



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

OctaplasLG[®]
Octapharma

Date de validation par la CEESP : 8 novembre 2016

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

Abréviations	4
Avis de la Commission Evaluation Economique et Santé Publique	6
Objectif et contexte de l'étude	6
Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	8
Analyse de l'objectif.....	8
Analyse coût-résultat.....	8
Analyse d'impact budgétaire	8
Conclusion de la CEESP sur l'efficience et l'impact budgétaire.....	9
Données complémentaires	9
Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
Annexe 1 – Contexte de la demande	11
Objet de la demande	11
Produit et indication concernés par la demande.....	11
Historique d'autorisation de mise sur le marché.....	12
Historique du remboursement.....	12
Documents support de l'analyse critique	12
Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'efficience	14
Annexe 4 - Synthèse de l'analyse critique du modèle d'impact budgétaire	20
Annexe 5 : Éléments spécifiques détaillés de l'analyse coût-résultat	23
Quantification de l'impact organisationnel due à OctaplasLG®	23
Annexe 4 – CE, 23 juillet 2014, Société Octapharma France	29
Annexe 5 – Echange avec l'industriel	34

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
B19 ou Parvo B-19	Parvovirus B19
CEESP	La commission évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CGR	Concentré de Globules Rouges
CMV	Cytomégalovirus
CP	Concentré Plaquettaire
DGV	Dépistage Génomique Viral (ou PCR ou NAT)
EFS	Établissement Français du Sang
EIR	Effet Indésirable Receveur
EIG	Effet Indésirable Grave
EING	Effet Indésirable Non Grave
ENCC	Echelle Nationale des Coûts à méthodologie Commune
EP	Echange Plasmatique
ETS	Etablissement de Transfusion Sanguine
GVH	Graft Versus Host = Réaction du greffon contre l'hôte
HAS	Haute Autorité de Santé
IPC	Indice des Prix à la Consommation
LFB	Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies
MAT	Micro Angiopathie Thrombotique (incluant les PTT et SHU)
MDS	Médicament Dérivé du Sang
ONIAM	Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux
PFC	Plasma Frais Congelé
PFC-BM	Plasma Frais Congelé traité par Bleu de Méthylène
PFC-IA	Plasma Frais Congelé déleucocyté Inactivé par Amotosalen
PFC-SD	Plasma Frais Congelé déleucocyté inactivé par Solvant-Détergent
PFC-Se	Plasma Frais Congelé déleucocyté Sécurisé par quarantaine
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxes
PrPsc	Proteine Prion
PSL	Produit Sanguin Labile
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PT	Plasma Thérapeutique
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

PMSI	Programme Médicalisé des Systèmes d'Information
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
RFNH	Réaction Fébrile Non Hémolytique
TA-AIHA	Transfusion-associated autoimmune haemolytic anaemia
TACO	Transfusion-Associated Circulatory Overload (Oedème aigu du poumon de surcharge)
TTC	Toutes Taxes Comprises
TRALI	Transfused Related Acute Lung Injury : Syndrome de Détresse Respiratoire Post-Transfusionnelle
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHE	Virus de l'hépatite E
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WNV	Virus West Nile, également appelé virus du Nil occidental

Avis de la Commission Evaluation Economique et Santé Publique

Objectif et contexte de l'étude

Le législateur a accordé en 1998 le monopole de l'activité transfusionnelle à l'Etablissement Français du Sang (EFS) afin de garantir une homogénéité de la distribution des produits sanguins labiles (PSL) pour tous les établissements de santé et la responsabilité unique d'un établissement public de l'État garant de l'autosuffisance permanente en PSL.

Le monopole de l'EFS concernant la délivrance de plasma a été remis en cause le 23 juillet 2014 par une décision du Conseil d'Etat (Annexe 4). Le directeur général de l'AFSSAPS avait interdit en octobre 2010 la distribution de plasma sous le régime du médicament, empêchant ainsi la société Octapharma d'obtenir une AMM.

Octapharma avait porté recours en annulation devant le Conseil d'Etat et soutenait que la décision de l'AFSSAPS méconnaissait la directive européenne 2004/27/CE du 31 mars 2004. Le Conseil d'Etat a, par une première décision du 26 octobre 2012, sursis à statuer et a saisi la Cour de justice de l'Union européenne d'une question préjudicielle, afin d'être éclairé sur le sens de deux directives (2001/83/CE du 6 novembre 2001 ; 2002/98/CE du 27 janvier 2003). Suite à la réponse de la Cour de justice, le Conseil d'Etat a décidé le 23 juillet 2014 de qualifier de médicament dérivé du sang (MDS) les plasmas dans la production desquels intervient un processus industriel : le « plasma frais congelé déleucocyté viro-atténué par solvant-détergent (PFC-SD) », et a annulé la décision litigieuse du directeur général de l'AFSSAPS.

Cette décision a été suivie par :

- l'obtention d'une AMM (reconnaissance mutuelle) pour la spécialité OctaplasLG® (2 février 2016) par le laboratoire pharmaceutique Octapharma. Le Conseil d'Etat a précisé que les exigences tenant notamment au caractère volontaire, anonyme et gratuit des dons de sang, à la majorité du donneur et au dépistage des maladies transmissibles, prévues par le code de la santé publique doivent être respectées par la société Octapharma.
- l'arrêt de la production par l'EFS du plasma frais congelé inactivé par solvant détergent (PFC-SD) fin janvier 2015, puisque l'EFS ne possède pas le statut d'établissement pharmaceutique indispensable à la fabrication de médicaments. L'EFS continue cependant à assurer l'approvisionnement sur le territoire national avec les deux autres types de plasmas (PFC-IA et PFC-Se), par ailleurs équivalents thérapeutiques à OctaplasLG® et disposant de la même place dans la stratégie thérapeutique. A noter que depuis l'ordonnance 2016-1406 du 20 octobre 2016 portant adaptation et simplification de la législation relative à l'EFS et aux activités liées à la transfusion sanguine, créant l'article L. 1222-1-1 du Code de la santé publique, l'EFS peut « être autorisé à fabriquer, importer et exploiter les médicaments dérivés du sang ».

Différents impacts sont attendus suite à l'introduction d'un acteur privé dans la filière plasmatisque en France :

- Impacts économiques : le tarif du plasma thérapeutique cédé par l'EFS n'est plus fixé au Journal Officiel (JO) mais est maintenant libre et soumis à la concurrence des producteurs de plasma thérapeutique dans la production duquel intervient un processus industriel, tels Octapharma.
- L'exposé des motifs de l'article 51 de l'annexe 10 du PLFSS pour 2015 ^[1] précise l'impact financier global attendu de ce changement organisationnel, sans expliciter son mode de

¹ <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/projets/pl2252-ei.pdf>

calcul : « Compte tenu du prix moyen du plasma des concurrents sur le marché européen, une baisse des tarifs pratiqués suite à l'ouverture du marché peut être anticipée. La mesure générera en conséquence une économie pour l'assurance maladie, en diminuant la dépense des hôpitaux à ce titre. Cette économie est estimée à 11 M€ en année pleine. »

Organismes impactés (régime, branche, fonds)	Impact financier en droits constatés (en M€)				
	Economie ou recette supplémentaire (signe +)				
	Coût ou moindre recette (signe -)				
	2013 (rectificatif)	2014 P ou R	2015	2016	2017
Régimes d'assurance maladie obligatoires de base			+10	+11	+11

P pour impact financier en année pleine et R pour impact en année réelle

- Impacts juridiques : abrogation de la disposition dérogatoire au circuit pharmaceutique ; mise en place d'un double circuit des vigilances applicables à l'ensemble des plasmas thérapeutiques (hémovigilance et pharmacovigilance). OctaplasLG® fera l'objet uniquement d'une pharmacovigilance.
- Impacts sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des patients : depuis la parution au JO de l'agrément aux collectivités d'OctaplasLG® (13 septembre 2016), les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) peuvent intégrer OctaplasLG® dans les procédures d'achat des médicaments.

La spécialité OctaplasLG® est le premier plasma thérapeutique à avoir obtenu une AMM en France sous le statut de MDS. Ce plasma est issu d'un mélange d'un nombre important de dons (environ 1500). Octapharma précise que conformément à la réglementation française (Code de la Santé Publique), les dons de plasma desquels sont issus les MDS sont dits « éthiques » à savoir qu'ils sont collectés auprès de donneurs volontaires, bénévoles et non rémunérés au sein de centres de collectes de type Croix-Rouge de pays européens comme l'Allemagne, la Suède, l'Autriche, et aux Etats-Unis. En France, l'EFS possède le monopole de la collecte de dons.

Le processus de fabrication incluant des étapes de sécurisation virale et de filtration stérilisante permet une inactivation des virus enveloppés et une élimination des parasites, bactéries, spores potentiellement présents, une réduction du risque prions et élimine globules rouges, plaquettes et débris cellulaires.

L'étude soumise évalue l'efficience du plasma thérapeutique OctaplasLG® exploité par Octapharma uniquement dans les indications de son AMM pour lesquelles une ASMR III est revendiquée en raison d'une plus grande sécurité transfusionnelle :

- Déficits complexes en facteurs de coagulation,
- Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation,
- Procédures d'échange plasmatique thérapeutique.

Cette évaluation soutient une demande de primo-inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 (impact attendu d'OctaplasLG® sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles). Néanmoins, son chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est, d'après l'industriel, inférieur à 20 millions d'euros TTC.

Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

Analyse de l'objectif

L'objectif de l'industriel est d'évaluer l'efficience (€/QALY, €/AVG, €/événement évité) et l'impact budgétaire d'OctaplasLG®, comparé aux plasmas actuellement dispensés par l'EFS (PFC-Se et PFC-IA). Cette évaluation repose sur la modélisation d'une plus grande sécurité transfusionnelle d'OctaplasLG® versus les PSL de l'EFS.

Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique d'OctaplasLG® n'est pas valide car elle soulève une réserve majeure. Cette réserve concerne l'estimation très incertaine de l'impact sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles de la mise à disposition d'OctaplasLG® dans les établissements de soins :

- La valorisation de cet impact en surcoût additionnel par poche d'OctaplasLG® repose sur deux entretiens avec des pharmaciens alors que l'industriel souligne la variété des processus actuels dans les hôpitaux. Le surcoût est uniquement valorisé par du matériel (congélateur/décongélateur) et du temps humain (préparateurs/internes/pharmaciens), soit 2,5 € par poche de plasma (hypothèse de 6 000 poches/ an/ centre).
- Ce coût est potentiellement sous-évalué car l'industriel ne valorise pas le temps nécessaire aux procédures d'achats et au temps de formation des pharmaciens à la spécificité du produit OctaplasLG®. Ces résultats ne sont ni robustes ni transposables aux différents établissements publics de santé qui ne consomment pas tous en moyenne 6 000 poches/an.
- De plus, l'incertitude sur ce paramètre clef de l'analyse n'a pas été explorée en analyse de sensibilité.

L'ensemble des réserves est détaillé dans l'annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves de la CEESP.

Par ailleurs, l'impact potentiel de la mise en concurrence d'OctaplasLG® avec les autres plasmas de l'EFS sur le coût d'acquisition des plasmas est un enjeu important qui n'a pas pu être intégré dans l'analyse par l'industriel. Ce point constitue une limite importante de l'analyse soumise même s'il n'entraîne pas de réserve méthodologique spécifique.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse est réalisée selon la perspective de l'assurance maladie et estime, à prix équivalent d'OctaplasLG® et des plasmas comparés, les économies générées par les événements évités (allergies, TRALI, TACO, etc...).

Pour être informatif sur l'impact financier de l'introduction d'OctaplasLG®, l'AIB aurait dû permettre d'estimer d'une part, l'impact sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles de la mise à disposition d'OctaplasLG® dans les établissements de soins, et d'autre part, les diminutions de prix potentielles des PSL liées à leur mise en concurrence sur le marché. Aucun de ces deux éléments n'est pris en compte par les auteurs. Les économies évaluées dans l'AIB soumise par l'industriel (générées uniquement par les événements évités), estimées à 92 000€ cumulés sur 5 ans, ne représentent qu'une partie marginale de l'impact financier attendu.

Par ailleurs, dans le cadre de ce dossier, compte tenu de l'ouverture à la concurrence de la filière plasmatisque, le décideur budgétaire n'est pas l'assurance maladie mais l'hôpital. OctaplasLG® est inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, acheté par l'hôpital via une procédure

d'appel d'offre. L'hôpital est remboursé par l'assurance maladie en fonction du GHS et non du coût d'acquisition du plasma administré et ce quel que soit son statut (MDS ou PSL). L'hôpital est donc amené à négocier directement avec l'EFS et Octapharma le prix des plasmas thérapeutiques.

Conclusion de la CEESP sur l'efficience et l'impact budgétaire

Contexte des évaluations et portée de la conclusion

Les prix d'OctaplasLG® sont inclus dans les coûts des prestations hospitalières (GHS). Ils ne seront donc pas publiés au JO mais issus d'une négociation entre Octapharma et les structures d'achat des hôpitaux.

Résultat des évaluations

OctaplasLG® apporte un gain de santé marginal par rapport aux plasmas sous statut de produit sanguin labile actuellement disponibles (PFC-Se/PFC-IA). Il n'y a pas de différence entre les stratégies modélisées qui génèrent toutes 0,863 QALYs sur un horizon temporel de 1 an. La seule différence clinique est estimée à 0,003 % d'événements évités (essentiellement des réactions allergiques / hypersensibilités transitoires).

En revanche, OctaplasLG® entraîne un coût supplémentaire lié à la réorganisation des soins de l'EFS vers les PUI. L'estimation de ce surcoût repose, dans cette évaluation, sur deux entretiens de pharmaciens dont l'avis ne peut être considéré comme représentatif de l'hétérogénéité des pratiques dans les différentes structures hospitalières en France. La CEESP estime que cette valorisation incertaine et non testée en analyse de sensibilité n'est pas valide.

Par ailleurs, les économies potentielles liées à la mise en concurrence d'OctaplasLG® avec les autres plasmas de l'EFS est un enjeu important qui n'a pas pu être intégré par l'industriel, en l'absence de décret précisant la future organisation de la filière plasmatisque, ni dans l'analyse d'efficience ni dans l'analyse d'impact budgétaire.

En effet, ces changements organisationnels et les conséquences qu'ils peuvent avoir sur le système de soins ne peuvent être appréhendés à travers la simple analyse d'efficience du produit concerné par le présent avis.

Dans ce contexte, la CEESP ne peut conclure ni sur l'efficience ni sur l'impact budgétaire d'OctaplasLG®.

L'ouverture à la concurrence constitue une modification majeure des conditions de mise à disposition du plasma dans le système de santé français. Elle est susceptible de rompre le principe de non profit, qui est — avec l'anonymat, le volontariat et le bénévolat — l'une des quatre valeurs fondatrices de la transfusion sanguine en France. La commission estime que cette évolution est de nature à altérer la confiance dont bénéficie la transfusion sanguine et plus généralement l'organisation de la filière sang en France.

Données complémentaires

Aucune donnée complémentaire n'est attendue.

Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Le taux d'actualisation n'est pas nécessaire en analyse de référence (Horizon temporel d'un an) mais a été programmé dans le modèle.	-		
Modélisation			
Les données de tolérance des différents comparateurs ne sont pas issues de la même source (PSUR pour OctaplasLG® ; Hémovigilance pour PFC-Se et PFC-IA)	-		
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts / analyses de sensibilité			
Hypothèses non justifiée en faveur de l'intervention concernant les désutilités liées aux événements indésirables avec une conséquence mineure sur les résultats	-		
Le coût additionnel par poche d'OctaplasLG résultant de l'impact sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles est incertain car repose sur deux interviews et n'est pas intégré dans les analyses de sensibilité			++

Annexe 1 – Contexte de la demande

Objet de la demande

L'évaluation économique du MDS OctaplasLG® (solution pour perfusion) est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Octapharma dans le cadre d'une première inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 étant donné que :

- L'industriel revendique une ASMR de niveau III dans 3 des 5 indications dont dispose le produit OctaplasLG® (indication 1, 2 et 5) ;
- OctaplasLG® est susceptible d'avoir un impact significatif sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles et ce, malgré un chiffre d'affaires annuel attendu estimé inférieure à 20 millions d'euros PPTC après 2 années pleines de commercialisation.

Produit et indication concernés par la demande

OctaplasLG® est le premier plasma thérapeutique à disposer du statut de médicament.

OctaplasLG® dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les indications suivantes :

- Déficits complexes en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies dues à une insuffisance hépatique sévère (indication 1).
- Thérapie substitutive en cas de déficits en facteur de coagulation lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (par exemple, le facteur V ou le facteur XI) n'est pas disponible ou lors de situation d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire pertinent n'est pas disponible. (indication 2).
- Antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux (de type coumarine ou indanedione) lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou lorsque l'administration de vitamine K est insuffisante en raison d'une altération de la fonction hépatique ou lors de situation d'urgence (indication 3)
- Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique utilisant, par exemple, des activateurs tissulaires du plasminogène chez des patients qui ne répondent pas aux mesures conventionnelles (indication 4)
- Procédures d'échange plasmatique thérapeutique (EP), incluant celles utilisées lors d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (indication 5).

OctaplasLG® est un médicament de réserve hospitalière dont l'administration doit être effectuée dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités.

➤ Indication concernée par la demande

Toutes les indications octroyées au produit OctaplasLG® sont concernées par l'analyse d'impact budgétaire et les indications 1,2 et 5 par l'analyse coût-résultat.

➤ Place dans la stratégie thérapeutique

OctaplasLG® a la même place dans la stratégie thérapeutique que les plasmas à statut de produit sanguin labile (PSL).

➤ Population cible

La population cible a été estimée par l'industriel à 400 000 poches de plasma annuel (rapport hémovigilance ANSM 2012-2014). Sur la base d'une moyenne de 3 poches PFC/patient, ce qui correspond à 120 000 patients par an.

➤ Prix et dépense

Le prix utilisé dans les modèles médico-économique et d'impact budgétaire est de [REDACTED] € PPTTC pour une poche de 200mL.

D'après les prévisions de vente de l'industriel Octapharma, le montant remboursable annuel attendu à 5 ans est de l'ordre de [REDACTED] M€ (TTC).

Historique d'autorisation de mise sur le marché

Par application de la directive communautaire 2001/83/CE modifiée et par décision du Conseil d'Etat en, date du 23/07/2014, le « plasma dans la production duquel intervient un processus industriel » peut être qualifié de médicament sous réserve de respecter le régime juridique applicable aux MDS. Cette décision a entraîné l'arrêt de la délivrance du plasma frais congelé inactivé par solvant détergent (PFC-SD) par l'EFS à compter du 31/01/2015.

OctaplasLG® a obtenu son AMM européenne le 2 février 2016 dans les indications suscitées.

Avant obtention de l'AMM, OctaplasLG® a été mis à disposition des patients français dans le cadre d'ATU nominative octroyées à partir du 30/01/2015 (7 autorisations d'importation pour cause d'intolérance aux autres plasmas PSL).

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de remboursement d'OctaplasLG® en France.

Documents support de l'analyse critique

Six documents transmis par l'industriel à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- Rapport de présentation
- Rapport technique de l'efficience
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire
- Version électronique du modèle d'efficience et de l'analyse d'impact budgétaire
- Bibliographie du rapport technique d'efficience
- Bibliographie du rapport technique d'analyse d'impact budgétaire

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie, et un échange technique entre la HAS et l'industriel a eu lieu. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Le dossier de la Commission de Transparence

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'efficience

Contexte : Demande d'inscription pour 5 indications. Une ASMR III est revendiquée pour les indications 1,2 et 5.

1-Déficits complexes en facteurs de coagulation, tels que les coagulopathies due à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive.

2-Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (cf. facteurs V ou XI) n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible.

