



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

UrgoStart (pansement TLC-NOSF)

Ulcère veineux de la jambe

URGO

Date de validation par la CEESP : 13 novembre 2018

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	4
1.1.	Sur le contexte.....	4
1.2.	Sur l'analyse d'impact budgétaire	4
1.2.1.	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	4
1.2.2.	En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	4
1.3.	Conclusion de la commission.....	5
1.4.	Données complémentaires attendues.....	5
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	7
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'impact budgétaire	9
5.	Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'impact budgétaire	15
5.1.	Objectif.....	15
5.2.	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	15
5.3.	Méthode et hypothèses	18
5.4.	Mesure et valorisation des coûts.....	22
5.5.	Validation	24
5.6.	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	25
5.7.	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	27
5.8.	Conclusion de la HAS.....	30
6.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	31
	Documents support de l'analyse critique	35
	Bibliographie	35

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

L'évaluation de l'impact budgétaire, présentée par le laboratoire Urgo, soutient une demande de renouvellement d'inscription des pansements de la gamme UrgoStart (UrgoStart Interface et UrgoStart Border) (pansement TLC-NOSF) sur la liste des spécialités remboursables (LPRR), pour la population des patients adultes ayant un ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).

L'industriel revendique dans cette indication un service rendu (SR) suffisant et une amélioration du service rendu (ASR) IV.

Cette gamme de pansements est déjà commercialisée pour cette indication à un prix de 6,66€ par pansement Urgostart (conditionnement 12x13 cm, boîte de 16), aux prix de 5,997€ et 6,017€ par pansement Urgostart Interface (conditionnement 12x13 cm, boîtes de 16 et 10) et aux prix de 6,49€ et 6,512€ pour le pansement Urgostart Border (conditionnement 13x13 cm, boîtes de 16 et 10). Le taux de remboursement est de 60% dans la prise en charge de l'ulcère veineux de jambe. Une demande d'extension d'indication a été déposée en parallèle dans l'ulcère du pied diabétique, qui a obtenu un ASA III à la même date.

L'industriel revendique une réévaluation des tarifs de remboursement, dans l'objectif de proposer un prix unique commun aux deux indications, quel que soit le type de présentation du pansement. Le prix revendiqué est de ■■■ € pour un pansement de 12x13 cm.

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé par l'industriel à ■■■■ d'euros, toutes indications confondues, après deux années de commercialisation.

1.2. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de la gamme de pansements UrgoStart est acceptable, bien qu'elle soulève sept réserves importantes concernant :

- l'estimation fragile de la population cible et portant sur un périmètre est plus large que celui retenu au remboursement (stade de bourgeonnement) ;
- l'estimation du coût moyen d'une trajectoire-patient sur 1000 simulations au lieu des trajectoires-patients simulées ;
- la prise en compte dans le calcul des coûts moyens estimés pour les années 2 à 4 de patients qui ne présentent pas d'UVJ ouvert traités au cours de l'année ;
- le manque de fiabilité des estimations des probabilités de transition ;
- l'absence de validation des simulations produites par le modèle d'impact budgétaire ;
- l'absence de discussion des résultats produits par les analyses de sensibilité, alors que certains semblent incohérents.

1.2.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Selon les hypothèses retenues par l'industriel en termes de parts de marché, la population rejointe de la gamme UrgoStart dans l'indication ulcère veineux de la jambe serait de ■■■■ patients sur 4 ans, soit ■■■% de la population cible.

L'impact budgétaire est à interpréter au regard de la différence testée entre les scénarios évalués : le prix des pansements TLC-NOSF varie entre les scénarios.

L'impact budgétaire de l'augmentation du prix du produit est attendu, selon les hypothèses de l'industriel, ne pas avoir d'effet sur les volumes de ventes. L'augmentation du prix est attendu avoir un impact de [REDACTED] € sur 4 ans pour l'assurance maladie considérant la population rejointe.

Ce résultat est à interpréter avec précaution considérant la prise en compte dans le calcul des coûts moyens estimés pour les années 2 à 4 de patients qui ne présentent pas d'UVJ ouvert traités au cours de l'année et du manque de fiabilité des estimations des probabilités de transition.

En outre, l'absence de validation des simulations produites par le modèle d'impact budgétaire et de discussion des résultats produits par les analyses de sensibilité, alors que certains semblent incohérents, ne permettent pas d'assurer la robustesse de cette estimation.

1.3. Conclusion de la commission

Une augmentation de [REDACTED]% du prix de la gamme de pansement UrgoStart est revendiquée, alors qu'aucune nouvelle donnée n'a été apportée dans cette dernière indication.

Une telle augmentation du prix conduirait, selon l'industriel, à un impact budgétaire pour l'assurance maladie obligatoire de [REDACTED] M€ sur 4 ans, sous l'hypothèse de parts de marché prévisionnelles faibles (augmentation de [REDACTED]% à [REDACTED]% en 4 ans). A ce chiffre, s'ajoute l'impact sur le reste à charge, non estimé par l'industriel, puisque 40% de cette hausse de prix sera supportée par les patients.

Par ailleurs, cette estimation est à considérer avec d'extrêmes précautions, en raison du nombre de réserves méthodologiques émises générant une incertitude importante. La CEESP conclut au caractère exploratoire de l'estimation présentée par l'industriel.

Enfin, l'impact budgétaire global sur les deux indications ne peut être évalué, en raison des réserves majeures émises dans l'indication de l'ulcère du pied diabétique.

2. 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 : synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimation très fragile de la population cible et périmètre plus large que la population définie au remboursement (stade de bourgeonnement).		+	
Méthode d'estimation de l'impact budgétaire			
Coût moyen d'une trajectoire-patient estimé à tort sur 1000 simulations, alors qu'il aurait dû être estimé sur le nombre de trajectoires-patients simulées (1000 patients initiaux+ nouveaux patients entrés).		+	
Prise en compte dans le calcul des coûts moyens estimés pour les années 2 à 4 de patients qui ne présentent pas d'UVJ ouvert traités au cours de l'année (application de coûts nuls) alors que la population cible annuelle est définie sur des patients traités pour un UVJ .		+	
Manque de fiabilité des estimations des probabilités de transition (sources non validées, choix de la fonction paramétrique pour l'extrapolation de la cicatrisation non conforme).		+	
Absence de validation des simulations produites par le modèle d'impact budgétaire, notamment les durées de traitement.		+	
Estimation des coûts			
Non discussion de la variabilité des prix des pansements neutres pour justifier la représentabilité du prix UrgoTul.	-		
Non justification du choix de fixer le prix actuel de la gamme UrgoStart au prix maximal de la gamme (5,99€ - 6,66€).	-		
Présentation insuffisantes de la méthode de valorisation des coûts.	-		
Non justification de l'hypothèse de parts de marché indépendantes du prix des pansements TLC-NOSF.	-		
Analyse de l'incertitude			
Absence de discussion des résultats produits par les analyses de sensibilité, alors que certains semblent incohérents.		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	Gamme de pansement UrgoStart (pansement TLC NOSF) : UrgoStart / UrgoStart Interface / UrgoStart Border
Laboratoire	Urgo
Domaine thérapeutique	Traitement des plaies
Motif de l'examen	Renouvellement d'indication
Listes concernées	Liste des produits remboursables (LPRR)
Indication marquage CE	Traitement local des plaies chroniques peu exsudatives à exsudatives
Indication revendiquée au remboursement	Traitement de l'ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).
SR revendiqué	Suffisant
ASR revendiquée	IV
Statut particulier	Aucun
Marquage CE	UrgoStart 18/02/2009 ; UrgoStart interface 21/08/2006 ; UrgoStratBorder 08/04/2014 Commercialisation en ville en 2008 pour UrgoStart, en septembre 2015 pour UrgoStart interface et UrgoStart Border.
Prix revendiqué	Coût par pansement : ■■■€ TTC par pansement (prix moyen Allemagne et Pays-Bas)
Historique du remboursement	France : Remboursement au taux de 60% dans l'ulcère veineux de la jambe. Prix par pansement compris entre 6,00€ et 6,66€ selon la présentation (conditionnement 12x13 cm ou 13x13 cm). Allemagne et Pays-Bas : commercialisation avec remboursement dans les 2 indications). Italie, Royaume-Uni, Espagne : commercialisation avec remboursement uniquement dans l'ulcère veineux de la jambe.
Estimations (industriel) - Population cible - Montant remboursable - CA annuel	 - 500 000 patients avec un UVJ - ■■■■€TTC, toutes indications en 2 ^e année de commercialisation

