

Atelier Technique JGEM-REES
Séminaire virtuel , 29 Janvier 2021

Mise à jour de la méthodologie du NICE 2020-2021

Elise Cabout
Sébastien Eymere
Robert Launois

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



Plan de la session

Contexte de la consultation publique au NICE

Nouveautés et changements des recommandations du CHTE

Mise en parallèle avec les recommandations méthodologiques publiées
par les HAS en 2020

Bilans et limites des 40 derniers avis d'efficience publiés



Contexte de la consultation publique

Méthodes de la consultation publique



- Contexte, le Royaume Uni sort de la période de transition après avoir quitté l'Union Européenne, un nouvel environnement réglementaire et d'accès au marché doit être développé dans ce cadre : le Royaume Uni doit rester prioritaire dans l'accès au marché.
- Les prenants parti ont été consultés à partir de juillet 2019
- Volonté de rendre les méthodes flexibles et adaptables pour être à mesure d'utiliser les nouvelles technologies médicales au fur et à mesure de leur apparition :
 - Les nouvelles technologies doivent comme les thérapies géniques et cellulaires, les traitements en oncologie histology-independant
 - Pandémie de Covid 19

Consultations publiques

- ❖ Le « Guide des méthodes d'évaluation des technologies » actuel a été publié en avril 2013.
- ❖ « Rôle central que le NICE jouera dans l'évaluation de la valeur des nouveaux médicaments pour une tarification basée sur la valeur ».
- ❖ Des consultations sont menées sur les changements à apporter et des recommandations sont formulées.
- ❖ Les méthodes sont soigneusement élaborées et ouvertes à l'examen du public, des cliniciens, des économistes, des universitaires, des industriels à la fois pour garantir qu'elles sont adaptées à l'objectif visé et pour susciter la confiance dans la manière dont le NICE travaille.

Réponses apportées

- Il est nécessaire de rafraichir et de clarifier certains points :
- Le rôle des preuves : effets des traitements, hors des essais cliniques randomisés et les RWE (emphasis du NICE pour s'assurer que cette ressource précieuse soit utilisée au mieux)
 - Niveau de preuves dans les essais cliniques : risque de biais, facteurs de confusion et rapporter les preuves.
 - Surrogate outcomes doivent être mises à jour : niveau de preuve, espérances pour les validations, et incertitude
- Les coûts d'acquisition des technologies de santé :
 - Hiérarchie des sources de prix
 - Technologies hors Royaume Uni
- Les utilités :
 - EQ-5D doit être la mesure de l'utilité préférée dans tous les cas, mais il existe une hiérarchie pour d'autres mesure du niveau de santé
 - Utilisation de l'EQ-5D-5L avec valeurs pour l'Angleterre.
- Incertitude :
 - Obligation de prendre en compte l'incertitude : différents types d'incertitude et nécessité d'autres preuves
 - Emphase sur les nouvelles méthode d'approche de l'incertitude
 - PSA méthode de référence.



Nouvelles recommandations du CHTE

Recommandations

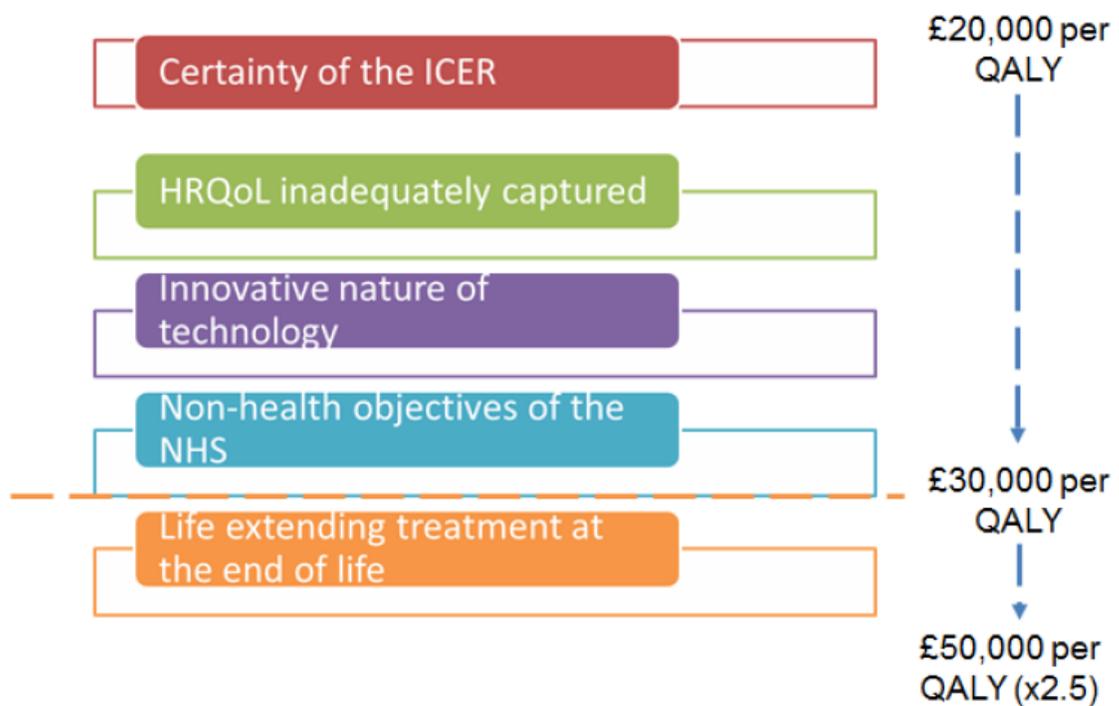
- ❖ Les recommandations ont été faites en 7 rapports
 1. Evaluations des technologies de santé fondée sur la valeur
 2. Sources et synthèses des preuves
 3. Utilisation des données qualitatives dans les évaluations des technologies de santé
 4. Qualité de vie liée à la santé (Health-related quality of life)
 5. Coûts utilisés dans les évaluations des technologies de santé
 6. Modificateurs
 7. Explorer l'incertitude

