

DOSSIER CEESP

Les X commandements pour un dossier CEESP réussi

CEMKAfé

22/01/2019

Intervenants



Sandrine BAFFERT

Directeur du pôle économie de la santé

sandrine.baffert@cemka.fr

01 40 91 30 59



Cécile FABRON

Economiste de la santé

cecile.fabron@cemka.fr

01 40 91 30 49



Antoine LAFUMA

Directeur Général

antoine.lafuma@cemka.fr

01 40 91 30 33



Matthieu TRANCART

Economiste de la santé modélisateur

matthieu.trancart@cemka.fr

01 41 87 95 23



Mathias COUSIN

Economiste de la santé modélisateur

mathias.cousin@cemka.fr

01 40 91 30 54



Isabelle MICHAUX

Economiste de la santé modélisateur

isabelle.michaux@cemka.fr

01 40 91 30 51



Introduction

Pourquoi ce Cemkafé ?

- Expérience ancienne dans l'évaluation économique de stratégies de santé
- Expérience plus récente sur 20 dossiers d'efficience avec le dispositif actuel
 - Évolution de la HAS dans ce domaine
 - Amélioration en continue et progression du niveau d'exigence attendu
 - Recherche de pragmatisme
 - Evolution des industriels ayant eu l'opportunité de soumettre plusieurs dossiers
- D'où réflexions sur la conduite de projet, sur les points de vigilance et les perspectives des évaluations économiques menées dans le cadre des démarches d'accès au marché en France

Intérêt et enjeux des avis d'efficience

HAS

- Transmis au CEPS pour la détermination de prix
- Transmis à l'UNCAM pour la fixation du taux de remboursement

Industriel

- Maintien dans le corridor de prix européens lié à l'ASMR I II III

Repose sur 3 principes

- Échange constructif entre la HAS (SEESP) et l'industriel
- Expertise méthodologique, détaillée et exhaustive, par le SEESP des données produites par l'industriel
- Analyse par la CEESP de ces données en vue d'une aide à la décision

Comporte 3 parties

- Conformité méthodologique de l'analyse coût-résultat par rapport aux recommandations de la HAS – Réserves mineure, importante, majeure
- Conclusion sur l'efficience du produit
- Nature des données scientifiques à produire

Quel cadre réglementaire ?

Décret N° 2012-1116 du
02 octobre 2012

Décision N° 2013-1111 du
18 septembre 2013 du
Collège de la HAS

Conditions cumulatives pour la mise en œuvre de l'évaluation économique des produits de santé

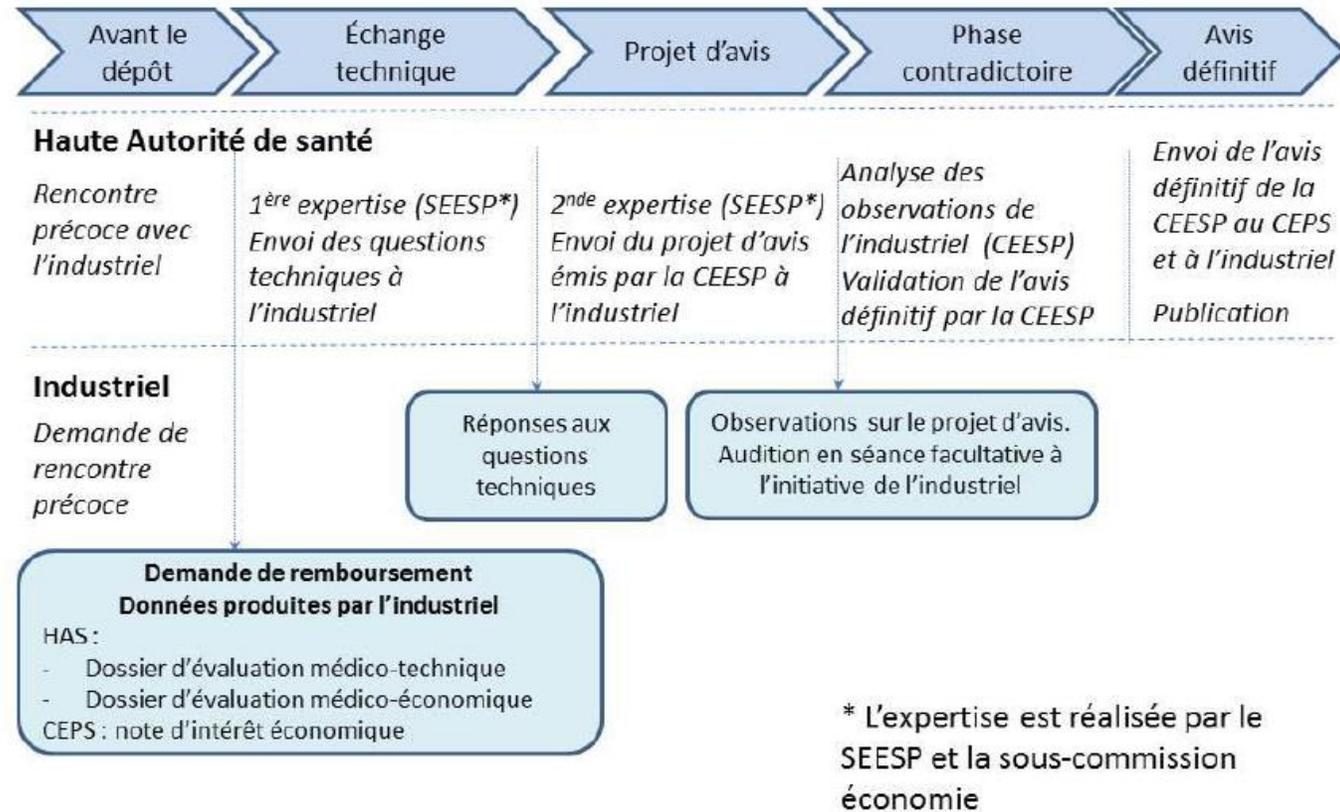
- Revendications (ou confirmation) d'une ASMR/ASA niveau I II ou III
- Impact significatif sur les dépenses AM
 - impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des maladies
 - lorsque le CA annuel du produit toutes indications confondues est sup, ou égal à 20 millions € (la 2ème année pleine de commercialisation)