SR : service rendu ; ASR : amélioration du service rendu ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe;; TTC : toutes taxes comprises

3.1. Contexte clinique

Demande	Description (source industrielle)
Pathologie concernée	Les ulcères veineux de la jambe touchent généralement les personnes âgées, souffrant de plusieurs maladies sous-jacentes, en particulier le diabète ou l'insuffisance cardiaque. Les femmes en souffrent plus souvent que les hommes. La cause principale est généralement une insuffisance veineuse.
Population concernée	Patients adultes atteints d'un ulcère veineux de la jambe.
Prise en charge thérapeutique	La stratégie de prise en charge de ces patients à prédominance veineuse repose sur la compression. Le traitement local s'appuie sur une préparation adéquate du lit de la plaie afin de d'assurer d'une détersion de la lésion. La détersion est considérée comme un préalable au bourgeonnement et au démarrage du processus cicatriciel.
Produit évalué	La matrice TLC-NOSF est une matrice lipido-colloïde non occlusive contenant un mélange de CarboxyMéthylCellulose dispersée dans un réseau lipophile et de polymères, associée au NOSF. Le NOSF (Nano Oligo Saccharide Factor) est un composé qui inhibe les Métallo Protéases Matricielles (MMPs) présentes en excès dans les plaies chroniques et qui sont responsables de retards de cicatrisation. L'environnement colloïdal de contact permet la non-adhérence du pansement à la plaie (retrait indolore, environnement humide favorable à la cicatrisation, espace-ment des renouvellements de pansements). Cette matrice est utilisée dans une gamme de trois pansements. - Urgostart : pansement avec compresse absorbante (gestion des plaies exsudatives). - UrgoStart Border : version adhésive du pansement UrgoStart. - UrgoStart Interface : version non absorbante du pansement UrgoStart. L'industriel considère ces trois pansements comme équivalents sur les critères techniques, biologiques et cliniques.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{re} intention dans l'indication en substitution aux pansements neutres.

3.2. Essais cliniques en cours

L'industriel déclare ne pas avoir d'essais en cours sur cette gamme de pansements dans cette indication ou dans toute autre indication.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'impact budgétaire

Contexte : demande de renouvellement d'inscription d'indication des pansements de la gamme UrgoStart (pansement TLC-NOSF) sur la liste des spécialités remboursables (LPRR), pour la population des patients adultes ayant un ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).. L'industriel revendique un SR important et une ASR IV.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP								
Objectif									
L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'incidence financière sur le budget de l'assurance maladie obligatoire de la diffusion et du remboursement de la gamme de pansements UrgoStart (pansements TLC-NOSF) dans la prise en charge de l'ulcère de jambe d'origine veineuse en France.	Considérant l'augmentation du prix de la gamme UrgoStart revendiquée par l'industriel, l'objectif de l'AIB a été reformulé par le SEESP lors de l'échange technique. L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'impact budgétaire de l'augmentation du prix revendiqué dans l'ulcère veineux de la jambe (domaine plus large que l'indication de remboursement, restreinte aux ulcères en phase de bourgeonnement).								
Choix structurants									
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire (AMO et patient en AS)	Conforme								
Horizon temporel : 4 ans (2018 – 2021)	Conforme								
Actualisation : Aucune	Conforme								
Estimation de la population cible La population cible considérée correspond aux patients de 70 ans et plus avec un ulcère veineux de la jambe (UVJ) traité. L'industriel estime que 500 000 patients de plus de 70 ans souffrent d'un UVJ en 2017 et que 88,1% seront traités. L'évolution de la population cible pour 2018 à 2021 est fondée sur l'évolution de la population des plus de 70 ans entre 2017 et 2021 (INSEE), soit un accroissement absolu annuel de 235 127 pers.	La population cible n'est pas définie sur l'indication admise au remboursement, qui spécifie que la plaie est à un stade de bourgeonnement (début de la cicatrisation). La restriction aux patients de plus de 70 ans n'est pas suffisamment justifiée et la part que représentent les + de 70 ans dans la population traitée n'est pas spécifiée. L'estimation de la prévalence population cible est fragile : - Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisantes, en particulier pour estimer la proportion d'UVJ en phase de bourgeonnement. - L'estimation de la population de patients avec un UVJ en 2017 est une valeur approximative. - Le nombre de patients traités (SNIIRAM, 2012) n'a été actualisé à 2017.								
<table><tr><td>2018</td><td>2019</td><td>2020</td><td>2021</td></tr><tr><td>452 306</td><td>457 980</td><td>466 652</td><td>486 047</td></tr></table>	2018	2019	2020	2021	452 306	457 980	466 652	486 047	
2018	2019	2020	2021						
452 306	457 980	466 652	486 047						
Scénarios comparés Scénario de référence : parts de marché actuelles (traitements neutres / TLC-NOSF) et prix actuel des TLC-NOSF (6,66€) Scénario évalué : parts de marché actuelles (traitements neutres / TLC-NOSF), et augmentation du prix des TLC-NOSF (xx€).	Conforme								

Evaluation déposée par l'industriel**Parts de marché**

Hypothèse : l'augmentation du prix des TLC-NOSF n'a pas d'impact sur les parts de marché.

Scénarios	2018	2019	2020	2021
XXX	X%	X%	XX%	XX%
XXX	X%	X%	XX%	XX%

Analyse critique SEESP

L'hypothèse selon laquelle les parts de marché sont indépendantes du prix des pansements TLC-NOSF est insuffisamment discutée. Il serait surprenant qu'une augmentation de XXX % du prix n'ait pas d'impact sur les ventes, d'autant que le taux de remboursement est de 60%.

Population rejointe

	2018	2019	2020	2021	Cumul
Population cible	451 987	463 341	474 694	486 047	1 876 069
XXX	X%	X%	XX%	XX%	XXXXX
XXX	X%	X%	XX%	XX%	XXXXX

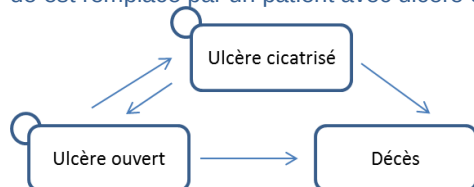
Méthodologie**Méthode générale**

Etape 1 : Estimation des coûts moyens pour chaque année considérée, à partir d'un modèle de microsimulation de Markov à trois états (ulcère ouvert, ulcère cicatrisé et décès).

Etape 2 : Evaluation des coûts totaux sur la population cible pour chaque année considérée, en multipliant l'effectif par les coûts moyens pondérés des parts de marché.

Evaluation déposée par l'industriel**Modélisation des coûts moyens (étape 1)**

Simulation d'une cohorte initiale de 1000 patients, ouverte (chaque patient décédé est remplacé par un patient avec ulcère ouvert au cycle suivant).

**Estimation des probabilités de transition**

- Cicatrisation : données de l'essai Challenge (réduction de la plaie $\geq 40\%$ à S8 : 39,4% pour les TLC et 65,6% pour les TLC-NOSF), converties en % de cicatrisation complète à S24 via des valeurs prédictives fondées sur l'étude de Gerland 20XX.
L'extrapolation de ces données après S24 par une fonction paramétrique de Gompertz.
- Récidive : taux de récurrence avec contention issus de Nelson 2007 ; taux de récurrence sans contention estimée en appliquant un risque relatif de 2,58. 60% de patients avec une contention préventive (hypothèse).
- Décès : mortalité générale en fonction de l'âge et du sexe (INSEE).