Valued Based Assessment

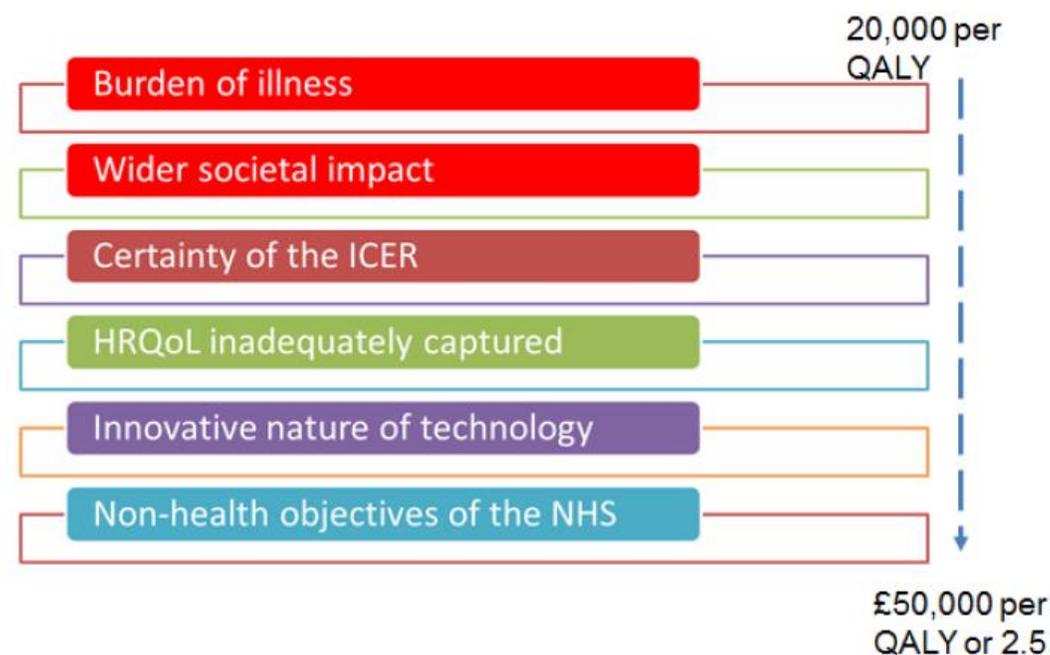
- Prise en compte de l'approche par le concept de « **fardeau de la maladie** » : perte de la qualité et de la durée de vie (QALYs) qui est une conséquence de la pathologie en comparaison avec les QALYs attendus sans la pathologie
 - Remplace l'approche actuelle selon laquelle les traitements sont utilisés pour prolonger la vie « protocole de fin de vie »
- Prise en compte d'un impact plus large d'une maladie sur la capacité des personnes à s'intégrer dans la société : « **impact sociétal au sens large** » : perte de la capacité d'une personne à s'engager dans la société du fait de la pathologie par rapport à la capacité d'une personne sans la pathologie

Prise de décision

Flexible decision-making: current approach



Flexible decision-making: new approach



Sources et synthèse des preuves

(Welton, N.J., Phillippo, D.M., Owen, R., Jones, H.J., Dias, S., Bujkiewicz, S., Ades, A.E., Abrams, K.R. DSU Report. CHTE2020 Sources and Synthesis of Evidence; Update to Evidence Synthesis Methods. March 2020)

- Mise à jour des MAR pour les données agrégées avec des nouvelles paramétrisations (modèle hiérarchiques sur les effets des essais, modèle basé sur les bras, modèle d'incohérence) et précision des circonstances d'utilisation.
- Méthodologie sur l'utilisation des méthodes d'ajustement dans les réseaux connectés et déconnectés (pas d'utilisation des MAIC (Comparaison indirecte appariée par ajustement), utilisation des STC pour deux études, ML-NMR (Méta-régression en réseaux multi-niveaux) approchée à privilégier)
- Mis à jour et précisions des méthodes de correction des biais
- Synthèse des données sur les résultats de substitution
- Utilisation d'informations préalables informative entre l'hétérogénéité des études et les paramètres de corrélation
- Synthèse des données de survie y compris la clarification des méthodes pour le changement de traitement
- Nouvelle méthodologie sur les méthodes de synthèses des preuves sur la précision des tests de diagnostic (un ou plusieurs test, avec ou sans « gold-standard »)

