



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Apports de l'évaluation économique dans l'évaluation des produits et des stratégies de santé

Catherine Le Galès
Vice-Présidente de la CEESP



01

Quelques rappels

Dispositifs médicaux

Médicaments

**Actes et technologies
de santé**

Études cliniques

Industrie

Industrie

CHU et professionnels de santé

Mise sur le marché

Organisme notifié (marquage CE)

EMA* – HAS

**ANSM (autorité compétente)
Surveillance du marché**

Évaluation du service attendu ou rendu

Evaluation de l'efficacité (LFSS 2012)

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Fixation des prix

CEPS

UNCAM

- Fixe le prix des médicaments et des dispositifs après négociation avec les industriels

- Fixe le taux de remboursement des médicaments
- Fixe les tarifs et les taux de remboursement des actes après négociation avec les représentants des professionnels de santé

Décision de prise en charge

Ministère de la santé

UNCAM

- Établit la liste des médicaments et des dispositifs médicaux remboursables

- Établit la liste des actes remboursables

La LFSS 2012 :

Quel impact sur la mission médico-éco de la HAS ?

- 1. L'article 47 de la LFSS 2012 met en place une commission « spécialisée » à statut réglementaire pour les études médico-économiques de la HAS : la CEESP**
- 2. La composition relève de la responsabilité de la HAS**
- 3. Le Collège de la HAS a retenu une composition multidisciplinaire (pas de suppléants) :**
 - 1/3 économistes
 - 1/3 représentants d'autres disciplines en sciences humaines et sociales (sociologie, droit, philosophie, géographie, gestion, sciences politiques) et d'usagers/consommateurs
 - 1/3 membres avec une formation médicale (médecins de santé publique, épidémiologistes, MG, chirurgien, cadre infirmier, gériatre, anesthésiste-réanimateur, etc.)

La Commission d'évaluation économique et santé publique (2016)

Président : Jean-François Thebaut
Vice-Président : Catherine Le Galès

SEVERINE ALRAN, Chirurgie
MARTINE AUDIBERT, Économie
DANIEL BENAMOUZIG, Sociologie
DANIEL BIDEAU, Représentant des usagers
PIERRE-YVES BOELLE, Epidémiologie
GALADRIEL BONNEL, Soins infirmiers
MARTIN BRIOT, Droit
PAULINE CHAUVIN, Economie
VALÉRIE CLEMENT, Economie
BENOÎT DERVAUX, Economie
CHRISTOPHE DUGUET, Représentant de patients
JEAN-CLAUDE K. DUPONT, Philosophie
CHRISTIAN FAVIER, Anesthésie-Réanimation
JEROME FRENKIEL, Santé publique
LAURENT GERBAUT, Santé publique
JEAN-MICHEL JOSSELIN, Economie
OLIVIER LACOSTE, Géographie de la santé
LOUIS LEBRUN, Santé publique
CATHERINE LE GALES, Economie

ANNE-MARIE LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale
CLAUDE MARTINEAUX, Médecine générale
CARINE MILCENT, Economie
LIONEL PERRIER, Economie
PASCAL PLAN, Médecine générale et gériatrique
PIERRE-LOUIS REMY, Ingénieur
FRANÇOISE ROUDOT-THORAVAL, Méthodologie
EMMANUEL RUSCH, Santé publique
THOMAS SANNIE, Représentant de patients
CATHERINE SERMET, Economie-Santé publique
VALÉRIE SEROR, Economie
DOMINIQUE TREGOURES, Pharmacie
JEROME WITTEWER, Economie



Le décret d'application du 2 octobre 2012

Pour qui ? Pour quoi ? Comment ?

Pour quels produits faut-il analyser l'efficience ?

Le décret :

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

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

Pour quels produits faut-il analyser l'efficience ?

1. La notion « d'impact significatif »

- Décision du Collège de la HAS du 18 septembre 2013
- L'industriel revendique un impact sur:
 - L'organisation du système de soins,
 - Les pratiques professionnelles
 - Les modes de prise en charge des malades
- En l'absence de revendication, le Collège considère que l'évaluation d'efficience est requise **si le chiffre d'affaires prévisionnel (à 2 ans de commercialisation, en année pleine) >20 millions € TTC**
- Sinon, le Collège évalue l'opportunité de l'évaluation économique au regard des revendications de l'industriel.