5-Procédures d'échange plasmatique (EP) thérapeutique, incluant celles utilisées lors d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

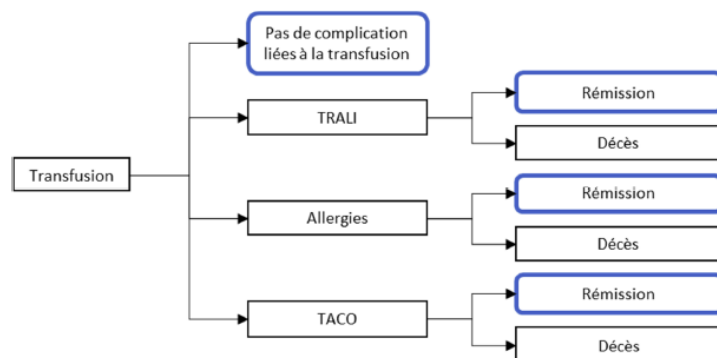
Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
Etablir l'efficience d'OctaplasLG® comparé aux PFC-Se et PFC-IA selon des critères de jugement en QALY, en années de vie gagnées et en nombre d'événements évités dans une perspective collective.	Conforme	/
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU et ACE	Conforme.	/
Perspective : définie comme collective	Conforme.	/
Horizon temporel à durée prédéfinie (1 an)	HT acceptable dans l'état actuel des connaissances : - L'efficacité entre les traitements est identique - Les principaux événements (TRALI, réactions allergiques TACO) interviennent directement après l'acte de transfusion (pas de conséquence à long terme ; majeure part du différentiel concerne la première année)	/
Actualisation 4%	Le taux d'actualisation n'est pas nécessaire en analyse de référence.	Réserve mineure.
Population d'analyse : Patients nécessitant une transfusion de plasma thérapeutique (Cohorte homogène).	La population d'analyse recouvre l'ensemble des indications de l'AMM octroyée à OctaplasLG®. L'impossibilité de réalisation d'une analyse par indication est justifiée	/

Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Comparateurs		La sélection des comparateurs est acceptable. OctaplasLG® a la même place dans la stratégie thérapeutique que les plasmas PSL.	/
Plasma	Caractéristiques		
PFC-Se	Volume : 200 - 850 mL. Deleucocyté et congelé dans les 24h après prélèvement. Sécurisation par conservation pendant au minimum 60 jours Détection génomique virale : VHB et VHE pour une partie de la production (février 2015). Durée de conservation : 1 an à -25°C Décongélation : 6h à température ambiante	Les plasmas thérapeutiques partageant les mêmes indications, le choix d'inclure les PFS-Se et PFC-IA est conforme.	
PFC-IA	Volume : 200 - 320 mL. Deleucocyté et traité dans les 8 - 12h par solution amotosalen - HCl. Sécurisation par conservation pendant au minimum 60 jours Détection génomique virale : VHB et VHE pour une partie de la production (décembre 2014). Durée de conservation : 1 an à -25°C Décongélation : 6h à température ambiante		
Modélisation			
Population simulée : Le modèle simule une cohorte de 10 000 patients constituée à 41% de femmes et dont l'âge moyen est de 59 ans. Nombre de poches utilisées par patient : 3 (PSUR d'OctaplasLG® ; Cazenave et al.)		Adaptée à la situation à modéliser.	/
Modèle de cohorte : arbre de décision		Adapté à la situation à modéliser.	/
Etats du modèle : Seules les tolérances respectives des différentes stratégies sont modélisées (efficacité identique) : (TRALI, allergie, et TACO. Un patient ne peut présenter qu'un seul événement indésirable (hypothèse conservatrice)		Pas de commentaires	/

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves CEESP



Gestion de la dimension temporelle :

- Durée des cycles : 1 an ; correction de demi-cycle appliquée
- Durée de simulation = 1 an.

Conforme.

/

Intégration des données cliniques dans le modèle

- Le modèle se base sur la tolérance des stratégies. En effet, aucune différence sur l'efficacité des stratégies n'est attendue. Une approche épidémiologique est présentée
- Les données sources indiquent les fréquences d'événements à l'issue de la transfusion plasmatique pour chaque comparateur séparément.

Conforme

/

Données de tolérance introduites dans le modèle

Evénements	OctaplasLG® Pour 521 681 unités transfusées	PFC-Se Pour 407 096 unités transfusées	PFC-IA Pour 362071 unités transfusées
TRALI	0	2,0	1,0
Allergies*	7	44,0	33,7
TACO	2	3,7	3,0

*Il s'agit de réactions d'hypersensibilité immédiate, traitées à l'hôpital. A l'issue de la prise en charge hospitalière, il n'y a pas de coûts ambulatoires. Il n'y a pas non plus de chronicité

- Absence d'extrapolation en analyse de référence

Evaluation déposée par l'industriel**Analyse critique SEESP****Réserves CEESP****Sources de données et méthode**

Tableau 1. Choix des sources de données

Analyse	Source de données OctaplasLG®	Source de données PFC-Se et PFC-IA
Analyse principale	EIG (PSUR OctaplasLG® 2010-14)	Grade 2-4 (Hémovigilance 2012-14)

Source de données française récente.

Réserve mineure

Les données de tolérance des différents comparateurs ne sont pas issues de la même source :

- pour OctaplasLG® le PSUR est utilisé
- Pour les PFC, les rapports d'hémovigilance de l'ANSM.

Ce choix est justifié par

- Les ESR sont peu contributifs pour les risques très rares (mesure de paramètres biologiques).
- OctaplasLG® n'étant pas commercialisé en France, aucune donnée de tolérance n'est disponible

Validation

Validation interne seulement

Conforme car pas d'extrapolation

/

Valorisation de l'utilité

Sources de données :

- Modèles publiés pour le TRALI.
- Hypothèses :
 - o Désutilité des TACO, allergies et TRALI similaire
 - o Application de la désutilité sur un an

Choix peu robustes :

- Désutilité TRALI (étude ancienne, 2001 ; population nord-américaine)
- Hypothèses non justifiées et fortement en faveur du produit : Il n'est pas attendu que l'impact des événements transitoires (ex : allergie) impacte la qualité de vie de 40 % pendant un an.

Réserve mineure : Hypothèse non justifiée mais conséquence mineure au regard de l'impact sur les résultats

Valorisation des coûts

Identification des coûts / Méthode de valorisation

- Les coûts d'acquisition des différents types de plasmas :
 - o Coûts des plasmas (PFC-Se/PFC-IA) : Arrêté du 22 décembre 2015 (100.35€ HT pour 200 mL et 25.08€ HT pour toute tranche supplémentaire de 50 mL)
- Coût d'OctaplasLG® : identique aux plasmas
- Coûts des événements indésirables : ALD 2009, ENCC 2013
- Coût additionnel par poche d'OctaplasLG® résultant de l'impact sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles : Interviews (2.586€/poche). L'évaluation de ce coût additionnel est détaillée à la suite de ce tableau de synthèse est prend en compte.

Le prix des PSL est celui publié au JO et ne prend pas en compte les baisses de prix attendues par la mise en concurrence.

Réserve majeure.

Le coût additionnel par poche d'OctaplasLG® résultant de l'impact sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles est incertain car repose sur deux interviews et n'est pas intégré dans les analyses de sensibilité.

Coûts non intégrés en raison de données non existantes :

- Production des différents plasmas
- Indemnisation des patients en cas de contamination transfusionnelle
- Transport

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Analyses de sensibilité		

Analyse de scénario optimiste et pessimiste

Choix structurants :

Horizon temporel (5 et 50 ans)

Actualisation (0%, 2,5% à 6%)

La prise en compte d'un taux d'actualisation de 2% au-delà de 30 ans

Analyse probabiliste sur les paramètres : taux d'événements (loi beta), proportions de femmes (loi beta), âge (loi beta), proportions de décès (loi beta), nombre de poche (distribution normale), désutilité (valeurs : loi beta ; durée : distribution uniforme), désutilité (loi gamma), coûts (loi gamma),

Analyse en scénario

Tableau 3. Choix des sources de données

Analyse	Source de données OctaplasLG®	Source de données PFC-Se et PFC-IA
Scénario alternatif 1	EIG/NG (PSUR OctaplasLG® 2010-14)	Tout Grade (Hémovigilance 2012-14)
Scénario alternatif 2	EIG/NG (PSUR OctaplasLG® 1992-2014)	Tout Grade (Hémovigilance 2006-14)
Scénario alternatif 3	EIG (PSUR OctaplasLG® 2010-14)	Grade 2-4 (Hémovigilance 2012-14) et risque émergent selon INVS
Scénario alternatif 4	Tout Grade (Hémovigilance PFC-SD 2006-13) PFC-SD utilisé comme proxy français pour OctaplasLG	Tout Grade (Hémovigilance 2006-14)

Pas d'analyse de sensibilité sur le coût sur l'impact organisationnel attendu (2.586€/poche). Réserve majeure

Résultats de l'analyse principale commentés par le SEESP

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves CEESP

Stratégie	Coût total (€) par patient transfusé	QALY	Années de vie	Nb d'événements (TRALI, TACO, allergies) pour 10 000 patients transfusés	Coût par événement évité (OctaplasLG vs)
PFC-IA	309 €	0,863	0,960	3,7	26 319,9 €
PFC-Se	309 €	0,863	0,960	3,1	21 101,7 €
OctaplasLG	316 €	0,863	0,960	0,5	-

OctaplasLG® est globalement plus coûteux de 7 € par patient transfusé par rapport au PFC-Se et PFC-IA (surcôt de 2,5€ par poche d'OctaplasLG®, hypothèse de 3 poches par patient). La principale source de dépense est la transfusion (prix du produit et coûts résultant de l'impact de l'arrivée d'OctaplasLG® sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles),

Comme les événements évités sont très rares (99.9% des patients transfusés n'ont pas de complication, quelle que soit la stratégie), les stratégies génèrent toutes 0,863 QALYs. Le nombre d'événements évités varie entre 0,5 et 3,1 pour 10 000 patients transfusés. Le coût par événement aigu évité (ex : allergie) est estimé entre 21 000 € et 26 000 € suivant le type de plasma.