	TLC-NOSF		Neutre	
	Ouvert	Cicatrisé	Ouvert	Cicatrisé
Ouvert	0,889	0,111	0,936	0,064
Cicatrisé	0,012	0,988	0,012	0,988

Validation

Aucune validation

Analyse critique SEESP**Modélisation**

- 1) S'agissant d'une cohorte ouverte, les 1000 simulations permettent de simuler un nombre plus important de trajectoires-patient puisque chaque patient de la cohorte est remplacé par un nouveau patient. L'effectif à considérer pour estimer le coût moyen annuel d'une trajectoire-patient devrait être le nombre de trajectoires-patients simulées (1000 patients initiaux+ nouveaux patients entrés) et non le nombre de simulations..
- 2) L'estimation du coût annuel moyen simulé dépend de la fiabilité de la distribution des durées de traitement simulées sur un an. Or, la distribution des durées simulées de prise en charge n'a pas été présentée par l'industriel et leur crédibilité n'a pas été discutée.
- 3) Les coûts moyens estimés pour les années 2 à 4 intègrent une proportion de patients qui ne présentent pas d'UVJ ouvert traité au cours de l'année (application de coûts nuls), alors que la population cible est définie sur des patients traités.

Probabilités de transition

- 1) Les probabilités de cicatrisation mensuelles reposent sur des hypothèses fortes et non validées.
 - Le caractère prédictif d'une réduction de la plaie à 4 semaines est considéré équivalent à celui d'une réduction à 8 semaines, sans justification ni discussion de cette hypothèse.
 - La méthodologie de sélection du modèle paramétrique de Gompertz n'est pas conforme aux recommandations standards.
- 2) La probabilité de récurrence
 - La source utilisée n'a pas été présentée (Nelson 2007) et aucune analyse critique n'a été réalisée.
 - La source du risque relatif appliqué en cas de non contention n'est pas rapportée.
 - Le choix d'une hypothèse haute de 60% de patients avec une contention préventive n'est pas suffisamment justifié, et son l'impact n'est pas testé en analyse de sensibilité.

Aucune analyse de validation n'a été réalisée, en particulier sur les durées de prise en charge.

Le SEESP a procédé à quelques analyses exploratoires limitées au scénario 1.

Sur 4 ans, 57,2% des patients simulés restent les 4 années dans l'état ulcère non cicatrisé, soit une durée moyenne de traitement de 33 mois pour ulcère veineux de la jambe au stade de bourgeonnement.

Sur la 1^{re} année, les coûts moyens de traitement sont estimés sur des durées moyennes de traitement de 9,41 mois, avec 64% des patients traités sur 12 mois.

Valorisation des coûts (coûts unitaires)**Ulcère ouvert**

- Pansements (10/mois) : UrgoStart (6,66€ versus XX€), Urgotul (3,04€).

La méthode est insuffisamment présentée.

Plusieurs justifications ne reposent que sur l'avis d'un expert, sans plus de détail (non conforme).

Evaluation déposée par l'industriel

- Contention curative (10/mois) : 16,64€
- Soins infirmiers (10/mois) : 15,45€ (AMl4+déplacement)
- Consultation médicale : 1/mois (25€)

Ulcère cicatrisé

- Contention préventive (0,17/mois) : 42,03€

Analyse critique SEESP

Les déplacements infirmiers ne sont pas correctement valorisés (pas de frais kilométrique).

- L'hypothèse d'un taux de remboursement de 60% pour tous les patients (absence d'ALD) n'est pas discutée.
- Non discussion de la variabilité des prix des pansements neutres pour justifier la représentabilité du prix UrgoTul. Cela pourrait avoir une incidence sur l'estimation de l'impact budgétaire si des différences de prix existent entre ces produits..
- Non justification du choix de fixer le prix actuel de la gamme UrgoStart au prix maximal de la gamme (5,99€ - 6,66€), ce qui est susceptible de sous-estimer l'impact budgétaire de la hausse revendiquée du prix.

Analyse de l'incertitude

Paramètres testés :

- Parts de marché par pansement et par année (+/- 30%)
- Taux de compression préventive (+/- 30%)
- Fréquence de changement du pansement (1/jours)
- Âge (+/- 10%), ratio homme/femme
- Prix unitaires : pansements (+/- 30%), compression
- Coûts mensuels : consultation, soins infirmiers
- Probabilités de transition : récurrence (+/- 30%), cicatrisation

En raison de la variation stochastique induite par la simulation MCMC, les analyses de sensibilité réalisées sont difficiles à interpréter.

Il est noté que le scénario testant l'allongement de la durée de cicatrisation n'a pas été fait. En particulier, l'impact d'un raccourcissement de la durée de cicatrisation pour prendre en compte un processus de cicatrisation déjà engagé (stade de bourgeonnement).

La cohérence des résultats des analyses de sensibilité n'a pas été discutée (p.ex. réduction de l'impact budgétaire induite par une augmentation de la fréquence de changement des pansements).

Annexe 3 - Synthèse des résultats

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques de l'industriel.

Population totale : 222 425 patients ayant initié un traitement par ocrelizumab sur 4 ans.

L'impact budgétaire (IB) de l'augmentation du prix de ■■■ % des pansements TLC-NOSF dans l'UVJ est estimé à 128,61M€ pour l'assurance maladie qui prend en charge ■■ % des coûts d'acquisition.

Impact budgétaire

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Cumul à 4 ans
Population cible	451 987	463 341	474 694	486 047	1 876 069
Population rejointe	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Coût total avant augmentation du prix	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Coût total après augmentation du prix	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
IB total en €	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'impact budgétaire

Concernant cette indication, aucune analyse coût-résultat n'a été transmise pour évaluation de l'efficacité dans la prise en charge.

5.1. Objectif

Les laboratoires URGO demandent le renouvellement de l'inscription sous nom de marque des pansements de la gamme UrgoStart dans l'ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel).

Selon l'industriel, l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'incidence financière sur le budget de l'assurance maladie obligatoire de la diffusion et du remboursement de la gamme de pansements UrgoStart (pansements TLC-NOSF) dans la prise en charge de l'ulcère veineux de la jambe (UVJ).

Analyse HAS

Suite à l'extension revendiquée dans l'ulcère du pied diabétique, le prix revendiqué pour la gamme UrgoStart est de **xx** € pour un pansement de 12x13 cm. Cette gamme de pansements est actuellement commercialisée à un prix de 6,66€ par pansement Urgostart (conditionnement 12x13 cm, boîte de 16), aux prix de 5,997€ et 6,017€ par pansement Urgostart Interface (conditionnement 12x13 cm, boîtes de 16 et 10) et aux prix de 6,49€ et 6,512€ pour le pansement Urgostart Border (conditionnement 13x13 cm, boîtes de 16 et 10).

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'impact budgétaire d'une diffusion du produit et de l'augmentation du prix revendiqué dans l'ulcère veineux de la jambe (domaine plus large que l'indication de remboursement, restreinte aux ulcères en phase de bourgeonnement).

5.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

La perspective adoptée est celle de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO).

L'horizon temporel retenu est de 4 ans (2018-2021).

Analyse HAS

La perspective et l'horizon temporel sont adaptés.

► Population d'analyse et population cible

La population cible, estimée par l'industriel, correspond aux patients de plus de 70 ans traités pour un ulcère veineux de la jambe.

Les paramètres permettant d'estimer la population cible sur la période 2018-2019 sont calculé en prenant l'année 2017 comme de référence.

- L'industriel estime que 500 000 patients de plus de 70 ans souffrent d'un UVJ (valeur retenue comme cohérente avec les données issues de la littérature) et les données SNIIRAM indiquent que 440 634 patients sont traités, soit un taux de patients traités estimé à 88,1%.
- Selon les prévisions de l'INSEE, la population des 70 ans augmentera de 9 125 510 à 10 066 017 personnes entre 2017 et 2021, soit un accroissement absolu annuel de 235 127 personnes.