Pour quels produits faut-il évaluer l'efficience ?

- 1. Le Collège de la HAS considère que l'évaluation économique n'est pas requise :**
 - Si une procédure de baisse de prix conventionnelle est amorcée
 - Si le brevet du produit est dans le domaine public
- 2. Le Collège de la HAS considère que le CA constaté est pris en compte toutes indications confondues**

Pour quel destinataire ?

Le décret

« L'avis définitif est communiqué à l'entreprise avec copie au comité économique des produits de santé. Il est rendu public. »

1. L'avis d'efficience est principalement destiné au **CEPS**, en vue de la négociation du prix
2. Les avis d'efficience sont **publiés** sur le site internet HAS

Accord Cadre du 5 décembre 2012

Article 4 : le cadre conventionnel

« ...les conventions garantissent pour les médicaments ayant d'une part demandé et obtenu une ASMR de niveau I à III et d'autre part recueilli un avis médico-économique de la CEESP, émis dans le respect des délais réglementaires, permettant au CEPS d'établir les conditions de leur efficacité, que le prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens... »

Lettre d'orientation au Pdt du CEPS 2013

- « Afin de faire progresser la prise en compte effective de l'évaluation médico-économique dans la fixation de prix.... »
- « Vous accentuerez le recours à l'évaluation médico-économique en saisissant la commission compétente de la HAS, chaque fois que vous le jugerez nécessaire, d'une demande d'avis. »
- « Le comité s'efforcera de garantir l'efficience de la prise en charge des produits... »

Le nouvel accord cadre (31/12/2015)

1. AIB obligatoire dès 50 millions de CA

2. Éligibilité à la garantie de prix européen

- « ...recueilli un avis médico-économique de la CEESP, permettant au comité d'établir les conditions de son efficience... »

3. Non éligibilité à la garantie de prix européen

- « une réserve méthodologique majeure, ..., sauf si reconnue comme inévitable par la CEESP...ou le comité... »

4. Dépôt de prix pour les ASMR IV obtenues (procédures accélérées médicaments innovants)

- « ...doit avoir recueilli un avis médico-économique de la CEESP...permettant au comité d'établir les conditions de son efficience »

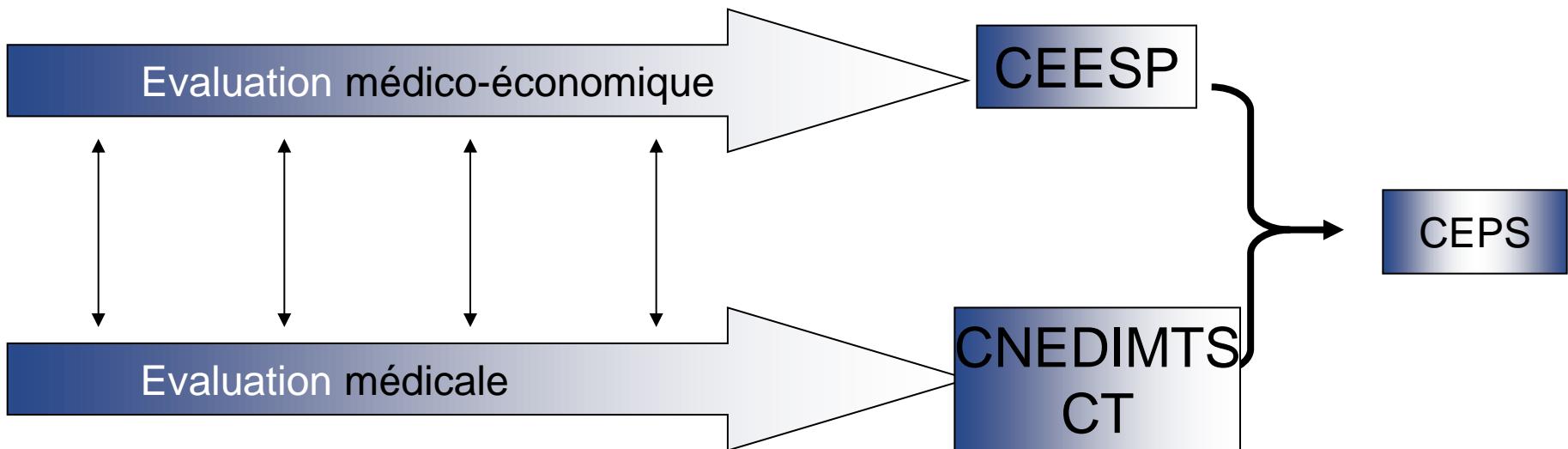
Quelles méthodes ?