Sources de données qualitatives

(Booth, A (2020) A Methodological Update on the Use of Qualitative Evidence in Health Technology Assessment: Report by the Decision Support Unit. Sheffield: School of Health and Related Research, University of Sheffield)

- Type de données qualitatives :
 - Enquête ad-hoc ou recherche qualitative primaire
 - Données qualitatives recueillies parallèlement à l'évaluation
 - Synthèse des preuves qualitatives à partir de recherche qualitative
 - Données qualitative opportunistes (flux twitter, réseaux sociaux)
- Exploration des méthodes d'intégration de preuves quantitatives et qualitatives
- Examen de la possibilité de réaliser des synthèses rapides de données probantes qualitatives
- Exploration de l'utilisation systématique et étendue d'autres cadres spécifiques afin d'accélérer l'analyse et d'assurer la normalisation des approches (TIDieR, ICAT-R)
- Intérêt potentiel d'une utilisation plus large des preuves qualitative pour améliorer l'interprétation des preuves quantitatives et le rôle potentiel d'autres contributions des données qualitatives au processus décisionnel
- Combinaison des évaluations quantitatives et qualitatives aboutissant à des approches pour aboutir à des approches de méthodes mixtes

Qualité de vie

- Une place centrale pour le EQ-5D
 - Fonctionne pour la plupart des pathologies sauf pour les déséquilibres sensoriels et certaines maladies mentales
 - Lorsque que EQ-5D n'est pas disponible : pas utilisable, états de santé très rares utilisation possible de vignettes, créées en respectant le guide (2020)
- Qualité de vie des aidants :
 - Une mise à jour est nécessaire mais ne sera pas poursuivie dans ce guide, à cause du temps, et des limitations académiques.
- Ajustement à l'âge
 - Si les utilités sont extrapolées sur des horizons temporels importants, elles doivent diminuer pour refléter la décroissance dans la qualité de vie vue dans la population.
 - Une méthode utilisant un facteur est préférée, et doit être documentée
- Qualité de vie des enfants
- Utilisation de l'EQ-5D-5L
 - Le comité recommande d'utiliser EQ(5D(3L et de mapper vers le 5L en utilisant la méthode développée par le DSU

Modificateurs

- L'analyse de référence est toujours : a QALY is a QALY is a QALY.
- Des modificateurs peuvent être pris en compte pour modifier cette analyse. Afin d'être acceptés comme modificateurs, il faut qu'il y ait à la fois une volonté
 - Innovation : est ce que le produit est innovant?
 - Changement demandé : améliorer la définition, et éviter les doubles comptabilités : à quel niveau l'innovation est elle indépendante des gains de santé
 - Changement des effets : Comment améliorer l'innovation, notamment par les changements des procédures.
 - Fin de vie : Moralement, le public place une plus grande importance au gains d'années de vie des malades en phase terminale
 - Changements demandés : la fin de vie devrait être remplacée par la sévérité du fardeau de la maladie
 - Effet curatif : à supprimer, le public anglais ne trouve pas que la guérison totale apporte un bénéfice par rapport à un traitement
 - Maladie orpheline : À supprimer par rapport à la version actuelle, le public ne considère pas que la rareté d'une maladie soit un critère nécessitant une évaluation différente
 - Age : Le public anglais considère que les années de vie gagnées par les enfants sont plus importantes. Cependant, utiliser ce modificateur peut être en non-conformité avec le 2010 Equality Act. Cette modification doit être ajoutée.
 - Fardeau de la maladie : une maladie considérée comme très grave par le public peut être considérée comme plus importante. Ce critère doit remplacer la fin de vie. (Définition plus générale)
 - Inégalités de soin : Les améliorations de l'égalité d'accès aux soins doivent être mesurées et prises en compte

Coûts utilisés

- Inclure tous les coûts liés aux ressources sous contrôle du NHS et PSS
- Identifier systématiquement les données relatives aux coûts
- Utiliser le HRG pour estimer l'utilisation des ressources
- Si les données HRG ne sont pas appropriés le microcosting peut être utilisés en définissant les méthodes utilisées et en justifiant les coûts choisis
- Lorsque des données non-britannique sont prises, l'approche de conversion des devises doit être prise en compte
- Utiliser l'indice d'inflation des coûts du NHS

Incertitude

- Place importante de l'analyse de sensibilité probabiliste :
 - Un focus important est donné sur l'analyse de sensibilité déterministe, alors que si le modèle est non linéaire il faudrait mettre en avant l'analyse de sensibilité probabiliste
 - Il faut que les décisions proviennent de l'analyse de sensibilité
 - Lorsque les analyses en scénarios sont uniquement déterministes il faut qu'il y ait une justification
- La recommandation d'utiliser une analyse de sensibilité probabiliste one way
 - McCabe 2020 - One-Way Sensitivity Analysis for Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis: Conditional Expected Incremental Net Benefit
 - Lorsqu'une ASD est menée, il est nécessaire de mentionner la probabilité des bornes testées.
- Recommandations sur la mise en œuvre des analyses de sensibilité :
 - Le modèle doit toujours être représentatif du cours de la maladie : il ne doit pas y avoir de valeurs négatives