Dossier d'efficience en parallèle au dossier médico-technique de la CT

- Avis d'efficience rendu par la CEESP
 - publié sur le site internet de la HAS

L'instruction des avis d'efficience

Processus des avis d'efficience



Avis d'efficience sur les produits de santé en 2017

- 44 décisions rendues
- 23 éligibles
 - 22 médicaments
 - 17 en oncologie
- 20 avis d'efficience validés
 - 10 en première inscription
 - 9 extension d'indications

➤ **8 réserves majeures**

XXX réserves associées à une forte incertitude sur les résultats présentés

"élément non conforme aux recommandations en vigueur, qui invalide tout (réserve majeure globale) ou partie (réserve majeure partielle) de l'étude médico-économique"

Les réserves majeures

Motifs de réserves majeures selon la HAS

- Non justification des comparateurs cliniquement pertinents
- Non justification de la non prise en compte de la qualité de vie
- Choix de structure de modèle inadapté
- Méthode inadaptée pour intégrer les données
- Absence d'exploration de l'incertitude

AGENDA

1. המטרות שלך, אתה תגדיר
2. נתונים קליניים, אתה תטפל
3. מדינת האמנות, תוכלו לחקור
4. הנבואה של המומחים, תתייעץ
5. בפגישה המוקדמת, תשקול
6. המודל, תוכלו לפשט
7. את התוצאות ואת חוסר הוודאות שלהם, תוכלו לדון
8. חילופי טכני, יהיה לך אכפת
9. האינטרסים של המוצר שלך, תוכלו לדון
10. מועדים, אתה צפוי

AGENDA

1. Tes **objectifs**, tu définiras
2. Les **données cliniques**, tu soigneras
3. L'**état de l'art**, tu exploreras
4. La prophétie des **experts**, tu consulteras
5. La **rencontre précoce**, tu envisageras
6. Le **modèle**, tu simplifieras
7. Les **résultats** et leurs incertitudes, tu discuteras
8. L'**échange technique**, tu soigneras
9. Les intérêts de ton produit, tu **discuter**as
10. Les échéances, tu **anticiper**as



1. Tes objectifs, tu définiras

1. Tes objectifs, tu définiras

Quels objectifs poursuit le laboratoire ?

1. Ne pas avoir de remarque majeure.
2. Avoir un RDCR en dessous d'un certain seuil par rapport au traitement standard (il n'y a pas de seuil en France !)
3. Avoir un RDCR en dessous d'un certain montant par rapport au tout dernier comparateur avec prix élevé
4. Disposer d'éléments positifs de négociation de prix.
5. Utiliser le prix facial imposé par le corporate (retentissement international).

1. Tes objectifs, tu définiras

Ne pas avoir de réserve majeure

- Parfois c'est impossible : données non matures, preuve d'efficacité faiblarde...
- Si c'est le cas, alors l'ASMR \geq III n'est pas obtenu ;
- D'autres fois,
 - c'est par manque de temps ou d'ambition ;
 - par pauvreté des données françaises disponibles ;
 - un recours trop important aux avis d'experts ;
 - une estimation de l'utilité a minima et peu documentée

1. Tes objectifs, tu définiras

Avoir un RDCR en dessous d'un certain seuil par rapport au traitement standard

- Il n'y a pas de seuil en France mais...
- Il ne faut pas fournir une analyse de référence avec des hypothèses trop favorables sous risque d'avoir une RMM ;
- Souvent, il faut travailler la transformation de l'efficacité en utilité (crucial dans certains cas)
- Les leviers sur les économies potentielles ne peuvent s'appuyer que sur une meilleure connaissance des pratiques françaises et il est très rare que cela soit suffisant
- Réfléchir au prix que l'on va utiliser (le prix n'est pas publié mais il est parfois aisé de l'estimer avec le RDCR).

1. Tes objectifs, tu définiras

Avoir un RDCR en dessous d'un certain montant par rapport au tout dernier comparateur (à prix élevé)

- On dispose d'un petit bénéfice d'efficacité NS +++
- Les économies potentielles sont quasiment toujours de faible niveau et peu documentables
- Quel prix utiliser ?
 - Même un petit premium aboutit à un RDCR énorme (millions €)
 - Faut-il demander un premium par rapport à un prix facial (qui est faux) ?
 - L'impact d'un prix (à négocier) qui rende le dossier sexy au niveau économique avec des RDCR abordables ?