Résultats des analyses de sensibilité commentés par le SEESP

Toutes les stratégies ayant les mêmes résultats de santé, les seuls paramètres impactant les résultats sont i) le PPTTC par poche de 200 ml; ii) le coût additionnel dû à la mise à disposition d'OctaplasLG® dans le système de soins.

Les analyses de sensibilité probabilistes ne sont pas interprétables puisque le paramètre le plus important (coût additionnel dû à la mise à disposition d'OctaplasLG®) n'est pas inclus.

Annexe 4 - Synthèse de l'analyse critique du modèle d'impact budgétaire

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Objectif		
Evaluer les conséquences financières de la mise à disposition d'OctaplasLG® sur le marché français, en considérant les coûts de la transfusion et les coûts des risques qui lui sont attribués.	Les auteurs calculent, à prix équivalent d'OctaplasLG® et des plasmas, les économies marginales générées par les évènements aigue évités (allergies, TRALI, TACO). L'AIB aurait dû permettre d'estimer d'une part, l'impact sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles de la mise à disposition d'OctaplasLG® dans les établissements de soins, et d'autre part, les diminutions de prix des PSL liés à leurs mises en concurrence sur le marché. Aucun de ces deux éléments n'est pris en compte par les auteurs.	/
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire		
Horizon temporel : 5 ans (2016 à 2020)	Conforme	/
Taux d'actualisation : Pas d'actualisation.	Conforme	/
Population d'analyse : 127 000 patients par an (population de l'AMM)	Commentaire : on ne sait pas si le même volume de transfusion est nécessaire pour chaque indication	/
Hypothèse :		
- Cohorte homogène - 3 unités de plasma par patient et par transfusion		
Modélisation		
Evènements modélisés : TRALI, allergies, TACO, P-B19, VHA aigue symptomatique, VHE, VHC, VHB	Acceptable	/

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
--------------------	------------------	--------------------

Parts de marché

Parts de marché des plasmas - Scénario « Sans » OctaplasLG®

Conforme

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
PFC-Se	49%	49%	49%	49%	49%
PFC-IA	51%	51%	51%	51%	51%

/

Parts de marché des plasmas - Scénario « Avec » OctaplasLG®

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
OctaplasLG®	5%	25%	34%	38%	38%
PFC-Se	58%	46%	40%	37%	37%
PFC-IA	37%	29%	26%	25%	25%

Les parts de marché des comparateurs sont calculés à partir des données de cession de l'EFS (entre 2010 – 2014).

L'industriel fait l'hypothèse qu'OctaplasLG® se substitue principalement au PFC-IA justifiée par :

- Les données de cessions antérieures de l'EFS qui font part de ventes de PFC-IA plus faible que celles du PFC-Se ;
- Le fait que l'introduction d'OctaplasLG® devrait modifier les pratiques de l'EFS qui opèrerait pour le processus de fabrication le moins coûteux soit pour celui du PFC-Se.

Valorisation des coûts

Les coûts pris en compte sont :

- Les coûts d'acquisition (Plasmas ; OctaplasLG®)
- Coûts des événements indésirables : ALD 2009, ENCC 2013

Commentaires :

- Pas de prise en compte du reste à charge patient (forfait d'hospitalisation) à la différence de l'analyse d'efficience.
- Pas de prise en compte des coûts relatifs à l'équipement des PUI (à la charge de l'établissement hospitalier).

Le prix des PSL est celui publié au JO et ne prend pas en compte les baisses de prix attendues par la mise en concurrence. /

Se plaçant dans une perspective de l'assurance maladie, l'impact sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles (évalué à 2.586€/poche dans l'analyse d'efficience) pour l'hôpital n'est pas pris en compte.
Conforme à la perspective retenue par l'industriel mais qui ne répond pas à l'objectif attendu

Analyses de sensibilité

Analyse en scénario

Cf. tableau de synthèse de l'analyse critique du modèle d'efficience

Coût d'acquisition d'OctaplasLG® : 50%, 75% et 120%.

Coût d'acquisition des comparateurs : 80 €.

Hypothèse alternative de part de marché (50, 75 et 100% de parts de marché pour OctaplasLG® à l'issue de l'horizon temporel)

/

Evaluation déposée

Analyse critique

Réserves
proposées

Source de données (cf analyse efficience)

Analyses déterministes

Volume de poche PFC-Se utilisé.

Variation des coûts entre -20% et +50%

Analyses probabilistes

Analyse obtenu sur 1000 simulations.

Les principaux paramètres de l'analyse probabiliste sont le nombre d'unités de plasma (3, SE = 1), l'âge à l'inclusion (59, SE = 15), le % de femmes (41%, SE = 20%), le volume de poche des PFC-Se et PFC-IA (200, SE = 20) et le nombre moyen de poches vendues (381 000, SE = 30 000).

Résultats de l'analyse principale commentés par le SEESP

Résultats de l'analyse principale :

	Année 3	Année 4	Année 5
Sans OctaplasLG®	39 154 951 €	39 154 951 €	39 154 951 €
Avec OctaplasLG®	39 189 162 €	39 218 764 €	39 251 069 €
Impact budgétaire	- 22 824 €	- 25 810 €	- 25 810 €
Impact budgétaire cumulé	- 40 807 €	- 66 618 €	- 92 428 €

Les résultats obtenus traduisent exclusivement des gains relatifs à la prise en charge des événements indésirables (TRALI, allergies, TACO, P-B19, VHA aigue symptomatique, VHE, VHC, VHB).

L'impact sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles pour l'hôpital n'est pas pris en compte.

Ces résultats sont valables selon les hypothèses de l'industriel qui retient un prix OctaplasLG® équivalent aux autres PFC, et une population cible de 127 000 patients par an.

Résultats des analyses de sensibilité commentés par le SEESP

Les résultats sont corrélés au prix d'OctaplasLG® et de ses comparateurs (l'économie est d'autant plus importante que le coût d'OctaplasLG® est moindre et la diminution du prix des comparateurs pourrait entraîner un surcoût).

Toutes les analyses en scénario modifiant les sources de données utilisées génèrent des économies supérieures à celle de l'analyse de référence présentée.

L'analyse de l'industriel montre qu'une pénétration de marché de 100% pourrait dégager une économie maximale annuelle de 70 613€.

Les auteurs omettent de faire varier le paramètre en défaveur du produit évalué et ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire, à savoir le coût sur l'impact organisationnel attendu

Annexe 5 : Éléments spécifiques détaillés de l'analyse coût-résultat

Quantification de l'impact organisationnel due à OctaplasLG®

Contexte

Depuis le 24 juillet 2014, par décision du Conseil d'Etat (1), conformément à la réglementation Européenne et à la Directive 2001/83/CE, la France a reconnu au « plasma industriel » le statut de Médicament Dérivé du Sang (MDS). Les plasmas du marché Français sont donc, selon leur procédé de fabrication, considérés soit comme des Produits Sanguins Labiles (PSL), soit comme des MDS si leur fabrication requiert un procédé industriel.

OctaplasLG® répond à un procédé industriel et a obtenu une AMM le 02 février 2016 en tant que MDS. En France, le changement de statut du plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel, pour devenir un médicament, a une double conséquence :

- Changement de régime juridique ;
- **Intégration au circuit pharmaceutique qui impacte globalement l'ensemble des acteurs, de l'achat à la prescription, y compris la gestion du stock et la délivrance.**

L'EFS continue à assurer l'approvisionnement sur le territoire national avec les deux autres types de plasmas (PFC-IA et PFC-Se).

La mise à disposition d'OctaplasLG® a ou aura des conséquences :

- économiques (libération des tarifs de cessions des plasmas PSL),
- juridiques (abrogations de la disposition dérogatoire au circuit pharmaceutique, et du double circuit des vigilances) applicables à l'ensemble des plasmas thérapeutiques,
- sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des patients. **Ces impacts sont à ce jour théorique et nécessiteront un suivi au fur à mesure de la mise en œuvre de cette nouvelle organisation du système transfusionnel.**

Les étapes de ces organisations entre le plasma et OctaplasLG® sont présentées par l'industriel.

Etape	Plasmas (avant publication JO)	Plasmas (après publication JO Agrément Coll)		Caractéristiques OctaplasLG	Impacts
		PSL	OctaplasLG		
Analyse du besoin et allotissement	Ø	PUI		Plasma thérapeutique au statut de Médicament, poolé inactivé S/D, VHE free, pour tous les groupes sanguins. Déf. d'un stock de sécurité	Organisation des soins
Procédure d'achat	Ø	PUI		Achat des plasmas thérapeutiques - Estimation des besoins - Capacité de production importante (2 usines EU)	
Suivi du stock	Ø		PUI	4 ans de péremption, présence Datamatrix	
Commande	Ø		PUI	Gestion par lot de 1500 à 3500 Unités-Conditionnement secondaire par 10 Unités - sous 24/ 48H en France Métropolitaine (hors urgence) - tous groupes ABO	
Stockage	EFS	EFS	PUI	≤ -18°C sous alarme	Pratiques professionnelles
Prescription	ES - EFS	ES - EFS	ES - PUI	Création d'une nouvelle feuille de Prescription Médicament comportant la notion d'urgence, l'indication, la posologie, le groupe ABO. Possiblement informatisée	
Délivrance	EFS	EFS	PUI	Décongélation facilitée environ 30 min - double poche, embouts protégés - volume unique de 200 ml, taux de casse minimisé. Conservation de 8h à T ambiante et de 24h entre +2-8°C	
Traçabilité	EFS - ES	EFS - ES	PUI - ES	3 étiquettes de traçabilité – notice – code barres selon standard ISBT et EAN 128	
Vigilances	HV ES	HV ES	PV ES	Idem Médicament (Méthode Begaud – Eudravigilance). Ajouter le groupe sanguin du patient	

ES : Etablissement de Soins PV : pharmacovigilance HV : hémovigilance PUI : pharmacie hospitalière
EFS : Etablissement Français du Sang