Les projections de la population cible sur les années 2018-2021 sont estimées à partir de cette année de référence, sur la base des prévisions de la population générale INSEE de 70 ans et plus.

Tableau 4. Evolution de la population cible sur 4 ans

Population	Année de référence	Méthode	2018	2019	2020	2021
Population ≥ 70 ans	9 125 510	+235 127 pers./an	9 360 637	9 595 764	9 830 890	10 066 017
Croissance pop ≥ 70 ans		Pop (n+1)/Pop(n)	1,0257	1,0251	1,0245	1,0239
Patients UVJ	500 000	x (croissance pop ≥ 70 ans)	512 883	525 766	538 649	551 532
Patients UVJ traités	440 634	x (88,1%)	452 306	457 980	466 652	486 047

Analyse HAS

La population d'analyse n'est pas définie de manière aussi précise que l'indication, qui spécifie que la plaie doit être à un stade de bourgeonnement (début de la phase de cicatrisation).

L'estimation de la population cible est limitée aux plus de 70 ans, et ne prend pas en compte la phase de bourgeonnement. Elle n'est donc pas cohérente avec l'indication du produit.

- L'estimation de la population de patients avec un UVJ en 2017 (année de référence) est une valeur approximative. Selon une étude citée par la Société française de phlébologie, la prévalence de l'ulcère ouvert dans la population générale serait de 0,1% et celle de l'ulcère cicatrisé serait de 0,6%. Cependant, la prévalence croît avec l'âge.

- L'estimation du taux de patients traités repose sur des données SNIIRAM de 2012, alors qu'elles sont rapportées à la population UVJ estimée pour 2017. Aucun taux d'évolution n'a été appliqué entre 2012 et 2017.

En 2014, la Société française de phlébologie reconnaissait la difficulté d'étudier l'épidémiologie des UVJ et, en juillet 2018, la CNEDIMTS indiquait dans son avis que les données épidémiologiques disponibles sont insuffisantes pour estimer la population cible de ces pansements dans cette indication. L'estimation de la population cible est donc fragile. Ce point n'a pas été suffisamment discuté par l'industriel.

Les analyses de sensibilité sur ce paramètre devront être prises en compte dans l'interprétation des résultats.

La population cible sur 4 ans est présentée en fonction du sexe. Ce choix de distinguer la population aurait dû être argumenté au regard de son impact attendu sur les résultats. Il est noté que le sex ratio retenu et sa source ne sont pas présentés.

► Scénarios comparés

L'AIB compare deux scénarios : la situation de référence correspond à la situation actuelle (prix unitaire actuel du produit de 6,66€) et la situation évaluée correspond à une situation dans laquelle le prix est révisé (augmentation revendiquée par l'industriel de ■■■€).

Il n'est pas attendu de variation des parts de marché des pansements modernes neutres (sans NOSF) et avec TLC-NOSF suite à une augmentation du prix des pansements.

L'industriel a pris comme référence de pansement neutre un pansement Urgo sans la composante NOSF.

Analyse HAS

Les scénarios sont clairement définis et le choix de la situation de référence est adapté.

Le choix d'associer les pansements neutres modernes aux pansements Urgo sans NOSF dans le cadre de l'AIB aurait dû être davantage justifié. La simplification de ne considérer qu'une seule alternative regroupant l'ensemble des pan-

sements neutres modernes disponibles sur le marché pourrait avoir une incidence sur l'estimation de l'impact budgétaire selon les différences de prix existant entre ces produits. Ce point aurait dû être discuté par l'industriel.

5.3. Méthode et hypothèses

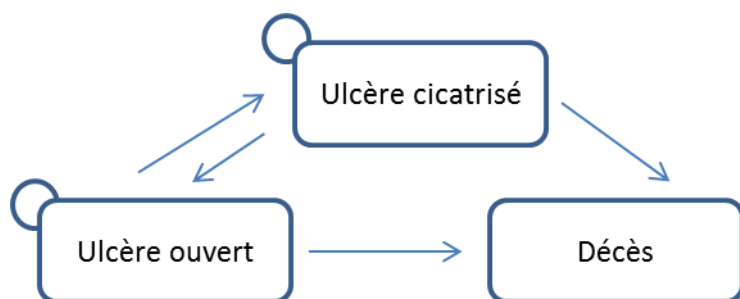
► Description générale

La méthode comprend 2 étapes : (1) l'estimation des coûts moyens individuels pour chacune des années considérées de l'année 1 à l'année 4 ; (2) l'estimation budgétaire sur la population cible prévalente en intégrant les parts de marché.

Etape 1 : Estimation des coûts de prise en charge pour un patient pour chaque année considérée

La première étape est l'estimation du coût moyen pour chaque année considérée, à partir d'un modèle de microsimulation de Markov à trois états (ulcère ouvert, ulcère cicatrisé et décès).

Figure 1 : Représentation du modèle de microsimulation de Markov



L'estimation du coût moyen repose sur la simulation d'une cohorte ouverte de patients entrés dans l'état ulcère ouvert. Au cours du temps, ils peuvent cicatriser, récidiver ou décéder. Les trajectoires sont définies en fonction des taux de succès des interventions comparées (cicatrisation de l'ulcère) issus des résultats d'efficacité clinique de l'étude Challenge (2012). Les cycles sont d'un mois (4 semaines).

La cohorte est ouverte, au sens où les patients qui décèdent sont remplacés par de nouveaux patients entrant (ulcère ouvert) au cycle suivant, ce qui permettrait de prendre en compte des anciennetés différentes de traitement dans l'estimation des coûts moyens.

Etape 2 : Evaluation des coûts totaux sur la population pour chaque année considérée

Les coûts moyens pour chaque année sont simplement estimés en multipliant les coûts par patients ci-dessus par la population cible pondérée des parts de marché.

Analyse HAS

Premièrement, il est indiqué que les coûts moyens sont estimés sur la base de 1000 trajectoires individuelles. Dans la mesure où la cohorte est ouverte, son effectif sur l'année est supérieur aux 1000 patients initiaux. L'estimation des coûts moyens doit prendre en compte les « nouveaux patients » au dénominateur. L'industriel ne précise pas si c'est bien le cas. L'impact attendu est peu important car le taux de décès est faible.

Deuxièmement, dans ce modèle, l'estimation du coût annuel moyen simulé dépend de la fiabilité de la distribution des durées de traitement simulées sur un an.

Or, la distribution des durées simulées de prise en charge n'a pas été présentée par l'industriel et leur crédibilité n'a pas été discutée.

Troisièmement, un manque de cohérence est identifié entre la population de l'étape 1 (estimation des coûts individuels moyens) et la population de l'étape 2 (estimation de l'impact budgétaire).

- Les coûts estimés pour l'année 1 correspondent à des patients présentant un UVJ ouvert en début de période, suivis sur une année, et à des nouveaux patients avec UVJ ouvert « entrés » au cours de l'année 1. La population simulée est donc cohérente avec la population d'intérêt de l'impact budgétaire, à savoir des patients traités pour UVJ ouvert.
- Les coûts estimés pour l'année 2, en revanche, correspondent à des patients ayant eu un UVJ ouvert l'année précédente (dont 70% sont cicatrisés en début de période 2 mais peuvent récidiver, et 30% sont non cicatrisés) et à des nouveaux patients avec UVJ ouvert « entrés » au cours de l'année 2.
- De fait, les coûts moyens estimés pour l'année 2 intègrent une proportion de patients qui ne présentent pas d'UVJ ouvert et qui ne sont donc pas traités au cours de l'année. Ce raisonnement s'applique également à l'estimation des coûts moyens des années 3 et 4.

A partir des simulations fournies par l'industriel (gTraj_Indiv (2)), le SEESP a estimé que les coûts moyens pour l'année 2 sont estimés en intégrant 657/1000 patients qui restent dans l'état ulcère cicatrisé.

