

FORUM SANTE & PHARMA-HopitalPharma 2016

« La Pharmacie Algérienne et L'hôpital »

Alger, 4-5 juin 2016

**POURQUOI ET COMMENT ACCÉLÉRER L'ADMISSION AU
REMBOURSEMENT ET LA FORMATION DU PRIX DU
MÉDICAMENT?**

Prof. Robert Launois

Président de la Société Française d'Économie de la Santé

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

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

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





INTRODUCTION

« IL EST TOUJOURS TROP TÔT POUR ÉVALUER, JUSQU'À CE QUE, SOUDAINEMENT, IL SOIT TROP TARD. »

Buxton 1987

Buxton MJ. Problems in the economic appraisal of new health technology: the evaluation of heart transplants in the UK. In: Drummond MF. Economic appraisal of health technology in the European Community. Oxford Medical Publications, 1987:103-18

QUELLE(S) EVALUATION(S) : AEC, AME, EBM ?

	Est ce que ça peut marcher ?	Est ce que ça marche ?	Est ce que ça vaut le coût ?
Produire des données			
En faire La synthèse		<p>AEC S(M)R, AS(M)R</p>	<p>AME</p>
Pour quel décideur?		<p>EBM</p>	

LA LANGUE DES SIGLES

❖ **AEC :Analyse de l'efficacité/de l'Effectivité Comparative.**

- **Éclairer les choix de toutes les parties prenantes sur la plus value thérapeutique des différents traitements les uns par rapport aux autres en situation expérimentale/ ou en condition réelle d'usage, abstraction faite de toute considération économique.**
- *Synonymes : comparative efficacy (CE) ; Service médical rendu (SMR) ; Comparative Effectiveness research (CER); Relative Effectiveness Assessment (REA) ; Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)*

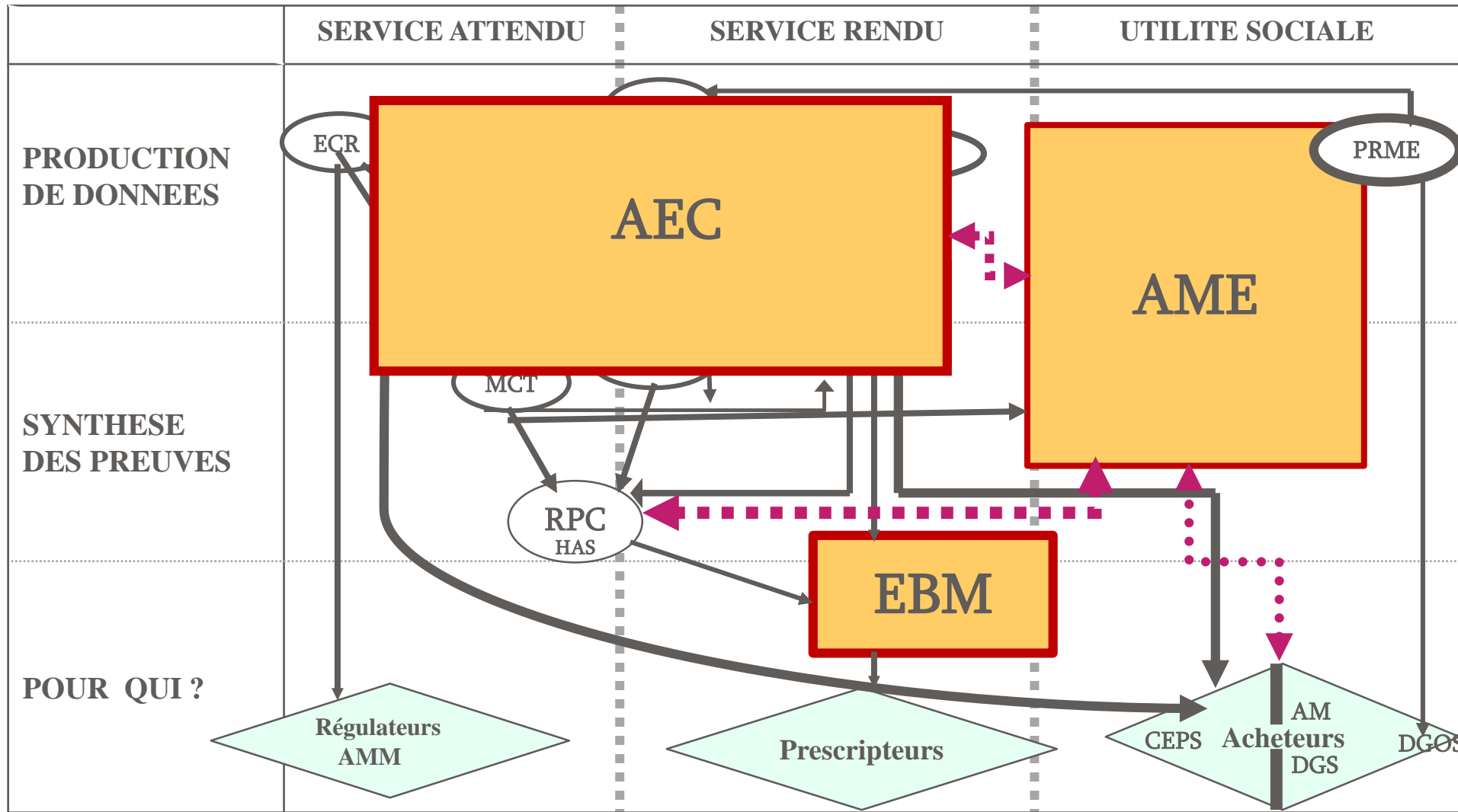
❖ **AME: Analyse médico économique.**

- **Éclairer les décisions publiques en matière d'admission au remboursement et de prix, en prenant en compte toutes leurs répercussions et notamment leurs répercussions économiques ».**
- *Synonymes: Analyse coût résultat (ACR) intègre explicitement la Qol; Évaluation des technologies de santé, (ETS); Health technologies Assessment (HTA) ,*

❖ **EBM : Médecine Fondée sur les Preuves.**

- **Éclairer les décisions thérapeutiques des cliniciens pour la prise en charge individuelle des patients en mobilisant les meilleurs preuves disponibles issues de la recherche médicale**

LA RÈGLE D'OR : UNE CIBLE, UN OUTIL



AEC: Etude Comparative d'Effectivité,
 SR : Service Rendu;
 ASR : Amélioration du Service Rendu ;
 AME: Analyse Médico Economique;
 ETS : Evaluation des technologies de santé ;
 EBM : médecine factuelle
 ECR: essai contrôlé randomisé ;
 EPR essai pragmatique randomisé ;
 MTC : Meta-analyse Multitraitement ;
 MHB: Meta-analyse Hiérarchique Bayésienne ;
 RPC : Recommandations de pratique clinique;
 PRME Programme de Recherches Médico-économiques*
 (CED) : coverage with evidence development;
 ACB : Analyse Coûts Bénéfices.*
 ACE :Analyse Coût Efficacité ;
 MIB: Modèle d'Impact Budgétaire ;
 AMM: Autorisation de Mise sur le Marché,
 En **pointillés** les Relations controversées

EVALUER LE MÉDICAMENT TOUT AU LONG DE SON CYCLE DE VIE

- ❖ **Evaluation « ex ante »** : Modèles de prévisions des effets du traitement sur les variables de résultats, réalisés avant l'admission au remboursement et avant la fixation du prix
- ❖ **Evaluation « ex post »**
 - Données expérimentales : *essais randomisés pragmatiques*
 - Données non expérimentales ou quasi expérimentales : avec comparateur mais sans randomisation
- ❖ **Audit encore appelé « Evaluation normative »** : visant à vérifier la réalisation des engagements pris dans le cadre du cahier des charges.



**VERS DE NOUVELLES PROCEDURES
D'ENRIGISTREMENT
EN EUROPE?**

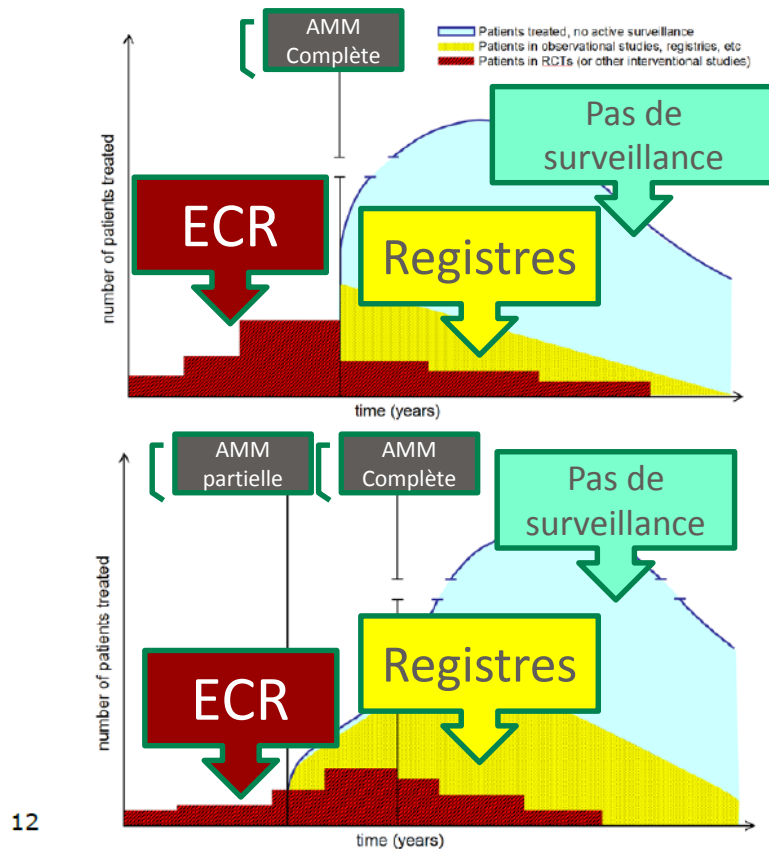


1

CE QUI SÉPARE LE POINT DE VUE DES INSTANCES D'ENREGISTREMENT DE CELUI DES COMITÉS D ADMISSION AU REMBOURSEMENT

- Placebo vs comparateur actif
- Validité interne vs validité externe
- Critères de jugement intermédiaires vs critères finaux
- Critères composites vs critères unidimensionnels
- Echelles de qualité de vie: Non/ Oui
- Prise en compte des coûts : Non/ Oui

LE PROJET EUROPÉEN D'AMM FRACTIONNÉE:



la situation actuelle:

- Avant l'AMM, tous les patients qui bénéficient de l'innovation participent à un Essai Clinique Randomisé (ECR);
- Après AMM, les patients qui reçoivent le traitement ne contribuent pas à la recherche de nouvelles preuves

l'autorisation progressive de mise sur le marché:

- Le nombre de patients inclus dans les ECR diminue. Les ECR sont plus courts. Une AMM **partielle** est donnée
- Ceux qui ne sont pas inclus participent à des essais randomisés pragmatiques ou à des Registres.
- Une AMM **complète** est accordée sur la base de ces nouvelles preuves colligées en vie réelle

UNE PROLONGATION D'UN MOUVEMENT DÉJÀ AMORCÉ AU NIVEAU DE LA COMMUNAUTÉ

11

❖ **AMM Conditionnelle :**

- Réservé aux médicaments dont le rapport bénéfice-risque est favorable, sous réserve que la réalisation de nouvelles études confirme l'efficacité et la sécurité du TxT;
- le bénéfice de la mise à disposition immédiate doit être supérieur aux risques liés à l'absence de données complètes;
- Le médicaments doit répondre à des besoins non satisfaits.

