

Paris, le 31 janvier 2013
Séminaire JGEM-SFES

Etudes et Evaluations Pour un Contrat de Prix Conditionnel

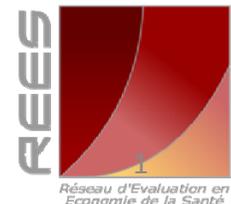
Robert Launois, Olivier Ethgen, François Lhoste,
Francis Megerlin, Jean-Gabriel Le Moine

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : reesfrance@wanadoo.fr - Web : www.rees-france.com



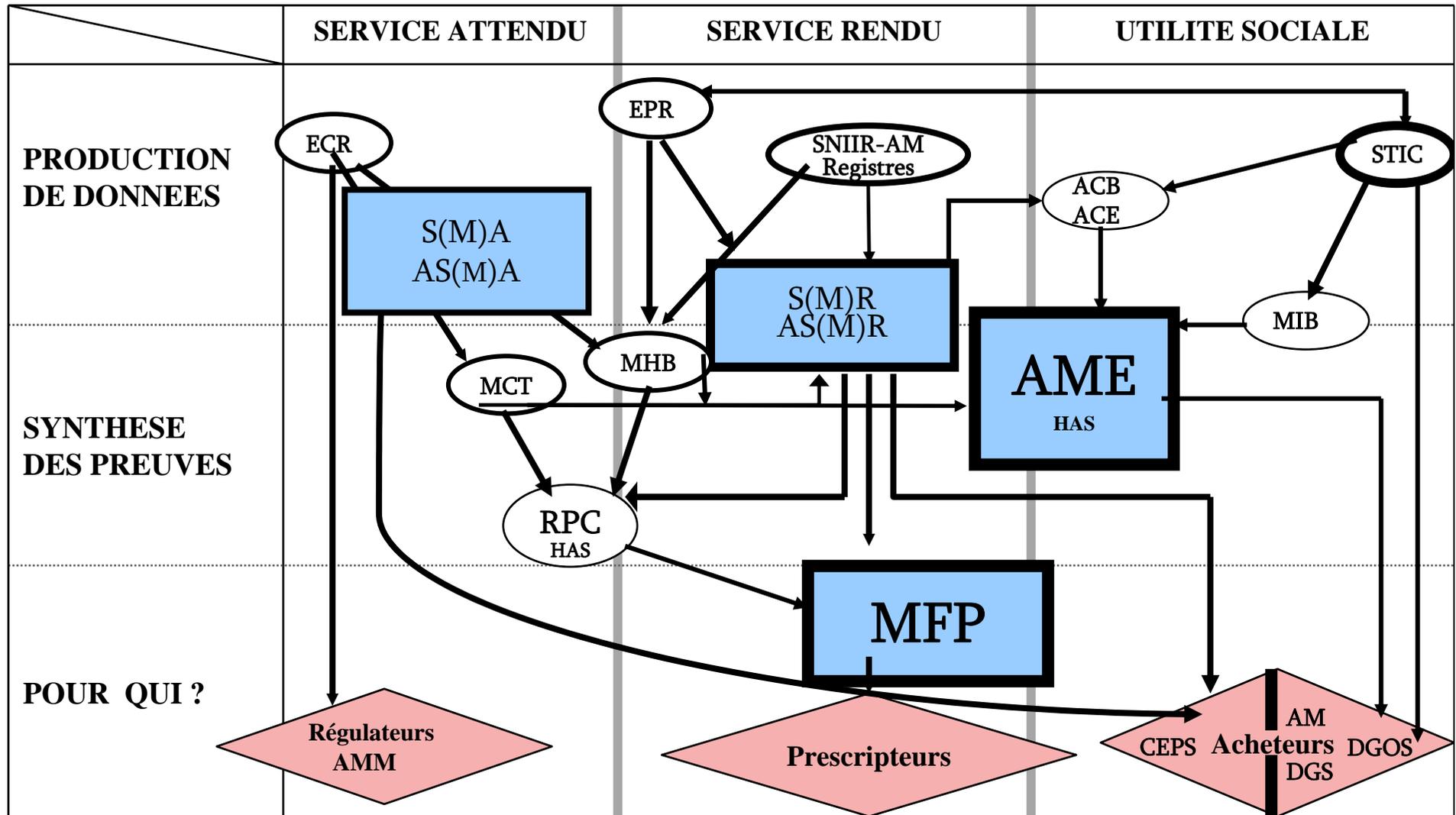
Trois Questions Simples, Mais Dont Seule la Dernière, Traite de la Valeur

	Est ce que ça peut marcher ?	Est ce que ça marche ?	Est ce que ça vaut le coût ?
Produire des données	<div style="border: 2px solid black; padding: 20px; text-align: center;"> <p style="font-size: 2em; margin: 0;">AEC</p> <p style="font-size: 1.2em; margin: 0;">S(M)R, AS(M)R</p> </div>		
Réunir les informations			
Au service de quels acteurs			
		<p style="font-size: 2em; margin: 0;">AME</p>	
	<p style="font-size: 2em; margin: 0;">MFP</p>		

Adapté de Bryan Luce et al International Working Group for HTA advancement 2010

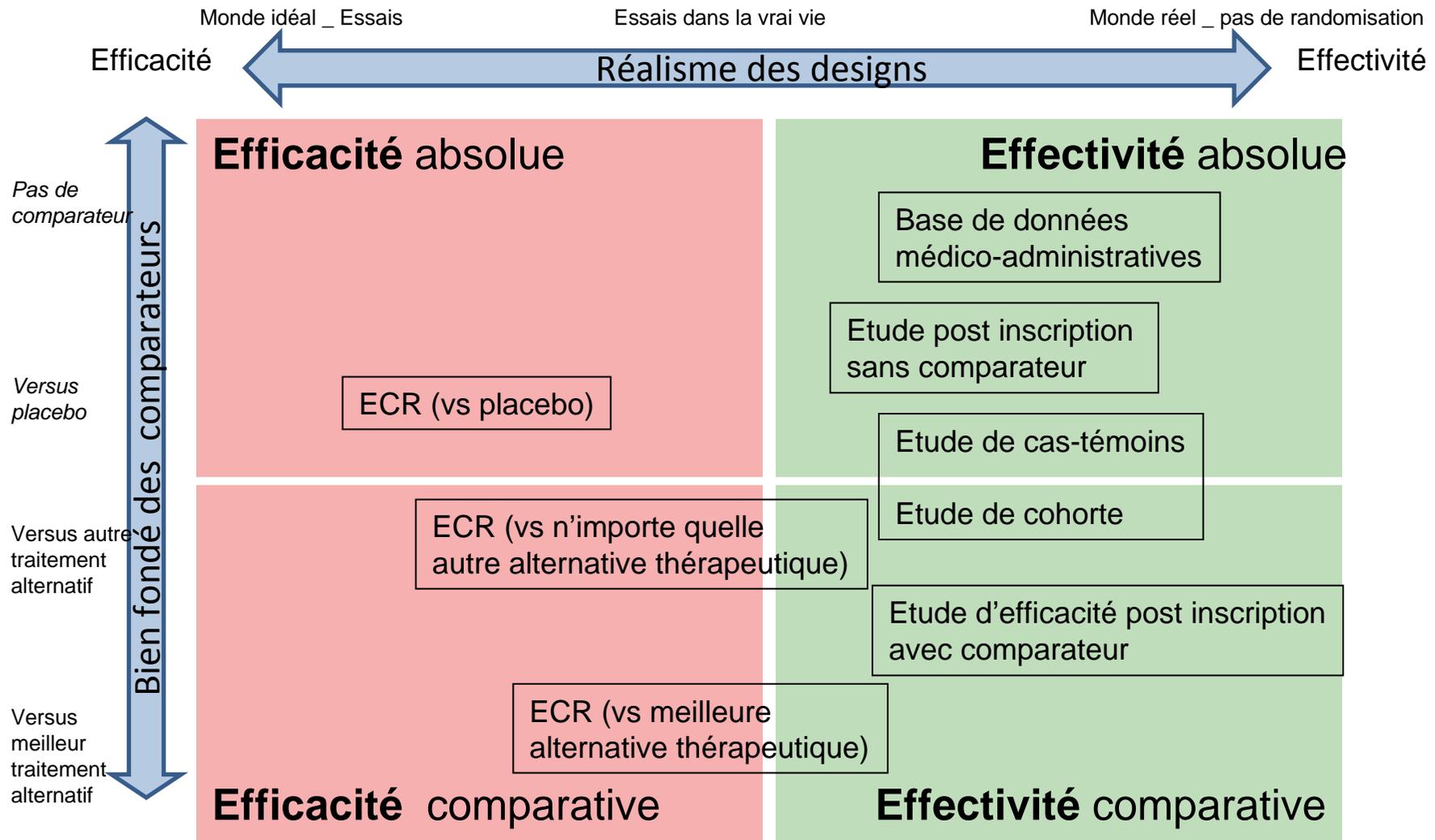
AEC: Analyse d'Effectivité Comparative; AME Analse médico économique ou ETS Evaluation des Technologies de Santé ; MFP : Médecine fondée sur les preuves ;

Quelle(s) Evaluation(s) : AEC, MFP, AME ?