► Estimation des probabilités de transition

Les probabilités de transitions ont été estimées à partir de l'essai clinique Challenge (2011) pour les probabilités associées à la cicatrisation et de la publication de Nelson et al. 2007 pour celles associées à la récurrence.

Probabilités de cicatrisation

L'essai Challenge est un essai randomisé, ayant inclus 187 patients entre mars 2009 et juillet 2010, comparant un pansement TLCNOSF (n = 93) à un pansement TLC (n = 94).

A l'inclusion, la surface de la plaie devait être comprise entre 5 et 50 cm², avec une ancienneté comprise entre 6 et 36 mois malgré un traitement approprié. L'indice de pression brachiale à la cheville devait être compris entre 0.8 et 1.3 et au moins 50% de l'ulcère devait être couvert tissu de granulation sans signe de nécrose ou de tissu dévitalisé.

L'essai Challenge avait pour critère de résultat un taux de réduction de la surface de la plaie d'au moins 40% à 8 semaines et non la cicatrisation complète de l'ulcère. A 8 semaines, ce taux était de 39,4% pour les pansements neutres et 65,6% pour les pansements TLC-NOSF.

Le passage du taux de réduction de la plaie d'au moins 40% aux probabilités de transition appliquées dans le modèle se fonde sur les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) du critère intermédiaire de Gelfand (VPP 0,74 et VPN 0,60), estimant le caractère prédictif d'un taux de réduction de la plaie à 4 semaines sur la cicatrisation à 24 semaines (n=11 472 patients et 25 406 ulcères). Ces valeurs prédictives ont été directement utilisées pour le pansement UrgoTul, et une correction a été appliquée pour le pansement UrgoStart afin de tenir compte de la différence des taux de cicatrisation entre les deux produits.

Pour le produit évalué, la VPP et la VPN utilisées sont respectivement de 0,81 et 0,49. Pour les pansements neutres, elles sont égales à 0,60 et 0,74 respectivement.

Tableau 1 :

	UrgoTul	UrgoStart
Taux de réduction de 40% de la plaie à S8	(Essai Challenge) 39,36%	(Essai Challenge) 65,59%
VPP et VPN (de S4 à S24).	(Etude Gerland) VPP=0,60 VPN=0,74	(Valeur de Gerland corrigée de la prévalence) VPP=0,81 VPN=0,49
Taux de cicatrisation à 24 semaines	$0,3936 \times 0,60 + (1-0,3936) \times (1-0,74)$ 39,394%	$0,6559 \times 0,81 + (1-0,6559) \times (1-0,49)$ 70,68%
Probabilité de transition mensuelle	0,064	0,111

Pour modéliser le processus de cicatrisation de l'UVJ, une fonction de Gompertz est appliquée. Ce choix est justifié par l'industriel par l'absence d'autres fonctions compatibles avec le processus de cicatrisation.

Probabilités de récurrence

La probabilité de récurrence dépend du port de la contention.

La probabilité de récurrence avec contention est issue d'une étude de Nelson 2007 (probabilité de récurrence à 60 mois de 35,6%, estimée sur 298 patients).

La probabilité de récurrence sans contention est estimée en appliquant un risque relatif de 2,58.

Le pourcentage de patients ayant une contention est fixé par hypothèse à 60%, à partir des études observationnelles recensées par l'industriel qui montrent que le port de la contention préventive varie entre 18,7% et 57,7%.

La probabilité mensuelle de récurrence est de 0,0119.

Probabilités de décès

Dans le modèle, la mortalité générale en fonction de l'âge et du sexe est prise en compte (données INSEE). Aucune majoration n'est considérée relativement à chacun des états du modèle.

*Matrice de transition***Tableau 2. Matrices de transition**

UrgoStart				UrgoTul			
	Ouvert	Cicatrisé	Décès		Ouvert	Cicatrisé	Décès
Ouvert	0,889	0,111	0,000	Ouvert	0,936	0,064	0,000
Cicatrisé	0,012	0,988	0,000	Cicatrisé	0,012	0,988	0,000
Décès	0,000	0,000	1	Décès	0,000	0,000	1

Analyse HAS

Concernant l'estimation des probabilités de cicatrisation mensuelles, elles doivent être interprétées avec précaution. Ces estimations reposent sur des hypothèses fortes et non validées.

- Le caractère prédictif d'une réduction de la plaie à 4 semaines est considéré équivalent à celui d'une réduction identique de la plaie à 8 semaines.
- La méthodologie de sélection du modèle paramétrique de Gompertz n'est pas conforme aux recommandations standards. La production d'analyses de sensibilité testant les modèles paramétriques disponibles n'est pas adaptée pour la sélection des modèles. Elle ne vise qu'à mesurer l'impact de la sélection sur le résultat de l'évaluation.

Concernant la probabilité de récurrence :

- Aucune analyse critique de l'étude source (Nelson 2007) n'a été présentée et l'étude n'a pas été transmise à la HAS.
- La source du risque relatif appliqué en cas de non contention n'est pas rapportée.
- le choix d'une hypothèse haute de 60% de patients avec une contention préventive n'est pas suffisamment justifié, et son impact aurait dû être testé en analyse de sensibilité.

► Parts de marché

La répartition des parts de marché entre les pansements modernes neutres (sans NOSF) et les pansements TLC-NOSF est identique dans les 2 scénarios (avec ou sans révision du prix).

Tableau 3 : Parts de marché des pansements

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
Pansements TLC-NOSF				
Pansements neutres				

La population rejointe pour chacun des deux traitements est estimée en pondérant la population cible par les parts de marché.

Tableau 4 : Population rejointe

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Cumul
Population cible	451 987	463 341	474 694	486 047	1 876 069
TLC-NOSF	■	■	■	■	■
neutres	■	■	■	■	■

Analyse HAS

L'hypothèse selon laquelle les parts de marché sont indépendantes du prix du produit aurait dû être davantage discutée (ex. modalité de prise en charge du produit, reste à charge). Il serait surprenant qu'une augmentation de **xxxx**% du prix n'ait pas d'impact sur les ventes. Cette hypothèse est cependant conservatrice.

5.4. Mesure et valorisation des coûts

Les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts directs pris en charge par l'assurance maladie : acquisition des traitements, administration, suivi et prévention des récives.

Hypothèses nécessaires au calcul des coûts

Les coûts de prise en charge de l'ulcère sont supposés stables sur la durée du traitement et indépendant de son ancienneté ou du fait qu'il s'agisse d'un 1^{er} épisode ou d'une récive. Selon l'industriel, cette hypothèse a été confirmée par des experts cliniciens.

Aucun coût associé à des complications n'a été estimé. Selon l'industriel, les complications des ulcères veineux sont rares et se limitent au risque d'infection. Cette éventuelle complication aurait un impact négligeable sur les coûts (pas d'hospitalisation, traitements peu coûteux).

La perspective AMO est considéré avec un taux de remboursement de 60%, à l'exception du taux de 70% appliqué aux consultations médicales.