L'objectif des auteurs dans le cadre de cette étude, et sur demande de la HAS lors de l'échange technique, est de valoriser l'impact financier de l'intégration au PUI d'OctaplasLG®, sur **l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et la prise en charge des malades.**

Méthode

L'industriel précise que la valorisation de cet impact organisationnel soulève plusieurs problèmes :

- Le décret et l'instruction DGS sur la future organisation des PUI ne sont pas connus ;
- Il existe autant d'organisations que de PUI et de types d'établissements (CHU, CH etc.) ;
- Il n'existe pas de base de données détaillée sur les coûts de production au sein des PUI

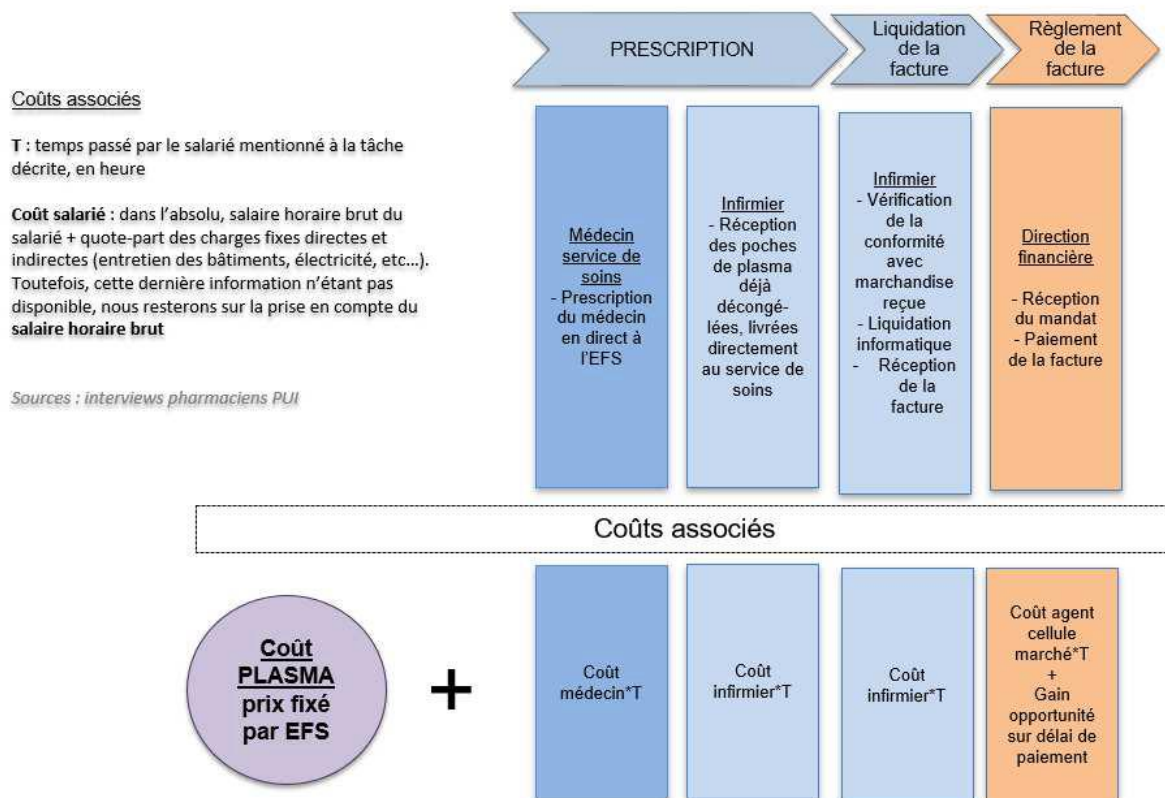
L'industriel a mené deux entretiens avec des responsables de PUI afin d'identifier le processus d'achat, d'approvisionnement et de dispensation du plasma thérapeutique OctaplasLG® au sein des PUI, analyser les différences et les valoriser en terme de coûts. Les auteurs en ont déduit un coût supplémentaire pour OctaplasLG® par poche de plasma pour intégration dans le modèle.

Ce surcoût est lié pour 80% à du temps supplémentaire de main d'œuvre (préparateurs, interne et pharmacien) et 20% à l'achat de nouveaux matériels.

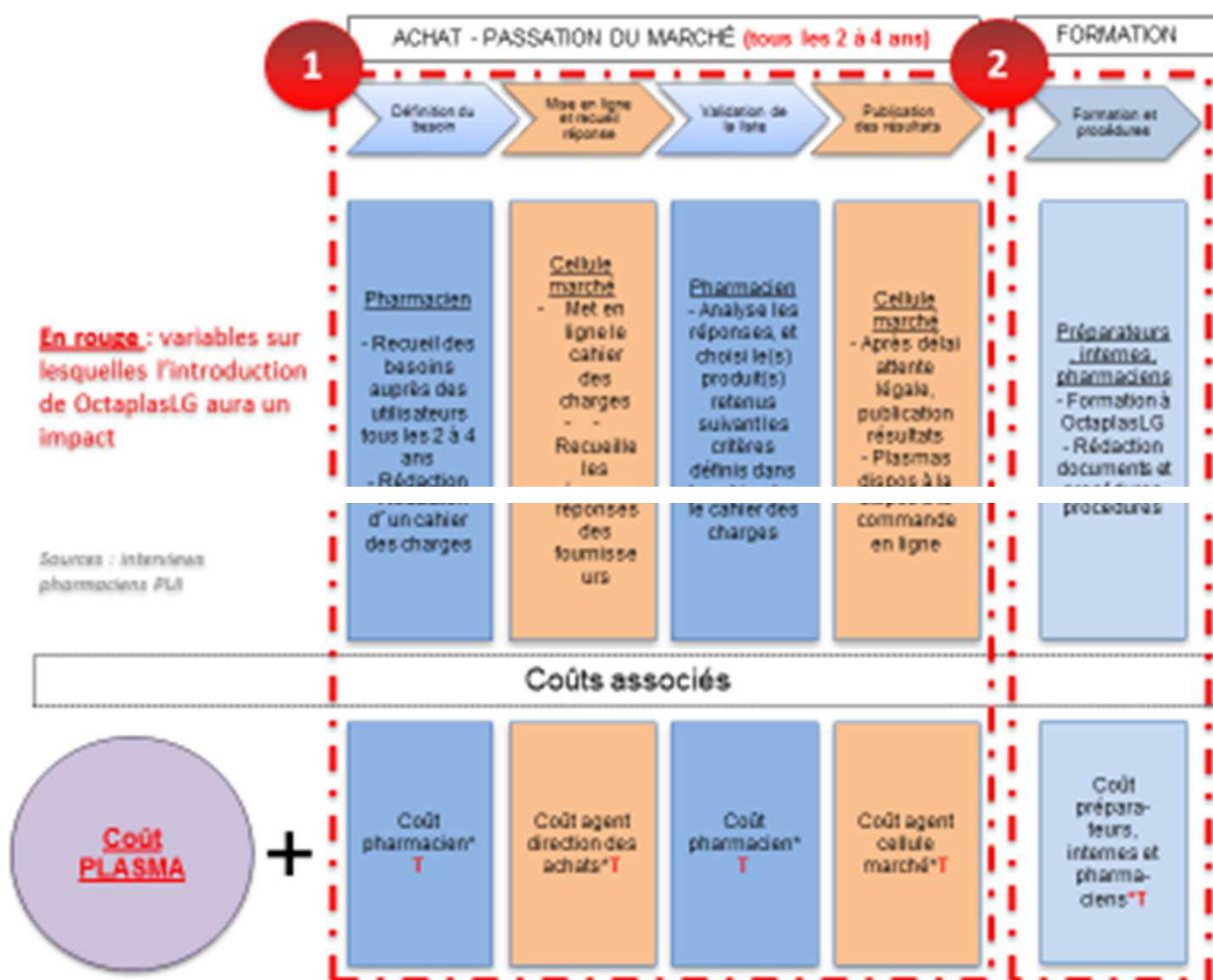
Le détail de cette valorisation est présenté par les auteurs dans le rapport technique.

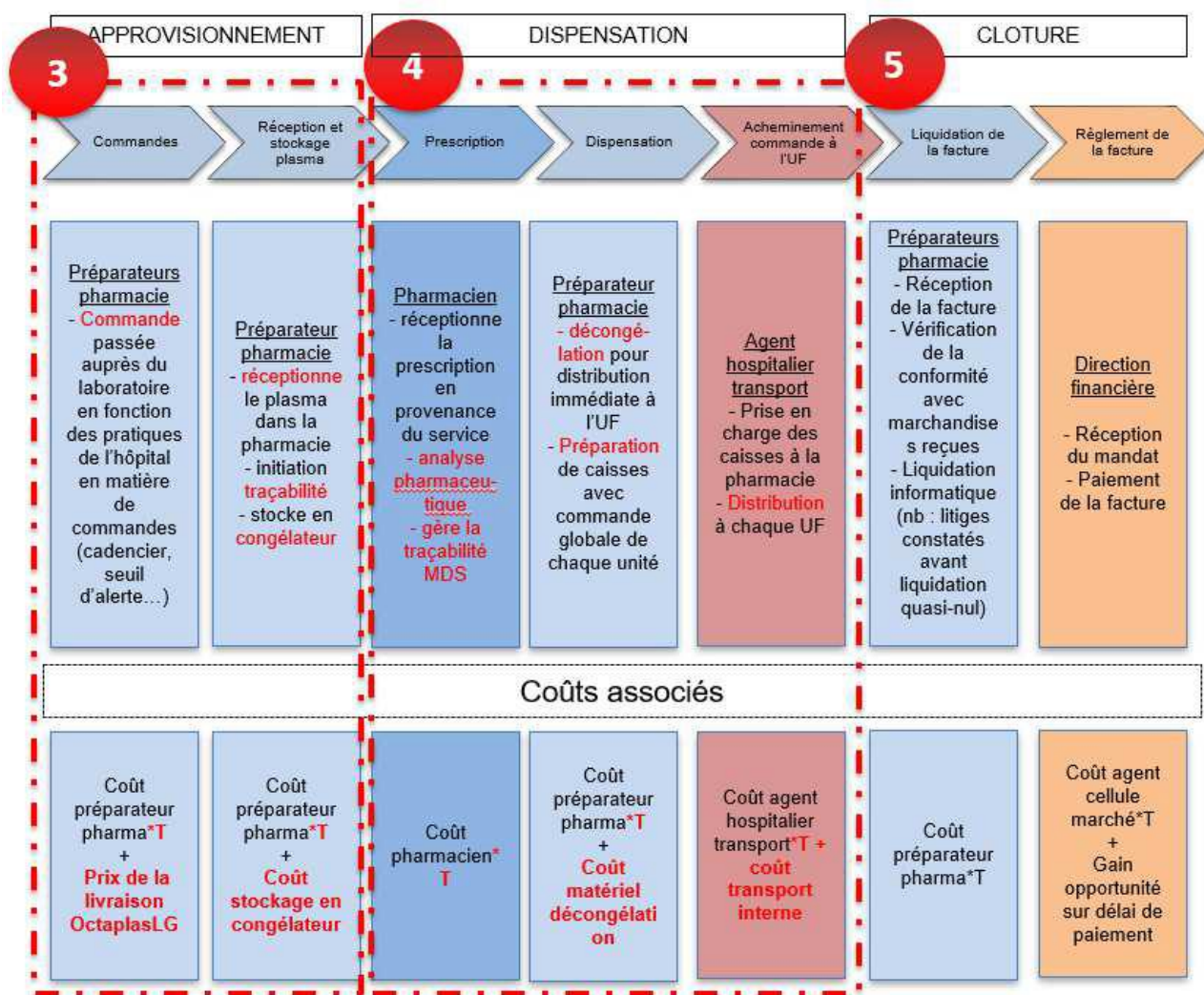
Les processus d'achat, d'approvisionnement et de dispensation de plasma via l'EFS et pour OctaplasLG sont présentés.