1. Tes objectifs, tu définiras

Disposer d'éléments positifs de négociation de prix

- Avoir un dossier parfait : ASMR III plus RDCR pas trop élevé...
 - C'est du billard, il ne reste plus que le BIM...
- Avoir un dossier non mature : ASMR IV dans un domaine où il n'y a rien, donc réserve majeure non évitable :
 - Il faut bien choisir sa comparaison : domaine thérapeutique, produit... et faire un BIM de type CTJ car c'est cela qui sera négocié
- Avoir un dossier bancal : ASMR V dans un domaine où il n'y a rien, efficacité non estimable
 - Quelle est la propension à payer du CEPS : maladie rare, efficacité difficilement mesurable ou transformable en utilité...) mais des experts très convaincants (et convaincus). Il faut travailler à fond la discussion (voir le 9)
 - De toute façon, le dossier d'efficacité permet également de mettre en musique toutes les insuffisances du dossier de transparence.

1. Tes objectifs, tu définiras

Utiliser le prix facial imposé par le corporate (retentissement international)

- La plupart du temps, cela implique :
 - Des hypothèses trop favorables pour le produit sur l'efficacité et les économies générées d'où réserves majeures ;
 - Des RDCR qui tutoient les sommets notamment pour les maladies rares
- Comparaison internationale
 - Les prix internationaux sont fréquemment avancés mais :
 - Ils sont souvent revus à la baisse drastiquement dans les autres pays (UK avant le NICE, Allemagne au bout d'un an) et on se retrouve coincé...
 - Les hypothèses utilisées dans le Nice sont souvent plus optimistes que celles acceptées par la HAS ;



2. Tes données cliniques, tu soigneras

2. Tes données cliniques, tu soigneras

- **Il faut commencer par là + + +**
- Quelle validité a la méthodologie de l'essai selon la HAS ?
 - Design, comparateur...
 - Faut-il utiliser les résultats après cross-over, en ouvert
 - Transposabilité et représentativité de l'essai (experts + + +)
- Quelle est l'efficacité en vie réelle du produit ?
 - Quels événements (hospitalisations, EI) intégrés dans le modèle ?
 - Comment transformer le critère d'efficacité en utilité ? (Qualité de vie, mapping, utilité collectée au cours de l'essai)
- Comment extrapoler les résultats vie entière ?
 - Pas de doctrine claire de la HAS sur ce point
- Tous ces aspects exposent à des RMM !

2. Tes données cliniques, tu soigneras

Il faut se concerter avec le market access

- Il faut assurer la cohérence avec le dossier CT
- Il faut faire attention au décalage de timing entre les 2 dossiers (voir 10).
- Quelles analyses post hoc seront réalisées, comment, par qui ?
- Faut-il présenter des analyses par sous-groupes et avoir des RDCR différents ?
- On peut se retrouver avec des niveaux d'ASMR différents par sous-groupe.
- Eviter à tout prix le changement de stratégie MA avant le dépôt (c'est possible pour eux pas pour l'efficience)





3. L'état de l'art, tu exploreras

3. L'état de l'art, tu exploreras

Un point de départ fondamental pour :

- Cadrer les éléments de structure du modèle
- Faire le point sur les données disponibles et les données manquantes
- Identifier les paramètres à intégrer dans le modèle
- Ajuster son planning
- Préparer un board d'experts et une rencontre précoce

**L'indispensable d'un dossier robuste.
Utile à chaque étape.**

Phase longue et à anticiper !

3. L'état de l'art, tu exploreras

Une recherche exhaustive nécessaire pour :

- Justifier tous les éléments de modélisation :
 - structure du modèle , états de santé, comparateurs et autres paramètres du modèle (coûts, utilité, efficacité)
- Refléter au mieux les pratiques françaises
- Orienter et justifier le choix des hypothèses, des scénarios, des stratégies
- Vérifier la cohérence des calculs et des paramètres renseignés dans le modèle
- Avoir des arguments pour discuter les résultats du modèle

Une recherche qui s'étend au-delà de la littérature et qui nourrit le rapport technique

3. L'état de l'art, tu exploreras

Revue de littérature : Qu'exige la HAS ?

- De principe : une revue exhaustive sur les modèles médico économiques pour le produit évalué dans l'indication
 - Synthèse des évaluations économiques produites dans le cadre d'une soumission à une agence d'évaluation des technologies de santé (HTA)
 - Synthèse des évaluations économiques publiées
- => Importance de prendre en compte les rapports de l'ICER

Tableau 2 : Résumé des analyses coût-résultats (exemple)

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateur(s)	Résultats (RDCR)
Auteur, date de publication Pays					
Auteur, date de publication Pays					
Etc.					

3. L'état de l'art, tu exploreras

L'ICER : Institute for Clinical and Economic Review

- Fondée en 2006, l'ICER est une organisation indépendante à but non lucratif, spécialisée dans l'évaluation médico-économique.
- Historiquement, l'ICER se concentrait sur les soins de santé : dépistage, dispositifs médicaux, interventions non pharmacologiques et non invasives (pour les lombalgies par exemple).
- Depuis 2014, les médicaments sont aussi évalués. A ce jour, 46 évaluations publiées et 6 en cours.

-> Objectif : Initier le projet 8 mois avant l'approbation du médicament par la FDA.