Mise à jour du guide méthodologique, HAS Juillet 2020

Contexte guide HAS 2020

- Dès 2008, la HAS a intégré des études d'évaluation économique dans son programme de travail. L'élargissement de la mission de la HAS, et de la CEESP, en matière d'évaluation économique par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012 a permis d'entériner la place de l'efficience dans l'aide à la décision publique.
- Dans son premier rapport de prospective de 2018, la HAS a souligné combien l'évolution des conditions d'émergence des innovations ne faisait qu'étayer la nécessité de renforcer encore la pratique et la qualité de l'évaluation économique.
- La version 2020 du guide méthodologique sur l'évaluation économique à la HAS s'est enrichie de l'expérience de ces dix années.
- Elle est également l'occasion pour la HAS d'insister sur l'importance d'interpréter ces évaluations souvent perçues comme très techniques.
- Dans cette perspective, plusieurs recommandations appellent à une réflexion plus étayée sur les objectifs de l'évaluation au moment de sa conception, à un effort constant d'argumentation des choix méthodologiques retenus et, enfin, à une interprétation étoffée des résultats produits dans le but d'éclairer la décision publique.

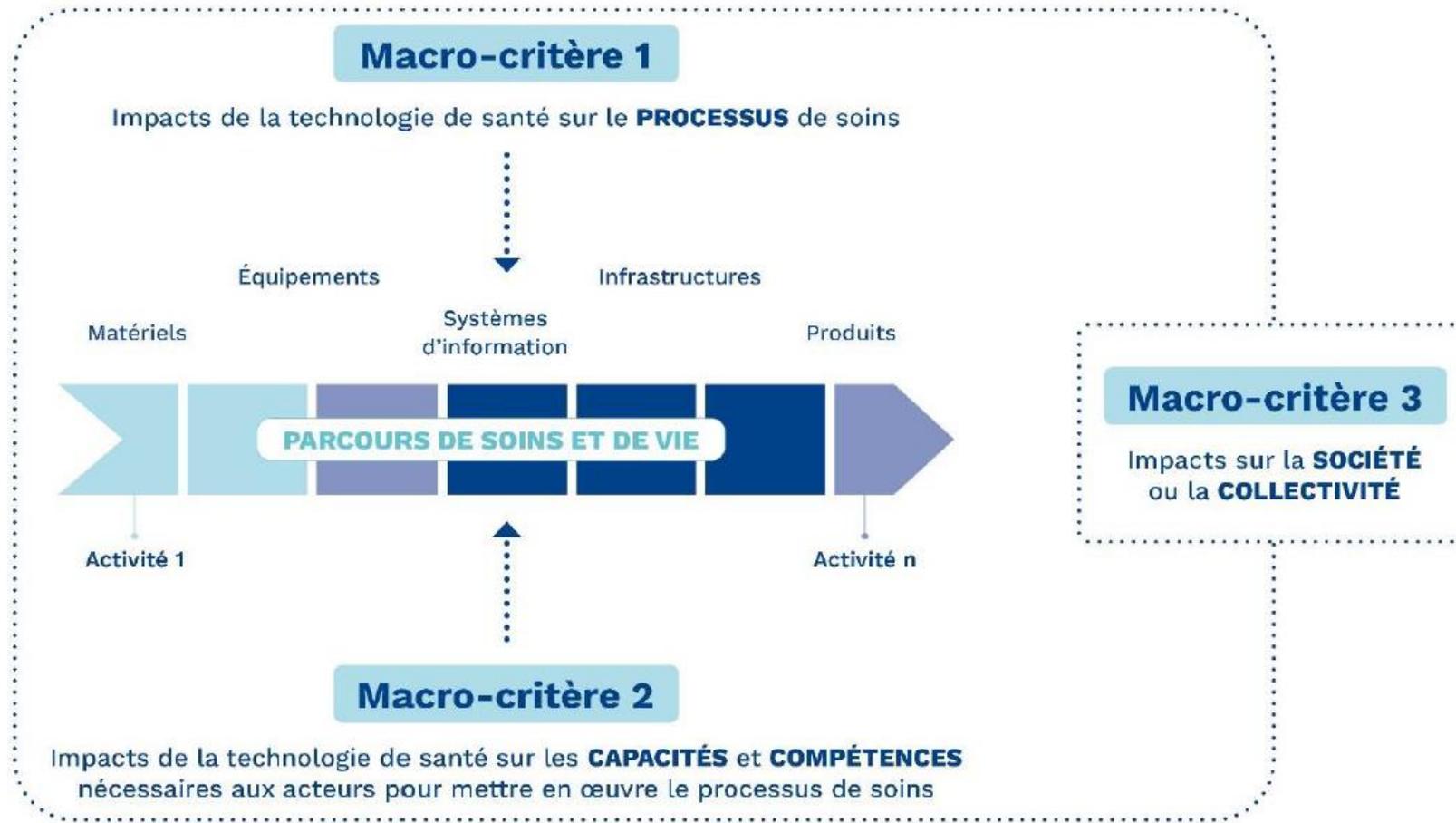
Mise à jour des recommandations HAS 2020