AEC:Analyse d'effectivité comparée SR : Service Rendu; ASR : Amélioration du Service Rendu ; AME: Analyse Médico Economique; ETS : Evaluation des technologies de santé ; MFP: médecine fondée sur les preuves ; ECR: essai contrôlé randomisé ; EPR essai pragmatique randomisé ; MTC : Meta-analyse Multitraitement ; MHB: Meta-analyse Hiérarchique Bayésienne ; RPC : Recommandations de pratique clinique; STIC (CED) : Conditional evidence development; ACB : Analyse Coûts Bénéfices. ACE :Analyse Coût Efficacité ; MIB: Modèle d'Impact Budgétaire ; AMM: Autorisation de Mise sur le Marché, Relations controversées **Adapté de Bryan Luce et al International Working Group for HTA advancement 2010**

Effacité vs Effectivité



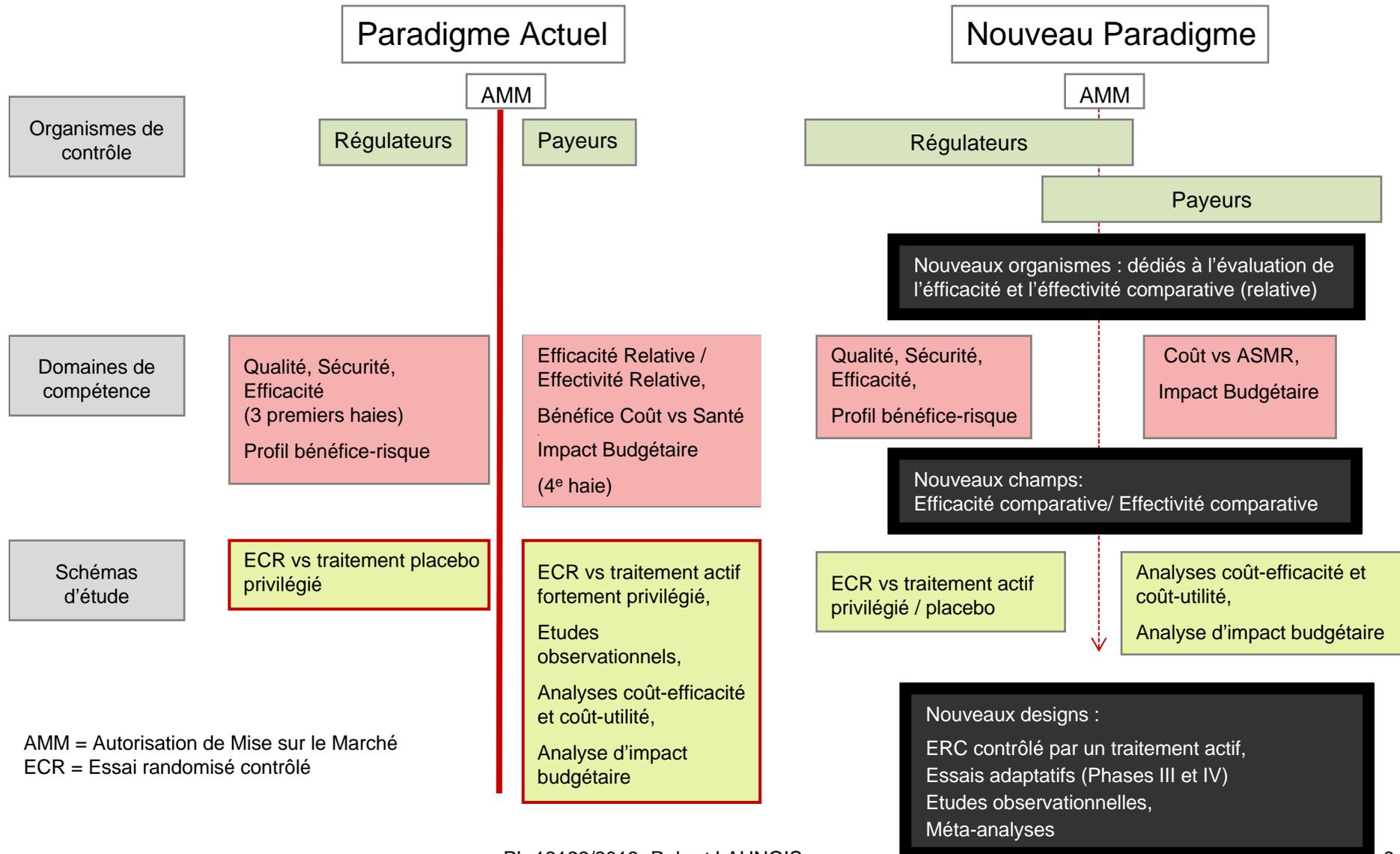
Les Définitions à Garder à l'Esprit

Est efficace, une intervention qui fait plus de bien que de mal (c.a.d qui a une balance bénéfice risques favorable): On doit distinguer ...

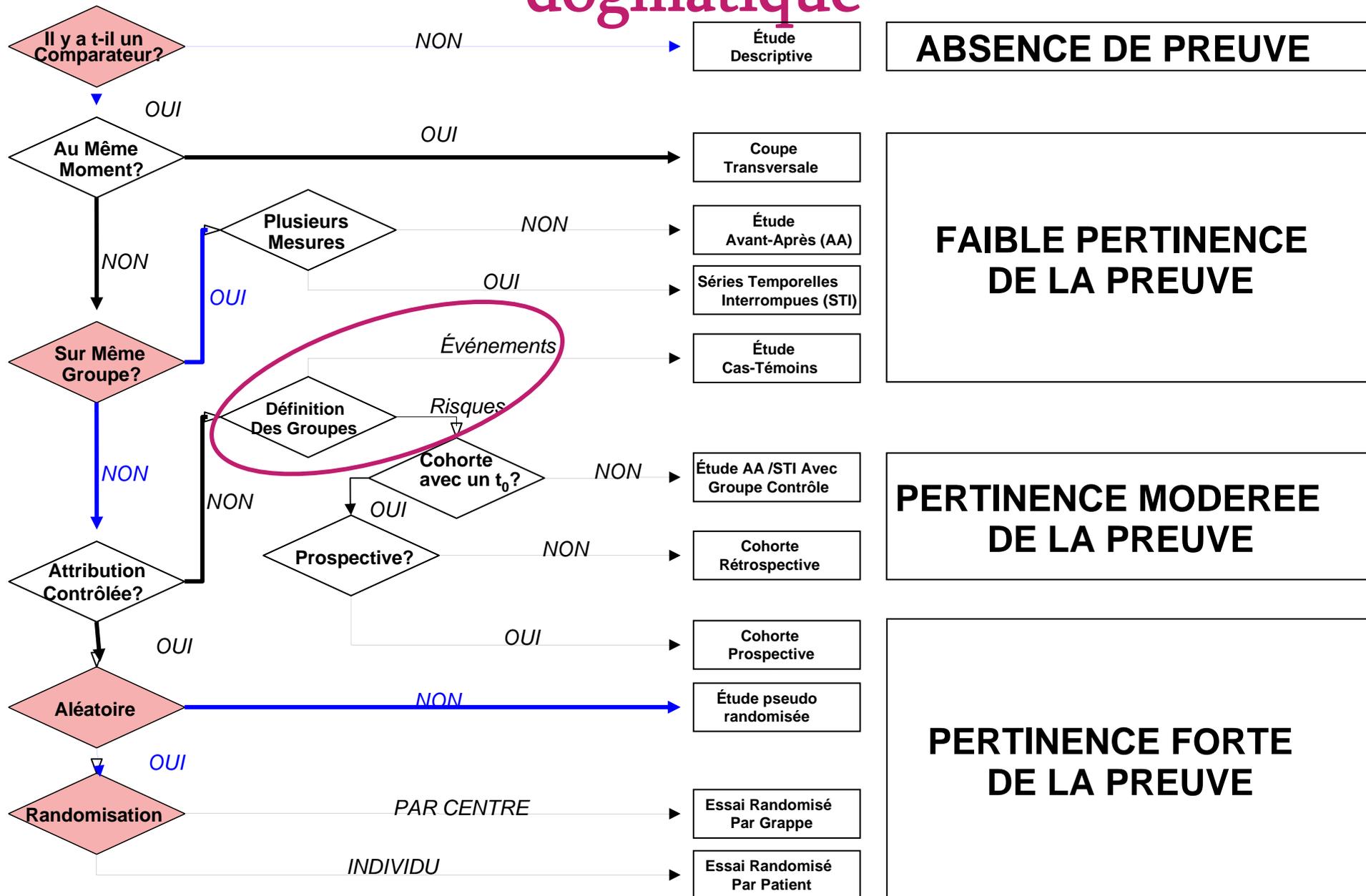
- ✦ **Efficacité**: l'Efficacité théorique (efficacy) mesurée dans les conditions idéales.
- ✦ **Effectivité**: l'Efficacité concrète (effectiveness) mesurée en conditions normales d'usage.
- ✦ **Efficacité ou Effectivité absolue**: l'Efficacité mesurée sans comparateur : étude de phase II ou de phase IV (**le SMR**).
- ✦ **Efficacité ou Effectivité comparative** : Efficacité supplémentaire mesurée par rapport aux traitements actuels (**l'ASMR**) étude de phase III, étude double cohorte .

