



HAL
open science

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé? : l'introduction du critère d'efficacité dans la régulation du prix du médicament remboursable en France

Véronique Raimond

► To cite this version:

Véronique Raimond. Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé? : l'introduction du critère d'efficacité dans la régulation du prix du médicament remboursable en France. Economies et finances. Université Panthéon-Sorbonne - Paris I, 2017. Français. NNT : 2017PA01E053 . tel-02186398

HAL Id: tel-02186398

<https://theses.hal.science/tel-02186398>

Submitted on 17 Jul 2019

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

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

UNIVERSITE PARIS I PANTHÉON SORBONNE
UFR d'économie

Laboratoire de rattachement : PJSE (Paris Jourdan Sciences économiques)

THÈSE

Pour l'obtention du titre de Docteur en sciences économiques
Présentée et soutenue publiquement
le 20 DECEMBRE 2017

Véronique RAIMOND

**Quelle place pour le calcul économique comme outil
de régulation en santé ?**

L'introduction du critère d'efficacité dans la régulation du prix du médicament remboursable en France

Sous la direction de

Mme Lise ROCHAIX, Professeur, Université Paris 1, PSE
M. Jean-Michel JOSSELIN, Professeur, Université Rennes 1

Membre du Jury

M. Luc BAUMSTARK, Maître de Conférences, Chargé de mission Commissariat Général à l'Investissement
Mme. Hélène HUBER YAHI, Maître de Conférences, Université Paris 1, PSE
Mme. Catherine LE GALES, Directrice de recherche, INSERM
Mme Catherine RUMEAU-PICHON, Haute Autorité de santé
Mme. Sandy TUBEUF, Professeur associé, Université de Leeds (rapporteur)
M. Jérôme WITTEWER, Professeur, Université de Bordeaux (rapporteur)

L'Université Paris 1 n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leur auteur.

Remerciements

Cette thèse a été l'occasion de belles rencontres et d'échanges enrichissants. Elle n'aurait pas été possible sans le soutien de plusieurs personnes et institutions. Mes remerciements s'adressent :

A Lise Rochaix et Jean-Michel Josselin, mes directeurs de thèse, pour leur accompagnement, leur confiance et leur disponibilité ;

Aux membres du jury : à Sandy Tubeuf et Jérôme Wittwer, rapporteurs, pour les commentaires qu'ils m'ont d'ores et déjà adressés lors de la pré-soutenance de thèse ; à Luc Baumstark, Hélène Huber Yah, Catherine le Galès et Catherine Rumeau-Pichon, pour avoir accepté de faire partie du jury ;

A la Haute Autorité de santé et à son directeur Dominique Maigne, à Emmanuelle Sacotte et à Matthieu Lallot pour avoir rendu possible cette thèse en parallèle de mon activité ;

A Catherine Rumeau-Pichon, adjoint du directeur de l'évaluation médicale, économique et en santé publique à la Haute Autorité de santé, pour sa confiance et son soutien sans faille depuis le début de ce projet ;

A Isabelle Bongiovanni, pour sa relecture attentive, Anne-Line Couillerot-Peyrondet, Fabienne Midy, Karine Petitprez, Cléa Sambuc, Olivier Scemama, Clémence Thébaut, Laura Zanetti, pour leurs encouragements et nos échanges fructueux au sein de la Haute Autorité de santé, et à l'ensemble de mes collègues du service évaluation économique et santé publique pour leur bienveillance ;

A toute l'équipe d'Hospinnomics, pour leur accueil chaleureux et leurs propositions constructives, en particulier Lise Rochaix, Jean-Claude K Dupont, Léa Toulemon, Daniel Herrera, Laurie Rachet Jacquet, Setti Raïs, Antoine Marsaudon et Noémie Kieffer ;

Aux membres de l'Atelier médicament d'Hospinnomics, groupe d'échanges passionnants sur le médicament ;

A Valérie Clément, pour sa collaboration enrichissante sur l'évaluation des traitements de l'hépatite C ;

A Cléa Sambuc et Leslie Pibouleau, pour leur contribution précieuse à l'étude sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose ;

A mes parents, Cécile et Jean-Pierre, pour leur disponibilité ;

A Julien, et à Jeanne et Malo, nos enfants, pour leur patience, leur compréhension et leur soutien tout au long de cette thèse.

Liste des abréviations

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BNI	bénéfice net incrémental
C/E	<i>cost-effectiveness</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAPES	contrats d'amélioration des pratiques en établissements de santé
CAPS	contrats d'amélioration de la pertinence des soins
CAQCS	contrats d'amélioration de la qualité et de la coordination des soins
CAQES	contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins
CAQOS	contrats d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins
CBUMPP	contrats de bon usage du médicament, des produits et prestations
CEA	<i>Cost-effectiveness analysis</i>
CED	<i>coverage with evidence development</i>
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CF	<i>cystic fibrosis</i>
CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CPOM	contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens
CRBP	Commission recommandations de bonne pratique
CT	Commission de la transparence
CUA	<i>cost-utility analysis</i>
DAA	<i>direct acting antiviral</i>

DALY	<i>disability-adjusted life year</i>
DCV	daclatasvir
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DPP-4	<i>dipeptidyl peptidase-4</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GHS	groupe homogène de séjours
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HCV	<i>hepatitis C virus</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
ICUR	<i>incremental cost-utility ratio</i>
IFN	interferon
IRT	<i>immunoreactive trypsinogen</i>
ISPOR	<i>International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
LDV	ledipasvir
NHS-EED	<i>National Health Services - Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	<i>neutral protamine Hagedorn</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONDAM	Objectif national de dépenses d'assurance maladie
PAP	<i>pancreatitis-associated protein</i>

PDUFA	<i>Prescription Drug User Fee Act</i>
PR	<i>pegylated-interferon + ribavirin</i>
QALY	<i>quality-adjusted life year</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMR	service médical rendu
SMV	simeprevir
SOF	sofosbuvir
SVR	<i>sustained virological response</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VHC	virus de l'hépatite C
WHO	<i>World Health Organization</i>

Sommaire

Remerciements	- 9 -
Liste des abréviations	- 11 -
Sommaire	- 14 -
Introduction	- 16 -
Partie I : Cadre théorique de la régulation	- 22 -
I : LE MEDICAMENT AU CŒUR D'UNE RELATION D'AGENCE	- 23 -
A) CHAMP DE L'ANALYSE	- 23 -
A) LES ACTEURS DE LA RELATION D'AGENCE	- 24 -
II : LES RISQUES ASSOCIES A LA RELATION D'AGENCE	- 27 -
A) INCERTITUDE ET ASYMETRIE D'INFORMATION.....	- 27 -
B) SELECTION ADVERSE ET ALEA MORAL	- 28 -
C) RISQUE SPECIFIQUE AU MODELE D'AGENCE HIERARCHIQUE	- 29 -
III : ETAT DES LIEUX DE LA LITTERATURE	- 31 -
Partie II : La régulation du médicament en France	- 35 -
I : INTRODUCTION	- 36 -
II : LES PRINCIPAUX ACTEURS DE LA REGULATION	- 37 -
III : LES OBJECTIFS POURSUIVIS	- 39 -
A) EN MATIERE DE SANTE PUBLIQUE	- 39 -
B) EN MATIERE ECONOMIQUE.....	- 41 -
C) DISCUSSION DE LA REGULATION.....	- 44 -
IV : L'INTRODUCTION DU CRITERE D'EFFICIENCE	- 51 -
A) LES PRINCIPES DE L'EVALUATION DE L'EFFICIENCE EN SANTE.....	- 51 -
B) EXPERIENCES DE MISE EN ŒUVRE DU CRITERE D'EFFICIENCE DANS LA REGULATION DU MEDICAMENT	- 51 -
C) L'INTRODUCTION DU CRITERE D'EFFICIENCE EN FRANCE	- 52 -
D) DISCUSSION.....	- 54 -
Partie III : HTA Agencies Facing Model Biases: The Case of Type 2 Diabetes- 60 -	
PRESENTATION DE L'ETUDE	- 61 -
I : BACKGROUND	- 63 -
II : METHOD	- 65 -
III : RESULTS	- 67 -
A) EVOLUTION OF MODEL BIASES FACED BY HTA AGENCIES	- 67 -
B) IDENTIFICATION OF MODEL BIASES IN THE EVALUATION OF NEW ANTI-DIABETIC TREATMENTS	- 69 -
IV : DISCUSSION	- 74 -
A) MODEL BIASES: A WIDESPREAD PROBLEM	- 74 -
B) THE LACK OF LONG TERM ASSESSMENT REDUCES THE QUALITY OF RECOMMENDATION-	74 -
C) THE ROLE OF HTA AGENCIES IN DATA GATHERING AND MODELING	- 76 -
D) CO-CONSTRUCTION OF COST-EFFECTIVENESS ASSESSMENTS: WORK IN PROGRESS-	76 -
V : CONCLUSION	- 79 -
Partie IV : What added value from cost-effectiveness analysis in France? The case of new drugs against Hepatitis C Virus	- 80 -

PRESENTATION DE L'ETUDE	- 81 -
I : INTRODUCTION	- 84 -
II : MATERIALS AND METHODS	- 88 -
III : RESULTS	- 90 -
IV : DISCUSSION.....	- 95 -
A) POLICY IMPLICATIONS	- 95 -
B) LIMITATIONS.....	- 98 -
V : CONCLUSION	- 99 -
Partie V : Ethics evaluation revealing the decision motives: a case of neonatal screening - 100 -	
PRESENTATION DE L'ETUDE	- 101 -
I : INTRODUCTION	- 104 -
II : MATERIAL AND METHOD.....	- 106 -
A) OUTCOMES	- 106 -
B) COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS.....	- 106 -
C) ETHICAL ANALYSIS	- 107 -
III : RESULTS	- 109 -
IV : DISCUSSION.....	- 113 -
V : CONCLUSION	- 116 -
Conclusion et perspectives	- 117 -
LES AVIS D'EFFICIENCE CONTRIBUENT A REDUIRE L'ASYMETRIE D'INFORMATION DANS LA RELATION ENTRE REGULATEUR ET INDUSTRIEL.....	- 117 -
LES AVIS D'EFFICIENCE CREENT UNE SITUATION A RISQUE DE CAPTURE DE REGULATION.....	- 120 -
PERSPECTIVES.....	- 123 -
Bibliographie.....	- 126 -
Table des annexes.....	- 142 -
Table des illustrations.....	- 174 -
Liste des tableaux.....	- 175 -
Table des matières	- 176 -
Résumé.....	- 179 -
Mots-clés	- 179 -
Summary	- 180 -
Keywords	- 180 -

Introduction

Les produits de santé, dont les médicaments, présentent des caractéristiques qui limitent les mécanismes de marché et justifient leur régulation. Celle-ci est notamment mise en œuvre lors des décisions de remboursement et de fixation du prix des produits financés par l'assurance maladie. Depuis 2010, l'arrivée successive de nombreux médicaments de plus en plus coûteux fragilise l'équilibre budgétaire de l'assurance maladie et soulève des interrogations sur la capacité des mesures de régulation mises en œuvre à atteindre les objectifs du régulateur.

Le marché des médicaments remboursables est régulé en France par de nombreux outils. A partir de 1999, le régulateur a explicitement fondé les décisions de prix et de remboursement des médicaments par l'assurance maladie sur des critères de valeur thérapeutique, absolue (service médical rendu, SMR) ou relative (amélioration du service médical rendu, ASMR). Ces deux critères sont déterminés par la Commission de la transparence, commission réglementaire rattachée à la Haute Autorité de santé (HAS) depuis sa création en 2005. Le SMR permet de définir le niveau de remboursement du médicament, alors que l'ASMR est déterminante dans la fixation de son prix.

Après avoir défini des orientations générales favorables à l'intégration du critère d'efficience dans l'évaluation des stratégies de santé à partir de 2005, le législateur a finalement explicitement intégré ce critère dans la régulation du médicament en 2012, rejoignant ainsi la pratique de nombreux pays. L'évaluation de l'efficience des médicaments a été confiée à la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP), également rattachée à la HAS et devenue une commission réglementaire à cette occasion.

L'efficience des médicaments doit être évaluée pour les produits susceptibles d'apporter un bénéfice thérapeutique important et d'avoir un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie. Elle vise à mesurer le coût du gain marginal en santé produit par une intervention, par rapport au coût et à l'efficacité d'une autre intervention substituable. L'efficience est présentée sous la forme d'un avis de la CEESP élaboré pour le décideur. L'avis documente la qualité méthodologique de l'étude médico-économique réalisée par l'industriel sollicitant le remboursement de son produit, le ratio différentiel coût-résultat du produit évalué par rapport à ses comparateurs et l'incertitude attachée à ce résultat. Le rôle conféré aux avis d'efficience par le régulateur est cependant ambigu : il lui assigne une place dans la fixation du prix, ce qui suppose de juger l'efficience au regard de la valeur que le décideur attribue au gain en santé. Or cette valeur n'est pas connue (ou dévoilée). Il définit ainsi un critère incomplet. De plus, ce critère vient s'ajouter à des critères déjà définis dans la détermination du prix, en particulier l'apport thérapeutique relatif, également évalué par une commission réglementaire, indépendante de la commission déjà citée.

Enfin, le prix finalement fixé par le régulateur n'est pas connu dans la mesure où le prix publié pour chaque médicament peut faire l'objet de remises définies dans des clauses conventionnelles confidentielles.

Dans ce contexte, la thèse se situe dans une perspective d'analyse empirique de la régulation de l'accès au remboursement et de la fixation de son prix du médicament en France. Elle pose la question suivante : « quel est l'apport de l'évaluation par le calcul économique dans la régulation du médicament remboursable ? » et se fonde sur une analyse de trois applications concrètes de l'évaluation de l'efficacité. Elles reflètent un approfondissement progressif de l'évaluation économique des interventions de santé et identifient les déterminants d'une meilleure prise en compte de ce critère.

La partie I propose une représentation théorique de la régulation par les avis d'efficacité à travers le prisme de la théorie des incitations et du risque de capture de régulation (Laffont et Tirole, 1991 ; Maskin et Tirole, 2004 ; Tirole, 1986). Elle décrit la relation entre le régulateur, chargé de définir le prix du médicament remboursable, et l'industriel produisant ce médicament, sous la forme d'une relation principal-agent. La relation est caractérisée par une asymétrie d'information sur les caractéristiques du médicament en faveur de l'industriel. Dans ce contexte, la régulation par l'évaluation incite l'industriel à révéler des informations relatives à son produit pour aider le régulateur à atteindre ses objectifs de mise à disposition de médicaments efficaces et sûrs et de respect de la contrainte budgétaire. Le recours à un évaluateur externe à la relation d'agence initiale est analysé comme l'évolution du modèle principal-agent en un modèle hiérarchique intégrant un superviseur chargé de collecter l'information pour le principal-régulateur. La description de la régulation à travers la théorie des incitations permet d'identifier les résultats qui peuvent être légitimement attendus de l'évaluation et les risques auxquels elle s'expose, notamment de capture de régulation, c'est-à-dire un détournement de l'outil de régulation par l'industriel pour en réduire l'impact sur son propre objectif de maximisation du profit.

La partie II décrit la régulation des médicaments remboursables en France. Elle situe les acteurs de la régulation et les mesures mises en œuvre pour l'accès au marché et au remboursement des médicaments dans le cadre théorique défini précédemment. La méthode retenue pour l'évaluation de l'efficacité est présentée, soit le calcul d'un ratio différentiel coût-résultat de l'intervention évaluée par rapport aux stratégies alternatives envisageables, qui mesure le surcoût généré par l'intervention pour produire un gain en santé. Au regard des objectifs du régulateur de mise à disposition de médicaments efficaces et sûrs dans un cadre budgétaire contraint, l'introduction du critère d'efficacité y est présentée comme une incitation pour l'industriel à révéler les

caractéristiques de son produit qui permettront au régulateur de fixer un prix en rapport avec l'apport thérapeutique, le coût du médicament et la disposition à payer du régulateur pour un gain en santé.

Les trois parties suivantes visent à identifier empiriquement les enjeux soulevés par la mise en œuvre de la régulation, les risques qui y sont associés et qui sont identifiés dans la première partie, et les facteurs de son efficacité en se posant successivement les questions suivantes : 1) L'information produite par le calcul économique expose-t-elle le décideur à un risque de manipulation de l'outil ? 2) L'apport du calcul économique est-il amélioré dans un processus d'évaluation réglementairement contraint ? 3) Des approches complémentaires peuvent-elles enrichir l'évaluation économique et en améliorer l'usage en révélant d'autres déterminants de la décision en santé ?

La partie III porte sur les modalités et les enjeux de l'intégration du calcul économique dans l'aide à la décision. Elle cherche à montrer que le calcul économique, s'il contribue à enrichir l'information produite sur la valeur du médicament, est un outil hautement manipulable qui peut être orienté pour favoriser des intérêts particuliers contraires aux objectifs du régulateur.

Cette partie analyse l'élaboration de recommandations professionnelles fondées sur l'efficacité dans le traitement du diabète de type 2 (Raimond, Josselin et Rochaix, 2014). Les antidiabétiques les plus récents (inhibiteurs de la DPP-4 et analogues du GLP-1) ont été introduits sur le marché et ont accédé au remboursement en France sans évaluation du critère d'efficacité. Ce dernier a été introduit *a posteriori*, à l'initiative de la HAS, dans la définition d'une stratégie thérapeutique dans le cadre de recommandations de bonnes pratiques. La documentation de l'efficacité s'est alors fondée sur la littérature publiée lors de l'évaluation. L'analyse vise à montrer que la méthode employée dans l'évaluation de l'efficacité, principalement fondée sur la modélisation, permet de réduire l'asymétrie d'information entre régulateur et industriel en identifiant les sources d'incertitude sur la valeur du produit, et de quantifier au moins en partie son amplitude. Ce premier résultat permet de valider *a priori* l'intérêt de l'analyse coût-résultat comme outil d'évaluation de l'efficacité, mais révèle également que la modélisation est un outil manipulable, dont le régulateur doit pouvoir contrôler et modifier les paramètres. L'essentiel des modélisations est produit dans d'autres pays que la France et leur publication est très souvent limitée à des articles scientifiques ne précisant pas suffisamment les détails de la modélisation pour en transposer les résultats en France. Ces résultats limitent considérablement le bénéfice tiré de cette évaluation pour le régulateur français. Le cadre institutionnel et les ressources mises à disposition pour cette activité d'évaluation ne permettent pas, le plus souvent, la réalisation de modélisations *ad hoc* pour les questions d'évaluation posées. Ce type d'évaluation permet néanmoins d'envisager une activité

d'évaluation économique dans une perspective de régulation, sous réserve d'en contrôler la réalisation.

La partie IV part du constat établi dans la partie précédente et vise à montrer que l'inscription du critère d'efficience dans un processus réglementaire améliore la pertinence de l'information, réduit les risques de capture de régulation mais ne les épuise pas.

Elle se situe dans un contexte institutionnel dans lequel la CEESP est devenue une commission réglementaire, et l'évaluation économique est devenue obligatoire pour certains produits. La production de l'évaluation a été confiée à l'industriel, la CEESP ayant un rôle d'expertise des évaluations produites. Cette partie propose une analyse de la mise en œuvre concrète des avis d'efficience dans le champ du traitement de l'hépatite virale C. Les antiviraux d'action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC) ont, pour les plus récents d'entre eux, fait l'objet d'études d'efficience soutenant la détermination du prix. L'analyse vise à montrer que l'introduction des avis d'efficience, fondés sur une analyse coût-résultat, permet de définir un cadre d'évaluation adapté aux besoins du décideur et constituent un moyen de réduire l'asymétrie d'information et le risque d'anti-sélection entre le régulateur et l'industriel sur l'efficience d'une stratégie médicamenteuse, par rapport à la seule évaluation réalisée auparavant (les avis de la Commission de la transparence) et par rapport aux évaluations coût-efficacité publiées dans la littérature scientifique au moment de prendre la décision de prix.

L'instruction des dossiers des industriels par la CEESP pour le compte du Comité économique des produits de santé (CEPS) permet d'adapter l'information produite aux demandes du décideur, en estimant, par exemple, l'efficience attendue d'un produit sous différentes hypothèses de marché (différents sous-groupes de patients traités, différents comparateurs par exemple). Cet usage *a minima* des avis d'efficience permet d'identifier les interventions certainement non efficaces (dominées) au regard des autres interventions disponibles. En outre, il met en exergue les sources d'incertitude sur la valeur du produit. Il peut contribuer à encadrer la dépense et à éviter de payer un coût manifestement excessif au regard du résultat de santé obtenu, sous réserve de l'utilisation faite par le décideur des avis d'efficience. Il permet enfin de mieux rendre compte auprès des citoyens du coût consenti par le décideur pour un gain en santé.

En revanche, si les avis d'efficience sont un outil adapté à une réduction de l'asymétrie d'information entre le régulateur et l'industriel, ils ne permettent pas d'évaluer si le prix consenti est « juste », c'est-à-dire en rapport avec la valeur du gain en santé produit par le médicament et conforme à la valeur que le décideur ou ceux qu'il représente attribuent à la santé (Raimond et al., 2016).

Pour que le critère d'efficacité contribue à définir un prix cohérent avec la valeur du gain en santé, il faut clarifier les critères qui confèrent de la valeur à un résultat de santé donné. Des analyses complémentaires à l'évaluation de l'efficacité peuvent être mises en œuvre pour révéler les préférences du décideur ou de la population parmi plusieurs stratégies qui ne se distinguent pas sur le critère d'efficacité tel qu'il est actuellement mis en œuvre. La partie suivante est une proposition de réponse à cette limite en s'inscrivant dans l'enrichissement progressif de l'évaluation économique par de nouvelles dimensions.

La partie V analyse ainsi comment une meilleure identification des enjeux entourant une décision, fondée sur un calcul économique, peut inciter le décideur à révéler les motivations de ses choix. La confrontation de ces motivations aux objectifs assignés au décideur peut contribuer à limiter le risque de capture de régulation. Le cas analysé ne porte pas sur l'évaluation d'un médicament mais sur celle d'un programme de santé publique, impliquant un évaluateur externe au programme et plusieurs parties prenantes aux objectifs divergents. Dans les deux cas, l'évaluation conduit à s'interroger sur la définition d'une part, des objectifs poursuivis par l'intervention évaluée et, d'autre part, au rôle dévolu au producteur de l'intervention, au décideur quant à sa mise en place ou son financement, et à l'évaluateur extérieur à l'intervention et à la décision.

Cette partie décrit l'application d'une méthode d'identification des valeurs associées aux résultats d'interventions en santé, à travers l'exemple du dépistage néonatal de la mucoviscidose en France. Pour dépister la mucoviscidose chez les nouveau-nés, deux stratégies de dépistage néonatal sont envisageables, avec ou sans test génétique. Ces deux stratégies ne se distinguent pas en termes d'efficacité et de coût. Par contre, elles diffèrent sur des critères de jugement secondaires, qui relèvent en partie de jugement de valeur et que la méthode employée et les données disponibles ne permettent pas d'intégrer dans l'analyse d'efficacité. L'étude vise à montrer qu'une analyse des enjeux éthiques du dépistage, révélant les positions associées aux résultats de chaque stratégie et l'existence éventuelle de conflits de valeurs, permet de distinguer, parmi deux stratégies non dominées, les motivations associées au choix de l'une ou l'autre stratégie dans l'allocation des ressources. La décision qui a suivi cette évaluation a en outre révélé l'existence de préférences différenciées selon les acteurs impliqués, dans la mesure où, parmi les interventions non dominées, le décideur final n'a pas retenu la stratégie qui avait été recommandée par la HAS.

Il s'agit d'un cas de clarification des motivations en jeu dans le choix d'une stratégie de santé, qui initie une réflexion plus large sur la révélation des préférences associées au gain en santé et sur les objectifs poursuivis par la régulation des biens et services de santé.

La conclusion de la thèse tire les enseignements de ces travaux quant aux résultats à attendre de l'introduction du critère d'efficience dans la régulation. Elle interpelle également le décideur quant aux risques de capture de régulation et ouvre des perspectives d'analyses quantitatives sur la régulation du prix des médicaments.

Partie I : Cadre théorique de la régulation

Cette analyse a été développée dans le cadre du cours du Pr. D. Martimort « *Incentives and Public Governance* » (Paris School of Economics, 2016) pour validation de l'enseignement.

I : Le médicament au cœur d'une relation d'agence

A) Champ de l'analyse

Les soins sont des biens privés produits et échangés sur des marchés. Cependant, ils présentent une conjugaison de caractéristiques qui peuvent rendre les mécanismes de marché inopérants : 1) le soin n'est généralement pas recherché en tant que tel mais pour sa capacité à préserver ou restaurer la santé. Ainsi, la demande de soins est une demande dérivée de la demande de santé ; 2) les soins entraînent des externalités, effets positifs ou négatifs associés à l'effet principal recherché ; 3) il existe des asymétries d'information entre producteurs de soins, patients-consommateurs et régulateurs-financeurs, 4) il existe une incertitude à la fois sur le besoin de soins et sur leur capacité à satisfaire la demande de santé du fait de l'incertitude sur leur efficacité (Arrow, 2004 ; Hurley, 2000).

Parmi les soins, les médicaments partagent ces caractéristiques. Par exemple, la demande indirecte du médicament pour son effet sur la santé peut expliquer la consommation d'un médicament utilisé en prévention entraînant des effets délétères à court terme en contrepartie de sa promesse de procurer davantage de santé sur le long terme. Pour certains produits, les vaccins ou les traitements de maladies contagieuses par exemple, l'existence d'externalités sous-tend également la régulation de ce marché dans la mesure où la demande du régulateur, fondée sur la recherche d'un effet collectif, pourrait dépasser la demande uniquement soutenue par le bénéfice individuel. Deux autres caractéristiques des médicaments rendent les mécanismes de marché inopérants : l'incertitude sur le besoin et l'efficacité des médicaments et l'asymétrie d'information sur les qualités et le coût du produit entre le producteur, le consommateur et le régulateur-financeur. Ces deux mécanismes sont au cœur de la thèse et seront détaillés ultérieurement. En conséquence de ces caractéristiques et des risques d'échec du marché associés, le marché des médicaments est fortement régulé, à travers des mécanismes variables selon les pays et les périodes (Josselin et al., 2017).

La thèse porte sur le calcul économique comme outil de l'évaluation en santé. Elle s'intéresse plus spécifiquement à sa mise en œuvre en France à travers une mesure de régulation récente, l'évaluation de l'efficacité par le calcul d'un ratio différentiel coût-résultat pour déterminer le prix des médicaments remboursables par l'assurance maladie.

La régulation du médicament s'inscrit dans une régulation de l'offre. A l'instar de la relation médecin patient décrite par Pauly (Pauly, 1980) puis Arrow (Arrow, 1986), synthétisée par Rochaix (Rochaix, 1997) et discutée par Peterson (Peterson, 2001), les interactions entre acteurs de la régulation du médicament peuvent être analysées dans le cadre de la théorie des incitations, à travers

des relations d'agence multiples, dans laquelle deux acteurs principaux (l'industriel et le régulateur) peuvent être identifiés.

Les acteurs de la relation d'agence ont de multiples caractéristiques qui les inscrivent dans des relations nombreuses et complexes, dépassant la production et la consommation du médicament. En cohérence avec l'objet de la thèse, la présentation des relations d'agence se concentre sur les relations les plus pertinentes pour analyser la place du calcul économique dans la régulation du médicament remboursable. Le cadre d'analyse a ainsi des limites définies ci-après.

L'analyse concerne les médicaments remboursables par l'assurance maladie, correspondant au cadre de la régulation par les avis d'efficience, et soumis à prescription médicale, qui est une condition nécessaire au remboursement. Les avis d'efficience concernent des produits présentant « une amélioration du service médical rendu élevée et [...] susceptible[s] d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie »¹. Une grande partie de ces produits fait l'objet d'un remboursement à 100% par l'assurance maladie obligatoire, du fait d'une inscription restreinte aux établissements hospitaliers, d'un taux de remboursement à 100% attribué au produit lors de son inscription sur la liste des spécialités remboursables ou en conséquence de son usage dans le cadre d'une affection de longue durée (ALD). Il s'agit de produits protégés par un brevet, et par conséquent non susceptibles de substitution par un produit générique. L'interaction entre l'Etat, l'assurance maladie obligatoire et les assurances maladie complémentaires n'est pas analysée dans cette thèse. Cette limitation du champ d'analyse permet d'assimiler l'assurance maladie obligatoire et les assurances complémentaires à l'Etat en tant que régulateur ou décideur dans l'analyse présentée ; la délivrance et la dispensation du médicament par les pharmaciens, et le remboursement du médicament par l'assurance maladie ne sont pas isolés dans l'analyse et sont intégrés dans la fonction du régulateur².

A) Les acteurs de la relation d'agence

Sous les hypothèses décrites dans le chapitre précédent, la relation d'agence en jeu dans la définition du panier de soins remboursables concerne principalement l'interaction entre le régulateur et l'industriel, qui peuvent être décrits comme suit :

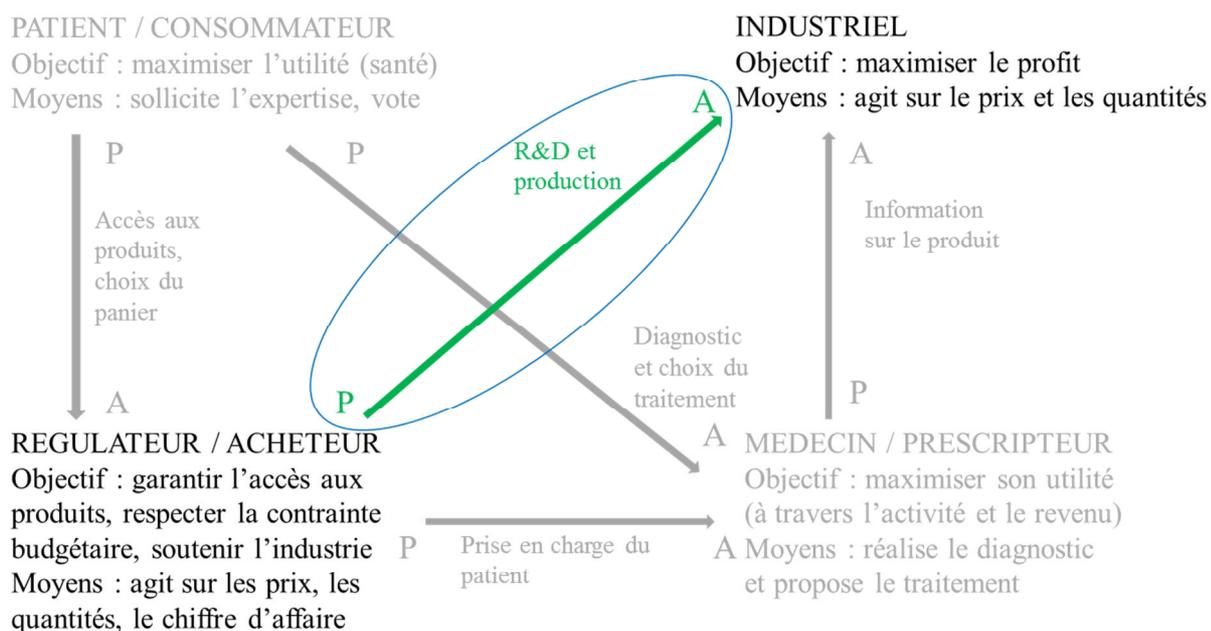
L'industriel produit et vend le médicament. Son objectif est de maximiser son profit, en agissant sur le prix et les quantités. Il est l'agent du régulateur auquel il propose le produit ;

¹ Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé.

² Pour voir un exemple des relations plus complexes dans lesquelles s'inscrit l'usage du médicament, on peut se référer au cas particulier de ces relations au sein du *pharmaceutical utilization system* aux Etats-Unis décrit par Mott et al. (Mott et al., 1998).

Le régulateur achète le médicament. Il poursuit simultanément plusieurs objectifs parfois contradictoires (Maynard et Bloor, 2003 ; de Mazières et Paris, 2004) : permettre au patient d'accéder rapidement à un médicament sûr et efficace, respecter la contrainte budgétaire, et soutenir l'activité industrielle domestique (emploi, recherche, exportation). Il agit à travers le prix, les quantités et le chiffre d'affaires du médicament. Il est le principal de l'industriel, auquel il délègue la recherche et développement et la production du médicament.

La Figure 1 ci-dessous synthétise la proposition de représentation théorique des relations d'agence à l'œuvre dans la régulation du médicament et situe la relation analysée dans la thèse dans le contexte plus large de la régulation. Elle introduit à titre d'information deux autres acteurs de la régulation, le patient et le médecin prescripteur, agissant chacun séparément avec le régulateur et l'industriel, et susceptibles d'être cités indirectement dans la relation d'agence analysée.



*A : agent ; P : principal, R&D : recherche et développement.
Les flèches indiquent les éléments délégués par le principal à l'agent.*

Figure 1 Synthèse des relations d'agence impliquant les principaux acteurs de la régulation du médicament

En matière de prix du médicament, le régulateur est le Comité économique des produits de santé (CEPS), composé de représentants de différents ministères, mais également de l'assurance maladie obligatoire et des assurances complémentaires ; il est chargé de mettre en œuvre la politique

économique du médicament. Le CEPS s'appuie sur l'activité d'autres acteurs chargés d'évaluer les médicaments en vue de la décision.

L'intervention de cette instance conduit à enrichir la relation d'agence initiale. En effet, le recours par le CEPS à des instances d'évaluation pour la mise en œuvre de la politique du médicament, inscrit la régulation dans un modèle hiérarchique de type principal / superviseur / agent (Maskin et Tirole, 2004 ; Tirole, 1986), entre le régulateur (CEPS), l'évaluateur et le producteur (industriel). Dans ce modèle théorique, le principal achète le bien produit par l'agent, et le superviseur aide le principal à collecter des informations sur l'agent.

La politique du médicament en France présente en outre deux caractéristiques spécifiques qui permettent de préciser ce modèle générique : le régulateur fait appel à deux superviseurs agissant indépendamment l'un de l'autre, et la régulation s'inscrit dans un cadre conventionnel pluriannuel, susceptible d'inscrire la relation d'agence dans un modèle dynamique, dans lequel les interactions répétées donnent de l'importance aux effets de réputation (Rochaix, 1997). Les acteurs de la relation d'agence pertinents dans l'analyse sont définis précisément dans la partie suivante, relative à la présentation de la régulation en France.

La Figure 2 décrit la relation d'agence spécifique permettant de décrire la régulation du prix et du remboursement des médicaments en France.

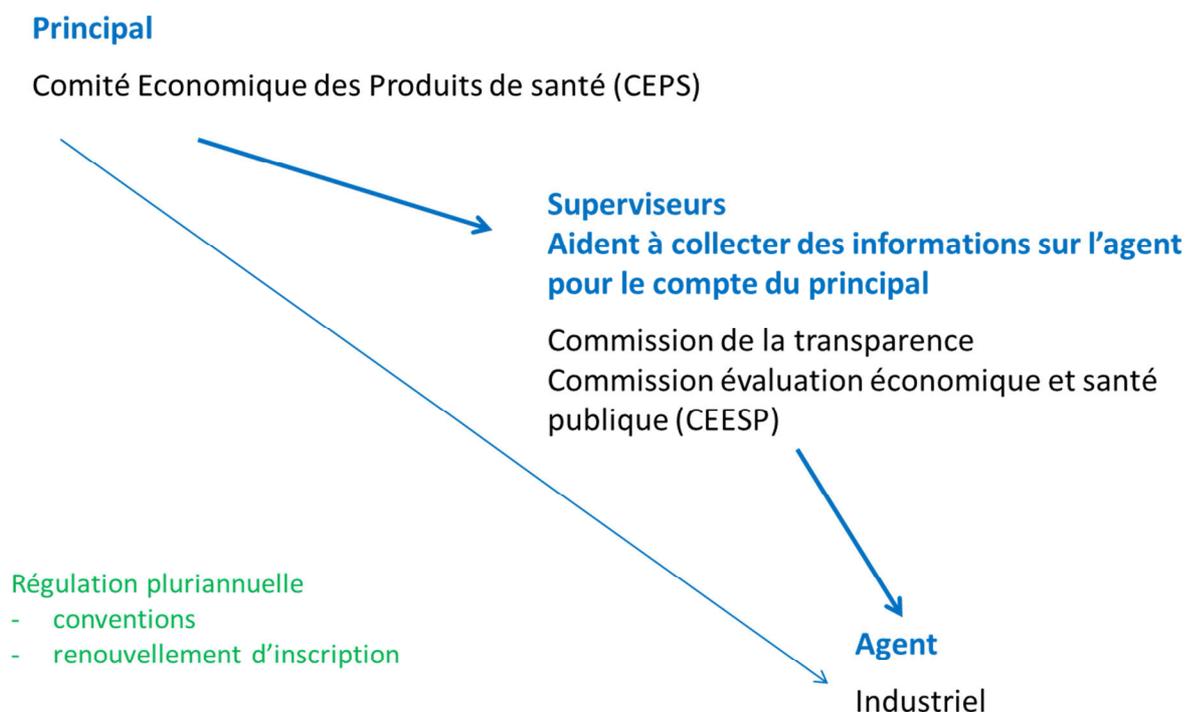


Figure 2 Relation d'agence intégrant les superviseurs de la régulation

II : Les risques associés à la relation d'agence

A) Incertitude et asymétrie d'information

Dans un premier temps, la relation d'agence est décrite indépendamment de la présence du superviseur dans son rôle d'intermédiaire. Elle porte sur un produit, le médicament, qui se caractérise par une double incertitude : 1) une incertitude extrinsèque, sur le besoin du patient, liée au risque d'une expertise erronée du médecin sur le diagnostic ou le traitement à mettre en œuvre (O'Riordan et al., 2011) et 2) intrinsèque, liée à l'action du produit chez un individu donné (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2015 ; Berlin, Glasser et Ellenberg, 2008 ; Olson, 2004). Quelle que soit la qualité du développement clinique, au cours duquel l'efficacité et la tolérance d'un médicament sont évaluées chez des individus sains et des individus malades avant sa mise sur le marché, le nombre de personnes exposées au médicament lors du développement ne peut être que relativement faible par rapport à la population exposée après sa mise sur le marché. Les caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques peuvent ne pas correspondre parfaitement à toutes celles des patients qui prendront finalement le traitement en pratique courante. Il existe dans tous les cas un risque résiduel d'observer des résultats non attendus du traitement, en termes d'efficacité ou d'évènements indésirables, après la mise sur le marché initiale.

Un contrat optimal (de premier rang) permettrait de partager le risque à un niveau assurant la mise sur le marché du produit par l'industriel, tout en maximisant l'utilité du régulateur.

En parallèle de l'incertitude irréductible associée au médicament, la relation d'agence se caractérise également par une asymétrie d'information :

- Le régulateur (principal) ne connaît que partiellement, et moins bien que l'industriel, la population susceptible d'être traitée par le médicament, les caractéristiques du médicament et de ses alternatives thérapeutiques, la stratégie commerciale de l'industriel et le comportement des prescripteurs. Par conséquent, il n'anticipe qu'imparfaitement les quantités consommées. Il ne connaît pas non plus le coût de production du médicament et la contrainte de l'industriel sur le prix minimum acceptable. En revanche, il connaît sa contrainte budgétaire et sa disposition à payer pour un gain en santé ;
- L'industriel (agent) connaît le coût de production du médicament et le prix en-dessous duquel il ne peut plus vendre son produit, compte tenu du référencement des prix entre les marchés. Il connaît mieux que le régulateur le rendement de sa recherche et développement, l'apport thérapeutique de son produit et la taille de la population à

laquelle il le destine à travers la stratégie commerciale mise en place auprès des prescripteurs. En revanche, il n'a qu'une connaissance imparfaite de la disposition à payer du régulateur pour le gain en santé et ne connaît que partiellement les caractéristiques des produits concurrents et la stratégie commerciale des industriels concurrents.

B) Sélection adverse et aléa moral

La combinaison de l'asymétrie d'information et des objectifs multiples et divergents entre l'agent et le principal rend possibles des comportements opportunistes, qui s'inscrivent, le cas échéant, dans les autres relations d'agence nouées par le principal et l'agent (en l'occurrence dans les relations du régulateur et de l'industriel avec le patient ou le prescripteur). Le risque porte à la fois sur la manipulation de l'information détenue par un seul acteur de la relation d'agence (sélection adverse) (Akerlof 1970), et sur le comportement visant à exploiter une position discrétionnaire (aléa moral) :

- Le régulateur peut avoir intérêt à faire connaître une disposition à payer pour le gain en santé inférieure à la réalité pour accéder à l'innovation à un coût moindre, en se comportant en passager clandestin de l'incitation à l'innovation mise en place dans les autres pays. Il est l'acheteur unique du marché et peut, si plusieurs produits substituables sont disponibles, user de ce pouvoir discrétionnaire pour imposer un prix faible, voire écarter du marché un produit trop coûteux et réduire ainsi sa dépense. Cette possibilité est cependant fortement limitée par la nécessité de fournir une réponse au besoin du patient à un moment donné (accès aux produits existants) et à plus long terme (assurer la recherche et le développement des produits futurs) ;
- L'industriel peut avoir intérêt à surévaluer le bénéfice apporté par son produit pour obtenir un meilleur prix ou réduire sa qualité pour le produire à moindre coût. En particulier, il peut chercher à réduire le nombre de personnes exposées au médicament lors du développement ou sélectionner les caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques pour obtenir la réponse la plus favorable du produit. L'« achat » du médicament (son entrée dans le panier de soins remboursables) par le régulateur se faisant en amont de la consommation, sur la base d'un chiffre d'affaires prévisionnel, l'industriel peut avoir intérêt à minimiser les quantités attendues pour obtenir un meilleur prix. Il peut avoir intérêt à développer une stratégie industrielle permettant de s'approcher d'une situation de monopole (de Mazières et Paris, 2004). Cette stratégie peut, par exemple, passer par un développement des médicaments sur certains

segments de marché (sous-populations), le prolongement de la durée de protection des données par des développements cliniques complémentaires, le contrôle de la mise sur le marché des génériques ou le développement de produits similaires, protégés par un brevet, couplé au retrait du marché du produit de référence (de Mazières et Paris, 2004). Enfin, en agissant directement auprès du prescripteur, il peut avoir intérêt à inciter à une prescription excessive de son produit au regard des besoins à travers d'importantes dépenses de promotion (de Mazières et Paris, 2004). En agissant indirectement auprès des patients, *via* les associations, il peut les inciter à faire pression auprès du régulateur pour « acheter » le produit.