❖ **AMM Sous Circonstances Exceptionnelles :**

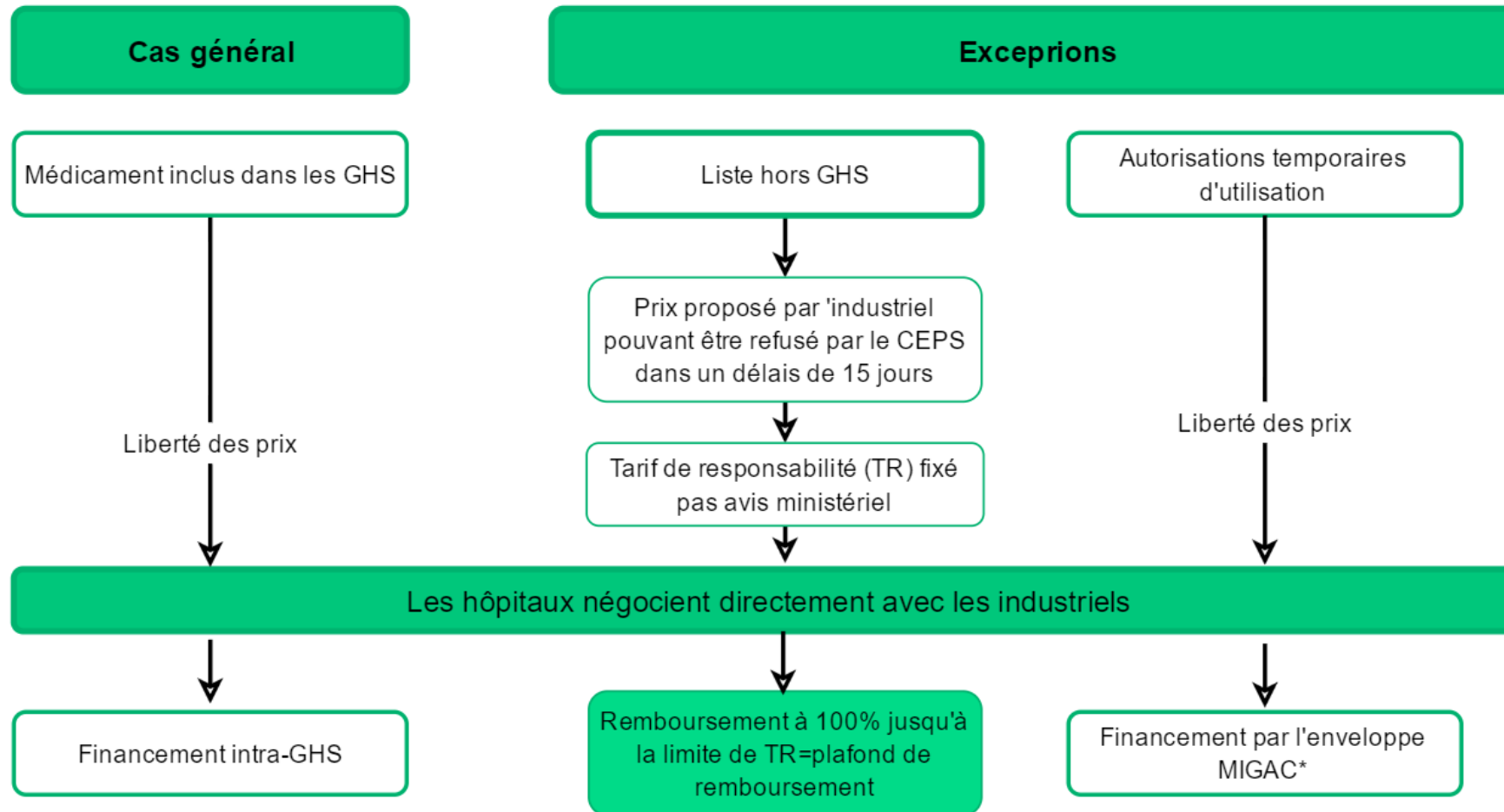
- Délmédicaments pour lesquels pas possible d'obtenir un information complète: la rareté de l'affection, étroitesse de la population cible

❖ **AMM Accélérée :** pour les médicaments présentant un intérêt de santé publique majeur



ACCOMPAGNÉ EN FRANCE D'UNE MISE EN PLACE DE MECANISMES DE FINANCEMENT PERMETTANT UN ACCÈS RAPIDE A L'INNOVATION

12



*MIGAC : mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation

LE « FLOUTAGE » PROGRESSIF DES FRONTIÈRES ENTRE ETUDES DE PRÉ & DE POST COMMERCIALISATION

13

Bénéfices

ECR dans le cadre d'une AMM conditionnelle

Conditions imposées par le payeur:
Financement temporaire dédié → Effectivité clinique comparative (effectiveness)

Risques

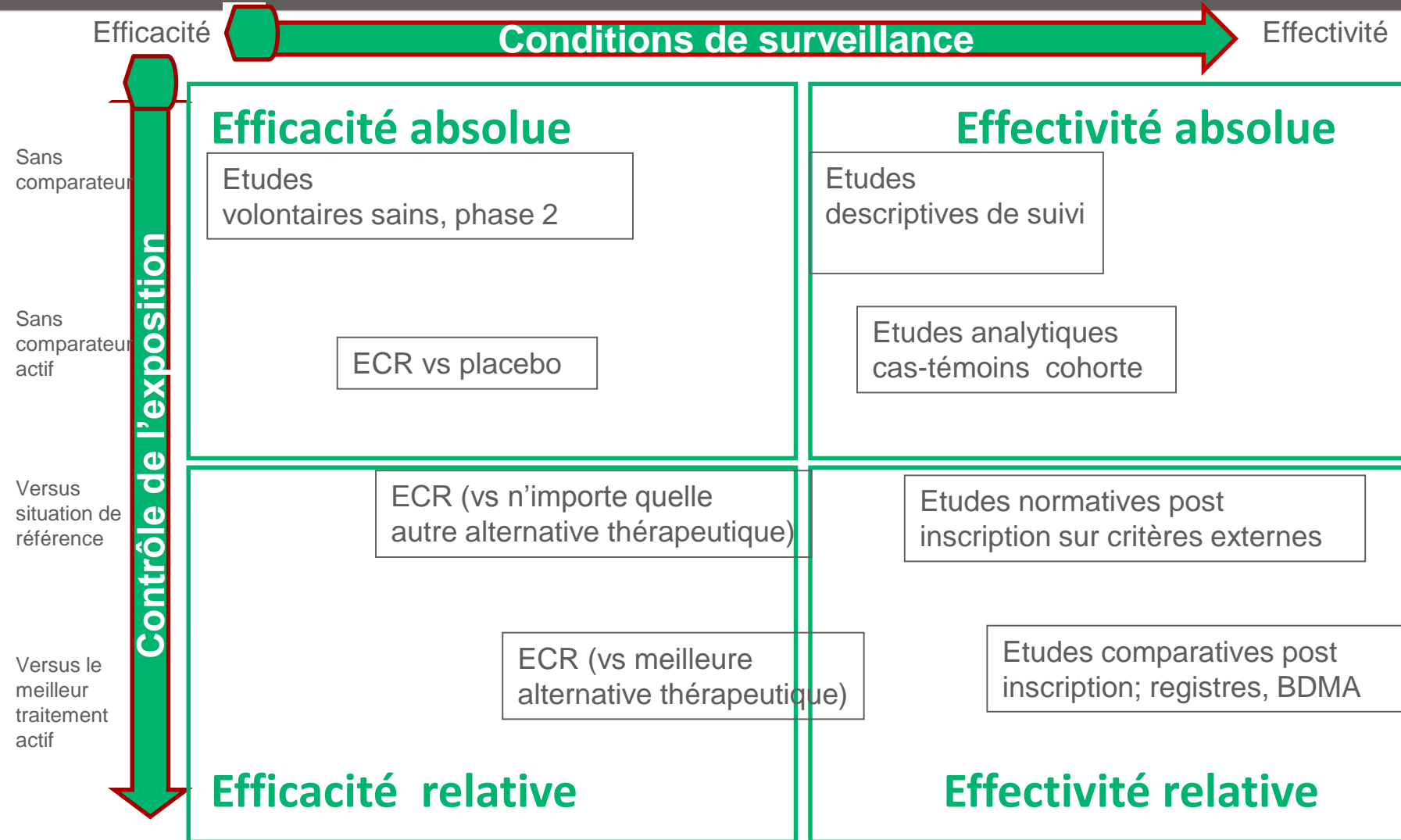
Déclaration spontanée EIG

Surveillance active
EU: Plan de gestion des risques
Registres, Etudes Observationnelles
Dossier Médical partagé
Essai pragmatiques

Evaluation globale de la balance Bénéfices Risques

→ Effectivité comparative: EU PAES

EFFICACITÉ VS EFFECTIVITÉ



Source: high level pharmaceutical forum 2005-2008

UNE CLARIFICATION NÉCESSAIRE

- ❖ **Efficacité expérimentale (efficacy)** : une intervention qui fait plus de bien que de mal mesurée dans les conditions idéales;
- ❖ **Effectivité clinique (effectiveness)** : une intervention qui fait plus de bien que de mal mesurée en vie réelle;
- ❖ **Efficacité ou Effectivité absolue** : une intervention qui fait plus de bien que de mal mesurée sans comparateur;
- ❖ **Efficacité ou Effectivité comparative** : une intervention qui fait plus de bien que de mal mesurée par rapport aux autres alternatives thérapeutiques (l'ASMR).