- Accent mis sur les objectifs de l'évaluation économique afin de réfléchir au sens de la démarche
- Recommandation en faveur de choix conservateur en l'absence d'argumentation solide
- Mise à jour du taux d'actualisation passant de 4% à 2,5% en analyse principale
- Précision l'évaluation de l'efficacité comparative et de la tolérance
- Intégration de la version de l'EQ-5D-5L pour mesurer l'utilité en analyse principale et utilisant la matrice de valorisation française
- Développement de la validation du modèle (validité interne, externe et croisée)
- Appui sur le calcul du bénéfice net pour l'interprétation des résultats de l'évaluation économique et la frontière d'efficience
- Incitation à interpréter les résultats obtenus également lors des analyses de sensibilité et en cohérence avec l'objectif de l'évaluation

Impacts organisationnels

- ❖ Dans son projet stratégique 2019-2024, la HAS a souhaité placer l'innovation technologique et organisationnelle au cœur des orientations stratégiques de l'institution.
- ❖ L'impact organisationnel d'une nouvelle technologie devient un levier majeur de nos organisations de soin, de la modernisation des parcours de santé et de vie au service des usagers et des professionnels.
- ❖ La HAS a clarifié les aspects liés aux impacts organisationnels des technologies de santé en élaborant une cartographie qui vise à la fois à définir ces impacts et à proposer des critères pour aider à les argumenter
- ❖ Les aspects relatifs aux impacts organisationnels sont souvent revendiqués dans l'évaluation des médicaments, dispositifs médicaux et actes professionnels; ils constituent également un des critères d'éligibilité à l'évaluation économique.
- ❖ Cette dimension de l'évaluation reste cependant rarement documentée et se limite généralement à des éléments rapportés de manière descriptive.

Macro-critères des impacts



Impact organisationnel dans la CEESP

Lors du dépôt de dossier de demande d'avis économique auprès de la CEESP, l'industriel a la possibilité de formuler des revendications en matière d'impacts du produit de santé sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. De telles revendications conduisent le Collège de la HAS à se prononcer en faveur de l'éligibilité du produit de santé à une évaluation économique par le CEESP dès lors que le produit est susceptible de représenter une amélioration thérapeutique (ASMR ou ASA I, II, III). Si, pour de nombreux produits, des impacts sont revendiqués pour au moins une des trois dimensions, ils ne sont que très rarement ou difficilement perceptibles dans l'évaluation économique ou l'analyse de l'impact budgétaire.



Observations sur les derniers avis d'efficience publiés

Paramètres de notre revue

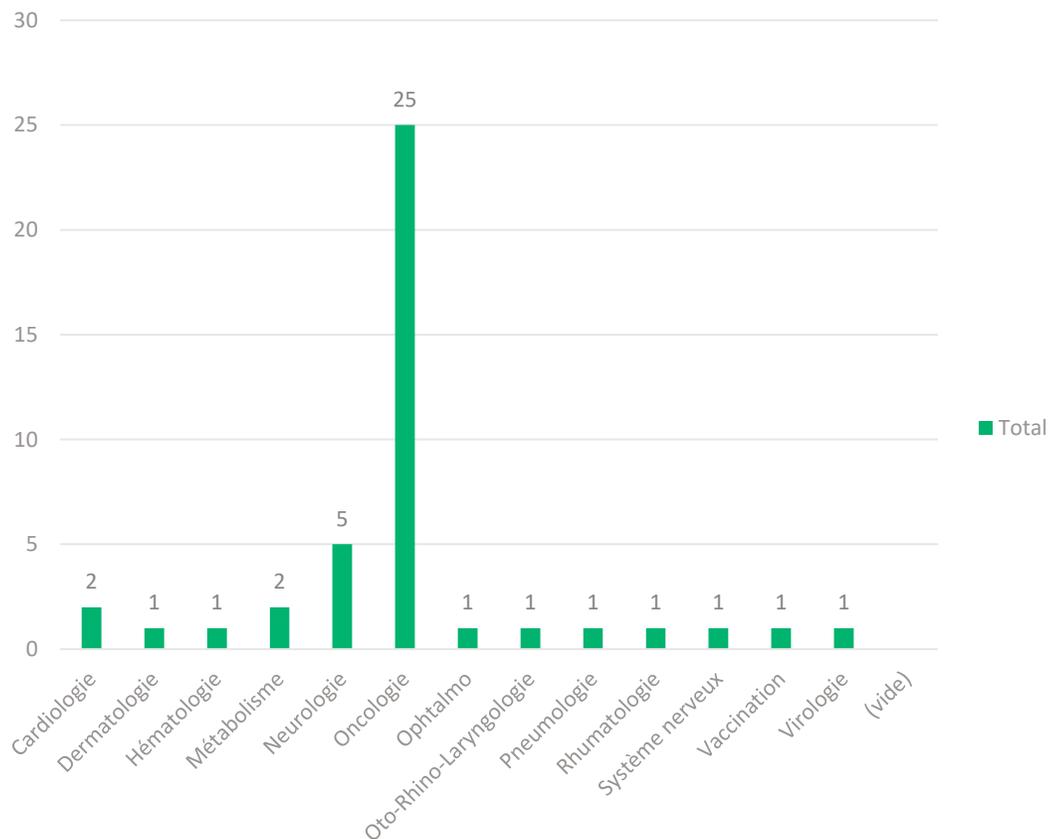
- Cette grille d'extraction a déjà été utilisée pour des précédents résultats présentés à l'ISPOR Europe 2020
- Paramètres relevés :
 - Aire thérapeutique
 - ASMR Demandée - Obtenue
 - Réserves, type, nombre, si réserve majeure quelle est elle?
 - Perspective, Horizon temporel, actualisation
 - Type de modèle utilisé (est ce que c'est justifié)
 - Extrapolation des courbes de survie, comparaison entre les traitements
 - Mesure de l'utilité
 - Mesure des coûts
 - Analyses de sensibilité fournies
- Dates des relevés : 9 Janvier 2019 – 17 Novembre 2020
- Domaines pris en compte, observations sur les données thérapeutiques