Tableau 5 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Sources
Acquisition			
UrgoStart	Fréquence de changement : 10/mois (délais de 3 jours entre 2 pansements)	■ € (■ € AMO)	Prix revendiqué
		6,66€ (3,99€ AMO*)	Prix unitaires : BDM
UrgoTul		3,04€ (1,82€ AMO)	Fréquence : Challenge
Compression curative	Fréquence de changement : 10/mois Bande utilisée pour un mois	16,84€ (10,10€ AMO)	Fréquence : idem pansement Prix : LPP
Administration			

Ressource	Volume/fréquence	Coûts uni- taires	Sources
Soins infirmiers	Acte AMI4 : 10/mois	15,45€ (9,27 AMO)	NGAP AMI : 3,15€ Forfait déplacement : 2,50€ Indemnité km : 0,35€/km
Suivi			
Visite médicale	Fréquence 1 /mois	25,00€ (16,50€ AMO)	Tarifs conventionnels 2017
compression préventive	Fréquence : 0,17/mois 60% des patients avec un ulcère cicatrisé	42,03€ (25,22€ AMO)	LPP 2016 (Venoflex Kokoon)

*Non présenté par l'industriel

Tableau 6. Coûts mensuels par poste de coût selon la stratégie

	UrgoTul	Urgostart Scénario 1*	UrgoStart Scénario 2
Analyse de référence			
Point de vue du système de Soins			
Pansement	30,40 €	■ €	■ €
Compression préventive	4,20 €	4,20 €	4,20 €
Compression curative	168,37 €	168,37 €	168,37 €
Recours au médecin	25,00 €	25,00 €	25,00 €
Soins infirmiers	154,50 €	154,50 €	154,50 €
Total	382,47 €	412,73€	562,07 €
Point de vue de l'Assurance-Maladie			
Pansement	18,24 €	■ €	■ €
Compression préventive	2,52 €	2,52 €	2,52 €
Compression curative	101,02 €	101,02 €	101,02 €
Recours au médecin	16,50 €	16,50 €	16,50 €
Soins infirmiers	92,70 €	92,70 €	92,70 €
Total	230,98 €	252,64€	338,74 €

*Non présenté par l'industriel

Analyse HAS

La méthode telle que présentée dans le rapport technique n'est pas suffisamment détaillée :

- l'industriel justifie de la cohérence des hypothèses par l'avis d'experts sans plus de détail sur le mode de recueil de cet avis ;
- aucun kilométrage n'est appliqué pour estimer les coûts de déplacement pour les soins infirmiers ;
- l'analyse de référence à changer après l'échange technique avec la prise en compte d'Urgo à son prix actuel. La façon dont cela a été modélisé n'est

mentionner nulle part et cela n'apparaît pas non plus clairement dans le modèle Excel ;

- l'industriel fait référence au dossier de 2012 pour justifier le choix de ne pas prendre en compte la détersion, les arguments ayant conduit à ce choix auraient dû être présentés clairement dans ce dossier. La détersion est un soin qui intervient avant la phase de bourgeonnement, l'exclusion de ce coût est donc valide.

Les coûts annuels par postes de coûts selon les différents pansements disponibles et leur prix sur les 4 années de simulation (résultats de la modélisation) ne sont pas disponibles.

5.5. Validation

Analyse HAS

Aucune analyse de validation n'a été réalisée.

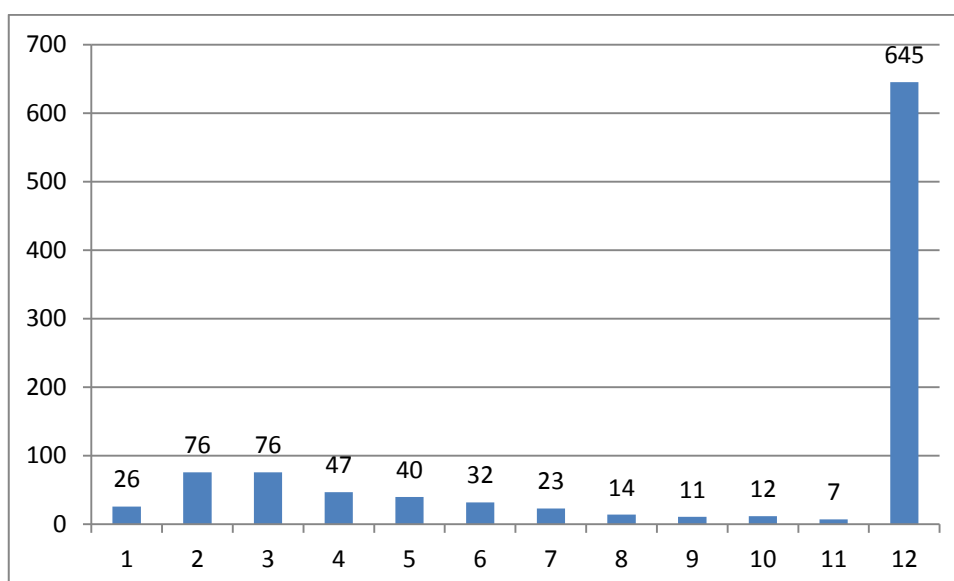
Une validation des durées de prise en charge aurait dû être réalisée. A défaut, si aucune donnée en vie réelle ne permettait de faire cette validation, une discussion sur la crédibilité des sorties du modèle aurait dû être présentée, étayée par des avis d'experts recueillis selon une méthodologie rigoureuse.

Le SEESP a procédé à quelques analyses exploratoires limitées au bras UrgoTul.

Dans le bras UrgoTul, 57,2% des patients simulés vont rester les 4 années dans l'état ulcère non cicatrisé. Le modèle simule une durée moyenne de traitement de 33 mois pour ulcère veineux de la jambe.

La 1^{re} année, les coûts moyens de traitement sont estimés sur des durées moyennes de traitement de 9,41 mois, avec 64% des patients traités sur 12 mois.

Figure 1 : distribution des durées de traitement simulées pour le bras UrgoTul la 1^{re} année.



5.6. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

L'augmentation du prix d'UrgoStart, va uniquement modifier le coût moyen de traitement de l'état ulcère ouvert.

Tableau 7 : Coût moyen de prise en charge d'un patient dans l'état Ulcère Ouvert en fonction du prix du pansement UrgoStart

	Ancien prix	Prix revendiqué	Différentiel
2018	██████████	██████████	██████████
2019	██████████	██████████	██████████
2020	██████████	██████████	██████████
2021	██████████	██████████	██████████

L'impact budgétaire de l'augmentation du prix d'UrgoStart, tel que revendiqué par l'industriel, représenterait ████████ M€ (Tableau 8).

Tableau 8. Résultats en termes d'impact budgétaire par scénario (perspective assurance maladie obligatoire)

	Coûts annuels/population traitée	2018	2019	2020	2021	Cumul
SCENARIO 1	UrgoTul					
	TLC-NOSF, ancien prix					
	<i>Total Scénario 1</i>					
SCENARIO 2	UrgoTul					
	TLC-NOSF, prix revendu					
	<i>Total scénario 2</i>					
Impact budgétaire						

Analyse HAS

Les résultats de l'impact budgétaire n'ont pas été clairement présentés puisque le rapport technique n'a pas été mis à jour. Dans les réponses, ils ne sont pas repris de façon détaillée.

5.7. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Les analyses de sensibilité réalisées dans l'AIB sont des analyses déterministes, prennent en considération les paramètres de coûts, les probabilités transitions et les caractéristiques de la population (% femme, âge).