PROCESSUS D'ACHAT, D'APPROVISIONNEMENT ET DE DISPENSATION DE PLASMA via L'EFS



**PROCESSUS D' ACHAT, D' APPROVISIONNEMENT ET DE DISPENSATION
DE PLASMA via OctaplasLG**
Marché Public (marché de 2 à 4 ans)





Les différences identifiées par les auteurs entre ces deux processus sont entourées en rouge sur la figure et reportées dans le tableau ci-dessous :

Étapes	Différence entre les deux processus
Procédure d'achat	Une procédure d'achat public pour l'hôpital sera mise en place. Elle n'est pas valorisée par les auteurs , estimant qu'elle n'entraînera pas de surcoût significatif par poche d'OctaplasLG®, considérant qu'il s'agit d'ajouter d'une ligne pour le produit sur l'ensemble d'une procédure de marché qui peut compter jusqu'à un millier de lignes
Formation et rédaction de procédures spécifiques :	La formation n'est pas valorisée par les auteurs , estimant que le temps de formation sera intégré dans le temps déjà consacré à la formation obligatoire : soit lors de la formation initiale, soit lors de la formation continue (DPC).
Approvisionnement	La PUI devra s'équiper en congélateur et décongélateur pour le stockage d'OctaplasLG®, estimé respectivement à 0,15 centimes et 0,366€ par poche. Les auteurs considèrent deux congélateurs et deux décongélateurs par PUI (respectivement 1 947€ HT et 5 495€ HT par pièce),

	amorti sur 5 ans et pour un volume de 6 000 poches par an.
Dispensation	Les surcoûts salariaux engendré par OctaplasLG® sont estimés par les auteurs à 2,07€ par poche (ou 6,22€ par ordonnance) : - Pharmacien et interne (gestion de l'ordonnance émise) : 3 minutes par ordonnance, soit 1,96€ (salaire mensuel moyen estimé à 1 523€ brut) - Interne (gestion de l'ordonnance émise) : 3 minutes, soit 0,57€ (salaire mensuel moyen estimé à 5 218€ brut) - Préparateur en pharmacie (gestion de la prescription) : 14 minutes, soit 3,69€ par ordonnance (salaire mensuel moyen estimé à 2 103€ brut) En moyenne, une ordonnance comporte en moyenne trois poches.

Analyse critique HAS

Le coût différentiel attribué à OctaplasLG® se base sur des hypothèses de deux responsables de PUI, non représentatives de la situation en France. L'évaluation du surcoût par poche repose sur une estimation du temps passé par professionnel de santé et du volume de poches stockés par an. Deux paramètres dépendants des sites hospitaliers et de l'organisation interne des PUI.

Dans l'analyse de l'industriel, la réorganisation des soins est uniquement valorisée par du matériel (congélateur/décongélateur) et du temps humain (préparateurs/internes/pharmaciens), et correspond à un surcoût, de 2,5 € TTC par poche de plasma (hypothèse de 6 000 poches/ an/ centre). Ce coût est potentiellement sous-évalué car il ne valorise pas le temps nécessaire à la procédure d'achats ni celui nécessaire à la formation des pharmaciens à la spécificité du produit OctaplasLG®. Ces résultats ne sont ni robustes ni transposables aux différents établissements hospitaliers, l'incertitude autour de ce paramètre clef n'est pas intégrée dans l'analyse médico-économique.

Annexe 4 – CE, 23 juillet 2014, Société Octapharma France

n°349717

Le Conseil d'État statuant au contentieux (Section du contentieux, 1ère et 6ème sous-sections réunies) sur le rapport de la 1ère sous-section de la Section du contentieux

Séance du 2 juillet 2014 - Lecture du 23 juillet 2014

Vu, avec les pièces qui y sont visées, la décision du 26 octobre 2012 par laquelle le Conseil d'Etat, statuant au contentieux sur la requête enregistrée sous le n° 349717 présentée par la société Octapharma France et tendant à l'annulation, pour excès de pouvoir, de la décision du 20 octobre 2010 du directeur de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles et de sa décision rejetant son recours gracieux, a sursis à statuer jusqu'à ce que la Cour de justice de l'Union européenne se soit prononcée sur les questions suivantes :

1°) Le plasma issu de sang total à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel est-il susceptible de se voir simultanément appliquer les dispositions de la directive du 6 novembre 2001 et de celle du 27 janvier 2003, en ce qui concerne non seulement sa collecte et son contrôle, mais également sa transformation, sa conservation et sa distribution ; à ce titre la règle posée au 2. de l'article 2 de la directive du 6 novembre 2001 peut-elle être interprétée comme conduisant à n'appliquer que la seule réglementation communautaire du médicament à un produit entrant simultanément dans le champ d'une autre réglementation communautaire que dans le cas où cette dernière est moins rigoureuse que celle du médicament ?

2°) Les dispositions du 2. de l'article 4 de la directive du 27 janvier 2003 doivent-elles être interprétées, le cas échéant à la lumière de l'article 168 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, comme permettant le maintien ou l'introduction de dispositions nationales qui, parce qu'elles soumettraient le plasma dans la production duquel intervient un processus industriel à un régime plus strict que celui auxquels sont soumis les médicaments, justifieraient que soit écartée l'application de tout ou partie des dispositions de la directive du 6 novembre 2001, en particulier celles qui subordonnent la commercialisation des médicaments à la seule condition d'obtention préalable d'une autorisation de mise sur le marché et, dans l'affirmative, sous quelles conditions et dans quelle mesure ?

Vu l'arrêt C-512/12 du 13 mars 2014 par lequel la Cour de justice de l'Union européenne s'est prononcée sur ces questions ;

Vu le nouveau mémoire, enregistré le 6 juin 2014, présenté pour la société Octapharma France, qui reprend les conclusions de sa requête et les mêmes moyens ; elle soutient, en outre, que :

- l'annulation de l'acte attaqué ne doit pas être assortie d'un effet différé, la Cour de justice de l'Union européenne ayant écarté la demande d'effet différé présentée devant elle par le Gouvernement français ;
- le risque d'insuffisance d'approvisionnement n'existe pas compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de la commercialisation de plasma SD par la société Octapharma ;
- le produit que la société envisage de commercialiser présente des garanties plus grandes que le plasma SD distribué par l'Etablissement français du sang et mérite, dans l'intérêt de la santé des patients, d'être mis immédiatement sur le marché ;
- un effet différé dans le temps procurerait un avantage concurrentiel à l'Etablissement français du sang ;

Vu le nouveau mémoire en défense, enregistré le 23 juin 2014, présenté par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui reprend les conclusions de son précédent mémoire et les mêmes moyens ; elle soutient, en outre, que :

- la Cour de justice de l'Union européenne n'avait pas à prendre position sur la limitation des effets dans le temps de la décision éventuelle d'annulation, compte tenu des questions préjudicielles transmises par le Conseil d'Etat ;
- le risque de rupture d'approvisionnement est réel, la substitution du plasma SD par d'autres plasmas thérapeutiques ne pouvant être mise en œuvre sans délai par l'Etablissement français du sang et la société requérante n'établissant pas qu'elle a la capacité de commercialiser son produit Octaplas immédiatement et en quantité suffisante pour approvisionner le marché français ;
- la supériorité alléguée de son produit n'est pas scientifiquement prouvée ;
- l'objectif de santé publique qui s'attache à ce que soient différés les effets dans le temps de la décision éventuelle d'annulation doit primer sur les intérêts concurrentiels de la société requérante ;

Vu les nouvelles observations, enregistrées le 27 juin 2014, présentées par le ministre des affaires sociales et de la santé ;

Vu les autres pièces du dossier ;

Vu la note en délibéré, enregistrée le 4 juillet 2014, présentée par le ministre des affaires sociales et de la santé ;

Vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, notamment ses articles 36 et 168 ;

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, modifiée notamment par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 ;

Vu la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 ;

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de justice administrative ;

Après avoir entendu en séance publique :

- le rapport de M. Denis Rapone, conseiller d'Etat,
- les conclusions de M. Alexandre Lallet, rapporteur public ;

La parole ayant été donnée, avant et après les conclusions, à la SCP Delaporte, Briard, Trichet, avocat de la société Octapharma France ;

Sur la légalité de la décision du 20 octobre 2010 :