Faire Bouger les Lignes : la Synergie AMM/AEC

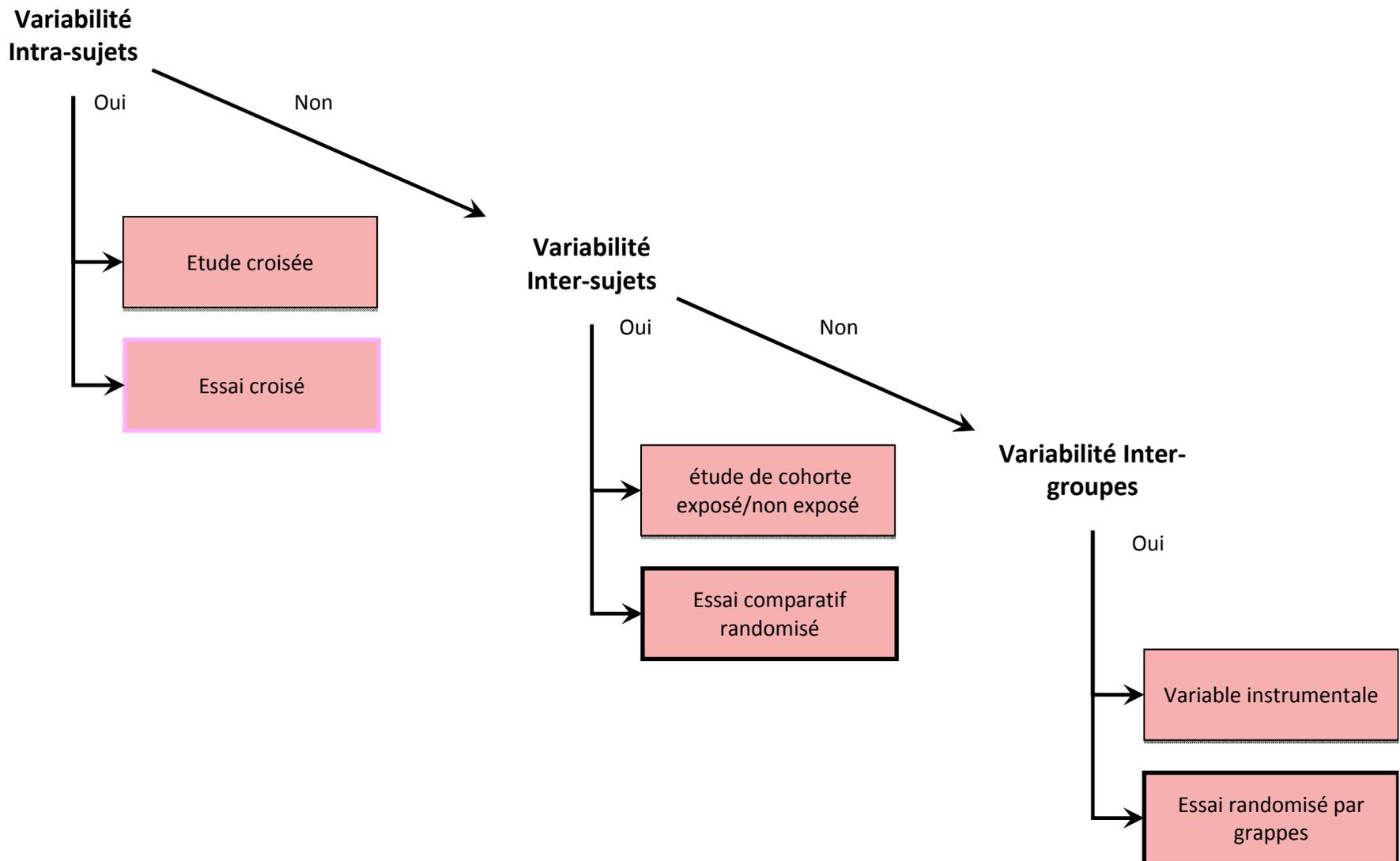
Thomas Lönngren : Executive Director EMA Ministerial Conference "Innovation and Solidarity on Pharmaceuticals"
Brussels -23 & 24 September 2010



Pour une Hiérarchie des Preuves moins dogmatique

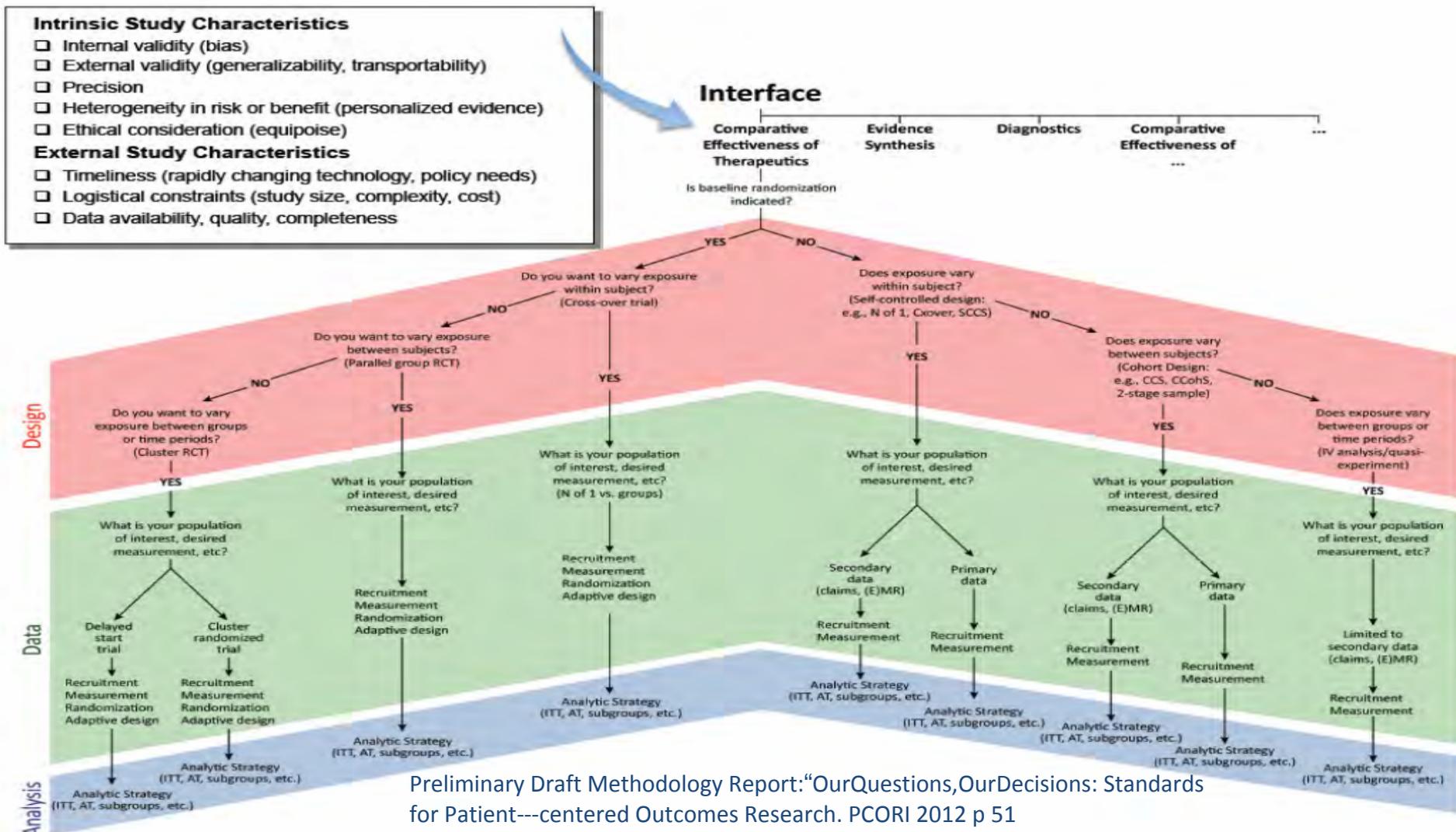


Choisir le Plan d'Etude en Fonction du Type de Variabilité à Neutraliser



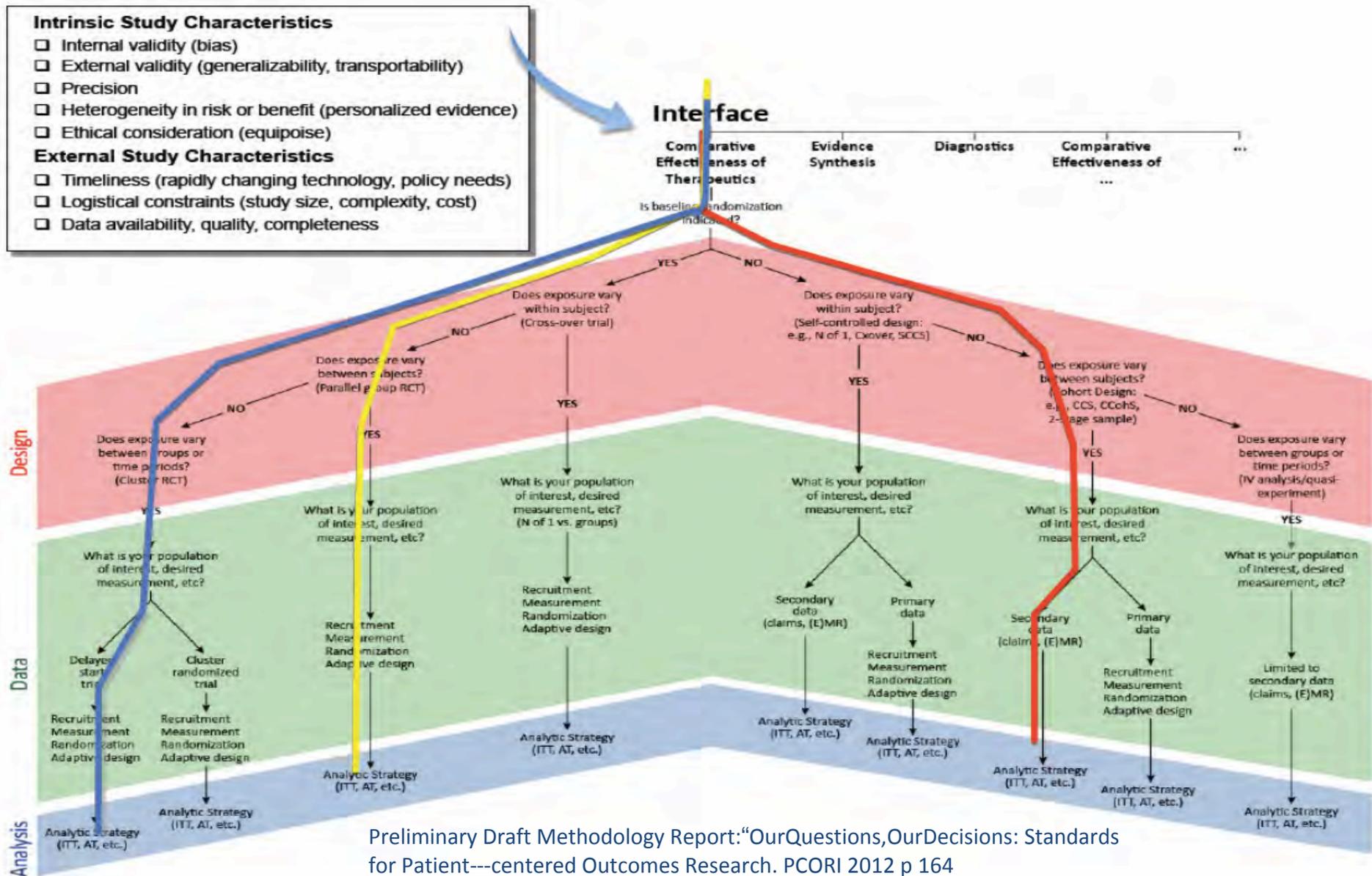
Les Standards du PCORI [2012]