3. L'état de l'art, tu exploreras

Les évaluations de l'ICER

- Les analyses s'appuient principalement sur des données publiées
- Le rapport comprend 6 grandes parties :
 - Efficacité clinique et données comparatives
 - Analyse d'efficience
 - Avantages/bénéfices exclus de l'analyse d'efficience : mode d'administration, capacité de retour au travail, nouveaux mécanismes d'action, ...
 - Éléments de contexte : discussions avec groupes de patients, pathologie, ...
 - *Value-based price benchmark* : prix du produit pour un RDCR de 100 K\$ à 150 K\$
 - Analyse d'impact budgétaire
- Politiquement, l'ICER veut faire pression sur les fabricants lorsque les prix des médicaments dépassent le seuil de valeur fixé.

3. L'état de l'art, tu exploreras

Rapport ICER versus rapport HAS

Les deux évaluations restent difficilement comparables : prix différents, données cliniques, données de qualité de vie, ... méthodologie !
Problématique du périmètre de remboursement, qui dépend du payeur aux USA.
A apprécier au cas par cas...

3. L'état de l'art, tu exploreras

En réalité : une multitude de revues nécessaires

- Plus ou moins importantes selon les problématiques
- Des revues incontournables :
 - Epidémiologie (incidence, mortalité)
 - Pratiques cliniques et recommandations françaises
 - Fardeau de la maladie (coûts, utilité, événements indésirables)
 - Données d'efficacité / données cliniques
 - Modèles d'efficience et d'impact budgétaire (comparateurs, horizon temporel, populations, hypothèses retenues...)
- Des revues ancillaires :
 - Pour éclairer des points particuliers qui apparaissent lors de la conduite du projet
 - Pour justifier des hypothèses

3. L'état de l'art, tu exploreras

Au delà des bases de données classiques : d'autres sources à ne pas négliger

- Les colloques/ congrès :
 - Publications récentes
 - Indicateurs sur les changements à venir
- Les analyses de bases de données
 - Pour reconstituer les données
- Les données collectées auprès d'experts cliniciens



4. La prophétie des experts, tu consulteras

4. La prophétie des experts, tu consulteras

Que pense la HAS des avis des experts cliniciens ?

« Le recours à l'avis d'expert est utilisé avec prudence. En règle générale, l'interrogation d'un panel d'experts ne peut être **utilisée que lorsque les données nécessaires sont inexistantes** ou imparfaites. Si le recours à un tel panel est cependant jugé nécessaire, il requiert une rigueur et une transparence totales, tant dans le choix des experts (collégialité, indépendance) que dans la méthode de recueil et de traitement de leurs avis. »

Guide méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS

Octobre 2011

(Un avis partagé par les autres organismes nationaux d'évaluation)

4. La prophétie des experts, tu consulteras

Pourquoi une telle prudence ?

- Croyances **individuelles** subjectives
 - Biais cognitifs,
 - Périmètre de l'expertise limité,
 - Impossible d'estimer précisément l'impact d'un traitement avant arrivée sur le marché
- Mécanismes de **groupe**
 - Volonté de disposer du traitement
 - Survalorisation / discrétion de certains experts

4. La prophétie des experts, tu consulteras

Pourquoi recourir aux experts cliniciens ?

- **Comprendre**
 - La pratique clinique réelle
 - Le besoin médical
 - Les attentes quant au produit
- **Choisir**
 - Effectuer des choix de modélisation
 - Identifier des sources bibliographiques
 - Estimer des paramètres manquants

4. La prophétie des experts, tu consulteras

Que demander / ne pas demander aux experts cliniciens ?

✓ Demander

- Avis sur la prise en charge clinique et les traitements (posologies, tolérance)
- Publications princeps ou majeures
- Avis sur les estimations de paramètres et sur les résultats (explications cliniques de résultats statistiques)

✗ Ne pas demander

- Tout paramètre ayant un impact significatif sur les résultats (efficacité, utilité)

4. La prophétie des experts, tu consulteras

Quand solliciter les experts cliniciens ?

- 1. Avant rencontre précoce** : validation des choix méthodologiques et stratégiques à présenter en rencontre précoce
 - Structure du modèle (sélection des états de santé, schéma thérapeutique modélisé)
 - Sélection des comparateurs
 - Critère d'efficacité
 - Méthode et sources d'estimation de l'efficacité
- 2. Après rencontre précoce** : recueil de paramètres
 - Recueil de paramètres du modèle
 - Validation des sources bibliographiques envisagée
- 3. Avant dépôt du dossier d'efficience** : présentation des résultats
 - Discussion des résultats
 - Proposition d'analyses complémentaires (modification de sources ou d'hypothèses)

4. La prophétie des experts, tu consulteras

Comment interroger les experts cliniciens ?

- Mobiliser **plusieurs experts**, plusieurs mois en amont de la rencontre précoce
- Organiser une **réunion** avec l'ensemble des experts (définir les problématiques)
- Rédiger un **compte-rendu** complet des réunions à faire signer par les experts
- Diffuser des **questionnaires** à faire remplir et signer individuellement (Poser des questions explicites, fermées, non-orientées)



5. La rencontre précoce, tu envisageras

5. La rencontre précoce, tu envisageras

Pourquoi effectuer une rencontre précoce ?

« L'objectif de cette RP est de permettre aux entreprises du médicament de **discuter** avec le SEESP des **choix méthodologiques** envisagés dans leur protocole d'étude médico-économique, au regard des recommandations faites par la HAS dans ce domaine. »

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precoce

5. La rencontre précoce, tu envisageras

Qu'est-ce qu'un choix méthodologique ?