Le décret d'application du 2 octobre 2012

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

- ❖ **La HAS a publié en novembre 2011 son guide « Evaluation économique à la HAS : principes et méthodes », après mise en consultation publique.**
- ❖ **Les contacts précoces seront facilités**

Instruction coordonnée – Avis de chaque Commission - remis au CEPS



L'organisation : 11 étapes – 90 jours

Contact précoce

1. Dépôt par l'industriel
2. Recevabilité administrative
3. Recevabilité scientifique/ méthodologique
4. Analyse interne à la HAS + rapporteur sous commission
5. Questions techniques/méthodologiques complémentaires
6. Rédaction du projet d'avis
7. Sous-commission économie
8. Validation CEESP
9. Envoi à l'industriel
10. Phase contradictoire
11. Avis définitif publié

Données nouvelles : RI de la CEESP

- Instruction du dossier :

« Le cas échéant, des questions peuvent être posées à l'entreprise qui a la possibilité de répondre par écrit dans **un délai de 15 jours à compter de la réception des questions et de demander, sous 8 jours à compter de cette réception, à présenter ses réponses** devant la Commission qui peut décider qu'elle soit entendue par une sous-commission. Le délai d'instruction est suspendu jusqu'à la réception par la HAS des réponses écrites ou au plus tard à la date du rendez-vous avec la Commission ou sous-commission. »

- Audition contradictoire :

« La Commission **ne prend pas de nouvelles données en considération**. En effet, la procédure contradictoire porte sur l'avis rendu par la Commission sur la base des données du dossier déposé par l'entreprise ayant fait l'objet d'une analyse approfondie.

Lors d'une demande d'audition auprès de la Commission, l'entreprise peut éventuellement fournir **une argumentation écrite permettant d'apporter un point d'éclaircissement par rapport au dossier** au plus tard 10 jours avant la date de l'audition. »



02

Le format de l'avis

Recevabilité

- 1. La recevabilité : un préalable indispensable**
- 2. Un seul critère : le design de l'étude ne permet pas de documenter l'efficience**
 - Critère objectif, incontestable et facilement repérable
 - Exemples :
 - les études d'impact budgétaire, sans démonstration préalable de l'efficience du produit
 - les études non comparatives
 - les recueils de coûts, sans mise en regard des bénéfices de santé obtenus par l'intervention
- 3. En cas de non recevabilité**
 - l'examen critique de la méthode n'est pas conduit
 - l'avis est limité au caractère non recevable de l'étude réalisée pour évaluer l'efficience du produit de santé.
- 4. Conclusion → avis « négatif »**

Conformité méthodologique

1. Objectifs :

- Valider la méthode de la démonstration d'efficience
- Identifier le niveau d'incertitude attaché aux résultats présentés par le demandeur

2. La CEESP considère 5 cas de figure :

- la méthode est conforme sans réserve
- la méthode est acceptable avec des réserves mineures
→ incertitude faible
- la méthode est acceptable malgré des réserves importantes
→ incertitude forte
- la méthode est non conforme, en raison de réserves majeures
→ étude invalide
- la méthode de l'étude est considérée comme non suffisamment documentée
→ conformité non caractérisée

Conclusion en termes d'efficience

1. En cas de non conformité méthodologique, dans la conclusion :

- aucun résultat quantitatif n'est repris
- le caractère non conforme de l'étude est rappelé
- Il est précisé que l'efficience n'est pas démontrée

2. Lorsque la méthode de l'étude est acceptable, la conclusion précise :

- la nature des réserves méthodologiques
- le degré d'incertitude caractérisant les résultats quantitatifs
- le ratio différentiel coût-résultat ou le bénéfice net moyen (pas de référence à un seuil)
- le prix retenu
- d'éventuels éléments à prendre en compte sur les résultats

Données complémentaires

Cette partie poursuit deux objectifs :

- Orienter les études futures de façon à réduire l'incertitude attachée aux résultats :
 - sur des données non disponibles à ce jour (paramètres incertains ou hypothèses non validées).
 - sur des questions non envisagées dans l'évaluation initiale (analyse dans une population particulière par exemple).
- Orienter le recueil des données de façon à documenter l'efficacité constatée.