LES RAISONS DU DÉCALAGE

Efficacité Expérimentale



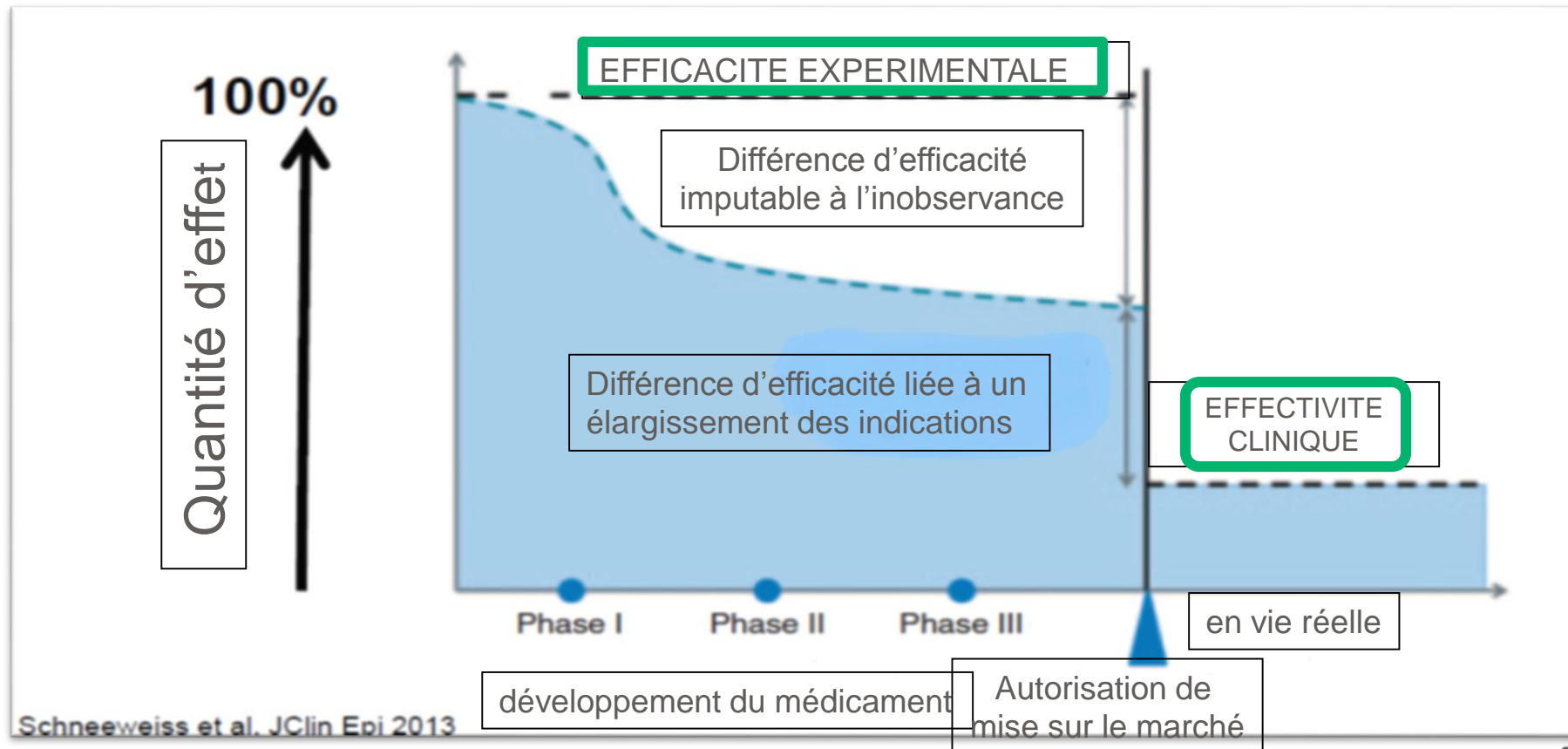
Observance



Analyse en sous groupes

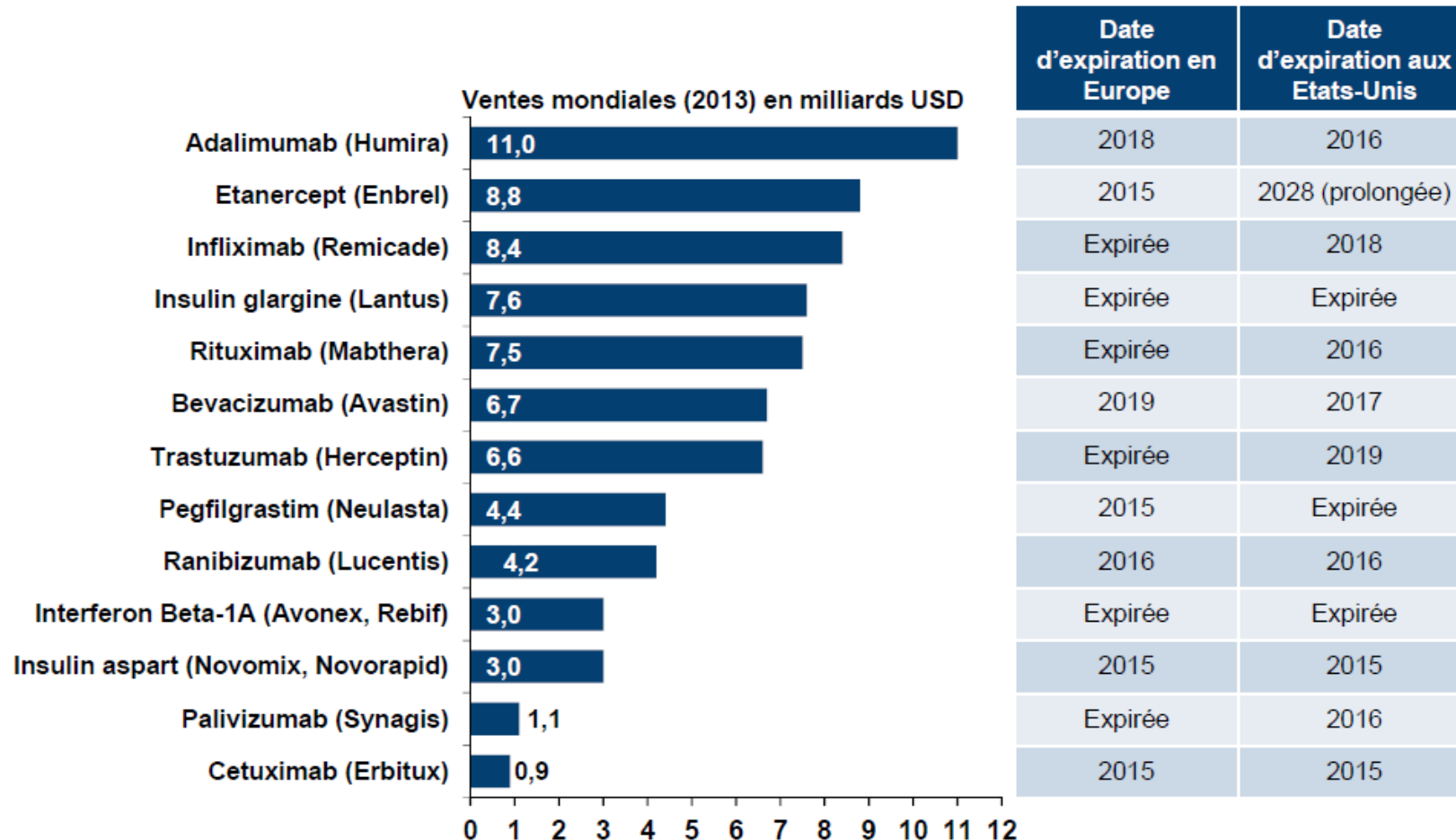


Efficacité Observationnelle



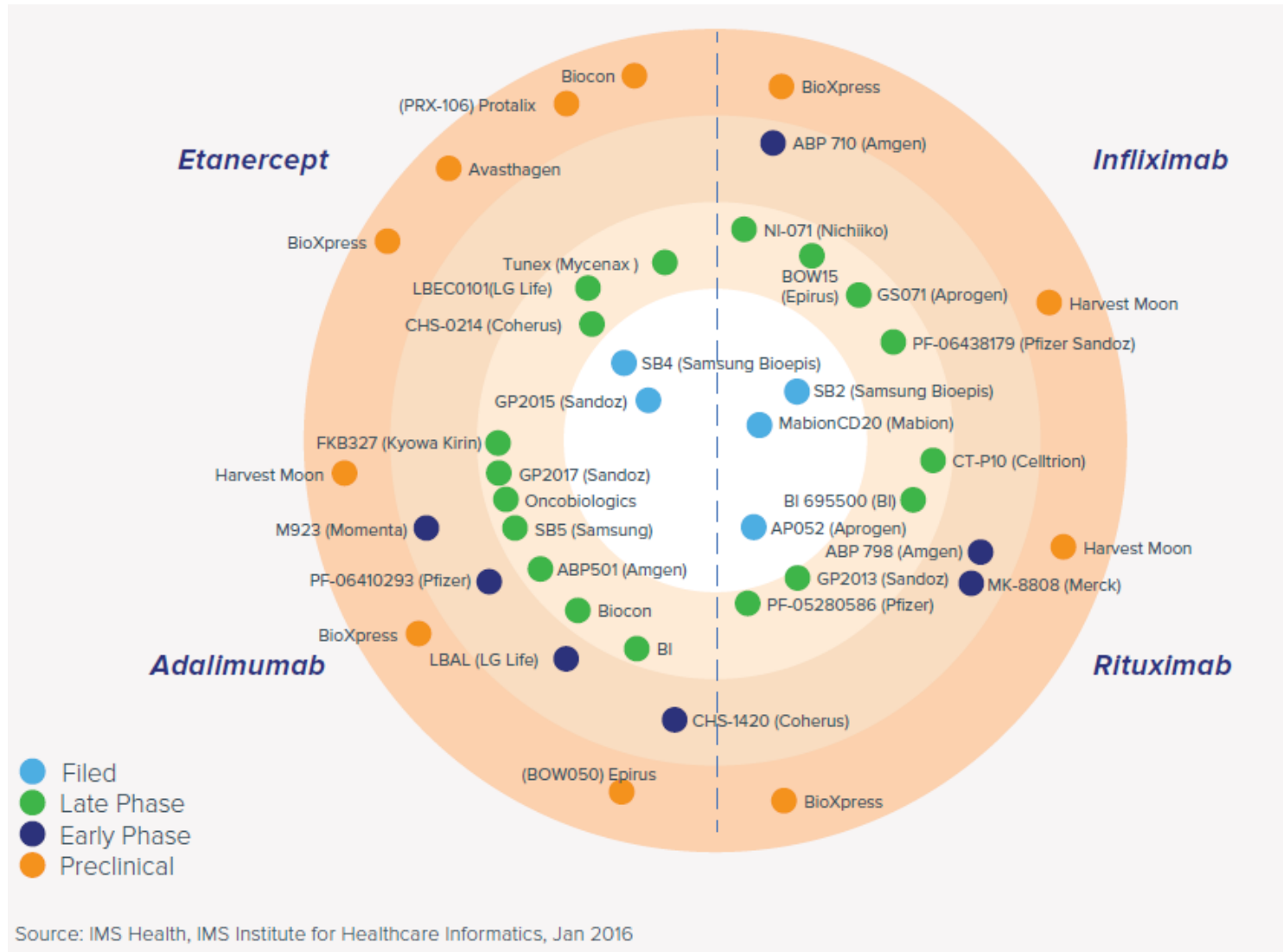
LES BIOSIMILAIRES : UN MOYEN D'ASSURER LA SOUTENABILITÉ ET LA COHÉRENCE DES CHOIX SOLIDAIRES

Principales expirations des brevets biologiques



D'ici à 5 ans, le secteur biologique va enregistrer d'importantes pertes de brevets, dont celles de 13 produits ayant généré des ventes de 73 milliards de dollars en 2013