Observations des changements

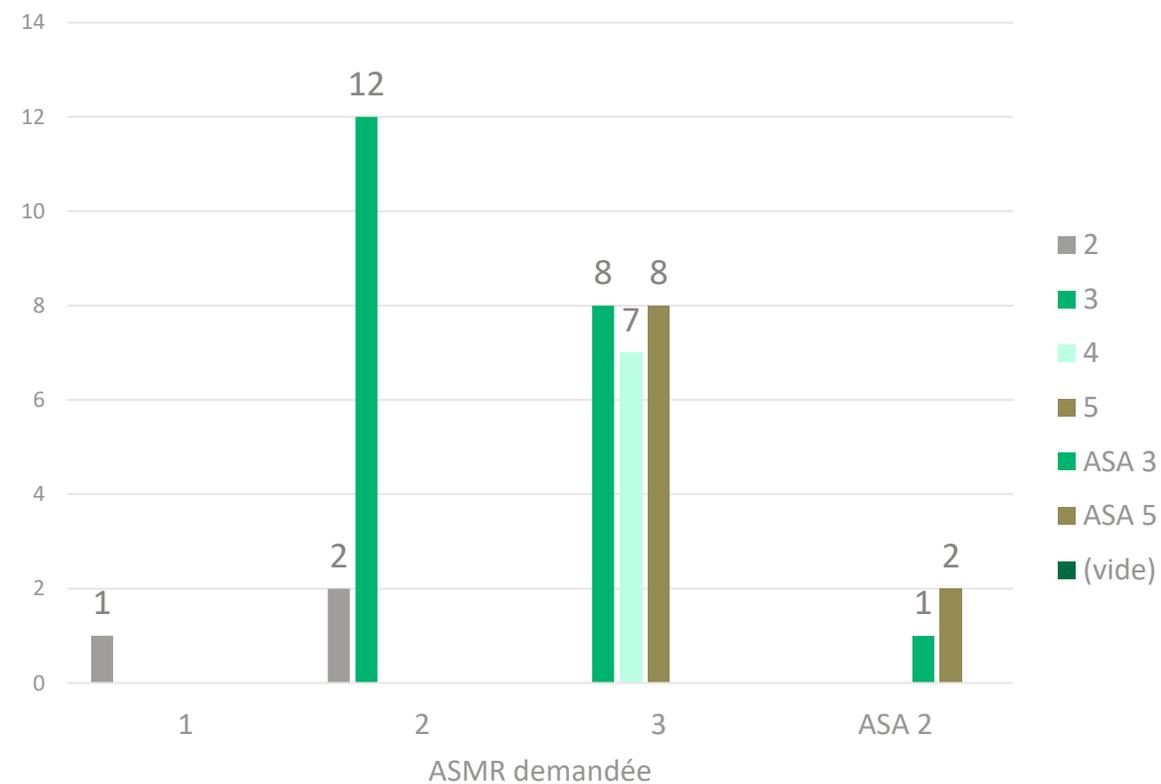
- ❖ Graphiques proposés :
 - Nombre d'avis avec des réserves majeures / Type de réserves majeures
 - RDCR calculés par différents seuils
 - Types de modèles utilisés
 - Aire thérapeutiques
- ❖ Observations manuelles :
 - Prise de conscience de l'impact sur le système hospitalier
 - Impact budgétaire systématisation
 - Analyse de sensibilité => Présentation séparée et plus exhaustive des analyse en scénario
 - Bénéfice monétaire net
 - Frontière d'efficience