Choix méthodologiques :

- Structure du modèle
- Choix des comparateurs cliniques
- Critère d'efficacité
- Type d'analyse
- Sources utilisées
- Méthode d'estimation des paramètres

5. La rencontre précoce, tu envisageras

Que présenter / ne pas présenter lors d'une rencontre précoce ?

✓ Présenter

- Contexte clinique (pathologie, contexte, population cible, intérêts et spécificités du produit, besoin médical)
- Questions pertinentes sur les choix méthodologiques (points litigieux au regard des recommandations)

✗ Ne pas présenter

- Un dossier sans questions pertinentes
- Des arguments marketing
- Des éléments de négociation
- Des résultats

5. La rencontre précoce, tu envisageras

Modalités de participation

- **Qui** côté laboratoire/prestataire ?
 - Responsable projet ou équipe
 - Membre du médical
 - Modélisateur
 - Représentant Market access
- **Quand ?**
 - Plusieurs mois avant le dépôt du dossier technique
 - Avoir du temps pour anticiper (analyses à conduire, adaptations des modèles, échanges avec le global, échanges avec les experts)
- **Warning**
 - RP non liante, confidentielle et gratuite
 - Ne pas prendre les échanges RP au pied de la lettre



6. Le modèle, tu simplifieras

6. Le modèle, tu simplifieras

Modèles

- Un dossier CEESP = ...
 - A minima un modèle d'efficience ;
 - Potentiellement un modèle d'impact budgétaire.
- Ces modèles sont généralement (systématiquement maintenant ?) développés sous EXCEL -> les modèles R (package HEEMOD) commenceraient à prendre du terrain et sont maintenant acceptés par le NICE ;
- Le modèle d'efficience est généralement conçu en amont par le global du laboratoire ;
- Le modèle d'impact budgétaire est parfois conçu par le global, ... mais souvent inadapté : modèle régulièrement réalisé intégralement par CEMKA ;
- Dernière approche : intégrer le modèle d'impact budgétaire dans le modèle d'efficience, pour ne pas avoir (de nouveau) à modéliser et estimer les bénéfices cliniques, qui se traduisent en bénéfices économiques.
- Pour rappel, la HAS dispose du modèle, et a les compétences pour l'évaluer en détail !

6. Le modèle, tu simplifieras

Attention au modèle corporate

- Le process international n'est pas toujours optimisé et le modèle corporate peut arriver tardivement, notamment du fait de mises à jour intempestives du modèle ;
- Les modèles corporate peuvent contenir des erreurs... plus souvent qu'on ne le pense ! Probablement lié à des délais trop restreints et à la volonté de tenir compte de beaucoup de facteurs...
- Les modèles du corporate peuvent parfois être inutilement lourds, tout autant sur le nombre d'onglet que sur le poids du fichier :

Modèle	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane
Corporate	2,7 Mo	85,2 Mo	17,9 Mo	8,7 Mo
Déposé	1,2 Mo	16,6 Mo	4,6 Mo	3,8 Mo

- Il y a parfois une nécessité d'optimisation informatique des modèles : modèle lourd et/ou calculs non optimisés = analyse de référence de plusieurs minutes ;
- A savoir : analyse de référence de 2 minutes = plus de 0,5 jour d'analyses de sensibilité probabilistes (500 simulations)... La lenteur du modèle peut être problématique en fin de parcours (actualisation des résultats avant dépôt).
- Cœur du modèle = module clinique, qui reste semblable (le plus souvent équivalent) à celui du modèle corporate.

6. Le modèle, tu simplifieras

Quelle procédure pour les modèles ?

1. S'assurer de la disponibilité du modèle corporate et des délais attendus ;
2. Vérifier, dès la réception de la première version, si le volet clinique est acceptable pour la HAS (volet avec le plus de risques de réserve majeure) -> revue de la littérature. Si ce n'est pas le cas, en parler avec le global ;
3. Décider d'une date de gel, à partir de laquelle le modèle corporate sera figé ;
4. Vérifier la rapidité d'exécution du modèle, l'utilité des différents onglet et le poids du fichier. Le cas échéant, ajuster le modèle ;
5. Définir les adaptations à appliquer dans le modèle, les mettre en place -> revue de la littérature ;
6. Effectuer une validation externe des résultats, une fois le modèle adapté -> revue de la littérature ;
7. Effectuer une vérification interne du modèle : test de valeurs extrêmes, identification des erreurs de calcul, absence de lien vers des classeurs externes, ... (procédure d'une dizaine de points établie par CEMKA) ;
8. Contrôle du modèle par un second modélisateur ;
9. Gel du modèle adapté.



7. Les résultats et leurs incertitudes, tu discuteras

7. Les résultats et leurs incertitudes, tu discuteras

Résultats

- De manière générale, il y a un compromis à faire entre : (1) la viabilité des hypothèses retenues (logique conservatrice) et (2) le niveau de RDCR obtenu ;
- Les premières recommandations émises par CEMKA visent à minimiser le risque de réserve majeure, sans en connaître nécessairement, a priori, l'impact sur les résultats d'efficience ;
- Une fois la phase d'adaptation du modèle débutée, il est important d'estimer des résultats préliminaires, pour connaître l'impact des différents choix sur le niveau de RDCR ;
- Cette première étape permet de prioriser les choix méthodologiques devant être discutés. Cette discussion doit s'appuyer sur une réalité clinique... et sur des données !
- Tout choix méthodologique avec un impact mineur sur les résultats pourra être abordé plus tardivement ;
- En général, le dossier d'efficience s'appuie sur un scénario central, avec des analyses de sensibilité montrant des hypothèses plus ou moins favorables. Prendre un scénario trop favorable en analyse de référence (sans documentation robuste), c'est s'exposer à une réserve majeure... même si les autres scénarios sont testés en analyse de sensibilité !