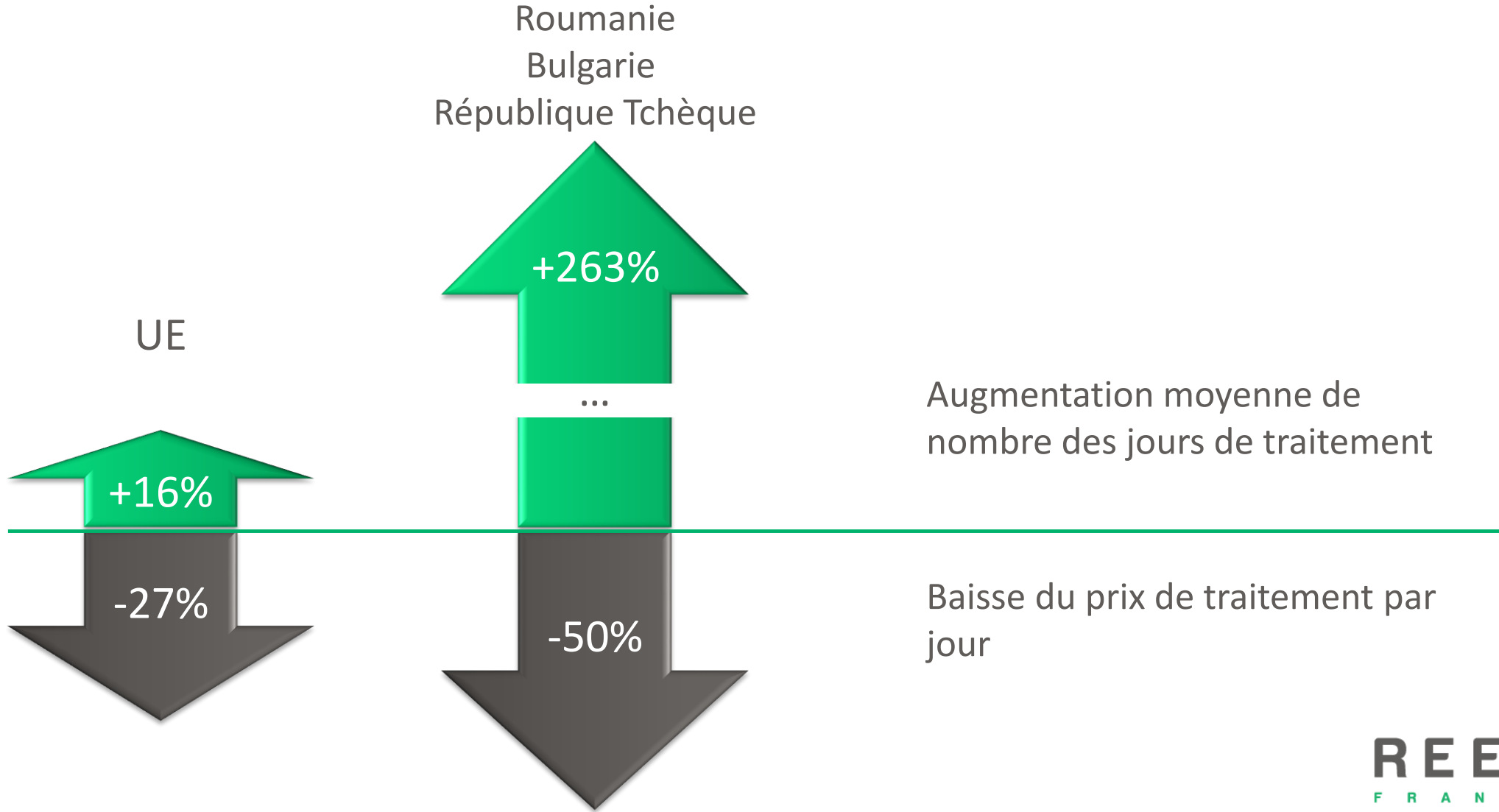
UN POTENTIEL PROMETTEUR



AUGMENTATION DU MARCHÉ DES PRODUITS BIOLOGIQUES DANS L'UE SUITE AU LANCEMENT DES BIOSIMILAIRES



Érythropoïétines





2

**CE QUE
L'ÉVALUATION
MEDICO ECONOMIQUE
APPORTE EN PLUS**

L'ESSAI RANDOMISÉ N'EST PAS LE VECTEUR EXCLUSIF DE L'ÉVALUATION

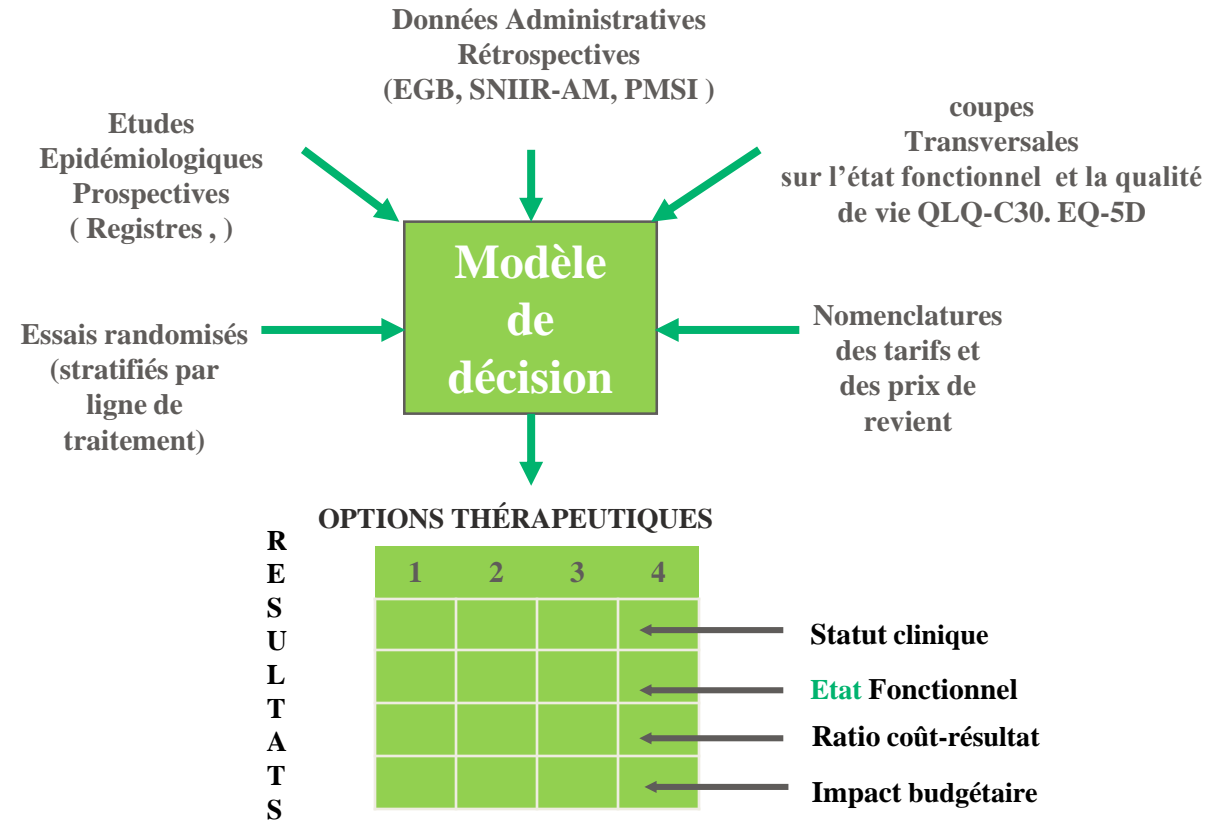
- Comparaison impossible de toutes les options thérapeutiques
- Vision tronquée du génie évolutif de la maladie
- Négation des réalités épidémiologiques et institutionnelles locales
- Scotomisation d'éléments décisifs pour la prise de décision politique
 - *Evénements indésirables,*
 - *QdV, trajectoires et contacts, des modes de prises en charge*
 - *toutes informations autres que celles se rapportant à la taille des effets ,*

MODÉLISER POUR ECLAIRER LA PRISE DE DÉCISION SANS LA GOUVERNER



**Un moyen de décrire le génie
évolutif de la maladie pour
chiffrer
« in silico » les besoins
sur une population virtuelle
réaliste**