Observations générales

Répartition des traitements par aire thérapeutique

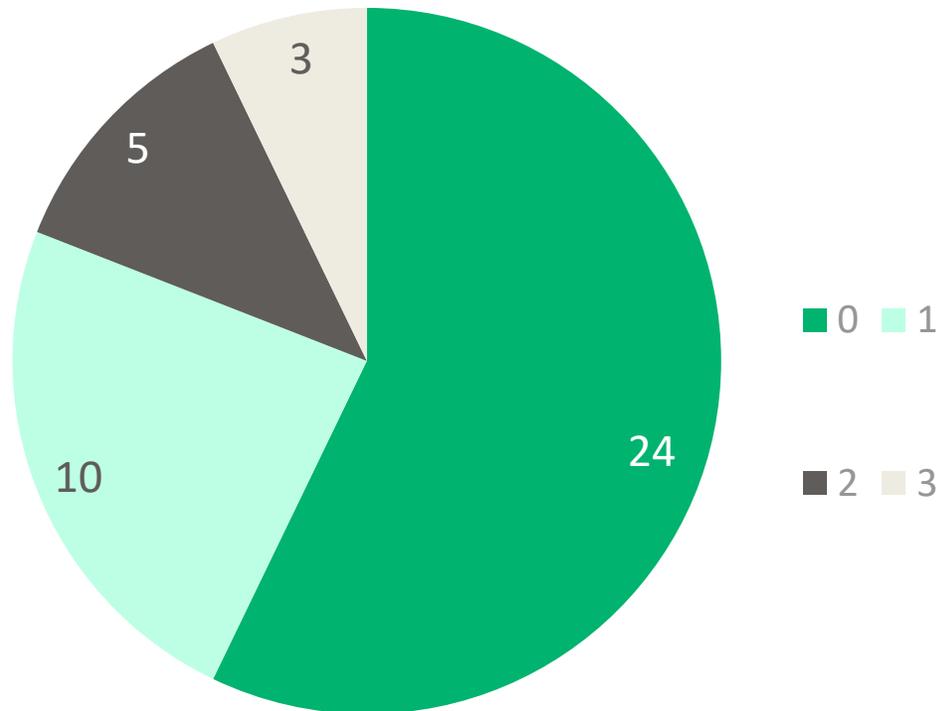


Répartition des ASMR obtenues en fonction de l'ASMR demandée



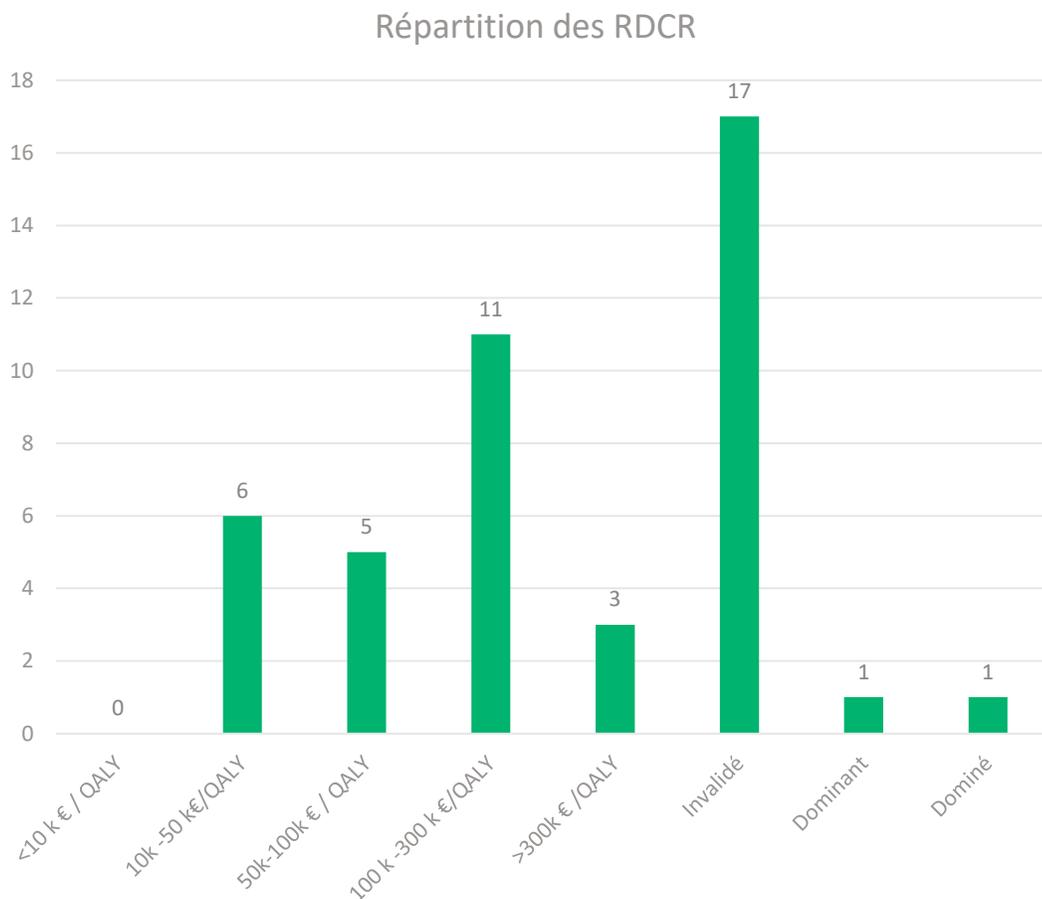
Réerves majeures

Nombre de réerves majeures par avis



- ❖ Non prise en compte de comparateurs pertinents
- ❖ Effet du traitement non démontré dans les essais cliniques
- ❖ Le comparateur ne correspond pas à la pratique française
- ❖ Utilisation de questionnaires non recommandés pour l'utilité