L'asymétrie d'information procure ainsi à l'agent une position discrétionnaire par rapport au principal, dans laquelle l'agent (industriel) agit sur la qualité et la quantité alors que le principal (régulateur) agit sur le prix, sur la base de la quantité et de la qualité imparfaitement connues de lui des produits, de sa disposition à payer et de sa contrainte budgétaire. En conséquence, le principal (régulateur) doit définir un contrat formé par le prix, arbitrant entre le partage des risques et l'incitation de l'agent (industriel) à participer. Cette incitation, constituant une rente informationnelle, vise à garantir à l'agent un partage du surplus de l'échange et représente une perte pour le principal par rapport à son utilité maximale, aboutissant à un optimum de second rang (Rochaix, 1997).

C) Risque spécifique au modèle d'agence hiérarchique

En outre, plusieurs travaux théoriques indiquent que l'inscription de la relation d'agence dans un modèle hiérarchique comporte un risque supplémentaire de collusion entre le superviseur et l'agent, du fait de la poursuite par le superviseur de ses propres intérêts. Selon Spiller, ces intérêts peuvent être, par exemple, une meilleure relation avec l'agent qui fait l'objet de la régulation, une reconnaissance professionnelle de sa part, une perspective d'évolution professionnelle dans l'industrie ou un moindre effort (Spiller, 1990). Ce risque est d'autant plus fort que les objectifs du principal sont multiples, rendant l'action du superviseur plus difficile à observer (Spiller, 1990).

Au-delà du risque d'une éventuelle collusion directe entre superviseur et agent, Laffont et Tirole décrivent un risque qu'ils estiment en proportion beaucoup plus important, défini comme « la face cachée de l'iceberg », celui de la capture de régulation par l'agent (Laffont et Tirole, 1991). Cette notion décrit le comportement par lequel l'agent va chercher à orienter la régulation vers des outils ou des conditions de mise en œuvre dont il peut tirer profit. Ces interventions peuvent prendre plusieurs formes et le risque de capture de régulation est d'autant plus grand que l'asymétrie

d'information est marquée entre le régulateur et l'agent. Par exemple, une des formes possibles de capture de régulation est la demande d'un délai d'adaptation avant l'adoption d'une nouvelle mesure de régulation ou de normes plus contraignantes. L'agent peut faire valoir la nécessité d'un délai d'application pour adapter son processus de production. La méconnaissance par le régulateur du processus de production interne à l'organisation de l'agent ne lui permet pas nécessairement de juger si la demande de délai est uniquement motivée par la nécessité d'adaptation du processus productif ou en partie motivée par la volonté de prolonger une période de production plus profitable. L'action de l'agent peut être motivée par la volonté de limiter des mesures de régulation réduisant son profit individuel mais elle peut également s'inscrire dans une modification plus large du fonctionnement d'un marché. Par exemple, l'adoption de nouvelles normes entraînant des coûts supplémentaires peut conduire à l'exclusion du marché des acteurs trop faibles pour soutenir ces coûts et conduire à la réorganisation de l'offre productive. L'adoption de nouvelles normes peut alors constituer une opportunité pour les plus gros acteurs de restructurer le marché, ce qui peut les pousser à soutenir ou à accélérer la mise en œuvre de ces normes.

III : Etat des lieux de la littérature

La régulation du médicament soulève ainsi des enjeux de recherche économique théorique sur le contrat optimal d'achat du médicament, dont l'objectif est d'inciter l'industriel à révéler l'information qu'il détient sur son produit. Le régulateur doit simultanément veiller à maintenir les coûts de transaction (coût de la régulation elle-même) inférieurs aux coûts d'agence (coût d'une information imparfaite). Dans sa mise en œuvre, elle soulève des enjeux de recherche économique empirique sur l'évaluation de l'efficacité productive des outils de régulation.

La thèse se situe dans une perspective d'analyse empirique, à travers le prisme de la théorie des incitations, des relations de délégation en jeu dans la régulation du médicament, en vue de son accès au remboursement et de la détermination de son prix en France.

Peu de travaux posent la question de l'efficacité de la régulation. En particulier, les régulateurs eux-mêmes sont peu enclins à analyser cette question du fait même de leur mandat de régulateur. Dans la littérature, les travaux publiés relatifs à l'évaluation de la régulation portent principalement sur le développement de modèles économétriques d'impact des modalités de régulation sur les prix (Atella, Bhattacharya et Carbonari, 2012 ; Danzon, Towse et Mestre-Ferrandiz, 2015 ; García-Alonso et García-Mariñoso, 2008). D'autres travaux développent des analyses économétriques empiriques sur les déterminants du prix (Atella, Bhattacharya et Carbonari, 2012 ; Degrossat-Théas et al., 2012, 2013 ; Hsiao, Tsai et Huang, 2010 ; Scott Morton et Kyle, 2011 ; Sorasith et al., 2012). La plupart de ces analyses font référence à des modèles ou à des pratiques de régulation trop éloignées du système français pour que les conclusions puissent être transposées au cas français.

L'analyse d'une régulation fondée sur le calcul économique à travers les relations d'agence est fréquemment retrouvée dans d'autres secteurs économiques comme la régulation des monopoles publics, en particulier en matière d'énergie ou de transport, ou à propos de l'environnement (Boiteux, 1956 ; Bureau, 2012).

En revanche, malgré le développement du calcul économique dans le secteur de la santé (Quinet, 2013), les travaux appliquant le cadre de la théorie de l'agence à la régulation institutionnelle du médicament restent rares, à l'exception, à notre connaissance, des travaux appliqués à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le contexte nord-américain. La relation d'agence et le phénomène de capture de régulation ont en particulier été documentés à propos des relations entre l'industrie pharmaceutique et l'Agence fédérale en charge de la régulation des

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 31 -

médicaments aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) (Carpenter, 2004a ; Hwang, Avorn et Kesselheim, 2014) ou *Health Canada* (Lexchin, 2013).

Aux Etats-Unis, Mott *et al.* ont appliqué en 1998 le cadre de la théorie des incitations à l'inscription des médicaments sur les «*formularies*», listes positives de médicaments remboursables, et à la sélection des médicaments par les prescripteurs qui s'en suit (Mott et al., 1998). Les auteurs analysent la construction des listes positives de médicaments remboursables comme un contrat permettant au principal / acheteur³ de contrôler l'activité de son agent / prescripteur en limitant l'offre de prescription possible, et en l'orientant vers les produits pour lesquels l'acheteur a obtenu les plus fortes remises. Parmi les nombreux flux d'information générés par la contractualisation au sein de la relation d'agence, l'inscription sur la liste positive est l'occasion pour le régulateur d'exiger de la part de l'industriel des informations supplémentaires sur les caractéristiques des médicaments. Les auteurs soulèvent le risque lié à la présence de plusieurs principaux (assureur, industriel et patient) pour un agent donné (médecin prescripteur), à l'origine d'incitations multiples potentiellement conflictuelles, car adaptées à l'objectif de chaque principal. Les auteurs défendent l'idée selon laquelle l'existence de listes positives restrictives rendrait la régulation inefficace. La défiance des prescripteurs vis-à-vis des listes positives viendrait du manque de transparence sur les critères fondant l'inclusion d'un médicament, avec une concurrence entre les qualités du produit et du rapport de force entre l'acheteur et l'industriel, et l'absence de prise en compte des caractéristiques individuelles des patients, qui pourraient justifier la prescription d'un médicament hors liste. L'incertitude est, en outre, exacerbée par la multiplicité et la modification fréquente des contrats d'assurance propres à l'organisation de l'assurance maladie aux Etats-Unis.

Au Canada, Lexchin a également analysé une réforme adoptée en 1994 instaurant le paiement de droits par les industriels pour financer des activités de régulation (Lexchin, 2013). L'auteur indique que cette réforme a coïncidé avec un délai d'instruction des nouvelles molécules raccourci et une augmentation du nombre de décisions positives. Il analyse cette évolution à travers une relation d'agence redéfinie, qui introduit l'industrie comme nouveau principal de l'agence de régulation. Il signale le risque que l'agence de régulation cherche progressivement à satisfaire les attentes de l'industrie, qui lui apporte une part significative de ses ressources, au détriment des attentes du Parlement, financeur historique de l'institution et représentatif de l'intérêt général.

³ Dans le système de santé américain très déconcentré, l'acheteur peut selon les situations représenter l'assureur, le *Pharmaceutical Benefit Manager* (« acheteur pharmaceutique ») pour le compte d'une organisation ou d'un programme de santé, une *Managed Care Organization* (système de gestion intégrée des soins) ou l'hôpital.

Au-delà de l'application explicite de la relation d'agence à la régulation du médicament, d'autres travaux ont analysé l'effet de la poursuite par le régulateur d'objectifs potentiellement conflictuels du fait de la nécessité de satisfaire différents acteurs du système dans la même activité.

Des travaux ont notamment porté sur le fonctionnement de la FDA et ses interactions avec les laboratoires, à travers l'activité de délivrance des AMM dans un contexte de financement croissant de la FDA par l'industrie.

A partir de 1995, les travaux d'Olson recherchent les modèles théoriques susceptibles d'expliquer les décisions de la FDA et questionnent notamment le risque de capture de régulation par les industriels dans leur interaction avec la FDA (Olson, 1995). L'auteur décrit les multiples objectifs auxquels est soumise la FDA, sollicitée à la fois par le Congrès, l'industrie et les représentants de patients, et montre que la FDA répond différemment aux signaux adressés par ses différents interlocuteurs selon les marchés analysés (médicaments innovants, dispositifs médicaux ou médicaments génériques).

Ses travaux plus récents ont plus précisément analysé les relations entre la FDA et les industriels à travers la réforme du *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA) de 1992 (Olson, 2000, 2008). Cette réforme a instauré le financement de l'évaluation des médicaments par l'industrie par le biais de frais d'instruction, en contrepartie d'un délai d'instruction raccourci. Au bout de cinq ans, le maintien de cette ressource pour la FDA était subordonné au respect d'un délai d'instruction de 6 mois pour les médicaments prioritaires, et un an pour les autres produits. En 2001, cette ressource a représenté 139 millions de dollars. L'auteur montre que le changement de rémunération de la FDA a conduit à réduire les délais d'instruction et réduit l'hétérogénéité entre les firmes sur ces délais (Olson, 2000). Elle analyse également la corrélation entre un délai d'instruction plus court et le nombre plus élevé d'évènements indésirables recensés après commercialisation, sans pouvoir conclure sur l'origine de cette corrélation (Olson, 2008).

Carpenter a également analysé la conciliation de la nécessité de réduire les délais d'instruction des demandes d'AMM et la préservation de sa réputation en matière de sécurité sanitaire, dans un contexte de réduction des ressources consacrées à l'évaluation et à la mise en place de financements par les industriels d'une partie des ressources de la FDA (Carpenter, 2004a). Il a également développé un modèle théorique pour analyser le risque de capture de régulation des grandes firmes au détriment des plus petites, moins susceptibles de se conformer aux normes d'évaluation (Carpenter, 2004b). La modélisation ne permet pas de confirmer la capture de régulation par les industriels, qui pourrait se confondre avec des caractéristiques propres aux grandes

firmes (comme l'expérience) pour expliquer les avantages dont elles peuvent bénéficier en termes de régulation (délais d'instruction plus courts notamment).

Enfin, en 2014, Hwang *et al.* ont étudié la construction par la FDA de ses règles de fonctionnement pour mettre en œuvre de la réglementation relative à la régulation des produits de santé (Hwang, Avorn et Kesselheim, 2014). La loi fédérale impose aux agences de mettre en consultation publique toute évolution de ses règles de fonctionnement et de présenter la façon dont les commentaires ont été pris en compte. Les auteurs ont plus particulièrement analysé les réponses apportées à ces consultations publiques et la façon dont ces réponses ont pu influencer les mesures finalement adoptées. En particulier, dans certains cas, le nombre considérable de commentaires déposés lors de la consultation publique peut conduire à un allongement significatif du délai d'adoption des nouvelles réglementations. Les auteurs suggèrent de mieux identifier les différentes étapes d'établissement de ces règles pour gagner en transparence sur les motivations des évolutions successives de la réglementation.

Partie II : La régulation du médicament en France

I : Introduction

En France, l'accès aux soins du plus grand nombre passe par un financement collectif qui se manifeste par un acheteur quasi-unique des produits pharmaceutiques, agissant à travers la détermination du prix et du remboursement des médicaments remboursables (de Mazières et Paris, 2004). L'intervention d'un acheteur unique ne réduit pas en soi l'asymétrie d'information mais elle permet cependant d'imposer des dispositifs de régulation qui y contribuent, en augmentant la capacité de l'acheteur à recueillir des informations sur le produit (Scott Morton et Kyle, 2011).

II : Les principaux acteurs de la régulation

Différentes modalités de régulation existent en France pour atteindre les objectifs poursuivis par le régulateur et l'Etat délègue une grande partie de ses missions de régulation à des instances dédiées. Les acteurs principaux de la régulation analysée dans la thèse sont le Comité économique des produits de santé (CEPS) et la Haute Autorité de santé (HAS). Leur présentation ne se veut pas exhaustive et se concentre sur les interventions en rapport avec le sujet de la thèse.

Le CEPS⁴, est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il est « principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire ». Concernant le médicament, il « contribue à l'élaboration de la politique du médicament, il met en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents, en particulier, le comité applique ces orientations à la fixation des prix des médicaments, au suivi des dépenses et à la régulation financière du marché. Pour mener cette action le comité peut conclure avec les entreprises ou groupes d'entreprises des conventions portant sur le prix des médicaments et son évolution, sur les remises, sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments et les volumes de vente, sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles ». Le CEPS est composé d'un Président et d'un vice-Président chargé du médicament (un second vice-Président est chargé du dispositif médical), de représentants de la Direction de la sécurité sociale, de la Direction générale de la santé, de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, de la Direction générale des entreprises, de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, de la Caisse nationale du régime social des indépendants et de la Caisse nationale de la mutualité sociale agricole, et de l'Union nationale des organismes d'assurance complémentaire. De plus, les représentants de la Direction générale de l'offre de soins et de la Direction générale de la recherche ont une voix consultative.

La HAS⁵ est une autorité publique indépendante à caractère scientifique créée en 2005. « Ses missions dans les champs de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique, visent à assurer à tous les patients et usagers un accès pérenne et équitable à des soins aussi efficaces, sûrs et efficaces que possible ». Son financement est principalement constitué d'une dotation des régimes obligatoires de l'assurance maladie (94% du

⁴ <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>, page consultée le 23 juin 2017.

⁵ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil, page consultée le 23 juin 2017.

budget en 2014) et de façon marginale d'une redevance sur la promotion des médicaments et des dispositifs médicaux (4% du budget en 2015). Concernant la régulation du médicament, la HAS intervient principalement à travers l'activité d'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement par deux commissions réglementaires, la Commission de la transparence (France. Code de la santé publique, 2004 ; France. Code de la sécurité sociale, 2014a) et la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) (France. Code de la sécurité sociale, 2017a).

La Commission de la transparence est composée de 21 membres titulaires, médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie, et adhérents d'une association de malades et d'usagers du système de santé et 7 membres ayant une voie consultative (représentants de l'administration sanitaire et de l'assurance maladie).

La CEESP est composée de 33 membres permanents ayant une voix délibérative, économistes, professionnels d'autres sciences humaines et sociales (sociologie, philosophie, géographie, droit), spécialistes en méthodologie, médecins en santé publique et professionnels de santé cliniciens, et des membres ayant voix consultative (personnalités extérieures, représentants des administrations sanitaires et de l'assurance maladie).

III : Les objectifs poursuivis

Les objectifs poursuivis par le régulateur relèvent d'une part, de la santé publique, afin d'assurer la qualité des produits et leur accès par les patients, et, d'autre part, de l'économie, pour favoriser la performance et l'innovation et pour maîtriser la dépense publique. Une synthèse des outils mis en œuvre est présentée ci-dessous.

A) En matière de santé publique

1) Pour assurer la qualité des produits

La qualité des produits est principalement régulée par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Celle-ci est obligatoire pour tout médicament ; elle est demandée par l'industriel souhaitant exploiter un produit pour des indications définies par lui ; elle vise à évaluer que le produit présente un rapport bénéfice/risque favorable et une qualité suffisante.

Sauf exception, l'AMM est accordée « une fois pour toute ». Cependant, l'industriel est tenu de déclarer toute nouvelle donnée relative à son produit et d'organiser la pharmacovigilance de façon à recueillir des événements indésirables observés lors de l'usage du produit.

Les missions relatives à la qualité des produits relèvent de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; elles ne participent qu'indirectement à la régulation analysée dans la thèse et sont détaillées en annexe⁶.

Au-delà de l'AMM, d'autres mesures ont été mises en œuvre qui permettent de compléter l'information mise à disposition sur les produits et d'en encadrer l'usage, parmi lesquels peuvent être cités (Grandfils, 2007 ; de Mazières et Paris, 2004) :

- la mise en place d'un registre exhaustif des essais cliniques et la demande de réalisation d'études post-inscription ;
- l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques et les accords de bon usage des produits de la liste en sus, l'information directe auprès des patients, le recrutement de délégués de l'assurance maladie ;
- le contrôle et la taxation de la publicité, prévoyant notamment l'interdiction de la publicité directe auprès des patients, la baisse de prix des produits ayant fait l'objet d'une interdiction de publicité ;

⁶ Voir Annexe 1 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans la régulation du médicament.

- la loi anti-cadeau, l'élaboration d'une charte de la visite médicale, la diffusion par la visite médicale des avis de transparence.

Si la mise sur le marché du médicament est réglementée, son prix est libre lorsqu'il n'est pas remboursable par l'assurance maladie. Il peut être pris en charge par le patient lui-même, sur le budget propre d'un établissement de santé ou par une assurance santé complémentaire dès le premier euro (certains vaccins par exemple peuvent être pris en charge dans la cadre de contrats particuliers).

2) Pour assurer l'accès des patients aux médicaments et à l'innovation

La plupart des médicaments font l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie obligatoire et le cas échéant une assurance maladie complémentaire. La décision de remboursement est essentiellement fondée sur l'évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), documentés par la Commission de la transparence. Le SMR est un critère composite qui peut être jugé important, modéré, faible, ou insuffisant. L'ASMR exprime le bénéfice thérapeutique apporté par rapport aux thérapeutiques existantes. L'ASMR apportée par le médicament peut être majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) inexistante (V). Les médicaments génériques sont réputés partager le SMR et l'ASMR de la spécialité de référence et sont dispensés de l'évaluation par la Commission de la transparence.

Les médicaments remboursables délivrés en ville sont inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (France. Code de la sécurité sociale, 2016a). Le taux de remboursement est défini par l'UNCAM en tenant compte du niveau de SMR et de la gravité de la maladie. Le remboursement est accordé pour cinq ans ; le laboratoire souhaitant prolonger son remboursement doit soumettre une demande de renouvellement, qui est l'occasion de réévaluer le produit sur la base de données observées.

Les médicaments délivrés en établissements de santé sont inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services sociaux (France. Code de la sécurité sociale, 2013) et, le cas échéant, sur les listes des produits et prestations remboursés en sus des prestations d'hospitalisation, dite « liste en sus » ou hors groupe homogène de séjours (GHS) et des médicaments pouvant être délivrés aux patients par les pharmacies à usage intérieur (dite « liste rétrocession »).

Face aux critiques sur les délais d'accès aux produits innovants, des procédures de mise à disposition des produits pour les patients ou d'accélération de l'évaluation ont été mises en place dans plusieurs pays (de Mazières et Paris, 2004). La directive Transparence encadre le délai

d'évaluation des produits de santé afin de limiter les délais d'accès au marché. En France, le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) permet depuis 1994 l'accès aux produits répondant à des besoins non couverts avant leur AMM (Grandfils, 2007) et la recommandation temporaire d'utilisation permet également un accès au produit en dehors de son indication couverte par l'AMM. La procédure accélérée de « dépôt de prix » permet à un laboratoire d'obtenir un prix dans un délai très court pour un médicament dont l'apport thérapeutique a été reconnu en contrepartie d'engagements par le laboratoire, notamment sur le suivi de sa prescription.

Le dispositif des ALD permet la prise en charge à 100% par l'assurance maladie obligatoire des soins attachés à une pathologie longue et particulièrement coûteuse.

B) En matière économique

1) *Pour maîtriser la dépense publique*

Le régulateur agit sur les dépenses à plusieurs niveaux : par une régulation de la prescription ou de la délivrance pour encadrer les quantités, auprès des médecins prescripteurs et des pharmaciens, et par un encadrement des prix et du chiffre d'affaires à travers la politique conventionnelle associant le CEPS et les industriels.

Concernant la régulation de la prescription, les médicaments financés par l'assurance maladie, au titre de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ou de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ne peuvent être pris en charge que s'ils ont fait l'objet d'une prescription médicale. Au-delà de ce cadre général, le régulateur a cherché à encadrer les prescriptions à travers la « maîtrise médicalisée des dépenses », qui articule le contrôle de la dépense et des objectifs de santé publique (Grandfils, 2007 ; Lancry, 2007).

Les conventions entre l'assurance maladie obligatoire et les médecins peuvent fixer des objectifs de prescription aux médecins, en particulier depuis l'instauration de la rémunération sur objectif de santé publique⁷.

Le contrôle de l'activité des pharmaciens a été facilité par l'organisation du tiers-payant, l'assurance maladie ayant désormais la possibilité de ne plus rembourser l'avance faite par le pharmacien sur une délivrance non conforme au résumé des caractéristiques du produit.

⁷ La rémunération sur objectifs de santé publique, deux ans après, http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/10042014_DP_Bilan_ROSP_2_ans_2013.pdf, page consultée le 5 avril 2017.

Des contrats ont également été définis auprès des établissements hospitaliers pour y encadrer la prescription depuis 1996 (Cour des comptes, 2016) : contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens (CPOM), contrats de bon usage du médicament, des produits et prestations (CBUMPP), contrats d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins (CAQOS), contrats de performance, contrats d'amélioration de la qualité et de la coordination des soins (CAQCS), contrats d'amélioration des pratiques en établissements de santé (CAPES) et les contrats d'amélioration de la pertinence des soins (CAPS). En 2017, le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) engage les établissements de santé, l'agence régionale de santé et les organismes d'assurance maladie obligatoire (France, Ministère de l'économie et des finances et Ministère des affaires sociales et de la santé, 2017).

Enfin, les avis de la Commission de la transparence et les recommandations de bonne pratique professionnelle précisent les stratégies thérapeutiques les mieux fondées.

Concernant l'encadrement du prix et du chiffre d'affaires, la régulation articule des règles de portée générale et des décisions particulières.

Le Code de la sécurité sociale prévoit le contrôle des prix et ses déterminants (notamment le prix des produits à même visée thérapeutique et le niveau d'ASMR) et les critères déterminant le taux de remboursement par l'assurance maladie obligatoire. Les marges de distribution sont également définies par le régulateur (Lancry, 2007).

Au-delà de ce cadre réglementaire, la régulation des prix et des chiffres d'affaires du médicament est organisée à travers la politique conventionnelle. Depuis 1994, un accord-cadre pluriannuel encadre les relations entre l'industrie pharmaceutique et le CEPS (Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament, 2015). Des conventions avec chaque laboratoire et des avenants conventionnels annuels et par produit précisent ces règles pour chaque laboratoire.

Depuis 1999, une clause permanente de sauvegarde, prévoyant une contribution sur le chiffre d'affaires en l'absence de signature d'une convention, incite les laboratoires à participer à la politique conventionnelle.

L'accord-cadre tient compte des orientations ministérielles exprimées auprès du Président du CEPS. Il définit les modalités d'échanges entre les laboratoires et le CEPS (échange d'information en particulier), et les règles générales de régulation relatives aux remises ou à certains types de produits : génériques, produits innovants... Au fil des années, la politique conventionnelle a ainsi conduit par exemple à définir les baisses de prix prévues lors de la perte du brevet, l'exonération de

remises pour les produits génériques, ou la régulation du prix des produits hospitaliers, à travers l'entrée dans le champ d'action du CEPS des produits inscrits sur la liste rétrocession, des produits inscrits sur la liste en sus ou plus récemment, des produits sous ATU.

D'autres mesures extérieures à la politique conventionnelle contribuent également ponctuellement à la réduction du budget de l'assurance maladie consacré aux médicaments : l'organisation de groupements d'achat réunissant plusieurs établissements hospitaliers, la définition de plans de baisses de prix, le développement des grands conditionnements (Grandfils, 2007), le développement de taxes, de contributions exceptionnelles ou d'encadrement global du chiffre d'affaires d'une classe thérapeutique, la mise en place d'un ticket modérateur en 2007 (Grandfils, 2007). Depuis 2014, la loi de financement de la sécurité sociale prévoit exceptionnellement des remises spécifiques pour les nouveaux traitements de l'hépatite C dont la valeur totale remboursée dépasserait un montant prédéfini (mécanisme dit du « taux W »).

2) Pour favoriser l'innovation et la performance

L'innovation en matière pharmaceutique peut être précisée dans l'analyse de la régulation. Certaines mesures soutiennent l'innovation industrielle, quelle qu'en soit la portée médicale ou clinique, alors que d'autres sont davantage fondées sur une définition de l'innovation en terme d'apport thérapeutique.

Le soutien à l'innovation se décline à plusieurs niveaux, et le secteur du médicament profite à ce titre de mesures plus généralement développées au profit du secteur industriel. Ainsi, le secteur pharmaceutique bénéficie de la protection des innovations par les brevets, conférant une exclusivité de l'exploitation des inventions à leur détenteur pendant plusieurs années et garantissant l'exclusivité des bénéfices tirés de cette innovation. Il profite également du financement de la recherche publique et du soutien à la recherche privée par le crédit impôt-recherche (de Mazières et Paris, 2004).

Dans une approche plus spécifique au médicament, des protections complémentaires aux brevets initiaux couvrant le développement des molécules permettent de prolonger la protection de l'industriel par des certificats complémentaires couvrant le développement de nouvelles indications ou le développement d'indications pédiatriques. La réglementation relative aux médicaments orphelins vise également à favoriser le développement de traitements dans des pathologies qui ne permettent pas une rentabilité suffisante pour motiver l'investissement industriel privé sans ce soutien.

La politique conventionnelle du médicament prévoit également des dispositions spécifiques pour favoriser le développement de produits apportant un bénéfice thérapeutique en leur garantissant

un certain niveau de prix ou un accès rapide au remboursement. Ainsi, les produits ayant obtenu une ASMR I, II ou III peuvent demander à bénéficier « automatiquement » d'un prix au moins égal au prix pratiqué dans l'un des quatre pays de référence que sont l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Espagne et l'Italie sous réserve de satisfaire une série de critères (suivi des patients, respects des indications...). Cette mesure porte sur le prix facial (publié) et peut donner lieu à des remises conventionnelles ultérieures. La procédure de dépôt de prix permet également pour des produits dont le bénéfice thérapeutique est reconnu de voir leur prix publié sous 15 jours sous réserve également de respecter plusieurs critères.

L'accord-cadre prévoit enfin des exonérations de remises pour les produits apportant un bénéfice thérapeutique.

C) Discussion de la régulation

1) Une régulation fréquemment critiquée

La régulation du médicament reste essentiellement une prérogative nationale. L'Union européenne encourage les Etats à favoriser la concurrence et la libre circulation des produits en garantissant un socle minimal de qualité (harmonisation des AMM) et la définition de critères d'admission au remboursement transparents, dans des délais raisonnables, à travers la directive Transparence (de Mazières et Paris, 2004). En France, la régulation est principalement le fait de l'Etat (plutôt que de l'assurance maladie) et se traduit par de très nombreuses mesures. A travers le développement d'une politique conventionnelle, concertée plutôt qu'administrative, l'Etat a délégué ses prérogatives à différentes instances (de Mazières et Paris, 2004), acteurs de la politique conventionnelle, et dont le CEPS est l'artisan principal. Cette régulation est assurée dans un contexte français spécifique dans lequel ni les patients, consommateurs, ni les médecins, prescripteurs, ne sont sensibles au prix des médicaments, les assurances santé remboursant la quasi-totalité des dépenses et les prescriptions étant peu encadrées (de Mazières et Paris, 2004).

La régulation a fait l'objet de nombreux travaux et rapports institutionnels, soulignant pour beaucoup une régulation insuffisante. Si la politique conventionnelle, qui permet notamment un accès précoce des patients aux produits présentant une forte valeur thérapeutique ajoutée (Lancry, 2007), n'est pas remise en cause, ses résultats sont discutés, contribuant à l'évolution constante des mesures proposées et mises en œuvre.

En 2004, de Mazieres et Paris ont constaté la faiblesse de la régulation en citant notamment les difficultés à gérer la sortie du panier de soins remboursables des produits à SMR insuffisant en 1999-2003, une grande place laissée à la promotion privée des médicaments sans diffusion d'une

information « publique » équivalente, l'échappement du secteur pharmaceutique hospitalier aux mesures de régulation (de Mazières et Paris, 2004). Les travaux de Grandfils et de Lancry en 2007 viennent renforcer ce constat en critiquant l'échec de la politique du générique avec un report des prescriptions vers les produits couverts par un brevet, ou l'augmentation des prises en charge sans ticket modérateur (Grandfils, 2007 ; Lancry, 2007). Le constat d'un dépassement quasi-systématique de l'Objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) est également souligné en 2010 par Briet, qui l'explique par la liberté laissée aux prescripteurs et aux consommateurs et par les défauts inhérents à la construction de l'objectif lui-même (Briet, 2010). En 2011, les assises du médicament ont souligné la nécessité d'une plus grande sécurité du système de mise sur le marché du médicament et d'une plus grande transparence des institutions œuvrant à la régulation (Couty et Lesueur, 2011). Le renforcement et la sécurisation de l'expertise sanitaire ont également été recommandés dans un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (Bas-Theron, Daniel et Durand, 2011). Dans son rapport de 2016 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale, la Cour des comptes souligne le respect de l'ONDAM pour la cinquième année consécutive, mais recommande néanmoins des réformes structurelles sur l'assurance maladie pour éviter une érosion de la protection susceptible de compromettre l'accès de tous aux soins (Cour des comptes, 2016). La Cour des comptes pointe plus spécialement la documentation et le contrôle insuffisants des prescriptions hospitalières, dont le coût croît très fortement. Il atteint ainsi 24,7 Md€ en 2014, dont 14,1 sont réalisées à l'hôpital et 10,6 sont exécutées en ville et représente la moitié des prescriptions totales et 1% de l'ONDAM. En outre, les dépenses de médicaments ont crû de 37% en euros constants entre 2007 et 2014 ; les médicaments dispensés dans le cadre de la « liste en sus » progressent également très rapidement (+5% en 2015). La Cour des comptes critique la multiplication des dispositifs de contractualisation et préconise d'accentuer la responsabilisation des prescripteurs, en particulier au niveau individuel. Concernant les remises, la Cour des comptes souligne qu'en 2015, deux mécanismes nouveaux ont permis d'obtenir des remises supplémentaires aux remises conventionnelles, par l'activation de la clause de sauvegarde (dite « taux L », anciennement « taux K »), lorsque les remises conventionnelles atteignent moins de 80% des remises qui seraient versées au titre de la clause, pour 52 M€ ; et par l'activation des remises spécifiques sur les traitements de l'hépatite C (dites « taux W »), pour 13 M€.

2) Des résultats quantitatifs défendus par ses acteurs

Les acteurs de la régulation soulignent également les résultats positifs obtenus. Par exemple, le rapport de l'assurance maladie sur la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) en 2014 présente, à 3 ans, un effet modeste mais significatif d'une modalité de paiement à la performance sur

la prévention des risques d'iatrogénie médicamenteuse chez les plus de 65 ans (à travers une baisse de la prescription), une baisse de la prescription d'antibiotiques, mais un échec sur les atteintes des objectifs de la politique vaccinale. Des résultats positifs sont également observés sur l'efficacité de la prescription, dans le choix des molécules et la prescription générique (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, 2015).

Dans son dernier rapport d'activité, le CEPS retrace l'évolution des consommations et des prix des médicaments (Comité économique des produits de santé, 2016). Entre 2000 et 2015, les ventes de médicaments délivrés en officine dans le périmètre de l'ONDAM ville ont crû en moyenne de 2% par an et atteignent 18,0 Md€ en 2015 en prix fabricant HT (25,1 Md€ en prix public TTC). Cette évolution se décompose en trois éléments : un effet prix (baisse de prix d'un médicament donné) de -2,4% par an, un effet boîte (nombre de boîtes vendues) de -0,4% par an et un effet structure (changement de consommation vers un médicament plus cher) de +4,9%. Le CEPS conclut ainsi que les baisses de prix, dont la baisse des marges des pharmaciens, puis, plus tardivement et dans une moindre mesure, la baisse des volumes résultant de la maîtrise médicalisée, contribuent à limiter l'impact d'un effet de structure très dynamique. Les produits rétrocedés hors ATU atteignent 2,0 Md€, en très forte croissance par rapport à 2014 (1,4 Md€) du fait des traitements de l'hépatite C. A l'inverse, les produits rétrocedés sous ATU passent de 1,2 Md€ en 2014 à moins de 600 M€ en 2015, du fait du passage dans l'enveloppe rétrocession (hors ATU) des traitements de l'hépatite C. Concernant le périmètre de l'ONDAM hôpital, le CEPS estime que les ventes de médicaments financés en sus des prestations d'hospitalisation n'atteignent pas tout à fait 3,2 Md€ en 2015, en croissance de 4,3% par rapport à 2014.

Le CEPS décompose également son action par la mise en œuvre de différents outils de régulation : l'effet direct sur les dépenses par la fixation des prix et leurs baisses ultérieures, les remises conventionnelles, les remises de fin d'année et l'effet indirect à travers les études post-inscription, l'encadrement de l'activité promotionnelle et l'anticipation des innovations. Selon le CEPS, en 2015, les baisses de prix ont entraîné une économie de 801 M€, dont 457 M€ liés aux génériques, les remises conventionnelles se sont élevées à 1 015 M€ (avant application d'éventuels crédits de remises), les remises ATU/post-ATU (remboursement de la différence entre le prix ATU et le prix négocié post-AMM) ont atteint 64,3 M€.

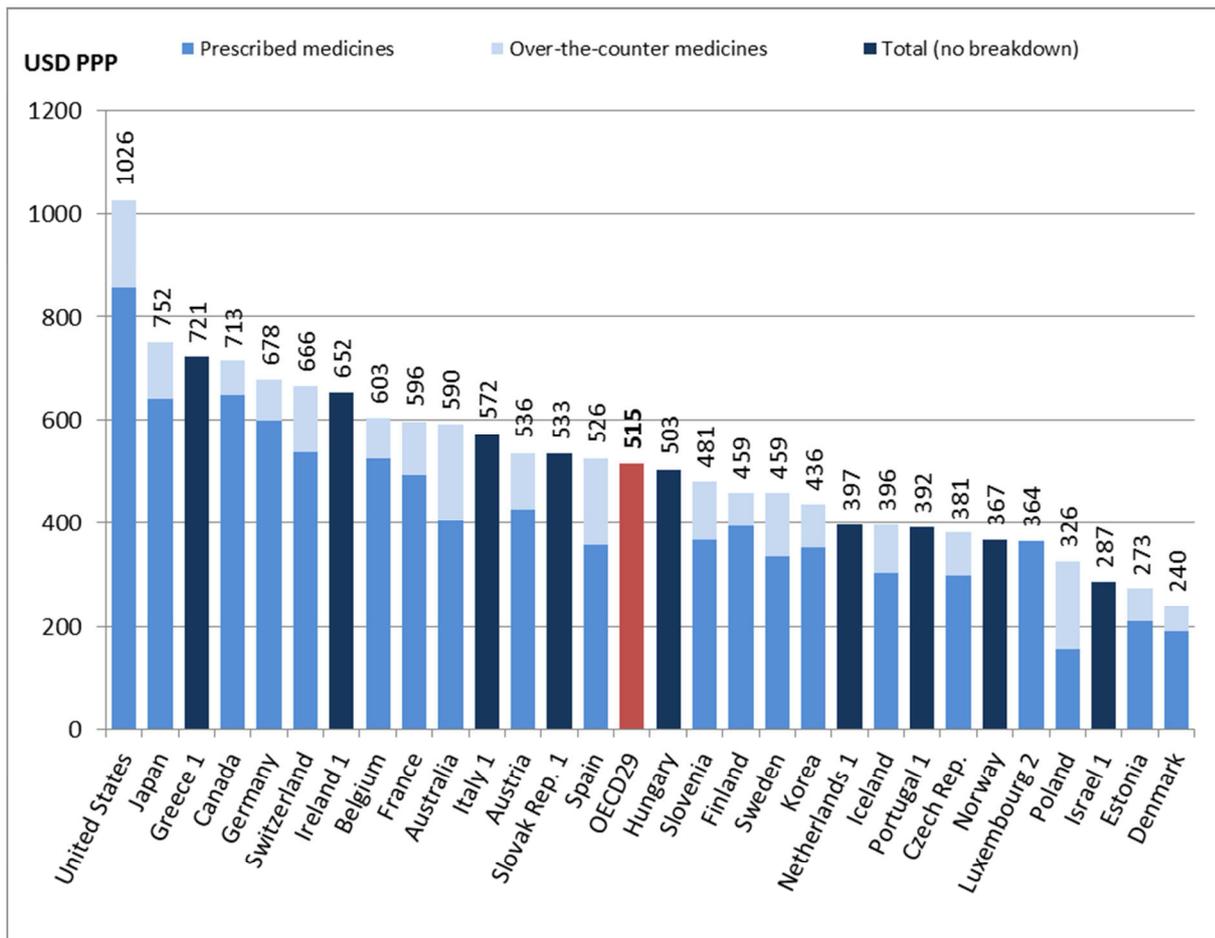
Les clauses conventionnelles à l'origine des remises peuvent être de différentes natures : accord prix-volume (56% des remises), clauses fondées sur le bon usage du produit en fonction de la population cible, coût de traitement journalier par rapport au coût de traitement journalier des comparateurs ou respect d'une posologie (8% des remises) ou différence entre le prix facial et le prix

réel (9% des remises). Les clauses de performance (confirmation des données cliniques initiales par des études en pratique courante) représentent 10% des remises.

Au titre de l'année 2015, les remises de fin d'année (régulation financière hors convention dite « taux L ») ont atteint (montant net) 63,5 M€ et les remises liées aux traitements contre l'hépatite C (dites « taux W ») 11,4 M€.

Le délai moyen de négociation de prix, entre le dépôt de la demande de remboursement et la publication du Journal Officiel ou la clôture du dossier, et hors médicaments génériques et abandons ou rejets de la demande, a été de 234 jours en 2015.

La régulation des prix des médicaments varie nettement plus entre les pays que la régulation de leur entrée sur le marché. En 2011, Scott Morton et Kyle mettaient en avant la spécificité du système français comme produisant des prix relativement faibles, notamment du fait des remises conventionnelles, des volumes importants et une faible part des génériques, conduisant à une des plus fortes consommations en valeur en Europe (Scott Morton et Kyle, 2011). Les dernières statistiques de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) confirment la place de la France parmi les 10 premiers pays consommateurs en valeur (cf. Figure 3).



1. comprend les consommables médicaux (soit une surestimation de 5-10% environ)
 2. Exclut l'automédication.
 Source: OECD Health Statistics 2015, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>.

Figure 3. Dépenses pharmaceutiques par habitant, 2013 (ou plus proche)

3) Des propositions d'évolution

Le rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments, issue de la mission confiée à Dominique Polton, indique que dans l'ensemble, le processus d'évaluation fonctionne correctement et la qualité méthodologique de l'évaluation n'est pas remise en cause (Polton, 2015). Il mentionne une évolution des critères d'évaluation depuis les années 2000, avec un critère SMR qui tend à davantage refléter la quantité d'effet que la gravité de la maladie, qui était prépondérante dans le jugement lors de sa mise en place. Ce mouvement conduit également à rapprocher le critère SMR de celui de l'ASMR, la quantité d'effet étant généralement évaluée en comparaison aux autres options thérapeutiques disponibles. Une réévaluation du SMR est effectuée à l'occasion du renouvellement quinquennal d'inscription : entre 2012 et 2014, 90% des produits concernés ont vu leur niveau de SMR antérieur confirmé ; les réévaluations à l'initiative de l'industriel, de la

Commission de la transparence ou du Ministère de la santé ont conduit à dégrader le niveau de SMR ou d'ASMR de la moitié des produits concernés (28 produits sur 57). Dans ce rapport, la mission critique la fixation d'un taux de remboursement différencié en fonction de l'efficacité des traitements qui ont une place dans la stratégie thérapeutique. La mission souligne également des délais trop longs, mais qui sont en grande partie liés à de longues négociations. Le constat de délais longs est cependant atténué par l'accès précoce des patients aux produits via les ATU. Enfin, la mission critique l'impossibilité de différencier les taux de remboursement et les prix en fonction d'indications qui obtiendraient des niveaux de SMR et d'ASMR différents.