7. Les résultats et leurs incertitudes, tu discuteras

La présentation des résultats

- Un dossier d'efficience comprend de nombreux résultats :
 - Analyse de référence ;
 - Analyses de sensibilité "conventionnelles" : choix structurants, prix ;
 - Analyses de sensibilité "automatisées" : déterministes & probabilistes ;
 - Analyses de sensibilité sur les hypothèses de modélisation ;
 - Analyses complémentaires pour les choix les plus délicats...
- L'ensemble des analyses servent à documenter l'étendue des résultats possibles, qui doivent être appréciés dans leur ensemble...
- Ne pas hésiter à présenter de multiples résultats... dans la mesure où l'on est capable d'orienter vers un résultat "plus probable" à la fin !



8. L'échange technique, tu soigneras

8. L'échange technique, tu soigneras

Qu'est-ce que l'échange technique ?

- **Phase d'expertise** (obligatoire) par la HAS
 - Echange questions-réponses (entre 0 et 40~60 questions)
 - => Demander un délai supplémentaire
- **Moment charnière**
 - Moment pour défendre les résultats et les choix méthodologiques (pas d'équivalent après)
 - Dernière chance pour présenter de nouvelles analyses
 - Identification les potentielles sources de réserves méthodologiques majeures

8. L'échange technique, tu soigneras

Que présenter ? Ne pas présenter ?

✓ Présenter

- Une réponse soignée pour les questions susceptibles de relever d'une RMM
- Le niveau de détail (médical et statistique) adéquat pour répondre à une question (ni trop, ni trop peu)

✗ Ne pas présenter

- Des analyses non demandées
- Des réponses à des questions non pertinentes
 - Bien justifier la non-réponse
 - Ne pas donner de crédit à des questions non pertinentes

8. L'échange technique, tu soigneras

Pourquoi demander ou ne pas demander un passage devant la sous-commission économie ?

✓ Demander un passage devant la sous-commission économie

- Si suspicion de réserves majeures (ne pas attendre une audition pour supprimer une potentielle réserve majeure)
- Si choix stratégiques ou méthodologiques mal compris par la HAS

✗ Ne pas demander un passage devant la sous-commission économie

- Si pas de source potentielle de réserve majeure
- Pour négocier le prix ou mettre en valeur le produit



**9. Les intérêts de ton produit, tu
discuteras**

9. Les intérêts de ton produit, tu discuteras

Discussion : point de vue global sur le dossier

- La **discussion** peut comprendre
 - Rappel du contexte médical
 - Rappel des données de littérature
 - Description des intérêts du produit
 - Rappel des résultats
 - Discussion des incertitudes d'estimation
 - Discussion des limites de l'analyse
 - Conclusion sur l'ensemble des intérêts du traitement
- => La partie résultats est **peu volumineuse**

9. Les intérêts de ton produit, tu discuteras

Intérêts et limites du RDCR

✓ Intérêts du RDCR

- Indicateur synthétique
- Permet de comparer d'intérêt d'1€ dépensé dans des pathologies très différentes

✗ Limites du RDCR

- **Indicateur synthétique** (repose sur un ensemble d'estimations (incertitudes multiples), ne prend pas en compte l'impact budgétaire)
- Parfois **difficilement interprétable** (faibles variations de QALY, comparaisons vs placebo)
- **Peu sensible** à certains paramètres (conséquences à long-terme d'une pathologie, faibles échantillons (p.ex. maladies rares), événements rares (événements indésirables, hospitalisations, sous-populations spécifiques), commodité d'administration)

9. Les intérêts de ton produit, tu discuteras

Les intérêts du produit

- Le RDCR ne doit pas masquer l'ensemble des **intérêts du produit**
 - Impact organisationnel
 - Prise en charge thérapeutique
 - Confort pour les individus (commodités d'administration, commodités pour se procurer le traitement)
 - Impact budgétaire
 - Tolérance
 - Sous-population (populations pédiatriques)



10. Les échéances, tu anticiperas



► **ETAPE 1 : PHASE EXPLORATOIRE (06/08 - 27/08)**

- Analyse critique des documents transmis par XXX (06/08 - 20/08)
- Analyse de la littérature concernant les choix structurants (06/08 - 20/08)
- Discussion experts concernant les recommandations méthodologiques (20/08 - 27/08)

► **ETAPE 2 : CHOIX STRATÉGIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES (03/09 - 08/10)**

- Réalisation du dossier de rencontre précoce (RP) (03/09 - 05/09)
- Participation à la rencontre précoce (+slides-kit) (03/09 - 10/09)
- Rédaction du compte-rendu de la RP à adresser au SEESP (10/09 - 12/09)
- Participation au 1er board experts (+slides-kit) (24/09 - 01/10)
- Rédaction du compte-rendu du 1er board experts (01/10 - 03/10)
- Rédaction d'un questionnaire à destination des experts (01/10 - 08/10)