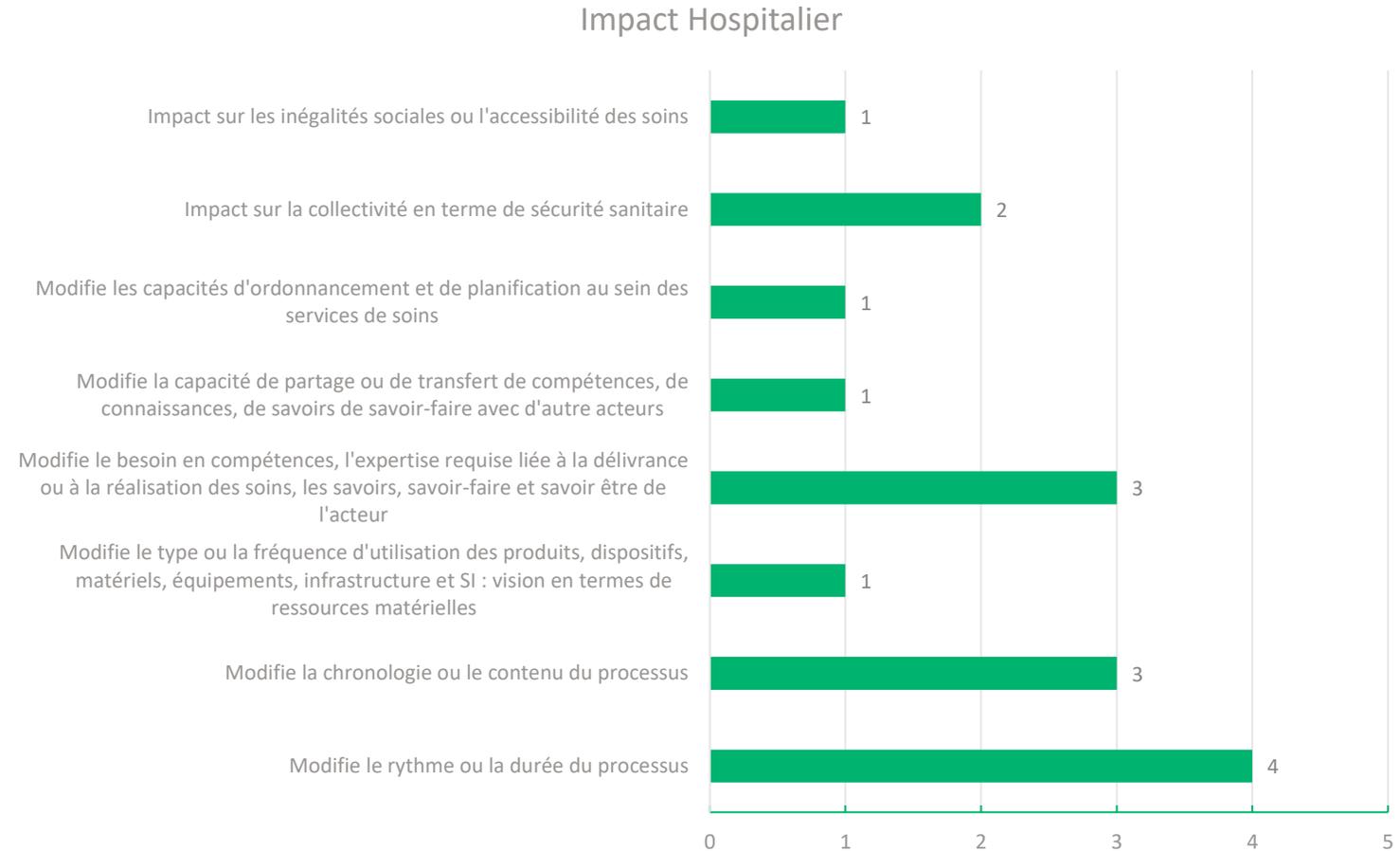
Répartition des RDCR



- Invalidés très nombreux correspond au nombre de reserves majeures.
- Seulement 6 inférieurs au seuil de 50 K€/QALY :
 - Victoza
 - Mitraclip NT et XTR
 - Epidyolex
 - Kadcycla
 - Efluelda
 - Polivy

Prise en compte de l'impact sur le système de soins

- Il y a eu 8 avis d'efficience qui ont mentionné un impact sur le système de soins
- En utilisant la cartographie proposée par la HAS, une extraction a été réalisée



Observations des changements

- ❖ Changement effective du taux d'actualisation de 4% à 2,5% à partir de juillet 2020
- ❖ Intégration forte des validations internes et externes
- ❖ Acceptation des matrices françaises pour la qualité de vie et de l'EQ-5D-5L depuis juillet 2020
- ❖ Pas beaucoup d'utilisation du bénéfice net et de la frontière d'efficience
- ❖ Meilleure structuration des analyses de l'incertitude
 - Incertitude structurelle avec l'analyse en scénario des hypothèses du modèle qui étaient traité avant principalement dans les analyses déterministes
 - Analyses déterministes
 - Analyses probabilistes
- ❖ Soumission systématique de l'analyse d'impact budgétaire en plus de l'analyse de l'efficience