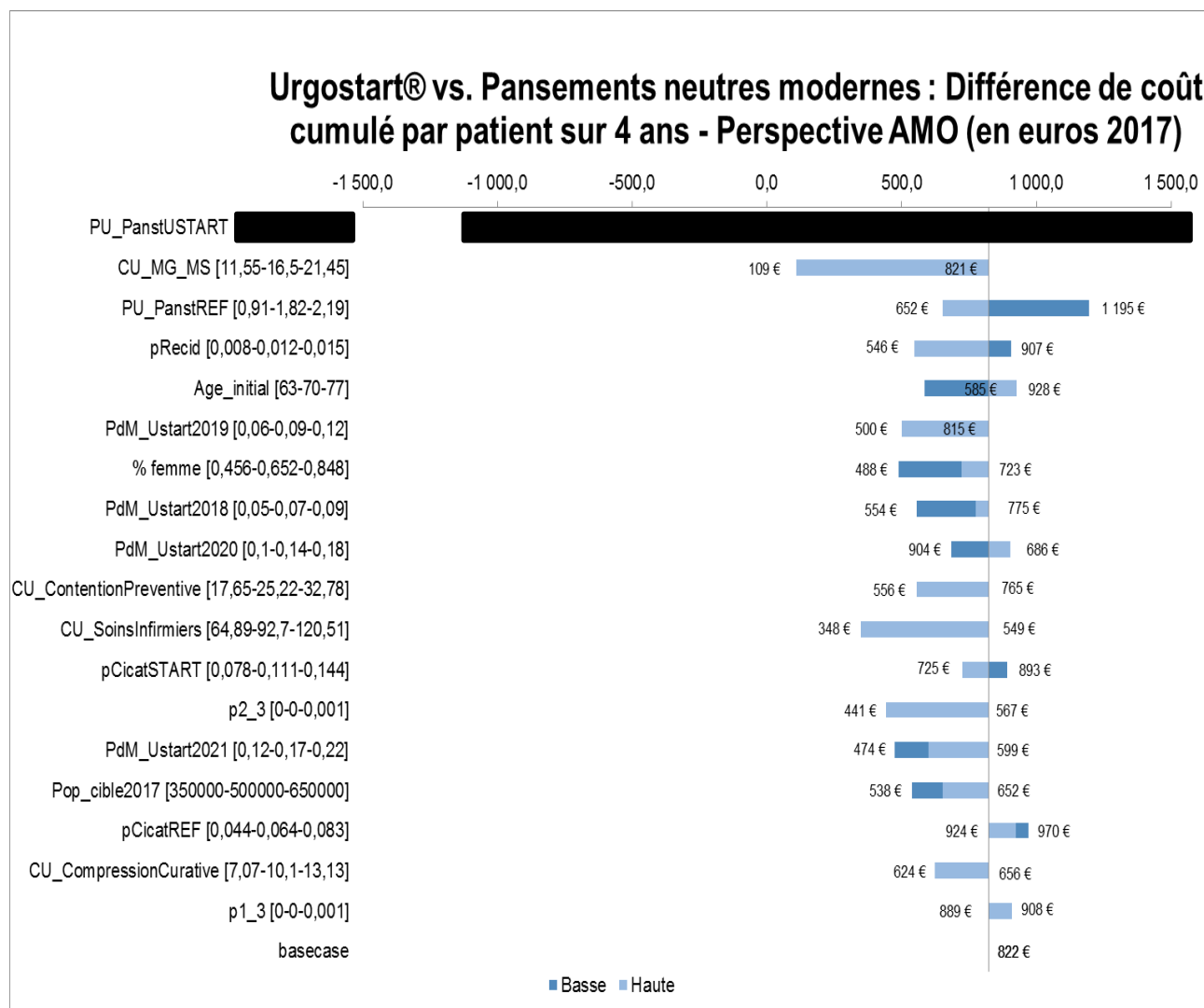
Pour tous les paramètres, des variations arbitraires de +/-30% ont été appliquées, excepté pour l'âge où la variation testée était de +/-10%. Un scénario testant l'impact d'une fréquence augmentée pour les changements de pansements a également été testée (quotidien au lieu de tous les 3 jours).

basecase			
Age_initial	70	63	77
% femme	65,2%	45,6%	84,8%
Pop_cible2017	500 000	350 000	650 000
PdM_Ustart2018	0,0700	0,0490	0,0910
PdM_Ustart2019	0,0900	0,0630	0,1170
PdM_Ustart2020	0,1400	0,0980	0,1820
PdM_Ustart2021	0,1700	0,1190	0,2210
CU_ContentionPreventive	25,22 €	17,65 €	32,78 €
CU_CompressionCurative	10,10 €	7,07 €	13,13 €
CU_MG_MS	16,50 €	11,55 €	21,45 €
CU_SoinsInfirmiers	92,70	64,89	120,51
PU_PanstREF	1,82 €	0,91 €	2,19 €
PU_PanstUSTART			
pCicatSTART	0,111	0,078	0,144
pCicatREF	0,064	0,044	0,083
pRecid	0,012	0,008	0,015
p1_3	-	-	0,001
p2_3	-	-	0,001

Tableau 9. Paramètres testés en analyses de sensibilité

Paramètre Valeur de référence : 128,61 M€	Impact budgétaire cumulé à 4 ans		Pourcentage de variation par rapport à l'analyse de référence	
	Borne inférieure	Borne supérieure	Borne inférieure	Borne supérieure
Age initial	129,23 M€	137,36 M€	0%	7%
PdM UrgoStart	100,56 M€	142,56 M€	-22%	+11%
Taux de compression	89,53 M€	86,75 M€	-30%	-33%
Taux de récurrence	120,31 M€	114,60 M€	-9%	-6%
Fréquence de changement du pansement (quotidien)	114,60 M€		-11%	

Figure 2. Diagramme de Tornado



L'industriel explique que les résultats des scénarios présentés ne varient pas toujours autour de l'AIB de l'analyse de référence du fait de la variation stochastique induite par la simulation MCMC (le résultat de l'AR peut ainsi lui-même varier), c'est pourquoi le % de variation de l'AIB par rapport à l'analyse de référence peut ne pas correspondre à des résultats attendus.

Analyse HAS

Le choix des variations testées de +/-30% n'est pas justifié. Il aurait été intéressant que l'industriel indique si cette variation est plus large que les IC à 95% pour les différents paramètres testés.

L'industriel ne précise pas si la variation de prix testée pour le comparateur est suffisante pour couvrir la variabilité des prix des pansements disponibles sur le marché.

Les résultats des analyses de sensibilités sont très surprenants pour certains paramètres alors que seul le prix du pansement est modifié entre les deux scénarios (p.ex. l'impact d'une variation du taux de contention, prix pansement Urgo-Tul, prix de la contention...). De même, l'analyse de sensibilité indique qu'une augmentation de la fréquence du changement des pansements réduirait l'impact

budgétaire, ce qui n'est pas cohérent avec l'augmentation du prix des pansements entre les deux scénarios comparés. Aucune interprétation ou discussion des résultats des analyses de sensibilité n'est proposée.

Il est noté que le scénario testant l'allongement de la durée de cicatrisation n'a pas été fait. Dans ce cas particulier, il aurait été pertinent de tester l'impact d'un raccourcissement de la durée de cicatrisation afin de prendre en compte un processus de cicatrisation déjà engagé (stade de bourgeonnement).

5.8. Conclusion de la HAS

L'évaluation déposée par l'industriel souffre de nombreuses limites méthodologiques importantes.

En premier lieu, l'estimation de la population cible est très fragile eu égard aux données disponibles et ne correspond à l'indication inscrite au remboursement (plaies en phase de bourgeonnement, c'est-à-dire à des patients dont la cicatrisation a déjà commencé). Aucune analyse de sensibilité n'a été présentée sur la population cible.

En second lieu, la fiabilité de l'estimation du coût moyen par trajectoire, sur laquelle repose le calcul de l'impact budgétaire, est remise en question par le SEESP en raison : (1) de la fragilité des probabilités de transition introduites dans le modèle, (2) de l'introduction dans le calcul des coûts de trajectoires sans traitement pour les années 2 à 4 alors que la population cible annuelle est définie sur des patients traités ; (3) du calcul de la moyenne sur les simulations et non sur les trajectoires.

Enfin, l'absence d'une phase de validation est un élément préjudiciable au dossier. Les résultats des analyses de sensibilité ont été présentés sans discussion, alors que certains sont contre-intuitifs.

L'ensemble de ces éléments ne permettent pas d'accepter les résultats présentés par l'industriel avec un niveau de confiance suffisant. Ils sont à considérer à titre exploratoire.