03

Le bilan au 31 janvier 2016

Bordereaux déposés

195 dossiers reçus au SEESP (HAS)

➡ 52 dossiers hors décret avant passage collègue

➡ 143 dossiers ont fait l'objet d'une décision d'éligibilité collègue

- 94 dossiers non éligibles à l'évaluation médico-économique (*absence d'impact significatif constatée par le collègue de la HAS*)
- 49 dossiers éligibles à l'évaluation médico-économique (*impact significatif constaté par le collègue de la HAS*)

Décisions d'éligibilité collègue

Médicaments :
95

Eligibles à
l'évaluation
médico-éco : 46

Non éligible à
l'évaluation
médico-éco : 49

Dispositifs
médicaux :
48

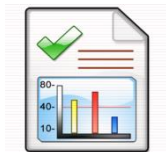
Eligibles à
l'évaluation
médico-éco : 3

Non éligible à
l'évaluation
médico-éco : 45

Dossiers instruits

Types d'études déposées :

Etudes coûts-
efficacité seules :
42



Etudes coûts-
efficacité + AIB :
7



Les avis rendus *(au 31 janvier 2016)*

39 avis rendus par la CEESP

Conformité aux recommandations méthodologiques de la HAS :

- Réserves mineures : 3
- Réserves importantes : 18
- Réserves majeures partielles : 4
- Réserves majeures : 11
- Non recevable : 3

13 avis publiés sur le site internet de la HAS

10 avis en cours

Avis publiés après masquage

1. Sont masqués :

- Le prix revendiqué
- Les éléments susceptibles de retrouver le prix revendiqué

2. Sont en clair :

- Le RDCR de l'analyse centrale
- Les RDCR dans les principales analyses de sensibilité
- Les différentiels d'efficacité et des coûts des différents produits

3. La procédure :

- Décision du bureau de la CEESP sur propositions de l'industriel

Rencontres précoces: quelques chiffres

De juin 2013 à janvier 2016: 66 RP effectuées



32 dossiers déposés au SEESP

Thèmes abordés :

- Comparateur (+++) : tous les dossiers
- Importance de l'évaluation de l'impact de l'incertitude sur le RDCR (++)
- L'horizon temporel
- La population d'analyse
- Les données d'utilités
- Les coûts directs à prendre en compte

Les avis définitifs (au 31/01/16)

- ✓ Defibrotide (Defitelio[®])
- ✓ Dichlorure de radium (Xofigo[®])
- ✓ Panitumumab (Vectibix[®])
- ✓ Riociguat (Adempas[®])*
- ✓ Trastuzumab-emtansine (Kadcyla[®])*
- ✓ Alemtuzumab (Lemtrada[®])*
- ✓ Vaccin Varicelle-Zona (Zostavax[®])*
- ✓ Vaccin rotavirus (Rotateq[®])*
- ✓ Vaccin rotavirus (Rotarix[®])*
- ✓ Diméthyl fumarate (Tecfidera[®])
- ✓ Siméprévir (Olysio[®])*
- ✓ Sofosbuvir (Sovaldi[®])*
- ✓ Dolutegravir (Tivicay[®])*
- ✓ Toxine botulinique (Botox[®])
- ✓ Macitentan (Opsumit[®])
- ✓ Omalizumab (Xolair[®])*
- ✓ Vedolizumab (Entyvio[®])

*avis publiés sur le site

Les avis définitifs (au 31/01/16)

- ✓ Pirfénidone (Esbriet[®])
- ✓ Obinutuzumab (Gazyvaro[®])
- ✓ Daclatasvir (Daklinza[®])*
- ✓ Romiplostim (Nplate[®])
- ✓ Vaccin anti-grippal (Fluenz tetra[®])
- ✓ Lédipasvir+sofosbuvir (Harvoni[®])*
- ✓ Idelalisib (Zydelig[®])
- ✓ Ibrutinib (Imbruvica[®])
- ✓ Enzalutamide (Xtandi[®])
- ✓ Ombitasvir+ paritaprévir +ritonavir (Viekirax[®])*
- ✓ Dasabuvir (Exviera[®])*
- ✓ Nexplanon[®]
- ✓ Halaven[®]
- ✓ Cosentyx[®]
- ✓ Vorapaxar (Zontivity[®])
- ✓ Nivolumab BMS
- ✓ Nivolumab (Opdivo[®])
- ✓ Evolocumab (Repatha[®])