L'analyse de la régulation française est révélatrice de la tension liée à la poursuite simultanée de plusieurs objectifs dans la régulation des médicaments que constitue la mise à disposition rapide de produits innovants et coûteux, dans un contexte de faible régulation de la prescription qui facilite l'adoption rapide des innovations par les prescripteurs.

La poursuite d'objectifs divergents peut être illustrée par l'ambiguïté persistante sur la notion d'innovation, entre innovation technologique ou industrielle (nouvelle classe thérapeutique par exemple), et amélioration de la réponse thérapeutique ou réponse à des besoins non couverts, qui n'est pas systématiquement corrélée *a priori* au mécanisme d'action. En effet, si la nouvelle classe thérapeutique ne va pas constituer en soi un motif d'ASMR, le prix de référence retenu pour fixer le prix du premier produit représentant cette classe sera rarement celui d'une classe thérapeutique ancienne et dont le prix est plutôt bas, du fait notamment de la présence de génériques. Ce décalage de coût a ainsi pu être observé dans le traitement de l'hypertension artérielle ou du diabète de type 2 (Haute Autorité de santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013).

Cette divergence d'objectifs est cependant restée d'un écho relativement limité tant que les produits présentaient des coûts unitaires relativement faibles (diabète) ou concernaient de faibles populations de patients (traitements ciblés dans le cancer).

Cet équilibre est bousculé par l'arrivée de produits efficaces avec un impact budgétaire à court terme très élevé (du fait d'un coût unitaire élevé et d'une large population de patients) dont les traitements récents de l'hépatite C constituent l'exemple le plus frappant, fragilisant le système d'assurance maladie. Ces produits ont porté la question de la régulation dans le débat public, qui s'est cristallisé sur le niveau de prix, outil-pivot de l'atteinte des différents objectifs : d'un côté, le prix que l'industriel peut espérer obtenir pour son produit doit être suffisamment élevé pour rémunérer la recherche et développement et maintenir une incitation à l'innovation. De l'autre côté,

il doit être suffisamment bas pour permettre un accès au produit de tous les patients qui en tirent un minimum de bénéfice, sans compromettre l'équilibre budgétaire de l'assurance maladie. De plus, il doit limiter la rémunération des produits similaires aux produits déjà sur le marché, pour éviter de créer une incitation au développement de produits « inutiles » ou répondant à des besoins déjà couverts.

La définition d'un prix répondant à ces objectifs suppose *a minima* de fixer un prix cohérent avec la valeur du produit, dans un contexte d'incertitude et d'asymétrie d'information sur cette valeur.

Dans ce contexte, partagé avec d'autres pays, d'arrivée importante de produits efficaces avec un impact budgétaire élevé, la France adopte à son tour le critère d'efficience, déjà mis en œuvre dans d'autres pays. Cette modalité de régulation vise à acheter des produits à un coût en relation à leur valeur et à optimiser la dépense collective.

IV : L'introduction du critère d'efficience

A) Les principes de l'évaluation de l'efficience en santé

Deux concepts d'efficience peuvent être distingués : l'efficience productive correspond à une organisation de la production qui minimise le coût de la production d'un *output* donné. L'efficience allocative est quant à elle atteinte quand les ressources sont mobilisées de façon à produire le niveau optimal d'*output* et que leur répartition répond aux valeurs attribuées à la santé ou aux soins par les consommateurs. L'outil de référence de mesure de l'efficience dans la théorie welfariste est l'analyse coût-bénéfice, dans laquelle une intervention est jugée efficiente si son bénéfice, c'est-à-dire la monétarisation du gain en santé selon les préférences individuelles, dépasse son coût (Hurley, 2000 ; Kaldor, 1939).

L'évaluation de l'efficience la plus couramment mise en œuvre dans une perspective d'aide à la décision publique en santé est l'analyse coût-résultat, selon le modèle d'efficience allocative défini par Meltzer (Meltzer, 1997 ; Meltzer et Smith, 2011). La méthode utilisée pour évaluer l'efficience d'une intervention en santé repose sur le calcul d'un ratio différentiel coût-résultat, le plus souvent le coût par *quality-adjusted life year* (QALY), pour toutes les options thérapeutiques envisageables. Cette évaluation est réalisée dans la perspective du décideur ; en fonction des objectifs qui lui sont assignés dans la régulation, le périmètre de l'évaluation peut varier. Théoriquement, le coût d'une intervention devrait être mesuré par son coût d'opportunité, c'est-à-dire le meilleur gain (en santé) qui pourrait être obtenu par un usage alternatif de la ressource, et auquel il faut renoncer pour produire l'intervention avec cette même ressource. En pratique, ce coût n'est pas connu et le ratio intègre le coût de production, s'il est connu, ou le prix d'achat de l'intervention pour le décideur. Les interventions comparées sont classées selon leur rapport coût-résultat. Pour déterminer si une intervention peut être qualifiée d'efficiente au regard de ce critère, les pays se réfèrent à une valeur de référence, explicite ou non, qui s'apparente à un (sur)coût acceptable pour la société pour un gain en santé marginal (Raimond et al., 2016).

B) Expériences de mise en œuvre du critère d'efficience dans la régulation du médicament

Plusieurs pays intègrent le critère d'efficience comme outil de régulation des médicaments, dont par exemple l'Angleterre et le Pays de Galles, la Nouvelle-Zélande, l'Australie, la Suède, le Danemark, la Norvège, la Belgique, les Pays-Bas (Raimond et al., 2016). Seuls l'Angleterre et le

Pays de Galles ont défini une règle explicite d'accès au remboursement en fonction de seuils d'efficacité quantifiés (en coût par QALY). Dans les autres pays, l'efficacité est généralement l'indicateur d'une probabilité d'accès au remboursement : plus le coût par QALY d'un produit augmente, plus la probabilité qu'il soit intégré dans le panier de soins diminue, sans mentionner de référence chiffrée (« seuil d'efficacité ») explicite.

Dans tous ces pays, le coût par QALY du produit n'est pas le seul critère de décision, il s'inscrit dans un processus délibératif au cours duquel d'autres considérations pertinentes pour le décideur vont être intégrées. Par exemple, la gravité de la maladie peut modifier le coût par QALY jugé acceptable par le décideur. Les autres critères pris en compte, le poids accordé à chacun et le processus délibératif lui-même sont plus ou moins formalisés selon les pays.

En revanche, les pays ont généralement introduit le critère d'efficacité comme un critère d'entrée dans le panier de biens et services (de Mazières et Paris, 2004 ; Paris et Belloni, 2013), alors que la France le situe clairement comme un outil de négociation du prix, pour les produits pour lesquels le remboursement est justifié au préalable (considérant qu'un produit avec une ASMR insuffisante ne verra pas son efficacité évaluée) (Polton, 2015).

C) L'introduction du critère d'efficacité en France

En 2012, la loi a introduit une nouvelle modalité de régulation « lorsqu'un produit de santé présente [...] une amélioration du service médical rendu élevée et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie » (France, 2012). Pour ces produits, la loi impose l'évaluation de l'efficacité et sa prise en compte par le CEPS dans la détermination du prix des médicaments remboursables par l'assurance maladie. La HAS a été chargée d'évaluer ce critère et a défini une méthode d'évaluation reposant sur l'analyse coût-résultat et l'estimation d'un ratio différentiel coût-résultat généralement exprimé en coût par QALY ou en bénéfice net incrémental (BNI) (Haute Autorité de santé, 2011). La HAS a ainsi choisi la même méthode que les autres pays documentant l'efficacité dans l'évaluation des produits de santé. Dans cette approche, l'évaluation doit permettre d'estimer le surcoût engendré par l'usage du produit pour obtenir un gain de santé donné par rapport aux traitements déjà remboursés. Implicitement, ce critère suggère qu'un surcoût excessif, dépassant le coût d'opportunité de la dépense consentie pour le remboursement du produit, et donc produisant un résultat de santé inférieur au résultat attendu d'une autre intervention d'un coût équivalent, ne devrait pas justifier son entrée dans le panier de soins remboursables sur la base du critère d'efficacité.

La réglementation définit les autres considérants entrant dans la définition du prix : « La fixation [du] prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament » (France. Code de la sécurité sociale, 2017b). Le dernier accord-cadre précise également la place de l'évaluation médico-économique (Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament, 2015). Celle-ci peut servir de support pour réviser un prix ou une clause conventionnelle (y compris pour les produits inscrits sur les listes « liste en sus » et rétrocession) ; elle est une condition nécessaire de la procédure de dépôt de prix et de l'obtention du « prix européen » pour les produits ayant obtenu une ASMR I, II ou III et peut enfin justifier une étude post-inscription « en vie réelle ». Plus récemment, la lettre d'orientation au Président du CEPS, datée du 17 août 2016⁸ a encore renforcé le rôle de l'évaluation médico-économique en précisant que les remises définies par le CEPS devaient garantir l'efficacité du produit et un impact budgétaire soutenable, que le CEPS doit s'appuyer sur les avis d'efficacité pour les produits utilisés en association. De plus, le CEPS est chargé de définir une doctrine de prise en compte de l'efficacité des produits et de leur impact budgétaire. Enfin, le financement de l'innovation doit être mis en œuvre « dans la limite de l'efficacité ».

La HAS de son côté a défini et rendu public en juillet 2013 le processus de production des avis d'efficacité⁹. L'industriel revendiquant le remboursement de son médicament et une ASMR I, II ou III à l'occasion d'une première inscription ou d'un renouvellement d'inscription doit déposer un dossier d'efficacité auprès de la HAS. Ce dossier est instruit par les services et peut donner lieu à un échange technique à l'initiative de la HAS pour clarifier certains choix méthodologiques ou demander des informations complémentaires. Un projet d'avis est discuté en sous-commission économie, qui regroupe les économistes membres de la CEESP puis discuté et validé au cours d'une réunion de la CEESP. Deux rapporteurs membres de la CEESP participent à l'élaboration de l'avis. Une phase contradictoire permet à l'industriel de faire des commentaires et demandes de modifications avant adoption de l'avis définitif, adressé au CEPS puis publié sur le site de la HAS. La HAS a également ouvert la possibilité pour un industriel de solliciter une « rencontre précoce », afin de poser d'éventuelles questions sur les choix méthodologiques préférables en amont du dépôt de dossier.

⁸ http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf, page consultée le 26 juin 2017.

⁹ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/etapes_delaboration_des_avis_defficience.pdf, page consultée le 26 juin 2017.

D) Discussion

1) Une évaluation encore limitée des avis d'efficience

En France, plusieurs rapports ont insisté sur le besoin d'évolution des critères d'évaluation et sur la nécessité d'améliorer la transparence de la régulation, notamment exercée par le CEPS. Cependant, l'évaluation de l'efficience des médicaments étant récente, les travaux ayant évalué l'impact de cette activité en France restent rares à ce jour.

Un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales sur l'évaluation économique en santé remis en 2014 mentionne l'activité naissante des avis d'efficience (Jeantet, Destais et Lopez, 2014). Ce rapport souligne la concentration en France de l'évaluation économique sur les produits de santé et son rôle, original par rapport aux autres pays, dans la fixation du prix des produits de santé plutôt que dans la définition des soins remboursables. Le rapport mentionne également le choix fait en France d'internaliser l'évaluation économique dans des structures publiques, contrastant notamment avec le choix anglais de mobiliser un réseau académique et le rôle informationnel de l'évaluation économique, qui a, à l'inverse, un caractère décisionnel en Angleterre. Les limites de l'évaluation économique telle que réalisée dans le cadre des avis d'efficience concernent principalement les critiques de la méthode utilisée et les conclusions trop limitées du point de vue du décideur. Une autre limite mentionnée porte sur le champ d'application du critère d'efficience. Pour soutenir cet argument, les auteurs citent une étude australienne selon laquelle le financement de 23 interventions de prévention dominantes (définies comme générant plus d'économies que de coûts), générerait plus de coûts que d'économies la première année puis serait moins coûteux toutes les années suivantes à l'horizon de 50 ans, tout en évitant plusieurs dizaines de milliers de journées pondérées par l'incapacité (DALYs) chaque année. Les auteurs du rapport déplorent l'absence de travaux similaires en France pour quantifier le bénéfice de l'évaluation de l'efficience d'interventions hors médicament. Néanmoins, ils considèrent que cette activité apporte une information justifiant son maintien et son amélioration. Les pistes avancées portent sur la définition d'une référence pour définir l'efficience, l'élargissement du champ d'application aux recommandations de prise en charge et à l'organisation du parcours de soins, une adaptation des méthodes, le renforcement du réseau académique et une publication plus systématique des évaluations réalisées.

Le rapport de la Mission présidée par Dominique Polton souligne que le critère économique vient renforcer le mouvement déjà observé d'une plus grande place accordée à l'évaluation comparative, qui a été observée par la place prise par l'apport thérapeutique dans l'appréciation du SMR (Polton, 2015). Concernant la place spécifique de l'évaluation économique, ce rapport, fondé sur l'analyse des vingt premiers avis rendus, mentionne les constats suivants :

- un nombre important de réserves énoncées dans les avis, qui reflètent l'étendue des données manquantes ou des données non utilisées ;
- le manque de réseau académique externe ;
- la place, discutée notamment par les représentants des laboratoires pharmaceutiques, de l'évaluation économique dans la demande initiale d'inscription au remboursement. Il apparaît cependant que cette évaluation, bien que fréquemment non conclusive, permet d'identifier les sources d'incertitude pour des études post-inscription et de cibler certaines sous-populations ;
- un problème dans la rédaction des avis, qui limite leur compréhension par des lecteurs non avertis ;
- un risque d'effet d'éviction des compétences d'évaluation affectées aux médicaments innovants au détriment d'autres priorités sanitaires.

Les trente premiers avis validés après vingt-deux mois d'activité ont fait l'objet d'un premier bilan (Midy et al., 2015). Il ressort que tous les dossiers ont donné lieu à un échange technique au cours de leur instruction, qu'un tiers des évaluations a été invalidé par une réserve majeure et la moitié ont donné lieu à au moins une réserve importante. Le faible recul sur l'activité ne permet pas d'en mesurer les effets sur les niveaux de prix obtenus, compte-tenu du délai de négociation entre la production de l'avis et la fixation du prix. Au-delà des résultats quantitatifs, ce bilan souligne la nécessité d'interpréter l'évaluation produite dans une optique d'aide à la décision.

2) Un critère incomplet qui risque de limiter l'impact du critère d'efficience

Les premiers bilans reflètent une caractéristique intrinsèque à l'évaluation économique telle que définie en France : si la place des avis d'efficience est claire et a été renforcée à plusieurs reprises, leur rôle attribué par le régulateur est cependant ambigu : il lui assigne une place dans la fixation du prix, ce qui suppose de juger l'efficience au regard de la valeur que le décideur attribue au gain en santé, c'est-à-dire des ressources qu'il est prêt à y consacrer. Or cette valeur, et les circonstances qui pourraient justifier éventuellement d'accorder plus ou moins de ressources pour obtenir un gain en santé, ne sont pas connues (ou dévoilées). Le régulateur définit ainsi un critère incomplet. Le cadre réglementaire produit une seconde ambiguïté : le critère d'efficience vient compléter les critères déjà définis dans la détermination du prix, en particulier le niveau d'ASMR, également évalué par une commission réglementaire installée à la HAS.

L'absence de valeur de référence (« seuil d'efficience ») issue d'un programme d'optimisation des ressources peut conduire le décideur à interpréter les résultats de l'évaluation économique à partir d'une valeur externe ou tutélaire (Raimond et al., 2016). Une intervention serait ainsi jugée éligible à un financement collectif dès lors que le coût du gain en santé marginal est inférieur à cette valeur préalablement définie. Si le recours à une valeur de référence tutélaire n'est pas en soi illégitime, son niveau pourrait être discuté. En effet, l'absence de débat sur le niveau de cette valeur et donc sur le prix acceptable pour la collectivité pour acheter un gain en santé supplémentaire pourrait limiter l'acceptabilité par les citoyens, patients et professionnels de santé des décisions fondées sur le critère économique. En outre, dans ces conditions, l'application d'une règle consistant à rembourser toutes les interventions dont le coût par QALY est inférieur à cette valeur n'a aucune raison de garantir à la fois la maximisation de la santé collective et le respect de la contrainte budgétaire.

Par ailleurs, l'efficience a pour limite de ne rien dire de la répartition des gains en santé, et ne permet pas d'arbitrer entre deux situations optimales mais dont les gains ne sont pas partagés de la même façon, voire même avec une situation sous-optimale mais produisant une répartition plus égale, susceptible de mieux répondre aux préférences de la population (Arrow, 2004 ; Reinhardt, 2001).

Par rapport aux autres pays, la France s'inscrit dans le mouvement général dans lequel le critère d'efficience est intégré à la régulation du médicament et confié à une institution *ad hoc* (Benamouzig et Paris, 2007). Elle semble *a priori* attribuer un rôle spécifique aux avis d'efficience puisqu'ils doivent contribuer à la définition du prix et non définir l'accès au remboursement. Cette nuance juridique est cependant difficile à percevoir en pratique : si les textes réglementaires définissent des institutions distinctes pour décider du taux de remboursement et définir le prix, les deux décisions sont de fait dépendantes : le produit ne peut être remboursé que s'il est inscrit sur la liste des spécialités remboursables et si son prix est défini.

De la même façon, dans les pays qui conditionnent le remboursement (et non le prix) à l'efficience, l'évaluation est menée sur la base du prix revendiqué par l'industriel, mais il peut arriver que celui-ci retire son dossier et le soumette à nouveau avec un prix différent lorsque le remboursement a été refusé avec le prix initial. Cette situation revient indirectement à mobiliser le critère d'efficience dans une perspective de négociation de prix, en particulier lorsque le régulateur affiche explicitement un seuil d'efficience. Dans ce cas, les industriels définiraient le prix du médicament pour lesquels ils sollicitent un remboursement de façon à ce que l'évaluation montre sur

un niveau d'efficience inférieur au seuil prédéfini. Une étude récente de Dakin *et al.* sur l'activité du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en Angleterre et au Pays de Galles soutient indirectement cette position : les auteurs observent une très forte corrélation entre un niveau d'efficience inférieur au seuil et la probabilité pour un médicament d'être accepté au remboursement et donc une incitation très forte à ne pas dépasser le seuil (Dakin *et al.*, 2015).

La distinction entre le prix et le remboursement n'est donc pas réellement spécifique à la France, qui se distinguerait plutôt des autres pays par les objectifs poursuivis par le décideur, et par la relation d'agence particulière qui unit les acteurs de la régulation. En ce sens, la composition du CEPS, mandaté pour mettre en œuvre la politique du médicament en France, est révélatrice d'un champ d'intervention plus large que celui habituellement dévolu à l'acheteur de médicaments. Le CEPS regroupe des représentants des ministères chargés de la santé, de la sécurité sociale, du budget et des représentants de l'assurance maladie, qui poursuivent les objectifs attendus d'un régulateur « acheteur » que sont la qualité des produits, leur adéquation aux besoins de santé et l'équilibre budgétaire du système. La participation de représentants de la DGCCRF, du Ministère de l'industrie et de la recherche ajoutent explicitement les objectifs de politique industrielle dans le champ de la régulation.

Le rapport d'information de la Commission des affaires sociales du Sénat sur la politique du médicament revient sur cette dimension et met en lumière la difficulté à concilier des objectifs divergents (Barbier et Daudigny, 2016). A l'occasion de la négociation du prix du Sovaldi[®], des associations de patients ont revendiqué la fixation d'un prix fondé sur le coût de production. D'après les auteurs du rapport, une telle définition du prix risquerait de décourager la recherche ou d'empêcher la mise sur le marché de produits dont le prix serait jugé trop bas par l'industriel, ce qui serait contraire aux objectifs du CEPS. Les auteurs du rapport mentionnent à ce propos d'autres solutions sur le financement de la recherche publique et de sa valorisation à travers les start-ups et la contestation de brevets abusifs, hors du champ d'intervention du CEPS.

La France partage avec d'autres pays l'existence de prix faciaux et de prix réels. Les prix publiés, faciaux, servent de référence externe pour la fixation des prix et l'évaluation des produits comparables dans les évaluations économiques. Les prix réels sont réduits des remises définies dans les clauses conventionnelles confidentielles et ne sont donc pas connus produit par produit. Cette situation, généralement défendue par le régulateur lui-même, limite considérablement l'observation de son activité et de l'efficience de la dépense collective.

Le recours du régulateur, le CEPS, à des instances intermédiaires, superviseurs dont il est le principal, inscrit la régulation dans une relation d'agence hiérarchique, ce qui l'expose au risque de capture de régulation. Ce risque est amplifié par l'assignation d'objectifs potentiellement divergents au régulateur (Gilardi et Maggetti, 2011 ; Maskin et Tirole, 2004).

La France se démarque ainsi principalement des autres pays mobilisant l'évaluation économique dans la régulation des médicaments par 1) la coexistence de deux superviseurs (Commission de la transparence et CEESP) chargés d'informer le principal (CEPS), 2) la pluralité des objectifs poursuivis par le régulateur. En ajoutant explicitement la CEESP dans la boucle de la définition du prix, la tutelle a délégué l'évaluation fondant la régulation à deux instances, créant un risque de défaut de coordination ou de collusion entre elles (Gromb et Martimort, 2007 ; Laffont et Martimort, 1999 ; Rochaix, 1997).

3) Une opportunité pour contrer les revendications de prix

Le nouveau critère d'efficience peut cependant être interprété comme un moyen de limiter le risque de capture de régulation par l'industriel en multipliant les critères de jugement et donc les opportunités de remettre en cause les revendications de l'industriel en matière de prix.

La dernière rédaction de l'accord-cadre organisant les relations entre le CEPS et les industriels va dans ce sens en renforçant le rôle de l'évaluation de l'efficience. La disposition emblématique de l'accord de ce point de vue est la perte de la garantie de prix européen pour le produit en cas de réserve majeure sur l'évaluation de l'efficience ou d'incapacité à évaluer l'efficience, notamment si les données cliniques sont insuffisantes pour quantifier un différentiel d'efficacité.

Ainsi, le régulateur tient à sa disposition un outil supplémentaire pour rééquilibrer le rapport de force qui le lie à l'industriel. Néanmoins, l'opacité des négociations de prix, la multiplicité des critères fondant le niveau de prix et la diversité des objectifs du régulateur empêchent de garantir une prise en compte systématique du critère d'efficience.

Dans ce contexte, et malgré la position des représentants de l'industrie en faveur d'une évaluation limitée à la recevabilité méthodologique des études, la CEESP se prononce régulièrement en qualifiant le niveau de ratio différentiel coût-résultat associé au prix revendiqué. La HAS a également annoncé ne plus vouloir attendre la fin des négociations de prix pour publier les avis d'efficience. Ces deux prises de position peuvent être interprétées comme une façon d'imposer une plus grande place à l'évaluation de l'efficience dans la décision.

La thèse analyse trois expériences du calcul économique dans la décision en santé pour identifier la réalité du risque de capture de régulation, analyser si le cadre réglementaire de l'évaluation est susceptible d'en améliorer la prise en compte et d'envisager l'évaluation d'autres critères de jugement pour mieux révéler les motivations du décideur.

Partie III : HTA Agencies Facing Model Biases: The Case of Type 2 Diabetes

Raimond, Véronique, Jean-Michel Josselin, and Lise Rochaix (2014). *PharmacoEconomics* 32(9): 825–839.

Présentation de l'étude

L'article analyse l'élaboration d'une recommandation de bonne pratique sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 dont l'objectif est de recommander en priorité les stratégies les plus efficaces.

Cette approche se situe dans un contexte institutionnel dans lequel la Haute Autorité de santé (HAS), et la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) en particulier, avant son inscription comme commission réglementaire, ont une mission d'évaluation économique générale et relativement peu définie. L'évaluation économique résulte alors essentiellement d'auto-saisines.

L'évaluation de l'efficacité des stratégies se fonde sur une recherche systématique de la littérature disponible pour documenter le ratio différentiel coût-efficacité des différents traitements. Elle complète une analyse systématique de la littérature clinique évaluant l'efficacité et la tolérance des traitements. Les études d'efficacité sont toutes fondées sur une modélisation simulant les coûts et les années de vie pondérées par la qualité de vie de différentes stratégies thérapeutiques sur un horizon temporel long, à partir de données biologiques mesurant le contrôle glycémique obtenu à court terme avec chaque traitement. L'extrapolation sur l'horizon temporel vie entière est fondée sur des équations de risque de complications du diabète en fonction principalement du niveau de contrôle glycémique. Les comparaisons sont généralement fondées sur des données comparatives directes issues des essais cliniques ou des comparaisons directes issues de méta-analyses. Les données de coûts et de qualité de vie sont le plus souvent issues de sources de données distinctes des essais cliniques.

Si cette analyse illustre tout le potentiel de l'analyse économique pour le décideur, elle souligne également le risque d'instrumentalisation de la modélisation et de détournement de l'outil de régulation au profit d'intérêts particuliers.

En effet, la modélisation agrège dans une analyse unique les coûts et les résultats de santé produits par différentes stratégies, issus de sources diverses, et permet de comparer des stratégies qui n'ont pas été directement comparées au cours d'un recueil de données unique. La modélisation permet en outre une projection de ces résultats dans un horizon temporel pertinent au regard de la maladie, ici la vie entière pour une maladie chronique. Ces analyses produisent une information intéressante et pertinente pour le décideur : si l'on considère que son objectif est de favoriser les stratégies les plus efficaces pour maintenir ou améliorer l'état de santé de la population tout en maîtrisant ses dépenses, l'information pertinente est bien la mise en regard des résultats de santé et des coûts des différentes stratégies thérapeutiques envisageables.

Néanmoins, la production de cette information supplémentaire, par rapport à la seule analyse du rapport bénéfice-risque issu des essais cliniques a une contrepartie en termes d'incertitude. L'agrégation de données issues de sources disparates et l'extrapolation temporelle reposent sur les hypothèses et les choix méthodologiques faits par les auteurs de la modélisation. En fonction du destinataire de l'étude, certains choix méthodologiques peuvent légitimement varier. Par exemple, les coûts pris en compte dans la modélisation peuvent varier selon que l'étude est réalisée dans la perspective d'un assureur qui prend en charge l'ensemble des coûts générés par la maladie et son traitement ou dans la perspective d'un directeur d'établissement de santé qui ne gère que les ressources consommées au cours d'un séjour dans son établissement. Au-delà de ces choix motivés par le destinataire de l'étude, l'auteur de l'étude peut également faire des choix susceptibles de mieux répondre à ses propres objectifs, en ne simulant plus les stratégies les plus pertinentes pour le décideur mais celles les plus susceptibles de mettre en valeur son produit. Par exemple, la modélisation peut n'envisager qu'une comparaison vis-à-vis d'un produit peu efficace, ce qui, dans l'évaluation comparative, fera apparaître le produit évalué comme à l'origine d'un supplément d'efficacité plus grand.

L'article décrit une série de choix méthodologiques identifiés dans la littérature susceptibles au mieux de ne pas répondre aux réelles préoccupations du décideur, et au pire de biaiser fortement l'analyse en faveur des produits évalués. Il conclut sur la nécessité, pour l'évaluateur chargé d'informer le décideur, de pouvoir intervenir sur les choix méthodologiques.

Cet article conduit les auteurs à défendre le développement de modèles génériques publics, à l'échelle européenne, simulant l'histoire naturelle de la maladie et l'effet des traitements possibles. Ces modèles-cadre pourraient être alimentés ponctuellement à partir de données industrielles pour soutenir une demande de remboursement de médicament. Au-delà de ces besoins, les modèles pourraient également être élargis pour intégrer la simulation d'interventions non médicamenteuses afin d'évaluer d'autres formes d'intervention publique.

Les deux parties suivantes proposent des développements à partir du constat fait dans cette étude. La partie IV analyse l'impact d'une plus forte implication de l'évaluateur dans la définition des choix méthodologiques de l'évaluation économique. La partie V analyse une situation dans laquelle la modélisation et le critère de coût par QALY ne permettent pas d'intégrer directement dans l'évaluation l'ensemble des dimensions pertinentes pour le décideur. Elle met en évidence l'intérêt de cette approche complémentaire pour révéler les motivations d'une décision fondée sur l'évaluation économique.

I : Background

When they evaluate new drugs or treatments, Health Technology Assessment (HTA) agencies often face model biases, which make their task more challenging. The aim of this paper is to identify the causes of such biases as well as their consequences for the Agency's advice on pricing and reimbursement decisions. As a chronic condition with both short and long-term consequences, and with recent drugs from several new therapeutic classes available for management of the disease, type-2 diabetes will serve as a case study to illustrate the challenges associated with modeling biases in HTA using the French National Authority for Health (*Haute Autorité de santé*, HAS) as an example.

Type-2 diabetes is a chronic disease described as the ineffective use of insulin by the body. Diabetes epidemiology is mainly driven by obesity in association with lack of physical activity. Worldwide, about 347 million people suffer from the disease and 1.26 million died from diabetes in 2008; it was ranked 9th in causes of death by the World Health Organization (WHO) in 2008 and could reach the 7th rank in 2030¹⁰¹¹. In high income countries, diabetes was the 8th cause of mortality in 2008 and accounted for 2.6% of deaths¹². In France, prevalence reached 4.6% of the general population (3 million people) in 2011 with an incidence of 5.4%¹³. The cost to the French social insurance system was estimated at around 12.5 billion euros in 2007 (Ricci et al., 2009).

In this context, early in 2013, a guideline was issued by HAS on glycemic control in type-2 diabetes (Haute Autorité de santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013). Since 2008, HAS has been expected by law to perform economic analysis of health technologies, and the guideline was expected to be based on the existing cost-effectiveness studies.

Type-2 diabetes provides an example of shortcomings that threaten the validity of models meant to shed light on efficiency. An investigation by Coyle *et al.* (Coyle, Lee et O'Brien, 2002) pointed out the difficulties associated with the increasing reliance on diabetes models in the economic analysis of healthcare interventions. It expressed concerns about the transparency of the modeling process and the many potential sources of bias. Such concerns have recently been confirmed by the contribution of Asche *et al.* (Asche, Hippler et Eurich, 2014), which investigated

¹⁰ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>

¹¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>

¹² <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>

¹³ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Generalites-et-chiffres-cles/Le-diabete-en-quelques-chiffres-et-faits>

new oral anti-diabetic treatments and the way in which they are integrated in cost-effectiveness analyses published in scientific journal articles. Our contribution aims at reporting an HTA agency experience in building good practice guidelines based on cost-effectiveness evidence in type-2 diabetes. It expands that of Asche *et al.* (Asche, Hippler et Eurich, 2014) in two respects. Firstly, our search process is more extensive than journal articles, including fully documented technical reports from HTA Agencies as well as publications on clinical trials. The scope of our study is also larger than new oral treatments as all anti-diabetic drugs were included, allowing us to consider all the available therapies for every line of treatment. This allows us to investigate the nature of studies' limitations in order to suggest ways to overcome them.

Secondly, we explicitly take the viewpoint of an HTA agency confronted with such constraints in its decision making process. Lessons drawn from this case study will serve as a preliminary step towards an extension to other therapeutic areas, since shortcomings identified in the assessment of pharmacological treatments of hyperglycemia in type-2 diabetes are likely to be present in other (particularly chronic) disease treatments. Moreover, this case study will provide a basis for developing ways to overcome models bias in a new mission that HAS has been entrusted with from October 2013 onwards. This new mission consists of giving assessments of cost-effectiveness models submitted by pharmaceutical companies. Those assessments serve as arguments in the negotiation for pricing and reimbursement decisions between companies and the Ministry of Health.

II : Method

HAS, the French national HTA agency, produces good practice guidelines in accordance with a transparent methodology that follows a number of required steps (Haute Autorité de santé, 2010a). First, there is a description of the scope of the topic (therapeutic area, epidemiological and public health issues, current and suggested practices) identifying the main concerns and the methods to address them. A working paper of the scientific report supporting the guidelines, based on a systematic literature review, is then prepared and subsequently discussed by *ad hoc* expert working groups. The opinion of the working group is integrated in the working paper, which is subsequently submitted for written comments to a wider set of experts before a first validation by HAS specialist committees: The Medical Committee for Professional Guidelines (CRBP) and the Committee for Public Health and Economic Assessment (CEESP) composed of representatives of health professionals and patients, as well as epidemiologists, economists and representatives of other social sciences. Final validation is provided by the HAS Board. The guidelines are built on an extensive literature search which aims to assess the transferability of foreign studies to the French situation and validate the economic models used to produce cost-effectiveness or cost-utility analyses. The literature review identifies whether available cost-effectiveness studies could be adapted to the French context and therefore be a basis for cost-effectiveness evidence-based good practice guidelines in France. The efficacy and safety literature review aims first at evaluating efficacy and tolerability of drugs and second at verifying the accuracy of data integrated in cost-effectiveness models.

For the 2013 HAS guideline on diabetes control, the literature search was initially based on the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2008 and 2009 HTA reports (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008, 2009) and on the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010 HTA report (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010). The global search concerned publications in English and French and was systematically conducted from December 2008 to May 2012; various databases were searched including Medline, Embase, NHS-EED and Cinahl. For this present paper, an additional search was conducted on cost-effectiveness studies only with Medline from May 2012 to April 2014. In the evaluation of the drug's efficacy, the selection criteria were randomized controlled studies, with a minimum length of 12 weeks and a minimum number of patients of 100 (unless there were no larger studies). In the evaluation of long-term safety, all studies specifically designed to evaluate long-term safety were considered without other selection criteria. To document the cost-effectiveness dimension, all cost-effectiveness studies i.e. those reporting cost and efficacy results for anti-diabetic drugs

simultaneously, were selected. Clinical and economic data relative to all glucose-lowering drugs were selected but data related to pioglitazone, rosiglitazone or exenatide once a week were not considered as these drugs were not marketed in France at the date of the evaluation. Abstracts or posters were not considered as they were generally not detailed enough to precisely analyze the methodology used. The full literature search method is presented in the appendix¹⁴.

¹⁴ See Annexe 2 Strategy and results of the literature search performed in the evaluation of treatments of diabetes mellitus and Annexe 3 Websites consulted for the evaluation of treatments of diabetes mellitus.

III : Results

More than 1,500 new publications on anti-diabetic drugs were identified over the period December 2008-April 2014. In spite of the increasing burden of type-2 diabetes, the HAS good practice guideline highlights the fact that the data available on diabetes treatment remain of poor quality and that existing cost-effectiveness studies are also strongly limited by biases in modeling. This paradox arises in a context of recent and dramatic changes in treatment options. Traditionally, pharmacological treatments included metformin, sulfonylurea and insulin. However, for a decade now, various new drugs (thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogs, long-acting insulin) have been developed and are currently widely used. These newly marketed drugs share a common line of argumentation, which is mostly based on the claim of a better control of hypoglycemic events and weight variations. The focus is thus put on surrogate outcomes relating to the reduction of side effects of drugs. In terms of expected outcomes of treatment, this implies a shift away from “natural” outcomes such as actual decreases in morbidity and mortality. In terms of pricing and reimbursement, new anti-diabetic treatments (thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogs) represented 15% of prescriptions but 50% of diabetes drugs expenditure in France in 2011, with a faster growth of these new prescriptions compared to the other European countries (Morel, Lecoq et Jourdain-Menninger, 2012).

The presentation of the results of the literature search is organized as follows. Section 3.1 identifies the evolution of model biases in cost-effectiveness analysis of type-2 diabetes treatments. Section 3.2 specifically details the nature of the limitations encountered in the recent models involving new anti-diabetic treatments.

A) Evolution of model biases faced by HTA agencies

We document here the modeling biases that HTA agencies face when analyzing drugs cost-effectiveness evidence. In the case of type-2 diabetes, it appears that biases are mainly due to an oversimplification of the natural history of the disease in the early versions of models (section 3.1.1). In more recent studies, biases are more often linked to constrained methodological choices in a context of lack of primary data on efficacy and effectiveness (section 3.1.2).

1) *Early diabetes studies: bias through oversimplification of the disease*

The systematic literature review carried out on the treatment of hyperglycemia in type-2 diabetes supports the conclusion that the early cost-effectiveness studies present major limitations

relating to an insufficient knowledge of the disease environment or to an inadequate description of the natural history of the disease. This leads to defining models in which not all relevant outcomes are included. For example, that may involve leaving out major risk factors in the incidence of clinical endpoints.

A good example of the oversimplification of the natural history of the disease is the UKPDS Outcomes Model (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998). This model only considers a selected number of diabetes complications in the final stage of the disease (e.g. diabetic retinopathy, only accounted for at the blindness stage, or renal impairment, which is only considered at the end-stage of the disease). The model does not consider many of the side effects of treatments that may affect quality of life (i.e. weight variations, hypoglycemia, gastrointestinal disorders): as new treatments mainly claim a benefit on side effects rather than on direct efficacy, the model is not able to consider and simulate the impact of the treatment on side effects (mainly weight variation and hypoglycemia) and the relative importance of these side effects compared to the main expected clinical effects on microvascular and macrovascular complications of diabetes (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010a, 2010b ; Klarenbach et al., 2011).

2) Current practice in diabetes studies: bias through constrained methodological choices

Methodological choices cannot be avoided when designing cost-effectiveness models as no researcher will ever find the whole set of data needed to feed the model. These choices often go along with technical difficulties involving limitations associated with the lack of primary data on efficacy and effectiveness. An illustration of such difficulties is for instance a missing arm in the decision tree because no evidence-based data would feed it. In the case of type-2 diabetes, correlation between short-term glycemic control and the reduction in diabetic complications is not well known: several publications strongly suggest that complications may be more often caused by other risk factors than low glycemic levels and that controlling these other risk factors (hypertension, smoking habits, overweight, and hypercholesterolemia) may contribute more towards reducing these complications (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al., 2008 ; ADVANCE Collaborative Group et al., 2008 ; Boussageon et al., 2011). Yet when the literature search was conducted, most published models simulated the sole effect of hypoglycemic drugs without interaction with the other causes of morbidity and mortality (Yi et al., 2010). This point was confirmed in the review by Asche et al. (Asche, Hippler et Eurich, 2014). Most models do not simulate global strategies and interactions. Typically, shortening time horizons or missing tree arms prevent the model from correctly assessing the long term cost and effectiveness consequences of a

treatment. Our literature search thus reveals that frequent limitations observed in type-2 diabetes analyses are driven by the difficulty in getting appropriate data or achieving totally relevant modeling. The following section focuses on such limitations.

B) Identification of model biases in the evaluation of new anti-diabetic treatments

A first category of bias relates to the type of clinical study that is conducted. In this respect non-inferiority appears to be the dominant methodological choice (section 3.2.1). Another major limitation lies in the structural choice of comparators or of the population included (section 3.2.2). Our search finally points out the choice of clinical endpoints (section 3.2.3) and of utility measures (section 3.2.4).

1) *Non-inferiority analyses*

With respect to short-term glycemic control, new treatment registration is almost always based on non-inferiority studies (Foley et Sreenan, 2009 ; Schweizer, Dejager et Bosi, 2009 ; Seino et al., 2010). This methodological choice implies that new treatments may be considered as equivalent even if they are slightly less effective than the comparator on glycemic control, at the limit of the non-inferiority threshold. This methodology is accepted because the potential loss of efficacy is limited and would be balanced by a benefit in terms of side effects variations, i.e. hypoglycemia (DPP-4 inhibitors) or weight changes (GLP-1 analogs). As an illustration, a meta-analysis performed by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) showed that the advantage of DPP-4 inhibitors on hypoglycemia was limited as the baseline risk of hypoglycemia with comparators (sulfonylurea) and was mainly related to mild or moderate hypoglycemic events, which are not considered as problematic: the meta-analysis showed a statistically significant increase of overall hypoglycemia with metformin, basal and biphasic insulin, sulfonylurea and meglitinides compared to thiazolidinediones, alpha-glycosidase inhibitors, DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogs but when focusing on severe hypoglycemia, which is clinically problematic and may significantly impair the quality of life and costs in an economic simulation, no events were found in 44 out of 50 treatment arms and events were too rare to conduct a meta-analysis (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010a). The methodology of models simulating significant variations in hypoglycemia across treatments can thus be questioned in that respect.

2) Choice of comparators and inclusions

Many comparisons between treatment strategies, which would be relevant and useful, are not conducted (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010 ; Waugh et al., 2010). The large majority of studies compare active treatment to placebo (as first, second or third line of treatment i.e. metformin + sulfonylurea + new treatment vs. metformin + sulfonylurea), for DPP-4 inhibitors (Barzilai et al., 2011 ; Fakhoury, LeReun et Wright, 2010 ; Kikuchi et al., 2009 ; Mohan et al., 2009 ; Monami et al., 2010), or GLP-1 inhibitors (Fakhoury, LeReun et Wright, 2010 ; Shyangdan et al., 2011). Only a few comparative studies vs. active treatment were found regarding DPP-4 inhibitors vs. metformin (Aschner et al., 2010 ; Schweizer, Dejager et Bosi, 2009), sulfonylurea (gliclazide) (Foley et Sreenan, 2009) and GLP-1 analogs vs. sulfonylurea (glibenclamide) (Seino et al., 2010) or sulfonylurea (glimepiride) (Garber et al., 2009 ; Shyangdan et al., 2011) or DPP-4 inhibitors (Shyangdan et al., 2011). Direct comparisons of sulfonylurea vs. DPP-4 inhibitors are lacking as fewer than 10 studies were found comparing DPP-4 inhibitors or GLP-1 analogs with first and second line recommended treatments (metformin and sulfonylurea).

