



Inspection générale
des affaires sociales

Révision des critères d'évaluation des produits
de santé en vue de leur prise en charge par
l'assurance maladie
Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR)
proposé par la HAS
Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale

RAPPORT

Établi par

Muriel DAHAN

Conseillère générale des
établissements de santé

- Octobre 2013-

2013-099R

SYNTHESE

Le médicament et les dispositifs médicaux ont fait l'objet ces dernières années de nombreux débats et réflexions ayant conduit à reconsidérer les fondements de leur parcours de mise sur le marché, au niveau national autant qu'europpéen. En particulier, l'exigence d'études comparatives s'impose dorénavant pour tous les médicaments susceptibles de représenter un progrès thérapeutique, dans un contexte général de recherche d'efficience. Les critères d'évaluation des médicaments en vue de leur prise en charge par les organismes d'assurance maladie, en France comme dans d'autres pays, doivent ainsi évoluer vers une approche d'emblée comparative. La dualité des actuelles cotations nationales « service médical rendu » (SMR) et « amélioration du service médical rendu » (ASMR) réalisées par la commission de la transparence (CT) de la Haute autorité de santé (HAS) a été récemment réinterrogée afin de mieux suivre ces nécessaires évolutions, en simplifier la compréhension et en améliorer la reproductibilité et la prédictibilité.

La HAS a construit un projet d'indicateur unique, baptisé « Index Thérapeutique Relatif » (ITR), pour répondre à ces objectifs et prendre en compte les expériences de ses homologues européens, ainsi que les travaux communs en cours dont elle pilote certains volets. Afin d'envisager l'opportunité et les conditions d'un éventuel changement de critère, la ministre des affaires sociales et de la santé a demandé au chef de l'IGAS de mandater une courte mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale. Muriel DAHAN, désignée pour cette mission, a consulté les experts et institutions intervenant dans le processus et a organisé, avec des membres de la commission de la transparence et des représentants du ministère, un séminaire d'application pratique de l'ITR sur une liste de médicaments établie selon des critères définis. Le résultat a été soumis au Comité économique des produits de santé (CEPS). Les caisses d'assurance maladie et les industriels ont été invités à débattre également sur le sujet. L'application aux dispositifs médicaux s'est révélée prématurée et devra faire l'objet de travaux ultérieurs.

Le principal enseignement à tirer de cette enquête est qu'une réforme est nécessaire, mais qu'elle n'est pas urgente et ne doit surtout pas être brutale.

Elle est nécessaire pour les principales raisons suivantes :

- Les critères actuels SMR et ASMR s'avèrent bien maîtrisés par la CT, mais leur signification respective n'est pas toujours claire en aval, pour les prescripteurs, dispensateurs et patients. La place de l'intérêt de santé publique est confuse et le lien avec la médico-économie peu précis. L'ASMR apparaît plus clairement significatif de progrès thérapeutique, mais les critères de son évaluation ne sont pas clairement énoncés. De plus, le SMR semble aujourd'hui peu discriminant, la gravité de la pathologie étant souvent le critère le plus décisif, en particulier pour orienter l'UNCAM vers une décision de taux de prise en charge ;
- L'exigence d'approche comparative a conduit d'une part l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à évoluer dans ce sens pour l'évaluation et la réévaluation du rapport bénéfices-risques en vue de l'autorisation de mise sur le marché, d'autre part la CT à élaborer et mettre en œuvre une doctrine tendant à placer l'ensemble de son évaluation dans une mise en perspective de l'existant. Dès lors, les critères du SMR peuvent être réattribués et l'ASMR « enrichi » pour devenir un critère unique, plus clair et compréhensible ;
- Le travail réalisé par la HAS pour construire l'ITR permet de s'orienter vers des critères rigoureux, reproductibles, s'approchant de ceux qu'utilisent les homologues européens, affichant les mêmes exigences pour le développement des médicaments et les preuves à apporter pour justifier l'amélioration thérapeutique revendiquée.

Elle n'est pas urgente et ne doit pas être brutale car :

- La démarche ITR doit encore être affinée pour devenir moins rigide, laissant plus de place à la nécessaire modulation en fonction de l'alchimie propre à chaque produit, qui rend non pertinente une démarche trop technique et nécessite les débats d'experts que conduit aujourd'hui la commission de la transparence ;
- Elle doit pouvoir s'appliquer à tous les médicaments, ce qui n'est pas le cas ;
- Elle doit s'enrichir de critères que pour l'heure elle n'intègre pas clairement, en particulier la place dans la stratégie thérapeutique et la qualité de vie ;
- La réforme doit être placée dans le cadre d'une réflexion plus globale sur le panier et les parcours de soins, qui n'était pas l'objet de la mission ;
- Elle ne peut en tout état de cause être mise en œuvre du jour au lendemain. Elle nécessite une période de transition suffisamment longue pour que le « stock » des anciens produits fasse l'objet d'une réévaluation selon la méthode ITR et que le « flux » des nouveaux aient été évalués selon les mêmes critères, afin que les comparaisons soient pertinentes et non contestables.

Compte tenu de ces constats, la mission formule 5 recommandations :

- 1) Dessiner dès l'installation de la nouvelle commission de la transparence une **trajectoire de réforme** visant, en tirant parti des travaux de la HAS sur l'ITR, à enrichir et affiner le concept et le contenu d'un critère unique, pour lequel la mission formule trois propositions d'appellations : Intérêt Thérapeutique Relatif (maintien de l'acronyme proposé par la HAS) ou Valeur Thérapeutique Ajoutée (VTA, utilisée au niveau européen) ou Amélioration Thérapeutique Relative (ATR). L'avis rendu détaillant, selon un modèle-type à élaborer, tous les sous-critères sera indissociable de la cotation, progressive de 1 à 5 (5 étant la « meilleure » note). Le caractère habituel de gravité de la pathologie et/ou la sévérité des symptômes visés par le médicament soumis permettra une orientation vers une décision de taux de remboursement. La mission propose un schéma, bien sûr perfectible, tirant les enseignements des améliorations à apporter à la démarche ITR actuellement formulée.
- 2) Adapter la méthodologie aux situations pour lesquelles elle n'est pas à ce stade applicable (au moins orphelins, stades avancés, pédiatrie, gériatrie, génériques et biosimilaires, médicaments associés à un dispositif médical).
- 3) Prévoir une mesure législative, dans le PLFSS pour 2016, prévoyant une période de transition d'au minimum 2 ans.

La mission propose un échéancier de mise en œuvre, qui devra bien sûr être adapté en fonction de l'avancée des travaux de la CT.

- 4) Redonner à l'intérêt de santé publique son sens premier : ne pas l'appliquer à tous les médicaments et distinguer l'impact sur les politiques de santé publique de celui sur l'organisation des soins. La mission propose d'en confier à la DGS un volet précis : pour les primo-inscriptions, sélectionner les médicaments relevant d'une évaluation de leur impact éventuel sur les politiques et plans de santé publique, et piloter cette évaluation associant la DSS, la DGOS, le HCSP et des experts en tant que de besoin, en vue d'un éclairage sur ce champ de la décision ministre. Trois conditions sont cependant à poser : que le processus soit centré sur certains médicaments, que l'investissement de la DGS soit réel et que la décision soit rapide et n'ajoute pas de délai supplémentaire.

D'autre part, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS sera chargée d'évaluer, en primo-inscription l'impact sur l'organisation des soins, puis de réévaluer l'ISP après une période d'utilisation en vie réelle.

- 5) Donner plus de visibilité, en particulier pour les membres de la CT et de la CEESP, aux possibilités ouvertes par « l'article 56 » (article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale), dont il faut à nouveau confier la maîtrise à la HAS, et les recommandations temporaires d'utilisation RTU pour moduler le remboursement et le prix d'un médicament, en particulier dans des indications concernant des populations restreintes.

Sommaire

SYNTHESE.....	3
INTRODUCTION	9
1 UN DEBAT INTERVENANT DANS UN CONTEXTE AUJOURD’HUI APAISE.....	10
1.1 Les procédures actuelles d’évaluation pour la prise en charge des médicaments par l’assurance maladie en France sont bien définies juridiquement	10
1.2 Un besoin de réforme émerge des multiples débats et récentes évolutions sur la sécurité et l’efficacité des médicaments.....	12
1.3 La réponse construite par la HAS : l’index thérapeutique relatif	14
1.4 Faisabilité de l’ITR : tirer les enseignements du test effectué sans perdre les bénéfices d’une réflexion de qualité	15
2 CHANGER DE METHODE D’EVALUATION DES MEDICAMENTS EN VUE DE LEUR REMBOURSEMENT : POURQUOI, COMMENT, QUAND ?	16
2.1 Faut-il changer les critères actuels SMR et ASMR ?	16
2.1.1 Le fonctionnement actuel de la CT apparaît globalement pertinent, mais des améliorations sont nécessaires.....	16
2.1.2 Passer des notions de SMR/ASMR à celle plus globale et compréhensible de « progrès thérapeutique » est aujourd’hui nécessaire.....	16
2.2 Une voie se dessine mais doit encore être affinée et complétée	17
2.2.1 Le concept de critère unique est intéressant.....	17
2.2.2 Le projet ITR est de grande qualité, mais présente des zones d’ombre importantes	18
2.2.3 L’intérêt de santé publique : lui donner une place cohérente	23
2.2.4 D’autres évolutions apparaissent souhaitables	24
2.3 Réforme urgente ou trajectoire à dessiner ?	25
2.3.1 Les propositions de la HAS posent les bases d’une nouvelle approche mieux intégrée au contexte actuel, tant national qu’eupéen.....	25
2.3.2 Une chance rare : le temps d’une réforme réfléchie et adaptée aux besoins.....	26
3 COMPTE TENU DE CES ELEMENTS, LA MISSION PROPOSE UNE TRAJECTOIRE A AFFINER DE FAÇON PRAGMATIQUE , SELON UN CALENDRIER PREVISIONNEL	26
CONCLUSION	29
RECOMMANDATIONS DE LA MISSION.....	31
LETTRE DE MISSION.....	33
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES.....	35
ANNEXE 1 : PRESENTATION HAS DE L’ITR.....	37
ANNEXE 2: MODELE D’EVALUATION UTILISE LORS DU SEMINAIRE MISSION/MINISTERE/CT.....	49
MISSION ITR - SEMINAIRE GROUPE CT.....	49
EVALUATION DE XXX.....	49
ANNEXE 3 :	51
SIGLES UTILISES	53

INTRODUCTION

La ministre des affaires sociales et de la santé a souhaité que l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) organise une mission d'appui auprès de la Direction de la sécurité sociale pour piloter les travaux des différents acteurs (HAS, CEPS, UNCAM) et des administrations visant à :

- Evaluer l'intérêt et la faisabilité des propositions d'évolution des critères d'évaluation des médicaments en un seul critère appelé Index thérapeutique relatif ou ITR, proposé par la Haute autorité de santé ;
- Sa reproductibilité ou l'aménagement nécessaire pour l'appliquer aux dispositifs médicaux ;
- L'organisation de la période transitoire (gestion du stock de médicaments et de dispositifs médicaux évalués antérieurement).

Faire évoluer les critères d'admission au remboursement vers une approche d'emblée comparative avec les alternatives existantes apparaît souhaitable, dans un contexte de maîtrise médicalisée des dépenses de santé. A l'exception des médicaments génériques, dont l'avantage par rapport à leurs comparateurs réside dans les économies potentielles qu'ils permettent, et des médicaments désignés orphelins, qui en théorie ne peuvent être testés contre comparateurs, l'évaluation en vue de la prise en charge par la collectivité devrait logiquement être centrée sur le progrès thérapeutique, même minime, qu'apporte le nouveau médicament ou dispositif médical (DM) pour la pathologie considérée.

Une telle approche fait l'objet de travaux tant en France, en particulier avec la constitution à la HAS de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), que dans les autres pays européens. Ainsi, des projets EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) sont en cours par les agences HTA en Europe (équivalents de la Haute autorité de santé – HAS - dans chaque Etat membre). Ils visent l'élaboration de lignes directrices méthodologiques (guidelines) relatives aux méthodes d'évaluation des médicaments en vue du remboursement fondées sur une approche comparative. Neuf projets de guidelines ont été élaborés traitant des critères d'évaluation cliniques (critères combinés, critères de substitution, qualité de vie), de la validité interne et externe d'un essai, du choix du comparateur, des comparaisons directes et indirectes et de la sécurité. Il faut signaler le thème 5 (WP5: Relative effectiveness of pharmaceuticals), pour lequel la HAS est coordinateur.

Par ailleurs, le critère de l'« intérêt de santé publique » (ISP), lorsqu'il a été proposé et introduit pour la première fois dans les textes (décret du 27 octobre 1999), envisageait de considérer le progrès au regard de son impact sur la santé de la population, en intégrant, dans cette appréciation, les priorités de santé publique, la politique de santé et l'organisation du système de soins¹. Ce concept doit aujourd'hui évoluer pour réellement prendre en compte, tant au moment de la mise sur le marché qu'après une utilisation en vie réelle, l'amélioration de l'efficacité dans toutes ses composantes.

Dans ce contexte, la HAS a élaboré un indicateur composite, qu'elle a baptisé « Index Thérapeutique Relatif unique » (ITR) qui vise à évaluer l'intérêt clinique d'un nouveau médicament par comparaison à l'existant. Ce critère unique aurait vocation à remplacer les critères actuels de « service médical rendu » (SMR) et d'« amélioration du service médical rendu » (ASMR).

¹ Cf. C. LE GALES, A. EL HASNAOUI, J.M. GOEHRS et les participants à la table ronde n°2 de Giens XVIII « Evaluation des médicaments après la commercialisation : efficacité réelle, population exposée et impact sur la santé publique »

La mise en application des grands principes envisagés pour cet ITR se heurte encore à des imprécisions, interrogations, incertitudes qui rendent nécessaire un travail plus approfondi de clarification des concepts, des méthodes, des articulations avec l'évaluation médico-économique. La justification d'un changement, la reproductibilité et la cohérence des modes d'application du critère proposé, la pertinence de la démarche, notamment par comparaison avec la procédure actuelle, nécessitent de faire encore mûrir ce projet pour le rendre utile, lisible, faisable, acceptable, peu contestable, opérationnel et efficace/efficient.

Intervenant en appui des réflexions plus globales conduites par la Direction de la sécurité sociale (DSS) du ministère chargé de la santé sur les modalités de régulation des dépenses d'assurance maladie visant à améliorer l'efficacité des thérapeutiques et de la prévention/prise en charge des pathologies, la mission a tenté, sans pour autant remettre à plat l'ensemble des parcours, modalités et critères de prise en charge des produits de santé, de clarifier les perspectives pouvant être envisagées pour faire évoluer les critères d'évaluation des médicaments en vue de leur prise en charge par la collectivité.

L'application de l'ITR aux dispositifs médicaux s'avère en revanche impossible à envisager à court ou moyen terme, compte tenu de l'absence d'études comparatives pour la majorité des DM, de tailles d'études réduites, de méthodologies qui, même en adaptant les critères, ne passeraient pas l'étape de recevabilité fondant l'évaluation ITR telle que décrite en annexe. L'évolution vers un critère unique, sans doute souhaitable à long terme pour maintenir un parallélisme avec l'évaluation des médicaments, pourrait être envisagée et une méthodologie spécifique construite une fois l'application adoptée en routine pour les médicaments.

1 UN DEBAT INTERVENANT DANS UN CONTEXTE AUJOURD'HUI APAISE

1.1 Les procédures actuelles d'évaluation pour la prise en charge des médicaments par l'assurance maladie en France sont bien définies juridiquement

La mise sur le marché d'un nouveau médicament résulte d'un processus conduisant, après la conduite d'essais cliniques permettant d'apporter la preuve de l'efficacité du produit et d'un niveau d'effets indésirables acceptable selon la pathologie considérée (rapport bénéfices-risques, propre au médicament, indépendamment de l'arsenal thérapeutique existant), à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette AMM peut être accordée au niveau national par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou, pour la majorité des nouveaux médicaments, au niveau européen par l'Agence européenne du médicament (EMA). Ainsi, « l'amont » de la mise sur le marché des médicaments est aujourd'hui largement harmonisé au niveau européen.

Une fois l'AMM obtenue, la Haute autorité de santé, par sa commission de la transparence (CT), évalue, indication par indication (en distinguant, le cas échéant, des indications par groupes de populations pertinents), le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui orientent le nouveau médicament vers une admission ou non au remboursement, un taux et un niveau de prix. Il s'agit là d'une procédure exclusivement nationale ; la subsidiarité s'applique au champ de la transparence et de l'évaluation médico-économique, les Etats membres ayant des systèmes d'assurance maladie très différents.

Les cinq critères d'évaluation du SMR sont énoncés à l'article R163-3 du code de la sécurité sociale (CSS) : « *cette appréciation prend en compte :*

- *l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;*
- *sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;*

- *la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;*
- *le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux*
- *son intérêt pour la santé publique.*

Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste ».

L'article R 163-18 définit trois niveaux de SMR (outre le niveau « insuffisant » énoncé au R.163-3) : « *Pour les médicaments inscrits sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, leur classement au regard de la participation des assurés aux frais d'acquisition dans trois catégories déterminées selon que le service médical rendu est soit majeur ou important, soit modéré, soit faible* ».

L'ASMR est définie dans ce même article R163-18, qui, sans détailler comme pour le SMR les sous-critères, prévoit 5 niveaux : majeure, importante, modérée, mineure ou inexistante, par comparaison au moins avec les médicaments inscrits :

- venant en premiers par le nombre de journées de traitement ;
- avec le médicament de cette classe dont le coût du traitement est le moins élevé ;
- et avec le dernier médicament inscrit dans la même classe ;
- le cas échéant, cette comparaison porte sur les médicaments à même visée thérapeutique.

Comme l'indique la doctrine récemment adoptée par la CT, l'actuelle séparation entre l'évaluation médicale et scientifique et la décision de prise en charge par les pouvoirs publics conduit à ne pas intégrer de critère économique dans l'évaluation initiale des médicaments par la Commission.

L'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2012 a prévu une procédure complémentaire, confiant à la HAS la mission, à travers une commission spécialisée ad hoc, d'établir et de diffuser des recommandations et avis médico-économiques. Le décret du 4 octobre 2012 a précisé les situations dans lesquelles une évaluation est requise, la procédure étant applicable aux demandes déposées à partir d'un an après sa publication. Sont concernés :

- les produits de santé pour lesquels une reconnaissance ou une confirmation d'une ASMR (du service attendu ou rendu pour les dispositifs DM) de niveau I, II ou III est sollicitée par l'entreprise ;
- Le produit ou la technologie doit de plus avoir ou être "*susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix*".

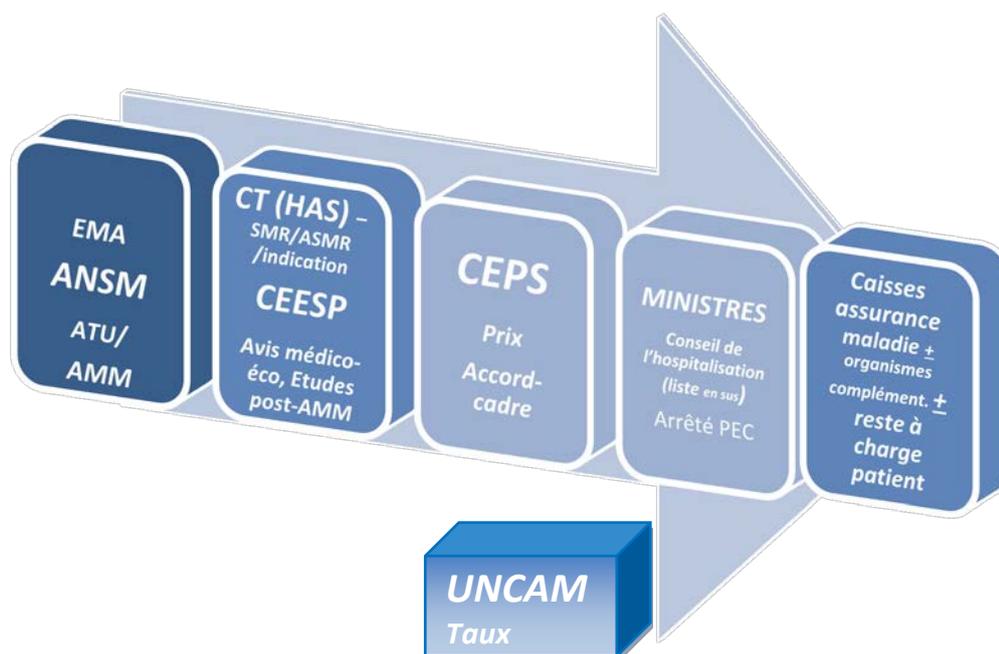
Selon la HAS, cela devrait concerner 20 à 30 médicaments par an. L'avis d'efficience sera rendu par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS. Une très récente décision du Collège de la Haute autorité précise la notion d'impact significatif", qui sera appréciée « *en termes d'incidence du produit sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et prend en compte le chiffre d'affaires prévisionnel de ce produit, toutes indications confondues* » après deux ans de commercialisation en cas de primo-inscription et le CA TTC constaté en cas de renouvellement.

Le comité économique des produits de santé (CEPS) négocie ensuite, pour les médicaments, le prix fabricant hors taxe (PFHT) avec l'industriel, selon des modalités définies dans un accord cadre signé avec les entreprises du médicament (LEEM)². Le PFHT est publié par arrêté.

Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale signent l'arrêté d'inscription. Il est intéressant de signaler que ce n'est pas le cas dans d'autres pays, où l'agence HTA (NICE par exemple au Royaume-Uni) donne un avis aux hôpitaux ou aux « primary care trusts », qui décident ou non d'acheter, ce n'est pas le ministre qui décide de prendre en charge.

L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) fixe en parallèle le taux de prise en charge, en fonction du SMR (articles L.322-2 et R.322-1 CSS).

Schéma 1 : La chaîne économique du médicament



Source : Mission

1.2 Un besoin de réforme émerge des multiples débats et récentes évolutions sur la sécurité et l'efficacité des médicaments

La distinction entre SMR, initialement conçu pour être inhérent au seul produit, et ASMR, qui le place au sein de l'arsenal thérapeutique disponible, apparaît semble-t-il à l'usage difficile à opérer, notamment sur deux des critères prévus par le décret : la détermination de l'intérêt de santé publique et la place dans la stratégie thérapeutique. Les trois autres critères (rapport efficacité/effets indésirables, caractère préventif, curatif ou symptomatique et gravité de l'affection) doivent également, pour pouvoir être évalués de façon pertinente, placer le produit au regard des autres thérapeutiques disponibles, sauf à réitérer l'évaluation réalisée pour l'AMM.

² Plus précisément, le prix peut être un prix fabricant (article L.162-16-4 du CSS), un prix de cession (article L. 162-16-5 du CSS) ou un tarif de responsabilité (L. 162-16-6). Pour les DM, le CEPS fixe un tarif de responsabilité ou des prix limite de vente, dont les règles sont également définies dans un accord cadre signé par les syndicats de fabricants, distributeurs et prestataires.

Plusieurs rapports ont évoqué la nécessité de faire évoluer les concepts de SMR et d'ASMR, en particulier :

- La proposition n°26 du Rapport de la mission commune d'information du Sénat³ « *Mediator : évaluation et contrôle des médicaments* » de juin 2011, préconise de « *supprimer la notion de SMR et substituer la notion de niveau de progrès thérapeutique (NPT) à celle d'ASMR en fondant sur des bases juridiques solides les critères d'appréciation du critère thérapeutique dans le domaine du médicament, afin de renforcer la sécurité juridique des décisions ; en faisant de la cotation NPT la norme pour tout nouveau médicament autorisé* ».
- Le rapport IGAS « *Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé* » d'avril 2012 a recommandé (recommandations 21 et 22) : « *La décision de prendre en charge un nouveau médicament devrait dépendre du gain qu'il apporte pour la santé et de son coût* » et « *Le gain pour la santé devrait tenir compte essentiellement du bénéfice thérapeutique apporté aux patients, évalué en termes d'efficacité et de tolérance supplémentaires par rapport à l'existant de référence* ».

Surtout, la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 prévoit :

- à l'article 5 que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) « *procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits de santé* » et « *peut demander que les essais cliniques portant sur des médicaments soient effectués sous forme d'essais contre comparateurs actifs et contre placebo* » ;
- à l'article 14 que : « *La demande d'inscription d'un médicament sur cette liste est subordonnée à la réalisation d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques, lorsqu'elles existent, dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat* ». C'est donc principalement ce décret en Conseil d'Etat qui posera les nouvelles modalités et principes d'évaluation des produits de santé (essentiellement médicaments et dispositifs médicaux) ;
- à l'article 15 que « *Les commissions spécialisées mentionnées au même article L. 161-41 autres que celles créées par la Haute Autorité de santé remettent chaque année au Parlement un rapport d'activité mentionnant notamment les modalités et principes selon lesquels elles mettent en œuvre les critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie* ».

Il est donc nécessaire de faire évoluer l'évaluation des médicaments vers :

- une exigence d'approche comparative ;
- fondée sur des critères solides, compréhensibles, facilement mis en œuvre, reproductibles ;
- la « *prédictibilité* » des avis de la CT en fonction de critères clairs et reproductibles est également une demande forte des industriels ;
- dans un contexte de développement/mise sur le marché/accès aux innovations largement européen, voire mondial.

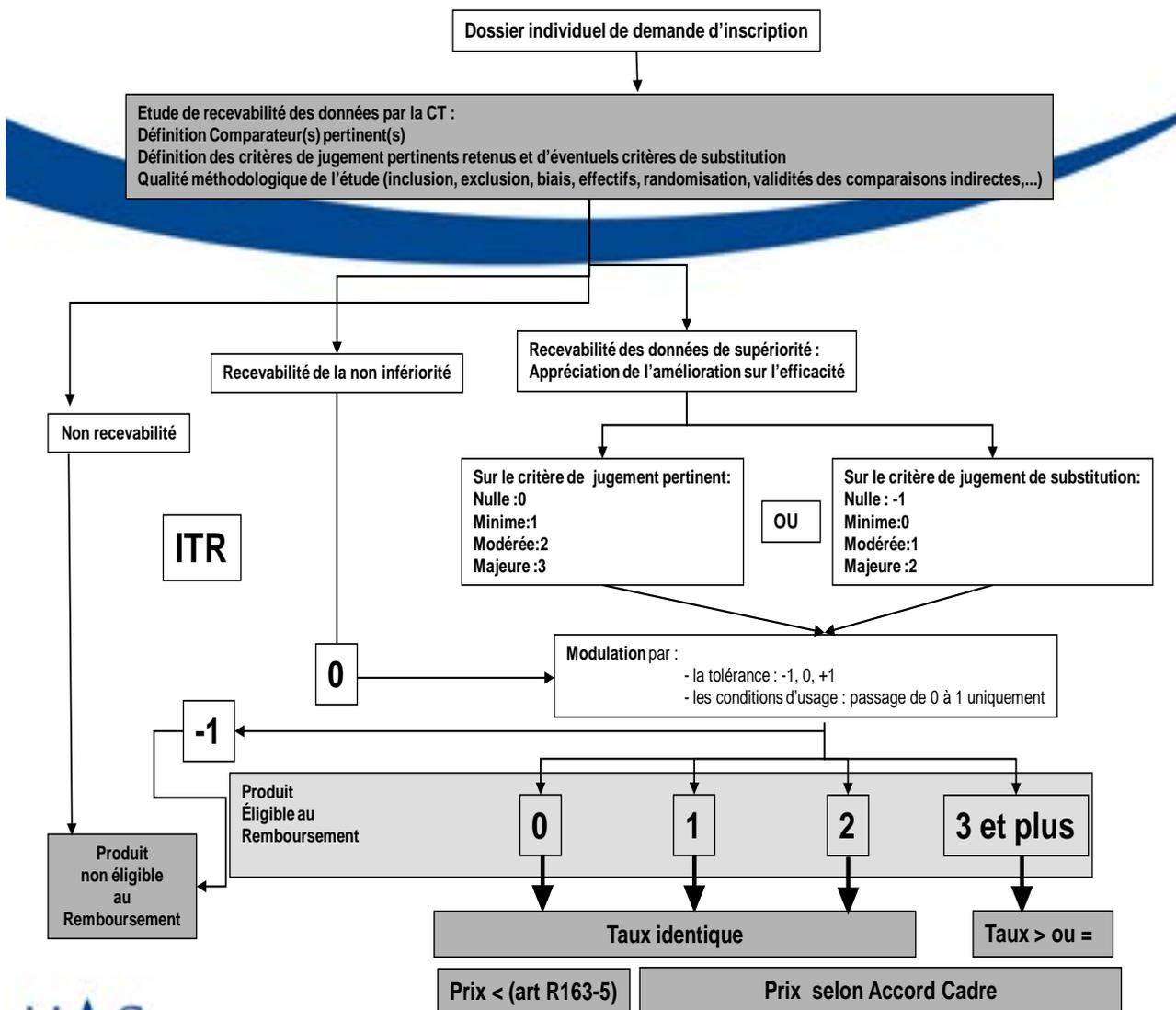
³ N° 675 Sénat session ordinaire de 2010-2011 rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur : « *Mediator : évaluation et contrôle des médicaments* ».

1.3 La réponse construite par la HAS : l'index thérapeutique relatif

Ce contexte a conduit le Président de la Haute autorité de santé à engager des travaux visant à placer l'évaluation, en premier lieu des médicaments, dans une perspective d'emblée comparative. L'objectif est également de rendre les critères plus compréhensibles, considérant que la signification du SMR et de l'ASMR et la distinction à opérer entre les deux en termes de qualification de la valeur ajoutée et de la place à donner au produit pour la prise en charge de la pathologie concernée n'était pas claire, en particulier pour les prescripteurs et pour les patients.

L'idée d'un critère unique qui évalue l'intérêt clinique d'un nouveau médicament par comparaison à l'existant (l'introduction du terme « relatif » reflétant cette évolution vers une mise en relation avec l'environnement thérapeutique) a conduit la HAS à construire le logigramme (voir présentation de la méthode en annexe 1) :

Schéma 2 : Logigramme ITR proposé par la HAS



Selon les entretiens conduits par la mission, les industriels ont également été moteurs dans ces réflexions, exprimant le constat, de leur point de vue, d'un « durcissement » des évaluations réalisées par la CT après la loi de 2011, les rendant de plus en plus imprédictibles et illisibles à l'international.

La démarche proposée par la HAS à l'issue de ces travaux, qui ont intégré l'étude des critères utilisés dans d'autres pays et les concertations européennes en cours, en particulier EUnetHTA, a été soumise aux industriels et à la Commission de la transparence, qui ont réalisé l'évaluation ITR de 33 produits entre octobre et décembre 2012.

Les résultats, présentés en janvier 2013, n'ont pas permis de valider la méthode, les évaluateurs tant de la CT que des industriels ayant conclu à des difficultés d'application nécessitant de revoir la méthode.

1.4 Faisabilité de l'ITR : tirer les enseignements du test effectué sans perdre les bénéfices d'une réflexion de qualité

Afin d'identifier de façon pragmatique les atouts et les défauts de la méthode ITR ayant amené la CT et les industriels à mettre en suspens la question d'un changement de critères, la mission a réuni en juillet 2013 des membres de la commission de la transparence. Les objectifs étaient d'une part de recueillir l'avis de ses experts sur la nécessité ou non de modifier les critères actuels, d'autre part de réaliser concrètement des évaluations ITR et SMR/ASMR sur une liste de médicaments établie préalablement. Il s'agissait d'observer, "tracer", comprendre et identifier, étape par étape, les bénéfices de l'ITR par rapport à l'ancienne méthode et les besoins éventuels d'amélioration.

Critères de sélection des médicaments à étudier lors du séminaire mission/ministère/CT :

- Médicaments déjà évalués par la CT lors du test effectué fin 2012 ;
- Nouvelles demandes d'inscription ;
- Renouvellement quinquennal d'inscription ;
- Réévaluation de classe ;
- Médicaments orphelins et médicaments dont l'indication est "orpheline", dans le sens où on est à un stade de la stratégie thérapeutique sans alternative mais pas désigné orphelin ;
- Médicaments avec test compagnon (CSIS/CSF, mesures 31 et 32) ;
- Multiples indications ou extension d'indication avec SMR et/ou ASMR différents ;
- Médicament à SMR modéré ou faible

Le modèle de relevé d'évaluation utilisé, établi à partir du logigramme proposé par la HAS, figure en annexe 2.

Le résultat a ensuite été soumis à l'examen par le CEPS afin de « mimer » l'ensemble du processus et observer les changements, intéressants ou à éviter, et les questionnements générés par l'application de la méthode proposée, versus celle actuellement appliquée.

La mission a élargi la réflexion aux membres non-votants de la CT, assurance maladie et industriels⁴. Elle a également interrogé des experts afin de formuler des constats simples et proposer des orientations.

⁴ L'UNOCAM, représentant les organismes complémentaires a été invitée à s'exprimer, mais n'a pu assister à la réunion et n'a pas adressé de contribution.

2 CHANGER DE METHODE D'EVALUATION DES MEDICAMENTS EN VUE DE LEUR REMBOURSEMENT : POURQUOI, COMMENT, QUAND ?

2.1 Faut-il changer les critères actuels SMR et ASMR ?

2.1.1 Le fonctionnement actuel de la CT apparaît globalement pertinent, mais des améliorations sont nécessaires

Il importe, avant de réformer en profondeur la méthode d'évaluation, de mieux définir les besoins de la CT, de la CEEPS, du CEPS, de l'UNCAM : quels sont les besoins qui ne sont actuellement pas remplis ? Quelle évaluation scientifique et médico-économique serait la plus pertinente pour optimiser la prise en charge des patients et l'accès aux soins, médicamenteux et non médicamenteux ? Les avis sont-ils difficiles à rendre et pourquoi, dans quelles situations ? Sont-ils réellement bien compris et pris en compte dans toutes leurs dimensions, voire nuances ? Quelle est la place de ces avis dans les décisions ?

Ces questions mériteraient, au-delà de la présente mission, d'être approfondies de façon concertée entre institutions, caisses, industriels, professionnels de santé et patients.

D'un point de vue général, le positionnement de la Commission de la transparence au sein de la HAS, autorité indépendante, et la participation de membres dont les conflits d'intérêts sont contrôlés sont considérés par les interlocuteurs de la mission comme apportant des gages de transparence et d'objectivité. Les avis sont d'ordre scientifique, ils sont longuement pesés, débattus, établis en-dehors de tout contexte d'urgence ou de pression, le recul paraît satisfaisant.

La commission a beaucoup évolué, en particulier en termes de discernement quant à la crainte de priver les patients d'« innovations thérapeutiques ». Depuis plusieurs mois, la CT travaille à l'amélioration de la lisibilité, des définitions, des argumentaires, rédigeant des avis plus discriminants, en ayant en tête l'éventualité d'une réforme ITR. Une doctrine a été rédigée, même si elle reste encore perfectible.

Les SMR et ASMR paraissent avoir trouvé aujourd'hui tous les deux leur place. Les membres de la CT ont indiqué ne pas ressentir globalement de difficulté à réaliser l'évaluation attendue aujourd'hui, excepté en termes d'incertitude quant à la gradation de l'ASMR. Cette dernière serait ajustée en fonction de la jurisprudence sur des dossiers similaires, pour trouver une cohérence globale.

2.1.2 Passer des notions de SMR/ASMR à celle plus globale et compréhensible de « progrès thérapeutique » est aujourd'hui nécessaire

Le manque de lisibilité des critères SMR/ASMR est reconnu par la majorité des interlocuteurs de la mission, même s'il est admis que la pédagogie en est aisée lorsqu'elle est rendue possible (ce qui n'est pas toujours le cas pour la communication vers les professionnels de santé, encore moins vers les patients). Le SMR peut être difficile à interpréter ou être compris très différemment selon qu'on se place du point de vue du laboratoire, des autorités, des caisses d'assurance maladie, des prescripteurs, des dispensateurs, des patients.

En revanche, l'ASMR est perçu comme un critère plus clair, significatif en termes de progrès thérapeutique pouvant être apporté par le produit.

La proximité des acronymes SMR et ASMR est incontestablement source de confusion. La compréhension par les prescripteurs (principales cibles de l'information/communication sur ces sujets) du message supposé porté par la cotation de ces deux critères est pour le moins difficile. L'attribution de SMR différents à des médicaments destinés à traiter une même pathologie est rarement perçue par les prescripteurs comme une incitation à prescrire l'un prioritairement par rapport à l'autre. **Quelles que soient les décisions qui seront prises, il semble qu'à minima, le changement d'appellation soit un impératif.**

Il apparaît souvent difficile de situer le SMR par rapport à l'AMM, dont l'évaluation est en partie refaite par la CT. Celle-ci a par ailleurs déjà évolué vers l'évaluation d'une quantité d'effet. Le constat peut être fait que le SMR, dans l'absolu, est aujourd'hui devenu comparatif. En parallèle, la quantification de l'ASMR peut intégrer certaines considérations du SMR et la frontière entre les deux critères se fait de plus en plus ténue.

De plus, le système est peut-être insuffisamment discriminant : selon le projet de rapport d'activité de la CT⁵ que la mission a pu consulter, environ 70 % des médicaments obtiennent un SMR important et 90 % une ASMR 5. Des améliorations permettant une plus juste valorisation des réelles innovations thérapeutiques sont souhaitables.

Du point de vue de l'industriel, il devient de plus en plus difficile de prévoir l'avis qui sera donné. Le manque de visibilité et de reproductibilité de certains avis peut parfois conduire à s'interroger sur l'équité de traitement. Si le processus d'évaluation est mieux codifié, il est probable qu'il sera plus reproductible et extrapolable.

Par ailleurs, les dernières évolutions législatives (loi médicament de 2011 notamment), considérant que pour rembourser il faut comparer, exigent un changement de prisme : la mise en perspective des moyens thérapeutiques disponibles devra progressivement être, sauf cas particuliers tels que les génériques, considérée comme une condition pour la prise en charge par la collectivité.

2.2 Une voie se dessine mais doit encore être affinée et complétée

2.2.1 Le concept de critère unique est intéressant

Il est sans doute plus facile d'expliquer ce que comporte un critère unique, même composite, que de faire comprendre la distinction entre 2 appréciations, elles-mêmes également composites. Intuitivement, on pourrait supposer que les résultats de l'évaluation seront plus aisés à expliquer, justifier, comprendre, comparer et que les décisions d'aval pourraient être plus faciles à trancher avec un indicateur qu'avec deux.

Le concept proposé par la HAS part du constat que les 5 éléments du SMR peuvent être répartis et réattribués pour être mieux pris en compte dans le cheminement de la décision.

- Décharger la CT de l'évaluation du rapport efficacité-sécurité apparaît souhaitable et réalisable. Elle est en effet aujourd'hui peu éloignée de l'évaluation du rapport bénéfices-risques de l'AMM. L'ANSM l'a fait évoluer, notamment depuis la loi « médicament », en comparant de plus en plus les médicaments d'une même classe, en particulier lors des processus de révisions de classes aujourd'hui programmées par l'Agence. De plus, l'Europe devient très exigeante en termes de données comparatives pour établir le rapport bénéfices-risques, des essais pragmatiques sont déposés au moment de l'AMM, celle-ci est de plus en plus orientée vers la valeur du médicament dans la vraie vie : de plus en plus, la quantité d'effet est déjà évaluée au moment de l'AMM ;
- La place dans la stratégie thérapeutique relève clairement d'une approche comparative et devrait logiquement relever de l'ASMR ;

⁵ Prévu par l'article L. 161-37 du Code de la Sécurité Sociale modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 : la Commission de la transparence établit chaque année un rapport d'activité qui est remis au Parlement.

- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique s'avère non déterminant, un vaccin pouvant obtenir le même niveau de SMR qu'un antibiotique, ou un antalgique pouvant également avoir un même niveau de SMR qu'un anticancéreux ;
- L'intérêt de santé publique a, depuis son inscription parmi les critères d'évaluation du SMR, posé question. Censé être étudié pour tous les médicaments soumis à la CT, visant à embrasser trois dimensions de la place du médicament dans le système de soins national (le besoin de santé publique, l'impact du médicament sur la santé de la population, son impact sur l'organisation du système de soins), son positionnement ne lui fait pas rendre le service qu'en attendaient ses concepteurs. La montée en charge de la CEESP doit par ailleurs être à présent prise en compte. Sa place sera discutée dans un chapitre ultérieur ;
- Enfin, le SMR, critère composite, est très souvent « lissé » dans les pathologies graves (cancers, VIH, maladies rares, etc.), le caractère habituel de gravité de la pathologie l'emportant sur les 4 autres éléments, ce qui conduit pour la plupart des médicaments indiqués dans des pathologies graves à l'attribution d'un SMR important⁶.

Ainsi, l'orientation de la HAS vers un critère unique, en visant une amélioration de l'actuelle ASMR paraît-elle pertinente en termes de conduite de l'évaluation. Pour autant, le SMR répond actuellement à deux questions : faut-il prendre en charge et à quel taux ? Son éventuelle suppression imposerait de concevoir une approche alternative permettant de répondre à ces deux questions.

2.2.2 Le projet ITR est de grande qualité, mais présente des zones d'ombre importantes

2.2.2.1 La méthode élaborée par la HAS doit être saluée à plusieurs titres

La richesse du travail effectué et la démarche décrite sous forme d'un logigramme confèrent un aspect pragmatique et logique intéressant. L'intégration dans la construction de l'ITR des données européennes, des expériences d'autres agences d'évaluation (dites HTA), tirant profit de la participation, voire le pilotage par la HAS sur certains aspects, aux démarches EUnetHTA : elles représentent un travail essentiel dans la perspective de montée en charge d'exigences d'études comparatives, nécessairement inscrites dans un contexte européen et mondial⁷.

Les avis peuvent être considérés comme étant plus rigoureux, reproductibles, homogènes et équitables.

L'ITR est perçu comme un vecteur d'incitation pour les firmes à réaliser des études comparatives. Cet élément est un point fort de la méthode et paraît converger avec l'évolution des exigences des autres pays européens, sans pour autant perdre la spécificité des critères vis-à-vis du système d'assurance maladie solidaire français.

⁶ C'est bien le caractère habituel de gravité qui doit être évalué par indication. Des anticancéreux peuvent en effet avoir des SMR différents selon l'indication, de même des médicaments orphelins n'ont pas systématiquement un SMR important, ou encore les médicaments prescrits dans la maladie d'Alzheimer, les hormones de croissance peuvent avoir un SMR faible ou modéré dans certaines indications.

⁷ Il n'est bien sûr pas question ici de débattre d'une harmonisation européenne de l'évaluation en vue de la prise en charge par la collectivité. L'intervention de la solidarité nationale est une spécificité française et l'inscription sur la liste des médicaments remboursables demeure une prérogative nationale. Les critères d'inscription doivent être cohérents avec notre assurance maladie.

Par ailleurs, l'évaluation réalisée en aval de la CT par le Conseil de l'hospitalisation en vue d'une éventuelle inscription sur la liste en sus⁸ se base actuellement principalement sur le niveau d'ASMR. Ce process, fondé lui aussi sur l'avis de la CT, est important dans la mesure où il identifie une grande partie des médicaments pouvant être considérés comme innovants. Le sujet du comparateur y est d'autant plus fondamental que le Conseil de l'hospitalisation a adopté une doctrine d'égalité de traitement des produits comparables pour sa stratégie de financement dérogatoire. La définition du comparateur pertinent, dans la forme galénique de référence, sera de plus en plus impérative dans ce processus et obligera à un bond qualitatif pour les industriels.

L'inscription claire de la comparaison aux stratégies non médicamenteuses dans l'environnement du médicament étudié (même si les membres de la CT ont signalé qu'elles étaient depuis quelques temps systématiquement regardées) et l'introduction du critère de « praticabilité », prenant en compte les éventuelles améliorations concernant la voie d'administration, la forme galénique, l'environnement nécessaire, la surveillance induite, représentent des améliorations très intéressantes.

L'introduction d'un lien avec l'évaluation médico-économique est de plus une nécessité. Celle-ci fera l'objet d'un avis propre de la CEESP, transmis au CEPS avec l'avis de la CT : l'articulation des avis CT et CEESP se précise actuellement (voir le décret n° 20121116 du 02 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé, qui indique les cas dans lesquels une évaluation médico-économique est requise et les conditions dans lesquelles elle est réalisée, ainsi que les documents explicatifs que la HAS a récemment mis en ligne).

2.2.2.2 Des freins importants à son adoption en l'état émergent de l'expérience et des débats

► L'ITR n'est pas adapté à certaines situations

Le premier constat important est que la démarche ITR, telle qu'elle est proposée, ne peut s'appliquer à toutes les situations soumises à la CT. Le séminaire conduit par la mission a constaté que certaines étapes ne pouvaient être réalisées selon la méthode proposée, à commencer par celle de recevabilité, dont les critères doivent être différents dans au moins les catégories suivantes :

- ✓ maladies et situations orphelines, médicaments orphelins ;
- ✓ stades métastatiques, « nièmes lignes » ;
- ✓ pédiatrie, gériatrie ;
- ✓ génériques et biosimilaires ;
- ✓ médicaments combinés à un dispositif médical (soumis à la CT lorsqu'il a le statut de médicament, ou a la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé lorsqu'il a le statut de DM).

► Une démarche trop rigide et systématique

La Commission de la transparence regroupe des cliniciens, des méthodologistes, des pharmaciens, etc. : c'est une alchimie difficile à mettre en algorithme.

Il ne peut y avoir d'automatisme, on est dans l'humain. Comme pour soigner des malades, il faut faire intervenir expertise, réflexions, discussions, chaque situation pouvant présenter des particularités. La Commission est un intermédiaire entre médicament et malade. Il est difficile d'anticiper les problèmes d'évaluation pouvant se poser pour chaque dossier et il est essentiel de ne pas figer la démarche dans une mécanique qui enlèverait la pertinence d'une commission.

⁸ Liste des médicaments financés en sus des forfaits appelés « Groupements homogènes de séjour » GHS, en raison de leur coût (en partie lié à leur caractère innovant) créant une distorsion dudit forfait selon que le patient reçoive ou non le médicament durant son hospitalisation

Par ailleurs, les critères SMR/ASMR sont aujourd'hui devenus plus discriminants et permettent de balayer assez largement, en intégrant la notion de besoin thérapeutique, et pouvant recourir à des avis d'expert pour apporter des nuances éventuelles à la seule cotation attribuée.

Une des principales critiques faite à la méthode ITR par ceux qui l'ont appliquée tant fin 2012 qu'à l'occasion de la présente mission est ainsi son manque de souplesse, la démarche apparaissant assez « technocratique ». Le processus apparaît plus directif : les experts ont exprimé le sentiment d'entrer des données dans une machine, laissant peu de place au débat et aux nuances. Le pouvoir de divergence est étroit. Ce sentiment doit probablement être relativisé par le changement de culture nécessaire pour passer d'une échelle continue (évaluation fluide sans réelle distinction d'étapes) à l'échelle séquentielle quantitative (une étape conditionnant la suivante) qu'est actuellement la démarche proposée. Toutefois, la modulation risque d'être difficile et il semble que le résultat soit globalement plus sévère qu'avec la méthode actuelle.

Si l'ITR donne une meilleure lisibilité et améliore l'équité de traitement des différents produits, il manque réellement de souplesse : « une fois partis dans une voie, on ne s'en sort plus ». La méthode ITR peut être qualifiée par les plus experts de « IQWIG-like désossé » (en référence aux démarches employées par l'agence HTA allemande, mais en soustrayant les éléments quantitatifs trop sensibles et en autorisant les nuances selon la pathologie notamment), mais le processus doit être enrichi des débats de la CT. L'automatisme selon un logigramme est une garantie d'équité de traitement, pour autant, chaque décision doit faire l'objet d'une discussion et ne peut se limiter à l'application stricte de la grille.

► Le couperet de la recevabilité

La phase de recevabilité, innovation intéressante proposée dans la démarche, paraît devoir encore acquérir en maturité. Les deux critères décisifs pour poursuivre ou stopper la procédure apparaissent aux experts comme étant particulièrement délicats à établir de façon incontestable :

- La pertinence du comparateur pèse lourd dans la recevabilité ITR alors que c'est la chose la plus difficile à évaluer. Le choix du comparateur cliniquement pertinent sera sans doute compliqué, surtout dans les premières années d'application : les études présentées dans les dossiers arrivant en commission auront été conçues plusieurs années auparavant, nombre d'entre elles étant encore non comparatives dans les prochaines années. De plus, il est probable que le comparateur considéré pertinent au début des essais ne le soit parfois plus à la fin de développement. Toutefois, la montée en charge de l'approche comparative au niveau national autant qu'européen, la mise en œuvre de « consultations précoces » par la HAS/CT pour discuter avec les industriels des comparateurs pertinents, ainsi que l'avancée des guidelines européens sur le sujet, devraient atténuer progressivement cette difficulté ;
- De même, le critère de jugement pertinent, qui apparaît être un aiguillon d'amélioration de la qualité des études, devra à l'usage être sans doute plus nuancé : si le choix du « clinical endpoint⁹ » ne pose pas trop de difficulté lorsqu'il est possible, celui d'un « surrogate endpoint¹⁰ » est toujours un point de débat difficile entre pays, déjà lors de l'attribution de l'AMM. Du reste, l'élimination à ce stade du dossier sur la base de ce critère pourrait être une source de confusion, voire d'incohérence et de remise en cause de l'AMM elle-même ;
- L'ITR fait par ailleurs courir le risque d'éliminer ou de sous-coter des médicaments en cas de choix effectués en début de développement qui se sont révélés peu ou pas pertinents avec l'évolution des connaissances et des approches thérapeutiques, ou encore de biais méthodologiques, alors même que le progrès thérapeutique peut être important. Ceci peut

⁹ Critères cliniques de jugement qui correspondent aux objectifs thérapeutiques d'un traitement : mortalité, morbidité, qualité de vie en bonne santé

¹⁰ Critères intermédiaires de substitution (ou biomarqueurs), qui permettent d'anticiper l'effet du traitement sur les critères cliniques pertinents lorsque la durée de suivi et/ou le nombre de patients inclus dans les essais cliniques ne permettent pas de disposer de ces critères cliniques ou que le critère clinique n'est pas acceptable (mort). La mise en évidence d'une efficacité du traitement sur ces critères ferait présumer l'efficacité sur les critères cliniques.

être vrai par exemple pour des médicaments destinés à des maladies orphelines ou dans lesquelles les alternatives sont peu nombreuses, mal supportées ou encore très coûteuses ;

- La recevabilité est de fait un critère composite : doit-on répondre oui ou non quand on obtient des réponses oui et non sur chacun des sous-critères ?
 - La démarche séquentielle : en pratique, peu aisée et imposant un changement de culture

Le caractère séquentiel de la méthode s'est avéré au cours de l'expérimentation réalisée difficile à appliquer et peu adapté. Les experts ressentent cette démarche comme étant un peu artificielle, ne mimant pas l'attitude des cliniciens, ni ce que fait aujourd'hui la CT. En particulier, l'item « tolérance » intervient trop tard dans l'évaluation. Plus généralement, la quantité d'effet, la tolérance et la gravité de la pathologie sont indissociables et doivent être considérés concomitamment. De fait, il semble qu'adopter une telle méthode séquentielle nous distinguerait des autres pays européens.

La place du critère de « praticabilité » est en revanche reconnue comme un plus de l'ITR par rapport à la méthode actuelle, qui ne l'évaluait pas.

- La modulation : un chiffrage qui ne permet pas les nuances

L'expérience menée montre qu'il est très difficile de moduler un avis au travers de chiffres (-1, 0, 1, 2, 3 ou +). L'idée de cotations à virgule (0,5 par exemple) a été étudiée mais ne paraît pas donner satisfaction.

Actuellement, 2 notes sont attribuées à l'issue de l'évaluation, avec une source de confusion supplémentaire liée à « l'échelle inversée » de l'ASMR, la note la plus élevée étant attribuée au produit n'apportant pas d'amélioration. Le passage à une note unique, issue d'un examen de l'ensemble des critères permettant d'évaluer le progrès thérapeutique, serait une source de simplification et de clarification du sens à lui donner.

Faut-il pour autant, comme proposé actuellement pour l'ITR, attribuer des notes intermédiaires, avec des modulations elles-mêmes quantifiées ? C'est un point à discuter et à confronter à l'expérience de façon plus large que ce qu'a pu faire la mission dans le temps très restreint du test effectué.

Le terme « Index » apparaît à cet égard signifier la résultante d'un chiffrage, laissant peu de place à la modulation. **Le contenu de l'avis est au moins aussi important que la cotation attribuée.**

- Des items sont oubliés ou n'apparaissent pas clairement dans le processus
 - ✓ La qualité de vie est une donnée très importante qui devrait être citée parmi les éléments intervenant dans la cotation et avoir une place clairement définie ;
 - ✓ La CT peut actuellement recommander une prise en charge sous condition d'accompagnement (par exemple pour un traitement de la dépendance à l'alcool). Il n'est pas certain que l'ITR, en l'état actuel, permette ce type de configuration ;
 - ✓ La définition de la population-cible, essentielle pour les décisions prises en aval, figure actuellement dans tous les avis de la CT : son exigence doit être clairement inscrite dans la démarche ITR ;
 - ✓ Les utilisations hors AMM doivent impérativement être clairement prises en compte pour avoir une vision complète des thérapeutiques utilisées en pratique et éviter des situations d'éviction risquant de conduire à des impasses thérapeutiques ou au contraire à une valorisation excessive¹¹;

¹¹ Par exemple, lorsqu'un nouveau médicament orphelin est destiné à une pathologie habituellement traitée par un médicament ancien hors AMM, dont le nouveau produit est dérivé, voire comporte la même molécule

- ✓ Il faut préciser à quelle étape est évaluée la pertinence du conditionnement ;
- ✓ L'inscription au statut de médicament d'exception, avec élaboration d'une fiche d'information thérapeutique, doit également être évoquée ;
- ✓ **Surtout, il manque l'expression claire de la place dans la stratégie thérapeutique**, qui actuellement fait partie du SMR et devrait en toute logique être transférée à l'ITR. Ce critère est fondamental dans la décision de prise en charge, permettant de fonder un message clair de hiérarchisation des médicaments d'une classe ou d'une aire thérapeutique pour les prescripteurs. Dire qu'un médicament n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique ou recommander la prescription en 2^{ème} intention alors que l'AMM ne l'a pas prévu est une prérogative très importante de la CT. Elle devrait au contraire être renforcée et avoir des conséquences encore plus concrètes sur le périmètre de remboursement.

2.2.2.3 L'hypothèse de disparition du SMR : pourquoi des taux différenciés et comment décider du taux ?

Le SMR répond à une première question, celle de la prise en charge ou non par l'assurance maladie. L'ITR permettra également d'y répondre : selon la méthode proposée, la non-recevabilité ou un ITR de -1 devraient conduire à une absence de prise en charge.

La principale interrogation émanant de la mise en application de l'ITR concerne la réponse à la deuxième question : comment décider du niveau de remboursement ?

Le SMR permet actuellement d'orienter la décision, qui relève de l'UNCAM, vers un taux de prise en charge. Il autorise la CT à exprimer une discordance avec l'AMM, alors que cette dernière ne peut être refusée si le rapport bénéfices-risques est acceptable, indépendamment de l'arsenal existant et du progrès (ou l'absence de progrès) thérapeutique¹² du médicament. Cet outil à la disposition de la CT ne disparaîtra cependant pas avec l'ITR, qui aura au contraire toute la pertinence nécessaire à l'expression d'une absence de progrès ou d'une moindre « valeur thérapeutique » du médicament par rapport à ses comparateurs.

Toutefois, cette question est centrale dans l'acceptation ou non d'une évolution vers un indicateur unique, supprimant la notion de SMR.

- Il importe en premier lieu de remarquer que les exemples à l'international s'avèrent inopérants : les démarches HTA sont partout ailleurs destinées uniquement à la fixation des prix, la différenciation de taux étant une spécificité française. La France est en effet le seul pays au monde à rembourser selon des taux différents les médicaments. Pour autant, aucun des interlocuteurs de la mission ne conteste la justification du maintien de taux différenciés, compte tenu de l'organisation de notre système de protection sociale, dont il constitue un levier utile ;
- L'application de taux différenciés paraît tout à fait légitime s'agissant de la distinction entre la prise en charge de pathologies lourdes, présentant un caractère habituel de gravité, ou de symptomatologies sévères et celle de maladies moins graves. En revanche, il importe de s'interroger sur une prise en charge à des taux différents de médicaments destinés à traiter une même pathologie ou symptomatologie : proposer et décider de taux différenciés revient à faire reposer la charge sur le patient (ou son assurance complémentaire lorsqu'il en bénéficie), qui doit assumer un reste à charge plus important lorsque son médecin choisit de lui prescrire le médicament à SMR inférieur. C'est une « double peine » pour le patient, qui reçoit un « moins bon »

¹² Le terme thérapeutique fait débat : selon les dictionnaires, il recouvre soit la seule fonction curative, soit s'étend à la prévention et au diagnostic, ce qui est l'acceptation ici évoquée. Toutefois, cet élément n'est pas anodin, donnant une signification à l'appellation « Intérêt thérapeutique relatif » qui n'est pas comprise de tous de la même façon.

médicament (mais dont la valeur thérapeutique reste reconnue par l'AMM et l'inscription au remboursement) et doit le payer plus cher...

- Le constat évoqué supra d'une prédominance, dans les actuelles cotations du SMR, du critère de gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné doit conduire à s'interroger sur la nécessité de continuer à combiner plusieurs critères pour déterminer le taux. **Un avis sur le caractère habituel de gravité transmis par la CT à l'UNCAM permettrait de simplifier cette partie de l'évaluation pour un résultat probablement similaire à celui qui oriente aujourd'hui les décisions sur le taux. L'UNCAM serait en tout état de cause également destinataire de l'avis ITR, lui permettant, le cas échéant de définir des critères de modulation éventuels.**

Une telle évolution ne priverait pas le CEPS d'une prise en compte de la gravité de l'affection, qui n'apparaît pas pour l'heure explicitement dans la démarche ITR mais intervient de fait à chacune de ses étapes. En particulier s'agissant de la phase de recevabilité, elle constitue un des éléments de subjectivité, la recevabilité pouvant être favorable en cas de pathologie grave même si la méthodologie et le critère de jugement sont discutables.

2.2.3 L'intérêt de santé publique : lui donner une place cohérente

Un rapport IGAS d'avril 2011¹³ souligne que l'ISP est une « *notion assez vague, recouvrant trois dimensions : l'impact sur la santé des populations (en termes de mortalité, morbidité et qualité de vie) ; la capacité à répondre à un besoin de santé publique non couvert, eu égard à sa gravité ; l'impact sur le système de soins et les politiques et programmes de santé publique* ». Ce rapport rappelle que l'ITR devrait être un « joker pour le décideur ».

Didier Tabuteau, rencontré par la mission, souligne effectivement dans son article « *L'expert et les politiques de santé publique* »¹⁴ qu'en 1999, lorsqu'un décret a introduit dans le droit du remboursement le critère d'ISP, l'objectif était de donner un degré de liberté à l'autorité politique pour admettre au remboursement un médicament utile pour contribuer au développement d'une politique de santé publique, par exemple la lutte contre le tabagisme ou l'alcoolisme. Dans la majorité des cas, l'évaluation médico-technique permet à elle seule de prendre une décision de prise en charge. Mais pour un nombre restreint de produits, la mise en perspective des politiques de santé est nécessaire.

Le SMR a été conçu pour évaluer l'intérêt d'une prise en charge par la collectivité d'un produit destiné à traiter des individus. L'ISP est un critère collectif, s'intéressant à des populations. L'introduction de l'ISP parmi les critères du SMR a posé question en grande partie pour cette raison, les experts de la CT, bien que soutenus par un groupe ad'hoc ISP à la HAS (devenu en mai 2009 groupe « Intérêt de santé publique et études post-inscriptions » ISPEP) n'ayant pas forcément la maîtrise de tous les déterminants de ces politiques. De plus, elle a imposé l'analyse de l'ISP pour tous les produits alors que ce n'était nécessaire que pour une partie d'entre eux. Enfin, le décalage entre la conception initiale, qui s'intéressait aux politiques de santé publique, et les trois dimensions (cf. supra) que recouvre actuellement l'étude de l'ISP ont fini par détourner l'ISP de son objectif initial.

¹³ Françoise BAS-THERON, Christine DANIEL, Nicolas DURAND « *Place de l'expertise dans le dispositif de sécurité sanitaire* », La Documentation française

¹⁴ Disponible en texte intégral sur le site de la HAS www.has.sante.fr

Le projet ITR envisage le transfert de l'évaluation de l'ISP à la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique CEESP, considérant qu'elle a compétence en matière de santé publique. Ce transfert paraît opportun s'agissant des procédures de réévaluation, soit par médicament après une période de commercialisation ayant permis de collecter des données de suivi (études post-inscriptions notamment), soit par classe. S'agissant des primo-inscriptions, la CEESP paraît également à même d'évaluer l'impact prévisible du produit sur l'organisation des soins. En revanche, pour la mise en regard du produit avec les plans de santé publique, le poids de la pathologie en termes de santé publique ou la réponse à des besoins de santé publique non couverts, elle ne peut avoir une connaissance fine de tous les paramètres permettant d'envisager la place de ces médicaments¹⁵.

La mission suggère donc (voir infra recommandation n° 4) de replacer auprès du ministre le « joker » de l'intérêt de santé publique, dans sa dimension politique de santé publique, matérialisée en particulier par les plans de santé publique, ou encore de réponse à des besoins de santé publique non couverts, pour la première inscription d'un nombre restreint de produits. La sélection des produits à étudier devrait en toute logique revenir à la Direction générale de la santé (DGS), administration centrale gérant les politiques et plans de santé publique, sous réserve que cela ne crée pas une étape supplémentaire susceptible d'allonger les délais. La DGS, si elle se mobilise sur ce sujet¹⁶, serait a priori la mieux à même de piloter l'évaluation des quelques produits sélectionnés, qui associera la direction de la sécurité sociale (DSS) et la direction générale de l'offre de soins (DGOS) et consultera des experts de santé publique.

Cette proposition vise à permettre d'étudier la pertinence d'une prise en charge du produit sur cet aspect spécifique de place du nouveau médicament dans les politiques de santé publique, indépendamment des critères étudiés par la CT, pouvant envisager le cas échéant une voie alternative à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. A titre d'exemple, un médicament utile en cas de pandémie, mais dont on pourrait considérer qu'à titre individuel sa prise en charge par la collectivité n'est pas justifiée, pourrait faire l'objet d'un financement sur le budget du plan de lutte contre cette pandémie, sans générer de dépenses sur le risque assurance maladie.

Ainsi, replacer l'intérêt de santé publique auprès du ministre afin qu'il puisse, non pas « sauver » un médicament n'ayant pas obtenu un SMR suffisant pour être pris en charge par l'assurance maladie, mais bien de l'intégrer à sa politique de santé publique, permettrait une plus juste allocation des ressources. L'assurance maladie n'aurait ainsi pas forcément à assumer le coût du médicament pour des prescriptions individuelles lorsque seul l'intérêt collectif dans le cadre d'un plan de santé publique justifierait un financement, pouvant être budgété dans le cadre du plan concerné par exemple.

2.2.4 [D'autres évolutions apparaissent souhaitables](#)

2.2.4.1 [Des avis par indication, un remboursement, un prix](#)

Tant par la méthode actuelle qu'avec l'ITR, la CT donne un avis par indication, permettant ensuite au CEPS d'orienter les négociations avec l'industriel vers un niveau de prix. Or, si l'inscription sur la liste des médicaments remboursables peut restreindre les indications prises en charge, le prescripteur, le dispensateur et le patient en ont globalement une perception assez binaire : le produit est remboursable ou non. De même, le prix attribué au produit est uniforme : un produit, un prix.

¹⁵ La mission signale par ailleurs un point annexe à son objet : des débats en cours pourraient orienter vers une représentation du ministère de la santé à la CT par la seule DSS. Ainsi, la DGS et la DGOS n'assisteraient plus aux débats, ce qui pourrait avoir des conséquences pour la suite du processus.

¹⁶ Il importe de noter qu'au moment de la rédaction du présent rapport, des débats visent à réinterroger la participation de la DGS à la CT. Si l'éventualité de sa suppression se confirmait, il faudrait que la DGS acquiert par une autre voie la connaissance des dossiers des médicaments arrivant sur le marché

Il serait intéressant d'étudier la prise en compte par la CT et la CEESP, puis le CEPS, de nouveaux outils permettant d'opérer une plus grande différenciation de la prise en charge des médicaments selon les indications. Ainsi, l'« article 56 » (LFSS pour 2007, article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale)¹⁷ est désormais lié aux recommandations temporaires d'utilisation (RTU), **ce que la mission suggère fortement de réétudier**. En effet, c'est un **levier très intéressant pour éviter une prise en charge à un prix élevé d'un médicament dans toutes ses indications** alors que seule l'une d'entre elles, s'adressant à de petites populations, représente une amélioration thérapeutique. Il faut impérativement **en permettre à nouveau la maîtrise par la HAS** (les RTU relevant de l'ANSM), pour que son utilisation puisse être envisagée au cours de l'évaluation de médicaments dont seule une des indications. C'est un moyen très utile de **libérer la CT de la crainte de priver de petites populations d'un médicament à SMR (ou ITR) insuffisant dans les autres indications s'adressant à des populations plus importantes**.

2.2.4.2 L'efficacité, la frontière ténue entre CT, CEESP et CEPS

Actuellement, la CT étudie les dossiers de médicaments sans considération d'ordre économique. Elle n'a, en théorie, pas connaissance du prix demandé par l'industriel, qui est en revanche communiqué à la CEESP (quand elle est concernée, cf. supra) et au CEPS. Ce principe de séparation de l'évaluation scientifique et médicale des considérations économiques a été posé au moment de la création de la CT, dans un contexte qui a beaucoup évolué, en particulier avec la signature de l'accord-cadre Etat-Industrie. Selon cet accord, le niveau d'ASMR (et peut-être plus tard d'ITR) attribué est susceptible d'avoir des conséquences sur le niveau de prix, ou la fourchette de négociation du prix entre industriel et CEPS. L'accès à l'innovation sous-tend ce lien entre avis de la CT et niveau de prix.

Dès lors, l'attribution d'une ASMR (ou d'un ITR) « à l'aveugle » par la CT a des conséquences potentielles économiques importantes, tant pour les industriels que pour les dépenses d'assurance maladie. Le présent rapport n'a pas vocation à développer ce point, mais il paraît important de poser la question à tous le moins d'une connaissance par la CT des prix et coûts potentiels liés au médicament étudié.

2.3 Réforme urgente ou trajectoire à dessiner ?

2.3.1 Les propositions de la HAS posent les bases d'une nouvelle approche mieux intégrée au contexte actuel, tant national qu'europpéen

Les éléments précédemment développés, issus de la consultation de nombreux experts et institutions actuellement impliqués dans le processus conduisant à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, orientent vers une attitude de prudence. Le système actuel apparaît peu critiqué, excepté sur sa lisibilité, sa reproductibilité et sa prédictibilité. La méthode ITR ne change pas radicalement ces considérations, même si elle apporte :

- Un rapprochement et une prise en compte intéressante des démarches utilisées ailleurs en Europe (il semble du reste que l'inverse soit vrai, nos voisins s'inspirant eux aussi des procédures françaises) ;
- Une clarification de l'objectif de qualification et de quantification du progrès thérapeutique au travers d'une unique cotation (sans doute plus claire que deux). Toutefois, on peut rediscuter le terme « Index thérapeutique relatif », qui pourrait avantageusement évoluer vers une appellation plus parlante ;

¹⁷ Pour plus de précisions voir le guide élaboré par la HAS : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/guide_methodo_art56_web.pdf

- Un message clair d'une exigence croissante d'études comparatives utilisant un comparateur pertinent et des méthodologies prenant en compte les référentiels internationaux ;
- Des changements dans les relations industriels-CT, ouvrant la possibilité d'échanges précoces pour discuter desdits comparateurs et méthodologies/critères pertinents de jugement, dans un contexte de conduites d'essais à un niveau européen et mondial.

2.3.2 Une chance rare : le temps d'une réforme réfléchie et adaptée aux besoins

Le constat d'un besoin urgent de réforme ne s'impose pas à ce stade.

Pour autant, les arguments développés ci-dessus, en particulier le besoin de clarification du sens de l'évaluation pour les acteurs d'aval (prescripteurs, dispensateurs, patients) et l'exigence d'études comparatives au niveau national et européen, justifient de se positionner dès à présent dans une trajectoire de changement.

La remise à plat des problèmes précis que rencontrent actuellement les acteurs, dont la mission balaie ici les principaux points saillants mais n'a pu, compte tenu de son champ restreint, approfondir tous les déterminants, est nécessaire pour affiner la méthode construite par la HAS et l'adapter au plus près des besoins.

Une contrainte doit être intégrée à la réflexion visant à envisager un éventuel calendrier de réforme : il ne sera pas possible de changer d'un jour à l'autre de méthode et de critères d'évaluation, la période de transition sera nécessairement longue. En effet, durant cette période de transition, la commission aura à traiter deux lots : les nouveaux (le « flux ») et les anciens médicaments (le « stock »). La nécessaire montée en charge de la comparabilité, ainsi que des réévaluations de classes, imposera que les avis sur les nouveaux médicaments soient mis au regard d'avis réalisés sur les mêmes critères pour les médicaments plus anciens. Cela imposera de traiter le flux en double évaluation, dans l'attente d'une réévaluation du stock selon les nouveaux critères.

Un passage radical d'une méthode à l'autre risque de créer des inéquités de traitement entre produits, mais aussi d'introduire de la confusion chez les prescripteurs, dont la plupart a, avec le temps, plus ou moins pris l'habitude du SMR et de l'ASMR, même si la compréhension de leur signification est inégale.

3 **COMPTE TENU DE CES ELEMENTS, LA MISSION PROPOSE UNE TRAJECTOIRE A AFFINER DE FAÇON PRAGMATIQUE , SELON UN CALENDRIER PREVISIONNEL**

La mission recommande :

Recommandation n°1: Entrer dans une trajectoire de réforme de l'évaluation des médicaments en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie et envisager, dès l'installation de la nouvelle CT prévue en janvier 2014, la mise en œuvre progressive d'une évaluation fondée sur :

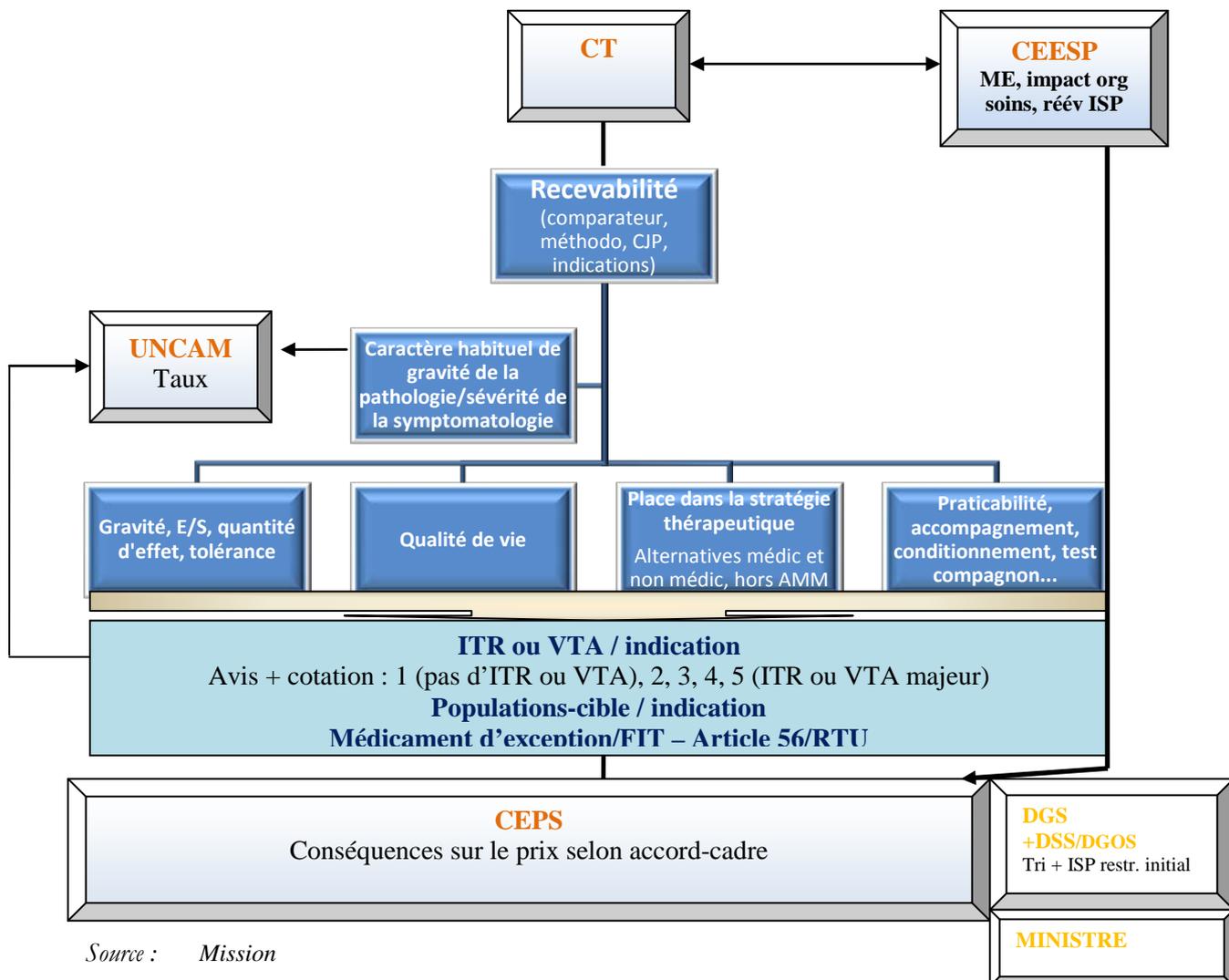
- Un avis équivalent à l'ASMR actuel, enrichi de l'évaluation de la place dans la stratégie thérapeutique, en élargissant à la prise en compte, dans toute la mesure du possible, de l'ensemble des stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses, incluant les dispositifs médicaux ;

- Un avis sur le caractère habituel de gravité de la pathologie et/ou la sévérité des symptômes¹⁸ visés par le médicament soumis, pris en compte tout au long de l'évaluation et permettant une orientation vers une décision de taux de remboursement ;
- Définir une méthodologie claire de cette évaluation « ASMR améliorée », reprenant la démarche construite pour l'ITR, en l'affinant avec l'expérience :
 - 1) phase de recevabilité prenant en compte le choix du comparateur, la méthodologie des études, le critère de jugement pertinent et la détermination des indications ;
 - 2) phase d'évaluation mettant sur un même plan gravité de la pathologie, quantité d'effet (quantification, critère), tolérance et rapport bénéfices-risques tel qu'évalué par l'ANSM, praticabilité et qualité de vie, en pondérant ces sous-critères en parallèle et non de façon séquentielle ;
 - 3) définir le plus clairement possible, la place dans la stratégie thérapeutique et les situations relevant d'une prise en charge (1^{ère} ou 2^{ème} intention, accompagnement psychologique associé, test compagnon, etc.).
- Décider d'une appellation plus « parlante » pour l'aval : la mission suggère **Intérêt Thérapeutique Relatif** (maintien de l'acronyme proposé par la HAS) ou **Valeur Thérapeutique Ajoutée (VTA)**, utilisée au niveau européen) ou **Amélioration Thérapeutique Relative (ATR)** ;
- Formuler pour chaque indication un avis détaillé, reprenant chacun des sous-critères indiqués. Définir un format standard d'avis ;
- Attribuer une note de 0 à 5 :
 - 0 correspondant à une absence d'inscription ;
 - 1 à une inscription conditionnée à la réalisation d'économies (équivalent au niveau V actuel) ;
 - 2, 3, 4, 5 correspondant respectivement aux ASMR IV, III, II et I.
- Actualiser la doctrine de la CT une fois la nouvelle méthodologie stabilisée.

¹⁸ Cette évaluation est déjà réalisée par la CT, il ne s'agit pas d'en changer la conduite. La mission n'entend pas ici ouvrir des chantiers relevant de réflexions très globales et d'un tout autre niveau sur le panier de soins tels que par exemple ou la question de l'établissement d'une graduation de la gravité des pathologies/symptomatologies, le « disease-management » ou la définition de parcours de soins.

Ainsi, la démarche, tirée des propositions de la HAS et adaptée selon les enseignements des tests effectués, pourrait être décrite selon le schéma suivant, qui sera progressivement affiné :

Schéma 3 : Proposition d'évolution de la démarche ITR



Recommandation n°2 : Adapter la méthodologie aux situations auxquelles l'ITR n'est pour l'heure pas aisément applicable, en premier lieu celles identifiées dans le présent rapport : maladies et situations orphelines, médicaments orphelins ; stades métastatiques, « nièmes lignes » ; pédiatrie, gériatrie ; génériques et biosimilaires ; médicaments combinés à un dispositif médical.

Recommandation n°3 : Prévoir une mesure législative, dans le PLFSS pour 2016, prévoyant une période de transition d'au minimum 2 ans.

Ce temps minimal est nécessaire à la réévaluation du « stock » selon la nouvelle méthodologie (cf. chapitre 2.3.2).

En termes de calendrier, la mission propose qu'à partir de 2014 :

- Dans les premiers temps, le flux soit évalué selon la méthode SMR/ASMR, puis que l'ITR soit coté à partir de l'évaluation réalisée ;

- A mesure que la commission affine et précise la méthode ITR et qu'elle en accumule l'expérience sur les différentes catégories de médicaments, réduire l'évaluation SMR/ASMR et faire monter en charge l'évaluation ITR (montée en charge en ciseaux) ;
- Formaliser et valider la méthode ITR lorsque la CT estime qu'elle reflète de façon très satisfaisante les différents paramètres de progrès/valeur thérapeutique des médicaments évalués lors des dernières séances (échéance possible : fin 2014) ;
- Démarrer la réévaluation du « stock » selon la méthode validée (échéance possible : 2^{ème} trimestre 2015) ;
- Prévoir la mesure proposée dans le PLFSS pour 2016 ;
- Poursuivre l'évaluation du flux et la réévaluation du stock jusqu'à disposer d'une évaluation ITR pour la majorité des médicaments ;
- Décider d'une date d'application de l'ITR à tous les nouveaux médicaments et prendre les textes nécessaires.

Recommandation n°4 : Redéfinir la place de l'intérêt de santé publique, la mission recommandant :

- La nomination d'un ou deux membres de la DGS expert(s) en santé publique, pharmacoéconomie et pharmacoépidémiologie, chargé(s) d'identifier, parmi les dossiers présentés à la CT et au CEPS pour une première inscription, ceux pouvant avoir un impact intéressant sur la politique de santé publique (en particulier dans le cadre des plans) et/ou la couverture de besoins de santé publique non couverts. Il(s) pilotera(ont) l'évaluation de l'ISP de ces dossiers et animera(ont) un groupe associant DSS, DGOS et éventuellement HCSP. Ses avis seront transmis au CEPS pour compléter les avis CT et CEESP ;
- L'évaluation de l'impact du produit sur l'organisation des soins et la réévaluation de l'ISP seront réalisés par la CEESP.

Recommandation n°5 : Renforcer la connaissance des possibilités ouvertes par « l'article 56 », dont il faut à nouveau confier la maîtrise à la HAS, et les RTU pour mieux cibler les indications prises en charge et pouvoir centrer la prise en charge sur les seules indications orphelines ou ALD si une population de taille restreinte est concernée.

CONCLUSION

L'objectif de la CT ne doit pas être perdu de vue : elle doit répondre pour chaque indication de chaque médicament à trois principales questions :

- Le médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale ?
- A quel taux ?
- A quel niveau de prix ?

L'actuel système SMR/ASMR présente les inconvénients d'une lisibilité et d'une reproductibilité réduites, la rigueur de l'évaluation et l'équité de traitement entre médicaments pouvant être questionnées. Surtout, il doit évoluer compte tenu des exigences de la loi du 29 décembre 2011 et du contexte européen.

L'ITR tel que construit et proposé par la HAS présente les avantages de la rigueur, de la reproductibilité, de la convergence avec les méthodes et exigences des agences HTA des autres pays européens et de l'identification de la place croissante de la médico-économie. Sur cet aspect, la répartition des rôles entre CT et CEESP se précisera avec le temps et la montée en charge de l'activité de la CEESP.

Il apparaît toutefois que la méthode élaborée par la HAS manque de souplesse, apparaissant trop automatique, plus « astringente » que la méthode actuelle et non applicable à de nombreuses situations. Le déroulement séquentiel s'avère inadéquat. Il ne comporte ni la qualité de vie, ni la place dans la stratégie thérapeutique. Il ne permet pas clairement d'orienter les décisions en matière de taux de remboursement. Par ailleurs, le passage d'une méthode à l'autre présentera des difficultés qui nécessitent de prévoir une période de transition suffisamment longue.

Il s'avère nécessaire de chercher une juste mesure entre système mécanistique et souplesse nécessaire, entre prédictivité et adaptation. L'évolution des actuels critères SMR/ASMR ou l'adoption d'un nouvel indicateur ou critère, dont l'appellation ITR peut sans doute encore être améliorée dans le sens d'une plus grande clarté, apparaît aujourd'hui nécessaire, pour autant que la transition soit progressive. Les principales évolutions souhaitables concernent la suppression des éventuels doublons AMM/CT, la comparaison systématique à l'existant, y compris non médicamenteux, la redéfinition de la place de l'ISP, l'amélioration de la reproductibilité et de l'équité de traitement. En tout état de cause, les éléments les plus importants à évaluer, en parallèle et non en séquentiel, sont : la place dans la stratégie thérapeutique, la quantité d'effet, la pertinence clinique, la tolérance et la qualité de vie.

La mission propose une trajectoire de réforme, selon un schéma largement inspirée de la méthode élaborée par la HAS, y apportant les corrections suggérées par les tests réalisés et les remarques des experts et membres d'instances acteurs du processus.

La mise en œuvre de cette réforme progressive aura l'avantage d'accompagner et de dynamiser les évolutions progressives dans les méthodes de développement et d'évaluation des médicaments. Elle pourra de plus donner l'occasion de communiquer sur les modalités et critères de prise en charge et d'améliorer leur lisibilité, pour les décideurs en aval de la CT, les prescripteurs, les dispensateurs et les patients.

Muriel DAHAN
Conseillère générale
des établissements de santé

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

N°	Recommandation	Autorité responsable	Echéance
1	Entrer dans une trajectoire de réforme de l'évaluation des médicaments en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie et envisager, dès l'installation de la nouvelle CT prévue en janvier 2014, la mise en œuvre progressive d'une évaluation fondée sur les propositions formulées par la mission	HAS – Commission de la transparence	Immédiate
2	Adapter la méthodologie aux situations auxquelles l'ITR n'est pour l'heure pas aisément applicable, en premier lieu celles identifiées dans le présent rapport : maladies et situations orphelines, médicaments orphelins ; stades métastatiques, « nièmes lignes » ; pédiatrie, gériatrie ; génériques et biosimilaires ; médicaments combinés à un dispositif médical.	HAS – Commission de la transparence	Courant 2014
3	Prévoir une mesure législative, dans le PLFSS pour 2016, prévoyant une période de transition d'au minimum 2 ans.	DSS	Automne 2015
4	Redéfinir la place de l'intérêt de santé publique, la mission recommandant une répartition entre DGS/DSS/DGOS et CEESP	DGS	Courant 2014
5	Renforcer la connaissance des possibilités ouvertes par « l'article 56 », dont il faut à nouveau confier la maîtrise à la HAS, et les RTU pour mieux cibler les indications prises en charge et pouvoir centrer la prise en charge sur les seules indications orphelines ou ALD si une population de taille restreinte est concernée.	HAS – Commission de la transparence - CEESP	Courant 2014

LETTRE DE MISSION



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Le Directeur de Cabinet
CAB/DM/BM/MGD/D.13-4033

Paris, le 14 MAI 2013

NOTE

à l'attention de Monsieur Pierre BOISSIER
Chef de l'Inspection générale des affaires sociales

OBJET : Révision des critères d'évaluation des produits de santé et analyse de l'Index Thérapeutique Relatif (ITR) proposé par la Haute Autorité de santé (HAS)

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a posé le principe d'une évaluation comparative, par la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS), entre la spécialité examinée et les autres thérapeutiques existantes de référence pour ~~une~~ ^{une} pathologie donnée. A cette fin, la HAS a débuté en 2012 un travail d'élaboration d'un critère unique appelé Index Thérapeutique Relatif unique (ITR), destiné à se substituer aux deux critères d'évaluation médicale et scientifique existants des médicaments en vue de leur remboursement par la CT que sont le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Si l'instauration de l'ITR proposé par la HAS semble répondre à certaines attentes, pointées dans le rapport de l'IGAS d'avril 2012 relatif au financement des médicaments de la liste en sus, elle soulève encore de très nombreuses questions, notamment s'agissant de la fixation du taux de remboursement et de sa reproductibilité aux dispositifs médicaux.

Aussi, afin de permettre l'avancement de ces travaux et d'être en mesure de disposer des éléments permettant de prendre une décision dans les temps impartis, je vous demande d'organiser une mission d'appui de l'IGAS auprès de la direction de la sécurité sociale pour piloter les travaux des différents acteurs (HAS, CEPS, l'UNCAM) et des administrations visant à évaluer l'intérêt et la faisabilité des propositions d'évolution des critères d'évaluation du médicament en un seul critère ITR, sa reproductibilité ou l'aménagement nécessaire pour l'appliquer aux dispositifs médicaux, ainsi que l'organisation de la période transitoire (gestion du stock de médicaments et de dispositifs médicaux évalués antérieurement).

Denis MORIN

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

Mes plus sincères remerciements à :

Cabinet de la ministre des affaires sociales et de la santé

Bruno MAQUART, directeur adjoint du cabinet

Dr. Chantal BELORGEY-BISMUTH, conseillère chargée des médicaments, produits industriels et de santé

Experts de la CT ayant participé au séminaire de mise en application de l'ITR et ses suites

Dr. Nicolas ALBIN, Cancérologue

Dr. Patrice NONY, Pharmacologue, méthodologiste, spécialiste en cardiologie - Lyon 1

Dr. Driss BERDAI, Praticien Hospitalier - Clinique CHU de Bordeaux Zone Nord Carreire

Dr. Guy ROSTOKER, Néphrologue

Pr. Rémi VARIN, Pharmacien hospitalier, CHU Rouen

Dr. Jean PONSONNAILLE, Cardiologue

Dr. Denis DUBOC, Cardiologue

Dr. Raymond JIAN, Hépatogastroentérologue, Hôpital Européen Georges Pompidou

Dr. Michel MINZ, Neurologue ville

Experts

Pr. Didier TABUTEAU, Conseiller d'Etat, responsable de la Chaire santé de Sciences-Politiques, premier DG de l'Agence du médicament

Pr. Lucien ABENHAIM, Directeur scientifique LA-SER, ancien Directeur Général de la Santé

Dr. Bruno DE PAZ, Président de Prioritis, gérant la base de données PRISM ACCESS¹⁹

Institutions

Dominique GIORGI, Président du CEPS

Pr. Jean-Luc HAROUSSEAU, Président de la HAS

Dominique MAIGNE, Directeur de la HAS

Dr. Jean-Patrick SALES, Directeur délégué, Directeur de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique (DEMESP) de la HAS

Pr. Gilles BOUVENOT, Président de la CT, membre du collège de la HAS

Pr. Lise ROCHAIX, Présidente de la CEESP, membre du collège de la HAS

Dr. François MEYER, conseiller auprès du président de la HAS

Catherine RUMEAU-PICHON, adjointe au Directeur de la DEMESP de la HAS

Dr. Mira PAVLOVIC, adjointe au Directeur de la DEMESP de la HAS

Dr. Anne D'ANDON, chef du Service d'évaluation des médicaments, HAS

Dr. Emmanuelle COHN, adjointe au chef du Service d'évaluation des médicaments, HAS

Dr. Nadia BAHMAD, chef de projet, Service d'évaluation des médicaments, HAS

Carine BUSIN, chef de projet, Service d'évaluation des médicaments, HAS

Jean-Vannak CHAUNY, interne en Pharmacie, HAS

Pr. Dominique MARANINCHI, Directeur Général de l'ANSM

Dr. Cécile DELVAL, ANSM, Directrice de la Direction de l'Evaluation

Patrick MAISON, ANSM, Directeur Adjoint à la Direction de la Surveillance

Thomas FATOME, Directeur de la DSS

Katia JULIENNE, ex-sous-directrice du financement du système de soins, DSS

¹⁹ Base permettant l'accès à toutes les données médico-économiques des médicaments, nationales et internationales ; l'intégration d'un item « ITR » est cours.

Thomas WANECQ, s - du financement du système de soins, DSS
Damien VERGE, adjoint au sous-directeur du financement du système de soins, DSS
Claire BIOT, chef du bureau 1C, DSS
Dr. Caroline LAFOIX, adjointe au chef du bureau 1C, DSS
Dr. Caroline BOULANGER, bureau 1C, DSS

Pr. Marie-Christine FAVROT, adjointe au directeur général de la santé
Dr. Catherine CHOMA, sous-directrice de la politique des produits de santé PP, DGS
Dr. Nadine DAVID, chef du bureau du médicament PP2, DGS
Arlette MEYER, bureau du médicament PP2, DGS

Dr. Paule KUJAS, adjointe au chef du bureau PF2, DGOS
Julie AZARD, Chargée de mission, Qualité de la prise en charge thérapeutique des patients, DGOS

Dr. Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL, Responsable du Département Produits de Santé
DDGOS, CNAMTS
Dr. Geneviève MOTYKA, Médecin Conseil, représentant la CNAMTS à la CT
Dr. Isabelle CHEINEY, CCMSA

Industriels

Philippe LAMOUREUX, LEEM, Directeur général
Dr. Catherine LASSALE, LEEM, Directeur des affaires scientifiques

Je tiens à remercier également les membres de la Commission de la transparence et les membres du comité économique des produits de santé qui m'ont reçue en séance et ont contribué à enrichir la réflexion.

ANNEXE 1 : PRESENTATION HAS DE L'ITR


 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Projet d'Indicateur Unique
pour l'évaluation du médicament**

 16/10/2013
1

La pertinence du SMR est remise en cause

- La proposition n°26 du Rapport de la mission commune d'information sur : « Mediator : évaluation et contrôle des médicaments » de juin 2011, préconise de « supprimer la notion de SMR et substituer la notion de niveau de progrès thérapeutique (NPT) à celle d'ASMR »;
- La loi médicament du 29 décembre 2011:
 - confie explicitement à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé l'évaluation et le suivi du rapport bénéfice risque des médicaments (article 5) et renforce le recours aux **essais comparatifs** dans le cadre la procédure d'autorisation. Il en résulte que la prise en compte de « l'efficacité et des effets indésirables du médicament » par le SMR expose à une appréciation redondante.
 - conditionne l'inscription au remboursement « à la réalisation d'**essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques**, lorsqu'elles existent, dans des conditions définies par décret en Conseil d'État. » (Article 14), ces essais étant par nature ceux qui fondent une appréciation de l'ASMR.

 16/10/2013
2

Evolution de la doctrine « taux »

- Minoration des médicaments de confort
- Médicaments irremplaçables
- SMR à 2 niveaux puis 3 sur 5 critères
- Bascule progressive entre les 2 critères principaux :
 Gravité \longrightarrow Quantité d'effet
- 75 à 90 % Des SMR initiaux sont importants, le SMR a ensuite concrétisé « l'érosion » du médicament

 16/10/2013
3

Des incertitudes persistent

1. L'appréciation de la gravité est elle explicite et lisible
2. L'intérêt de santé public est il pris en compte , si oui comment?
3. Il y a désormais un risque de double compte avec l'évaluation d'efficience..

 16/10/2013
4

Le contexte européen HTA

 16/10/2013
5

Réflexion partagée au niveau européen

WP 5 du projet EUnetHTA : relative effectiveness of pharmaceuticals

Objectif : produire des documents préparatoires communs et harmoniser les méthodes d'évaluation.

La HAS est co-leader et est en charge des recommandations méthodologiques générales : REA : Relative Effectiveness Assessment

- Critère de choix du comparateur
- Comparaisons directe et indirecte
- Critère de jugement : clinique, composite, de substitution, QOL
- Validité interne et externe

Quatre sujets publiés

L'ITR doit, à terme , faciliter l'intégration de ces guidelines.

 16/10/2013
6

The WP5 Partners

- **1 Lead**  **1 Co-lead** 
- **17 Associated Partners**



- **12 Collaborative Partners**



HAS 16/10/2013 7

EUnetHTA methodology guidelines: Choice of comparator

1. Drug (pharmacologically similar or not) or non-drug
2. Ideally: reference treatment according to clinical practice guidelines at European or international level with good quality evidence on effect size and adverse effects, and with an EU marketing authorisation in the indication and line of treatment
3. If no European comparator exists, the evidence that the intervention is routinely used in clinical practice should be presented
4. Clear efficacy data and known effect size
5. Allow for a randomised controlled comparison.
6. Optimal dose or schedule
7. Additional comparators if different severity/stages of disease (subpopulations) are considered.

HAS 16/10/2013 8

EUnetHTA methodology guidelines

9 guidelines:

1. **Criteria for choice of most appropriate comparator(s)**
2. Methods of comparison: **direct and indirect comparisons**
3. **Endpoints** used for REA of pharmaceuticals:
 1. Clinical endpoints
 2. Surrogate endpoints
 3. Composite endpoints
 4. Health-related quality of life
 5. Safety
4. **Levels of evidence:**
 1. Internal validity
 2. External Validity (Applicability)

HAS 16/10/2013 Nov 9

Choice of comparator Draft recommendations

1. **Definition:** Comparator is a health care intervention or a HT with which a new pharmaceutical is compared in order to establish if this new pharmaceutical has and added therapeutic benefit. May be another pharmaceutical, medical device, procedure, radiotherapy, physiotherapy, surgery, providing advice, a combination of health care interventions carried out simultaneously or in sequence, watchful waiting
2. If drug, a similar pharmaceutical class or not

HAS 16/10/2013 Nov 10

Choice of comparator Draft recommendations

1. Ideally: the reference treatment according to clinical practice guidelines at European or international level with good quality evidence on effect size and adverse effects, and with an EU marketing authorisation in the indication and line of treatment
2. If no European comparator exists, the evidence should be presented that the intervention is
 1. routinely used in clinical practice and
 2. validated for the respective clinical indication/population
3. Allow for a randomised controlled comparison.
4. Optimal dose or schedule
5. Additional comparators if different severity/stages of disease (subpopulations) are considered.

HAS 16/10/2013 Nov 11

Choice of endpoints for REA

Depends on:

1. Target population
2. Characteristics of disease
3. Core symptom/sign
4. Intended claim
5. Valid measure of clinical benefit
6. "Hierarchy of endpoints in a trial (primary, co-primary, secondary, exploratory)

HAS 16/10/2013 12

Endpoints in REA Change in reasoning

- Clinical endpoints are regarded as a means to measure the impact of a treatment on how a patient feels, functions and survives.
- Clinical endpoints relevant to patients: death, pain (symptoms), disability, effects of the disease or its treatments on activities of daily living and quality of life

HAS 16/10/2013 13

Endpoints in REA Change in reasoning

Patient-relevant benefit/HRQoL:

- One of REA endpoints (mortality, morbidity, HRQoL)
- Systematically assessed (if data is available)
- Assessed "at the same level" as other endpoints
- Relevance and hierarchy of the different endpoints will depend on the objective of REA, on the disease itself and the aim of treatment investigated.
- Examples from ongoing early dialogues confirm this reasoning

HAS 16/10/2013 14

IQWIG-GBA

La nouvelle loi AMNOG définit des critères à évaluer de façon systématique par IQWIG pour tous les médicaments qui auraient un "added benefit" par rapport à un comparateur jugé pertinent (par le GBA): mortalité, morbidité, qualité de vie, symptômes non-sévères et effets indésirables. S'il s'agit d'une maladie non-mortelle, l'évaluation de la mortalité est "non-applicable".

La quantification a été établie en prenant en compte des publications en oncologie, et le jugement d'experts pour établir quelle taille d'effet permet de considérer qu'il s'agit d'une "breakthrough technology", par exemple le doublement de temps de survie globale, donc HR=0.5 et moins. Cette valeur de HR est utilisée par IQWIG pour définir "major added benefit" pour la survie.

Un principe « the lower severity of endpoint, the larger effect expected » :

La même logique est appliquée pour définir "considerable added benefit", sauf que le HR et RR sont moins exigeants (0,83).

En ce qui concerne "minor added benefit", une amélioration statistiquement significative est suffisante ("any").

HAS 16/10/2013 15

Initiative IQWIG: Extent of added benefit

additional benefit
no additional benefit
less benefit

example outcomes

- major** - extensive avoidance in serious adverse events
- considerable** - relevant avoidance in serious adverse events ? not quantifiable?
- minor** - relevant avoidance of adverse events

HAS 16/10/2013 16

Determination of the Degree of Added Benefit - Quantitative Operationalization

Survie multipliée par deux !

the lower severity of endpoint, the larger effect expected

	Outcome Category			
	Survival Time (Mortality)	Serious (or Severe) Symptoms (or Late Complications) and Adverse Effects	Quality of Life	Non-Serious (or Non-Symptomatic) Symptoms (or Late complications) and Adverse Effects
Major sustained and great improvement in the therapy-relevant benefit, which has not previously been achieved versus the appropriate comparator	Major increase in survival time CI _L : 0.85 (RR _L = 0.50)	Long-term freedom or extensive avoidance CI _L : 0.75 (RR _L = 0.17) and risk ≥ 5% ²	Major improvement ¹ CI _L : 0.75 (RR _L = 0.17) and risk ≥ 5% ²	Not applicable
Considerable marked improvement in the therapy-relevant benefit, which has not previously been achieved versus the appropriate comparator	Moderate increase in survival time CI _L : 0.95 (RR _L = 0.83)	Alleviation or relevant avoidance CI _L : 0.90 (RR _L = 0.67)	Significant improvement ¹ CI _L : 0.90 (RR _L = 0.67)	Significant avoidance CI _L : 0.80 (RR _L = 0.33)
Minor moderate and not only marginal improvement in the therapy-relevant benefit, which has not previously been achieved versus the appropriate comparator	Any (statistically significant) increase in survival time CI _L : 1.00	Any (statistically significant) reduction CI _L : 1.00	Relevant improvement ¹ CI _L : 1.00	Relevant avoidance CI _L : 0.90 (RR _L = 0.67)

HAS 16/10/2013 17

Les principes de l'indicateur unique et la démarche

HAS 16/10/2013 18

Les principes d'un indicateur unique

Objectiver une **amélioration au sens large** (« added benefit ») dénommée

Intérêt Thérapeutique Relatif « ITR »

La **valeur ajoutée** (de la HAS /CT) réside dans :

- L'analyse de la pertinence du comparateur
- La catégorisation des critères de jugement sur lesquels l'amélioration est alléguée
- La quantification ou la semi-quantification de cette amélioration
- La détermination de conditions d'utilisation définies pour autoriser une prise en charge (indication, prescription, etc...)

L'Intérêt thérapeutique relatif (ITR)

- Une classification en 5 classes,
- préalable à la détermination d'un niveau de remboursement et d'un prix,
- prenant en compte les améliorations en matière:
 - d'efficacité,
 - de tolérance,
 - des éléments d'usage (praticabilité, population visée,...).

La démarche

1. Recevabilité :

1. Pertinence du comparateur
2. Pertinence du (des) critère(s) de jugement
3. Qualité méthodologique

2. Sur quel type de critère porte l'amélioration

3. Quantification de l'amélioration

4. Impact sur le prix et le taux

Les comparateurs et les critères de jugements

La HAS considère qu'il est dans ses missions de se prononcer sur la ou les stratégies thérapeutiques de référence en France. La HAS peut exprimer un avis en trois occasions:

- Lors de rencontres précoces avec l'industriel (cadre national ou européen) ;
- Au sein de l'avis de la commission de transparence (les avis ont été remaniés afin de mettre en valeur l'analyse du ou des comparateurs pertinents) ;
- Par une demande d'étude post inscription.

Le comparateur est-il pertinent ?

- Si mauvais comparateur ou placebo (alors qu'il existe un comparateur actif) :
 - Il n'est pas légitime de considérer une amélioration alléguée dans ces conditions
 - l'intérêt n'est pas établi
 - Ceci conduit le produit vers un ITR du plus bas niveau
 - Celui-ci oriente vers une non prise en charge
- Si le comparateur est pertinent, l'évaluation des critères de jugements et de l'amélioration peut être réalisée .
- Le rôle de la CT est déterminant dans la détermination du comparateur et du critère de jugement ;
- Le comparateur n'est pas toujours pharmaceutique.

Recevabilité méthodologique

L'amélioration consiste à démontrer une différence significative et cliniquement pertinente sur au moins un des critères considéré comme valide par la CT
 lors d'une étude de supériorité correctement construite et en intention de traiter,
 ou, à défaut par des comparaisons indirectes rigoureuses (selon les principes méthodologiques publiés par la HAS)

Sur quel critère de jugement porte l'amélioration

- L'amélioration peut porter sur:
 - des critères ou effets majeurs, (« hard endpoints » ex. survie, guérison, évitement d'événements graves) s'il sont cliniquement pertinents dans l'indication;
 - des critères « intermédiaires » tels que le contrôle à long terme de la maladie (score clinique, bio, imagerie) et la qualité de vie;
- Les seconds ne sont à considérer que si les premiers sont absents ou inappropriés (e.g. maladies chroniques non-létales).
- La CT définit un ou des « critères attendus » et par défaut un ou des « critères acceptables ».
- Les critères attendus peuvent être majeurs ou intermédiaires, les critères acceptables sont en règles intermédiaires.
- Si une amélioration porte sur un critère acceptable alors qu'il existe un critère attendu non exploré (ou non amélioré), sa portée est atténuée par une décote.

Comment quantifier l'amélioration

Possibilités :

- Binaire : 0 / +
- Semi-quantitative : minime/modérée/majeure
- Quantitative : appuyée sur des Risques Relatifs déterminés (Méthodologie IQWiG) ou les scores numériques pondérés et modélisés (EMA).

L'approche semi-quantitative est retenue.

Appréciation de l'amélioration

- Nulle** : en l'absence d'amélioration démontrée de l'efficacité ou en cas de non pertinence clinique de l'effet, (cotation 0) ;
 - Minime** : Il existe une amélioration de la quantité d'effet statistiquement significative et elle atteint un seuil de (ou répond à un exigence minimale de) pertinence clinique (cotation 1) ; (exemple un RR>0.85)
 - Modérée** : L'amélioration est statistiquement significative et la pertinence clinique est nettement supérieure aux exigences minimales du (1), (cotation 2) ;(exemple RR entre 0.5 et 0.85)
 - Majeure** : Il existe une amélioration très importante des résultats sur le critère de jugement pertinent, (par exemple RR< 0.50), (cotation 3).
- Application d'une décote de 1 point pour les critères acceptables alors qu'il existait un critère attendu.

Modulation par la tolérance

Le produit a, par construction, un rapport bénéfice/risque favorable du fait de l'accord de son AMM.

Toutefois, la **nature** et le **taux** des effets secondaires indésirables par rapport à ceux du **comparateur** peuvent modifier le regard porté sur l'efficacité.

Il s'agit donc d'apprécier si les **données de tolérance, par rapport à celles du comparateur pertinent**, sont suffisamment substantielles pour faire évoluer la cotation de façon positive ou négative et donc *in fine* l'intérêt thérapeutique du produit par rapport à l'existant.

Il est proposé en cas d'altération substantielle de la tolérance une décote de -1 et en cas d'amélioration substantielle de la tolérance une sur cote de 1, et la conservation de la cotation initiale dans les autres cas.

L'intégration de la «praticabilité»

- L'amélioration de la facilité d'utilisation peut être en lien avec :
 - la voie d'administration
 - la fréquence
 - la forme galénique
 - l'environnement nécessaire
 - la surveillance induite.
- Si une amélioration d'une autre nature est mise en évidence (effet majeur ou contrôle à long terme), l'amélioration liée à l'usage ne justifie pas l'incrément de la cotation, car une différence « utile » est déjà exprimée.
- En revanche en cas de simple non infériorité, une amélioration des conditions d'usage significative peut entraîner une augmentation de la cotation de 1 point.
- Bien que d'appréciation arbitraire, ce type d'amélioration doit se lire avec le même degré d'exigence que celui qui conduit à considérer une amélioration minime de l'effet (amélioration significative sur le critère de jugement pertinent), puisqu'elle a le même impact en terme de cotation.

Intégration des évaluations dans l'ITR

ITR	Evaluation de l'amélioration
-1	- Inférieur au comparateur pertinent - Comparateur non pertinent - Méthodologie inacceptable - Absence de preuve
0	Non infériorité vis-à-vis du comparateur pertinent
1	-Amélioration minime -Amélioration des conditions d'utilisation avec impact sur la prise en charge de patients et non-infériorité versus comparateur.
2	Amélioration modérée
3 ou +	Amélioration majeure

Deux sujets particuliers :

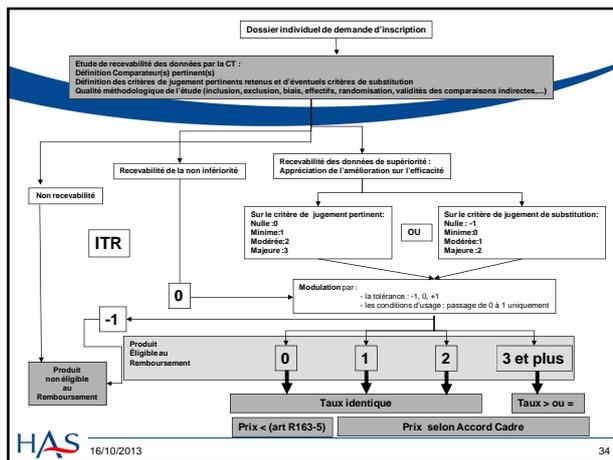
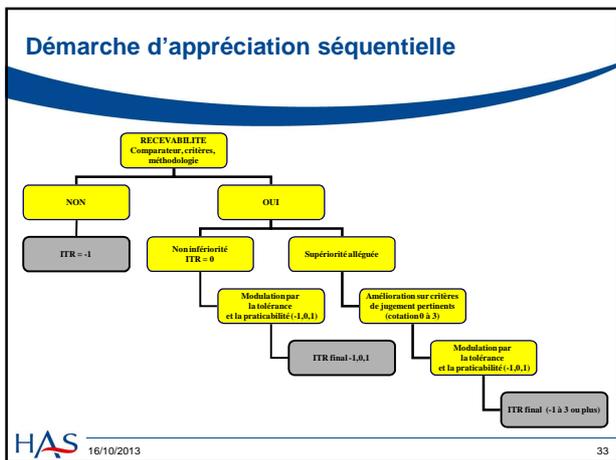
- 1. Les génériques :**
 - Ceux vus par la CT (situation complexe)
 - Quelle non infériorité : la preuve de bio équivalence est elle suffisante ?
- 2. Les Orphelins : « pas d'alternative »**
 - Le placebo (ou le « best supportive care ») devient le comparateur de référence
 - Le taux de remboursement doit faire l'objet d'un arbitrage spécifique

HAS 16/10/2013 31

Le processus de décision

Les logigrammes

HAS 16/10/2013 32



Prix et remboursement (par rapport au comparateur)

ITR		Remboursement	Prix
-1	-Inférieur au comparateur pertinent -Comparateur non pertinent -Méthodologie inacceptable -Absence de preuve	AUCUN	Sans objet
0	Non infériorité vis-à-vis du comparateur pertinent	identique	Article R163-5
1	-Amélioration minimale -Amélioration des conditions d'utilisation avec impact sur la prise en charge de patients et non-infériorité versus comparateur.	identique	Fixation selon Accord cadre
2	Amélioration modérée	identique	Fixation selon Accord cadre
>ou = 3	Amélioration majeure	Identique ou majoré	Fixation selon Accord cadre

HAS 16/10/2013 35

Le processus proposé en commission de la transparence

HAS 16/10/2013 36

La démarche

1. **Recevabilité :**
 - Pertinence du comparateur
 - Pertinence du (des) critère(s) de jugement
 - Qualité méthodologique
 - Détermination de ou des indications considérées
2. **Quantification de l'amélioration**
 - Nulle, minime, modérée, majeure
3. **Sur quel critère porte l'amélioration**
 - Critère attendu
 - Autres critères acceptés par la CT (décote)
4. **Modulations**
 1. Tolérance
 2. « praticabilité »
5. **Score final**

Question 1: La demande d'inscription est elle recevable ?

La commission se prononce au préalable sur le comparateur pertinent et le critère de jugement pertinent dans l'indication revendiquée et propose si elle le souhaite un critère de jugement de substitution acceptable.

Les études sont présentées à la commission

Option de Vote : OUI –NON

Critère : il existe une (ou des) étude(s) avec simultanément

- un comparateur pertinent
- un critère de jugement principal pertinent
- une méthodologie acceptable

Les critères peuvent faire l'objet d'un vote séparé notamment en cas de vote global majoritairement négatif afin de l'expliquer.

Question 2: Quelle est l'amélioration apportée (revendication de supériorité) ?

- **Nulle** : en l'absence d'amélioration démontrée de l'efficacité ou en cas de non pertinence clinique de l'effet ;
- **Minime** : Il existe une amélioration de la quantité d'effet statistiquement significative et elle atteint un seuil de (ou répond à un exigence minimale de pertinence clinique ; (exemple un RR>0.85)
- **Modérée** : L'amélioration est statistiquement significative et la pertinence clinique est nettement supérieure aux exigences minimales de l'amélioration minime ;(exemple RR entre 0.5 et 0.85)
- **Majeure** : Il existe une amélioration très importante des résultats sur le critère de jugement pertinent, (par exemple RR< 0.50),

Options de Vote: dans l'ordre des propositions

Question 3: Cotation : le critère de jugement était il ou non le critère attendu

Amélioration	Sur Critère attendu	Sur critère de substitution accepté
Nulle	0	-1
Minime	1	0
Modérée	2	1
Majeure	3	2

Question 4 : modulation par la tolérance

Les données de tolérance, par rapport à celles du comparateur pertinent, sont **suffisamment substantielles** pour faire évoluer la cotation de façon positive ou négative.

Options de Vote :

- NON
- tolérance substantiellement meilleure (+1)
- tolérance substantiellement moins bonne (-1)

Question 4 : modulation par la « praticabilité »

Seulement dans le cas d'une absence d'amélioration :
 - soit amélioration quantifiée comme nulle
 - soit revendication de non infériorité

Il est démontré une amélioration de la facilité d'utilisation qui peut être en lien avec :

- la voie d'administration
- la fréquence
- la forme galénique
- l'environnement nécessaire
- la surveillance induite.

Options de Vote : OUI / NON (si oui cotation +1)

L'articulation avec la mission médico-économique

Le décret du 2 octobre 2012

Il crée l'Article R161-71-1 du CSS :

Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription .../..., une évaluation médico-économique est requise lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

1° La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, est sollicitée par l'entreprise ;

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

Dans ce cas, l'entreprise soumet à la commission [CEESP], lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement, toute étude médico-économique relative au produit ou à la technologie concernée dont elle dispose ...

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

Lorsqu'une évaluation médico-économique est requise, la commission émet un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge par l'assurance maladie du produit de santé ou de la technologie.

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

ITR et évaluation médico économique

1. Pour des produits sélectionnés en primo inscription :

- sur des critères explicites (décret: ASMR I, II et III et impact sur les dépenses) $ITR > 1$
- par une approche en deux temps :
 - Recevabilité et efficacité prévisible en primo inscription
 - Efficacité en réévaluation

2. Pour des réévaluations de classe (ou groupe de même indication)

- Efficacité et Intérêt de santé publique

Réévaluation programmée de produits sélectionnés

- Les produits à $ITR > 2$ (et certains $ITR 1$) sont à réévaluer avec une analyse d'efficacité à une échéance définie (<5ans)
- Cette analyse s'intéresse aux différents comparateurs définis
- Elle intègre si cela est pertinent l'évaluation de l'intérêt de santé publique;
- L'avis de la CEESP qui en résulte est de nature à préciser les populations cibles et proposer une évolution du prix (« couloir d'efficacité ») de chacun des produits concernés.
- Le Collège de la HAS réalise la synthèse des avis CEESP et CT.

Les niveaux d'analyse en réévaluation

Niveau 1: Analyse du produit en vie réelle (BDD, confirmation des modèles)
Etude ad hoc sur la base des données demandées par la CEESP aux fins de validation ou non des hypothèses initiales

Niveau 2 : réévaluation de classe thérapeutique (tous les produits de même indication) en vie réelle.

Niveau 3 : études globales de type SERC
Analyse de l'ensemble des dimensions (médicale, économique, éthique, sociologique, juridique ...) des différentes interventions.

Les niveau 2 et 3, s'ils sont retenus doivent être intégrés au programme de travail pluri annuel de la HAS.

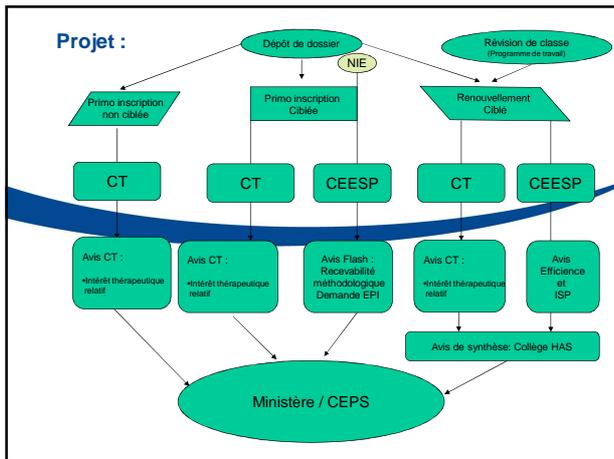
Les réévaluations de classes

• Un avis sur une évolution d'un taux de remboursement devrait s'appliquer à une révision de classe thérapeutique ou de groupe de produits visant une indication donnée;

• Elle devrait se fonder en plus de l'évaluation médico-technique sur des données d'usage en vie réelle, d'efficacité, de santé publique en cohérence avec des orientations relevant d'une politique de santé.

• Elle doit s'inscrire au programme de travail de la HAS

• La Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et la CT pouvant rendre, chacune pour ce qui la concerne, les composantes d'un tel avis qui relèverait alors d'une décision du Collège de la HAS.



ANNEXE 2 : MODELE D'EVALUATION UTILISE LORS DU SEMINAIRE MISSION/MINISTERE/CT

MISSION ITR - SEMINAIRE GROUPE CT EVALUATION DE XXX

Nulle : en l'absence d'amélioration démontrée de l'efficacité ou en cas de non pertinence clinique de l'effet, (cotation 0) ;

Minime : Il existe une amélioration de la quantité d'effet est statistiquement significative et elle atteint un seuil de (ou répond à un exigence minimale de) pertinence clinique (cotation 1) ; (exemple un $RR > 0.85$)

Modérée : L'amélioration est statistiquement significative et la pertinence clinique est nettement supérieure aux exigences minimales du (1), (cotation 2) ; (exemple RR entre 0.5 et 0.85)

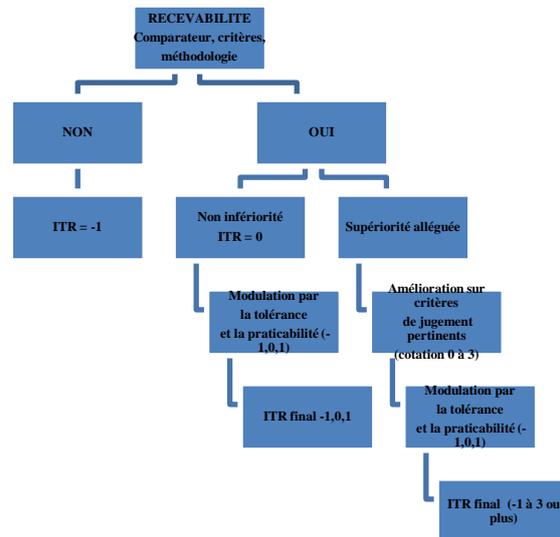
Majeure : Il existe une amélioration très importante des résultats sur le critère de jugement pertinent, (par exemple $RR < 0.50$), (cotation 3).

Application d'une décote de 1 point pour les critères acceptables alors qu'il existait un critère attendu.

Il est proposé en cas d'altération substantielle de la tolérance une décote de -1 et en cas d'amélioration substantielle de la tolérance une sur cote de 1, et la conservation de la cotation initiale dans les autres cas.

L'amélioration de la facilité d'utilisation en lien avec : la voie d'administration, la fréquence, la forme galénique, l'environnement nécessaire, la surveillance induite = amélioration des conditions d'usage significative pouvant entraîner une sur cotation de 1 point.

ITR	Evaluation de l'amélioration
-1	- Inférieur au comparateur pertinent ; Comparateur non pertinent ; Méthodologie inacceptable ; Absence de preuve
0	Non infériorité vis-à-vis du comparateur pertinent
1	-Amélioration minimale -Amélioration des conditions d'utilisation avec impact sur la prise en charge de patients et non-infériorité versus comparateur.
2	Amélioration modérée
3 ou +	Amélioration majeure



1. Recevabilité :

- a. Pertinence du comparateur
- b. Pertinence du (des) critère(s) de jugement :
- c. Qualité méthodologique
- d. Détermination de ou des indications considérées

4 Conclusion sur la recevabilité

2. Quantification de l'amélioration

- Nulle, **minime**, modérée, majeure

3. Sur quel critère porte l'amélioration

- Critère attendu ?
- Autres critères acceptés par la CT (décote) ?

ITR à ce niveau ?

4. Modulations

- Tolérance
- « Praticabilité »

5. Score final ITR

Pour mémoire, évaluation SMR/ASMR (+éléments intéressants à connaître) :

Remarques éventuelles :

ANNEXE 3 :

OCCULTEE (ARTICLE 6 II LOI N° 78-753 DU 17 JUILLET 1978)

SIGLES UTILISES

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CA TTC	Chiffre d'affaires toutes taxes comprises
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CT	Commission de la transparence
DGS	Direction générale de la santé du ministère chargé de la santé
DGOS	Direction générale de l'offre de soins du ministère chargé de la santé
DM	Dispositif(s) médical(aux)
DSS	Direction de la sécurité sociale du ministère chargé de la santé
EMA	Agence européenne du médicament
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HTA	Health technology assessment
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Healthcare
ISP	Intérêt de santé publique
ISPEP	Groupe de travail « Intérêt de santé publique et études post-inscriptions »
ITR	Index thérapeutique relatif
LEEM	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
ME	Médico-économie
NICE	National Institute for Clinical Excellence
SMR	Service médical rendu
PFHT	Prix fabricant hors taxes
PLFSS	Projet de loi de financement de la sécurité sociale
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VTA	Valeur thérapeutique ajoutée