Les avis définitifs (au 31/01/16)

3 Dispositifs médicaux

- ✓ Valve mitrale (Mitraclip[®])
- ✓ Valves aortiques percutanées (Corevalve[®] et Sapien[®])

Les avis en cours

Médicaments

- **Pembrolizumab (Keytruda[®])**
- **Sebelipase alfa (Kanuma[®])**
- **Trametinib (Mekinist[®])**
- **Alirocumab (Praluent[®])**
- **Sacubitril/valsartan (Entresto[®])**
- **VIH (Genvoya[®])**
- **Asfotase alpha (Strensiq[®])**
- **Carfilzomib (Kyprolis[®])**
- **Cobimetinib (Cotellic[®])**
- **Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi[®])**

ASMR revendiquées vs obtenues

Revendiquées

ASMR I : 3

ASMR II : 30

ASMR III : 21

Obtenues

ASMR II : 4

ASMR III : 4

ASMR IV : 13

ASMR V : 5

SMRi : 3

9 produits en cours

Les RDCR

1. **Très variables**
2. **En cas de réserves majeures, RDCR non repris dans la conclusion (mais présent dans les annexes techniques)**
3. **1 produit dominant**
4. **De 5 800 €/Qaly à plus de 200 000 €/Qaly**

Les sources de réserves

1. Les comparateurs

- Incomplet
- Sans lien avec la pratique réelle

2. Les données d'efficacité

- Robustesse
- Signification clinique

3. Les données d'utilité

- Protocole de recueil, données étrangères
- En cours d'amélioration

4. Les données de coûts

Réserves : 3 principaux axes

1. Données cliniques

- Réserves majeures : invalidation
 - Essai de phase III avec cohorte historique.
 - Essai de phase III versus placebo, sans contrôle avec un traitement actif et une méthode non valide pour comparer l'efficacité des traitements actifs.
 - Analyse en sous-groupe d'un essai ouvert, sans contrôle du biais de sélection.
 - Analyse en sous-population (réserve majeure partielle) réalisée à partir de données issues d'une analyse post-hoc sur 9 patients.
- Réserves importantes : les données sont limitées et rendent l'estimation des résultats incertaine, avec exploration possible de l'incertitude.

Réserves : 3 principaux axes

2. Comparateurs

- Pas de réserves majeures, mais le choix qui suscite le plus de réserves
 - Plusieurs dossiers avec au moins 1 réserve importante
 - Des contraintes opérationnelles qui ne permettent pas l'introduction de certains comparateurs
 - Les limites n'invalident pas l'évaluation mais en restreignent la portée (place dans la stratégie thérapeutique, transposabilité)
- Le plus souvent une information partielle qui reste néanmoins utile au décideur.

Réserves : 3 principaux axes

3. Dimension temporelle

- Réserves dans plusieurs dossiers : enjeu important
- HT vie entière
- Des limites qui sont généralement supprimées lors de l'échange technique
- Durée de simulation = surestime le RDCR si durée trop longue
- Extrapolation : génère de l'incertitude, nécessité d'explicitation des choix (souvent réserves mineures)

Réserves : Quels défis ?

1. Données cliniques :

- Défi d'inscription précoce avec des données peu robustes → enjeu de la réinscription et importance des études post-inscriptions pour confirmer l'efficacité anticipée.

2. Comparateurs :

- Distinguer identification de toutes les options (nécessaire) et intégration dans l'évaluation (si possible) → enjeu méthodologique pour l'intégration des comparateurs et plus grande transparence

3. Dimension temporelle :

- Manque de justification des techniques d'extrapolation dans les dossiers → importance de valider les choix à partir de données réelles

➤ Transposition des résultats de l'évaluation à la vie réelle

- Nécessiter de transparence
- Amélioration des techniques de validations et d'analyse de sensibilité

Bilan sur les conclusions de la CEESP

1. Evolution dans la forme et le fond

- Améliorer le caractère pédagogique des avis
- Améliorer l'interprétation (technique → aide à la décision)
 - Préciser une potentielle surestimation du RDCR
 - Indiquer un RDCR plus crédible (si données dispo)