Finally, a frequent issue raised by economic evaluation is determining whether specific populations may benefit more from the treatment than the overall population of patients. This topic is rarely addressed in the studies modeling diabetes treatments, which may be linked to the lack of clinical data in specific subgroups. Nevertheless, considering the variation in the clinical situation of the different groups of patients, the modeling process could benefit from a segmentation of patients into homogenous groups, and from a differentiated modeling strategy that would be more suited to their respective clinical profile.

Our search shows that almost no data are available in specific populations that would be relevant in diabetes as such as older patients, patients suffering from comorbidities (renal, hepatic, cardiac impairment or with a history of cardiovascular events) or patients that have contraindications to some drugs (Haute Autorité de santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013).

3) Clinical results limited to surrogate endpoints

Despite the large number of publications, almost no randomized controlled studies actually compare the efficacy and safety of drugs in morbidity and mortality. Most of the studies analyze short-term glycemic control and side effects of treatment (hypoglycemic events, weight variations and in some cases other side effects) and no clinical study was found comparing the incidence of diabetic complications across treatments. The choice of glycemic control as endpoint limits the

information that can be obtained from the model: glycemic level control mainly affects microvascular complications with little or no impact on macrovascular complications (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al., 2008 ; ADVANCE Collaborative Group et al., 2008 ; Duckworth et al., 2009 ; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998). As a consequence, the studies of new treatments that focus on glycemic control do not evaluate the effect of those treatments on the major and longer term consequences (i.e. cardiovascular) of diabetes. In relation to the preference for short-term clinical endpoints, most of the studies collected data for 12 to 24 weeks (Haute Autorité de santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013). Two recent cost-effectiveness analyses are nevertheless based on 52-week clinical studies (Granström et al., 2012 ; Lee et al., 2012). However, the primary endpoint of their clinical studies remains glycemic control.

4) Efficiency reached through ad hoc utility measures

Limitations of cost-effectiveness analyses of diabetes treatment are also related to the choice of utility outcomes. For instance, a most frequent assumption relates to the so-called “fear of hypoglycemia”: because of previous episodes of hypoglycemia of short duration, patients’ quality of life would be permanently altered if treated by sulfonylurea or insulin, known to be a risk factor of hypoglycemia at a high dosage or in the context of a strong glycemic objective. This fear would result in a permanent reduction of utility for patients treated by sulfonylurea or insulin (Brändle, Azoulay et Greiner, 2011 ; Cameron et Bennett, 2009 ; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2008 ; Granström et al., 2012 ; Tunis et al., 2009 ; Tunis, Sauriol et Minshall, 2010). Indeed, in several studies, the result is either due to - or highly sensitive to - the value given to hypoglycemic events. For example, McEwan *et al.* (McEwan, Evans et Bergenheim, 2010) concluded their study comparing oral therapy strategies with different risks of side effects as follows: “most of the differential projected benefits associated with individual therapeutic strategies evaluated in this study are related to health-related quality of life improvements associated with the weight and hypoglycemia profiles or therapies as opposed to their impact upon efficacy variables such as HbA1c and lipid and systolic blood pressure profiles”. In another study comparing insulin glargine to NPH insulin, the result was very sensitive to the decrement in utility associated with symptomatic, severe and nocturnal hypoglycemia (respectively 0.0142, 0.047 and 0.0084, applied in the year of the event and the subsequent years, accounting for the “fear of hypoglycemia” resulting from the first event and thought to impair the quality of life during the subsequent years): when the decrement varied from +50% to -50%, the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) of insulin glargine vs. NPH insulin varied from 14,998 CHF to 47,412 CHF, making the utility decrement the

second most sensitive factor after the risk of hypoglycemia itself (when the risk of hypoglycemia varies from +50% to -50%, the ICER varies from 11,795 CHF to 62,442 CHF); no sensitivity analysis was conducted on the utility decrement if it were to be applied only to the year of event (Brändle, Azoulay et Greiner, 2011). In the study performed by CADTH on third line treatments (in addition to metformin and sulfonylurea), the base case included an annual decrement of 0.000004767 quality-adjusted life year (QALY) for each mild-to-moderate hypoglycemic episode (i.e. transient reduction of quality of life during the 15 minute episode) and DPP-4 inhibitors were found to be dominated by basal insulin. A sensitivity analysis was conducted including a utility decrement of 0.0033 QALY per year, reflecting the supposed permanent quality of life impairment due to fear of hypoglycemia, and the DPP-4 inhibitors became the most cost-effective option with an incremental cost-utility ratio of 90,007 CAD per QALY (relative to metformin and a sulfonylurea alone) (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010b).

Another frequent assumption relates to the utility associated with weight increase or loss. Weight variations observed in clinical studies rarely reach the clinically relevant variation of 5% of initial weight, which limits the effect of this endpoint (i.e. in a systematic review on DPP-4 inhibitors, weight differences between the compared groups were 0.56 kg and 0.60 kg for vildagliptin and sitagliptin vs. placebo respectively (Fakhoury, LeReun et Wright, 2010); in another review, the difference between DPP-4 inhibitors and placebo was statistically non-significant (Monami et al., 2010); in a review on GLP-1 analogs, weight difference of GLP-1 analogs did not exceed 1.5 kg vs. placebo, 4 kg vs. sulfonylurea and 2,5 kg vs. DPP-4 inhibitors (Shyangdan et al., 2011). In a number of cost-effectiveness studies, a relatively low cost-effectiveness ratio was partly explained by the methodological choices made about the valuation of the weight variation as the ICER increased when no utility variation is applied to weight gain or loss (Vaugh et al., 2010); in a study conducted in Germany, the ICER of exenatide compared to insulin glargine was 238,201 € per life year gained and 13,746 € per QALY gained and insulin glargine became dominant when no disutility was associated with weight gained/lost (Mittendorf et al., 2009); similar results were found in a similar study in Switzerland (Brändle et al., 2009). The cost-effectiveness studies conducted by the CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010a, 2010b ; Klarenbach et al., 2011) and NICE (Vaugh et al., 2010) showed how determining this type of choice can be for the result of the study: where almost all new treatments are considered as cost-effective in studies sponsored by pharmaceutical companies, they scarcely ever are in the CADTH and NICE studies, conducted with lower utility losses on weight variation and hypoglycemia. This result led NICE to recommend GLP-1 analogs only for patients with Body Mass Index > 35 kg/m² and CADTH to recommend DPP-4 inhibitors only to patients experiencing problematic severe hypoglycemia.

Analyzing the results of type 2 diabetes cost-effectiveness studies, we found that in all published studies (in most cases funded by pharmaceutical companies) the ICER of the evaluated drug in the base case analysis was below the commonly accepted rejection threshold (Brändle et al., 2009 ; Brändle, Azoulay et Greiner, 2011 ; Granström et al., 2012 ; Mittendorf et al., 2009 ; Tunis et al., 2009 ; Tunis, Sauriol et Minshall, 2010 ; Waugh et al., 2010). Only three simulations were found that did provide negative results for the newly marketed drugs, with an ICER over 1 million CAD, in the context of publicly funded research under the auspices of the CADTH (Cameron et Bennett, 2009 ; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2008, 2010a, 2010b ; Klarenbach et al., 2011).

Having evidenced a number of explanations for the limitations and constraints in data gathering and modeling choices for type-2 diabetes treatment, we now consider the ensuing policy implications, as well as research funding issues.

IV : Discussion

If type-2 diabetes is typical of modeling biases, other major diseases and their treatment face that problem (section 4.1). The most prominent obstacle is the difficulty of modeling long-term assessment of the disease (section 4.2). In this context, HTA agencies have a role to play in modeling and data gathering (section 4.3). Concurrently, efficiency assessments by those agencies can benefit from dialogue with pharmaceutical companies during the evaluation process (section 4.4).

A) Model biases: a widespread problem

Model biases are not limited to what HAS experiences, nor is it restricted to type-2 diabetes drugs. As companies operate at international level, most of the model structures are common and only data are customized to national level requirements. As a consequence, most HTA agencies face the same limitations. As an illustration, in its report on liraglutide, NICE stated that “The Committee therefore concluded that the evidence provided was not robust enough to allow it to recommend liraglutide as a cost-effective alternative to either thiazolidinediones, particularly pioglitazone, or DPP-4 inhibitors in triple therapy regimens” (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010).

Other therapeutic areas may also face model biases. For instance, studies on statins use models that are not fed with data on clinical endpoints: as shown by a report by HAS (Haute Autorité de santé, 2010b), most of the available data are limited to LDL-cholesterol level, which is a surrogate endpoint. Another type of model bias is the omission of health conditions that would nevertheless be relevant in the cost-effectiveness evaluation. An example is given by the case of hypertensive treatment. A report by HAS (Haute Autorité de santé, 2013a) provides simulations indicating that non-compliance with hypertensive treatments is a major parameter in the determination of the efficiency of competing strategies. However, to our knowledge no study on anti-diabetic drugs includes in its modeling the consequences of non-compliance in the medium term.

B) The lack of long term assessment reduces the quality of recommendation

Due to the nature of the diabetic condition, which is chronic with long-term incidence of complications, obtaining data on therapeutic efficacy of new drugs on clinical endpoints may take several years. Conversely, data on glycemic control is much easier to obtain. The current lack of data on clinical endpoints may therefore be seen as a temporary situation. Nevertheless, the first DPP-4 inhibitors, having obtained marketing authorization, entered the market in 2007 (the first GLP-1

inhibitor in 2006). One could therefore expect medium-term evidence of the occurrence of micro-vascular or macro-vascular complications, the latter appearing sooner than the micro-vascular ones. However, at the moment, no results have been published on these clinical endpoints, in spite of the hindsight provided by seven years of experience. The short term perspective remains dominant, and it has several causes.

Firstly, if complications mostly appear in the long term, beyond the profitable span of the life-cycle of the product, the incentive to evaluate and document the correlation between surrogate and clinical endpoints is low, as pharmaceutical companies may not be induced to launch a study showing effects on morbidity and mortality after patent expiry. Secondly, the choice of a non-inferiority design in clinical studies of new drugs could be explained by the assumption that the medical performance of anti-diabetic drugs, or at least some of them, is too low to show any significant effect on morbidity or mortality. In this case, because of the high cost and of the issues raised by long-term side effects of these new drugs, their use should be at least reassessed or even restricted while waiting for further empirical evidence. Several new anti-diabetic treatments have indeed raised safety issues: market withdrawal of rosiglitazone and pioglitazone in France, strengthening of post-marketing surveillance of glargine insulin, concerns with long-term safety of gliptins.

Thirdly, the oldest drugs were developed and registered so many years ago that the registration was based on clinical studies that would not meet the current requirements in terms of number of patients, duration of study or selection of clinical endpoints. As patent protection is over and most of the supply is currently provided by generic drugs, the industry is not prompted toward financing long-term and uncertain research.

For companies, the cost of obtaining clinical data may be quite high compared to the benefit that can be obtained without the provision of such data: if regulatory authorities do accept data on surrogate endpoints, then the prices obtained make the product profitable without any need to search for more (scientifically relevant) data; the marketing arguments may be more persuasive than scientific arguments for market entry and product development. At the same time, the production of relevant clinical and economic data clearly affects the ability to improve the efficiency of health care systems through the elaboration of tools such as practice guidelines. The limited level of evidence from the available literature restricts the ability of regulators to provide relevant guiding principles.

The production of a practice guideline such as that of HAS on type-2 diabetes has thus led to findings that point to the lack of consistency of existing studies with respect to the clinical and cost-

effectiveness outcomes they are intended to generate in the first place. The scope and operational value of a good practice guideline in this context is necessarily a concern.

C) The role of HTA agencies in data gathering and modeling

Concern here is about the private or public nature of the various stages of the modeling strategy. A constant shortcoming in modeling has been shown to be the methodological biases in the model structure used for simulations (time horizon, endpoints, range of events, etc.). Modeling should gather the largest consensus in the medical (natural history and changes of treatment) and economic (costs and utilities) communities (Asche, Hippler et Eurich, 2014). We share and support a suggestion already made by Afzali and Karnon. They advocate the use of reference models, based on data on the natural history of the disease, to address structural uncertainty (Afzali et Karnon, 2011). Our suggestion here is that the provision of the reference model of type-2 diabetes be considered as a public good. HTA agencies, probably at the European level, should agree on a joint provision of the model and should ensure that companies either use it to support their pricing and reimbursement requests or are in a position to justify not using it.

Data collection could be left to the private sector, on the premise that companies should bear “the burden of proof” when they intend to introduce more expensive treatments, all the more when, as is the case for type-2 diabetes, they are not necessarily more effective. That data would feed the general modeling framework that would no longer be *ad hoc*, but defined and controlled by HTA agencies in consensus with pharmaceutical companies. The choice of comparators could then be extended beyond drug treatment strategies to targeted health policies aiming at improving the general condition of specific groups of patients. It would necessarily include interventions such as the promotion of healthier life-styles through diet and increased physical activity. This would shed light on the relative efficiency of public funds allocation between drugs and other types of health care interventions.

D) Co-construction of cost-effectiveness assessments: work in progress

In the short-term, even if model-based cost-effectiveness studies do not give clear cut and robust answers, the evaluation process, by identifying model biases, is a key lever to better informed pricing and reimbursement decisions. It points out where uncertainty lies and where further research needs to be carried out for each therapeutic area. In the case of type-2 diabetes, it mainly originates

from the weak link between short-term endpoints and clinical events, but also from the utility measures associated with fear of hypoglycemia and weight gain or loss.

Until recently, cost-effectiveness evaluation at HAS was mainly integrated in good practice guidelines. Decree no. 2012-116 of the French Ministry of Health and Social Affairs dramatically extended the focus of evaluation at HAS. From October 2013, companies submitting pricing and reimbursement requests to HAS for all new drugs and medical devices that claim a higher clinical benefit than existing comparators face the legal requirement of producing cost-effectiveness analyses (France. Code de la sécurité sociale, 2014b, 2017c). Those analyses are assessed by the CEESP, which is thus in charge of evaluating their quality and robustness. The CEESP is then required by law to issue an opinion on expected efficiency to the French Healthcare Products Pricing Committee (CEPS). This opinion quantifies uncertainty around the cost-effectiveness ratio reported in the companies' study and identifies the main sources of that uncertainty. As it is well known that no model would avoid bias as some data will be missing or would be too time-consuming to obtain with respect to the value of their information, HAS has created the opportunity for the company and its researchers to meet the HAS department in charge of the cost-effectiveness evaluation during the year preceding the submission¹⁵. The company can present its project of analysis and discuss the methodological choices of their model in reference to HAS guideline on cost-effectiveness analysis (Haute Autorité de santé, 2012). HAS can guide the choice of comparators for example or suggest sensitivity analyses. After submission, HAS can also request additional information from the company during the 90-day efficiency evaluation phase. After receiving HAS's efficiency opinion, CEPS may also include in the price negotiation with the company, a request for a complementary study documenting the parameters subject to uncertainty. Such requests may be based on the value of information studies (Siebert, Rochau et Claxton, 2013 ; Steuten et al., 2013 ; Tuffaha, Gordon et Scuffham, 2014), but to our knowledge, no study of this type has been proposed in the French context or even of anti-diabetic drugs. The results of the post marketing study will then be used for the reimbursement renewal, which happens no later than 5 years after the first reimbursement decision. This new evaluation situation should enhance the quality of the companies' cost-effectiveness studies and lower uncertainty on cost-effectiveness ratios. Furthermore, CEPS can, and often does, base the price negotiation on different types of pay-for-performance agreements: in the price-volume agreement, the price is determined by the volume of drugs reimbursed, in association with the size of the population likely to be treated. In the risk-sharing agreement, if the company claims a price on the basis of some reduction in health care expenditure due to its product (a treatment that would reduce the need for co-medications for example), the agreement can stipulate

¹⁵ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precoc

that the company will have to reimburse part of the value of the benefit that was expected but is not observed. In such cases, the company can be asked to reimburse the excessive expense of social insurance or see the price of its product reduced as a consequence of the agreement (Comité économique des produits de santé, 2013).

All this illustrates how cost-effectiveness evaluation contributes to better informed decisions by reducing uncertainty, despite model biases. The evaluation process is all the more useful in that it includes several stages of discussion between the company and the health authority. In the case of type-2 diabetes, if this legal requirement for HAS efficiency evidence had been in place earlier, companies could have been requested to produce additional sensitivity analyses and further research on utility associated with side effects of the products. More generally, the efficiency opinion would have supported the need for a common diabetes model.

V : Conclusion

The production of good quality cost-effectiveness studies relies heavily on the availability of relevant data and adequate modeling strategies. In the field of type-2 diabetes, because of its natural history, and especially because of the time horizon of appearance of the first clinical signs of the disease, we cannot expect pharmaceutical companies to provide all long-term relevant data. Only a large-scale project could give the answer to the central and still pending question of the nature of the relation between identified risk factors (smoking habits, hypertension, hypercholesterolemia, hyperglycemia, diet, physical activity, etc.) and relevant clinical endpoints of cardiovascular and micro-vascular events.

Given the number of patients already suffering from the disease and the burden of the disease on European countries, such a project would deserve European-level support; all the more that marketing authorization is increasingly determined at the European level and constrains national payers' choices.

Currently, the lack of data on the cardiovascular consequences of diabetes leads to inadequately documented pricing and reimbursement decisions. The inability of HTA agencies to influence research and development as well as data collection may lead to a great volume of poorly informative literature, as has been the case with the vast majority of the more than 1,500 articles published between 2008 and 2014. All this makes a case for public intervention into research and development guidance. The HAS mechanism of co-construction of efficiency assessment can be considered as a step forward. Involving the pharmaceutical company at various stages of the evaluation process indicates the will not only to inform price negotiations, but also to contribute to improving the modeling framework.

It nevertheless remains that pricing and reimbursement decisions cannot but rest on models that are mostly based on pre-launch data, collected on small numbers of patients compared to the post-launch usage: data collection is often “work in progress”. In contrast, post-reimbursement evaluation would also be extremely valuable and informative. “Prospective” HTA used for pricing and reimbursement has acquired legal status in several countries. “Retrospective” HTA would be the next logical step in the evaluation process, which would require precise definition of the corresponding mission for HTA agencies.

Partie IV : What added value from cost-effectiveness analysis in France? The case of new drugs against Hepatitis C Virus

Valérie Clément, Véronique Raimond. Document de travail

Présentation de l'étude

Cette deuxième étude part du constat de l'article précédent selon lequel, pour minimiser le risque de détournement de l'outil de régulation qu'est le calcul économique dans un sens favorable à l'industriel, le régulateur doit pouvoir observer voire contrôler les choix méthodologiques réalisés par le modélisateur.

Le critère d'efficience entre dans les déterminants du prix des médicaments remboursables en France depuis 2013. La réglementation prévoit que la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP) rend des avis sur l'efficience des médicaments à destination du Comité économique des produits de santé (CEPS).

L'étude analyse la mise en œuvre de cette disposition à travers l'expérience des trois premiers traitements de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) évalués selon ce processus en 2014 et 2015. L'objectif de l'étude est de comparer les informations produites par ces trois avis d'efficience par rapport à deux autres sources d'information : d'une part, l'information dont aurait disposé le décideur sans les avis d'efficience, c'est-à-dire les avis de la Commission de la transparence, définissant notamment l'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui est l'un des déterminants du prix du médicament depuis 1999 ; et, d'autre part, une information que le décideur aurait pu rechercher pour documenter l'efficience, c'est-à-dire la littérature établissant un ratio différentiel coût-résultat des traitements évalués, et publiée au moment de la décision.

L'étude analyse les trois avis d'efficience pour identifier les informations pertinentes pour le décideur produites par ces avis. Ces résultats sont ensuite confrontés aux avis de la Commission de la transparence et aux articles publiés dans la littérature, pour analyser si les mêmes informations auraient été portées à la connaissance du décideur sans les avis d'efficience.

L'étude conclut que les avis d'efficience apportent une information supplémentaire par rapport aux avis de la Commission de la transparence, en matière de coût, ce qui est attendu, mais également en matière de résultat de santé. Le processus de modélisation met en effet en évidence les sources d'incertitude sur la projection à long terme des résultats de santé des résultats observés à court terme sur des critères de jugement intermédiaires. La modélisation permet d'alerter le décideur sur le risque de ne pas observer, dans la prise en charge effective des patients, les résultats attendus d'après les essais cliniques, et permet en partie de quantifier l'impact économique de cette incertitude. De cette façon, elle peut servir de support à des contrats de partage de risque entre régulateur et industriel pour lier le prix d'un médicament à l'observation en pratique courante des bénéfices de santé revendiqués sur la base des essais cliniques. Ces contrats de partage de risque sont

d'autant plus pertinents dans le contexte français que l'inscription au remboursement prévoit une réévaluation quinquennale des médicaments et que la politique conventionnelle s'inscrit dans le temps, avec des réévaluations périodiques des engagements pris lors du remboursement initial. Ces contrats peuvent en outre être mobilisés pour accompagner le décideur dans son objectif de respect de la contrainte budgétaire. L'évaluation des traitements de l'infection à VHC a en effet contribué à mettre l'accent sur la prise en compte de l'impact budgétaire dans les évaluations économiques (Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament, 2015).

Par rapport à la littérature publiée, l'étude met en évidence l'hétérogénéité élevée des choix méthodologiques observés dans les études. De ce point de vue, il apparaît que la possibilité d'agir sur les choix méthodologiques dans l'élaboration des avis d'efficacité permet de mieux orienter l'analyse réalisée dans la perspective pertinente pour le décideur. Cette orientation passe par la définition de choix méthodologiques généraux (Haute Autorité de santé, 2011, 2016), ou par la demande d'analyses spécifiques au produit évalué au cours de l'échange technique qui a lieu pendant l'instruction du dossier d'efficacité. La phase contradictoire à l'issue de la validation de l'avis d'efficacité permet également à l'industriel de faire valoir ses observations sur l'analyse faite de son évaluation et limite le risque d'une instrumentalisation de la modélisation par le décideur.

L'étude s'intéresse également à la spécificité française de confier l'évaluation médicale et l'évaluation économique à deux instances distinctes. L'expérience des traitements contre l'infection à VHC met en évidence une complémentarité des deux évaluations. Celles-ci pourraient être regroupées dans la mesure où l'évaluation économique est principalement alimentée par l'évaluation clinique documentée dans les avis de la Commission de la transparence. Cette double évaluation ouvre cependant la possibilité, au moins théorique, d'aboutir à des recommandations discordantes entre deux déterminants du prix, l'ASMR d'une part, et l'efficacité, d'autre part¹⁶. Pour concilier ces deux indicateurs de l'évaluation, le décideur pourrait être amené à se référer à des seuils d'efficacité différents selon le niveau d'ASMR, ce qui revient à accorder une valeur différente à un QALY selon que celui-ci provient d'un traitement s'étant vu reconnaître un bénéfice thérapeutique plus ou moins important. Cette option n'est pas en soi illégitime puisqu'elle peut refléter des préférences du décideur extérieures aux considérations prises en compte dans le calcul économique. Il peut s'agir par exemple de tenir compte du fait que le bénéfice thérapeutique provient essentiellement de la survie, ce qui peut conduire la Commission de la transparence à accorder une ASMR élevée de niveau I ou II, plutôt que de la qualité de vie, alternative que ne distingue pas le calcul économique

¹⁶ En particulier si un produit se voit reconnaître un bénéfice thérapeutique élevé, ce qui le rend *a priori* éligible à un niveau de prix comparable aux prix européens et qu'à ce niveau de prix, le médicament produit un ratio différentiel coût-résultat suffisamment élevé pour être considéré comme excessif par le plus grand nombre.

tel qu'il est mis en œuvre. Elle interpelle cependant l'observateur sur la transparence des critères de priorisation dans la décision publique.

Dans la partie V, la troisième étude se propose d'explorer davantage la question des motivations du décideur en analysant un choix de stratégie thérapeutique dans une situation d'indifférence entre deux stratégies sur le critère d'efficacité.

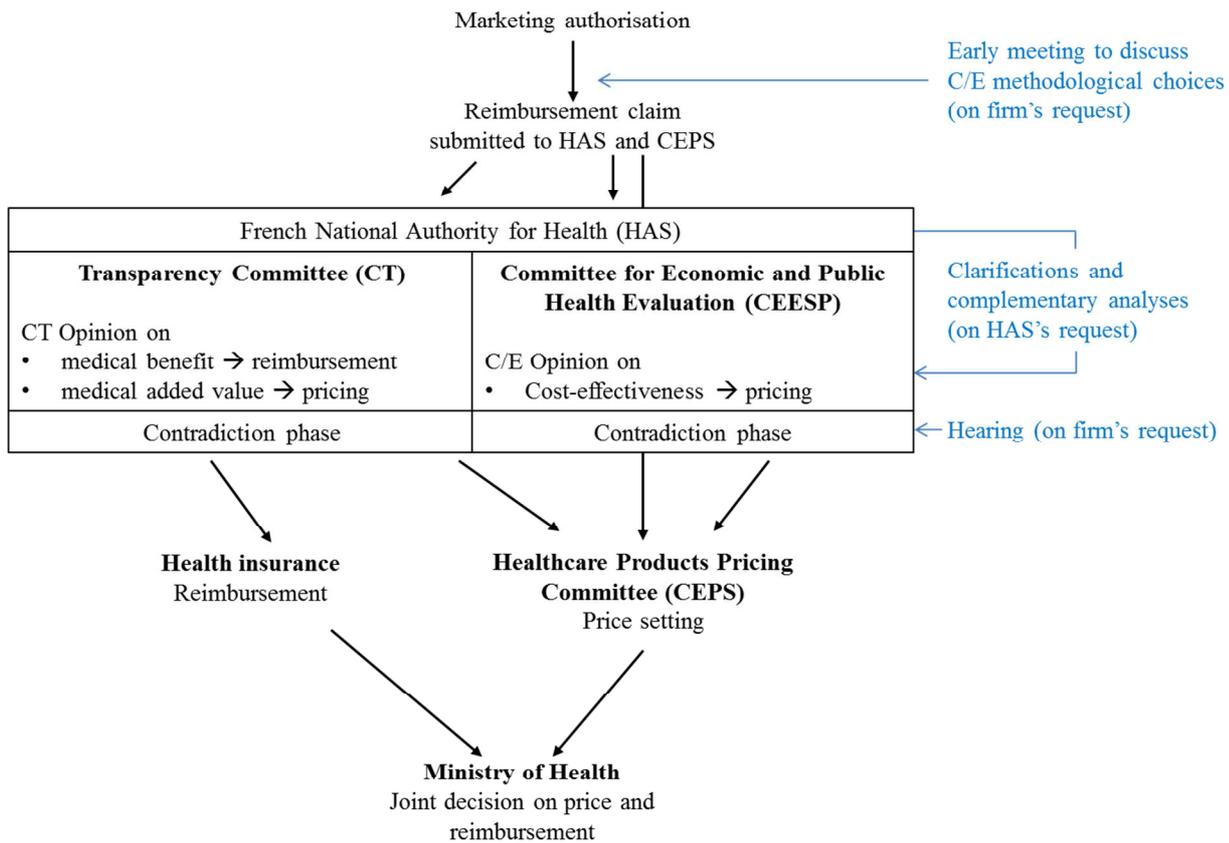
I : Introduction

Economic evaluation of health interventions has developed for 20 years in almost all OECD countries (Drummond, 2013). Methods used by the national agencies are relatively homogeneous, favouring the cost-effectiveness analysis (CEA) through the calculation of an incremental cost-utility ratio (ICUR) in cost per quality-adjusted life year (QALY). However, specificities remain in the integration of cost-effectiveness (C/E) into the decision-making process for drugs pricing and reimbursement (Paris et Belloni, 2013).

France lately adopted C/E as a formal criterion for pricing innovative drugs: since October 2013, pharmaceutical companies are requested to submit a CEA to the French Health Authority (*Haute Autorité de santé*, HAS) when claiming for the reimbursement of a drug expected to provide a medical benefit and have a significant impact on expenses (France, 2012). French process to include C/E is remarkable at least for two reasons. First, the evaluative process carried out within HAS is made by two separate committees examining two different dossiers submitted by the pharmaceutical company and results in two separate Opinions. The Committee for Economic and Public Health Evaluation (*Commission d'évaluation économique et de santé publique*, CEESP) is in charge of reviewing the C/E dossier and in the same timeframe the clinical evaluation is performed independently by the Transparency Committee (*Commission de la Transparence*, CT). Second, C/E Opinions have been added on to CT Opinions to inform drugs price setting and regulation but played no role in listing decisions. The process organises several opportunities to discuss the CEA as illustrated in Figure 4.

Regulatory process

Firms – HAS interactions



C/E: cost-effectiveness; CEPS: Healthcare Products Pricing Committee; CT: Transparency Committee; HAS: French National Authority for Health.

Figure 4 Price and Reimbursement Process in France

The clinical dossier submitted by the pharmaceutical company includes a detailed presentation of available clinical evidence of efficacy and adverse events. The CT Opinion concludes its evaluation by rating the drug in terms of its (i) actual clinical benefit (*Service médical rendu*, SMR) and (ii) clinical added value (*Amélioration du service médical rendu*, ASMR) in comparison to alternative strategies. The SMR can be substantial, moderate, low or insufficient, whereas the ASMR can be major (I), substantial (II), moderate (III), minor (IV) or absent (V) for a product providing no improvement.

The C/E dossier includes economic evidence ranging from the determination of the efficiency frontier to the management of uncertainty. The CEESP assesses its reliability and its methodological consistency in reference to the HAS guidelines for Economic Evaluation (Haute Autorité de santé, 2012). The C/E Opinion concludes this critical assessment by rating the limits of the C/E dossier (namely 'réserve') in a four-level scale including none, mild, important or major (i.e. that invalidates the results). C/E Opinion also reports the ICUR, the uncertainty around the ICUR and provides general comments for the decision maker.

C/E Opinion is now taken into account in the price negotiation process along with the ASMR, the price of the product in four European reference markets (namely the UK, Germany, Spain and Italy) and the price of similar products. A drug with AMSR I to III is guaranteed European reference pricing except if its efficiency could not be assessed (*'réserve majeure'*).

Among the very first drugs subject to CEA since 2013 are the newest direct-acting antivirals (DAAs) against hepatitis C virus (HCV).

CEESP issued three C/E Opinions on new DAAs between October 2014 and February 2015, namely sofosbuvir (Sovaldi[®]) (Haute Autorité de santé, 2014a), simeprevir (Olysio[®]) (Haute Autorité de santé, 2014b) and daclatasvir (Daklinza[®]) (Haute Autorité de santé, 2015a). The corresponding pricing decisions were made within November 2014 (sofosbuvir) and May 2015 (simeprevir and daclatasvir). The corresponding CT Opinions were issued from May to December 2014 (Haute Autorité de santé, 2014c, 2014d, 2014e).

The arrival of DAAs is considered as a paradigm shift in the HCV treatment because of highly improved efficacy rates - 90% in some settings- with shorter treatment duration and fewer side effects than the existing strategies. However, the newest DAAs are dramatically more expensive than former treatments and the issue of making their cost sustainable for national health budgets has come to the forefront of regulation policies and public debates (Pho et Linas, 2014; Steinbrook et Redberg, 2014; 2014). In this setting that associates high unit prices and larger target population, the role and the impact of CEA have been criticized: for example Franken *et al.*, studying four European countries, show the limited impact of CEA in the decisions of funding drugs deemed not cost-effective and Van de Vooren *et al.* call for prioritising budget impact over C/E considerations (Franken et al., 2016; Vooren, Curto et Garattini, 2015). Thus, paradoxically, the first C/E Opinions issued in France have been concomitant with emerging debate on the actual usefulness of CEA in the regulation of innovative drugs. To date, the evaluation of integrating C/E in the French drug regulation remains rare (Jeantet, Destais et Lopez, 2014; Midy et al., 2015; Polton, 2015). Thus, it is worth analysing what can be learnt from the recent French experience of introducing C/E criterion so as to fuel this debate.

Taking new DAAs against HCV as a case study, the objective of the paper is to assess the value added by the C/E Opinions in terms of the information provided to support the pricing decisions. The question addressed could be expressed as straightforwardly as the following: was it worth adding C/E criterion in the French regulatory framework?

More precisely, the analysis aims at answering the following question: what specific information -if any- has been provided to the French regulator on the value of the treatments thanks to the C/E Opinions that was not available at the time the pricing decision was made? To answer the question, we compare the actual situation with C/E Opinions with a theoretical alternative without it. In this latter situation, decisions would have been mainly supported by CT Opinions. However, we also consider that, alternatively to C/E Opinions, the decision maker may have documented C/E criterion through published CEA.

The study considers 3 DAAs, namely sofosbuvir (Sovaldi[®]), simeprevir (Olysio[®]), and daclatasvir (Daklinza[®]) and compares the information on these treatments' value provided by three different sources: C/E Opinions, CT Opinions and published CEA; the latter were identified through a systematic review.

The document continues as follows: section 2 presents what data are included in the C/E and CT Opinions and details the criterion of the systematic review. The results presented in the third section show the specific contribution of the C/E Opinions in documenting the value of new DAAs. In light of these results, the last section discusses the changes induced by the introduction of CEA on the regulatory mechanisms of drug pricing, focusing on the possible complementarity between C/E and CT Opinions and the adaptation of the reimbursement schemes.

II : Materials and methods

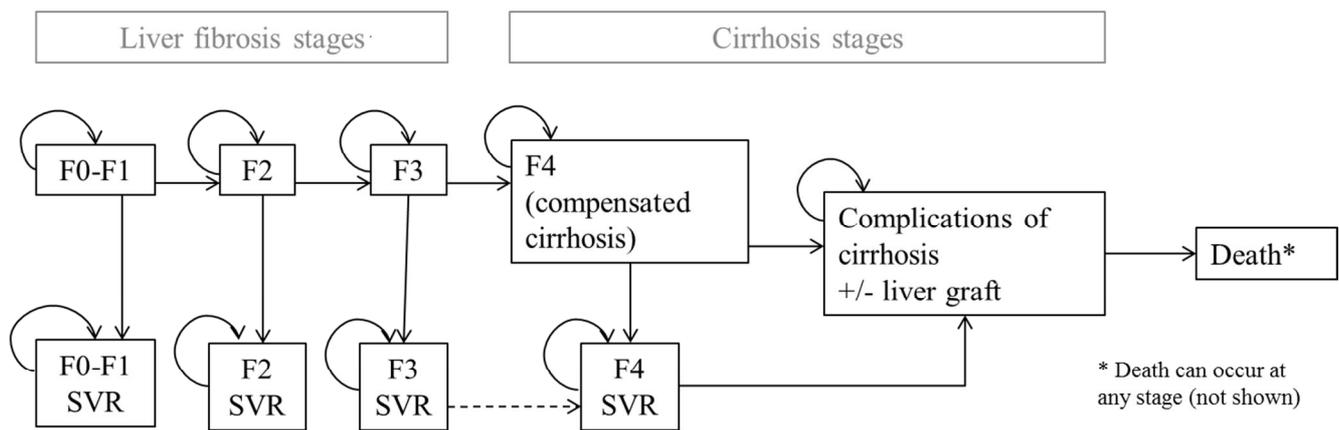
C/E Opinions highlighted the following results:

- Sofosbuvir ICUR varies from €5,866 to €75,518/QALY depending on genotype and interferon eligibility;
- Simeprevir ICUR varies from dominant to €18,127/QALY in genotype 1 depending on the stage of treatment;
- Daclatasvir ICUR varies from €14,660/QALY to dominated depending on genotype and interferon eligibility.

The corresponding CT Opinions acknowledged substantial-moderate clinical added value (ASMR II-III) for sofosbuvir and minor clinical added value (ASMR IV) for simeprevir and daclatasvir.

The systematic review searched Medline database for cost-utility analyses (CUA) of DAAs, in French and English, from January 2010 to May 2015. The literature search period was purposely stopped at the time the pricing decisions were made in order to ensure the comparability of the information provided by the three sources. Publications detailing a peer-reviewed original CUA expressed in cost per QALY of at least one new DAA were selected; undetailed congress abstracts were discarded. Studies were independently selected and discrepancies were analysed to reach final selection. Eighteen studies were eventually selected among which 13 included sofosbuvir, six simeprevir, four ledipasvir, one daclatasvir and two a new DAA as a hypothetical treatment. Ten studies were based in the US [18–27] and eight in Europe of which three in Italy [28–30], two in the UK (Cure, Guerra et Dusheiko, 2015 ; Westerhout et al., 2015), two in France (Deuffic-Burban et al., 2014 ; Leleu, Blachier et Rosa, 2015) and one in Spain (San Miguel et al., 2015). Countries, patients' characteristics, compared strategies, model characteristics, costs, and results were extracted (see appendices for detailed methods and results)¹⁷. Most models were built as shown in Figure 5.

¹⁷ See Annexe 4 Literature search strategy on cost-effectiveness analyses of Hepatitis C virus treatments;
Annexe 5 Flow-chart of the literature ;
Annexe 6 Synthesis of the literature review on cost-effectiveness analyses of HCV treatments.



SVR: sustained virological response.

F0 to F4 represents liver disease progression according to Metavir score. The dotted line shows the main discrepancy among models.

Figure 5 Generic model of HCV-related liver disease and treatment effect

C/E Opinions on new DAAs issued by the CEESP were first screened to identify what variables or key issues in the economic modelling were expected to impact significantly on the efficiency and consequently on the pricing of the treatment. The analysis then searches whether these issues were handled either by the CT Opinions or by the published CUA.

III : Results

Four issues turned out to be of pivotal importance in the determination of the value of the treatments in C/E Opinions: the uncertainty around the efficacy rates of new DAAs; the assumptions on the disease progression, the level of fibrosis at treatment initiation and the cost of the treatments. Table 1 synthesises the content of each issue and describes if and how these issues were handled by the other sources of information available to the decision maker namely the CT Opinions or the published CUA.

Table 1 Synthesis of the information provided by each source on the four issues

Issue	C/E Opinions	CT Opinions	CUA publications
Sensitivity to Sustained Virological Response (SVR) rates Simulation models on HCV drugs are all fed with clinical data documenting the SVR, a predictive outcome used as a surrogate endpoint for liver disease complications.	SVR rates were mainly based on phase II clinical trials including a limited number of patients. Thus, strong emphasis is put on uncertainty handling but C/E dossiers provided limited or unsuitable sensitivity analyses around the SVR rate. Even within limited range variation, ICUR is found highly sensitive to the SVR rate simulated: in genotype 1 naïve patients, a 2% reduction of daclatasvir SVR rate led to an increase of ICUR from 13 to 43% depending on fibrosis stage (Haute Autorité de santé, 2015a); the variation of simeprevir SVR rate within confidence interval at 95% level modifies the ICUR from €11,336 to €29,731 (<i>vs.</i> €14 682/QALY in base case) (Haute Autorité de santé, 2014b).	When available in CT Opinions, SVR rate appears higher for patients in earlier stages of the disease: one Opinion (sofosbuvir) acknowledges the limited data in cirrhotic patients; two Opinions (simeprevir and daclatasvir) state that interferon-free strategy should be limited to patients that need urgent treatment and cannot be treated with interferon as they were only evaluated in phase II trials.	The published studies also rest on limited evidence. Regarding sofosbuvir, five studies only source all SVR rates from complete publications (Deuffic-Burban et al., 2014 ; Linas et al., 2015 ; Liu et al., 2014 ; Petta et al., 2014 ; Vitale et al., 2015), while eight studies source at least one SVR rate from an abstract or a press release; all studies source at least one SVR rate from a non-comparative clinical study. Regarding simeprevir, daclatasvir and ledipasvir, one study refers to an original meta-analysis (Westerhout et al., 2015); all other studies compute at least one SVR rate from an abstract or a press release. Among the 18 studies, two do not vary the SVR rate in the deterministic sensitivity analysis (San Miguel et al., 2015 ; Vitale et al., 2015); 4 do not report the variation range of the SVR rate or the impact on the ICUR (Cure et al., 2015 ; Cure, Guerra et Dusheiko, 2015 ; Leleu, Blachier et Rosa, 2015 ; Linas et al., 2015). Among the 12 studies detailing the analysis, with an SVR variation ranging from 1% to 30%, the cost-effective treatment is not cost-effective any more in the sensitivity analysis in eight studies (Deuffic-Burban et al., 2014 ; Hagan et al., 2013 ; Hagan, Sulkowski et Schinazi, 2014 ; Liu et al., 2014 ; Najafzadeh et al., 2015 ; Petta et al., 2014 ; Rein et al., 2015 ; Younossi et al., 2014).
Assumptions on Disease Progression Assessing the impact of HCV treatments on the patient lifetime requires modelling the clinical progression of the disease beyond SVR, either towards advanced liver disease or towards lower liver fibrosis stages, in proportions that are rarely explored (Cardoso et al., 2010 ; Dhumeaux et al., 2014).	The C/E Opinions stress the need to take into account the level of fibrosis and the known risk factors, e.g. alcohol consumption, for modelling liver disease progression after SVR, and consider the absence of liver disease progression after SVR at cirrhosis stage as a bias favouring the most efficient treatment in the comparison. One dossier (sofosbuvir) did not model any disease progression after reaching SVR, whatever the stage of the disease, whereas the two others (simeprevir and daclatasvir) simulated a slower progression from cirrhosis to hepatocellular carcinoma or decompensated cirrhosis after SVR and no progression in F0-F3. The simulation of an annual progression from F3 to cirrhosis after SVR of 0.0054 <i>vs.</i> 0 in base case in genotype 1 naïve patients changed the outcomes of sofosbuvir + simeprevir from respectively 10.31 to 10.25 QALYs and from €71,697 to €69,893.	CT Opinions present short-term biological data, i.e. SVR at 12 weeks. CT Opinions acknowledge that clinical outcomes are poorly documented (simeprevir, page 37) or that the potential impact of treatment on clinical output cannot be quantified (simeprevir, page 37 and daclatasvir, page 33).	The literature review identifies three types of models: i) patients with SVR do not progress in the liver disease (Cure et al., 2015 ; Cure, Guerra et Dusheiko, 2015 ; Leleu, Blachier et Rosa, 2015 ; Najafzadeh et al., 2015 ; Saab et al., 2014); ii) patients reaching SVR continue to progress, usually at a lower path, from cirrhosis (Chhatwal et al., 2015; Deuffic-Burban et al., 2014 ; Petta et al., 2014 ; Rein et al., 2015 ; San Miguel et al., 2015 ; Westerhout et al., 2015) or from F3 (Hagan et al., 2013 ; Hagan, Sulkowski et Schinazi, 2014 ; Younossi et al., 2014, 2015); iii) patients with SVR do not progress but are applied a lower liver-related mortality rate compared to infected patients to capture the benefit of SVR (Linas et al., 2015 ; Liu et al., 2014). Six studies analyse how modelling disease progression after SVR impacts the results. This parameter is the most influent one in the deterministic sensitivity analysis in one study (Chhatwal et al., 2015); it modifies the ICUR from €137,500 to €324,700/QALY for genotype 1 naïve patients at F3 stage and from 30,200 to €42,100/QALY for patients with cirrhosis (Deuffic-Burban et al., 2014) or it has a significant but lower impact (Rein et al., 2015 ; Westerhout et al., 2015).