1. Considérant qu'aux termes de l'article L. 1221-8 du code de la santé publique, dans sa rédaction applicable à la date de la décision attaquée : « Peuvent être préparés à partir du sang ou de ses composants : / 1° Des produits sanguins labiles, comprenant notamment le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine. A l'exception des produits sanguins labiles destinés à des recherches biomédicales, seuls peuvent être distribués ou délivrés à des fins thérapeutiques, les produits sanguins labiles dont la liste et les caractéristiques sont fixées par décision de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis de l'Etablissement français du sang, et publiée au Journal officiel de la République française (...) » ; que, pour l'application de ces dispositions, est intervenue la décision du 20 octobre 2010 par laquelle le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, a fixé la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles ; que cette décision inclut en particulier dans la liste figurant à son annexe I, au point 1.5.1.1, le « plasma frais congelé déleucocyté viro-atténué par solvant-détergent », dit « plasma SD » ;

2. Considérant, ainsi qu'il a été dit au point 6 de la décision du Conseil d'Etat, statuant au contentieux, du 26 octobre 2012, que le plasma, quel que soit son mode de préparation, constitue un « produit sanguin labile » en vertu des dispositions précitées du 1° de l'article L. 1221-8 du code de la santé publique et qu'il résulte des dispositions de cet article ainsi que de l'ensemble des autres dispositions du code de la santé publique régissant les produits sanguins labiles et les médicaments que la qualification de produit sanguin labile est exclusive de la qualification de médicament et emporte l'application d'un régime spécifique prévu aux articles L. 1220-1 et suivants du même code, distinct de celui auquel sont soumis les médicaments en termes de collecte, de préparation, de conservation, de distribution et de délivrance, ainsi que de traçabilité et de signalement des effets indésirables dans le cadre du dispositif d'hémovigilance ; qu'à ce titre, notamment, l'article L. 1222-1 de ce code investit l'Etablissement français du sang du monopole de l'organisation sur le territoire national des activités de collecte du sang, de qualification biologique du don, de préparation et de distribution des produits sanguins labiles ; que les dispositions propres aux produits sanguins labiles excluent ainsi la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché et subordonnent l'importation de tels produits, y compris par l'Etablissement français du sang, à l'autorisation préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3. Considérant, toutefois, qu'en vertu de son article 3, la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, dans sa rédaction issue de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, « ne s'applique pas : (...) / 6) au sang total, au plasma, aux cellules sanguines d'origine humaine, à l'exception du plasma dans la production duquel intervient un processus industriel » ; qu'aux termes de l'article 109 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la directive 2002/98/CE du 27 janvier 2003 : « Pour ce qui est de la collecte et du contrôle du sang humain et du plasma humain, la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE est applicable » ; qu'aux termes de l'article 4, paragraphe 2, de la directive 2002/98/CE : « La présente directive n'empêche pas un État membre de maintenir ou d'introduire sur son territoire des mesures de protection plus strictes, dans le respect des dispositions du traité. / Un État membre peut notamment introduire des exigences s'appliquant aux dons volontaires et non rémunérés, comprenant l'interdiction ou la restriction des importations de sang et de composants sanguins, en vue d'assurer un haut niveau de protection sanitaire (...) » ;

4. Considérant que, dans son arrêt C-512/12 du 13 mars 2014 par lequel elle s'est prononcée sur les questions dont le Conseil d'Etat l'avait saisie à titre préjudiciel, la Cour de justice de l'Union européenne a dit pour droit que la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, et la directive 2002/98/CE du 27 janvier 2003 doivent être interprétées en ce sens que le plasma issu de sang total à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel entre, conformément à l'article 109 de la directive 2001/83/CE, dans le champ d'application de la directive 2002/98/CE, relative au sang humain et aux composants sanguins, en ce qui concerne sa collecte et son contrôle, et dans celui de la directive 2001/83/CE, relative aux médicaments, en ce qui concerne sa transformation, sa conservation et sa distribution, à condition qu'il réponde à la définition de médicament conformément à l'article 1er, point 2, de cette directive ; qu'elle a également dit pour droit que l'article 4, paragraphe 2, de la directive 2002/98/CE, lu à la lumière de l'article 168 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, doit être interprété en ce sens qu'il permet le maintien ou l'introduction de dispositions nationales soumettant le plasma dans la production duquel intervient un processus industriel à un régime plus rigoureux que celui auquel sont soumis les médicaments uniquement en ce qui concerne sa collecte et son contrôle ;

5. Considérant qu'en vertu de la définition donnée par l'article 1er, point 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la directive 2004/27/CE, transposée à l'article L. 5111-1 du code de la santé publique, doit être regardée comme médicament, notamment, « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharma-

cologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical » ; que le plasma frais congelé déleucocyté viro-atténué par solvant-détergent est destiné à être administré à l'homme en vue de restaurer des fonctions physiologiques en exerçant, en particulier, une action pharmacologique ; que, par suite, il constitue un médicament au sens de ces dispositions ;

6. Considérant qu'il suit de là que l'article L. 1221-8 du code de la santé publique ne saurait être interprété, sans méconnaître les objectifs de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments, que comme n'incluant pas dans les produits sanguins labiles dont il détermine le régime le plasma dans la production duquel intervient un processus industriel ; que, par suite, le directeur de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ne pouvait légalement, par la décision attaquée, faire figurer parmi les produits sanguins labiles le plasma frais congelé déleucocyté viro-atténué par solvant-détergent dans la production duquel intervient un processus industriel ; qu'ainsi, la société Octapharma France est fondée à demander l'annulation, dans cette mesure, de la décision du 20 octobre 2011, ainsi que, par voie de conséquence, de la décision du directeur de l'agence rejetant son recours gracieux ;

Sur les conséquences de l'annulation de la décision du 20 octobre 2011 :

7. Considérant que les sociétés qui voudront commercialiser en France un plasma SD dans la production duquel intervient un processus industriel seront soumises à la procédure d'obtention préalable d'une autorisation de mise sur le marché et devront respecter, en vertu des dispositions de l'article L. 5121-11 du code de la santé publique applicable aux médicaments dérivés du sang, dont fait partie le plasma SD, les conditions définies aux articles L. 1221-3 à L. 1221-7 du même code tenant notamment au caractère volontaire, anonyme et gratuit des dons de sang, à la majorité du donneur et au dépistage des maladies transmissibles ; que le plasma SD, en tant que médicament dérivé du sang, sera soumis au dispositif de pharmacovigilance applicable à ces médicaments ; qu'il appartiendra aux établissements de santé d'adapter leur organisation à la coexistence de circuits de délivrance différents selon que les plasmas thérapeutiques ont la qualité de produits sanguins labiles ou de médicaments, en vue de garantir en toutes circonstances la santé des patients qu'ils prennent en charge ; qu'ainsi, en tout état de cause, aucun des motifs invoqués par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et par le ministre des affaires sociales et de la santé n'est de nature à établir l'existence d'un risque pour la santé publique et à justifier, alors qu'est en cause l'application du droit de l'Union européenne, que les effets de la présente décision soient différés à l'égard de la société Octapharma France ou de toute autre société qui voudrait commercialiser en France un plasma SD dans la production duquel intervient un processus industriel ;

8. Considérant, toutefois, qu'il ressort des pièces du dossier que le plasma SD représente actuellement environ le tiers des plasmas thérapeutiques délivrés en France ; que, compte tenu de son statut, fixé par voie législative, l'Etablissement français du sang ne peut légalement, à la date de la présente décision, produire des médicaments ; qu'au regard des contraintes pesant sur la fabrication des autres types de plasmas thérapeutiques, la destruction des stocks et l'impossibilité de fabrication du plasma SD par cet établissement pendant plusieurs mois, alors que la société Octapharma, qui aura l'obligation de commercialiser en France du plasma SD répondant aux conditions éthiques fixées par les articles L. 1221-3 à L. 1221-7 du code de la santé publique, ne sera pas en mesure de compenser à très bref délai cette diminution du plasma thérapeutique disponible, comporteraient des risques importants pour la continuité de l'approvisionnement des patients sur le territoire national ; qu'en outre, la destruction des stocks de plasma SD, au seul motif qu'ils n'ont pas été fabriqués et ne peuvent être distribués sous le régime juridique des médicaments, serait de nature à ébranler durablement la confiance des donneurs et à déstabiliser profondément le système national de collecte du sang, reposant sur la gratuité du don ; qu'une telle situation serait contraire à l'objectif du droit de l'Union européenne de maintenir un niveau élevé de protection de la santé humaine ; qu'ainsi, eu égard à l'intérêt général qui s'attache de manière impérieuse à prévenir toute situation de rupture d'approvisionnement en plasma thérapeutique, il y a lieu, à titre exceptionnel, de dire, par des motifs qui sont le soutien nécessaire de son dispositif, que la pré-

sente décision ne fait pas obstacle à la poursuite de la fabrication et de la distribution du plasma SD par l'Etablissement français du sang, sous le régime des produits sanguins labiles, pendant le délai strictement nécessaire à l'adoption des textes permettant la poursuite de cette fabrication et de cette distribution sous le régime des médicaments ; qu'en dépit de la nécessité d'adopter des dispositions législatives, ce délai doit être évalué, compte tenu de l'intérêt qui s'attache à l'adoption de ces mesures en urgence pour assurer la mise en conformité complète du droit français avec le droit de l'Union européenne et de la date à laquelle la Cour de justice de l'Union européenne a rendu son arrêt, comme courant jusqu'au 31 janvier 2015 ;

Sur les conclusions à fin d'injonction :

9. Considérant que la présente décision n'appelle aucune mesure d'exécution ; que, par suite, les conclusions à fin d'injonction présentées par la société Octapharma France doivent être rejetées ;

Sur les conclusions présentées au titre des dispositions de l'article L. 761-1 du code de justice administrative :

10. Considérant qu'il y a lieu, dans les circonstances de l'espèce, de mettre à la charge de l'Etat la somme de 5 000 euros à verser à la société Octapharma France, au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative ;

D E C I D E :

Article 1er : La décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 20 octobre 2010, en tant que, au point 1.5.1.1. de son annexe I, elle n'exclut pas le plasma frais congelé déleucocyté viro-inactivé par solvant-détergent dans la préparation duquel est intervenu un processus industriel, et la décision rejetant le recours gracieux de la société Octapharma France sont annulées. Cette annulation comporte les effets énoncés aux points 7 et 8 de la présente décision.