► **ETAPE 3 : RÉALISATION DU DOSSIER D'ÉVALUATION D'EFFICIENCES (27/08 - 14/01)**

- Recherche des inputs des modèles (27/08 - 08/10)
- Adaptation du modèle d'efficience (10/09 - 19/11)
- Rédaction du rapport d'efficience (19/11 - 24/12)
- Participation au 2e board experts (+slides-kit) (26/11 - 03/12)
- Rédaction du compte-rendu du 2e board experts (03/12 - 05/12)
- Conception du modèle d'impact budgétaire (10/12 - 24/12)
- Rédaction du rapport d'impact budgétaire (24/12 - 14/01)
- Rédaction du rapport de présentation (07/01 - 14/01)

► **ETAPE 4 : ECHANGE AVEC LA CEESP (11/03 - 01/05)**

- Rédaction des réponses aux questions techniques (11/03 - 25/03)
- Participation au passage en sous-commission (+slides-kit) (22/04 - 29/04)
- Rédaction du compte-rendu du passage en sous-commission (29/04 - 01/05)

10. Les échéances, tu anticiperas

- Anticiper
 - Selon le mode de fonctionnement du labo (Aide sur place et connaissance du process)
 - Selon la disponibilité du modèle du global (deadline de la version finale)
 - En cas de post-ATU, anticiper un planning plus serré
 - Des analyses de bases de données en complément selon la disponibilité des données
 - Communiquer un premier résultat RDCR dès que possible
- Décaler la date de dépôt plutôt que de se surcharger en échanges techniques ...

10. Les échéances, tu anticiperas

Délais « raisonnables »

Soumission
à la HAS



2 ans	18 mois	12 mois	6 mois	3 mois	3 semaines *
Pas de modèle		Modèle corporate en cours de construction	Modèle corporate validé : nettoyage +++	Modèle adapté et validé	
Pas de données France	Données France à recueillir (SNDS)		Données France disponibles		
	Utilités à recueillir		Utilités disponibles		
				Validation des inputs	
				Analyses intermédiaires	Réalisation des analyses et Finalisation du rapport

*(plus délai de relecture interne)

AGENDA

1. המטרות שלך, אתה תגדיר
2. נתונים קליניים, אתה תטפל
3. מדינת האמנות, תוכלו לחקור
4. הנבואה של המומחים, תתייעץ
5. בפגישה המוקדמת, תשקול
6. המודל, תוכלו לפשט
7. את התוצאות ואת חוסר הוודאות שלהם, תוכלו לדון
8. חילופי טכני, יהיה לך אכפת
9. האינטרסים של המוצר שלך, תוכלו לדון
10. מועדים, אתה צפוי

AGENDA

1. Tes **objectifs**, tu définiras
2. Les **données cliniques**, tu soigneras
3. L'**état de l'art**, tu exploreras
4. La prophétie des **experts**, tu consulteras
5. La **rencontre précoce**, tu envisageras
6. Le **modèle**, tu simplifieras
7. Les **résultats** et leurs incertitudes, tu discuteras
8. L'**échange technique**, tu soigneras
9. Les intérêts de ton produit, tu **discuter**as
10. Les échéances, tu **anticiper**as