Issue	C/E Opinions	CT Opinions	CUA publications
Stage of Treatment Initiation	<p>The CEESP rejected analyses based on average ICUR over all fibrosis stages presented in the C/E dossiers for two reasons: i) the comparators varied by fibrosis stage, namely no active treatment in F0-F1 and active treatment from F2 (AFEF Association Française pour l'étude du foie, 2011 ; Dhumeaux et al., 2014 ; European Association for the Study of the Liver, 2011); ii) an average ICUR would hide heterogeneous stages-dependent ICUR. Indeed in the C/E dossiers, F0-F3 patients are equally cured and do not develop liver disease after SVR; utility scores are comparable before and after SVR. Thus, because only a fraction of F0 patients eventually develops a liver disease, a strategy treating patients at F0 is costlier, equally efficient and thus less cost-effective compared to a strategy where only patients \geq F2 are treated. Analyses taking into account the fibrosis stage have been requested to the pharmaceutical company by the CEESP during the dossier instruction but were not systematically provided.</p>	<p>CT Opinions do not separate patients in F0-F3 stages in the presentation of clinical data because protocols did not define such subgroup analysis. However, CT recommends postponing the treatment of patients in F0-F1 due to the slow evolution of the disease and the expectation of future treatments that may modify therapeutic strategies.</p>	<p>In the literature, two studies only specifically compare treatment initiation at different stages (Deuffic-Burban et al., 2014 ; Younossi et al., 2014) whereas four studies did not differentiate between the fibrosis stage in any analysis (Cure et al., 2015 ; Cure, Guerra et Dusheiko, 2015 ; Hagan et al., 2013 ; Westerhout et al., 2015). The most usual distinction made in the reference analysis is the one between cirrhotic and non-cirrhotic patients (Chhatwal et al., 2015 ; Linas et al., 2015 ; Petta et al., 2014 ; Saab et al., 2014 ; Younossi et al., 2015).</p> <p>Treating naïve cirrhotic patients appears more cost-effective than non-cirrhotic patients (Chhatwal et al., 2015 ; Linas et al., 2015 ; Younossi et al., 2015), or the result varies among comparators (Petta et al., 2014 ; Saab et al., 2014). Results regarding experienced patients are mitigated. In all studies, treating all patients is more costly and provides more QALYs than treating patients in later stages; however, results vary widely among studies as it is considered cost-effective with an ICUR of \$15,709/QALY in reference to a “commonly used” \$50,000 threshold (Younossi et al., 2014) and not cost-effective with ICURs of \$103,500/QALY and \$321,300/QALY in reference to an undocumented €100,000 threshold) (Deuffic-Burban et al., 2014).</p> <p>Among the eight studies that model initiation of treatment at different stages, ICUR is sensitive to the initiation stage in all but one (Hagan et al., 2013). ICUR is always higher in earlier stages; for instance, it rises from 14,159 at cirrhosis to \$51,344/QALY in F0 (Liu et al., 2014). Five studies explicitly suggest considering the fibrosis stage in the treatment choice or prioritisation (Chhatwal et al., 2015 ; Deuffic-Burban et al., 2014 ; Linas et al., 2015 ; Petta et al., 2014 ; Younossi et al., 2014).</p>

Issue	C/E Opinions	CT Opinions	CUA publications
CEA as a Basis for Price Negotiation	Considering the role of C/E Opinion in the pricing decision, HAS guidelines request that at least three different levels of price ranging from 50% to 120% of the price claimed, are simulated in scenarios analyses *. In all the dossiers submitted, the C/E Opinions raise issues on drug cost variation: the impact of the price variation on the ICUR has not been quantified (sofosbuvir); the price variation was limited to a +/-10% range from the initial price (simeprevir); the analysis incorporated the pharmaceutical company pricing strategy, namely a flat price whatever the treatment duration is (daclatasvir). Prices which were eventually negotiated had not been simulated in the evaluations, i.e. €488.095/tablet for sofosbuvir (i.e. €41,000 for a 12-week treatment)(Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014), €303.571/tablet for daclatasvir and €250.000/tablet for simeprevir (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015). These prices vary from -26% -45% from the prices initially claimed by the pharmaceutical companies and used in reference analyses.	CT Opinions do not mention any data related to price or cost of treatment in accordance with their scope.	Published CEA show large variation in the drugs price used. For example, the 12 weeks cost of sofosbuvir varies from \$35,000, a price sourced from the pharmaceutical company (Cure, Guerra et Dusheiko, 2015) to \$84,000, from a press release (Chhatwal et al., 2015 ; Linas et al., 2015 ; Najafzadeh et al., 2015 ; Rein et al., 2015 ; Saab et al., 2014 ; Younossi et al., 2015). The price was varied in simulations in all but four studies (Chhatwal et al., 2015 ; Hagan, Sulkowski et Schinazi, 2014 ; Saab et al., 2014 ; Westerhout et al., 2015), with a variation range between -20% and -90% below the initial price and between 0 and +50% above it. The price variation significantly impacts the results in all but three studies (Cure et al., 2015 ; Cure, Guerra et Dusheiko, 2015 ; Younossi et al., 2014). Simulations were performed to define the price that would bring the ICUR to a pre-defined C/E threshold (Najafzadeh et al., 2015 ; Rein et al., 2015 ; Vitale et al., 2015), to anticipate the expected price decrease (San Miguel et al., 2015) or to argue for a price cut or the targeting of the population to be treated (Deuffic-Burban et al., 2014 ; Linas et al., 2015 ; Liu et al., 2014 ; Vitale et al., 2015).

* Three prices are requested in order to extrapolate the ICUR for any price level. As the price claimed is considered confidential, letting the pharmaceutical company choose the price levels allows publishing the link between price and ICUR without revealing the claimed price.

C/E: cost-effectiveness; CEESP: Committee for Economic and Public Health Evaluation; CT Opinion: opinion of the Transparency Committee; CUA: cost-utility analysis; HAS: French National Authority for Health; HCV: hepatitis C virus; ICUR: incremental cost-utility ratio; QALY: quality-adjusted life year; SVR: sustained virological response; vs.: versus.

The analysis shows that the C/E criterion does contribute to enhancing the information of the French regulator on the value of innovative drugs. Regarding HCV treatments, the specific information provided by the C/E Opinions related to the following issues:

- A contrasting result between a higher efficacy (higher SVR rate) documented through CT Opinions but a lower cost-effectiveness (higher ICUR) documented through C/E Opinions in early stages of the disease compared to more advanced stages. This result was barely analysed in the published literature while it could lead to a reimbursement restriction or price negotiation depending on the stage of the disease. Indeed reimbursement was temporarily limited in France to more advanced patients in 2014 and 2015.
- C/E Opinions systematically investigate how variation in the SVR rate impact on the ICUR, while only a few published studies acknowledge the risk to observe less favourable results in current practice.
- C/E Opinions raise awareness about the gap between SVR and disease cure regarding the health care cost avoided by new DAAs and insist on the importance of modelling the disease progression beyond SVR.

IV : Discussion

French Health authorities recently made the choice request CEA from pharmaceutical companies when claiming for drug reimbursement. In this context, the primary objective of the study was to evaluate whether and how C/E Opinions inform pricing decisions, taking new DAAs against HCV as an example.

The results confirm previous findings of models used to estimate C/E revealing lacking data and sources of uncertainty that may deeply impair the decision-making process if not acknowledged (Raimond, Josselin et Rochaix, 2014).

The procedure for developing C/E opinions contributes to the added value of C/E. First, the regulatory evaluation timeframe makes C/E Opinions available sooner than most of the published studies. For example, when the first pricing and reimbursement decision was made (sofosbuvir, in November 2014), only nine published studies were available in the literature. Second, C/E Opinions benefit from periodical meetings between the pharmaceutical company and HAS before and during the assessment in order to specify the required analyses, which helps to tailor CUA to the decision-maker needs. Typical examples of such *ad hoc* analyses have been adding a comparator, a sub-group analysis or a sensitivity analysis on a specific parameter.

A) Policy Implications

Four years after the formal implementation of health economic evaluation in the French drug price regulation process, three perspectives for evolution can be drawn. While the first one relates to a peculiar feature of the integration of the C/E criterion into the regulation process in France, the remaining two echo actual issues faced by regulatory bodies regarding the role and the impact of the health economic evaluation well beyond the French specific context.

A distinctive feature of the French system of regulating innovative drugs is the dual approach for assessing the value added by the drugs through the cost per QALY gained and the ASMR ranking. The coexistence of two committees (CEESP and CT) issuing two different opinions reflecting two assessment criteria is debated and the need to converge toward the adoption of a single opinion has been underlined by recent public reports (Jeantet, Destais et Lopez, 2014 ; Polton, 2015).

Drummond *et al.* provide valuable insight to document the question of the relation between the two criteria using case studies relating to anticancer drug decisions in the UK and in France *before* the formal introduction of economic evaluation (Drummond et al., 2014). The paper shows that the assessments of the value added by cancer drugs whether by economic evaluation in the UK or by the ASMR ratings in France are correlated in the sense that a superior ASMR score was associated with higher QALYs gained.

As a matter of fact, our study shows the consistency and the complementarity between the two criteria on one outcome: both opinions supported the relevance of defining a target subpopulation and treating as a priority patients in a more advanced stage of the disease: CT Opinions justified the choice toward patients in urgent needs as a precaution in a fast-changing world, as several other treatments that may turn out better were expected in a short delay. C/E Opinions acknowledged a better C/E (i.e. lower ICUR) in the same patients' population.

Nevertheless, as soon as the two criteria now have to be fed together into the decision-making process of drug pricing, the question of their compatibility arises. Especially in the case in which a drug provides a large clinical benefit entitled to a high price that leads to a high ICUR. To take into account all price determinants, the decision maker may refer to different C/E thresholds depending on the ASMR levels. From the perspective of healthcare priority settings, such a choice would mean valuing differently the QALY depending on the nature of the health gain. The latter is prone to introduce considerations related to the severity of the disease or to the line of treatment considered, and more generally to the repartition between the quality of life and life expectancy within QALYs gained in a break with the standard principle of CUA (Drummond et al., 2005 ; Gold, 1996). The problem is not so much the perspective of using different thresholds for the acceptable value of a QALY but the fact that considerations for the prioritisation are not clearly spelt out and could impede the transparency of the process of prioritisation (Dolan et al., 2005).

The uncertainty about the value of the drug the decision-maker faces at the time of the decision remains important although it has been reduced by the addition of the C/E criteria. In this respect, the provision of formal periodic re-evaluation has become a cornerstone of the drug (pricing and reimbursement) regulation procedure as emphasised by Sandmann *et al.* (Sandmann et al., 2013). In the French setting, such a requirement was already applied for clinical evaluation and it has been extended to health economic evaluation since C/E entered the regulatory process. Reassessment occurs five years after the drug has been approved and it

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 96 -

is expected that the dossiers rest on real-world data on costs and effectiveness of the technology and allow evaluating utilisation in routine clinical practice. It is worth noting that it falls within the remit of the two committees to stipulate what information has to be gathered during the period following the entry and what study is expected so as to inform the re-evaluation and to document the actual level of innovation or the actual value of health gains.

This element of the regulatory process paves the way for the implementation and the development of health outcomes-based reimbursement schemes in the French setting and more specifically to Coverage with Evidence Development (CED) schemes (Carlson et al., 2010). The latter is specifically aiming at addressing the uncertainty on the value of the drug through the collection of clinical data or measures of intermediate endpoints related to patient quality or quantity of life and of C/E evidence in long-term real-world clinical setting (Klemp et al., 2011 ; Trueman, Grainger et Downs, 2010). CED schemes differ from other traditional coverage tools in the extent that the primary concern they are dealing with is uncertainty brought by clinical or C/E outcomes and not by financial concerns related to budget impact (Adamski et al., 2010). Hence, supporting such outcome-based schemes the addition of the C/E criteria contributes to enriching the arsenal of tools at the disposal of the regulatory authorities in France which rests mostly on mechanisms designed to manage the budget impact of the drug coverage decisions like price-volume agreements or rebates arrangements.

The emphasis on financial budgeting was confirmed by the recent Framework Agreement between the Healthcare products pricing Committee (*Comité Economique des produits de santé*, CEPS) (*Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament*, 2015) and the pharmaceutical companies' representatives that contains a provision according to which budget impact analysis will henceforth be systematically conducted to complement CEA in the dossiers filed by the pharmaceutical companies, when the expected revenues in the second year of sales exceed 50M€ (*Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament*, 2015 ; Haute Autorité de santé, 2016). Regarding new DAAs, the French Ministry of Health has taken further the financial-based scheme regulation approach with the unusual decision of capping the overall yearly social security expenses for funding hepatitis C drugs and taxing the industry on the revenue exceeding the cap (France. Code de la sécurité sociale, 2016b). Budgetary sustainability of innovative drugs expenses has come to the forefront of policy objectives because of high prices combined with a large target population, as illustrated by HCV drugs. In this context, the usefulness of health economic evaluation from the health authority viewpoint has been

questioned. In a study devoted to the first generation of DAAs in the HCV treatment, Van de Vooren *et al.* argued for prioritising real financial budgeting over efficiency considerations and called for a block contract between the industry and the regulator where the main decision from the latter would be to define what subgroup to treat; the global budget being estimated from the cost savings provided by the new drugs (Vooren, Curto et Garattini, 2015). As relevant as it is, this pricing proposal sounds like a step backward in the French setting where C/E criterion was discarded from the pricing regulation process until recently and the present analysis show that health economic evaluation remains a necessary step to implement this pricing proposal because the ICUR provides pivotal information on the trade-off between who should be treated and the expected health care costs avoided. Furthermore, the way to take into consideration budget impact analysis without rejecting CEA has been advocated through the assessment of the opportunity cost of a CEA-based decision (Claxton et al., 2015 ; Sculpher, Claxton et Pearson, 2017).

B) Limitations

Two main limitations should be acknowledged. First, the analysis is based on three drugs pertaining to the same specific clinical domain (HCV) and therefore could not be considered as representative of the dossiers submitted to the CEESP. Nevertheless, major regulatory issues were at stake with new DAAs against HCV which makes this case study particularly relevant to analyse the value added by CEA. Second, the analysis cannot quantify the impact of C/E Opinion on the price actually paid for the drug because it is well known that the public facial price of the drug does not match up to its actual price as different rebates or deals with the regulator are not disclosed. In addition, it is worth mentioning that pricing not only rests on C/E criteria and the other price's determinants should be taken into account in evaluating the impact of C/E on price regulation.

V : Conclusion

France has introduced the criterion of the cost per QALYs gained in the pricing procedure of innovative drugs since 2013. Taking the new DAAs against HCV as a case study, the analysis shows that the use of CEA does enhance the information available on the value of the treatments. Despite methods homogeneity, country-specific features remain to explain the importance and the usefulness of CEA in the regulation of innovative products.

Partie V : Ethics evaluation revealing the decision motives: a case of neonatal screening

Véronique Raimond, Cléa Sambuc, Leslie Pibouleau. Document de travail

Présentation de l'étude

L'étude analyse rétrospectivement l'évaluation d'un programme de santé publique, le dépistage néonatal de la mucoviscidose, pour mettre en évidence l'intérêt d'évaluations complémentaires à l'évaluation économique, en particulier lorsque celle-ci n'est pas conclusive. Le cas analysé ne porte pas sur l'évaluation du médicament. Néanmoins, les enjeux associés à l'évaluation d'un programme de santé publique, impliquant un évaluateur externe au programme et plusieurs parties prenantes aux objectifs divergents, peuvent être transposés à la régulation du médicament. Ces deux champs d'évaluation conduisent à s'interroger d'une part, sur la définition des objectifs poursuivis par l'intervention évaluée et, d'autre part, sur le rôle dévolu au producteur de l'intervention, au décideur et à l'évaluateur extérieur à l'intervention et à la décision.

L'étude part du constat initial que le dépistage néonatal de la mucoviscidose présente des performances de dépistage satisfaisantes, des coûts acceptables mais produit fortuitement des résultats soulevant des interrogations éthiques : 1) en révélant pour certains nouveau-nés un statut de porteur sain de la maladie sans bénéfice direct pour le nouveau-né et sans avoir spécifiquement recueilli le consentement des parents sur l'obtention de ce résultat ; 2) en identifiant des nouveau-nés pour lesquels le diagnostic de la maladie est incertain (ces diagnostics sont qualifiés de formes « frontières ») et pour lesquels le rapport bénéfice-risque du dépistage n'est pas établi. Le développement d'un nouveau test de dépistage biologique, qui permettrait d'éviter le recours au dépistage génétique et donc la production de ces résultats conduit la HAS à réévaluer le programme de dépistage.

La méthode consiste à comparer des stratégies avec ou sans test génétique sur un critère principal d'efficacité défini par le nombre de vrai-positifs dépistés et le coût de la stratégie, et sur des critères secondaires associés aux enjeux éthiques identifiés : le nombre d'hétérozygotes identifiés, le nombre de nouveau-nés atteints de forme frontière de la maladie et le nombre de cas faux-positifs du dépistage, correspondant à des nouveau-nés convoqués pour réaliser un test de la sueur qui s'avère négatif. L'évaluation économique met en évidence deux stratégies non dominées et équivalentes en termes d'efficacité et de coûts sur le critère de jugement principal, l'une avec et l'autre sans test génétique ; la stratégie actuelle de dépistage est dominée. Les deux stratégies non dominées se distinguent significativement sur deux critères de jugement secondaires. La stratégie génétique maintient un dépistage fortuit de nouveau-nés hétérozygotes ($n = 119$, vs 240 dans la stratégie actuelle), aboutit à un nombre

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 101 -

relativement faible de cas faux-positifs (n = 119) et présente le risque, non significatif, d'un plus grand nombre de cas faux-négatifs ; la stratégie biologique n'identifie pas d'hétérozygotes mais conduit à un nombre nettement plus important de cas faux-positifs (n = 1 165). Ces deux stratégies sont équivalentes sur le nombre de formes frontières de la maladie (n = 7), en dépistant un nombre de ces cas non significativement inférieur à la stratégie actuelle (n = 17).

L'arbitrage entre ces deux stratégies dépend des préférences du décideur relatives à chacun de ces résultats. Dans une situation où les préférences du décideur sur ces résultats ne sont pas connues, pour faciliter la prise de décision, l'analyse décrit les arguments éthiques avancés dans la littérature en faveur ou en défaveur de chaque stratégie pour chaque résultat selon le guide méthodologique de la Haute Autorité de santé (Haute Autorité de santé, 2013b).

Sur la base de cette analyse, la HAS a recommandé d'abandonner la stratégie de dépistage génétique au profit d'une stratégie « tout biologique ». Ce choix repose à la fois sur la prise en compte de l'efficacité et la réduction du nombre de nouveau-nés identifiés porteurs d'une forme frontière (pour justifier l'abandon de la stratégie actuelle) et sur la volonté de minimiser les risques de faux-négatifs et d'éviter l'identification des hétérozygotes (pour recommander la stratégie « tout biologique »). Tenant compte de la recommandation émise, le décideur, en l'occurrence l'association organisatrice du dépistage, a choisi la stratégie maintenant une place pour le test génétique. La décision est ainsi justifiée (Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, 2015, pp. 15)¹⁸ :

« Devant la non-acceptabilité de supprimer la biologie moléculaire exprimée par la majorité des utilisateurs c'est-à-dire les CRCM, et les familles c'est-à-dire l'association Vaincre la mucoviscidose, il a été décidé d'introduire la PAP en tenant compte de la TIR et secondairement de faire la biologie moléculaire, à l'image de ce qui se fait aux Pays-Bas. Les objectifs de la HAS seraient alors en partie atteints avec la diminution du repérage des formes « frontières » et des hétérozygotes. »

Cette décision révèle l'arbitrage réalisé par le décideur et contribue indirectement à expliciter le poids relatif des différents arguments dans la décision. La décision, prise par les parties prenantes du dépistage, diffère de la recommandation d'une institution indépendante

¹⁸ Les CRCM (centres de ressources et de compétences sur la mucoviscidose) réalisent les tests génétiques et les tests à la sueur de confirmation du diagnostic. La TIR est le premier test biologique, réalisé dans toutes les stratégies de dépistage ; la PAP est le second test biologique réalisé à la place ou en amont du test génétique.

de l'organisation du dépistage et fondée sur une évaluation des résultats du programme de dépistage au regard des résultats recherchés à travers ce programme.

L'attachement au dépistage génétique est trop fort pour être abandonné par les utilisateurs qui les réalisent. Cette décision peut être lue comme une volonté de maintenir un certain niveau d'activité et de revenu associé. Ces utilisateurs sont également ceux qui réaliseraient les tests de la sueur, et la décision peut alors également être lue comme une volonté de ne pas générer un surcroît d'activité plus long et consommateur de ressources et relativement mal rémunéré. Il apparaît alors que le critère de jugement mobilisé pour prendre la décision renvoie davantage à des intérêts professionnels qu'aux objectifs assignés au programme de dépistage lui-même.

Les familles tiennent également au maintien du test génétique, sans doute du fait des situations, assez exceptionnelles, dans lesquelles l'identification d'un nouveau-né hétérozygote permettra d'accéder à une consultation génétique et d'évaluer le risque d'avoir un enfant malade lors d'un autre projet parental, ou peut, dans des cas encore plus exceptionnels, faciliter le diagnostic d'un autre enfant atteint de mucoviscidose mais en errance diagnostique dans la famille proche. Cependant, cet argument est d'une portée limitée dans le cadre du dépistage néonatal : ce dépistage ne cherche pas à identifier les nouveau-nés hétérozygotes et ses performances diagnostiques sur ce critère seraient très insuffisantes (une minorité des nouveau-nés hétérozygotes sont fortuitement identifiés). La question devrait plutôt conduire à s'interroger sur l'opportunité d'un dépistage de l'hétérozygotie, de préférence en amont d'un projet parental. Ici encore, il semblerait que l'objectif poursuivi par les familles, sans juger de leur légitimité, ne correspondent pas aux objectifs assignés au programme de dépistage.

L'analyse rétrospective ainsi réalisée souligne l'intérêt d'une évaluation économique comme fondement d'une évaluation plus large, susceptible d'identifier davantage les enjeux et les intérêts à l'œuvre dans la décision. En explicitant les motivations de la décision, et en les rattachant aux objectifs poursuivis par la mise en place d'une intervention, elle peut contribuer à révéler les intérêts défendus dans la prise de décision et réduire ainsi le risque de capture de régulation.

I : Introduction

A change in the algorithm used in the French national program to screen neonates for cystic fibrosis (CF) is being implemented in 2017. The decision for changing the screening process has been explicitly motivated by the results of a Health Technology Assessment reporting joint cost-effectiveness and ethics assessment (Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, 2015 ; Haute Autorité de santé, 2015b). This observation creates the opportunity to make explicit the role played by ethical arguments in the decision. Indeed taking into account ethical aspects is increasingly requested (Hofmann, 2008 ; Norheim et al., 2014 ; Saarni et al., 2008) and numerous methods have been developed to integrate and improve ethics assessment of Health Technology (Assasi et al., 2015 ; Hofmann, Lysdahl et Droste, 2015 ; Scott et al., 2016). However, applications remain relatively rare and the role actually played by ethical analyses in the decision-making process is poorly documented.

CF is a serious illness caused by genetic mutations and perturbing the CFTR-protein function. It begins mostly in childhood and expresses by the dysfunction of the respiratory, digestive and reproductive systems. The life expectancy, currently above 50 years for newborns in France, is dramatically improved by care dedicated to improving symptoms (Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques, 2016). Several countries have implemented systematic neonatal screening programs for CF since the early 2000s to identify CF-affected newborn as early as possible and avoid serial misdiagnosis that could delay appropriate care. The screening strategy generally includes an immunoreactive trypsinogen (IRT)-DNA algorithm in which newborns are tested for IRT in the first days of life and CF-gene mutations are searched for high IRT measurements. In the case of mutations, a CF dedicated centre will perform a sweat test to confirm or reject the diagnosis and will take care of the affected children (Grosse, 2015 ; Haute Autorité de santé, 2009). The screening program shows performances to identify affected newborns and costs that are socially well accepted. It produces, however, unintended information that raises ethical questions because there is no evidence of their positive benefit-risk balance and societal opinions associated with these outcomes are not straightforward. They relate to i) heterozygous status revealed by the newborn screening, and ii) screening of newborns with a borderline form of CF. Heterozygous newborns will never develop CF and could suffer from stigmatisation. Nevertheless in rare cases, in another parental project or when newborns becoming parents

themselves, the information is worth being disclosed as they may give birth to a CF-affected child if he/she inherits CF gene mutations from both parents. Newborns with a borderline form of CF have uncertain CF diagnosis, based on mutation identification and additional clinical tests with mitigated results. The relevance of identifying these newborns is debated in the literature and among clinicians, as the uncertain benefit of early intensive care of moderate symptoms may be impaired by the risk of infections and psychological burden associated with frequent visits to specialised care centres.

The identification of heterozygous newborns or newborns with a borderline form of CF is not within the objectives of the screening program which aims at identifying newborns suffering from CF and needing early care. As these outcomes arise from the use of genetic tests, the possibility of a non-DNA-based strategy is an opportunity worth evaluating (Haute Autorité de santé, 2009). Since 2005, the dosage of pancreatitis associated protein (PAP) has been studied as a candidate to screen newborns for CF and his role in the screening program, in place of or in addition to the DNA test, has been debated (Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, 2014 ; Sarles et al., 2005, 2014). The choice of this strategy may increase, however, the number of newborns called to perform a sweat test that eventually proves negative (false positive cases) and thus the anxiety for numerous families.

Cost-effectiveness evaluation does not handle the interpretation of outcomes towards which societal opinions are not known. For this reason, the French National Authority for Health (*Haute Autorité de santé*, HAS) developed a cost-effectiveness model which outcomes were analysed through an ethical assessment. This assessment was based on a positive description of ethical arguments for or against every outcome. Then the Committee for Economic and Public Health Evaluation (*Commission Evaluation Economique et Santé Publique*, CEESP) and HAS made an arbitration to elaborate its recommendation and support the decision-making. The decision-maker remained free to implement this recommendation or to take another decision.

This joint analysis intended to i) increase the cost-effectiveness of the screening program, ii) describe the ethical arguments arising within the context of changing the program of CF screening that are reported in the published literature. In addition, *ex-post*, the observation of the decision associated with the report of the ethical arguments favouring each strategy incidentally unveil what mattered to the decision maker to make her/him prefer a strategy over another one.

II : Material and method

A) Outcomes

Primary outcomes were total cost and a number of CF cases detected (true positive). Newborns with *meconium ileus* are identified before knowing the results of the screening and were excluded from the analysis.

Secondary outcomes related to the ethical questions raised by the current or alternative screening programs, i.e. the number of heterozygous newborns identified, the number of newborns identified with a borderline form of CF, and the number of newborns called to attend a sweat test without having CF eventually (false positive).

B) Cost-effectiveness analysis

A decision-analysis model was built (Drummond et al., 2005), comparing:

- The current genetic test-based strategy: IRT-DNA, with failsafe procedure (second IRT dosage) at day 21,
- The no genetic test-based strategy: IRT-PAP.

Also, two hybrid strategies associating PAP and DNA, namely IRT-PAP-DNA, with and without failsafe procedure at day 21, were added¹⁹.

Performance parameters and sources are detailed in the appendix²⁰.

Unit costs and sources are presented in the appendix²¹.

The decision-analysis model simulating each strategy from the first screening test (IRT on day 3) to the diagnosis test (sweat test) was run for a cohort of 800,000 newborns i.e. the round number of annual births in France.

A probabilistic sensitivity analysis was performed, taking into account the uncertainty about the diagnosis performance parameters. A *post hoc* analysis was performed to estimate the equivalence margins of the strategies found to be similar regarding diagnosis performances, namely IRT-DNA and IRT-PAP-DNA without the failsafe procedure. The cost of the PAP dosage was varied in a one-way sensitivity analysis and a threshold analysis was

¹⁹ For more details, see Annexe 7 Screening strategies compared in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis.

²⁰ See Annexe 8 Parameters used in the cost-effectiveness analysis of the neonatal screening for cystic fibrosis.

²¹ See Annexe 9 Unit costs used in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis.

performed to identify what levels of sweat test cost would modify the hierarchy of the strategies on cost outcome.

C) Ethical Analysis

Newborns blood is collected on the third day of life to be screened for five diseases including CF. Before blood collection, parents are informed on the diseases searched for and asked to give consent for performing a DNA test for CF on the same blood sample in case of elevated IRT dosage. Then most parents will never hear about the screening anymore. If at least one CF-related mutation is identified, parents will be asked to come to a CF-dedicated centre to perform a sweat test that will confirm or reject the diagnosis. The heterozygous newborns and newborns with a borderline form of CF will also be identified at that time.

The ethical assessment aims at evaluating whether the change to a strategy without DNA testing has an impact on ethical arguments associated with the neonatal screening for CF. « Argument » here refers to any position in favour or against an outcome of the screening program that is not aimed at by the screening program. The ethical analysis considered several perspectives: newborn, parents, extended family and society. It compared two strategies, namely IRT-PAP and IRT-DNA as the use of DNA tests was the main difference between the compared strategies; if the position of the DNA test in the strategy can change the level of the outcomes, it does not change the nature of the ethical arguments. The newborn's experience of screening does not differ between strategies as they all begin with one blood sampling used for IRT and DNA tests and a sweat test if results prove positive.

The ethical assessment complies with the HAS guidelines (Haute Autorité de santé, 2013c). This descriptive analysis rests on an extensive literature review conducted from January 2004 to May 2014 to identify ethical arguments that are then classified according to their explicit or implicit reference to one or more of the Beauchamp and Childress principles i.e. beneficence, non-maleficence, respect for autonomy, and justice (Beauchamp et Childress, 1994). The arguments related to the screening as it is performed currently i.e. including a DNA test. They were reinterpreted in reference to a different situation (namely without DNA testing) in the ethical analysis. The literature search is detailed in the appendix²². The analysis identifies reasonable disagreements, i.e. a competition between different principles that preclude concluding for one strategy without arbitrating them. The analysis can also lead to

²² See Annexe 10 Medline search strategy performed to identify the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis.

the identification of ethical issues. These issues do not raise disagreement but reveal the ethical requirements to be considered when implementing the decision.

Despite the reference to principles to classify arguments, this analysis may be qualified as a « descriptive systematic review of arguments » according to the Scott taxonomy as divergent arguments are not weighted in the ethical analysis to favour a strategy (Scott et al., 2016). According to the HAS guidelines, the ethical assessment is not expected to arbitrate between different principles. However, the combined presentation of cost-effectiveness outcomes and reasonable disagreements contributes to informing the decision-making; bringing them to the attention of the decision maker allows him/her weigh the various arguments.

A draught of the analysis was submitted to five ethicists, to health economists, health professionals and to the screening stakeholders (health professionals, patients' associations, and screening organisers) to criticise and complete the arguments.

III : Results

Results of the cost-effectiveness analysis are reported in Table 1.

Table 1 Results of the cost-effectiveness analysis of neonatal CF screening

Strategies	IRT-DNA	IRT-PAP	IRT-PAP-DNA with failsafe procedure	IRT-PAP-DNA without failsafe procedure
Number of cases of CF	98 [77-124] [79%-127%]	100 [78-124] [78%-124%]	95 [73-119] [77%-125%]	94 [73-117] [78%-124%]
Cost (€)	1,929,121 [1,909,070-1,949,846] [99%-101%]	1,603,866 [1,599,221-1,608,983] [100%-100%]	1,756,731 [1,742,575-1,770,035] [99%-101%]	1,612,846 [1,599,899-1,626,250] [99%-101%]
Heterozygous newborns identified through screening	240 [205-280] [85%-117%]	—	119 [94-147] [79%-124%]	119 [95-146] [80%-123%]
Number of cases of borderline form of CF detected	17 [8-28] [47%-165%]	7 [2-15] [29%-214%]	7 [2-15] [29%-214%]	7 [2-15] [29%-214%]
Number of newborns contacted for a sweat test eventually negative*	854 [790-930] [93%-109%]	1,165 [1 082-1 244] [93%-107%]	726 [659-792] [91%-109%]	119 [95-146] [80%-123%]
* False-positive, heterozygous identified through screening included. The table reports the results of the reference analysis, the interval containing 95% of the simulations of the probabilistic analysis, from the 2.5 th to the 97.5 th percentile and its range from the reference analysis result. The total number of CF is 107.				

Results related to complementary analyses performed to handle the uncertainty are presented in Table 2.

Table 2 Results of the analysis of uncertainty of neonatal CF screening cost-effectiveness

Complementary analyses	Results
Post-hoc analysis on diagnosis performances	Strategies found not to be different on diagnosis performances
IRT-PAP vs. IRT-DNA	IRT-PAP identified more CF cases than IRT-DNA in 53.3 percent of the simulations, with a mean difference of one case.

IRT-PAP-DNA with failsafe procedure vs. IRT-PAP-DNA without the failsafe procedure	IRT-PAP-DNA with failsafe procedure identified more CF cases than IRT-PAP-DNA without the failsafe procedure in 51.1 percent of the simulations, with a mean difference of one case.
Strategies found to be different on diagnosis performances	
IRT-DNA vs. IRT-PAP-DNA without the failsafe procedure	IRT-DNA identified more CF cases in 59.4 percent of the simulations, with a mean difference of four cases
IRT-PAP vs. IRT-PAP-DNA without the failsafe procedure	IRT-PAP identified more CF cases in 61.9 percent of the simulations, with a mean difference of five cases
Sensitivity of IRT-PAP to the cost of sweat test	
With a PAP dosage cost of €17.65	IRT-PAP-DNA without failsafe procedure became the least costly strategy as soon as sweat test cost reached €31 (versus €23). IRT-PAP became more costly than IRT-PAP-DNA with the failsafe procedure when sweat tests cost reached €183, and IRT-DNA remained the most costly until sweat test reaches €417.
When the highest cost of PAP dosage i.e. €31.69	IRT-PAP-DNA without failsafe procedure was less costly than IRT-PAP for all costs of sweat test. IRT-PAP became more costly than IRT-PAP-DNA with the failsafe procedure when sweat tests cost reached €183, and IRT-DNA remains the most costly until sweat test reaches €272.

The *post hoc* analysis showed that IRT-PAP-DNA without failsafe procedure was never inferior to IRT-DNA provided a loss of opportunity to detect at the most nine CF cases per year. This means that one case of CF may be missed for every 917 IRT positive tests knowing that around 8,500 newborns are tested positive for IRT every year in France.

IRT-PAP-DNA without failsafe procedure and IRT-PAP dominate IRT-DNA and IRT-PAP-DNA with a failsafe procedure on primary outcomes, i.e. cost and number of detected CF cases at first sight. Nevertheless, uncertainty remains on costs if choosing IRT-PAP and on efficacy, if choosing IRT-PAP-DNA without a failsafe procedure.

The literature search identified 504 articles of which 71 were analysed and 41 eventually selected. The literature flow chart is detailed in the appendix²³. Arguments usually referred to at least two principles and adopted different perspectives; they are detailed in the appendix²⁴. The ethical analysis was used to further document the strategies that were not dominated according to the cost-effectiveness evaluation. Thus it focused on outcomes that

²³ See Annexe 11 Chart-flow of the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis.

²⁴ See Annexe 12 Arguments related to the outcomes of the strategies of neonatal screening for cystic fibrosis.

differed between the two strategies to be arbitrated i.e. identification of heterozygous newborns and false-positive cases. The arguments related to the identification of borderline forms of the disease, which does not differ between the two strategies, were not considered in the choice of the strategy.

It is worth noting that parents are not informed of the risk of ancillary results when they consent to the DNA test. In addition, it takes place while a large amount of information is supplied about the child birth in a highly emotional period. The identification of heterozygous newborns raises a reasonable disagreement about the disclosure of information made available, but not sought for. Arguments for providing this information relate to the choice of screening outcomes. They are not legitimate in this context since the neonatal screening will give access to that information only to a very small proportion of actual heterozygous newborns. Thus, switching to an algorithm without DNA testing would prevent the identification of heterozygous and avoid the reasonable disagreement.

However, it would bring four times more sweat tests to unaffected newborns and thus reinforce a pre-existing ethical issue related to the anxiety of families while waiting for the tests results in a sensitive period for building the parents-children relationship. The identification of newborns with a borderline form of the disease creates a conflict between the principles of beneficence and non-maleficence that raises a reasonable disagreement. However, no strategy would modify it as the evaluated strategies did not differ on this last outcome.

In conclusion, once dominated strategies have been excluded, choosing between DNA and non-DNA-based strategy requests to arbitrate between:

- raising a reasonable disagreement related to the disclosure of unsought knowledge of the heterozygous status for some newborns and a risk of loss of opportunity that could delay the diagnosis for some other newborns (DNA-based strategy) and
- Increasing an ethical issue related to the number of false-positive cases that creates anxiety for parents waiting for the definitive diagnosis of newborns (no DNA strategy).

A synthesis of the combined analysis is presented in Table 3.

Table 3 Synthesis of the analysis of neonatal CF screening

Strategies	IRT-DNA	IRT-PAP	IRT-PAP-DNA with failsafe procedure	IRT-PAP-DNA without failsafe procedure
Number of cases of CF	Non different except IRT-PAP superior to IRT-PAP-DNA without failsafe procedure if high risk aversion			
Cost (€)	Highest	Lowest with uncertainty on sweat tests cost	Intermediate	Lowest
Cost-effectiveness analysis conclusion	Dominated	Dominant	Dominated	Dominant
Number of heterozygous newborns identified through screening		None		Intermediate
Number of cases of borderline form of CF detected		Similar		Similar
Number of false positive		High		Low
Conclusion on ethical aspects		Avoids a reasonable disagreement but generates more anxiety		Maintains a reasonable disagreement and ethical issues on consent

IV : Discussion

The results of the positive analysis of cost-effectiveness and ethical evaluation were presented to the Committee for Economic and Public Health Evaluation (*Commission Evaluation Economique et Santé Publique, CEESP*) and French National Authority for Health (HAS) to make recommendations to support decision-making.

Taking into account the uncertainty on primary outcomes results and the ethical arguments, HAS recommended the decision maker to give up the DNA-based strategy for the strategy without DNA tests (Haute Autorité de santé, 2015b). Apart from the choice of the strategy, HAS issued guidelines to accompany any decision to be taken:

- If the strategy without DNA was to be chosen, to reduce the anxiety that may appear, the parents' information should be reinforced about the fact that performing a sweat test does not mean, in most cases, having an affected child eventually;
- If the strategy with DNA test was to be chosen, parents should be better informed when informed consent is required about the possibility to identify heterozygosis through the screening.

The decision maker eventually decided to implement the IRT-PAP-DNA strategy to avoid giving up the DNA test while reducing the identification of heterozygous newborns (Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, 2015). This choice reveals the relative attention given to cost-effectiveness and the identification of heterozygous newborns and false positive cases. The negative consequences of increasing false positive cases, i.e. the increased number of families experiencing anxiety in the beginning of the parent-child relationship has been judged superior to the consequences associated with the identification of heterozygous newborns and the risk of loss of opportunity to detect a limited number of CF cases.

This *ex-post* reading of the decision must be interpreted considering the scope of our evaluation. Other determinants of the decision that were not taken into account may have played a role in the decision and could explain the divergent positions between HAS and the decision maker, in charge of the screening program. Also, other dimensions of the evaluation were not in the scope of the study but could have been documented. For example, the analysis of the organisational consequences of switching strategy was not in the scope of our study. If

a reduction in the amount of DNA tests performed may have been expected while implementing the DNA-PAP strategy, its impact on each laboratory would depend on its case mix. The expected increase in the number of PAP tests performed appeared likely manageable (Sarles et al., 2014). An increase in the amount of sweat tests in the specialised care centres would also have been expected with an estimate of about 36 annual supplementary tests in each centre in France (Haute Autorité de santé, 2015b).

The analysis of the ethical aspects is based on a literature review, but only a few papers explicitly analysed the IRT-PAP strategy. The analysis identifies ethical arguments from the transposition of arguments about the current strategy to a different situation without a DNA test.