EN RASSEMBLANT LES RÉSULTATS DES ESSAIS ET DES DONNÉES OBSERVATIONNELLES

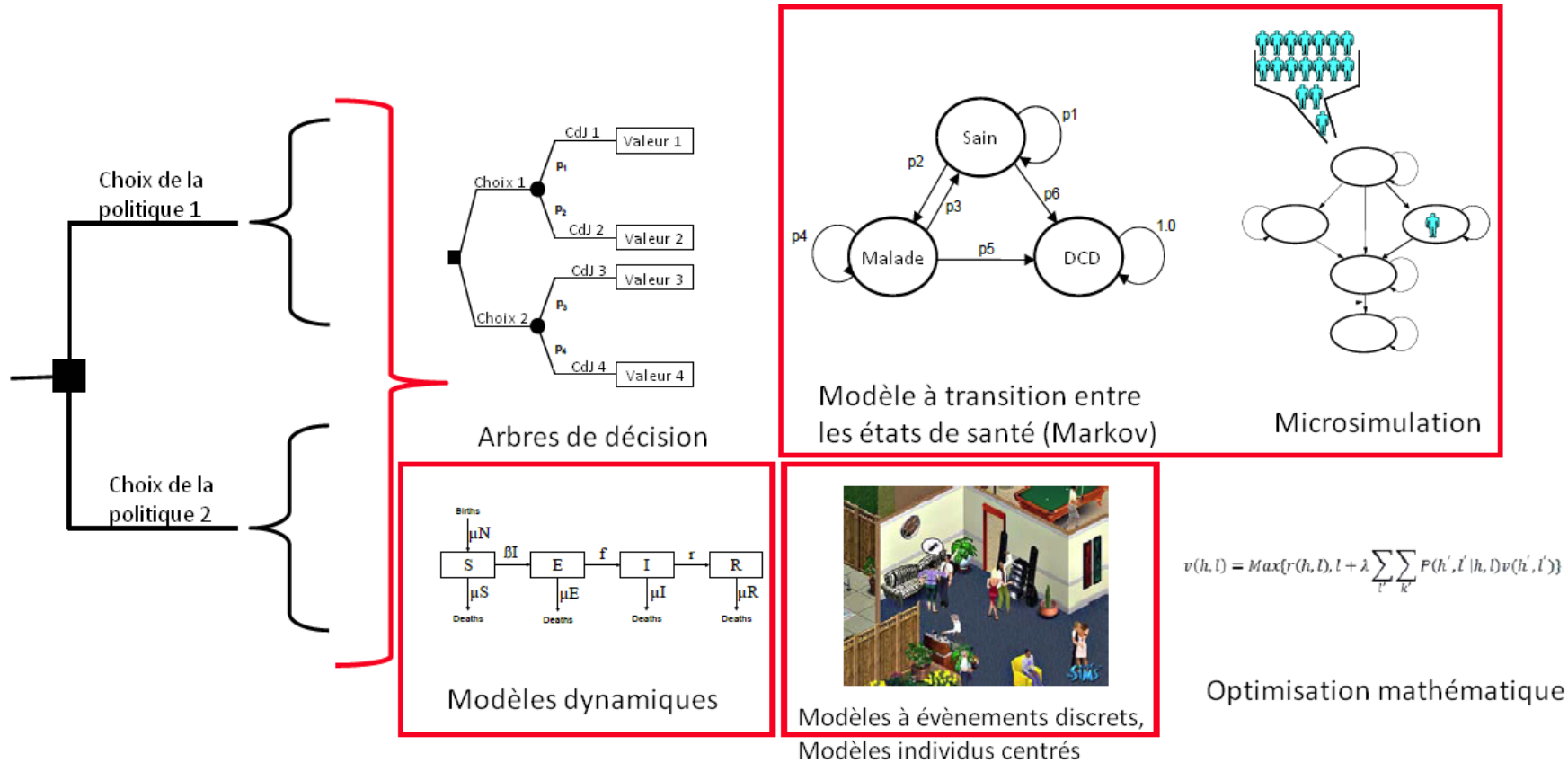


EXEMPLE : CANCER DE L'OVAIRE AVANCÉ

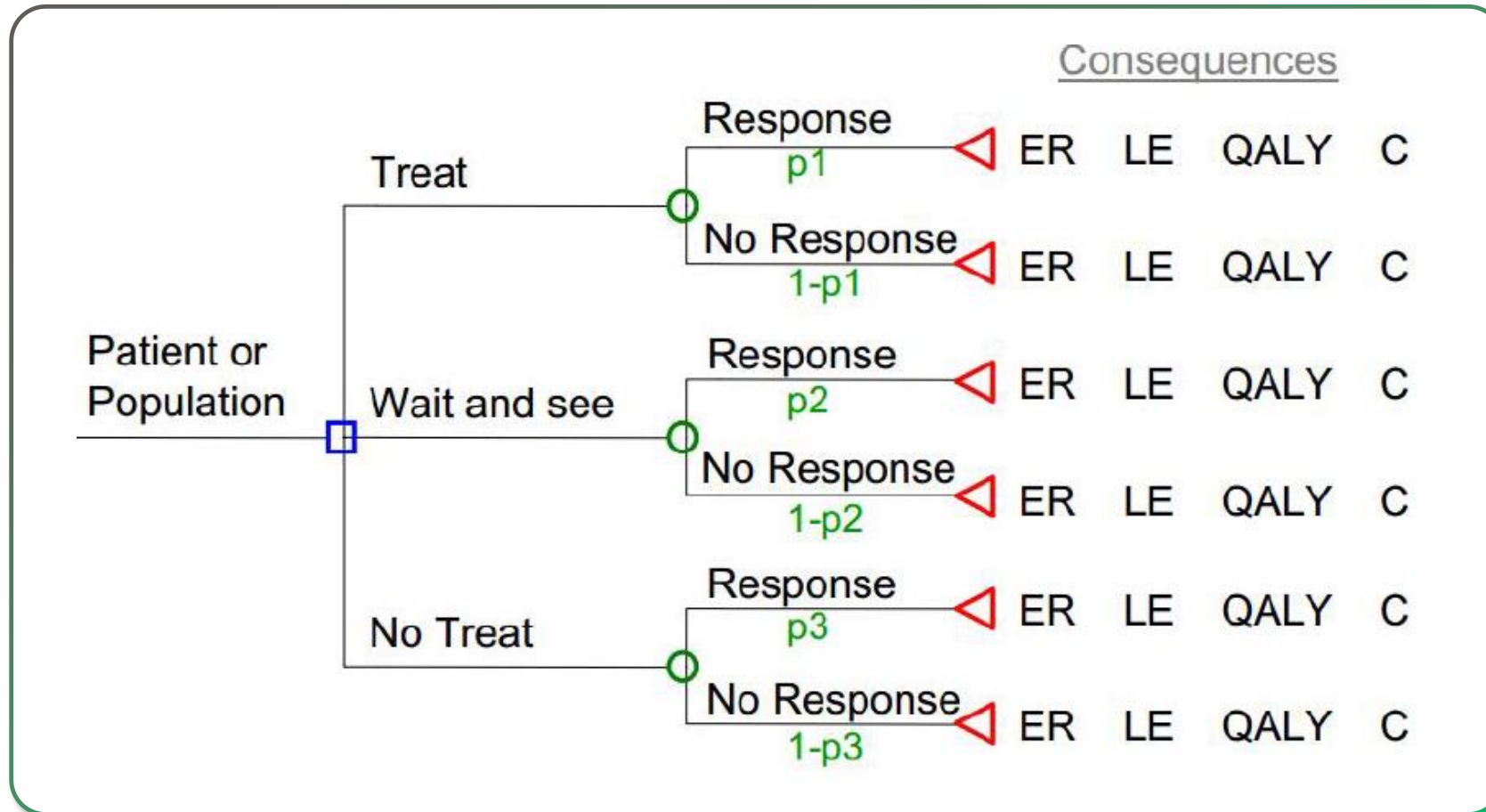
	Revue narrative	Revue systématique exhaustive	Revue systématique rapide ciblée	Reco de bonnes pratiques	Biblio des experts	Avis d'experts	Travaux originaux
Quantité d'effet		1					
Histoire naturelle de la maladie			1				
Evénements indésirables			1				
Cm de ressources liée au ttx			1				
Cm de ressources liée aux EI							
Cm de ressources				1	1	2	
Données de coût	2			1	1		
Qualité de vie /Utilités		1					

• Nice : L Longworth 2007

UNE MULTITUDE DES MODÈLES POSSIBLES



ARBRE DE DÉCISION



EST-CE QUE « ÇA » VAUT LE COÛT ?

Le Ratio Coût-Efficacité différentiel : Le Critère de Jugement des Économistes

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\Delta C_t \pm \Delta C_{ct} \pm \Delta C_{cm}}{\Delta E}$$

C : Coût médical total par patient traité,

E : Efficacité totale,

C_t : Coût du traitement,

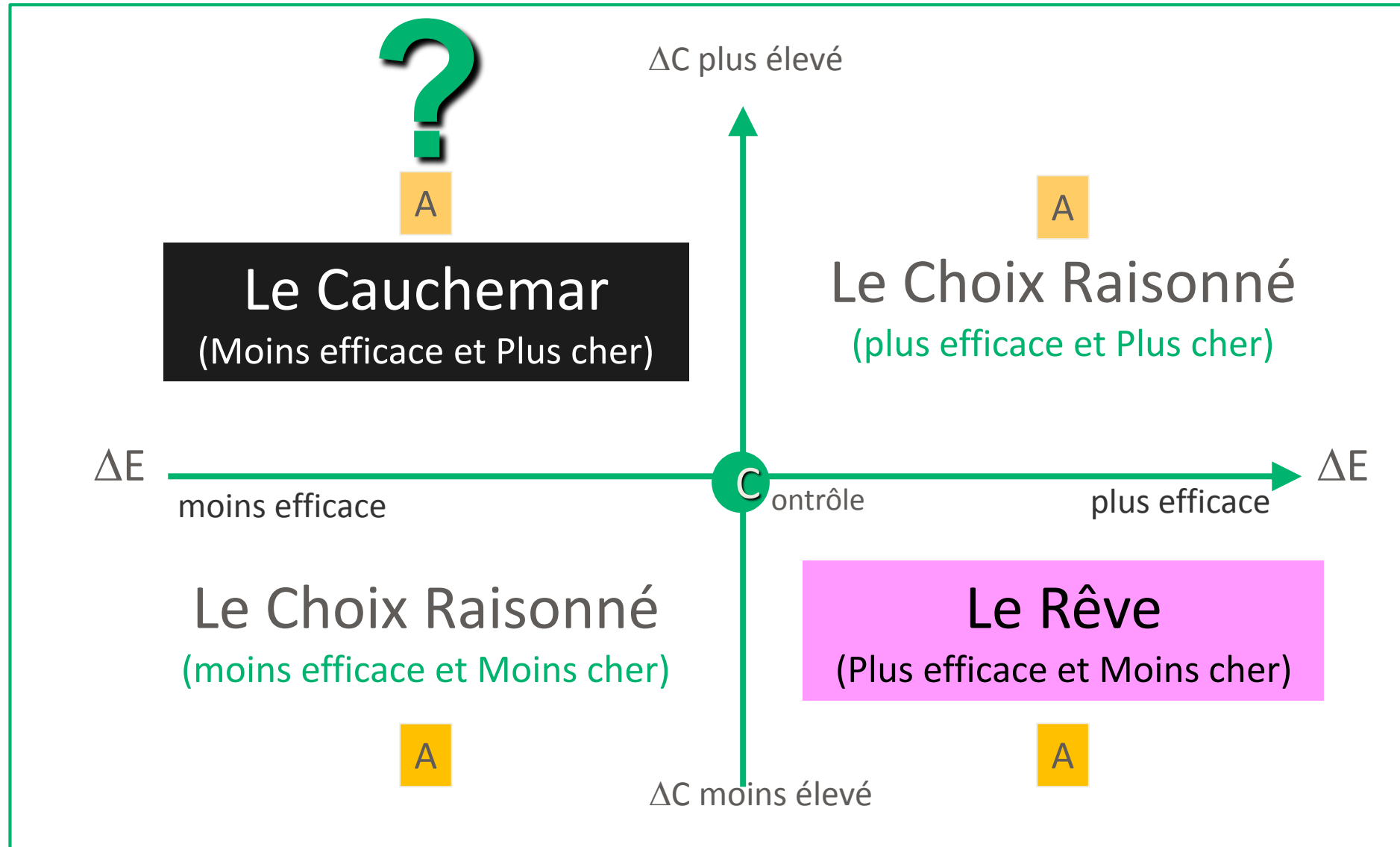
C_{ct} : Coût des complications liées au traitement,

C_{cm} : Coût des complications liées à la maladie,

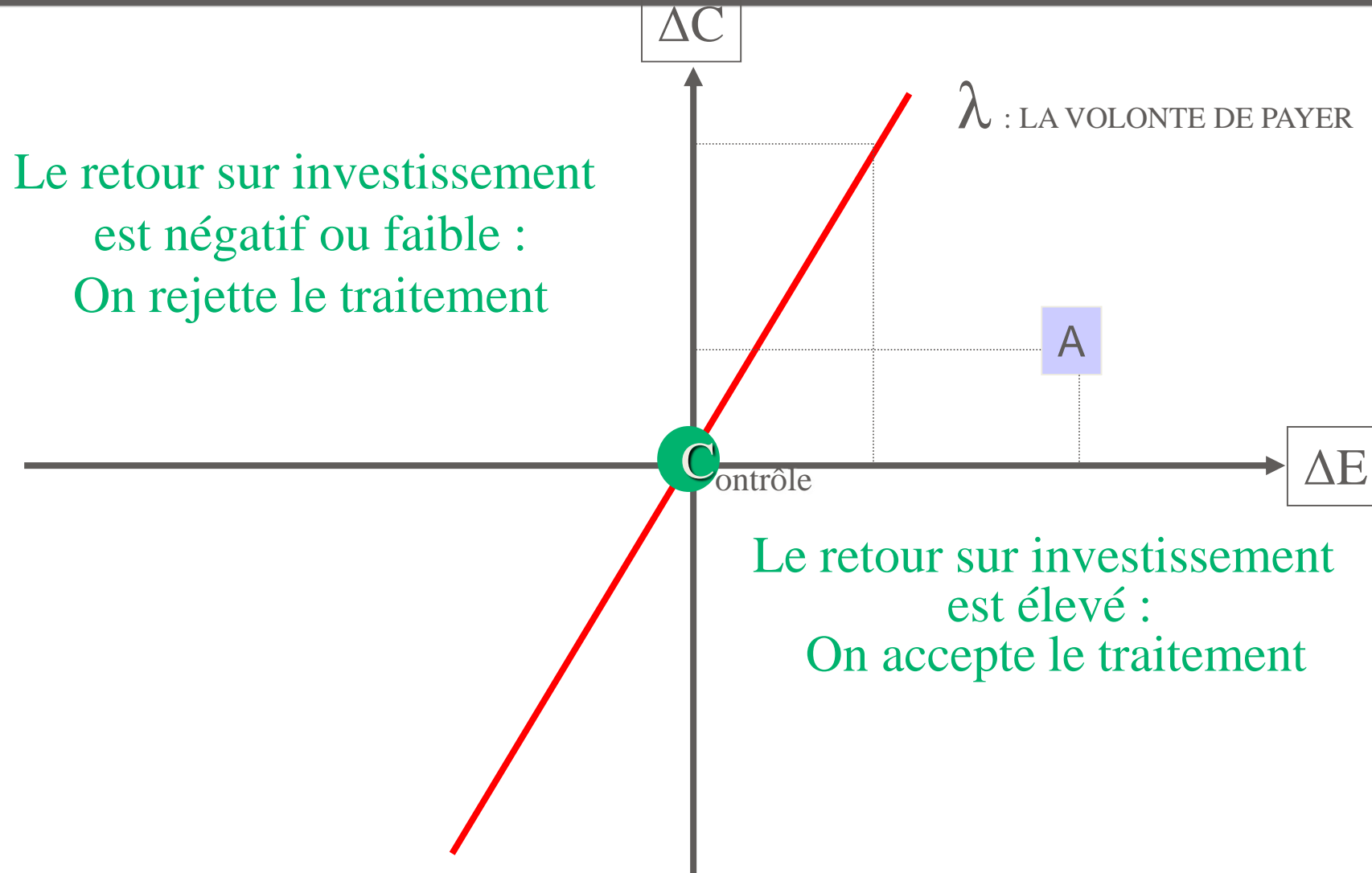
Δ : Différence de Coût ou d'Efficacité

EN AVOIR OU NON POUR SON ARGENT : OÙ EST A ?




28



LA VOLONTÉ DE PAYER N'EST PAS INFINIE



VALEURS DE RÉFÉRENCES

Country	Authors ^[2004]	ICER threshold
Explicit ICER threshold range		
UK	NICE	£20 000 - £30 000 per QALY 
Implicit ICER threshold values or ranges based on past allocation decisions		
Australia	Henry et al. and the PBAC ^[2002]	AU\$69 900 per QALY
New Zealand	Pritchard et al. and PHARMAC ^[2007]	NZ\$20 000 per QALY
Canada	Rocchi et al. and the CDR ^[2008]	Range of acceptance: dominant to CAN\$80 000 per QALY Range of rejection: CAN\$31 000 to CAN\$137 000 per QALY
ICER threshold values or ranges proposed by individuals or institutions		
USA	Weinstein ^[2004]	\$50 000 per QALY 
USA	Braithwaite et al. ^[1993]	\$109 000 - \$297 000 per QALY
The Netherlands	The Council for Public Health and Health Care ^[2002]	€80 000 per QALY 
Canada	Laupacis et al.	CAN\$20 000 to CAN\$100 000 per QALY
No ICER threshold values or ranges identified		
Finland, Sweden, Norway, Denmark		

CDR: Common Drug Review; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC: Pharmaceutical Management Agency.

RAISONNER EN TERMES DE SERVICE RENDU A LA COLLECTIVITÉ

La valeur de la santé gagnée excède-t-elle, celle de la santé perdue ?

- **Bénéfice Sanitaire Différentiel Net [BSDN]** est égal aux gains de santé qu'entraîne l'innovation pour la population (ΔE) moins les pertes de santé ($\Delta C/\lambda$) qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires.

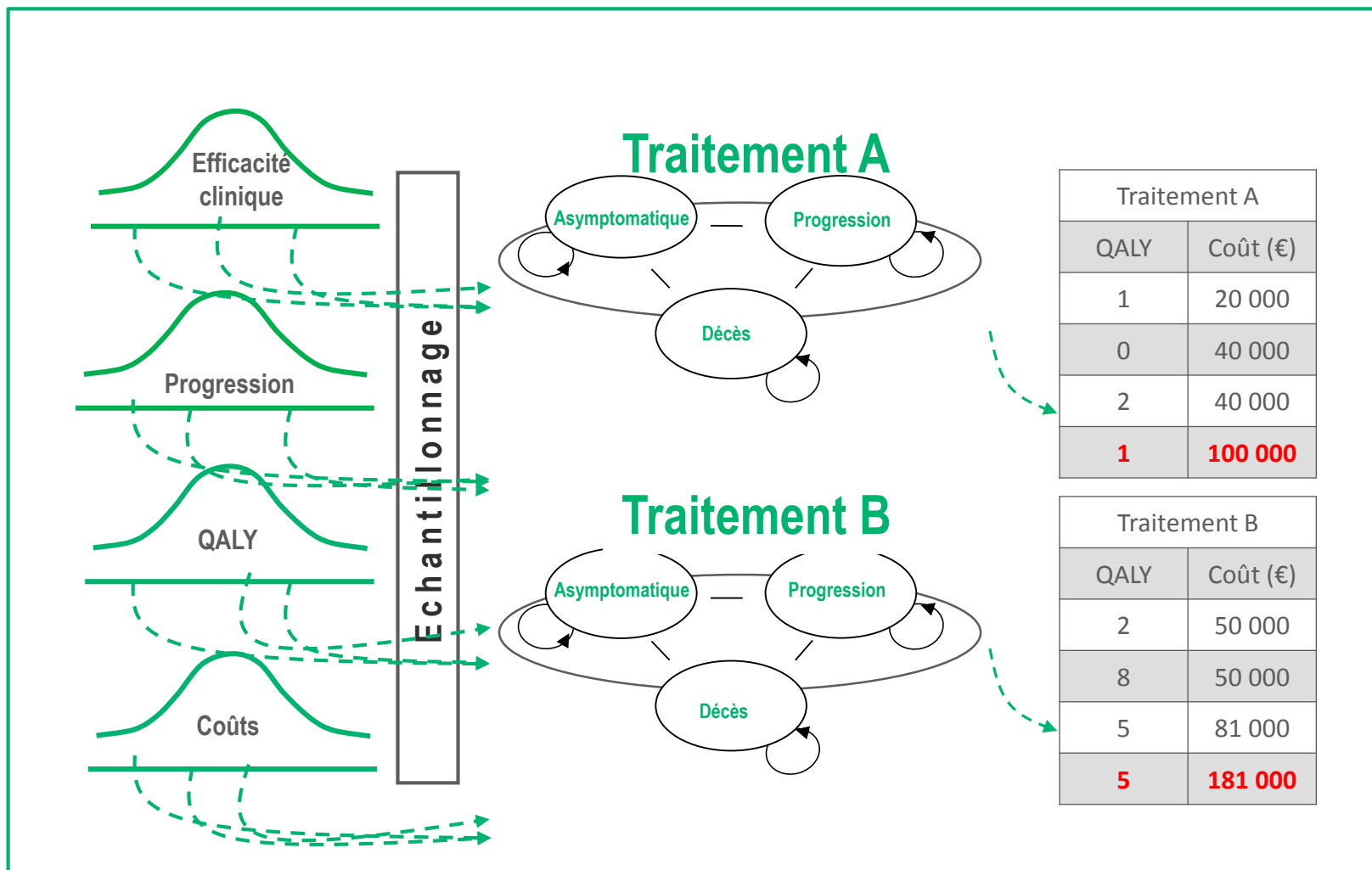
$$\text{BSDN} = \Delta E - \Delta C/\lambda \quad (\text{ex: } \Delta C/\lambda = 81\,000 \text{ €}/27\,000 \text{ €} \rightarrow 3 \text{ AVAQ perdus})$$

- **Bénéfice Monétaire Différentiel Net [BMDN]** est égal au surcroît d'efficacité (ΔE), de l'innovation, valorisé sur la base d'un niveau donné de l'effort financier socialement acceptable (λ) déduction faite des dépenses additionnelles qu'il faut engager pour l'obtenir (ΔC)

$$\text{BMDN} = \lambda * \Delta E - \Delta C$$

- λ = l'effort financier socialement acceptable par unité de résultat : la borne basse du corridor de valeurs seuils retenus par le Nice 20 000€ convertie en euros ₂₀₁₆, $\lambda * \Delta E$ = la traduction du surcroît d'efficacité clinique en valeur monétaire; ΔC = le coût différentiel

LE TRAITEMENT B EST-IL EFFICIENT PAR RAPPORT AU TRAITEMENT A ?



COMMENT EVITER LA CANNIBALISATION DES PRIORITÉS DE SANTÉ PUBLIQUE?

► Le Ratio Différentiel Coût Résultat paraît-il raisonnable ?

Traitement A	
QALY	Coût
1	20,000 €
0	40,000 €
2	40,000 €
1	100 000 €

$$\text{RDCR} = \frac{\text{Surcoût B/A}}{\text{AVAQs gagnés}} = \frac{81\,000\ \text{€}}{4\ \text{QALYs}} = 20\,250\ \text{€ par année de vie gagnée ajustée sur la qualité}$$

Pour un effort socialement acceptable de 27 000 € par AVAQ gagnée, B est efficient

Traitement B	
QALY	Coût
2	50,000 €
8	50,000 €
5	81,000 €
5	181 000 €

► Le bénéfice pour la collectivité est-il avéré, lorsqu'il est mesuré ?

- En termes de Bénéfice **Sanitaire** Différentiel Net (BSDN)

$$\text{BSDN} = 4 - \frac{81\,000\ \text{€}}{27\,000\ \text{€}} = 4 - 3 = \text{OUI} : \text{une AVAQ gagnée}$$

- En termes de Bénéfice **Monétaire** Différentiel Net† (BMDN)

$$\text{BMDN} = 4 \times \text{€}27,000 - 81\,000\ \text{€} = 27\,000\ \text{€} = \text{OUI} : \text{une AVAQ gagnée}$$

† la traduction en € du surcroît d'efficacité clinique de B par rapport à A exprimé en QALY's - déduction faite du surcoût du traitement B par rapport à celui de A

« QUAND LA BONNE SANTÉ DES UNS FAIT LA MAUVAISE SANTÉ DES AUTRES »

Vérifier, grâce aux études médico-économiques,

- si l'amélioration de l'état de santé de la population due à l'innovation est supérieure au risque
- qu'elle puisse contribuer à la dégrader, en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires.



LA FIXATION DU PRIX ET PROBLEMATIQUE BUDGETAIRE

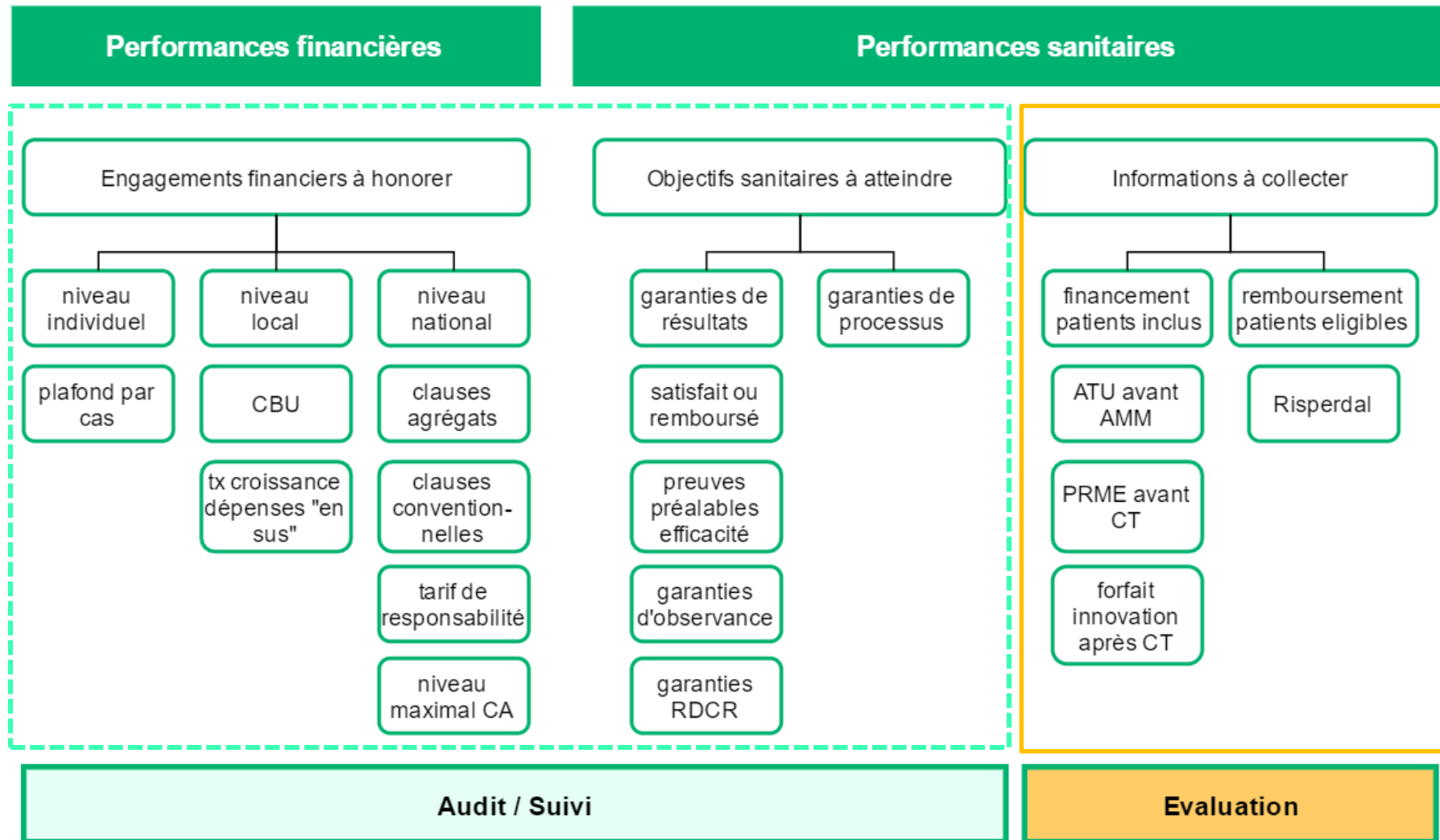


2

L'ÉVALUATION 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 → convention et contrat de partages de risques fondés sur les performances

LES ACCORDS DE RISK SHARING FONDÉS SUR LES PERFORMANCES [ARSFP]



TYPLOGIES DES ACCORDS DE RISK SHARING [ARSFP]

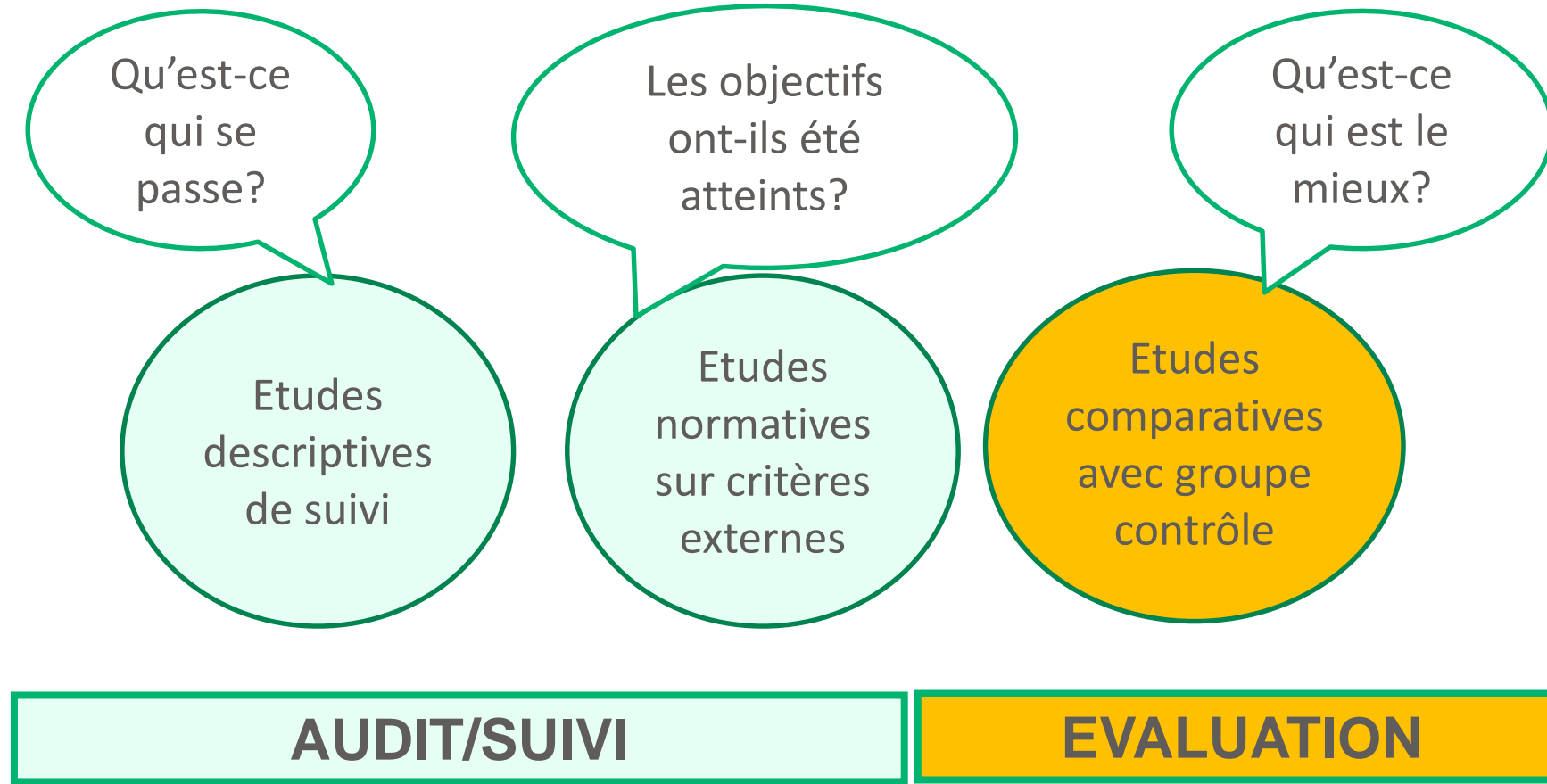


Nature des engagements	CONTRATS FINANCIERS	CONTRATS DE SANTE	
Objectifs	Bon usage des fonds publics	Garanties de bonne fin : efficacité/efficience	Consolidation des preuves en vie réelle
Contenu des contrats	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrôle au niveau du dossier individuel ▪ Contrôle au niveau local ▪ Contrôle au niveau national 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Démonstration ex ante de l'efficacité ▪ Garanties ex post des résultats ▪ Garanties de processus 	Financement temporaires dédiés ATU, PRME, FORFAIT INNOVATION
Plans d'étude	Référentiels Externes	Référentiels Externes	Études Comparatives
Nature des études	AUDIT/SUIVI		EVALUATION

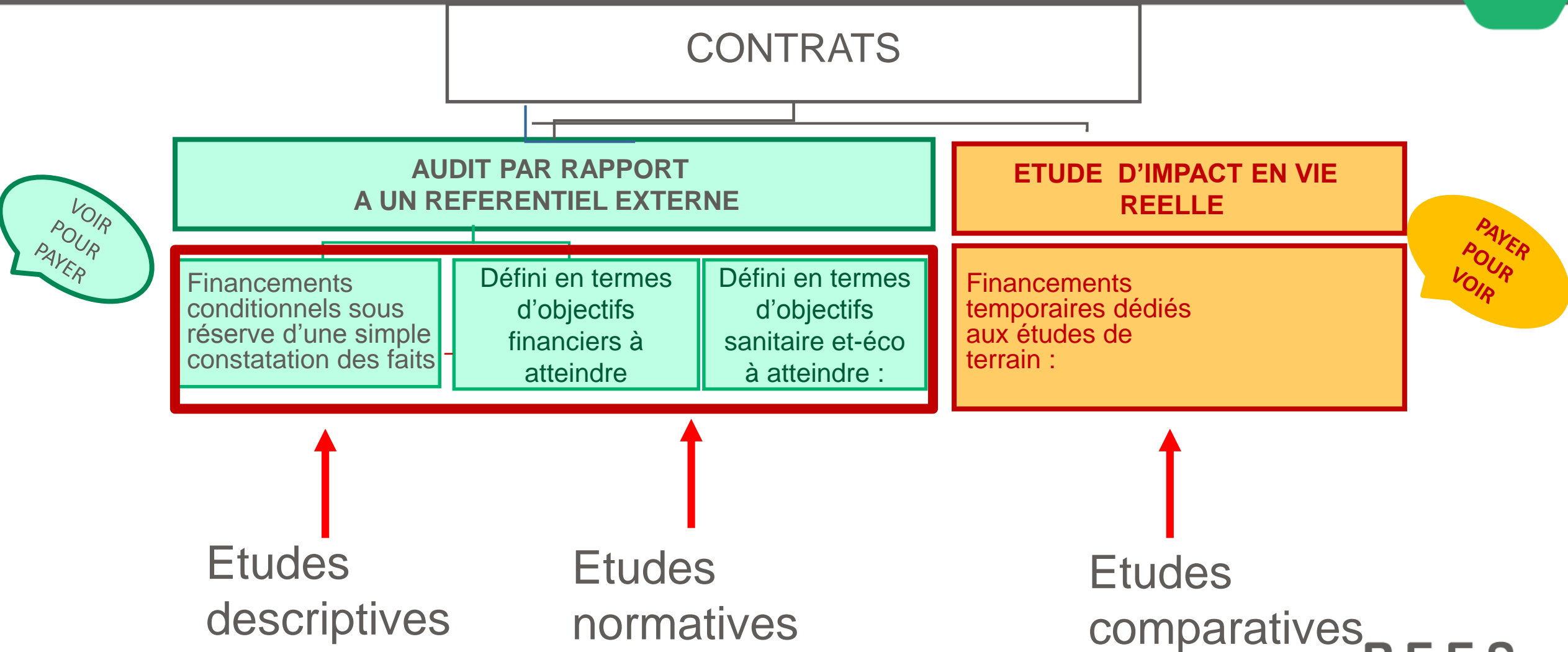
« PROMESSES TENUES VS RÉSULTATS OBTENUS »

Quels Critères de Jugement ds les Études Observationnelles?