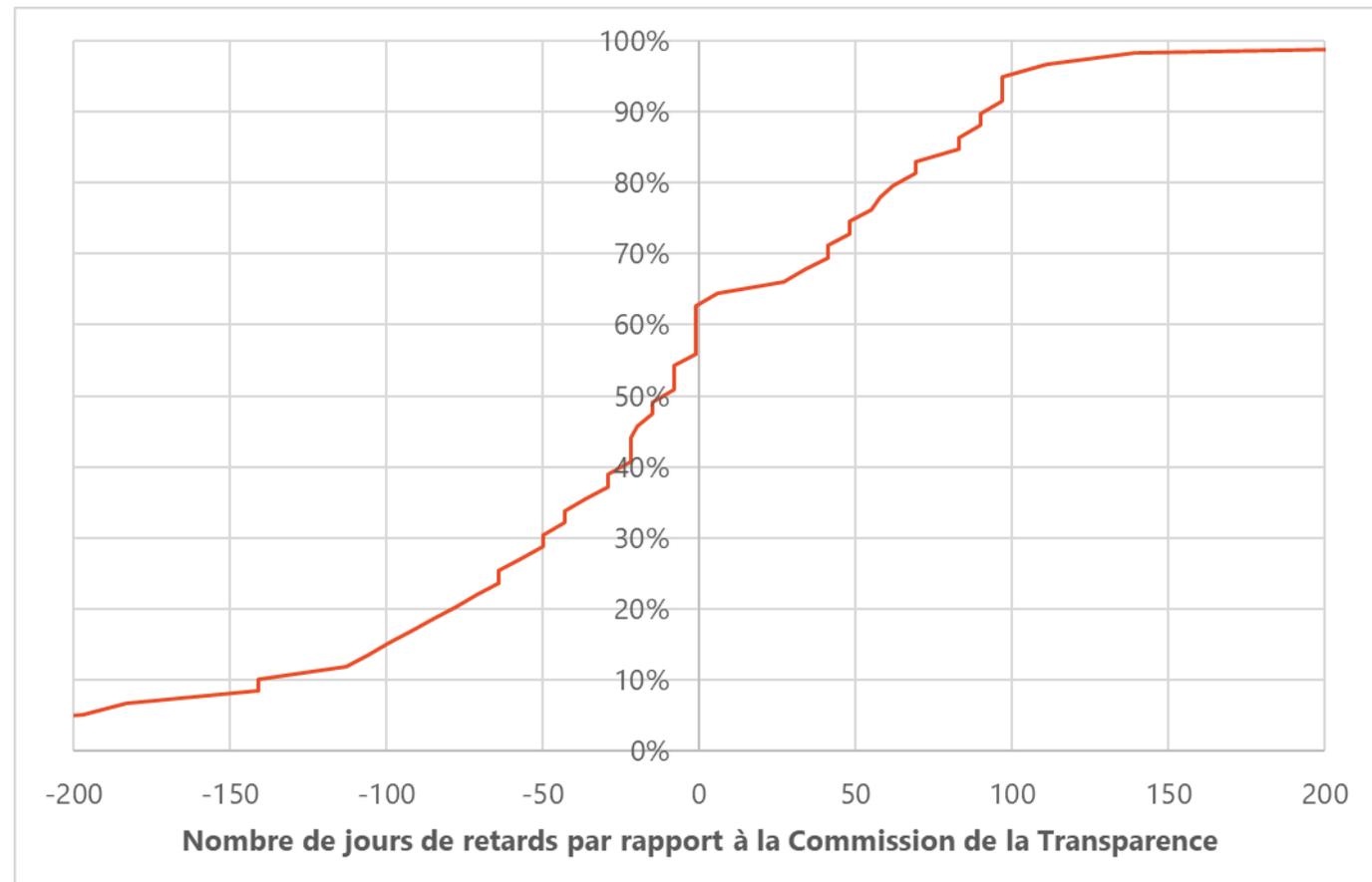
Back-up

10. Les échéances, tu anticiperas

Date de validation : CEESP *versus* CT

En moyenne, l'**avis d'efficience** est validé **10 jours avant l'avis CT...**
... mais la **situation** est **très variable** et à **apprécier au cas par cas !**

Les deux avis ne sont quasiment jamais validés en même temps → mieux vaut **prendre son temps pour éviter une réserve majeure** plutôt que d'espérer avoir les deux avis conjointement pour une négociation plus rapide.



Description QALY et RDCR

- Définition d'un **QALY**
 - QALY = Quality-Adjusted Life Year
 - 1 QALY -> Une année de vie en bonne santé
 - 0,5 QALY -> Une demie année de vie en bonne santé /... / Une année de vie avec atteinte de la qualité de vie
 - 0 QALY -> Décès
- Définition du **RDCR**
 - Ratio Différentiel Coût-Résultat
 - $$\text{RDCR A vs B} = \frac{\Delta \text{Coût (A vs B)}}{\Delta \text{QALY (A vs B)}} = \frac{\text{Coût A} - \text{coût B}}{\text{QALY A} - \text{QALY B}}$$
 - RDCR A vs B = 100 000 €/QALY -> 1 QALY gagné avec A (vs B) coûte 100 000€

5 dimensions du QALY

Mobilité

1. Je n'ai **aucun problème** pour me déplacer à pied.
2. J'ai **des problèmes** pour me déplacer à pied.
3. Je suis obligé(e) de **rester alité(e)**.

Autonomie de la personne

1. Je n'ai **aucun problème** pour prendre soin de moi.
2. J'ai **des problèmes** pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e).
3. Je suis **incapable** de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e).

Activités courantes

1. Je n'ai **aucun problème** pour accomplir mes activités courantes (e.g. travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs).
2. J'ai **des problèmes** pour accomplir mes activités courantes.
3. Je suis **incapable** d'accomplir mes activités courantes.

Douleurs/gêne

1. Je n'ai **ni** douleurs **ni** gêne.
2. J'ai des douleurs ou une gêne **modérée(s)**.
3. J'ai des douleurs ou une gêne **extrême(s)**.

Anxiété/Dépression

1. Je ne suis **ni** anxieux(se) **ni** déprimé(e).
 2. Je suis **modérément** anxieux(se) ou déprimé(e).
 3. Je suis **extrêmement** anxieux(se) ou déprimé(e).
-

5 recommandations en santé publique

1 rapport d'évaluation

Avis d'efficience sur les produits de santé

44 décisions rendues

par le Collège sur l'éligibilité de produits à l'évaluation médico-économique

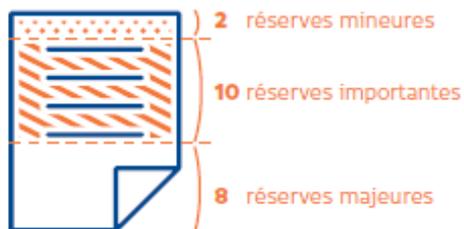
23 éligibles et **21** inéligibles



20 avis d'efficience validés en 2017

- 10 premières inscriptions
- 9 extensions d'indication
- 1 réévaluation

Répartition selon la qualification des réserves HAS sur la conformité méthodologique de l'évaluation présentée par l'industriel



145 jours, délai moyen d'instruction



- **Réserve mineure:** élément non conforme aux reco en vigueur, mais dont l'impact attendu sur les conclusions est jugé négligeable ou limité
- **Réserve importante:** élément non conforme aux reco en vigueur, qui peut être justifié, mais dont l'impact attendu sur les conclusions est important, en particulier en terme d'incertitude
- **Réserve majeure:** élément non conforme aux reco en vigueur, qui invalide tout (réserve majeure globale) ou partie (réserve majeure partielle) de l'étude médico-économique