Figure 6.2. Decision Tree for Comparative Effectiveness of Therapeutics



Abbreviations: RCT = randomized controlled trial; AT = as treated analysis; ITT = intention to treat analysis; EMR = electronic medical records; IV = instrumental variable; Cxover = case-crossover study; SCCS = self-controlled case series; CCS = case-control study; CCohS = case-cohort study.

Les Standards du PCORI [2012]



Preliminary Draft Methodology Report: "Our Questions, Our Decisions: Standards for Patient-centered Outcomes Research. PCORI 2012 p 164

Efficiency, De Quoi Parle-t-On?

R. *Du rapport entre les moyens mobilisés et les résultats obtenus*

- Efficiency technique : réalisation sans gaspillage, un objectif : à chaque combinaison d'intrants est associé l'extrait le plus élevé
- Efficiency dans le processus de production : Faire plus avec autant d'argent, faire autant avec moins (Définition en valeur et non plus en volume)
- Efficiency dans l'affectation des ressources : *Que faut-il produire* pour contribuer au mieux à l'amélioration de l'état de santé de la population ?

« Quand la Bonne Santé des Uns Fait la Mauvaise Santé des Autres »

Aimez son Prochain Comme soi-même « Mais Qui Est Mon Prochain ? »

Livre de L'Ecclésiaste Ch 3 v 26,27

Les gains de santé de ceux à qui on la redonne, sont ils supérieurs aux pertes de santé de ceux qui ne pourront y avoir accès, du fait des efforts déployés au bénéfice d'autres priorités sanitaires?

Eviter la Cannibalisation des Priorités de Santé Publique

- ✦ **L'intérêt de santé publique net « ISPn »**, est défini en mettant en balance, d'un coté le bénéfice du nouveau traitement et de l'autre, l'utilité des services sanitaires auxquels il faudra renoncer pour en assurer la mise en place.

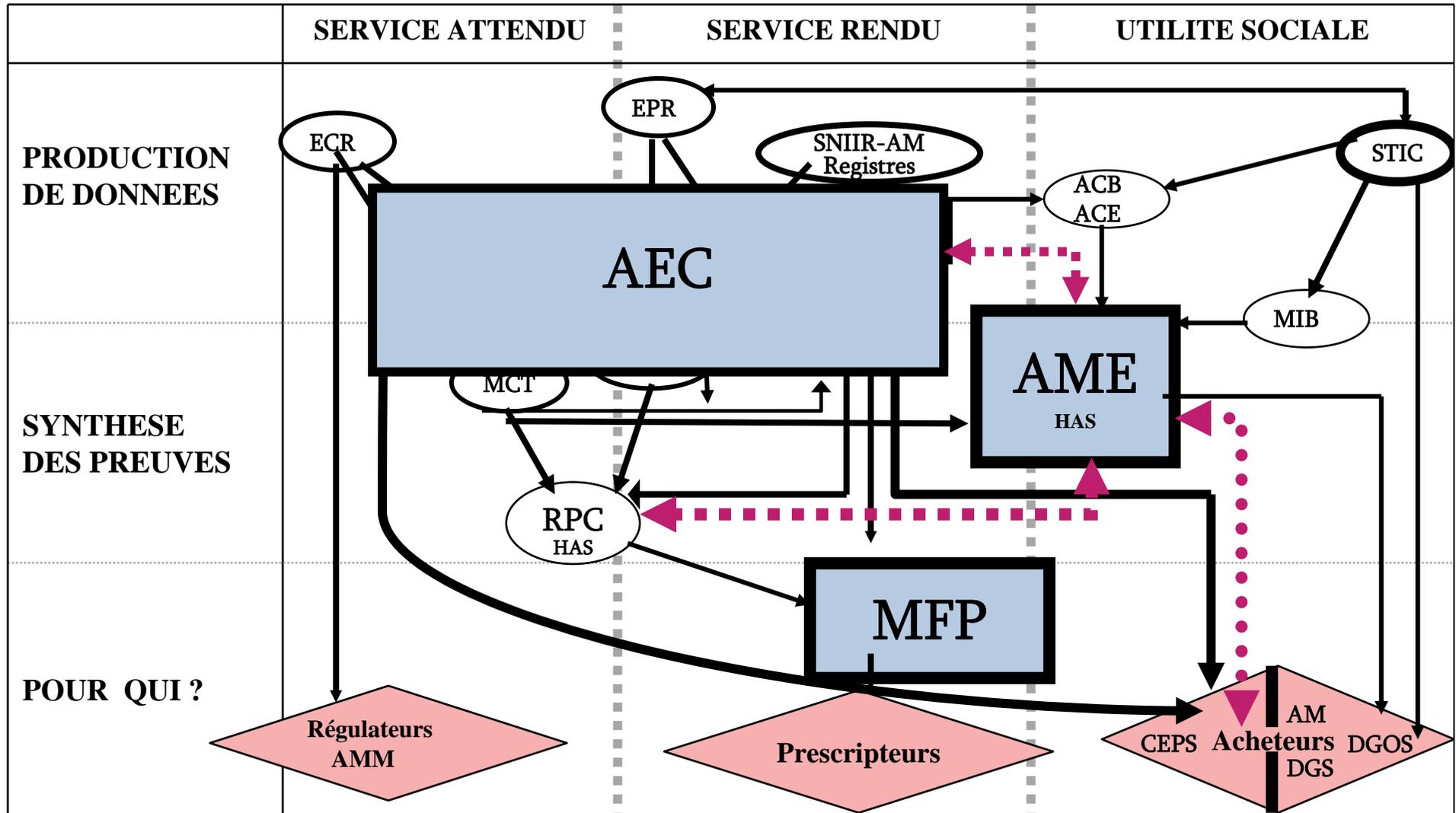
$$- \text{IASP}_1 = E_1 - [C_1 / \lambda] \quad [\lambda = \text{la valeur sociale de l'unité de résultat}]$$

- ✦ **L'intérêt relatif de santé publique d'un nouveau traitement par rapport à un autre : « ISPr »**, est définie en différentiel en mettant en balance

- le **surcroît de santé redonnée** par la sélection d'un projet de santé de préférence à un autre $[\Delta E]$ et
- **Le surcroît de santé perdue par rapport au projet alternatif, $[\Delta C / \lambda]$** , lorsque le renoncement aux soins, qui en est l'inévitable contrepartie, est plus important qu'il ne l'était avec celui-ci, du fait de l'accaparement de nouvelles ressources par d'autres priorités sanitaires.

$$- \text{IRSP} = \Delta E - [\Delta C / \lambda] \quad [\lambda = \text{la valeur sociale de l'unité de résultat}]$$

En Pointillés les Rôles Possibles Mais Controversés de l'AME



AEC: Etude Comparative d'Effectivité, SR : Service Rendu; ASR : Amélioration du Service Rendu ; AME: Analyse Médico Economique; ETS : Evaluation des technologies de santé ; MFP : médecine factuelle ECR: essai contrôlé randomisé ; EPR essai pragmatique randomisé ; MTC : Meta-analyse Multitraitement ; MHB: Meta-analyse Hiérarchique Bayésienne ; RPC : Recommandations de pratique clinique; STIC (CED) : coverage evidence development t; ACB : Analyse Coûts Bénéfices. ACE :Analyse Coût Efficacité ; MIB: Modèle d'Impact Budgétaire ; AMM: Autorisation de Mise sur le Marché, Relations controversées

La Fin de l'Ere « Obscurantiste » Le Décret du 2 octobre 2012

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

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

« Art. R. 161-71-1. – I. – Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 165-1 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique, une évaluation médico-économique est requise lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

« 1° La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de l'article R. 163-18 et du 3° de l'article R. 165-11, est sollicitée par l'entreprise ;

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

« Dans ce cas, l'entreprise soumet à la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37, lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement, toute étude médico-économique relative au produit ou à la technologie concernée dont elle dispose et lui transmet, par voie électronique, les modèles ou données médico-économiques nécessaires à l'évaluation mentionnée au premier alinéa ainsi que les éléments prévus, selon le cas, aux articles R. 163-8, R. 163-10, R. 165-7 ou R. 165-10. L'entreprise adresse, concomitamment, une copie de ces éléments et données, par voie électronique, au comité économique des produits de santé.

Les Nouvelles Règles du Jeu : Les Critères à Respecter

Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS

Octobre 2011

Tableau 2. Résumé de l'analyse de référence

L'analyse de référence distingue les références « à respecter », auxquelles l'auteur de l'évaluation doit s'astreindre, et les références « à privilégier » qui autorisent le recours à une méthode différente dès lors qu'elle est clairement justifiée.

	Analyse de référence	Statut
La méthode d'évaluation économique	<p>Analyse coût-utilité ou coût-efficacité en fonction de la nature des effets des interventions sur la santé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si la qualité de vie est une conséquence importante, l'ACU est privilégiée. - Si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante, l'ACE est privilégiée. 	<p>Référence à respecter</p> <p>Références à privilégier</p>
La perspective <ul style="list-style-type: none"> - Sur les coûts - Sur les résultats 	<p>Perspective collective</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous financeurs - Population dont la santé est affectée (identification et mesure) et population générale (scores de préférence) 	Référence à respecter
La population d'analyse	Ensemble des individus concernés directement ou de manière induite	Référence à privilégier
Les interventions à comparer	<p>Toutes les interventions en concurrence avec l'intervention étudiée sont identifiées.</p> <p>La sélection des interventions comparées est de la responsabilité de l'auteur, qui argumente son choix.</p>	Référence à respecter
L'horizon temporel	Horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus	Référence à respecter
L'actualisation	<p>L'actualisation adopte le taux d'actualisation public fixé à 4 % au moment de l'édition de ce guide et considère que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps.</p> <p>Le taux d'actualisation décroît après 30 ans jusqu'à 2%.</p>	Référence à respecter
Synthèse des données	<ul style="list-style-type: none"> - Basée sur une revue systématique et critique des études cliniques et économiques - Tous types d'études, sous réserve de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques - Données françaises 	<p>Référence à respecter</p> <p>Référence à privilégier</p>
Critère de résultat	<ul style="list-style-type: none"> - Le QALY dans les ACU - La durée de vie dans les ACE 	<p>Référence à respecter</p> <p>Référence à privilégier</p>
Critère de coût	Coûts de production	Référence à respecter
Conclusion de l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> - Calcul d'un ratio différentiel coût-résultat sur les interventions non dominées - Analyse des transferts de dépenses entre financeurs 	<p>Référence à respecter</p> <p>Référence à privilégier</p>
Analyse critique de l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de la variabilité et de l'incertitude, quelle qu'en soit la source - Discussion des conclusions et des limites de l'évaluation 	<p>Référence à respecter</p> <p>Référence à respecter</p>

L'Evaluation Médico-Eco au Cœur de la Négociation Avec le CEPS

- ✦ Fin du référencement automatique aux prix européens
- ✦ Transmission des études médico-économiques initiées par les industriels à la CEESP pour validation
- ✦ Transmission des mêmes documents en parallèle au CEPS
- ✦ Transmission de :
 - l'avis de la CT au CEPS avec le niveau d'ASMR
 - L'avis de la CEESP au CEPS
- ✦ Arbitrage CEPS avis médico technique, médico économique → contrat de prix conditionnel

Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament

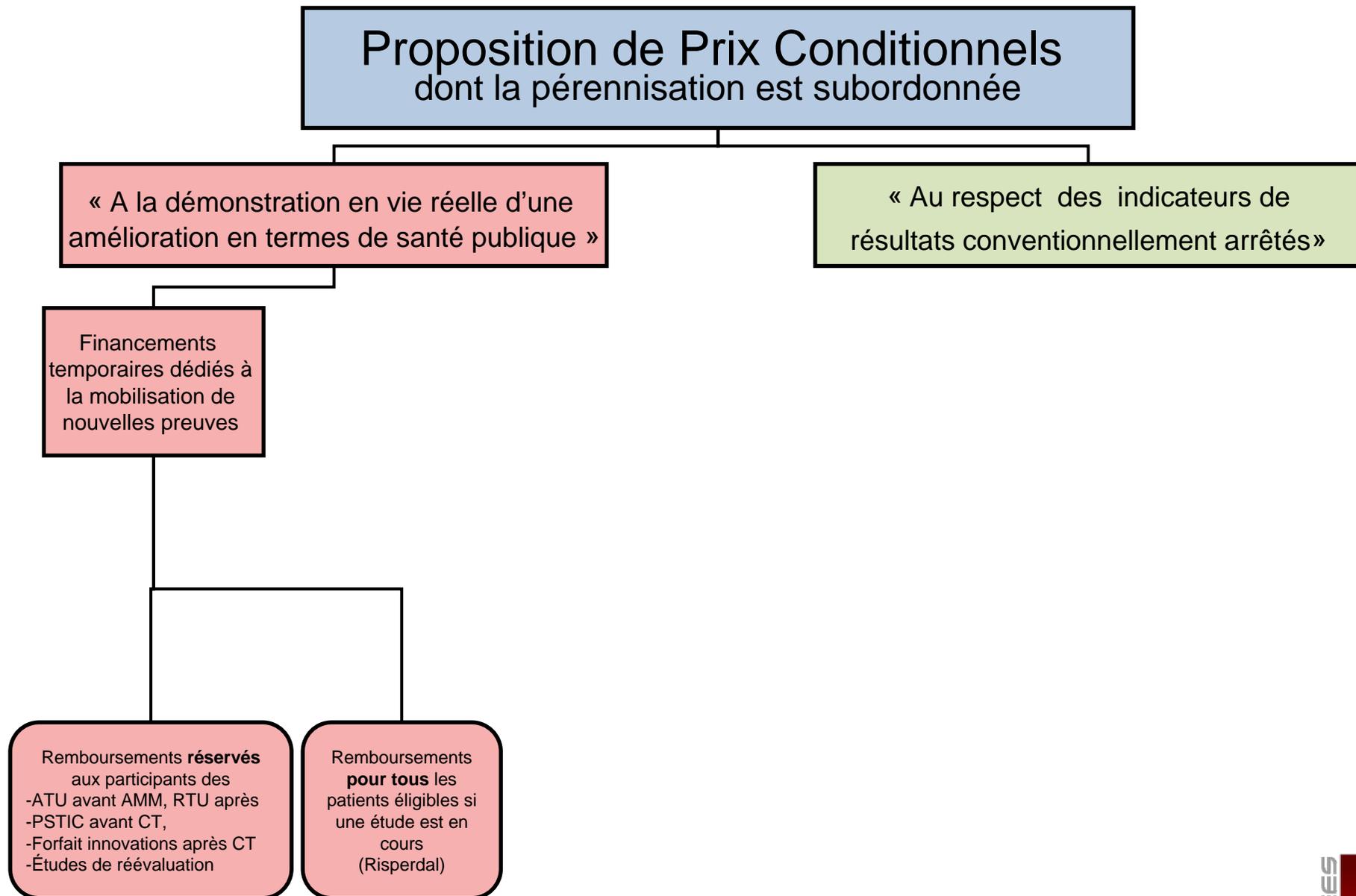
Accord Cadre Leem-Ceps 5 décembre 2012

Proposition de Prix Conditionnels
dont la pérennisation est subordonnée

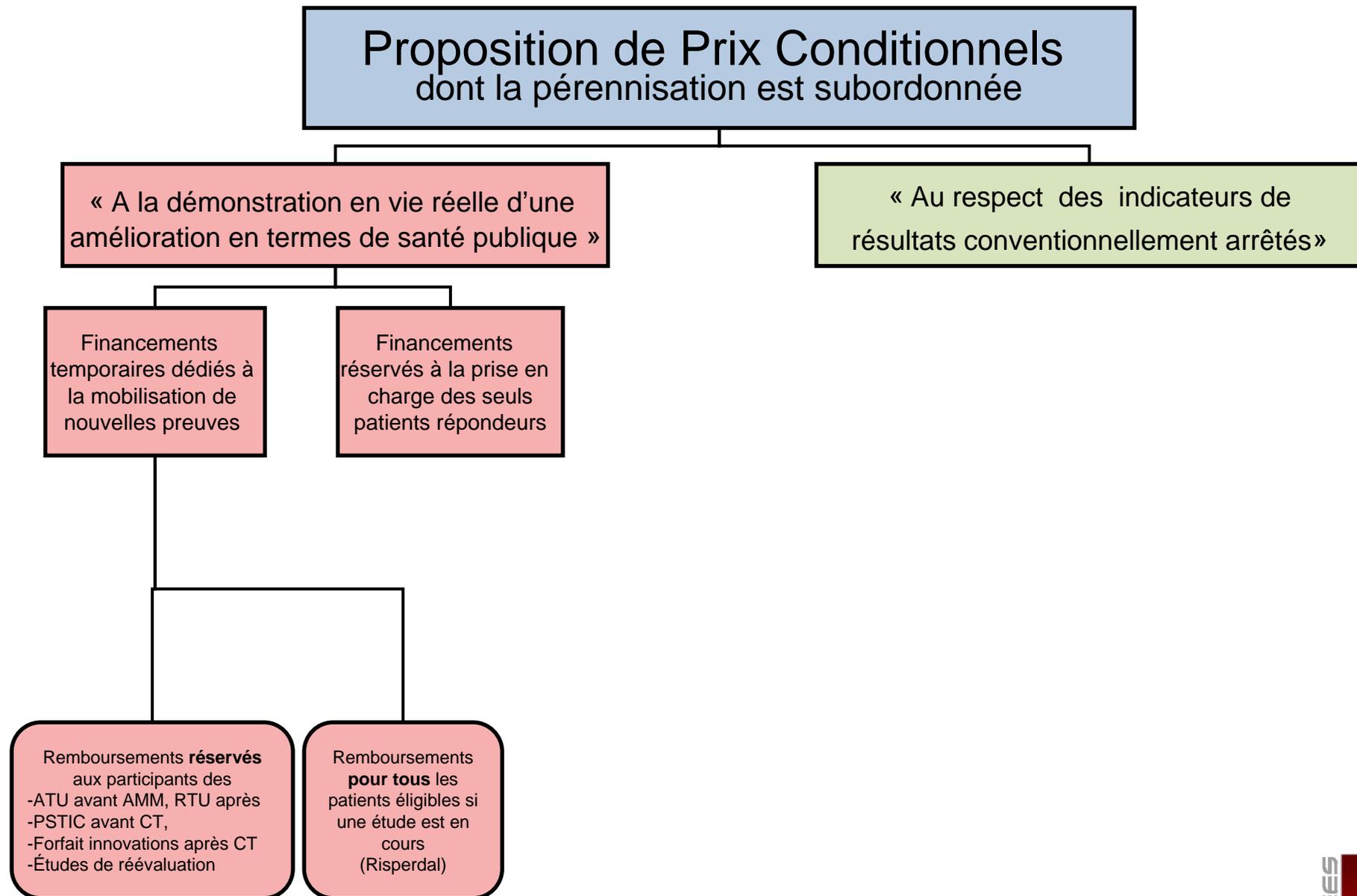
« A la démonstration en vie réelle d'une
amélioration en termes de santé publique »

« Au respect des indicateurs de
résultats conventionnellement arrêtés »

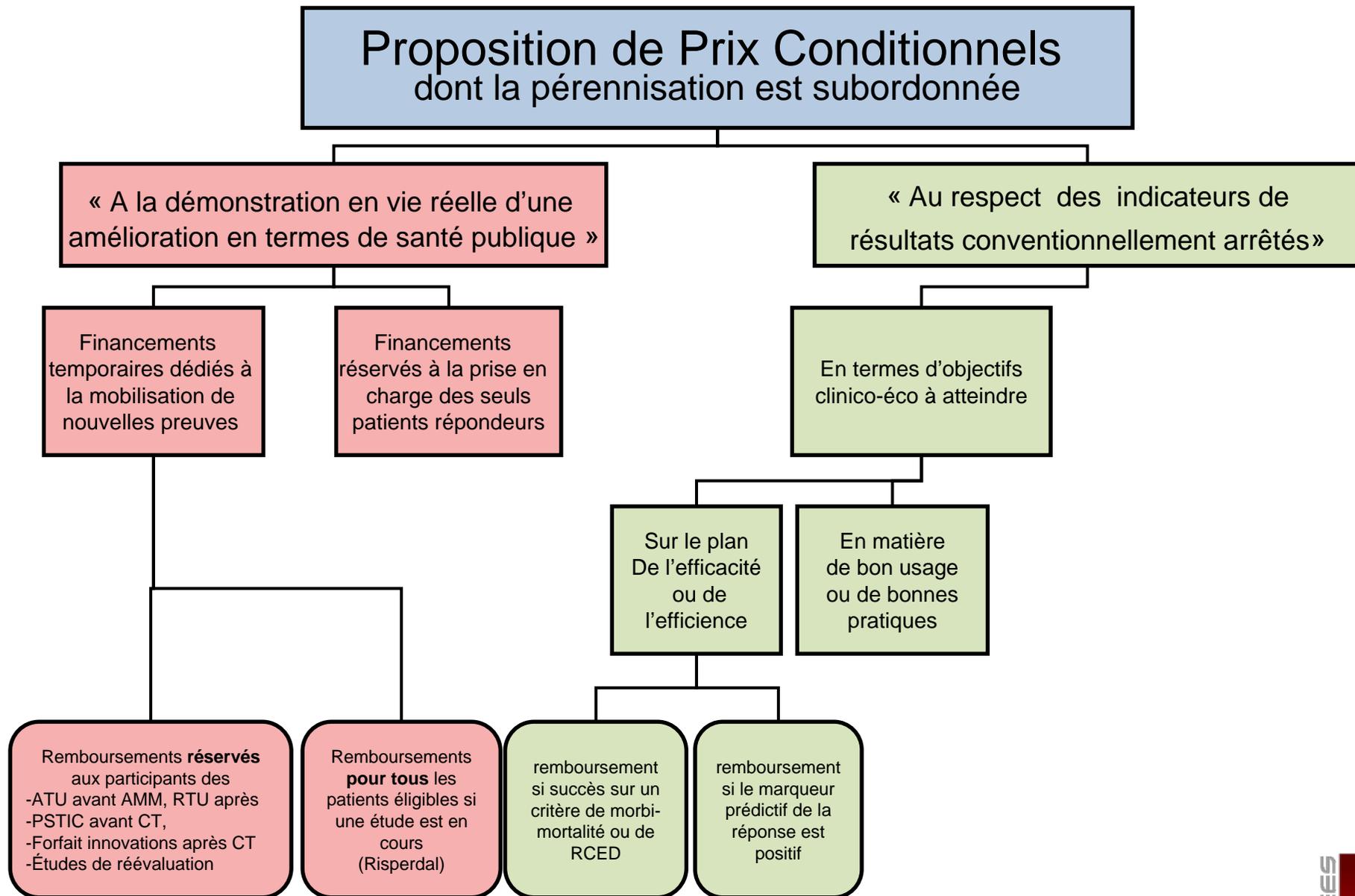
Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament



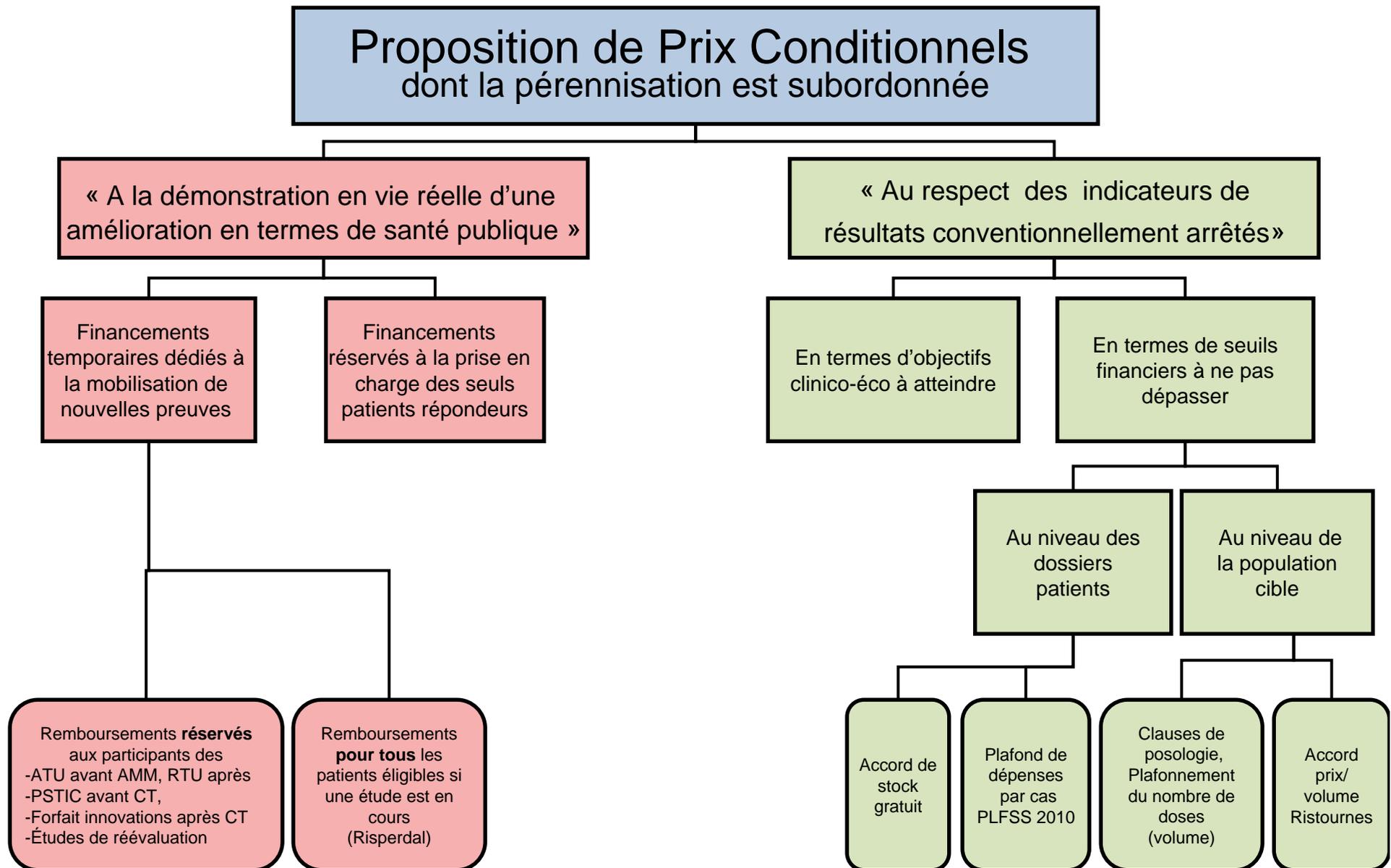
Une Conception Nouvelle de l'Évaluation du Médicament



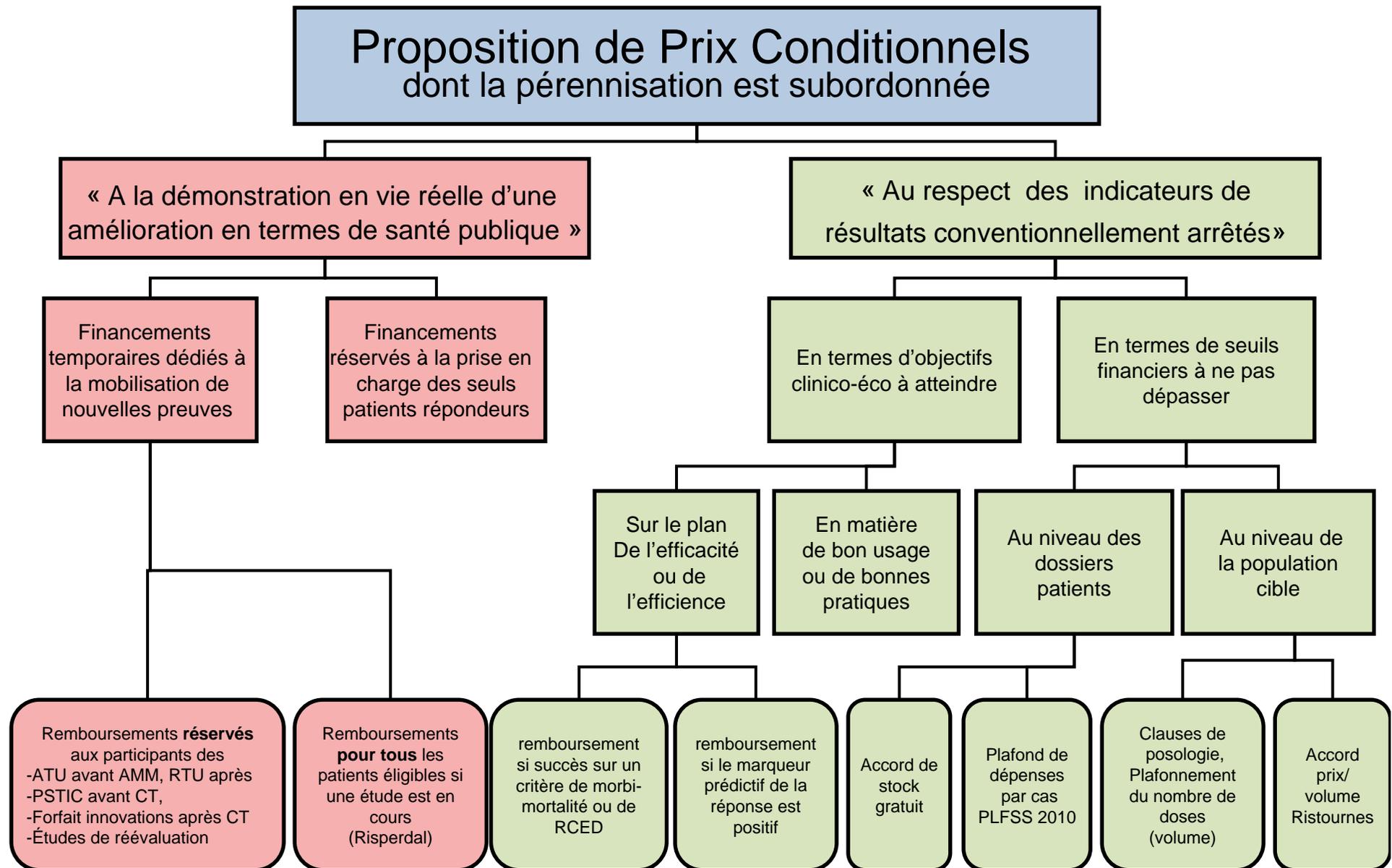
Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament



Une Conception Nouvelle de l'Évaluation du Médicament



Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament



Démonstration d'une Relation de Cause à Effet ou Audit / à des Standards de Référence

Recherche du lien de causalité:

Dossiers-patients

■ Consolidation de preuves sur le terrain :

- Identification les biomarqueurs capables de prédire le régime thérapeutique auquel un patient réagira positivement
- Vérification les caractères pronostiques et prédictifs des biomarqueurs par rapport aux classifications cliniques classiques

Population-cible

■ Consolidation de preuves sur le terrain :

Le prix du traitement est réduit ou augmenté si l'efficacité ou l'efficience est inférieure ou supérieur à ce qui était initialement annoncé en termes de

- Morbi-mortalité
- Qualité de vie
- Rapport coût-efficacité

■ Exemple :

Remboursements réservés aux participants des

- ATU avant AMM RTU extension avant AMM
- PSTIC, après AMM et avant CT
- Forfaits innovations après CT
- Etudes post- inscription telle que Risperdal

Vérification de la conformité

■ Gestion par les écarts

(par rapport aux objectifs de santé à atteindre)

- Non restitution de la caution en cas d'échec
- Prise en charge après période d'essai prédéfinie
- Remboursements ciblés des traitements uniquement sur résultat + des tests prédictifs

(par rapport aux seuils financiers à respecter)

- Gratuité du traitement d'induction
- Remboursement sur la base d'une clause de volume avec durée du traitement prédéfinie
- Plafonnement du coût de traitement annuel pour un médicament orphelin : 50K€ par an et par patient (rapport ceps 2010)

■ Gestion par les écarts

(par rapport aux seuils financiers à respecter)

- Clause de CTJ – Clause de posologie :
- Révision du prix si la posologie constatée s'écarte de la posologie moyenne
- Contrats prix-volumes / ristourne au prorata des quantités et baisse des prix
- Encadrement des dépenses par agrégats pharmaco-thérapeutiques / ristournes

Typologies des Accords de Prix Conditionnels (R Launois)

Nature des Obligations	Engagements sur les résultats		Engagements financiers
Objectifs	Consolidation des preuves en vie réelle	Garantie de bonne fin : efficacité/efficience	Bon usage des fonds publics
Type de contrats	AO [†] /PSTIC	COR [‡]	APV [*]
Instruments	Études Comparatives	Standards de références incontestables	Valeurs cibles/ rabais remises
Méthodes	Vérification d'un lien de causalité entre traitement et résultat en vie réelle	Vérification de conformité par rapport à des standards de référence	

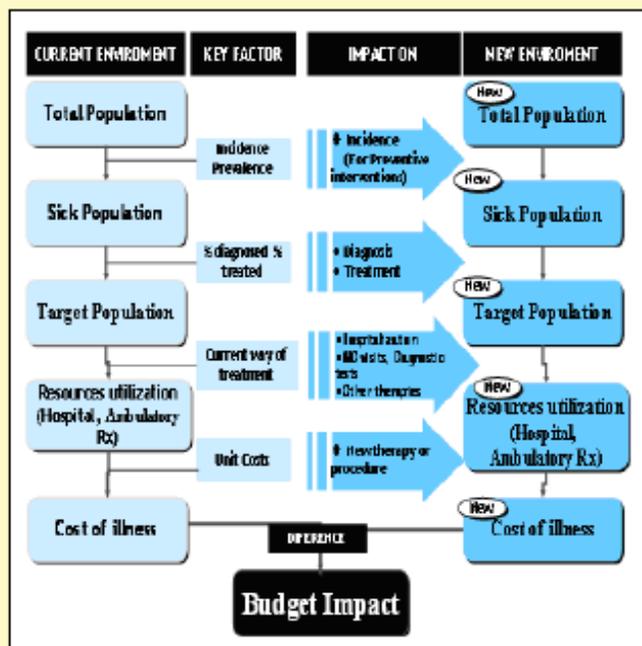
†AO appel d'offre avec financements temporaires dédiés/PSTIC: programme des stratégies innovantes et coûteuses; ‡ COR : Contrat avec obligations de résultats; * APV Accords conventionnels Prix Volume

Anticiper les Conséquences Financières des Accords Passés



Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis

Task Force lead by Jo Mauskopf / Sean Sullivan / Dan Mullins



RECOMMENDATIONS FOR INPUTS AND DATA SOURCES

Six key elements requiring inputs for BIA framework:

- Size and characteristics of affected population
- Current intervention mix without the new intervention
- Costs of current intervention mix
- New intervention mix with the new intervention
- Cost of the new intervention mix
- Use and cost of health condition and treatment-related health care services

Analyse Coût Efficacité vs Impact Budgétaire

Coût-efficacité	Impact budgétaire
C vs N	(O + C) vs (O + C + N)

Légende

O: malades non traités; C: traitement conventionnel; N : traitement nouveau;

O → N : élargissement du marché ;

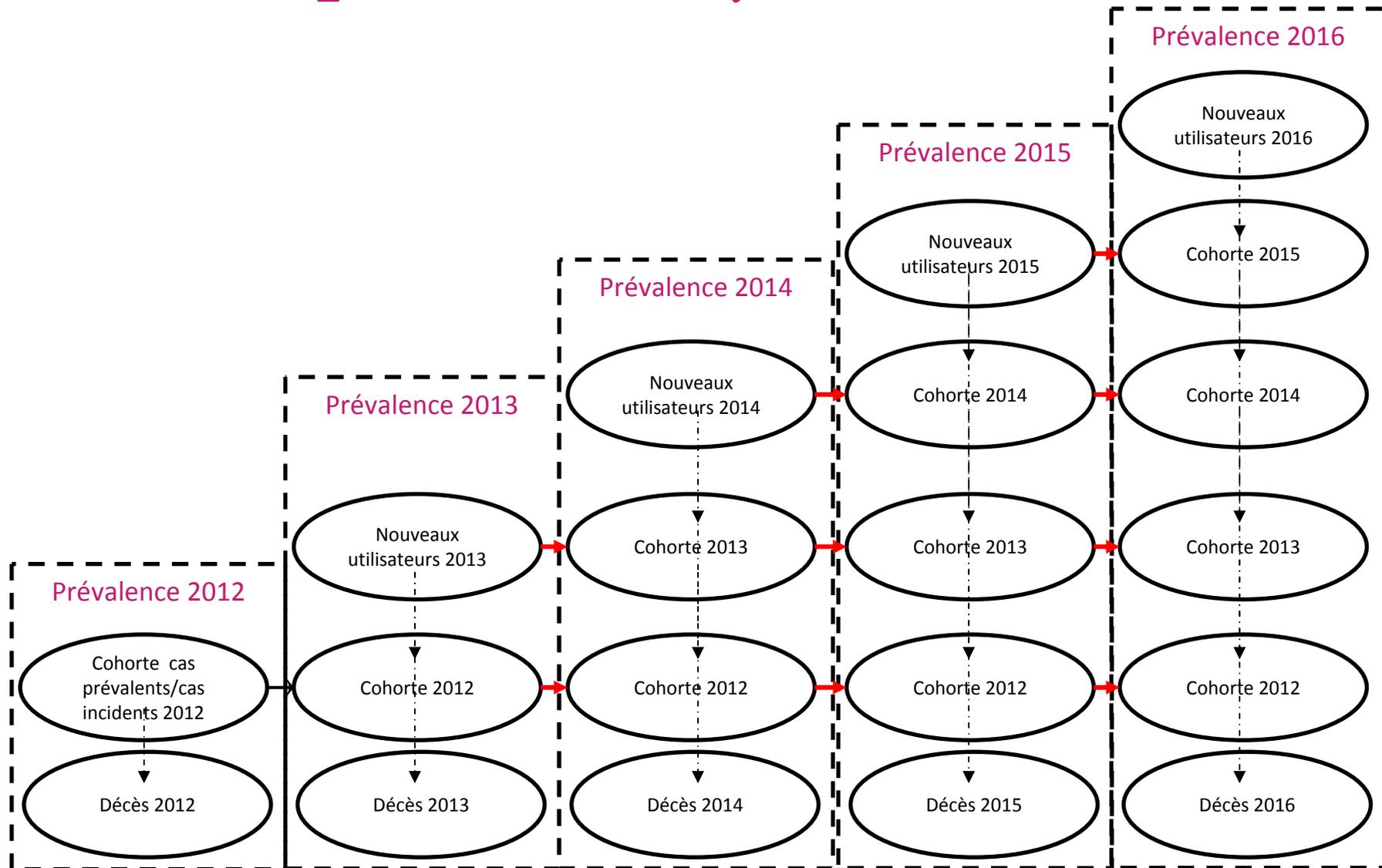
C → N: substitution et accroissement des parts de marché

Adapté de Ethgen. Cohort, Multi-cohort or Population Model? Why, When and How? ISPOR 2011

Des Approches Radicalement Différentes

	AIB-prix conditionnel	Analyse coût efficacité
Perpectives	Acheteur	Assurances/Société
Rationnel	Soutenabilité financière	ICER< λ
Épidémiologie	PRÉVALENCE	INCIDENCE
Modélisation	Multi cohorte fermée/ouverte	Cohorte simple
FENÊTRE TEMPORELLE	COURT TERME	VIE ENTIÈRE
DYNAMIQUE POPULATIONNELLE	VOLUMETRIE	VARIABLE OMISE
DYNAMIQUE DU MARCHÉ	REMPLACEMENT /ADDITION	VARIABLE OMISE
Dynamique évolutive maladie	RCT, BDMA	RCT, BDMA
Etats de santé	NON	QALYs
Coût	Prix*volume*restitution	Direct
Actualisation	NON	4%

Principe de l'Analyse Multicohorte

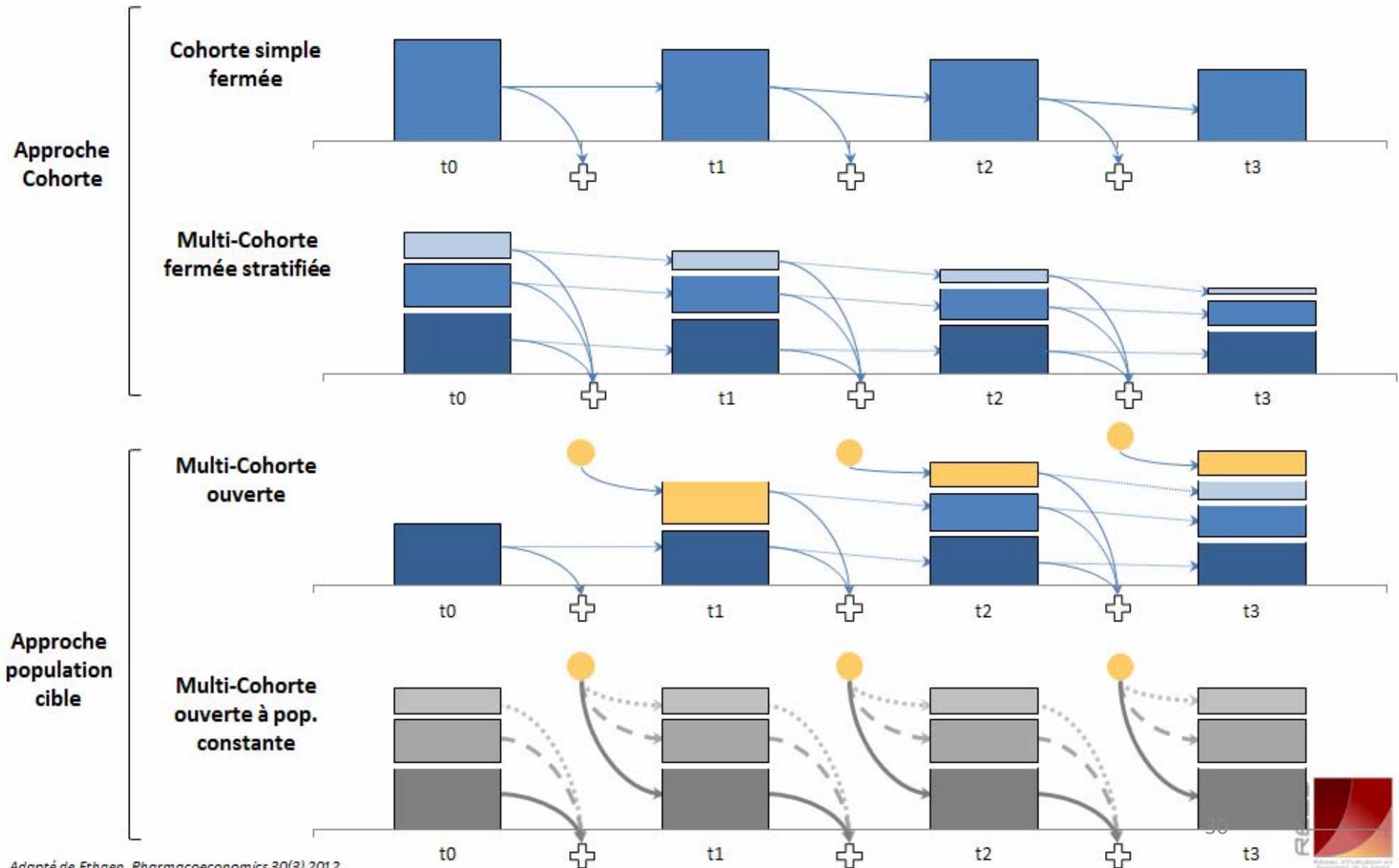


Source : R Launois et al. « L'évaluation des technologies médicales : les protocoles de deuxième génération » JEM 2006

Robert Launois

29

Cohorte Simple vs Multicohorte



Conclusion

Efficienne !!! Efficace !!!

La recherche de l'efficience médico-économique ne consiste pas à retenir un acte ou un produit qui ferait faire des « économies » au système. Une telle situation ne se rencontrera d'ailleurs que de manière exceptionnelle.

L'approche de l'efficience consiste en général à comparer pour différentes modalités alternatives les suppléments d'utilité et les surcoûts résultants et à retenir la modalité qui présente le meilleur bilan médico-économique.

Source : rapport du Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (23 janv. 2004)



Robert Laundis

33

BACK UP

La Langue des Sigles

- ✦ **AEC** : Analyse « d'Effectivité » Comparative (CER ou REA). Obtention et synthèse des preuves qui permettent de comparer les avantages et les inconvénients de divers interventions en vie réelle .
- ✦ **MFP** : Médecine Fondée sur les Preuves (EBM) « utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleurs preuves issues de la recherche médicale pour la prise en charge individuelle des patients »
- ✦ **AME** : Analyse médico-economique ; Évaluation des technologies de santé (ETS), Health technologies Assessment (HTA), « Domaine multidisciplinaire d'analyse des politiques publiques, elle vise à éclairer les décisions en matière d'admission au remboursement et de prix, elle peut étayer les recommandations».