2. Réserves majeures

- Pas de résultat, mais des commentaires pour aider le décideur à la fixation du prix

3. Réserves majeures partielles

- Redéfinition de l'AR avec des choix cohérents avec le guide afin de produire des résultats quantitatifs pertinents

Bilan sur les conclusions de la CEESP

4. Sans réserves majeures globales

- Présentation du RDCR estimé par l'industriel
 - RDCR très variables de dominant à 200 000€/QALY
 - 50% avec un RDCR > 50000€/QALY
- Interprétation de ces résultats
 - Probable sous estimation du RDCR
 - Confiance faible sur la transposabilité en pratique réelle
 - Intérêt limité par rapport au contexte réel de décision
- Qui peut aller jusqu'à la présentation de résultats de novo
 - en AR ou sans changer l'AR
- Impact de la variation du prix sur le RDCR
- Autres éléments importants :
 - Débat de société, hétérogénéité selon les pop., autres comparateurs attendus, stratégies non médicamenteuses à prendre en compte.

Accord cadre (article 10)

« Le Comité sollicitera la CEESP en vue d'expliquer les prérequis auxquels doivent satisfaire les entreprises pour que les conditions de l'efficacité de leurs médicaments puissent être établies. Ce travail devrait permettre aux entreprises de mieux anticiper les attentes de la CEESP et de **limiter ainsi le nombre de réserves méthodologiques majeures**. Le Comité informera les entreprises du médicament des suites données à cette consultation dans le cadre du CPPC dans un délai de six mois suivant la signature du présent accord. »

Perspectives méthodologiques

1. Conditions de transposition des résultats à la vie réelle

- Améliorer la qualité des méthodes de validation et d'estimation de la sensibilité
- Développer l'interprétation des résultats quantitatifs : Dépasser la dimension technique, pour donner du sens à l'évaluation réalisée

2. Délai entre la rencontre précoce et le dépôt du dossier

- Pas de marge de manœuvre réelle pour améliorer la conformité de son évaluation.
- Pour que cette rencontre constitue un apport réel pour l'industriel, il faudrait que celui-ci demande à rencontrer le SEESP très en amont, dès la fin des études de phase II.

3. Actualisation des documents supports pour améliorer la qualité de l'information produite

- Explicitation plus précise des éléments de dossier attendus → réduire les demandes de précisions adressées à l'industriel lors de l'échange technique. Cf. format de rédaction des évaluations médico-économiques (début 2016)
- Développements méthodologiques → réduction de l'incertitude. Cf. actualisation du guide méthodologique (fin 2016).

Les analyses d'impact budgétaire

Pourquoi développer des AIB ?

1. Contexte :

- Produits innovants sur des populations larges
- Question de la soutenabilité financière ouvertement posée

2. Compléter l'évaluation de l'efficience

- Aider +/- à une « qualification »
- Permettre de discuter le RDCR

La méthode de travail

1. Objectif :

- Mettre à disposition des industriels :
 - un guide méthodologique des préconisations de la HAS
 - un format technique de l'AIB

2. Méthode

- Revue de la littérature depuis 2000
- Analyses rétrospective des AIB déposées à la CEESP (poster ISPOR)
- Sous commission économie
- CEESP
- Consultation externe (S1 2016)

Éléments clefs à identifier

1. **Perspective**
2. **Horizon temporel**
3. **Actualisation**
4. **Population éligible**
5. **Technologies à comparer**
6. **Evolutions du marché**
7. **Coûts**
8. **Incertitude et analyse des scénarios**
9. **Présentation des résultats**

Perspectives sur le rôle des avis

1. Les avis : un outil pour le CEPS

- explicite l'arbitrage entre le surcoût d'un produit de santé et les résultats de santé supplémentaires qu'il génère
- décrypte les arguments en faveur d'une révision de l'efficience en vie réelle.

2. Perspective

- Limitée à la fixation des prix : Evolution des critères d'inscription sur la liste des produits remboursables ?
- Limitée aux produits innovants et coûteux : quid des autres produits à fort impact budgétaire ?
 - nécessité d'une réévaluation par classe (ou pathologie) régulière
- Pose la question de la détermination d'une valeur de référence
Cf. document « valeur de référence » pour ouvrir le débat