Article 2 : L'Etat versera à la société Octapharma France une somme de 5 000 euros au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative.

Article 3 : La présente décision sera notifiée à la société Octapharma France, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et à la ministre des affaires sociales et de la santé

Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 11 août 2016.

PARTIE I

Certaines informations fournies actuellement dans le dossier de l'évaluation économique ne sont pas suffisantes pour évaluer l'efficience et l'impact budgétaire d'OctaplasLG®. La question suivante constitue un prérequis à l'analyse de la conformité des évaluations économiques proposées.

•

- 1) Le produit OctaplasLG® est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie de par son statut de médicament dérivé du sang impactant l'organisation du système de soins et des pratiques professionnelles. Dans le dossier soumis, le seul impact revendiqué d'OctaplasLG® (sur l'organisation des soins/ pratiques professionnelles) n'a pas été pris en compte. **Il est donc attendu que les analyses coût-efficacité et d'impact budgétaire intègrent une quantification des coûts associés à la mise à disposition de chacune des options comparées et que le différentiel soit évalué à partir de cette quantification, et ce d'autant que l'écart d'efficacité est extrêmement faible. Plus particulièrement pour OctaplasLG®, et à titre d'exemple non exhaustif, il est attendu une quantification de l'impact pour les PUI en termes d'acquisition de matériel (congélateur / décongélateur, etc), ainsi que la formation nécessaire aux pharmaciens pour le stockage, la délivrance, la traçabilité, etc.**

**Si une nouvelle analyse médico-économique tenant compte de cet élément peut être proposée auprès de la CEESP, la liste des questions faisant l'objet de la Partie II devra également être prise en considération. Dans ce cas seulement, l'envoi d'une version du rapport technique et du modèle Excel mis à jour est indispensable.
Dans le cas contraire, il est inutile de répondre aux questions de la Partie II.**

PARTIE II

Les questions en gras doivent être traitées en priorité.

Questions concernant l'analyse coût-efficacité

Présentation du rapport et analyses

- 1) Pour plus de clarté, il est attendu :
 - a. Une analyse de référence intégrant uniquement les complications immédiates (les TRALI, allergies et TACO), i.e. présentation de la structure du modèle utilisé, des données d'entrées et des résultats correspondants.
 - b. Une analyse en scénario intégrant tous les événements : complications immédiates (TRALI, allergies, TACO) et les complications à long terme. Dans cette analyse, une explication plus détaillée des modèles de Markov utilisés est attendue.
 - c. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes complètes sont nécessaires pour l'analyse de référence d'une part, et l'analyse en scénario d'autre part.

Choix structurants

Horizon temporel

- 2) **Il est attendu que l'horizon temporel choisi soit cohérent avec l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus. Un horizon temporel à 1 an ne serait-il pas suffisant ?**

Explication de la question : la justification d'un horizon temporel de 50 ans est discutable au regard de l'effet d'OctaplasLG® revendiqué en analyse de référence. Les auteurs précisent dans le rapport technique que « la plupart des différences de probabilité (d'événements concernant des complications) n'entraînant pas de conséquence à long terme, la majeure part du différentiel concerne la première année. Il est donc pertinent d'étudier des horizons temporels plus courts. »

Taux d'actualisation

- 3) Pour les scénarios avec un horizon temporel au-delà de 30 ans, le guide de la HAS recommande un taux de 4 %, puis 2 % au-delà de 30 ans.

Modélisation

Type de modèle

- 4) Pourriez-vous préciser le modèle de Markov retenu dans la modélisation de l'hépatite C et justifier les discordances avec les modèles publiés et présentés dans le rapport technique (UK, Canada, EU) ?

Sources de données

- 5) Les estimations d'EIR entre OctaplasLG® et ses comparateurs sont issues de deux sources de données différentes : respectivement PSUR et hémovigilance. Pourriez-vous discuter la comparabilité des deux sources de données et l'impact potentiel sur l'estimation des fréquences utilisées dans le modèle (plus de recul et d'exposition pour l'hémovigilance) ?

Données d'utilité

- 6) Détailler la méthodologie utilisée dans les modèles déjà publiés pour estimer les désutilités des complications à court et à long terme et qui est également utilisée dans le dossier soumis (caractéristiques de la population et comparabilité avec la population simulée, estimation et valorisation des utilités) ?
- 7) Pouvez-vous justifier d'avoir retenu en analyse de référence une analyse de type coût-utilité sachant :
- a. qu'il n'existe pas d'études de qualité de vie spécifique des personnes traitées par plasma thérapeutique ?
 - b. et qu'il s'agit (pour les complications à court terme notamment) d'événements aigus et non chroniques, dont on peut penser que l'impact sur la qualité de vie, notamment si on retient un horizon temporel très court, n'a finalement que peu de sens ?

Données de coûts

- 8) Il est attendu que les coûts des interventions soient introduits dans la modélisation en PPTTC et non en PFHT. Une modification est souhaitée.
- 9) Pouvez-vous discuter le fait d'avoir retenu le coût d'acquisition des plasmas alors que celui-ci est inclus dans les prestations hospitalières ?
- 10) Pourquoi utiliser un prix identique pour OctaplasLG® et ses comparateurs alors qu'un ASMR III est revendiqué ? Si cette simulation n'est pas celle attendue en vie réelle, une modification est attendue.
- 11) Veuillez discuter de la représentativité des coûts d'événements indésirables dans la population transfusionnelle par rapport à la sélection de ces événements comme diagnostic principal (la répartition des GHM est-elle représentative des patients transfusés) ?

Explication de la question : par exemple pour les allergies, est-ce que le fait de conserver les GHM de niveau 4 n'introduit pas de surcoût pour les stratégies comparées. En effet, comme précisé dans le rapport hémovigilance 2014 ANSM, 76 % des allergies sont de grade 1 (non sévère).

- 12) Le coût des décès sans complication (i.e. mortalité générale) est calculé sur la base d'une consultation en médecine générale. Pouvez-vous justifier / documenter l'utilisation de cette méthode, dans d'autres analyses médico-économiques par exemple.

- 13) Pourriez-vous expliciter vos calculs relatifs aux coûts des décès pour événements indésirables en milieu hospitalier et modifier l'analyse de référence si jugé pertinent ?

Explication de la question : la prise en compte du coût des décès suite à un évènement indésirable semble entrainer un double comptage en faveur d'OctaplasLG®. (ex : pour un patient décédant suite à une allergie, deux coûts sont appliqués i.e. 3006,63€ pour l'hospitalisation et 3859,47 € pour le décès).

- 14) Pourriez-vous intégrer dans l'analyse une simulation incluant un volume différent d'un multiple de 200 ml (pour tous les plasmas) prenant en compte la non-standardisation des plasmas de l'EFS.

Explication de la question : la standardisation des poches d'OctaplasLG® peut entrainer une augmentation du volume unitaire prescrit par patient (pour 250 mL prescrit, 2 unités d'OctaplasLG® utilisées contre 1 unité de PFC de 250 mL).

Analyses de sensibilité

- 15) Pouvez-vous réaliser une analyse en scénario qui n'intègre pas de TRALI dans l'analyse de référence (et fournir les analyses de sensibilité correspondantes).

Analyse de sensibilité probabiliste

- 16) Préciser toutes les valeurs et distributions testées en analyse de sensibilité probabiliste et la justification de l'inclusion des paramètres dans cette analyse (ex : la méthode concernant le nombre de poche n'est pas décrite).

Questions concernant l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse de l'impact budgétaire

- 1) Pouvez-vous justifier la source des données de vente utilisées pour définir les parts de marché dans le scénario en l'absence d'OctaplasLG® (tableau 8) ?
- 2) Pouvez-vous justifier le choix des prises de part de marché d'OctaplasLG® (par exemple sur la base de données existantes dans les pays européens dans lesquels OctaplasLG est déjà commercialisé) et en particulier l'effet plafond à 38 % en année 4 et 5 ?
- 3) Pourriez-vous tester des taux de pénétration plus rapides pour OctaplasLG® (50, 75 et 100 % atteints en année 5) ?
- 4) Pourriez-vous expliquer le fait que la prise de parts de marché d'OctaplasLG® se fasse essentiellement au détriment du plasma PFC-IA ?
- 5) Données de coûts : les questions relatives aux coûts du modèle d'efficience s'appliquent également à l'analyse d'impact budgétaire (dans une perspective assurance maladie obligatoire).

- 6) Pouvez-vous présenter les résultats en désagrégeant les coûts : coûts des plasmas, coût des complications (en distinguant les coûts des complications à court terme et long terme) ?

Analyses de sensibilité

- 7) Pouvez-vous mieux documenter le choix des bornes pour faire varier le volume moyen de poche des PFC de l'EFS ?
- 8) L'analyse de sensibilité déterministe faisant varier le volume de poche moyen des PFC-Se et PFC-IA indépendamment de celui d'OctaplasLG® n'est pas acceptable. Pourriez-vous intégrer une simulation incluant un volume différent d'un multiple de 200 ml (pour tous les plasmas) prenant en compte la non-standardisation des plasmas de l'EFS.

Explication de la question : la standardisation des poches d'OctaplasLG® peut entraîner une augmentation du volume unitaire prescrit par patient (pour 250 mL prescrit 2 unités d'OctaplasLG® utilisées contre 1 unité de PFC de 250 mL).

- 9) Pourriez-vous expliciter le rationnel de l'analyse en scénario associant un prix de 80€ pour les PFC-Se associé à un volume de poche de 280 mL (p.90 rapport de l'impact budgétaire).

Explication de la question : le JO du 24/12/2015 accorde un tarif supplémentaire de 25.03€ par tranche supplémentaire de 50 mL et non de 80 mL.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr