)	Dupixent® (<i>dupilumab</i>) Hemlibra® (<i>emicizumab</i>) Imfinzi® (<i>durvalumab</i>)	Erleada® (<i>apalutamide</i>) Onpattro® (<i>patisiran</i>)	RDCR non validés par la CEESP
	Keytruda® (<i>pembrolizumab</i>)	Cotellic® (<i>cobimetinib</i>)	Prix non déterminé
	Opdivo® (<i>nivolumab</i>) Strensiq® (<i>asfotase alpha</i>) Yescarta® (<i>axicabtagene ciloleucel</i>)	Cabometyx® (<i>cabozantinib</i>) Lutathera® (<i>177 Lutécium oxodotrétotide</i>)	Prix revendiqués estimés inférieurs aux prix publiés au JO

Annexe 10 : Taux de réduction moyen du prix revendiqué selon la présence ou non de réserve méthodologique majeure (inclus Lutathera[®], Cabometyx[®] et Erleada[®])

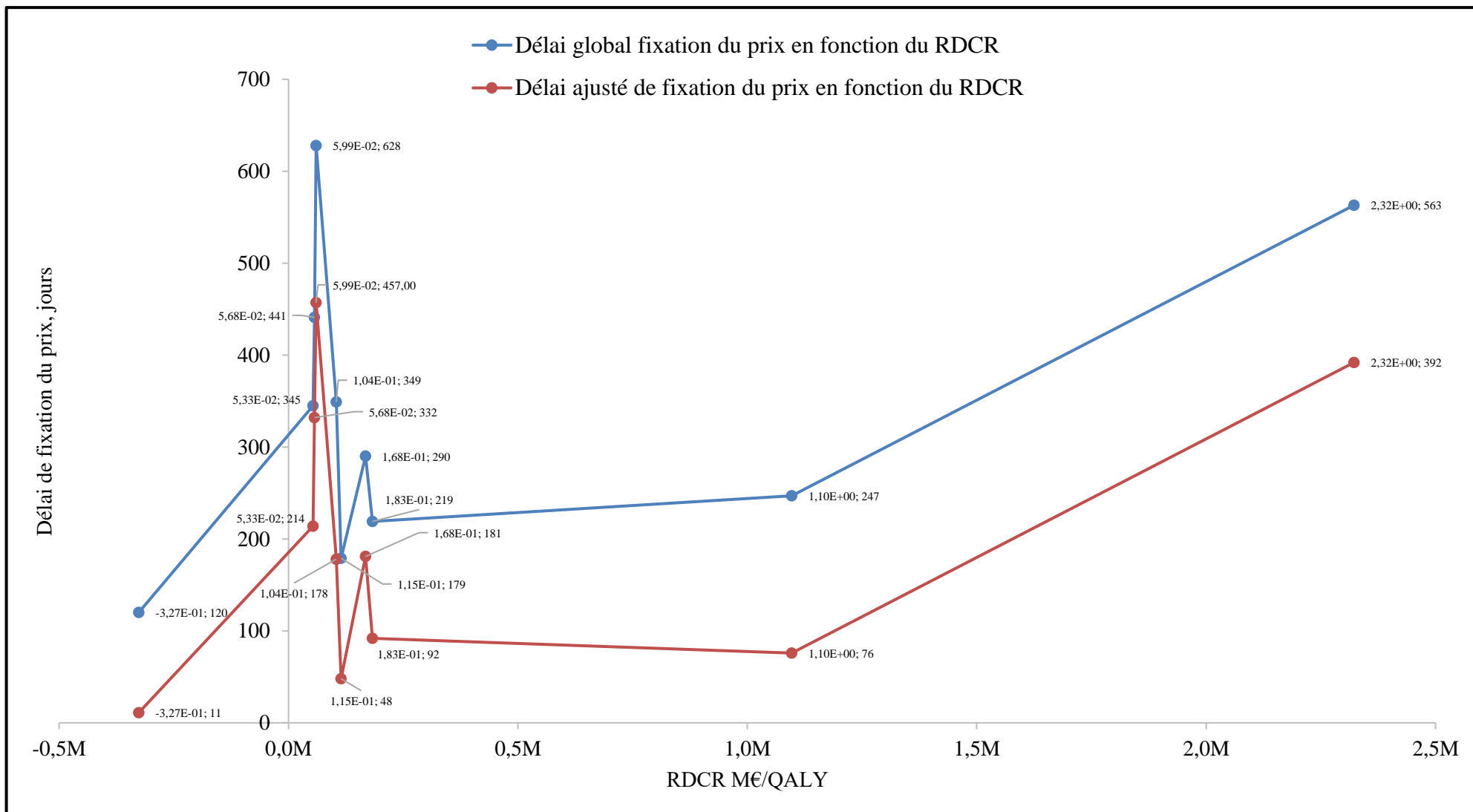
	Taux de réduction moyen du prix revendiqué (%)	N	Test de Mann-Whitney (p-value)
Médicaments ayant fait l'objet d'une RMM	61	3	0,048*
Médicaments n'ayant pas fait l'objet de RMM	7	8	
Total		11	

*p<0,05 : différence significative

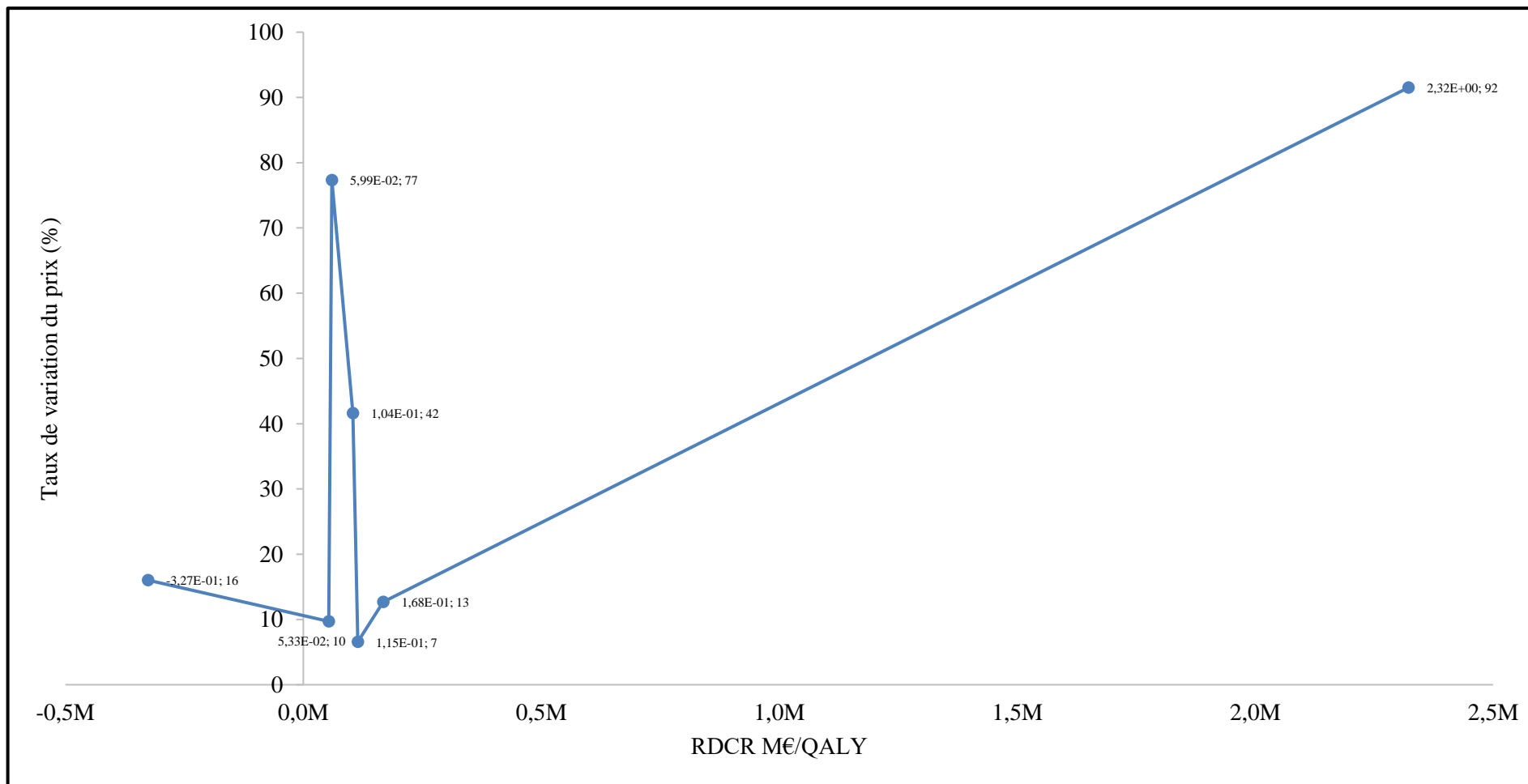
Annexe 11 : Description de la relation entre l'accès au corridor de prix européen et la valeur du RDCR

	RDCR ≥ 109 240 €/QALY	RDCR < 109 240 €/QALY	Test exact de Fischer (p-value)
Accès au corridor de prix européen	5	3	1,0*
Pas d'accès au corridor de prix européen	1	1	
Total	6	4	10

*p>0,05 : différence non significative



Annexe 12 : Description du délai global et du délai ajusté de fixation du prix en fonction du RDCR (valeurs basses) validé par la CEESP (N=10)



Annexe 13 : Description du taux de variation en fonction du RDCR validé par la CEESP (valeurs basses), N=7

Annexe 14 : Médicaments d'ASMR IV inclus dans l'analyse des conditions d'accès à la procédure de fast-track

Médicament (DCI)	Indication	Date de l'avis CEESP	RMM	Prix revendiqué (€) (méthode utilisée)
Cosentyx [®] (sécukinumab)	Psoriasis en plaques modéré à sévère	15/09/2015	1	Non estimable
Ibrance [®] (palbociclib)	Cancer du sein métastatique RH+/HER2-	11/07/2017	0	4 005,96 (indemnité ATU)
Repatha [®] (evolocumab)	Hypercholestérolémie	08/12/2015	1	Non estimable
Takhzyro [®] (lanadelumab)	Angio-oedemes héréditaires de type I et II	15/10/2019	0	14 166,67 (indemnité ATU)
Tecentriq [®] (atezolizumab)	Cancer bronchique non à petites cellules	13/03/2018	0	4 244, 43 (mentionné dans l'avis)
Tegsedi [®] (inotersen)	Amylose à transthyrétine héréditaire	14/05/2019	1	21 584,00 (indemnité ATU)
Zejula [®] (niraparib)	Cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif	10/07/2018	2	5 799,976 (indemnité ATU)

Annexe 15 : Consensus sur l'incertitude

Médicament - date de l'avis	Verbatim de la HAS sur l'incertitude	Consensus sur l'incertitude
Opdivo® – 2016	« Dans la population des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), non porteurs de la mutation BRAF et naïfs de traitement, la méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique du nivolumab en monothérapie est acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes qui augmentent fortement l'incertitude des résultats. »	Absence d'incertitude
Lutathera® – 2018	« Les résultats de l'analyse de référence sont incertains. Leur capacité à documenter l'efficacité est à interpréter notamment au regard de : - l'absence de données de survie globale matures (médiante non atteinte dans l'essai NET-TER-1) ; - l'hétérogénéité »	Absence d'incertitude
Cotellic® – 2016	« Conclusion générale sur les anti-PD1 et non spécifiquement à Cotellic® : Par ailleurs, compte tenu de l'arrivée séquentielle et rapprochée des nouveaux traitements indiqués dans le mélanome avancé, la CEESP souhaite insister sur l'insuffisance des données de survie , en termes tant de recul clinique que de comparateurs, ce qui a pour conséquence de générer une incertitude élevée sur les résultats des modèles d'efficacité rapportés pour ces nouvelles thérapies. »	Absence d'incertitude
Cabometyx® – 2017	« Le RDCR du cabozantinib versus évérolimus est estimé à 182 662€/QALY. Ces résultats sont associés à une forte incertitude puisqu'il faut consentir à une disposition à payer de plus de 4 000 000€/QALY pour que la probabilité que le cabozantinib soit le traitement le plus efficace soit de 80%. »	Absence d'incertitude
Hemlibra® – 2018	« l'efficacité d'emicizumab est différente en fonction de l'âge d'initiation du traitement -chez les enfants [...] d'un saignement. L'incertitude paramétrique est faible - chez les adultes [...]. A ce titre, l'incertitude peut être qualifiée de très importante. »	Incertain

<p>Yescarta® – 2018</p>	<p>« Par ailleurs, un scénario de modélisation alternatif de la survie globale¹, plus conservateur, aboutit à un RDCR de 164 600€/QALY. L’incertitude sur les résultats de santé reste très importante puisque le RDCR varie jusqu’à 372 081€/ QALY dans l’analyse déterministe.</p> <p>[...]</p> <p>Le surcoût lié à la prise en charge de ce produit peut être estimé de façon certaine mais présente une forte incertitude en termes de gains de santé. »</p>	<p>Absence d’incertitude</p>
<p>Erleada® – 2019</p>	<p>« Compte tenu de l’immaturité des données de survie globale, une incertitude importante entoure l’estimation du RDCR. Cette incertitude est partiellement explorée par l’industriel. »</p>	<p>Absence d’incertitude</p>
<p>Takhzyro® – 2019</p>	<p>« Cette estimation est soumise à une incertitude extrêmement importante associée à la mesure de l’efficacité relative de Takhzyro® et de Cinryze® versus placebo et des nombreuses hypothèses qui ont dû être formulées. »</p>	<p>Incertain</p>

Titre : L'impact de l'évaluation médico-économique dans la fixation du prix des médicaments en France : bilan de son utilisation de 2015 à l'accord cadre de 2021 et perspectives

Resumé :

L'EME est un outil d'aide à la décision entre plusieurs stratégies thérapeutiques. En France, la Commission d'Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP) est responsable de l'évaluation méthodologique des modèles déposés par les laboratoires pharmaceutiques. Jusqu'en mars 2021, en l'absence d'une réserve méthodologique majeure, l'accord cadre de 2015 garantissait aux médicaments d'ASMR I à III, un prix facial au moins égal au prix le plus bas pratiqué en Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne. Dans un contexte de questionnements autour de la place et de l'utilisation de l'EME, son utilisation a été requalifiée dans l'accord cadre de mars 2021.

L'objectif de cette thèse est de déterminer pour les produits ayant fait l'objet d'une primo-inscription, d'une ASMR I à III et d'une évaluation par la CEESP, l'impact de l'EME dans la détermination du prix facial par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Une analyse exploratoire des conditions d'accès au *fast-track*, nouvelle mesure de l'accord cadre de mars 2021 où l'EME a désormais une place centrale sera également réalisée.

La première partie de cette thèse est consacrée à la description de l'EME ainsi qu'aux contextes réglementaire et conventionnel qui régissent son utilisation en France. La deuxième partie est une analyse descriptive rétrospective sur 12 médicaments ayant obtenu une AMSR I à III entre août 2015 et mars 2018 et fait l'objet d'une évaluation par la CEESP. L'impact de l'EME sera évalué par l'intermédiaire de son rôle sur l'accès au corridor de prix européen, le délai de fixation du prix et le différentiel de prix entre le prix revendiqué et le prix publié au JORF. Enfin, en s'appuyant sur des entretiens réalisés avec des acteurs du système de santé issus du CEPS, des laboratoires pharmaceutiques et de la CEESP, la place de l'EME entre 2015 et mars 2021 sera discutée dans la troisième partie. Une sous partie de cette troisième partie sera également consacrée à l'analyse des perspectives qu'offre le nouvel accord-cadre de 2021 pour l'utilisation de l'EME.

Mots clés : Evaluation médico-économique ; Prix ; Accord-cadre ; Economie de la santé ; CEPS ; CEESP ; Accès au marché