39



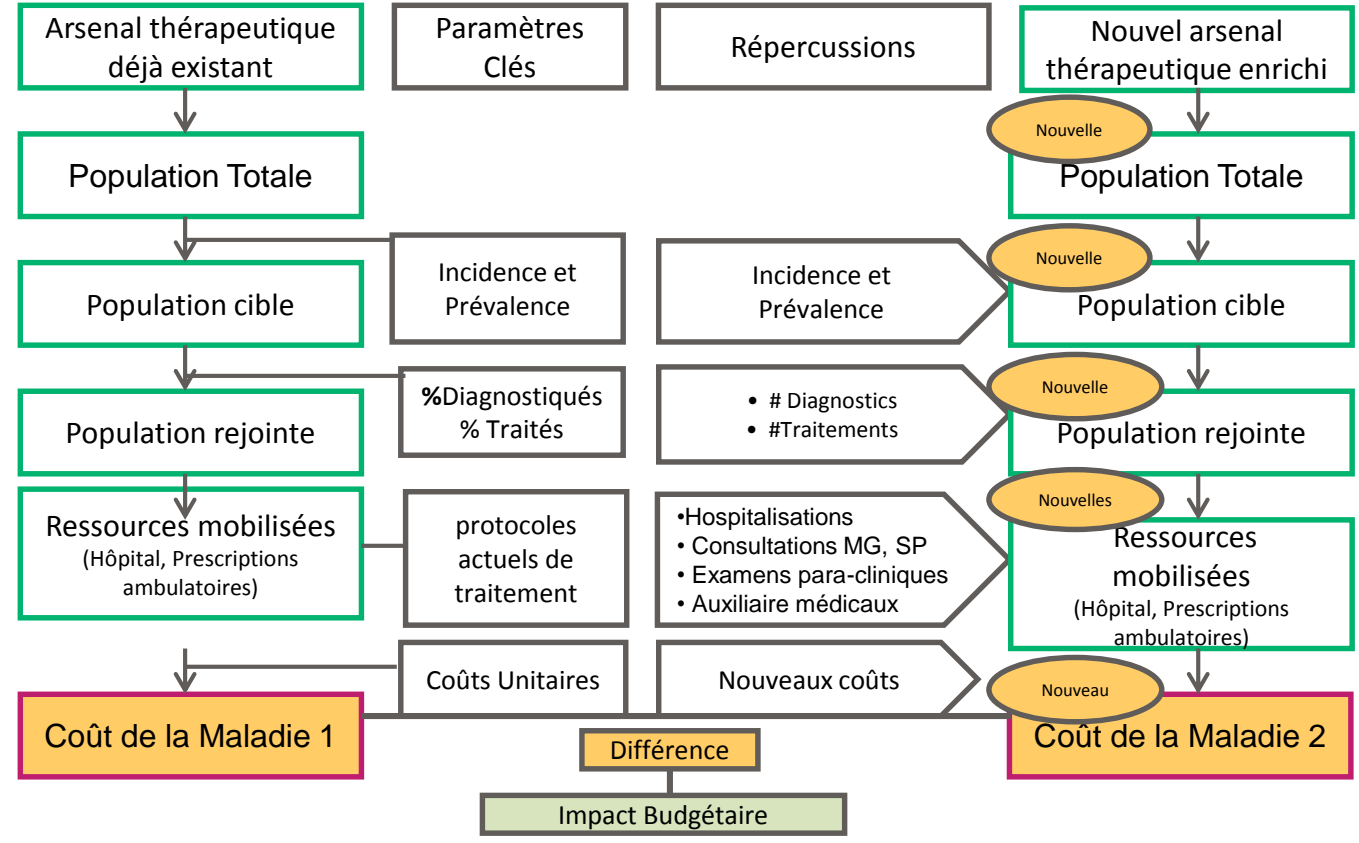
ETUDES A UN BRAS ou ETUDES CONTRE TRAITEMENT ACTIF DE REFERENCE



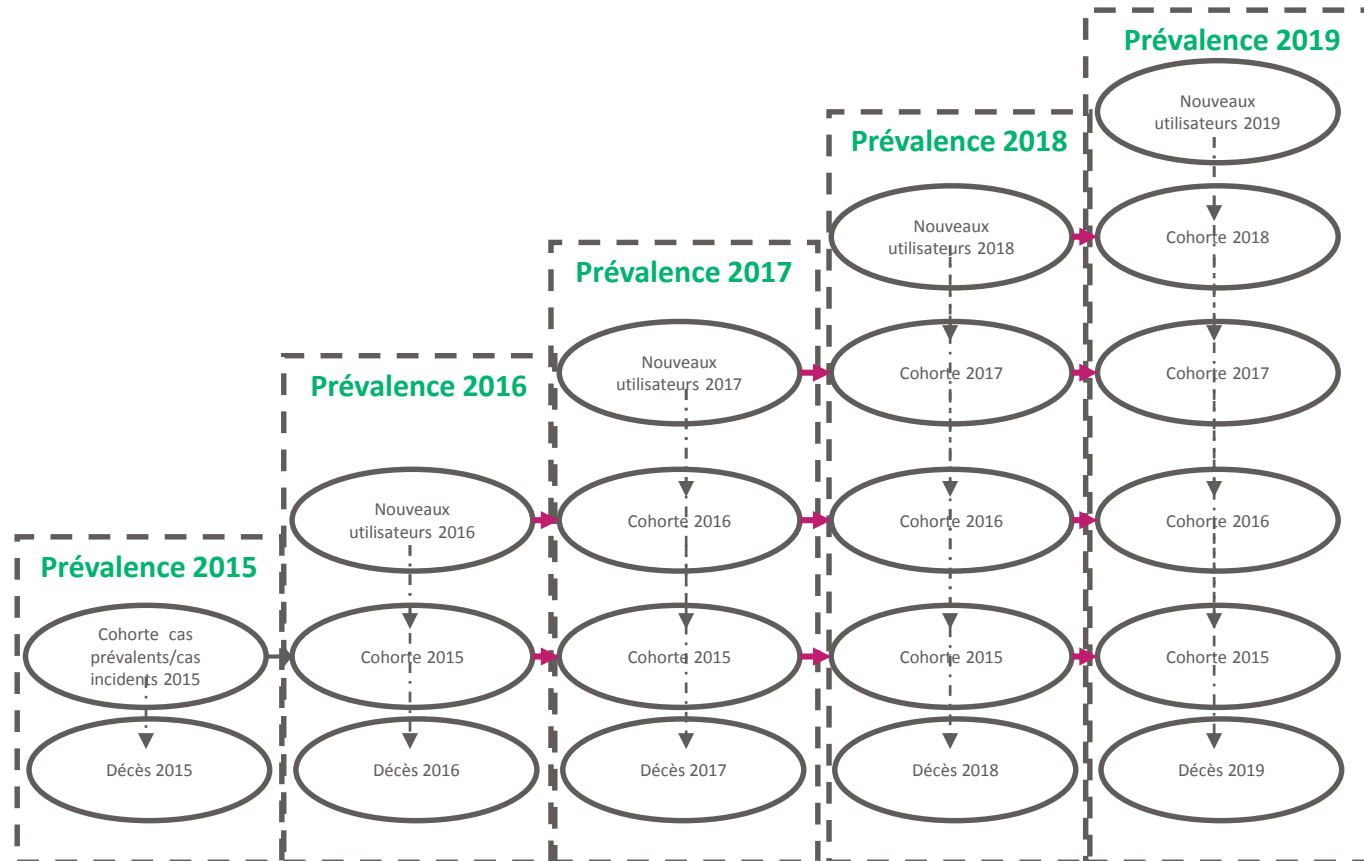
RATIONNEL DU PACTE DE CONFIANCE

1. Mise en place d'un système d'information : registres
2. Evaluation en temps réel par rapport à un référentiel virtuel
3. Confrontation valeurs réalisées /valeurs cibles escomptées
4. Les études économiques des primo-inscription et de réévaluation deviennent \pm superfétatoires
5. Obsolescence de l'efficience grâce à la médecine personnalisée
6. Maintien du prix facial
7. Confidentialité des rabais
8. Clause de revalorisation du prix du médicament si Δ perf. observée
9. Pacte de confiance Industriels/ CEPS

ANTICIPER LES CONSÉQUENCES FINANCIÈRES DE LA FIXATION DU PRIX PAR UN MODELE D'IMPACT BUDGETAIRE



A LA BASE: UN RAISONNEMENT MULTICOHORTE



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

POPULATION CIBLE ANNUELLE = Population incidente + Population prévalente

	2016	2017	2018	2019	2020
Incidence EHC [1]	315	11 589	11 409	10 606	9 886
Prévalence EHC héritage historique [2]	25 200	15 309	16 139	16 529	16 281
Population cible EHC [1]+[2]	25 515	26 898	27 548	27 135	26 167
Décès en fin d'année (40%) **	10 206	10 759	11 019	10 854	10 467
Survivants en fin d'année **	15 309	16 139	16 529	16 281	15 700

* La population cible d'une année correspond au nombre de survivants avec EHC hérités de la période précédente plus le nombre de survivants avec EHC des cas incidents de l'année en cours . Par exemple en 2017, $15\,309 + 11\,589 = 26\,898$

** les survivants de l'année en cours = les survivants de l'année antérieure avec EHC + les survivants des cas incidents de l'année avec EHC soit au total $26\,898 * (1 - 0,40) = 16\,139$; les décès = $26\,898 * 0,40 = 10\,759$ en 2017.

LA SPÉCIFICITÉ DES BIM

	AIB	Analyse coût efficacité
Perspectives	Institutions dotées d'un budget annuel A titre principal l'assurance maladie	Collectivité/Société
Rationnel	Conséquences financières	Rendement sanitaire
Horizon Temporel	Court et moyen terme	Vie entière
ÉPIDÉMIOLOGIE	PRÉVALENCE & INCIDENCE	INCIDENCE
DYNAMIQUE POPULATIONNELLE	COHORTE OUVERTE	COHORTE FERMEE
DYNAMIQUE DU MARCHÉ	Tx de DIFFUSION	100% par BRAS
DYNAMIQUE ÉVOLUTIVE MALADIE	COHORTES REGISTRES	RCT, BDMA
Etats de santé	VARIABLE OMISE	QALYs
Coûts pris en compte	Impact annuel et cumulé coût AM	Coût Direct
Actualisation	Prix courants indexés	4%

CONCLUSION



Archibald Cochrane

Exiger des moyens sur la base de données épidémiologiques ou de faits scientifiquement démontrés est indispensable mais ne suffit plus. Les conséquences médico-économiques de la décision sont désormais à prendre impérativement en compte

FORUM SANTE & PHARMA- HopitalPharma 2016

Prof. Robert Launois
REES France

❖ **Adresse:** REES France
28, rue d'Assas
75006 Paris, France

❖ **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90

❖ **Email:** launois.reesfrance@wanadoo.fr

❖ **Web:** www.rees-france.com

Réseau d'Evaluation en Economie
de la Santé