Some arguments may have been missed in this incremental process and other arguments could have appeared while the change is effective. The conclusions of the analysis must be interpreted in the context of the disease and the method applied. The assessment was based on identifiable arguments before the decision is made. The emergence of new arguments at the time of the decision or its implementation could not be excluded.

Our evaluation itself has some limits worth acknowledging. The performances of the IRT-PAP-DNA strategies were based on a *post hoc* analysis as these strategies were not evaluated in the first protocol of the study performed by Sarles *et al.* (Sarles et al., 2014). The uncertainty associated with this bias is limited by a large number of newborns included in the study (two thirds of the annual French cohort), which provides a satisfying statistical power to the analysis. Our study was performed on French data, i.e. a CF incidence of 1/5,809 births in 2012, and with French costs, which may threaten the generalisation of our results. Nevertheless, our results are consistent with formerly published studies where IRT-PAP strategy was the reference (least costly) and IRT-DNA strategy was on the efficiency frontier (more expensive and more efficient than IRT-PAP strategy). Results on IRT-PAP-DNA were disparate (Nshimyumukiza et al., 2014 ; van der Ploeg et al., 2015 ; Seror et al., 2016).

The evaluation compares different screening strategies but does not question the merits of routine screening itself. Indeed the screening program and specialised care centres were settled at the same time in France; no data are available to document the specific effect of the screening, on the one hand, and the effect of the specialised care, on the other hand, in the French context, inhibiting any robust evaluation taking into account the length of time spent in different health states. Also, survival data were lacking and could not be produced.

This situation strongly affects the capacity to integrate the no screening strategy in a soundly documented economic model (Grosse, 2015). Only one study was found in the literature evaluating newborns screening of CF by providing a cost per life year gained analysis (van der Ploeg et al., 2015). The estimation of saved years was based on an assumed reduction of 25 per cent of the mortality of newborns identified through the screening compared to newborns not identified. It is worth mentioning that the rank of strategies on cost-effectiveness may not have been changed by performing a cost-effectiveness analysis based on a hypothesis of mortality reduction.

V : Conclusion

This multi-attribute evaluation is based on a rigorous method in which the quantification of cost, effectiveness and other relevant outcomes of different health strategies are interpreted through the analysis of ethical aspects. It illustrates an actual application of a method to document ethical aspects along with the cost-effectiveness evaluation, showing how the complementary analysis brings the evaluation further. This approach may be especially relevant when the opinions associated with the different outcomes of health interventions are not known. The consideration of ethical aspects along the assessment of health technologies does not claim to cover all of the difficulties inherent in decision-making. It can, however, contribute to facilitating the decision acceptance and implementation in identifying potential barriers. It also contributes to revealing decision-maker motives.

Conclusion et perspectives

Les avis d'efficience contribuent à réduire l'asymétrie d'information dans la relation entre régulateur et industriel

L'évaluation économique d'un produit de santé, par la production d'un ratio différentiel coût résultat du produit évalué par rapport à d'autres stratégies poursuivant un but thérapeutique similaire, améliore l'information sur ce produit.

Le premier article a montré néanmoins que cette information était fortement manipulable et peu utilisable lorsqu'elle n'était pas produite directement pour l'évaluateur, comme cela a été le cas pour construire une recommandation de bonnes pratiques fondée sur un critère d'efficience dans la prise en charge du diabète. Ces limites proviennent essentiellement du cadre institutionnel dans lequel le travail avait été réalisé : les évaluateurs n'avaient à leur disposition que la littérature publiée, sans possibilité de réaliser une modélisation spécifique, susceptible de simuler les interventions pertinentes dans le contexte de l'évaluation. La littérature émanant d'autres producteurs n'intégrait pas nécessairement les stratégies pertinentes et ne permettait pas de simuler des choix méthodologiques différents de ceux des auteurs.

A l'inverse, la deuxième étude a montré que la production des avis d'efficience pour les produits revendiquant une première inscription au remboursement révélait des informations nouvelles au régulateur. Ainsi, dans le traitement de l'hépatite C, l'instruction des dossiers d'efficience déposés par les industriels a permis d'identifier des enjeux qui n'étaient qu'imparfaitement documentés dans la littérature économique disponible au moment de la décision, ou qui n'entraient pas dans le champ d'analyse de la Commission de la transparence. En particulier, la possibilité de contraindre l'industriel à adapter sa modélisation aux besoins de l'évaluateur a permis de simuler l'impact de scénarios pertinents pour le régulateur qui n'avaient pas été définis à l'origine par l'industriel. Dans le cas de l'hépatite C, la production des avis d'efficience a, par exemple, été l'occasion d'identifier la moindre efficience du traitement des patients aux stades précoces de la maladie, comparativement aux stades les plus avancés, ce qui a contribué à définir dans un premier temps une population cible des traitements limitée aux patients les plus avancés dans la maladie. Ces avis ont également été l'occasion d'identifier les sources d'incertitude les plus importantes quant aux

effets à attendre des traitements. Pour l'hépatite C, les analyses ont ainsi permis de montrer l'impact majeur des hypothèses sur l'efficacité clinique de la réponse virologique, ce qui permettrait d'orienter le recueil de données en pratique courante sur la réduction de la morbi-mortalité observée après traitement.

Ce résultat vient conforter les observations faites dans plusieurs rapports de l'intérêt informationnel des avis d'efficience (Jeantet, Destais et Lopez, 2014 ; Polton, 2015). Le régulateur se trouve mieux armé pour peser dans la négociation de prix avec l'industriel, du fait d'une meilleure connaissance de la valeur du gain en santé associé au médicament et de l'incertitude entourant cette valeur.

La réduction de l'incertitude au bénéfice du régulateur est d'autant plus importante dans un contexte d'arrivée de médicaments à un stade de plus en plus précoce de leur développement. L'évaluation de l'efficience, en nécessitant de décrire chaque étape de la maladie et de sa prise en charge, et de quantifier l'effet des traitements comparativement les uns aux autres, révèle, au cours de son élaboration, ce qui est connu ou non de la pathologie et de ses traitements. Les nombreuses réserves, relevées dans les premières analyses de l'activité nouvelle de la Haute Autorité de santé (HAS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP), sont symptomatiques de l'incertitude dans laquelle se trouve le régulateur lors de la fixation des prix et de l'inscription au remboursement. Les avis d'efficience explicitent la fragilité des connaissances et le risque pris par le régulateur que le coût finalement payé pour le gain en santé dévie par rapport au coût initialement consenti. Parce qu'ils identifient et quantifient les sources d'incertitude, les avis d'efficience peuvent servir de support à des contrats de partage de risque entre l'industriel et le Comité économique des produits de santé (CEPS). Le cadre conventionnel défini en France se prête particulièrement à l'intégration de ces résultats. Les avis permettent également d'orienter la surveillance des traitements après commercialisation vers le recueil de données le plus pertinent. Ce résultat n'a pas été empiriquement analysé dans la thèse, l'étude étant fortement limitée par le manque de recul sur l'activité de production des avis d'efficience et la confidentialité des accords conventionnels.

Le financement d'un produit en fonction de son efficience pose la question de la place du calcul économique dans la décision et de celle des autres critères pertinents. En effet, la disposition à payer de la société pour un gain marginal en santé peut varier selon des

considérations extérieures à l'évaluation économique. La troisième étude relative au dépistage néonatal de la mucoviscidose est une illustration de cette situation. Elle a montré qu'entre deux options comparables d'un point de vue économique (en termes d'efficacité et de coût), l'autorité indépendante en charge de l'évaluation, la HAS, avait recommandé une stratégie sans test ADN, mais que l'association en charge du programme de dépistage, avait préféré la stratégie maintenant un test ADN. Cette étude souligne la nécessité d'identifier et d'analyser les déterminants des préférences sociales en matière de santé, de façon à définir la juste place du calcul économique dans la décision au regard des autres critères de jugement pertinents. L'analyse rétrospective réalisée dans la troisième étude de la thèse souligne l'intérêt d'une évaluation économique comme fondement d'une évaluation plus large, susceptible de documenter davantage les enjeux et les intérêts à l'œuvre dans la décision. En explicitant les fondements de la décision, elle peut contribuer à révéler les intérêts défendus dans la prise de décision et réduire ainsi le risque de capture de régulation. A ce titre, une enquête réalisée en population générale en Belgique à l'initiative du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), réalisée pour mieux « prendre en compte les préférences des citoyens dans la décision de rembourser un nouveau traitement » en estimant des pondérations entre différents critères jugés *a priori* pertinents dans la prise de décision, pourrait constituer une piste de réflexion intéressante (Cleemput et al., 2014).

L'évaluation de l'efficience permet en partie de lever l'ambiguïté associée à la définition de l'innovation et à sa mesure. En effet, là où la régulation essentiellement fondée sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR) laissait une marge d'interprétation sur la référence à retenir pour fixer le prix d'un produit d'une nouvelle classe thérapeutique, l'analyse coût-résultat est indifférente au mode d'action du médicament et ne tient compte que du résultat de santé, en comparaison à tous les produits poursuivant le même but thérapeutique. Ainsi, dans le cas d'un médicament premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, lorsque le prix est fondé sur l'ASMR, le produit n'a pas de comparateur direct dans la classe thérapeutique qui puisse servir de prix de référence, laissant plus de latitude à la négociation. Lorsque le prix est fondé sur l'évaluation économique, le prix du comparateur intégré dans l'analyse sera celui du médicament non dominé dans l'analyse d'efficience et moins efficace que le produit évalué, y compris s'il s'agit d'un produit d'une autre classe thérapeutique avec un coût bien moindre. Cette méthode permet une clarification de l'objectif poursuivi (l'amélioration du gain en santé et non l'innovation). En revanche, si l'innovation

technique est en soi un résultat que le régulateur souhaite encourager, l'incitation à l'innovation doit être signalée à travers d'autres mécanismes, tels que le brevet ou le soutien à la recherche par exemple.

Dans la mesure où les avis d'efficience sont publiés, l'introduction d'un critère explicite, fondé sur le calcul économique, et observable contribue à améliorer la transparence de la décision et limite les risques de capture de régulation (Bureau, 2012 ; Franken et al., 2016).

L'existence de deux superviseurs potentiellement « concurrents » dans la relation principal / superviseur / agent, est apparue comme complémentaire dans la deuxième étude, car produisant des informations de nature différente. En effet, l'adoption de critères de jugement différents par la Commission de la transparence et la CEESP produit d'une part, une information extrêmement détaillée sur le niveau de preuve clinique à court terme en termes d'efficacité et de tolérance et, d'autre part, une projection à plus long terme de ces résultats cliniques et des coûts en comparaison aux autres stratégies. Ces deux informations sont pertinentes pour le décideur. Néanmoins, la pertinence de leur maintien à terme dans les conditions actuelles est questionnée et l'on pourrait imaginer de les intégrer dans une commission unique ; l'évaluation clinique actuellement réalisée pour le compte de la Commission de la transparence pourrait ainsi alimenter l'analyse des évaluations médico-économiques faites pour le compte de la CEESP.

Les avis d'efficience créent une situation à risque de capture de régulation

Tout mode de régulation s'expose à un risque de capture par l'industriel. La délégation d'une partie de sa fonction de régulation par le principal auprès du superviseur augmente théoriquement ce risque en créant une possibilité de collusion entre le superviseur et l'agent. Les canaux par lesquels la capture de régulation peut être envisagée sont multiples.

La capture de régulation est facilitée lorsque les évaluateurs ont besoin de s'appuyer sur les industriels pour mener leurs évaluations. En ce sens, le choix retenu en France de faire

réaliser les évaluations économiques par les industriels à l'origine de la demande de remboursement est efficace pour réduire le coût de la régulation, en particulier dans un contexte de ressources publiques, et plus particulièrement académiques, rares. Cependant, elle ouvre la possibilité d'une modélisation orientée dans l'intérêt de l'industriel et fragilise le régulateur. La demande quasi-systématique à l'industriel de réaliser de nouvelles simulations lors de l'échange technique au cours de l'élaboration des avis d'efficience peut être interprétée comme le fait que les choix méthodologiques initiaux n'étaient pas complètement pertinents pour le décideur.

Malgré les risques liés à la régulation par le calcul économique, on peut cependant argumenter qu'il vaut mieux avoir des modèles potentiellement biaisés que pas de modèle du tout (Drummond, 2007 ; Gold et Bryan, 2007). Cet argument est d'autant plus valide que les modèles sont soumis à une expertise critique. Mais la qualité nécessaire de l'expertise suppose d'y consacrer des ressources (Carpenter, 2004a). A défaut, le superviseur peut être tenté ou contraint de faire confiance à l'évaluation proposée par l'agent. Concernant l'expertise interne, la décision d'ajouter un nouveau critère d'évaluation s'est faite à ressources constantes pour la HAS et les ressources consacrées à l'expertise externe sont sans comparaison avec le prix de marché de l'expertise. Un moyen d'assurer une qualité de l'expertise est de valoriser la contribution à l'évaluation des experts dans leur carrière académique, et de rendre compte de l'activité de l'institution régulatrice dans des publications scientifiques régulières (Jeantet, Destais et Lopez, 2014). L'existence d'un réseau académique dense spécialisé sur ces modalités d'évaluation, tel qu'il peut être observé en Grande-Bretagne, est également un atout pour développer des modélisations plus neutres dans l'évaluation des interventions en santé.

La capture de régulation peut également être facilitée par l'absence de référence explicite et partagée pour interpréter le résultat du calcul économique. Alors qu'aucune valeur de référence n'est définie en France, des industriels peuvent conclure dans certains cas à l'efficience de leur produit en référence à des valeurs plus ou moins établies dans d'autres contextes, ce qui peut être interprété comme une tentative de leur part d'imposer une valeur de référence sans fondement légitime mais qui permettrait à leur produit d'être considéré

comme efficient²⁵. Dans d'autres cas, l'absence de référence laisse la possibilité aux industriels de revendiquer des prix correspondant à un coût du gain marginal en santé extrêmement élevé, et susceptible de constituer autant de points d'ancrage à la hausse pour le dépôt de futures demandes. Un tel niveau serait jugé irrecevable, et n'est pas envisagé par les industriels soumettant leur évaluation, dans les pays comme l'Angleterre, le Pays de Galles ou les Pays-Bas ayant adopté, explicitement ou implicitement, une valeur limite pour considérer un produit comme efficient (Stafinski et al., 2011). A défaut de valeur explicite ou implicite en France, les avis d'efficacité peuvent néanmoins, dans certains cas, suggérer une conclusion quant à l'efficacité. Dans la relation d'agence qui lie le régulateur et l'industriel et lorsqu'un produit a un coût « unanimement » reconnu comme excessif au regard du gain en santé généré, l'information produite par les avis d'efficacité peut servir de support à une règle d'arrêt temporaire du régulateur représentant la contrainte de marché de l'agent selon le mécanisme décrit par Rochaix dans la relation médecin-patient (Rochaix, 1997). La CEESP a pu ainsi, à plusieurs reprises depuis 2014, juger un ratio différentiel « élevé », « très élevé », « particulièrement élevé », « extrêmement élevé » ou même conclure à un prix revendiqué inacceptable (avis d'efficacité non publiés, données HAS).

Dans ce contexte d'absence de valeur de référence, défendu par les représentants des industriels qui souhaitent que l'évaluation par la CEESP se limite à expertiser la méthodologie des études sans se prononcer sur le fond, le régulateur a néanmoins cherché à renforcer le poids du critère d'efficacité. Il a ainsi introduit une disposition dans l'accord cadre sur la régulation du médicament : une évaluation méthodologiquement trop faible, entraînant une réserve majeure sur la méthode, ou des données cliniques trop fragiles, empêchant l'évaluation même de l'efficacité, font perdre à l'industriel la garantie de prix européen pour les produits apportant un bénéfice thérapeutique.

Un autre biais potentiel de capture de régulation peut être de limiter la capacité d'un tiers extérieur à observer l'activité du régulateur. Alors que le principe de publication des avis d'efficacité est acquis, des accords entre parties conduisent à ne pas publier les avis avant l'aboutissement des négociations et à limiter ou retarder l'information publiée à travers le

²⁵ Par exemple, une référence régulièrement citée est celle du seuil dit « de l'OMS ». Issue d'un document de travail de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) sur l'accès universel des populations à la santé, elle correspond à une valeur de une à trois fois le Produit Intérieur Brut annuel par tête. Cependant, l'OMS elle-même réfute l'usage de cette valeur pour qualifier l'efficacité d'une intervention (Bertram et al., 2016).

masquage de certaines données, ce qui limite la transparence de l'activité auprès du grand public.

Du fait notamment des données manquantes lors de l'évaluation des produits de santé, la production des avis d'efficience soulève des défis méthodologiques importants (Midy et al., 2015). En l'absence de recommandations méthodologiques précises, l'industriel a la possibilité de proposer toute approche innovante susceptible de pallier l'absence des données « idéales ». Au niveau international, l'*International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, qui est sans doute la société savante la plus active dans le développement de méthodes d'évaluation économique et de production de recommandations, est conjointement dirigée par des représentants universitaires, des agences d'évaluation et de l'industrie pharmaceutique²⁶, ce qui peut interroger sur la capacité du régulateur à définir le cadre de référence des méthodes d'évaluation utilisées. S'il n'est sans doute pas souhaitable d'élaborer des recommandations indépendantes des réflexions méthodologiques développées dans la communauté scientifique, il semble raisonnable que le régulateur développe lui-même une compétence suffisante pour en comprendre les enjeux et sélectionner les méthodes les plus adaptées à ses objectifs.

Perspectives

Le contexte de forte opacité de la régulation des médicaments, du fait de l'existence de prix faciaux, d'avenants conventionnels confidentiels et d'objectifs multiples assignés au régulateur limite la possibilité d'observer la manifestation d'une éventuelle collusion entre régulateur et industriel.

A court terme, la publication rapide des avis devrait s'imposer pour mettre en discussion les décisions prises et limiter le risque de collusion entre superviseur et agent. La réglementation belge impose au décideur de justifier ses décisions en matière de santé, notamment au regard des recommandations émises par le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) (Vinck, Lona et Swartenbroekx, 2013). Cette disposition pourrait être transposée dans le contexte français en demandant à motiver explicitement le choix de fixer

²⁶ <https://www.ispor.org/board/index.asp>, page consultée le 3 juillet 2017.

un prix pour un produit qui aboutirait à un coût marginal du gain en santé supérieur à un seuil préétabli.

A long terme, l'activité d'évaluation de l'efficacité des produits de santé pourrait contribuer à définir et rendre public un prix acceptable pour un gain en santé et les situations dans lesquelles ce prix peut varier. L'observation et la discussion a posteriori des décisions de prix prises sur la base des avis d'efficacité pourraient contribuer à révéler les valeurs que le décideur associe au gain en santé et aux autres objectifs poursuivis dans la politique économique du médicament (emploi, recherche, industrie). Cette méthode a été mise en œuvre au Royaume-Uni pour documenter les premières estimations d'un seuil d'efficacité utilisé par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (Devlin et Parkin, 2004). Un programme de recherche a depuis été développé pour estimer un coût d'opportunité de la dépense du *National Health Service*, qui pourrait se substituer au seuil officiel du NICE²⁷. Une approche similaire pourrait faire l'objet d'analyses de faisabilité en France.

Un travail économétrique en cours sur l'usage et l'impact des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) sur la régulation du prix (Rais *et al.* Document de travail) pourrait inspirer un travail similaire sur l'impact des avis d'efficacité, une fois atteint un nombre d'observations suffisant. En particulier, une analyse des corrélations entre niveau de prix ou écart entre prix revendiqué et prix obtenu en fonction des ASMR revendiquées et obtenues, des caractéristiques du produit de santé et des caractéristiques de l'étude d'efficacité pourrait être menée. Le travail réalisé dans le cadre de cette thèse sera une base importante pour définir au mieux les variables pertinentes de l'analyse. Cette analyse empirique permettra d'analyser plus finement l'impact éventuel des avis d'efficacité sur la négociation de prix et les préférences du régulateur quant à la valeur accordée au gain en santé.

En parallèle de l'activité d'évaluation proprement dite, l'élaboration des normes de l'évaluation est un moment à risque pour le régulateur. Une attention particulière devrait être portée à la mise en consultation publique des projets de révision de recommandations méthodologiques pour tracer les propositions d'évaluation suggérée par les relecteurs externes et adoptées ou refusées par le régulateur.

²⁷ <https://www.york.ac.uk/che/research/teehta/thresholds/>, page consultée le 22 août 2017.

La régulation du marché du médicament remboursable, organisée par le recours à des instances d'évaluation intermédiaires, comporte un risque intrinsèque de capture de régulation. La compréhension des enjeux de la régulation, la clarification des objectifs du régulateur, l'explicitation des motivations des décisions et la sensibilisation des acteurs au risque de capture permettrait néanmoins d'en limiter la portée.

Bibliographie

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G. et Friedewald W.T. (2008), « Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, n°24, pp. 2545-2559.

Adamski J., Godman B., Ofierska-Sujkowska G., Osińska B., Herholz H., Wendykowska K., Laius O., Jan S., Sermet C., Zara C., Kalaba M., Gustafsson R., Garuolienė K., Haycox A., Garattini S. et Gustafsson L.L. (2010), « Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers », *BMC Health Services Research*, vol. 10, pp. 153.

ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., Galan B.E. de, Joshi R. et Travert F. (2008), « Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, n°24, pp. 2560-2572.

AFEF Association Française pour l'étude du foie (2011), « Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C »,.

Afzali H.A. et Karnon J. (2011), « Addressing the challenge for well informed and consistent reimbursement decisions: the case for reference models », *Pharmacoeconomics*, pp. 823–5.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2015), « Rapport d'activité 2014 », Saint-Denis, ANSM.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2016), « Rapport d'activité 2015 », Saint-Denis, ANSM.

Arrow K.J. (1986), « Chapter 23 Agency and the market », in *Handbook of Mathematical Economics*, Elsevier, pp. 1183-1195.

Arrow K.J. (2004), « Uncertainty and the welfare economics of medical care. 1963. », *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 82, n°2, pp. 141-149.

Asche C.V., Hippler S.E. et Eurich D.T. (2014), « Review of models used in economic analyses of new oral treatments for type 2 diabetes mellitus », *Pharmacoeconomics*, n°32, pp. 15–27.

Aschner P., Katzeff H.L., Guo H., Sunga S., Williams-Herman D. et Kaufman K.D. (2010), « Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes », *Diabetes, Obesity and Metabolism*, pp. 252–61.

Assasi N., Schwartz L., Tarride J.-E., O'Reilly D. et Goeree R. (2015), « Barriers and facilitators influencing ethical evaluation in health technology assessment », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 31, n°3, pp. 113-123.

Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (2012), « Bilan d'activité 2012 », Paris, AFDPHE.

Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (2014), « Bilan d'activité 2014 », Paris, AFDPHE.

Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (2015), « Bilan d'activité 2015 », Paris, AFDPHE.

Atella V., Bhattacharya J. et Carbonari L. (2012), « Pharmaceutical price controls and minimum efficacy regulation: evidence from the United States and Italy », *Health Services Research*, vol. 47, n°1 Pt 1, pp. 293-308.

Barbier G. et Daudigny Y. (2016), « Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur la politique du médicament », Sénat.

Barzilai N., Guo H., Mahoney E., Caporossi S., Golm G. et Langdon R. (2011), « Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial », *Current Medical Research and Opinion*, pp. 1049-58.

Bas-Theron F., Daniel C. et Durand N. (2011), « Expertise sanitaire - Rapport de synthèse », rapport public, Inspection générale des affaires sociales.

Beauchamp T.L. et Childress J.F. (1994), *Principles of Biomedical Ethics*, 4th Revised edition, New York, Oxford University Press Inc, 556 p.

Benamouzig D. et Paris V. (2007), « Présentation du numéro », *Revue française des affaires sociales*, n°3-4, pp. 7-23.

Berlin J.A., Glasser S.C. et Ellenberg S.S. (2008), « Adverse Event Detection in Drug Development: Recommendations and Obligations Beyond Phase 3 », *American Journal of Public Health*, vol. 98, n°8, pp. 1366-1371.

Bertram M.Y., Lauer J.A., De Joncheere K., Edejer T., Hutubessy R., Kieny M.-P. et Hill S.R. (2016), « Cost-effectiveness thresholds: pros and cons », *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 94, n°12, pp. 925-930.

Boiteux M. (1956), « Sur la gestion des Monopoles Publics astreints à l'équilibre budgétaire », *Econometrica*, vol. 24, n°1, pp. 22.

Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C. et Kassai B. (2011), « Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials », *British Medical Journal*, n°343, pp. 4169.

Brändle M., Azoulay M. et Greiner R.A. (2011), « Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland », *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, pp. 217–30.

Brändle M., Erny-Albrecht K.M., Goodall G., Spinass G.A., Streit P. et Valentine W.J. (2009), « Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland », *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, pp. 501–15.

Briet R. (2010), « Rapport du groupe de travail sur le pilotage des dépenses d'assurance maladie », Paris, Présidence de la République.

Briggs A., Sculpher M. et Claxton K. (2006), *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*, Oxford University Press (Handbooks in Health Economic Evaluation), 250 p.

Bureau D. (2012), « L'évaluation économique et la décision publique dans le domaine de l'environnement », *Annals of Economics and Statistics*, pp. 183-211.

Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (2015), « La rémunération sur objectifs de santé publique. Une amélioration continue en faveur de la qualité et de la pertinence des soins. Bilan à 3 ans », CNAMTS.

Cameron C.G. et Bennett H.A. (2009), « Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus », *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 180, n°4, pp. 400-407.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2008), « An economic evaluation of insulin analogues for the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Canada », Optimal Use, Ottawa, CADTH.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2010a), « Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis », Optimal Use, Ottawa, CADTH.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2010b), « Economic evaluation: third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy. », CADTH Therapeutic Review, Ottawa, CADTH.

Cardoso A.-C., Moucari R., Figueiredo-Mendes C., Ripault M.-P., Giuly N., Castelnau C., Boyer N., Asselah T., Martinot-Peignoux M., Maylin S., Carvalho-Filho R.J., Valla D., Bedossa P. et Marcellin P. (2010), « Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis », *Journal of Hepatology*, vol. 52, n°5, pp. 652-657.

Carlson J.J., Sullivan S.D., Garrison L.P., Neumann P.J. et Veenstra D.L. (2010), « Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers », *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, vol. 96, n°3, pp. 179-190.

Carpenter D.P. (2004a), « The Political Economy Of FDA Drug Review: Processing, Politics, And Lessons For Policy », *Health Affairs*, vol. 23, n°1, pp. 52-63.

Carpenter D.P. (2004b), « Protection without Capture: Product Approval by a Politically Responsive, Learning Regulator », *American Political Science Review*, vol. 98, n°04, pp. 613-631.

Chhatwal J., Kanwal F., Roberts M.S. et Dunn M.A. (2015), « Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States », *Annals of Internal Medicine*, vol. 162, n°6, pp. 397-406.

Claxton K., Sculpher M., Palmer S. et Culyer A.J. (2015), « Causes for Concern: Is Nice Failing to Uphold Its Responsibilities to All Nhs Patients? », *Health Economics*, vol. 24, n°1, pp. 1-7.

Cleemput I., Devriese S., Kohn L., Devos C., Til J. van, Groothuis-Oudshoorn K., Vandekerckhove P. et Van de Voorde C. (2014), *Comment prendre en compte les préférences des citoyens dans la décision de rembourser un nouveau traitement ?*, Brussels, KCE = Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg = Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé = Belgian Health Care Knowledge Centre (Health Services Research (HSR)), 22 p. p.

Comité économique des produits de santé (2013), « Rapport d'activité 2012 ».

Comité économique des produits de santé (2016), « Rapport d'activité 2015 », Paris, CEPS.

Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (2015), « Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) », Paris, CEPS.

Cour des comptes (2016), « La sécurité sociale. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale », Paris, CC.

Couty E. et Lesueur T. (2011), « Les Assises du médicament - Rapport de synthèse », rapport public, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé.

Coyle D., Lee K.M. et O'Brien B.J. (2002), « The role of models within economic analysis: focus on type 2 diabetes mellitus », *Pharmacoeconomics*, vol. 1, pp. 11-9.

Cure S., Guerra I. et Dusheiko G. (2015), « Cost-effectiveness of sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C-infected patients », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 22, n°11, pp. 882-889.

Cure S., Guerra I., Cammà C., Craxì A. et Carosi G. (2015), « Cost-effectiveness of sofosbuvir plus ribavirin with or without pegylated interferon for the treatment of chronic hepatitis C in Italy », *Journal of medical economics*, vol. 7, pp. 1-13.

Dakin H., Devlin N., Feng Y., Rice N., O'Neill P. et Parkin D. (2015), « The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions », *Health Economics*, vol. 24, n°10, pp. 1256-1271.

Danzon P., Towse A. et Mestre-Ferrandiz J. (2015), « Value-Based Differential Pricing: Efficient Prices for Drugs in a Global Context », *Health Economics*, vol. 24, n°3, pp. 294-301.

Degrassat-Théas A., Bensadon M., Rieu C., Angalakuditi M., Le Pen C. et Paubel P. (2012), « Hospital Reimbursement Price Cap for Cancer Drugs: The French Experience in Controlling Hospital Drug Expenditures », *PharmacoEconomics*, vol. 30, n°7, pp. 565-573.

Degrassat-Théas A., Paubel P., Parent de Curzon O., Le Pen C. et Sinègre M. (2013), « Temporary Authorization for Use: Does the French Patient Access Programme for Unlicensed Medicines Impact Market Access After Formal Licensing? », *PharmacoEconomics*, vol. 31, n°4, pp. 335-343.

Deuffic-Burban S., Schwarzinger M., Obach D., Mallet V., Pol S., Pageaux G.P., Canva V., Deltenre P., Roudot-Thoraval F., Larrey D., Dhumeaux D., Mathurin P. et Yazdanpanah Y. (2014), « Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naïve patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141) », *Journal of Hepatology*, vol. 61, n°1, pp. 7-14.

Devlin N. et Parkin D. (2004), « Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis », *Health Economics*, vol. 13, n°5, pp. 437-452.

Dhumeaux D., Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Association française pour l'étude du foie et Ministère des affaires sociales et de la santé (2014), « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations », Paris, EDK;EDP Sciences.

Dolan P., Shaw R., Tsuchiya A. et Williams A. (2005), « QALY maximisation and people's preferences: a methodological review of the literature », *Health Economics*, vol. 14, n°2, pp. 197-208.

Drummond M. (2007), « NICE: a nightmare worth having? », *Health Economics, Policy, and Law*, vol. 2, n°Pt 2, pp. 203-208; discussion 217-221.

Drummond M. (2013), « Twenty Years of Using Economic Evaluations for Drug Reimbursement Decisions: What Has Been Achieved? », *Journal of Health Politics, Policy and Law*, pp. 2373148.

Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W., O'Brien B.J. et Stoddart G.L. (2005), *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3^e édition, Oxford; New York, OUP Oxford, 400 p.

Drummond M., Pouvourville G. de, Jones E., Haig J., Saba G. et Cawston H. (2014), « A comparative analysis of two contrasting European approaches for rewarding the value added by drugs for cancer: England versus France », *PharmacoEconomics*, vol. 32, n°5, pp. 509-520.

Duckworth W., Abaira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson

W.G., Huang G.D. et VADT Investigators (2009), « Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes », *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, n°2, pp. 129-139.

European Association for the Study of the Liver (2011), « EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection », *Journal of Hepatology*, vol. 55, n°2, pp. 245-264.

Fakhoury W.K.H., LeReun C. et Wright D. (2010), « A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes », *Pharmacology*, n°86, pp. 44-57.

Foley J.E. et Sreenan S. (2009), « Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes », *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, vol. 41, n°12, pp. 905-909.

France (2012), « Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé », *2012-1116*.

France. Code de la santé publique (2000), « Article L5124-2 Codifié par: Ordonnance 2000-548 2000-06-15 »,.

France. Code de la santé publique (2004), « Article L5123-3 Modifié par Loi n°2004-810 du 13 août 2004 - art. 36 (V) JORF 17 août 2004 », pp. 14598.

France. Code de la santé publique (2014), « Article L4211-1 Modifié par LOI n°2014-344 du 17 mars 2014 - art. 37 Modifié par LOI n°2014-344 du 17 mars 2014 - art. 38 »,.

France. Code de la sécurité sociale (2013), « Article L5123-2 Modifié par LOI n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 51 (V) »,.

France. Code de la sécurité sociale (2014a), « Article L165-1 Modifié par LOI n°2014-1554 du 22 décembre 2014 - art. 60 JORF 24 décembre 2014 »,.

France. Code de la sécurité sociale (2014b), « Article R161-71-1 », *Code de la sécurité sociale*.

France. Code de la sécurité sociale (2016a), « Article L162-17 Modifié par Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 - art. 2 »,.

France. Code de la sécurité sociale (2016b), « Article L138-19-1 Modifié par LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 30 (V) », *Code de la sécurité sociale*, vol. L138-19-1.

France. Code de la sécurité sociale (2017a), « Article L161-41 Modifié par Ordonnance n°2017-84 du 26 janvier 2017 - art. 1 »,.

France. Code de la sécurité sociale (2017b), « Article L162-16-4 Modifié par Ordonnance n°2017-1092 du 8 juin 2017 - art. 2 »,.

France. Code de la sécurité sociale (2017c), « Article L161-37 Modifié par LOI n°2017-220 du 23 février 2017 - art. 4 (V) », *Code de la sécurité sociale*.

France, Ministère de l'économie et des finances et Ministère des affaires sociales et de la santé (2017), « Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale JORF n°0102 du 30 avril 2017 texte n° 33 »,.

Franken M., Heintz E., Gerber-Grote A. et Raftery J. (2016), « Health Economics as Rhetoric: The Limited Impact of Health Economics on Funding Decisions in Four European Countries », *Value in Health*, vol. 19, n°8, pp. 951-956.

Garber A., Henry R., Ratner R., Garcia-Hernandez P.A., Rodriguez-Pattzi H., Olvera-Alvarez I., Hale P.M., Zdravkovic M., Bode B. et LEAD-3 (Mono) Study Group (2009), « Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial », *Lancet (London, England)*, vol. 373, n°9662, pp. 473-481.

García-Alonso M.D.C. et García-Mariñoso B. (2008), « The strategic interaction between firms and formulary committees: effects on the prices of new drugs », *Journal of Health Economics*, vol. 27, n°2, pp. 377-404.

Gilardi F. et Maggetti M. (2011), « The independence of regulatory authorities », in *Handbook on the Politics of Regulation*, Edward Elgar Publishing, pp. 201-214.

Gold M. et Bryan S. (2007), « A response to Birch and Gafni--some reasons to be cheerful about NICE », *Health Economics, Policy, and Law*, vol. 2, n°Pt 2, pp. 209-216; discussion 217-221.

Gold M.R. (1996), *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*, Oxford University Press, USA, 462 p.

Grandfils N. (2007), « Fixation et régulation des prix des médicaments en France », *Revue française des affaires sociales*, n°3-4, pp. 53-72.

Granström O., Bergenheim K., McEwan P., Sennfält K. et Henriksson M. (2012), « Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden », *Primary Care Diabetes*, vol. 6, n°2, pp. 127-136.

Gromb D. et Martimort D. (2007), « Collusion and the organization of delegated expertise », *Journal of Economic Theory*, vol. 137, n°1, pp. 271-299.

Grosse S.D. (2015), « Showing Value in Newborn Screening: Challenges in Quantifying the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Early Detection of Phenylketonuria and Cystic Fibrosis », *Healthcare*, vol. 3, n°4, pp. 1133-1157.

Hagan L.M., Sulkowski M.S. et Schinazi R.F. (2014), « Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals », *Hepatology*, vol. 60, n°1, pp. 37-45.

Hagan L.M., Yang Z., Ehteshami M. et Schinazi R.F. (2013), « All-oral, interferon-free treatment for chronic hepatitis C: cost-effectiveness analyses », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 20, n°12, pp. 847-857.

Haute Autorité de santé (2009), « Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : État des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement », Saint-Denis la Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2010a), *Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode "Recommandations pour la pratique clinique "*. Saint-Denis La Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2010b), « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines », Evaluation des technologies de santé. Evaluation médico-économique, Saint-Denis La Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2011), *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*, Saint-Denis La Plaine, HAS (Guide méthodologique).

Haute Autorité de santé (2012), *Choices in Methods for Economic Evaluation.*, Saint-Denis la Plaine, HAS (Methodological guide).

Haute Autorité de santé (2013a), « Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs », Evaluation des technologies de santé. Evaluation médico-économique, Saint-Denis La Plaine.

Haute Autorité de santé (2013b), *L'évaluation des aspects éthiques à la HAS*, Saint-Denis la Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2013c), *Assessment of ethical aspects*, Saint-Denis la Plaine, HAS (Methodological guide).

Haute Autorité de santé (2014a), « SOVALDI® (sofosbuvir). Avis d'efficacité du 15 avril 2014 », Saint-Denis La Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2014b), « Olysio® (Siméprévir). Avis d'efficacité du 14 octobre 2014 », Saint-Denis La Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2014c), « SOVALDI 400 mg, comprimés pelliculés. Boîte de 28 (CIP : 34009 277 070 7 0). Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 », Saint-Denis La Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2014d), « OLYSIO 150 mg, gélules. Boîte de 7 (CIP : 34009 2788558 7). Boîte de 28 (CIP : 34009 2788564 8). Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 », Saint-Denis La Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2014e), « DAKLINZA 30 mg, comprimé pelliculé. B/28 (CIP : 3400927941160). B/28 (CIP : 3400927941221). DAKLINZA 60 mg, comprimé pelliculé. B/28 (CIP : 3400927941399). B/28 (CIP : 3400927941450). Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 », Saint-Denis La Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2015a), « Daklinza® (daclatasvir). Avis d'efficacité du 3 février 2015 », Saint-Denis La Plaine, HAS.

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 133 -

Haute Autorité de santé (2015b), « Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France. », Saint-Denis la Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé (2016), *Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS*, Saint-Denis la Plaine, HAS.

Haute Autorité de santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2013), « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations pour la pratique clinique. », Saint-Denis La Plaine, HAS.

Hofmann B., Lysdahl K.B. et Droste S. (2015), « Evaluation of ethical aspects in health technology assessment: more methods than applications? », *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, vol. 15, n°1, pp. 5-7.

Hofmann B.M. (2008), « Why ethics should be part of health technology assessment », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 24, n°4, pp. 423-429.

Hsiao F.-Y., Tsai Y.-W. et Huang W.-F. (2010), « Price regulation, new entry, and information shock on pharmaceutical market in Taiwan: a nationwide data-based study from 2001 to 2004 », *BMC health services research*, vol. 10, pp. 218.

Hurley J. (2000), « Chapter 2 - An Overview of the Normative Economics of the Health Sector* », in Anthony J. Culyer and Joseph P. Newhouse (dir.), *Handbook of Health Economics*, Elsevier (Handbook of Health Economics), pp. 55-118.

Hwang T.J., Avorn J. et Kesselheim A.S. (2014), « Life cycle of medical product rules issued by the US Food and Drug Administration », *Journal of Health Politics, Policy and Law*, vol. 39, n°4, pp. 751-780.

Jeantet M., Destais N. et Lopez A. (2014), « Evaluation médico-économique en santé », n°2014-066R, Paris, Inspection générale des affaires sociales.

Josselin J.-M., Rachet Jacquet L., Raimond V. et Rochaix L. (2017), « Drug Price Regulation », in Alain Marciano et Giovanni Battista Ramello (dir.), *Encyclopedia of Law and Economics*, New York, NY, Springer New York, pp. 1-8.

Kaldor N. (1939), « Welfare Propositions of Economics and Interpersonal Comparisons of Utility », *The Economic Journal*, vol. 49, n°195, pp. 549-552.

Kikuchi M., Abe N., Kato M., Terao S., Mimori N. et Tachibana H. (2009), « Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus », *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 83, n°2, pp. 233-240.

Klarenbach S., Cameron C., Singh S. et Ur E. (2011), « Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin », *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 183, n°16, pp. E1213-1220.

Klemp M., Frønsdal K.B., Facey K. et HTAi Policy Forum (2011), « What principles should govern the use of managed entry agreements? », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 27, n°1, pp. 77-83.

Laffont J.-J. et Martimort D. (1999), « Separation of Regulators against Collusive Behavior », *The RAND Journal of Economics*, vol. 30, n°2, pp. 232-262.

Laffont J.-J. et Tirole J. (1991), « The Politics of Government Decision-Making: A Theory of Regulatory Capture », *The Quarterly Journal of Economics*, vol. 106, n°4, pp. 1089-1127.

Lancry P.-J. (2007), « Médicament et régulation en France », *Revue française des affaires sociales*, n°3-4, pp. 25-51.

Lee W.C., Samyshkin Y., Langer J. et Palmer J.L. (2012), « Long-term clinical and economic outcomes associated with liraglutide versus sitagliptin therapy when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: a CORE Diabetes Model analysis », *Journal of Medical Economics*, vol. 15 Suppl 2, pp. 28-37.

Leleu H., Blachier M. et Rosa I. (2015), « Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patients with hepatitis C », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 22, n°4, pp. 376-383.

Lexchin J. (2013), « Health Canada and the Pharmaceutical Industry: A Preliminary Analysis of the Historical Relationship », *Healthcare Policy*, vol. 9, n°2, pp. 22-29.

Linas B.P., Barter D.M., Morgan J.R., Pho M.T., Leff J.A., Schackman B.R., Horsburgh C.R., Assoumou S.A., Salomon J.A., Weinstein M.C., Freedberg K.A. et Kim A.Y. (2015), « The cost-effectiveness of sofosbuvir-based regimens for treatment of hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 162, n°9, pp. 619-629.

Liu S., Watcha D., Holodniy M. et Goldhaber-Fiebert J.D. (2014), « Sofosbuvir-based treatment regimens for chronic, genotype 1 hepatitis C virus infection in u.s. Incarcerated populations: a cost-effectiveness analysis », *Annals of Internal Medicine*, vol. 161, n°8, pp. 546-553.

Maskin E. et Tirole J. (2004), « The Politician and the Judge: Accountability in Government », *American Economic Review*, vol. 94, n°4, pp. 1034-1054.

Maynard A. et Bloor K. (2003), « Dilemmas In Regulation Of The Market For Pharmaceuticals », *Health Affairs*, vol. 22, n°3, pp. 31-41.

Mazières C. de et Paris V. (2004), « La régulation de l'industrie pharmaceutique », *Revue d'économie financière*, vol. 76, n°3, pp. 241-265.

McEwan P., Evans M. et Bergenheim K. (2010), « A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes », *Diabetes, Obesity & Metabolism*, vol. 12, n°7, pp. 623-630.

Meltzer D. (1997), « Accounting for future costs in medical cost-effectiveness analysis », *Journal of Health Economics*, vol. 16, n°1, pp. 33-64.

Meltzer D.O. et Smith P.C. (2011), « Chapter Seven - Theoretical Issues Relevant to the Economic Evaluation of Health Technologies¹ », in Thomas G. McGuire and Pedro P. Barros Mark V. Pauly (dir.), *Handbook of Health Economics*, Elsevier (Handbook of Health Economics), pp. 433-469.

Midy F., Raimond V., Thébaut C., Sambuc C. et Rumeau-Pichon C. (2015), « Avis d'efficacité relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé : bilan et perspectives », *Santé Publique*, vol. 27, n°5, pp. 691-700.

Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes (2014), « Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale »,.

Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes (2015), « Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale »,.

Mittendorf T., Smith-Palmer J., Timlin L., Happich M. et Goodall G. (2009), « Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting », *Diabetes, Obesity and Metabolism*, pp. 1068-79.

Mohan V., Yang W., Son H.-Y., Xu L., Noble L., Langdon R.B., Amatruda J.M., Stein P.P. et Kaufman K.D. (2009), « Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea », *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 83, n°1, pp. 106-116.

Monami M., Iacomelli I., Marchionni N. et Mannucci E. (2010), « Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials », *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, vol. 20, n°4, pp. 224-235.

Morel A., Lecoq G. et Jourdain-Menninger D. (2012), « Evaluation de la prise en charge du diabète. Tome 1 et 2 », n°RM2012-033P, Paris, Inspection générale des affaires sociales.

Mott D.A., Schommer J.C., Doucette W.R. et Kreling D.H. (1998), « Agency Theory, Drug Formularies, and Drug Product Selection: Implications for Public Policy », *Journal of Public Policy & Marketing*, vol. 17, n°2, pp. 287-295.

Najafzadeh M., Andersson K., Shrank W.H., Krumme A.A., Matlin O.S., Brennan T., Avorn J. et Choudhry N.K. (2015), « Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus », *Annals of Internal Medicine*, vol. 162, n°6, pp. 407-419.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2008), « Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. This is an update of NICE clinical guidelines E, F, G and H. NICE clinical guideline 66 », London, NICE.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2009), « Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87 », London, NICE.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2010), « Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 203 », London, NICE.

Norheim O.F., Baltussen R., Johri M., Chisholm D., Nord E., Brock D., Carlsson P., Cookson R., Daniels N., Danis M., Fleurbaey M., Johansson K.A., Kapiriri L., Littlejohns P., Mbeeli T., Rao K.D., Edejer T.T.-T. et Wikler D. (2014), « Guidance on priority setting in health care (GPS-Health): the inclusion of equity criteria not captured by cost-effectiveness analysis », *Cost Effectiveness and Resource Allocation: C/E*, vol. 12, pp. 18.

Nshimyumukiza L., Bois A., Daigneault P., Lands L., Laberge A.-M., Fournier D., Duplantie J., Giguère Y., Gekas J., Gagné C., Rousseau F. et Reinharz D. (2014), « Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: a simulation study », *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, vol. 13, n°3, pp. 267-274.

Olson M.K. (1995), « Regulatory Agency Discretion among Competing Industries: Inside the FDA », *Journal of Law, Economics, & Organization*, vol. 11, n°2, pp. 379-405.

Olson M.K. (2000), « Regulatory Reform and Bureaucratic Responsiveness to Firms: the Impact of User Fees in the FDA », *Journal of Economics & Management Strategy*, vol. 9, n°3, pp. 363-395.

Olson M.K. (2004), « Managing delegation in the FDA: reducing delay in new-drug review », *Journal of Health Politics, Policy and Law*, vol. 29, n°3, pp. 397-430.

Olson M.K. (2008), « The risk we bear: The effects of review speed and industry user fees on new drug safety », *Journal of Health Economics*, vol. 27, n°2, pp. 175-200.

O'Riordan M., Dahinden A., Aktürk Z., Ortiz J.M.B., Dağdeviren N., Elwyn G., Micallef A., Murtonen M., Samuelson M., Struk P., Tayar D. et Thesen J. (2011), « Dealing with uncertainty in general practice: an essential skill for the general practitioner », *Quality in Primary Care*, vol. 19, n°3, pp. 175-181.

Paris V. et Belloni A. (2013), « Value in Pharmaceutical Pricing », OECD Health Working Papers, Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

Pauly M. (1980), « Doctors and Their Workshops: Economic Models of Physician Behavior », NBER Books, National Bureau of Economic Research, Inc.

Peterson M.A. (2001), « From trust to political power: interest groups, public choice, and health care », *Journal of Health Politics, Policy and Law*, vol. 26, n°5, pp. 1145-1163.

Petta S., Cabibbo G., Enea M., Macaluso F.S., Plaia A., Bruno R., Gasbarrini A., Craxì A. et Cammà C. (2014), « Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C », *Hepatology*, vol. 59, n°5, pp. 1692-1705.

Pho M.T. et Linas B.P. (2014), « Valuing cure: Bridging cost-effectiveness and coverage decisions for hepatitis C therapy », *Hepatology*, vol. 60, n°1, pp. 12-14.

Ploeg C.P.B. van der, Akker-van Marle M.E. van den, Vernooij-van Langen A.M.M., Elvers L.H., Gille J.J.P., Verkerk P.H., Dankert-Roelse J.E. et CHOPIN study group (2015), « Cost-

effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data », *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, vol. 14, n°2, pp. 194-202.

Polton D. (2015), « Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments », Paris, Ministère des solidarités et de la santé.

Quinet E. (2013), « L'évaluation socioéconomique des investissements publics », Paris, Commissariat général à la stratégie et à la prospective.

Raimond V., Josselin J.-M. et Rochaix L. (2014), « HTA agencies facing model biases: the case of type 2 diabetes », *Pharmacoeconomics*, vol. 32, n°9, pp. 825-839.

Raimond V., Midy F., Thébaut C. et Rumeau-Pichon C. (2016), « L'évaluation économique des produits de santé innovants : quelle interprétation pour quel usage ? », *Revue française des affaires sociales*, n°7, pp. 263-281.

Rein D.B., Wittenborn J.S., Smith B.D., Liffmann D.K. et Ward J.W. (2015), « The Cost-effectiveness, Health Benefits, and Financial Costs of New Antiviral Treatments for Hepatitis C Virus », *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 61, n°2, pp. 157-168.

Reinhardt U.E. (2001), « Can efficiency in health care be left to the market? », *Journal of Health Politics, Policy and Law*, vol. 26, n°5, pp. 967-992.

Ricci P., Chantry M., Detournay B., Poutignat N., Kusnik-Joinville O. et Raimond V. (2009), « Coûts des soins remboursés par l'Assurance maladie aux personnes traitées pour diabète. Études Entred 2001 et 2007 », *Bulletin épidémiologiques hebdomadaire*, n°42-43, pp. 464-9.

Rochaix L. (1997), « Asymétries d'information et incertitude en santé : les apports de la théorie des contrats », *Économie & prévision*, vol. 129, n°3, pp. 11-24.

Saab S., Gordon S.C., Park H., Sulkowski M., Ahmed A. et Younossi Z. (2014), « Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 40, n°6, pp. 657-675.

Saarni S.I., Hofmann B., Lampe K., Lühmann D., Mäkelä M., Velasco-Garrido M. et Autti-Rämö I. (2008), « Ethical analysis to improve decision-making on health technologies », *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 86, n°8, pp. 617-623.

San Miguel R., Gimeno-Ballester V., Blazquez A. et Mar J. (2015), « Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C », *Gut*, vol. 64, n°8, pp. 1277-1288.

Sandmann F.G., Franken M.G., Steenhoek A. et Koopmanschap M.A. (2013), « Do reassessments reduce the uncertainty of decision making? Reviewing reimbursement reports and economic evaluations of three expensive drugs over time », *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, vol. 112, n°3, pp. 285-296.

Sarles J., Berthézène P., Le Louarn C., Somma C., Perini J.-M., Catheline M., Mirallié S., Luzet K., Roussey M., Farriaux J.-P., Berthelot J. et Dagorn J.-C. (2005), « Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis », *The Journal of Pediatrics*, vol. 147, n°3, pp. 302-305.

Sarles J., Giorgi R., Berthézène P., Munck A., Cheillan D., Dagorn J.-C. et Roussey M. (2014), « Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP », *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, vol. 13, n°4, pp. 384-390.

Schweizer A., Dejager S. et Bosi E. (2009), « Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial », *Diabetes, Obesity & Metabolism*, vol. 11, n°8, pp. 804-812.

Scott A.M., Bond K., Gutiérrez-Ibarluzea I., Hofmann B. et Sandman L. (2016), « Quality Assessment of Ethics Analyses for Health Technology Assessment », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 32, n°5, pp. 362-369.

Scott Morton F. et Kyle M. (2011), « Chapter Twelve - Markets for Pharmaceutical Products1 », in Thomas G. Mcguire and Pedro P. Barros Mark V. Pauly (dir.), *Handbook of Health Economics*, Elsevier (Handbook of Health Economics), pp. 763-823.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network N.H.S.Q.I. (2010), « Management of diabetes. A national clinical guideline », Edinburgh, SIGN.

Sculpher M., Claxton K. et Pearson S.D. (2017), « Developing a Value Framework: The Need to Reflect the Opportunity Costs of Funding Decisions », *Value in Health*, vol. 20, n°2, pp. 234-239.

Seino Y., Rasmussen M.F., Nishida T. et Kaku K. (2010), « Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 26, n°5, pp. 1013-1022.

Seror V., Cao C., Roussey M. et Giorgi R. (2016), « PAP assays in newborn screening for cystic fibrosis: a population-based cost-effectiveness study », *Journal of Medical Screening*, vol. 23, n°2, pp. 62-69.

Shyangdan D.S., Royle P., Clar C., Sharma P., Waugh N. et Snaith A. (2011), « Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 10, pp. 006423.

Siebert U., Rochau U. et Claxton K. (2013), « When is enough evidence enough? - Using systematic decision analysis and value-of-information analysis to determine the need for further evidence », *Zeitschrift Fur Evidenz, Fortbildung Und Qualitat Im Gesundheitswesen*, vol. 107, n°9-10, pp. 575-584.

Sorasith C., Pichetti S., Cartier T., Célant N., Bergua L. et Sermet C. (2012), « Déterminants de l'écart de prix entre médicaments similaires et le premier entrant d'une classe thérapeutique », Paris, IRDES.

Spiller P. (1990), « Politicians, Interest Groups, and Regulators: A Multiple-Principals Agency Theory of Regulation, or “Let Them Be Bribeed.” », *Journal of Law and Economics*, vol. 33, n°1, pp. 65-101.

Stafinski T., Menon D., Davis C. et McCabe C. (2011), « Role of centralized review processes for making reimbursement decisions on new health technologies in Europe », *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, vol. 3, pp. 117-186.

Steinbrook R. et Redberg R.F. (2014), « The High Price of the New Hepatitis C Virus Drugs », *JAMA Internal Medicine*, vol. 174, n°7, pp. 1172-1172.

Steuten L., Wetering G. van de, Groothuis-Oudshoorn K. et Retèl V. (2013), « A systematic and critical review of the evolving methods and applications of value of information in academia and practice », *PharmacoEconomics*, vol. 31, n°1, pp. 25-48.

Tirole J. (1986), « Hierarchies and Bureaucracies: On the Role of Collusion in Organizations », *Journal of Law, Economics, & Organization*, vol. 2, n°2, pp. 181-214.

Trueman P., Grainger D.L. et Downs K.E. (2010), « Coverage with Evidence Development: Applications and issues », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 26, n°1, pp. 79-85.

Tuffaha H.W., Gordon L.G. et Scuffham P.A. (2014), « Value of information analysis in healthcare: a review of principles and applications », *Journal of Medical Economics*, vol. 17, n°6, pp. 377-383.

Tunis S.L., Minshall M.E., Conner C., McCormick J.I., Kapur J., Yale J.-F. et Groleau D. (2009), « Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 25, n°5, pp. 1273-1284.

Tunis S.L., Sauriol L. et Minshall M.E. (2010), « Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada », *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 8, n°4, pp. 267-280.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998), « Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) », *Lancet (London, England)*, vol. 352, n°9131, pp. 837-853.

Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (2016), « Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2014 », Paris, Vaincre la mucoviscidose.

Vinck I., Lona M. et Swartenbroekx N. (2013), *Impact des rapports publiés par le KCE sur la période 2009-2011*, Brussels, KCE = Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg = Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé = Belgian Health Care Knowledge Centre (Method), 273 p. p.

Vitale A., Spolverato G., Burra P., De Feo T.M., Belli L., Donato F., Baroni G.S., Marianelli T., Picciotto A., Toniutto P., Bhoori S., Passigato N., Lucà M.G., Russo F.P., Cillo U.,

Faggiuoli S. et Liver Transplantation NITp working group (2015), « Cost-effectiveness of pretransplant sofosbuvir for preventing recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation », *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, vol. 28, n°9, pp. 1055-1065.

Vooren K. van de, Curto A. et Garattini L. (2015), « Pricing of forthcoming therapies for hepatitis C in Europe: beyond cost-effectiveness? », *The European Journal of Health Economics*, vol. 16, n°4, pp. 341-345.

Waugh N., Cummins E., Royle P., Clar C., Marien M., Richter B. et Philip S. (2010), « Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation », *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, vol. 14, n°36, pp. 1-248.

Westerhout K., Treur M., Mehnert A., Pascoe K., Ladha I. et Belsey J. (2015), « A cost utility analysis of simeprevir used with peginterferon + ribavirin in the management of genotype 1 hepatitis C virus infection, from the perspective of the UK National Health Service », *Journal of medical economics*, vol. 23, pp. 1-19.

Yi Y., Philips Z., Bergman G. et Burslem K. (2010), « Economic models in type 2 diabetes », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 26, n°9, pp. 2105-2118.

Younossi Z.M., Park H., Saab S., Ahmed A., Dieterich D. et Gordon S.C. (2015), « Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 41, n°6, pp. 544-563.

Younossi Z.M., Singer M.E., Mir H.M., Henry L. et Hunt S. (2014), « Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients », *Journal of Hepatology*, vol. 60, n°3, pp. 530-537.

(2014), « The price of good health », *Nature Medicine*, vol. 20, n°4, pp. 319-319.

Table des annexes

Annexe 1 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans la régulation du médicament	- 143 -
Annexe 2 Strategy and results of the literature search performed in the evaluation of treatments of diabetes mellitus.....	- 147 -
Annexe 3 Websites consulted for the evaluation of treatments of diabetes mellitus-	155 -
Annexe 4 Literature search strategy on cost-effectiveness analyses of Hepatitis C virus treatments	- 158 -
Annexe 5 Flow-chart of the literature on cost-effectiveness analyses of Hepatitis C virus treatments	- 160 -
Annexe 6 Synthesis of the literature review on cost-effectiveness analyses of HCV treatments.....	- 161 -
Annexe 7 Screening strategies compared in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis	- 165 -
Annexe 8 Parameters used in the cost-effectiveness analysis of the neonatal screening for cystic fibrosis.....	- 166 -
Annexe 9 Unit costs used in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis	- 168 -
Annexe 10 Medline search strategy performed to identify the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis.....	- 169 -
Annexe 11 Chart-flow of the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis	- 171 -
Annexe 12 Arguments related to the outcomes of the strategies of neonatal screening for cystic fibrosis	- 172 -

Annexe 1 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans la régulation du médicament

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, et financé par une subvention pour charge de service public et qui a repris le 1er mai 2012 les missions, droits et obligations l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps). Elle remplit deux missions : « offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients » et « garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché ». Ses compétences dépassent le champ des médicaments, puisqu'elle intervient également sur d'autres produits dont les produits biologiques et les dispositifs médicaux. Son activité en termes de régulation du médicament passe par l'évaluation scientifique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des produits, la surveillance de leurs effets indésirables, l'inspection des sites de production, de distribution de produits ou de réalisation des essais cliniques. Son intervention se traduit par des décisions de police sanitaire prises pour le compte de l'Etat.

Un médicament ne peut être commercialisé en France que s'il possède une autorisation de mise sur le marché (AMM), revendiquée par l'industriel souhaitant commercialiser le produit. Il s'agit d'une décision administrative fondée sur un avis technique, qui vise à garantir d'une part, que le produit ne présente pas plus de risque que de bénéfice (rapport bénéfice/risque favorable) et, d'autre part, que son processus de fabrication garantit un niveau de sécurité suffisant. L'AMM peut être obtenue selon quatre procédures (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2016) :

- la procédure nationale, par laquelle un Etat accorde à un produit une AMM valide sur son territoire ;
- la procédure par reconnaissance mutuelle, par laquelle un Etat reconnaît l'AMM déjà accordée par un Etat-membre ;
- la procédure européenne décentralisée, par laquelle l'AMM est revendiquée dans plusieurs Etats simultanément, dont l'un va agir comme Etat de référence ;
- la procédure européenne centralisée, dans laquelle certains pays sont rapporteurs ou co-rapporteurs. Elle est obligatoire pour les produits les plus

innovants ou susceptibles d'être utiles à tous les patients de l'Union européenne. L'AMM, valable dans toute l'Union européenne, est délivrée par la Commission européenne.

L'AMM pour les nouveaux principes actifs résulte principalement aujourd'hui d'une procédure européenne : 93 produits ont obtenu une AMM européenne selon la procédure centralisée en 2015. Sur les 502 spécialités ayant obtenu une AMM en France, 334 résultaient d'une procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle et 168 d'une procédure nationale (dont 339 génériques) (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2016).

Plusieurs mesures soutiennent les objectifs poursuivis par l'AMM :

- la réalisation d'essais cliniques, préalables ou postérieurs à l'AMM²⁸. Ces essais sont réglementés afin de produire les données nécessaires en évitant les essais cliniques inutiles, tout en protégeant les droits des personnes, en encadrant strictement leur participation aux essais. Ils sont soumis à une autorisation préalable, à une déclaration obligatoire et à un contrôle.
- La pharmacovigilance, et la déclaration obligatoire des événements indésirables observés lors de l'usage des produits.
- Le contrôle industriel de la fabrication, en amont de la commercialisation et après la mise sur le marché.

Ces trois activités s'exercent sous le contrôle de l'ANSM en France.

Afin de favoriser la qualité des produits et de leur usage, les pharmaciens ont le monopole de la production, la distribution et la délivrance des médicaments (France. Code de la santé publique, 2014), selon les dispositions précisées dans l'AMM. Un pharmacien responsable est le garant de la conformité des activités réglementaires au sein de tout laboratoire pharmaceutique (France. Code de la santé publique, 2000). Un grand nombre de médicaments sont également soumis à une prescription médicale obligatoire visant à en contrôler l'usage.

²⁸ Cf. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments pour la procédure centralisée, et l'Article R5121-25 du Code de la santé publique pour les décisions nationales.

A l'exception des cas d'AMM conditionnelle, subordonnée à la production de données cliniques complémentaires sous un délai prédéfini, l'AMM est accordée « une fois pour toutes ». Elle est toutefois assortie d'obligations pour l'industriel exploitant comme la pharmacovigilance ou la transmission des informations nouvelles acquises sur le produit permettant le cas échéant la mise à jour du résumé des caractéristiques du produit ou de la notice patient. Certains produits font dès l'AMM l'objet d'un plan de gestion des risques prévoyant une surveillance intensive des éventuels événements indésirables déclarés en parallèle de l'usage du produit. Le cas échéant, la réévaluation peut aboutir au retrait du produit ou de l'AMM, à l'initiative de l'industriel ou du régulateur. L'industriel est également soumis à des obligations concernant la qualité de la production industrielle. Dans ce cadre, il organise des contrôles internes, qui peuvent le cas échéant aboutir à des rappels de lots ou à des arrêts de commercialisation.

L'ANSM est en outre chargée d'un contrôle externe de la commercialisation des produits (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2015) à travers diverses mesures :

- La déclaration obligatoire des événements indésirables associés à un médicament,
- La déclaration des produits effectivement commercialisés, de leurs ventes annuelles, et de leur arrêt de commercialisation,
- L'inspection des sites de production,
- Le contrôle qualité des produits de santé en laboratoire,
- Le contrôle *a priori* de la publicité auprès du grand public et des professionnels de santé²⁹.

Ce suivi peut être à l'origine d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments et, si celui-ci n'est plus assuré, au retrait de l'AMM.

La demande d'AMM est initiée par l'industriel, qui définit le périmètre des indications revendiquées. D'autres mesures ont été mises en œuvre qui permettent de compléter l'information mise à disposition sur les produits et d'en encadrer l'usage, parmi lesquels peuvent être cités (Grandfils, 2007 ; de Mazières et Paris, 2004) :

²⁹ En 2015, environ 6% des publicités déposées auprès de l'ANSM ont ainsi été refusées (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2016).

- La mise en place d'un registre exhaustif des essais cliniques et la demande de réalisation d'études post-inscription ;
- L'élaboration de recommandations de bonnes pratiques et les accords de bon usage des produits de la liste en sus, l'information directe auprès des patients, le recrutement de délégués de l'assurance maladie ;
- le contrôle et la taxation de la publicité, prévoyant notamment l'interdiction de la publicité directe auprès des patients, la baisse de prix des produits ayant fait l'objet d'une interdiction de publicité ;
- la loi anti-cadeau, l'élaboration d'une charte de la visite médicale, la diffusion par la visite médicale des avis de transparence.

Annexe 2 Strategy and results of the literature search performed in the evaluation of treatments of diabetes mellitus

Method

The global search concerns the publications in English and French and was conducted from December 2008 to May 2012. An additional search was conducted on cost-effectiveness studies only with Medline from May 2012 to April 2014.

The following sources were consulted:

- For international literature: Medline, Embase, NHS-EED and Cinahl databases ;
- For French-written literature: Pascal database and the Banque de Données en Santé Publique ;
- The Cochrane Library ;
- Websites publishing guidelines and HTA reports ;
- Websites of diabetes organizations.

In the evaluation of the drug's efficacy, the selection criteria were:

- Randomized controlled studies,
- Minimum length of 12 weeks,
- Minimum number of patients of 100 (unless there are no larger studies).

Studies only based on thiazolidinediones comparisons were excluded as these drugs are not marketed any more in France.

Results of the global search

Number of identified references: 3,567

Number of analyzed publications: 1,304

Number of selected publications: 312

References database

The search strategy in references databases is built on thesaurus key words or free words in title or abstract, combined with type of studies key-word.

The table describes the search strategy in Medline, Embase and Cinahl databases, without suppression of double counts (Haute Autorité de santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013)

Table 4. Stratégie de recherche dans les bases Medline, Embase et Cinahl

Type of study / subject	Number of references
Key-words	
Glucagon Like Peptide-1 Analogs (exénatide, liraglutide)	
– Guidelines	M/E: 44
Step 1	Glucagon-Like-Peptide-1/de OR (Glucagon-Like-Peptide-1 OR GLP-1)/ti,ab OR (exenatide OR liraglutide)/ti,ab,nom de molécule
AND	
Step 2	(Non-Insulin-Dependent-Diabetes-Mellitus OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent" OR Diabetes-Mellitus-Type-2)/de OR (type-2 AND diabetes)/ti,ab
AND	
Step 3	(guideline OR practice-guideline OR consensus-development-conference OR consensus-development-conference-nih)/Type de publication OR (Health-Planning-Guidelines OR Practice-Guideline OR Consensus-Development)/der OR (guideline* OR recommendation* OR guidance* OR policy-statement OR position-paper)/ti OR (consensus conference* OR consensus statement*)/ti,ab
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 22
Step 1 AND Step 2	
AND	
Step 4	(Meta-Analysis OR Systematic-Review)/der OR meta-analysis/Type de publication OR (meta-analys* OR metaanalys*)/ti OR (systematic-review* OR systematic-overview* OR systematic-literature-review*)/ti,ab OR cochrane-database-syst-rev/Source
– Randomized controlled trials	M/E: 152
Step 1 AND Step 2	
AND	
Step 5	(Randomization OR Single-Blind-Procedure OR Double-Blind-Procedure OR Crossover-Procedure OR Randomized-Controlled-Trial OR Double-Blind-Method OR Single-Blind-Method OR Random-Allocation OR Cross-Over-Studies)/de OR randomized-controlled-trial/Type de publication OR

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 148 -

random*/ti	
– Adverse events	M/E: 287
(Step 1 AND Step 2	
AND	
Step 6) (risk OR safety OR adverse OR harm OR pharmacovigilance OR side-effect* OR precaution* OR warning* OR contraindication* OR contra-indication*)/ti,ab	
OR	
Step 7 (Glucagon-Like-Peptide-1/adverse effects OR Exendin-4/adverse effects OR Liraglutide/adverse effects)/de	
– Acceptability	M: 43
(Step 1 AND Step 2	
AND	
Step 8) (acceptability OR acceptance OR participation OR preference* OR choice* OR attitude* OR adhesion OR complian* OR cooper*)/ti,ab OR view/ti OR (patient participation OR consumer satisfaction OR patient acceptance of health care OR attitude to health OR refusal to participate OR mandatory programs OR voluntary programs OR informed consent OR emotions OR choice behavior OR "Patient Satisfaction")/de	
– Social	M: 19
(Step 1 AND Step 2	
AND	
Step 9) (Social-disorder* OR social-impairment* OR social-group* OR social-interaction* OR social-contact* OR loneliness OR quality-of-life OR absenteeism OR productivity OR disability OR disable* OR eq5d OR eq-5d OR euro-qol OR euroqol OR sf-36 OR sf36 OR hrql OR hrqol OR well-being OR well-being OR qaly)/ti,ab OR qol/ti OR (social environment OR social change OR social behavior disorders OR social behavior OR interpersonal relations OR family relations OR socialization OR social adjustment OR social isolation OR loneliness OR quality of life OR quality-adjusted life years OR activities of daily living OR sickness impact profile OR employment OR absenteeism OR work capacity evaluation OR occupations OR job satisfaction OR disability evaluation OR disabled persons OR social support OR self-help groups OR self-care OR "Health Status")/de	
– Models	M: 8
(Step 1 AND Step 2	
AND	
Step 10) model*/ti OR ("Markov Chains" OR "Models, Economic" OR "Models, Econometric" OR "Decision Trees" OR "Models, Theoretical" OR "Models, Statistical" OR "Economics, Hospital" OR "Economics, Pharmaceutical")/de	
– Economic	M: 10
(Step 1 AND Step 2	
AND	
Step 11) (economic* OR "cost of illness" OR "burden of disease" OR cost-effectiveness OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic*)/ti,ab OR budgets[mh] OR (cost* OR costs)/ti OR (costs and cost analysis OR economics, medical OR financing, government OR health care sector OR insurance,	

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 149 -

health OR social security)/de	
OR	
(Step 1 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)	
OR	
(Step 2 AND "Glucagon-Like Peptide 1/economics"/de)	
dipeptidylpeptidase-4 inhibitors	
– Guidelines	M/E: 40
Step 2 AND Step 3	
AND	
Step 12 (Dipeptidyl-Peptidase-Iv-Inhibitors OR Dipeptidyl-Peptidase-Iv-Inhibitor OR Saxagliptin OR Sitagliptin OR Vildagliptin)/de OR (dipeptidyl-peptidase-4-inhibitor* OR dipeptidyl-peptidase-IV-inhibitor* OR Dpp-iv-inhibitor* OR DPP-4-inhibitor* OR vildagliptin OR sitagliptin OR saxagliptin)/ti,ab,nom de molécule	
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 29
Step 2 AND Step 4 AND Step 12	
– Randomized controlled trials	M/E: 136
Step 2 AND Step 5 AND Step 12	
– Adverse events	M/E: 121
(Step 2 AND Step 6 AND Step 12)	
OR	
Step 13 (Dipeptidyl-Peptidase-Iv-Inhibitors/adverse effects OR Dipeptidyl-Peptidase-Iv-Inhibitor/adverse effects OR Saxagliptin/adverse effects OR Sitagliptin/adverse effects OR Vildagliptin/adverse effects)/de	
– Acceptability	M: 9
Step 12 AND Step 2 AND Step 8	
– Social aspects	M: 4
Step 12 AND Step 2 AND Step 9	
– Models	M: 4
Step 12 AND Step 2 AND Step 10	
– Economic	M: 2
(Step 12 AND Step 2 AND Step 11)	
OR	
(Step Step 12 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)	
OR	
(Step 2 AND "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/economics"/de)	
Long acting insulin analogs	
– Guidelines	M/E: 24
Step 2 AND Step 3	
AND	
Step 14 (glargine or detemir)/ti,ab,nom de molécule OR ("Insulin, Long-Acting " OR glargine OR "insulin detemir")/de	
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 24
Step 2 AND Step 4 AND Step 14	
– Randomized controlled trials	M/E: 111
Step 2 AND Step 5 AND Step 14	
– Adverse events	M/E: 67
(Step 2 AND Step 6 AND Step 14)	
OR	
Step 15 (Insulin-Glargine/adverse effects OR Insulin-Detemir/adverse effects)/de	

– Acceptability	M: 20
Step 14 AND Step 2 AND Step 8	
– Social	M: 18
Step 14 AND Step 2 AND Step 9	
– Models	M: 1
Step 14 AND Step 2 AND Step 10	
– Economic	M: 10
(Step 14 AND Step 2 AND Step 11)	
OR	
(Step 14 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)	
OR	
(Step 2 AND "Insulin, Long-Acting/economics"/de)	
Thiazolidinediones	
– Guidelines	M/E: 32
Step 2 AND Step 3	
AND	
Step 16 Thiazolidinediones/de OR 2-4-Thiazolidinedione-Derivative/de OR pioglitazone/ti,ab,nom de molécule OR Pioglitazone/de	
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 42
Step 2 AND Step 4 AND Step 16	
– Randomized controlled trials	M/E: 192
Step 2 AND Step 5 AND Step 16	
– Adverse events	M/E: 214
(Step 2 AND Step 6 AND Step 16)	
OR	
Step 17 (Thiazolidinediones/adverse effects OR 2-4-Thiazolidinedione-Derivative/adverse effects OR Pioglitazone/adverse effects)/de	
– Acceptability	M: 32
Step 16 AND Step 2 AND Step 8	
– Social	M: 8
Step 16 AND Step 2 AND Step 9	
– Models	M: 7
Step 16 AND Step 2 AND Step 10	
– Economic	M: 9
(Step 16 AND Step 2 AND Step 11)	
OR	
(Step 16 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)	
OR	
(Step 2 AND "Thiazolidinediones/economics"/de)	
Glinides	
– Guidelines	M/E: 0
Step 2 AND Step 3	
AND	
Step 18 (Repaglinide OR Mitiglinide OR Nateglinide)/de OR (Repaglinide OR Mitiglinide OR Nateglinide OR glinid*)/ti,ab,nom de molécule	
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 1
Step 2 AND Step 4 AND Step 18	
– Randomized controlled trials	M/E: 27
Step 2 AND Step 5 AND Step 18	
– Adverse events	M/E: 14

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 151 -

(Step 2 AND Step 6 AND Step 18)	
OR	
Step 19 (Repaglinide OR Mitiglinide OR Nateglinide)/adverse effects/der OR (Piperidines/adverse effects/de AND (Repaglinide OR Mitiglinide OR Nateglinide)/Nom de molécule)	
– Acceptability	M: 5
Step 18 AND Step 2 AND Step 8	
– Social	M: 2
Step 18 AND Step 2 AND Step 9	
– Models	M: 0
Step 18 AND Step 2 AND Step 10	
– Economic	M: 0
(Step 18 AND Step 2 AND Step 11)	
OR	
(Step 18 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)	
Alpha glucosidases inhibitors	
– Guidelines	M/E: 4
Step 2 AND Step 3	
AND	
Step 20 (Acarbose OR Miglitol OR "alpha-Glucosidases/antagonists and inhibitors" OR Alpha-Glucosidase-Inhibitor)/de OR (Acarbose OR Miglitol OR (Inhibitor* NEAR (Alpha ADJ Glucosidase*)))//ti,ab	
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 0
Step 2 AND Step 4 AND Step 20	
– Randomized controlled trials	M/E: 22
Step 2 AND Step 5 AND Step 20	
– Adverse events	M/E: 16
(Step 2 AND Step 6 AND Step 20)	
OR	
Step 21 (Acarbose OR Miglitol OR Alpha-Glucosidase-Inhibitor)/adverse effects/de OR (Miglitol/Nom de molécule AND 1-Deoxynojirimycin/adverse effects/de)	
– Acceptability	M: 0
Step 20 AND Step 2 AND Step 8	
– Social	M: 1
Step 20 AND Step 2 AND Step 9	
– Models	M: 1
Step 20 AND Step 2 AND Step 10	
– Economic	M: 1
(Step 20 AND Step 2 AND Step 11)	
OR	
(Step 20 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)	
OR	
(Step 2 AND "Acarbose/economics"/de)	
Glucose lowering sulfonylurea	
– Guidelines	M/E: 3
Step 2 AND Step 3	
AND	
Step 22 (Sulfonylurea-Compounds OR Carbutamide OR Chlorpropamide OR Glibenclamide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR Tolbutamide OR Tolazamide	

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 152 -

OR Sulfonylurea-Derivative)/de OR (Carbutamide OR Chlorpropamide OR Glibenclamide OR Glyburide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR Tolbutamide OR Tolazamide OR (hypoglycaemic NEAR sulfamide*) OR (hypoglycemic NEAR sulfamide*) OR (sulfonurea NEXT (derivative* OR compound*)))//ti,ab	
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 3
Step 2 AND Step 4 AND Step 22	
– Randomized controlled trials	M/E: 52
Step 2 AND Step 5 AND Step 22	
– Adverse events	M/E: 59
(Step 2 AND Step 6 AND Step 22)	
OR	
Step 23 (Sulfonylurea-Compounds OR Carbutamide OR Chlorpropamide OR Glibenclamide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR Tolbutamide OR Tolazamide OR Sulfonylurea-Derivative)/adverse effects/de	
– Acceptability	M: 6
Step 22 AND Step 2 AND Step 8	
– Social	M: 5
Step 22 AND Step 2 AND Step 9	
– Models	M: 0
Step 22 AND Step 2 AND Step 10	
– Economic	M: 1
(Step 22 AND Step 2 AND Step 11)	
OR	
(Step 22 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)	
OR	
(Step 2 AND "Sulfonylurea Compounds/economics"/de)	
Metformin	
– Guidelines	M/E: 20
Step 2 AND Step 3	
AND	
Step 24 (Metformin OR Biguanides)/de OR (Glucophage OR Biguanide* OR Metformin*)//ti,ab	
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 15
Step 2 AND Step 4 AND Step 24	
– Randomized controlled trials	M/E: 74
Step 2 AND Step 5 AND Step 24	
– Adverse events	M/E: 124
(Step 2 AND Step 6 AND Step 24)	
OR	
Step 25 (Metformin OR Biguanide*)/adverse effects/de	
– Acceptability	M: 33
Step 24 AND Step 2 AND Step 8	
– Social	M: 15
Step 24 AND Step 2 AND Step 9	
– Models	M: 5
Step 24 AND Step 2 AND Step 10	
– Economic	M: 10
(Step 24 AND Step 2 AND Step 11)	
OR	
(Step 24 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)	

OR	
(Step 2 AND ("Metformin/economics" OR "Biguanides/economics"))/de)	
Insulin	
– Guidelines	M/E: 27
Step 2 AND Step 3	
AND	
Step 26 Insulin/de OR Insulin*/ti	
– Meta-analyses and systematic reviews	M/E: 23
Step 2 AND Step 4 AND Step 26	
– Randomized controlled trials	M/E: 115
Step 2 AND Step 5 AND Step 26	
– Adverse events	M/E: 137
(Step 2 AND Step 6 AND Step 26)	
OR	
Step 27 Insulin/adverse effects/de	
– Acceptability	M: 123
Step 26 AND Step 2 AND Step 8	
– Social	M: 24
Step 26 AND Step 2 AND Step 9	
– Models	M: 29
Step 26 AND Step 2 AND Step 10	
– Economic	M: 14
(Step 26 AND Step 2 AND Step 11)	
OR	
(Step 26 AND "Diabetes Mellitus, Type 2/economics")/de)	
OR	
(Step 2 AND "Insulin/economics")/de)	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract
Medline

M/E: Medline + Embase M/C: Medline + Cinahl M :

Annexe 3 Websites consulted for the evaluation of treatments of diabetes mellitus

- Assemblée Nationale
- Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des maladies Métaboliques. - ALFEDIAM / SFD
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
- Conseil économique et social
- Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
- Expertise collective INSERM
- Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé - IRDES
- Institut de Veille Sanitaire - INVS
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - INPES
- La Documentation française
- Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports
- Réseau d'évaluation en économie de la santé - REES
- Société Française d'Endocrinologie - SFE
- Societe Francaise de Cardiologie - SFC
- Société Francophone du Diabète - SFD
- Société Française de Médecine Générale - SFMG
- Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
- Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
- Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
- Alberta Medical Association
- American Academy of Pediatrics - AAP
- American Association for Clinical Chemistry - AACC
- American Association of Clinical Endocrinologists - AACE
- American College of Cardiology - ACC
- American College of Foot and Ankle Surgeons - ACFAS
- American College of Physicians - ACP
- American Heart Association - AHA
- Association Suisse du Diabète - ASD

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 155 -

- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical - ASERNIP
- Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center - BCBS
- BMJ Clinical Evidence - BMJ CE
- California Technology Assessment Forum - CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
- Canadian Diabetes Association
- Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC
- CDC Infection Control Guidelines - CDC
- Centre for Reviews and Dissemination databases - CRD
- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique - CBIP
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- Centre for Clinical Effectiveness - CCE
- Clinical Knowledge Summaries - CKS
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
- Conseil Supérieur de la Santé (Belgique) - CSS
- Department of Health - DH
- Diabetes Research and Wellness Foundation
- Diabetes UK
- European Association for the Study of Diabetes - EASD
- European Core Indicators in Diabetes - EUCID
- European Medicines Agency - EMEA
- European Society of Cardiology
- Euroscan
- GIN (Guidelines International Network) - GIN
- Groupe de Recherche Interdisciplinaire en Santé - GRIS
- Guideline Advisory Committee - GAC
- Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
- Guidelines Finder (National Library for Health) -
- Health Economics Resource Centre - University of York - HERC
- Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
- Horizon Sanning - HS
- IDEAS Economics and Finance Research - Base REPEC - REPEC
- Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 156 -

- Institute for Health Economics Alberta - IHE
- International Diabetes Federation - IDF
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes - ISPAD
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - IPSOR
- Intute Health & Life Sciences - INTUTE
- Joslin Diabetes Center
- Medical Services Advisory Committee - MSAC
- Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (up to 2002) - HTAC
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
- National Guideline Clearinghouse - NGC
- National Health and Medical Research Council - NHMRC
- National Horizon Scanning Centre - NHSC
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases - NIDDK
- National Institutes of Health - NIH
- National Kidney Foundation - NKF
- National Prescribing Centre - NPC
- New Zealand Guidelines Group - NZGG
- New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
- NHS Map of Medicine
- Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
- Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines - PHAC
- Royal College of Nursing - RCN
- Santé Canada
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
- Singapore Ministry of Health - MOH
- The Endocrine Society
- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF
- Veterans Affairs Technology Assessment Program
- Veterans' affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Annexe 4 Literature search strategy on cost-effectiveness analyses of Hepatitis C virus treatments

The systematic review was conducted in Medline database on publications in French and English from January 2010 to September 2014 and updated from September 2014 to May 2015. Extensive key-words were used to identify any cost-effectiveness analysis on any new HCV treatment.

HCV/ti OR Hepatitis C/ti,ab OR Hepatitis C/de

AND

(ABT 072 OR ABT 450 OR ABT072 OR ABT450 OR ACH 2684 OR ACH 2928 OR ACH 3102 OR ACH2684 OR ACH2928 OR ACH3102 OR Alisporivir OR Asunaprevir OR BMS 791325 OR BMS791325 OR BMS824393 OR Boceprevir OR Daclatasvir OR Danoprevir OR Dasabuvir OR Faldaprevir OR GS 5816 OR GS 9669 OR GS5816 OR GS9669 OR GSK2336805 OR IDX 320 OR IDX320 OR Ledipasvir OR Lomibuvir OR Mericitabine OR Miravirsen OR MK 5172 OR MK 8742 OR MK5172 OR MK8742 OR neceprevir OR Ombitasvir OR PPI 461 OR PPI 668 OR PPI461 OR PPI668 OR Samatasvir OR SCY 635 OR SCY635 OR Setrobuvir OR Simeprevir OR Sofosbuvir OR Telaprevir OR TMC 647055 OR TMC647055 OR Vaniprevir OR Vedroprevir OR VX 135 OR VX135)/ti,ab OR (ABT 450 OR alisporivir OR asunaprevir OR boceprevir OR daclatasvir OR danoprevir OR dasabuvir OR faldaprevir OR ledipasvir OR lomibuvir OR mericitabine OR miravirsen OR miravirsen OR neceprevir OR ombitasvir OR samatasvir OR setrobuvir OR simeprevir OR sofosbuvir OR telaprevir OR vaniprevir OR vedroprevir)/de

AND

(economy OR economic* OR cost* OR cost benefit OR cost effectiveness OR cost utilit* OR QALY OR cost* illness OR healthcare cost* OR health care cost* OR societal cost* OR financ* OR spend* OR spent OR burden disease OR expensive OR inexpensive OR pric* OR reimbursement* OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR markov)/ti OR (Costs and Cost Analysis OR Fees and Charges OR Budgets OR Cost Allocation OR Cost Control OR Cost of Illness OR Cost Savings OR Cost-Benefit Analysis OR Quality-Adjusted Life Years OR Economics, Dental OR Economics, Hospital OR Economics, Medical OR Economics, Nursing OR Economics, Pharmaceutical OR

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 158 -

Economics OR Financial Management, Hospital OR Financial Management OR Financing, Government OR Social Security OR Insurance, Health, Reimbursement OR Financing, Personal OR Health Care Costs OR health care sector OR Health Planning Support OR Cost Sharing OR Insurance Benefits OR Insurance Carriers OR Insurance Claim Review OR Insurance Coverage OR Social Security OR Medical Indigency OR Purchasing, Hospital OR Models, Econometric OR Models, Economic OR Markov Chains OR Decision Trees/economics)/de

Annexe 5 Flow-chart of the literature on cost-effectiveness analyses of Hepatitis C virus treatments

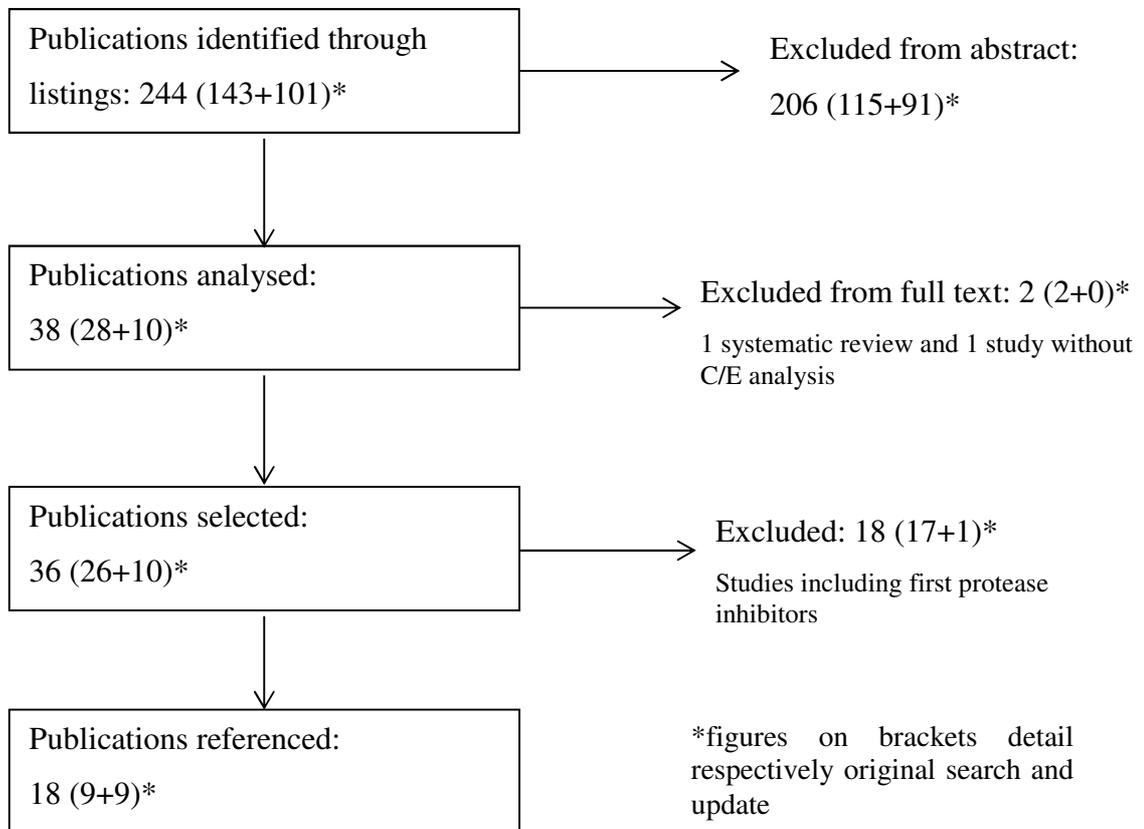


Figure 6 Flow-chart of the literature on cost-effectiveness analyses of Hepatitis C virus treatments

Annexe 6 Synthesis of the literature review on cost-effectiveness analyses of HCV treatments

Table 5. Synthesis of the literature review on cost-effectiveness analyses of HCV treatments

Ref.	Patients	Perspective	Country setting	Currency and year	Treatment included	Cost of treatment	Model	Time horizon	ICUR of new DAA (cost/QALY)
(Chhatwal et al., 2015)	G1, G2, G3, G4 Naïve (IFN eligible or non-eligible) and experienced patients	Payer	USA	USD Year not specified	SOF + LDV IFN-based	SOF: 7,000 LDV: 875 (weekly)	Microsimulation (MATCH)	Lifetime	non cirrhotic / cirrhotic Naïve patients IFN-eligible G1 : 25,067 (IFN-based) / 5,347 (IFN-based) G2 : 281,397 (IFN-based) / 107,540 (IFN-based) G3 : 440,276 (IFN-based) / 115,680 (IFN-based) G4 : 70,765 (IFN-based) / 23,729 (IFN-based) Naïve patients IFN-non eligible: G1 : 39,635 (IFN-based) / 17,977 (IFN-based) G2 : 44,805 (IFN-based) / 16,455 (IFN-based) G3 : 104,628 (IFN-based) / 49,959 (IFN-based) G4 : 105,227 (IFN-based) / 49,592 (IFN-based) Experienced patients G1 : 35,853 (IFN-based) / 79,238 (IFN-based) G2 : 128,770 (IFN-based) / 281,317 (IFN-based) G3 : 410,548 (IFN-based) / 382,819 (IFN-based) G4 : 80,793 (IFN-based) / 34,349 (IFN-based)
(Cure et al., 2015)	G1-G6 Naïve (IFN eligible or non-eligible) and experienced patients	National health system	Italy	EUR 2011	SOF IFN-based	SOF: 3,750 (weekly)	Markov	Lifetime (80 years)	Naïve patients, IFN-eligible / IFN non-eligible: G1: 37,334 (IFN-based) / 31,393 (IFN-based) G2: 68,500 (IFN-based) / 14,253 (IFN-based) G3: 36,924 (IFN-based) / 14,990 (IFN-based) G4-6: 36,444 (IFN-based) Experienced patients, IFN-eligible / non-eligible G1: 58,700 (IFN-based) / - G2: 18,325 (IFN-based) / 13,233 (IFN-based) G3: 19,643 (IFN-based) / 17,624 (IFN-based)
(Cure, Guerra et Dusheiko, 2015)	G1-G6 Naïve (IFN eligible or non-eligible) and experienced patients	NHS	UK	GBP 2011-2012	SOF IFN-based	SOF : 2,915 (weekly)	Markov	Lifetime (100 years)	Naïve patients, IFN-eligible / IFN non-eligible: G1: 14,930 (IFN-based) / 49,249 (IFN-based) G2: 46,324 (IFN-based) / 8,154 (IFN-based) G3: 20,613 (IFN-based) / 21,478 (IFN-based) G4-6: 26,797 (IFN-based) Experienced patients, IFN-eligible / non-eligible G2: 14,185 (IFN-based) / 8,591 (IFN-based) G3: 12,246 (IFN-based) / 28,569 (IFN-based)
(Deufflic-Burban et	G1	Societal	France	EUR	IFN-based AAD + IFN	AAD + IFN: 5,062	Markov	Lifetime	<u>F0-F1 at diagnosis</u> IFN + AAD ≥ F2: 37,900 (IFN-based ≥ F2)

Ref.	Patients	Perspective	Country setting	Currency and year	Treatment included	Cost of treatment	Model	Time horizon	ICUR of new DAA (cost/QALY)
al., 2014)	Naïve patients			Year not specified	IFN-free (in 2015) TTT ≥ F2 TTT ≥ F0	IFN-free: 10,124 (weekly)			IFN + AAD ≥ F0: 103,500 (IFN + AAD ≥ F2) IFN+AAD ≥ F2, and treat all patients with IFN-free in 2015: 321,30 (IFN + AAD ≥ F0) All other strategies are dominated <u>F2 at diagnosis</u> IFN + AAD: 34 900 (IFN-based) IFN+ AAD ≥ F3 and treat all patients with IFN-free in 2015: 318,700 (IFN + AAD) <u>F3 at diagnosis</u> IFN + AAD: 19,500 (IFN-based) IFN+ AAD at F4 and treat all patients with IFN-free in 2015: 137,700 (IFN + AAD) <u>F4 at diagnosis</u> IFN + AAD: 30,200 (IFN-based) Wait for IFN-free in 2015: dominated
(Hagan et al., 2013)	G1, G2, G3 Naïve patients	Societal	USA	USD 2012	AAD IFN-based	AAD: 5,833 (weekly)	Markov	Lifetime	44,514 (IFN-based) G1: 30,881 (IFN-based) G2-G3: 78,146 (IFN-based)
(Hagan, Sulkowski et Schinazi, 2014)	G1 Naïve and experienced patients	Societal	USA	USD 2013	SOF + RBV SOF + SMV	SOF: 7,000 SMV: 5,500 (weekly)	Markov	Lifetime	SOF+SMV dominant
(Leleu, Blachier et Rosa, 2015)	G1, G2, G3, G4, G4, G6 Naïve and experienced patients	Societal	France	EUR 2013	SOF IFN-based	SOF: 5,061 (annual)	Markov	Lifetime	All stages: 16, 278 (IFN-based) F0: 40,653 (IFN-based) F1: 31,348 (IFN-based) F2: 17,651 (IFN-based) F3: 11,359 (IFN-based) F4: 12,080 (IFN-based)
(Linás et al., 2015)	G2 et G3 Naïve and experienced	Payer	USA	USD 2013	SOF SOF + IFN IFN-based No TTT	SOF: 7,000 (weekly)	Patient-level simulation	Lifetime	non cirrhotic / cirrhotic G2, naïve: SOF: 238,000 (IFN-based) / 35,500 (IFN-based) G2, experienced: SOF: 63,700 (no TTT) / dominated G3, naïve: SOF: dominated / dominated SOF +IFN: 263,000 (IFN-based) / 22,600 (IFN-based) G3, experienced: SOF + IFN: 82,000 (no TTT) / 22,300 (no TTT) SOF : dominated / dominated
(Liu et al., 2014)	G1 Naïve patients	Society	USA	USD 2013	No TTT IFN-based	SOF: 7,000 (weekly)	Markov	Lifetime	ICER SOF < 50,000 in 99% of simulations (IFN-based or no TTT)

Ref.	Patients	Perspective	Country setting	Currency and year	Treatment included	Cost of treatment	Model	Time horizon	ICUR of new DAA (cost/QALY)
(Najafzadeh et al., 2015)	G1, G2, G3 Naïve patients	Society	USA	USD 2014	IFN + SOF IFN-based SOF + IFN SOF + SMV SOF + DCV SOD + LDV	SOF: 7,000 SMV: 5,500 DCV: 5,500 LDV: 875 (weekly)	Discret event simulation	Lifetime	G1 SOF + LDV: 12,886 (IFN-based) other TTT dominated G2: SOF: 109,712 (IFN-based) other TTT dominated G3: SOF + LFV: 73,107 (IFN-based) other TTT dominated
(Petta et al., 2014)	G1 Naïve patients	National health system	Italy	EUR 2013	SOF+IFN IFN-based	SOF: 3,500 (weekly)	Semi-Markov cohort	Lifetime	14,734 (IFN-based)
(Rein et al., 2015)	G1, G2, G3, G4 US population	Healthcare system	USA	USD Year not specified	No TTT IFN-based SOF + IFN SOF SOF + SMV	SOF : 7,000 (weekly)	Markov	Lifetime	SOF: 47,237 (IFN-based) SMV + SOF: 72,169 (SOF)
(Saab et al., 2014)	G1 Naïve and experienced patients	Payer	USA	USD 2013	SOF + IFN IFN-based SMV + IFN No TTT	SOF: 7,000 SMV: 5,530 (weekly)	Markov	1 year Lifetime (100 years)	Naïve patients: total / F0-F3 / F4 SOF + IFN: 21,869 (IFN-based) / 25,455 (IFN-based) / 1,899 (SMV + IFN) SMV + IFN: dominated / dominated / 65,892 (IFN-based) Experienced patients: SOF + IFN: 2,277 (IFN-based) SMV +IFN: dominated
(San Miguel et al. 2015)	G1-G3 Naïve and experienced patients	National health system	Spain	EUR 2013	SOF + IFN SOF IFN-based	SOF + ribavirin: 4,239 (weekly)	Markov	Lifetime	Naïve, G1 / G2 / G3: SOF + IFN: 24,135 (IFN-based) / - / 35,341 (IFN-based) SOF: dominated / 71,865 (IFN-based) / dominated Experienced, G2 / G3: SOF: 46,636 (IFN-based) / dominated SOF + IFN: - / 39,387 (IFN-based)
(Vitale et al., 2015)	G1-G6 End-stage liver disease patients	Not specified	Italy	EUR Year not specified	SOF before liver graft IFN-based after liver graft if necessary	3,083 (weekly)	Decision analysis model	Lifetime	SOF before graft: 30,663 (SOF post-graft)
(Westerhout et al., 2015)	G1 Naïve and experienced	NHS	England	GBP 2013	SMV + IFN IFN-based	SMV: 1,867 (weekly)	Markov	Lifetime	Naïve: 9,725 (IFN-based) Experienced: 7,819 (IFN-based)

Ref.	Patients	Perspective	Country setting	Currency and year	Treatment included	Cost of treatment	Model	Time horizon	ICUR of new DAA (cost/QALY)
(Younossi et al., 2014)	G1 patients Naïve patients	Not specified	USA	USD 2012	IFN-based IFN + AAD TTT ≥ F2 TTT ≥ F0	AAD: 5,800 (weekly)	Markov	Lifetime	F2-F4 IFN + AAD: ref. Treat all IFN + AAD: 15,709 (F2-F4 IFN + AAD)
(Younossi et al., 2015)	G1 Naïve and experienced patients	Payer	USA	USD 2014	SOF + LDV SOF + IFN SMV + IFN SOF + SMV SOF IFN-based No TTT	SOF + LDV: 7,875 SMV: 5,530 SOF: 7,000 (weekly)	Markov	1 year Lifetime	Naïve All patients / F0-F3 / F4 LDV + SOF: ref. / ref. / ref. SMV + SOF: 10,150,400 (LDV + SOF) / dominated / 1,238,263 (LDV + SOF) Experienced LDV + SOF: ref. SOF + SMV: 3,180,450 (LDV + SOF) All other TTT are dominated

IFN-based refers to IFN + boceprevir, telaprevir and/or ribavirin.

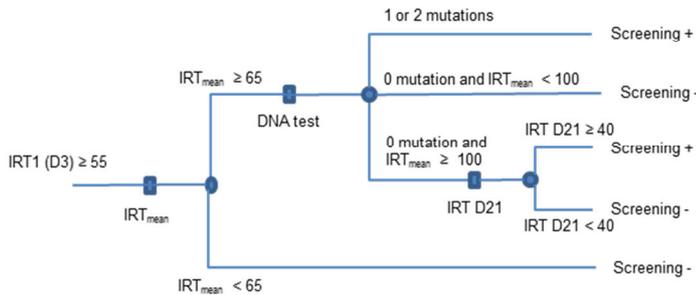
AAD refers to new AAD as defined in the text of the paper, with or without ribavirin.

DCV: daclatasvir, G1-6: génotype 1-6, ICUR: Incremental cost-utility ratio; IFN: interferon, LDV: ledipasvir, ttt : treatment, PR: pegylated-interferon + ribavirine, SMV: simeprevir, SOF: sofosbuvir

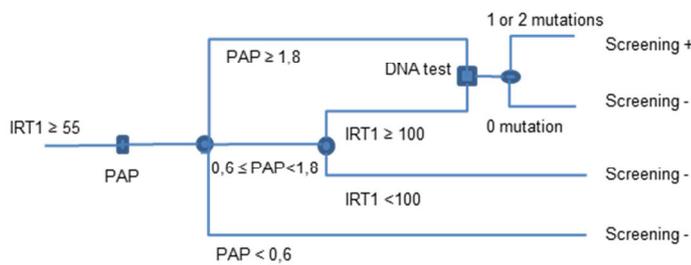
In some cases, ICUR had to be re-calculated from publication to estimate the ICUR in comparison to the next less efficient strategy rather to the reference strategy.

Annexe 7 Screening strategies compared in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis

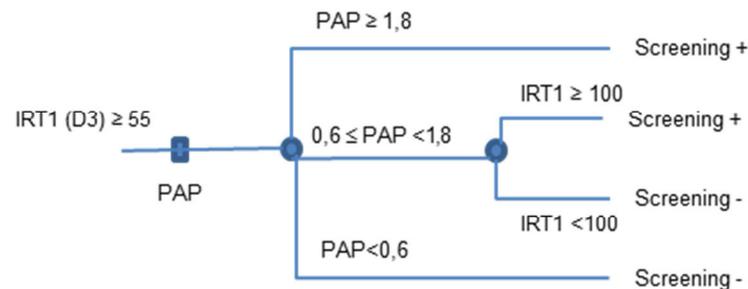
1a. IRT-DNA (current strategy)



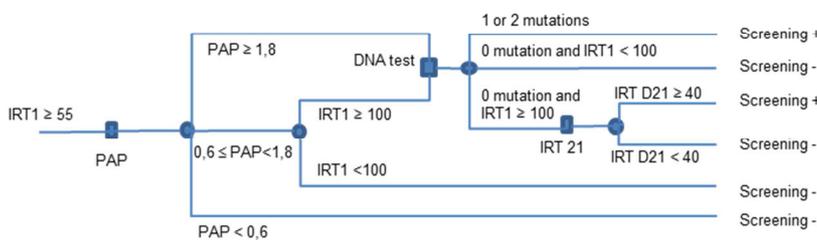
1b. IRT-PAP



1c. IRT-PAP-DNA without failsafe strategy



1d. IRT-PAP-DNA with failsafe strategy



D: day, IRT: immunoreactive trypsinogen, PAP: pancreatitis associated protein.

Figure 7 Screening strategies compared in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis

Annexe 8 Parameters used in the cost-effectiveness analysis of the neonatal screening for cystic fibrosis

Table 6. Parameters used in the cost-effectiveness analysis of the neonatal screening for cystic fibrosis

Parameters	Reference value	%
IRT-DNA strategies		
P(IRT.1 \geq 55 μ g/l)	5,890/552,915	1.07%
P(IRT _{mean} \geq 65 μ g/l)	2,435/5,890	41.34%
P(\geq 1 mutations IRT _{mean} \geq 65 μ g/l)	250/2,435	10.27%
P(0 mutation AND IRT _{mean} < 100 μ g/l IRT _{mean} \geq 65 μ g/l)	1,760/2,435	72.28%
P(0 mutation AND IRT _{mean} \geq 100 μ g/l IRT _{mean} \geq 65 μ g/l)	425/2,435	17.45%
P(CF \geq 1 mutations)	67/250	26.80%
P(MCF \geq 1 mutations)	12/250	4.80%
P(MI \geq 1 mutations)	5/250	2.00%
P(hétérozygote \geq 1 mutations)	165/250	66.00%
P(TN IRT _{mean} < 65 μ g/l)	3,451/3,455	99.88%
P(CF IRT _{mean} < 65 μ g/l)	4/3,455	0.11%
P(TN 0 mutation et IRT _{mean} < 100 μ g/l)	1,758/1,760	99.89%
P(FC 0 mutation et IRT _{mean} < 100 μ g/l)	2/1,760	0.11%
P(MCF 0 mutation et IRT _{mean} < 100 μ g/l)	0/1,760	0.00%
P(MI 0 mutation et IRT _{mean} < 100 μ g/l)	0/1,760	0.00%
P(IRT _{D21} \geq 40 μ g/l 0 mutation)	64/425	15.06%
P(CF IRT _{D21} \geq 40 μ g/l)	1/64	1.56%
P(MCF IRT _{D21} \geq 40 μ g/l)	0/64	0.00%
P(MI IRT _{D21} \geq 40 μ g/l)	0/64	0.00%
P(MCF IRT _{mean} < 65 μ g/l)	0/3,455	0.00%
P(MI IRT _{mean} < 65 μ g/l)	0/3,455	0.00%
P(IRT.1 \geq 55 μ g/l)	5,890/552,915	1.07%
P(PAP \oplus IRT.1 \geq 55 μ g/l)	885/5,890	15.03%
P(CF PAP \oplus)	69/885	7.80%
P(MCF PAP \oplus)	5/885	0.56%
P(MI PAP \oplus)	6/885	0.68%
P(ST - PAP \oplus)	805/885	90.96%
P(PAP - IRT.1 \geq 55 μ g/l)	5,005/5,890	84.97%
P(CF PAP -)	5/5,005	0.10%
P(MCF PAP -)	7/5,005	0.14%
P(MI PAP -)	1/5,005	0.02%
IRT-PAP-DNA strategy with failsafe procedure		
P(IRT _{D21} \geq 40 μ g/l 0 mutation)	63/421	14.96%
P(CF IRT _{D21} \geq 40 μ g/l)	1/63	1.59%
P(MCF IRT _{D21} \geq 40 μ g/l)	0/63	0.00%
P(MI IRT _{D21} \geq 40 μ g/l)	0/63	0.00%
IRT-PAP-DNA strategy without failsafe procedure		
P(TN 0 mutation)	420/421	99.76%
P(CF 0 mutation)	1/421	0.24%
P(MCF 0 mutation)	0/421	0.00%
P(MI 0 mutation)	0/421	0.00%
<i>IRT.1: 1st dosage of IRT at day 3, IRT_{mean}: mean of the two dosages of IRT at day 3, IRT_{D21}: IRT rate at day 21, CF: cystic fibrosis, MCF: mild/borderline form of CF, MI: meconium ileus, P:</i>		

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 166 -

probability ; TN: true-negative, ST: sweat test

$PAP\oplus$: $PAP_{mean} \geq 1.8 \mu\text{g/l}$ and $50\mu\text{g/l} \leq IRT.1 < 100\mu\text{g/l}$ OR $PAP_{mean} \geq 0.6 \mu\text{g/l}$ and $IRT.1 \geq 100\mu\text{g/l}$

$PAP-$: $PAP_{mean} < 1.8 \mu\text{g/l}$ and $50\mu\text{g/l} \leq IRT.1 < 100\mu\text{g/l}$ OR $PAP_{mean} < 0.6 \mu\text{g/l}$ and $IRT.1 \geq 100\mu\text{g/l}$

The symbol «|» indicates a conditionnal probability. Eg., $P(\geq 1 \text{ mutations} | IRT_{mean} \geq 65 \mu\text{g/l})$ should be read as the probability to have at least one mutation in a newborn with an IRT dosage at day 3 above or equal to 65 $\mu\text{g/l}$.

Diagnosis performances were issued from a study conducted in 2010 comparing IRT-PAP and IRT-DNA on 552,915 newborns (Sarles et al., 2014).

The probabilistic sensitivity analysis was performed running the model in 1,000 simulations. All non-zero probabilities were varied applying a Bêta (a,b) distribution for dichotomous transitions and a Dirichlet distribution for polychotomous transitions (Briggs, Sculpher et Claxton, 2006)

Annexe 9 Unit costs used in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis

Table 7. Unit costs used in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis

Costs	Unit costs (€ 2012)	Source
IRT dosage	1.78	(Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, 2012)
DNA analysis	135.79	(Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, 2012)
Sweat test	23.00	Specialist visit, Ameli.fr
PAP dosage	17.65	(Seror et al., 2016) *
<p>* Cost based on the hypothesis of a multipurpose laboratory with a 25% rebate on kit price. Costs came from National Health Insurance Fund, funding the screening program, tariff of the health care reimbursement scheme and a micro-costing study on PAP dosage (Seror et al., 2016). In the study by Seror et al, four cost estimates for the PAP dosage were calculated depending on laboratory specialization and rebate on laboratory supplies. The cost told by the authors to be the most likely was selected in the main analysis and the three other costs, namely €22.82; €23.72 and €31.69 were simulated in a one-way sensitivity analysis.</p>		

Annexe 10 Medline search strategy performed to identify the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis

Table 8. Medline search strategy performed to identify the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis

Type of study / subject Terms used	Period	Number of references
Medline -: Neonatal cystic fibrosis screening: recommendations & consensus conferences	01/01/08 30/04/14	- 28
Step 1 ((Genetic Testing OR Mass Screening OR Heterozygote Detection)/de OR (genetic OR screen* OR test OR tests OR testing OR detection* OR diagnos*)/ti OR (Neonatal screening OR newborn infant screening OR Newborn screening)/ti,ab) AND (Cystic Fibrosis/de OR Cystic Fibrosis/ti,ab)) OR (Cystic Fibrosis/genetics OR Cystic Fibrosis/Diagnosis)/de		
AND		
Step 2 (recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper//ti OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
Medline – Information provided by physicians	01/01/04 30/04/14	- 27
Step 1		
AND		
Step 3 (inform* OR counsel* OR advice* OR advis* OR communicat* OR explain*)/ti OR (Communication OR Comprehension OR Physician-Patient Relations OR Counseling OR Directive Counseling OR Professional-Family Relations OR Professional-Patient Relations OR Consumer Health Information OR Nurse-Patient Relations)/de		
Medline – Ethical aspects	01/01/04 30/04/14	- 117
Step 1		
AND		
Step 4 Ethics/de OR (ethic* OR moral* OR deontologic* OR deontology)/ti,ab OR ethics/subheading OR bioethics/subset		
Medline – Belief	01/01/04 30/04/14	- 17
Step 1		
AND		
Step 5 (belief* OR believe* OR faith OR religion OR religious OR doctrine* OR tradition* OR legend* OR myth* OR custom* OR conviction* OR dogma*)/ti OR (Attitude to Health OR Health Knowledge, Attitudes, Practice OR Religion OR Culture OR Public Opinion)/de		
Medline – Genetic counselling	01/01/2004	- 131

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 169 -

Step 1

AND

Step 6 Genetic Counseling/de OR genetic counseling/ti,ab OR
geneticist*/ti

de: descriptor; ti: title; ab: abstract

Annexe 11 Chart-flow of the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis

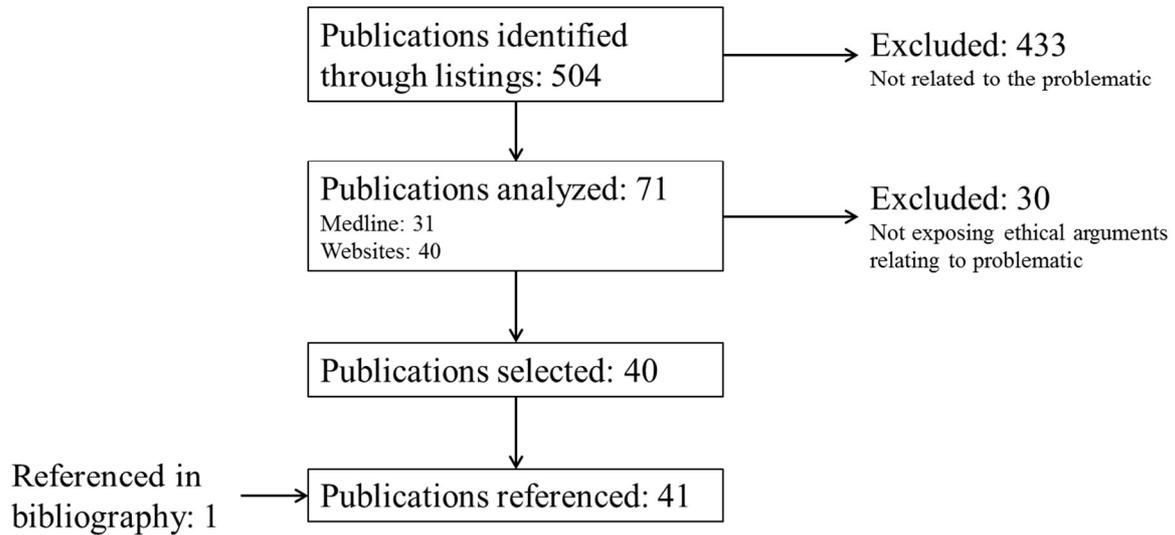


Figure 8 Chart-flow of the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis

Annexe 12 Arguments related to the outcomes of the strategies of neonatal screening for cystic fibrosis

Table 9. Arguments related to the outcomes of the strategies of neonatal screening for cystic fibrosis

Outcome	Principle	Perspective	Arguments
Heterozygous identification	Beneficence	Newborn	In the long run, useful information but no proof that he/she will access it and consider it as useful.
		Newborn' parents	Access to genetic counselling (positive perception). Some will actually do a screening before conceiving a future child.
		Newborn' family	Potentially useful for parental projects. Families' perception not documented and heterogeneous access to genetic counselling. Diagnosis referral for some family' members (very rare cases).
	Non-maleficence	Newborn	In the short run, risk of stigmatisation, of manipulation and impact on the parent-child relationship. In the long run, risk on the parent-child relationship, self-esteem, self-actualisation and anxiety.
		Newborn' parents	Anxiety related to the newborn's health status, to the transmission of the information and a potentially negative impact on family relationships, and to a project of a future child. Dependant on the support and quality of information given to the parents.
		Newborn' family	Not documented in the literature but could be the same as the parents, at a lower degree.
	Autonomy	Newborn	The newborn is manipulated. As an adult, he could receive an information he/she did not consent for. Wider choice in a future parental project.
		Newborn' parents	Parents cannot express their right not to know (need for a double consent). Incitation to screening without prenatal screening does not favour families' autonomy in general. Parents face the burden to give the information to their child and their family. The information given on their own genetic status gives them a wider choice about their future parental projects.
		Newborn' family	Family's member could not oppose their right not to know. The information given on their own genetic status gives them a wider choice about their future parental projects.
	Justice	Society	Inequities in terms of access to care between identified heterozygous and the others. Inequities in the allocation of financial and human in comparison to couples with an equal or higher risk.
False positive cases	Non-maleficence	Newborn' parents	Great anxiety during the testing period.

		Newborn	Impact on parent-child relationship depending on length and intensity of parents' anxiety.
Borderline diagnosis	Beneficence	Newborn	Early care but which benefit/risk ratio is debated.
		Newborn' parents	Avoids anxiety related to several misdiagnoses in the case of symptoms.
	Non-maleficence	Newborn	The burden of care and uncertainty of future health may affect child and family perception of health status.
		Newborn' parents	Anxiety and impact on future parental projects.
	Autonomy	Newborn' parents	Explain the possibility of uncertain diagnosis and offer several care pathways.
		Newborn	Favour child's implication in the choice of the care pathway.
Justice	Newborn	Allocate resources towards healthy children is unfair for affected children.	

Table des illustrations

Figure 1 Synthèse des relations d'agence impliquant les principaux acteurs de la régulation du médicament	- 25 -
Figure 2 Relation d'agence intégrant les superviseurs de la régulation	- 26 -
Figure 3. Dépenses pharmaceutiques par habitant, 2013 (ou plus proche).....	- 48 -
Figure 4 Price and Reimbursement Process in France	- 85 -
Figure 5 Generic model of HCV-related liver disease and treatment effect	- 89 -
Figure 6 Flow-chart of the literature on cost-effectiveness analyses of Hepatitis C virus treatments.....	- 160 -
Figure 7 Screening strategies compared in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis	- 165 -
Figure 8 Chart-flow of the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis	- 171 -

Liste des tableaux

Table 1 Results of the cost-effectiveness analysis of neonatal CF screening.....	- 109 -
Table 2 Results of the analysis of uncertainty of neonatal CF screening cost-effectiveness	- 109 -
Table 3 Synthesis of the analysis of neonatal CF screening	- 112 -
Table 4. Stratégie de recherche dans les bases Medline, Embase et Cinahl	- 148 -
Table 5. Synthesis of the literature review on cost-effectiveness analyses of HCV treatments.....	- 161 -
Table 6. Parameters used in the cost-effectiveness analysis of the neonatal screening for cystic fibrosis	- 166 -
Table 7. Unit costs used in the evaluation of the neonatal screening for cystic fibrosis -	168 -
Table 8. Medline search strategy performed to identify the ethical literature related to the neonatal screening for cystic fibrosis	- 169 -
Table 9. Arguments related to the outcomes of the strategies of neonatal screening for cystic fibrosis	- 172 -

Table des matières

Remerciements	- 9 -
Liste des abréviations	- 11 -
Sommaire	- 14 -
Introduction	- 16 -
Partie I : Cadre théorique de la régulation	- 22 -
I : LE MEDICAMENT AU CŒUR D'UNE RELATION D'AGENCE	- 23 -
A) CHAMP DE L'ANALYSE	- 23 -
A) LES ACTEURS DE LA RELATION D'AGENCE	- 24 -
II : LES RISQUES ASSOCIES A LA RELATION D'AGENCE	- 27 -
A) INCERTITUDE ET ASYMETRIE D'INFORMATION.....	- 27 -
B) SELECTION ADVERSE ET ALEA MORAL	- 28 -
C) RISQUE SPECIFIQUE AU MODELE D'AGENCE HIERARCHIQUE	- 29 -
III : ETAT DES LIEUX DE LA LITTERATURE	- 31 -
Partie II : La régulation du médicament en France	- 35 -
I : INTRODUCTION	- 36 -
II : LES PRINCIPAUX ACTEURS DE LA REGULATION	- 37 -
III : LES OBJECTIFS POURSUIVIS	- 39 -
A) EN MATIERE DE SANTE PUBLIQUE	- 39 -
1) <i>Pour assurer la qualité des produits</i>	- 39 -
2) <i>Pour assurer l'accès des patients aux médicaments et à l'innovation ...</i>	- 40 -
B) EN MATIERE ECONOMIQUE.....	- 41 -
1) <i>Pour maîtriser la dépense publique</i>	- 41 -
2) <i>Pour favoriser l'innovation et la performance</i>	- 43 -
C) DISCUSSION DE LA REGULATION.....	- 44 -
1) <i>Une régulation fréquemment critiquée</i>	- 44 -
2) <i>Des résultats quantitatifs défendus par ses acteurs</i>	- 45 -
3) <i>Des propositions d'évolution</i>	- 48 -
IV : L'INTRODUCTION DU CRITERE D'EFFICIENCE	- 51 -
A) LES PRINCIPES DE L'EVALUATION DE L'EFFICIENCE EN SANTE	- 51 -
B) EXPERIENCES DE MISE EN ŒUVRE DU CRITERE D'EFFICIENCE DANS LA REGULATION DU MEDICAMENT	- 51 -
C) L'INTRODUCTION DU CRITERE D'EFFICIENCE EN FRANCE	- 52 -
D) DISCUSSION.....	- 54 -
1) <i>Une évaluation encore limitée des avis d'efficience</i>	- 54 -
2) <i>Un critère incomplet qui risque de limiter l'impact du critère d'efficience</i> -	55 -
3) <i>Une opportunité pour contrer les revendications de prix</i>	- 58 -
Partie III : HTA Agencies Facing Model Biases: The Case of Type 2 Diabetes..	- 60 -
PRESENTATION DE L'ETUDE	- 61 -
I : BACKGROUND	- 63 -
II : METHOD	- 65 -

Véronique RAIMOND

Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? 2017

- 176 -

III : RESULTS	- 67 -
A) EVOLUTION OF MODEL BIASES FACED BY HTA AGENCIES	- 67 -
1) <i>Early diabetes studies: bias through oversimplification of the disease</i> ..	- 67 -
2) <i>Current practice in diabetes studies: bias through constrained methodological choices</i>	- 68 -
B) IDENTIFICATION OF MODEL BIASES IN THE EVALUATION OF NEW ANTI-DIABETIC TREATMENTS	- 69 -
1) <i>Non-inferiority analyses</i>	- 69 -
2) <i>Choice of comparators and inclusions</i>	- 70 -
3) <i>Clinical results limited to surrogate endpoints</i>	- 70 -
4) <i>Efficiency reached through ad hoc utility measures</i>	- 71 -
IV : DISCUSSION	- 74 -
A) MODEL BIASES: A WIDESPREAD PROBLEM	- 74 -
B) THE LACK OF LONG TERM ASSESSMENT REDUCES THE QUALITY OF RECOMMENDATION	- 74 -
C) THE ROLE OF HTA AGENCIES IN DATA GATHERING AND MODELING	- 76 -
D) CO-CONSTRUCTION OF COST-EFFECTIVENESS ASSESSMENTS: WORK IN PROGRESS ..	- 76 -
V : CONCLUSION	- 79 -
Partie IV : What added value from cost-effectiveness analysis in France?	
The case of new drugs against Hepatitis C Virus	- 80 -
PRESENTATION DE L'ETUDE	- 81 -
I : INTRODUCTION	- 84 -
II : MATERIALS AND METHODS	- 88 -
III : RESULTS	- 90 -
IV : DISCUSSION	- 95 -
A) POLICY IMPLICATIONS	- 95 -
B) LIMITATIONS	- 98 -
V : CONCLUSION	- 99 -
Partie V : Ethics evaluation revealing the decision motives: a case of neonatal screening	- 100 -
PRESENTATION DE L'ETUDE	- 101 -
I : INTRODUCTION	- 104 -
II : MATERIAL AND METHOD	- 106 -
A) OUTCOMES	- 106 -
B) COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS	- 106 -
C) ETHICAL ANALYSIS	- 107 -
III : RESULTS	- 109 -
IV : DISCUSSION	- 113 -
V : CONCLUSION	- 116 -
Conclusion et perspectives	- 117 -

LES AVIS D'EFFICIENCE CONTRIBUENT A REDUIRE L'ASYMETRIE D'INFORMATION DANS LA RELATION ENTRE REGULATEUR ET INDUSTRIEL.....	- 117 -
LES AVIS D'EFFICIENCE CREENT UNE SITUATION A RISQUE DE CAPTURE DE REGULATION ..	- 120 -
PERSPECTIVES.....	- 123 -
Bibliographie.....	- 126 -
Table des annexes.....	- 142 -
Table des illustrations.....	- 174 -
Liste des tableaux	- 175 -
Table des matières	- 176 -
Résumé.....	- 179 -
Mots-clés	- 179 -
Summary	- 180 -
Keywords	- 180 -

Résumé

Le législateur français a intégré le critère d'efficience dans la détermination du prix du médicament remboursable en 2012. L'efficience des médicaments doit être documentée pour les produits susceptibles d'apporter un bénéfice thérapeutique important et d'avoir un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie. Elle vise à mesurer le coût du gain marginal en santé produit par une intervention, par rapport au coût et à l'efficacité d'une autre intervention substituable.

La thèse se situe dans une perspective d'analyse empirique des relations de délégation à l'œuvre dans la régulation du médicament, en vue de son accès au remboursement et de la fixation de son prix en France. Elle se fonde sur une analyse de trois applications de l'évaluation de l'efficience reflétant un approfondissement progressif de l'évaluation économique de l'intervention de santé dans trois contextes institutionnels distincts. Leur comparaison permet d'identifier les enjeux soulevés par la mise en œuvre de la régulation, les facteurs de son efficacité et les risques associés au regard du cadre théorique de la théorie des incitations en se posant successivement les questions suivantes : 1) L'information produite par le calcul économique expose-t-elle le décideur à un risque de manipulation de l'outil ? 2) L'apport du calcul économique est-il amélioré dans un processus d'évaluation contraint ? 3) Des approches complémentaires peuvent-elles enrichir l'évaluation économique et en améliorer l'usage en révélant d'autres déterminants de la décision en santé ?

Les travaux de la thèse mettent en évidence l'apport du critère d'efficience pour améliorer l'information du décideur. Le risque, réel, de capture de régulation peut être limité par un processus d'évaluation plus transparent et par une explicitation des enjeux de la décision et des objectifs de la régulation.

Mots-clés

Calcul économique - Efficience - Incitations - Médicament - Régulation - Santé

Summary

In 2012, cost-effectiveness has been formally introduced in the French legislation as a criterion to determine the price of prescription drugs. Cost-effectiveness is requested to claim for reimbursement of drugs expected to provide a therapeutic benefit and to have a significant impact on Social Insurance budget. Cost-effectiveness estimates the incremental cost and effectiveness produced by an intervention in comparison to other interventions that could have been used.

The thesis is an empirical analysis of delegation relationships in the regulation of reimbursed drugs in France. The thesis analyses three different applications of cost-effectiveness evaluation to highlight the issues surrounding the use of economic calculation and the risks that are associated with it through three questions: 1) does the cost-effectiveness evaluation expose the regulator to regulation capture? 2) Is the contribution of the cost-effectiveness evaluation enhanced in a regulatory framed process? 3) Could complementary evaluations enrich cost-effectiveness evaluation and favour its usage via the clarification of the issues surrounding the decision?

The thesis documents the benefit provided by the introduction of the cost-effectiveness criteria. The actual risk of regulation capture could be limited through a more transparent process of evaluation and through a clarification of the objectives of the regulation.

Keywords

Cost-effectiveness- Health - Incentives – Prescription drugs - Regulation