6. Annexe 6 – 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.

QUESTIONS COMMUNES AUX DEUX DOSSIERS D'AIB

1. Pouvez-vous expliquer comment vous estimez le chiffre de 20% de parts de marché supposées sur 2021 pour les deux indications (cf. prévision des ventes, note économique) alors que les parts de marché sont respectivement de 47% dans l'UPD et 17% dans l'UVJ ?
2. Pouvez-vous vérifier la formule de conversion en taux équivalent qui ne correspond pas aux formules usuelles ?
Formule utilisée : $=1 - (1-E44)^{(1/6)}$
Formule usuelle : $(1+E44)^{(1/6)} - 1$
3. Une confusion est possible concernant l'estimation des populations, eu égard aux définitions retenues par la HAS de la population cible et de la population rejointe. Aussi, pouvez-vous utiliser les termes selon les définitions de la HAS ?
 - Population cible : estimation du nombre de patients susceptibles de recevoir UrgoStart ou son comparateur.
 - Population rejointe à n années : estimation à l'année n du nombre de patients traités par UrgoStart.
4. Pouvez-vous expliciter et confirmer la méthode d'estimation du taux de croissance de la population cible (au sens HAS, tel que défini ci-dessus).

Explication (fondée sur l'exemple de l'UPD) : Il est surprenant de voir que la population cible augmente chaque année du même nombre d'individu (1311). Cette augmentation constante implique que le taux de croissance de la population cible décroît dans le temps. Il est attendu que ce choix et sa pertinence clinique soient discutés.

	2017	2018	2019	2020	2020
Nombre de personnes 64 ans + traitées pour UPD-NI	78 750	80 061	81 372	82 683	83 994
Différence (taux de croissance)		1 311 (+1,66%)	1 311 (+1,64%)	1 311 (+1,61%)	1 311 (+1,58%)

Population et parts de marché

1. Pourquoi la population des 70 ans et plus est estimée pour la même année 2021 à 10 066 017 (cellule F19 feuille 2.Taille marché) et à 9 705 274 (cellule H25 feuille 2.Taille marché) ?
2. Discuter la crédibilité de la différence entre le taux de prévalence des UVJ chez les plus de 70 ans (5,5%, calcul URGO) et le taux de prévalence des UVJ chez les plus de 65 ans (2,15%, HAS 2006).
3. Justifier l'âge à l'entrée du modèle de 70 ans. Disposez-vous de données permettant de décrire les patients traités pour un UVJ en vie réelle ?

4. Pouvez-vous préciser quelle est la prise en charge actuelle de ces patients et la place actuelle des pansements TLC NOSF en France (% de part de marché au prix actuel du pansement avec son taux de remboursement) ? Merci de discuter des parts de marché envisagées dans l'AIB par rapport à ces éléments et, éventuellement, de l'impact attendu de l'augmentation du prix sur les parts de marché.

Scénarios comparés

5. **Les scénarios comparés doivent être revus afin d'être en cohérence avec les recommandations du guide HAS dans le cas d'une réinscription, dont l'objectif est d'estimer l'impact budgétaire d'une diffusion du produit et de l'augmentation du prix revendiqué.**

Explication : Le guide HAS précise que les options comparées doivent être adaptées au cas d'une procédure de réinscription (cf. note de bas de page, p.25) :

- *le scénario de référence correspond à la prise en charge actuelle, incluant les interventions concurrentes et l'intervention étudiée, au prix obtenu lors de la primo-inscription ;*
- *le scénario étudié correspond à la prise en charge attendue, incluant les interventions concurrentes et l'intervention étudiée, au prix revendiqué pour la réinscription et en tenant compte le cas échéant de la modification des parts de marché suite à la modification des prix.*

Données d'efficacité

6. Détailler les données d'efficacité clinique utilisées pour documenter le modèle (essai Challenge 2012 et essai REALITY) ainsi que la méthodologie des essais. La représentativité de la population incluse doit être discutée puisque les données d'efficacité vont conditionner les durées des patients dans le modèle (précocité des plaies, infections, etc.).

Structure du modèle

7. Justifier la durée du cycle retenu (1 mois) par rapport à l'évaluation continue de la plaie.

Explication : après le premier mois de traitement, une durée de 1 mois semble longue pour refléter le processus d'évaluation continu de la plaie par les infirmières. Merci de discuter l'impact attendu sur les résultats (conservateur ou non) et de prendre en compte, si cela est pertinent, une correction d'un demi-cycle dans le modèle.

8. Pouvez-vous confirmer que le modèle de Markov a pour seul objet l'estimation des coûts moyens pour 1 patient sur la 1^{re}, 2^e, 3^e et 4^e années de traitement et que l'impact budgétaire est ensuite estimé selon l'approche décrite plus haut dans le cadre du modèle des UPD (simple multiplication des coûts moyens par patient par la population cible prévalente pondérée des parts de marché) ?
9. **Pouvez-vous valider les sorties du modèle par rapport à l'incidence annuelle ?** Une analyse en scénario peut être proposée en transformant l'état 3 en état décès et en suivant l'approche décrite question 7 du modèle UPD.
10. **Il est attendu que le rapport technique soit mis à jour afin de présenter de manière claire le processus de modélisation, en particulier concernant l'état 3.**
 - Représenter le modèle de Markov selon le diagramme standard et non comme un arbre de décision. Définir précisément les états. Expliciter les différentes possibilités de transition pour chaque état (récidive, cicatrisation, décès, autre).
 - A quoi correspond la situation d'échec évoquée dans le rapport technique p.19 ? Même question sur les lignes de traitement évoquées même page.

- Comment sont intégrées les récurrences (cf. les 2 colonnes p(S) et p(E) dans la feuille modeleIndN pour la variable pREC).
11. Dans le module fonction du modèle, à quoi correspondent les lignes d'appel de la fonction correspond à l'autre traitement ?
 Call START_OUT(X, pUCstart, Alea_pUC, pREC, Alea_pREC, pSstart, Alea_pS)
 Call REF_OUT(X, pUCref, Alea_pUC, pREC, Alea_pREC, pSref, Alea_pS)
 12. Dans le module fonction du modèle, pouvez-vous indiquer à quoi correspond la fonction OUT, dans la mesure où elle n'apparaît jamais dans la feuille modeleIndN (seules les fonctions correspondent aux deux traitements étudiés (START_OUT et REF_OUT) apparaissent dans les colonnes V et W) ?

Probabilité de transition

13. La matrice de transition du modèle à 3 états est attendue.
14. Il est attendu que soit explicitée la méthode qui vous permet d'estimer un taux de cicatrisation complète à partir d'un taux de réduction de la surface de l'ulcère d'au moins 40%. Merci également de justifier la pertinence clinique de cette extrapolation.
15. Quelle est la source des VPP/VPN utilisés pour UrgoStart et justifier cliniquement la différence des valeurs appliquées pour UrgoTul ?

VPP	0,81
VPN	0,49

Gelfand, 2002 (VPP 0,74; VPN 0,60)

16. Pouvez-vous justifier le choix de la fonction de Gompertz pour modéliser l'UVJ cicatrisé selon une approche de sélection rigoureuse (cf. DSU 14) ? Il est attendu que les autres modèles crédibles soient testés en analyse de sensibilité.
17. Pouvez-vous préciser l'estimation des récurrences.
 - a. Pouvez-vous détailler les sources et les méthodes de calcul appliquées pour estimer la récurrence (cf. tableau ci-dessous) ? Il est attendu notamment que les différents risques relatifs présentés soient explicités et que leur utilisation soit précisée.

Récurrence					
Durée d'observation	60 mois				
	Pas de récurrence	Récurrence	>6 mois		
. 1 épisode	69	0,726	26	0,274	95 Nelson 2007
. 2-3 épisodes	70	0,737	25	0,263	95 Nelson 2007
. >= 4 épisodes	53	0,491	55	0,509	108 Nelson 2007
. >6 mois	192	0,644	106	0,356	298
. Risque relatif de récurrence sans contention	2,58	1,33	5,01		

- b. Le compteur d'ulcère n'est pas remis à zéro lorsque le patient simulé décède et qu'il est remplacé par un nouveau patient. Cela conduit à appliquer au patient incident un taux de récurrence surestimé prenant en compte les ulcères des patients antérieurs. Si cette erreur est confirmée, il est attendu qu'elle soit corrigée.

- c. Pouvez-vous expliquer pourquoi les patients entrent dans le modèle avec une antériorité de 2 ou 3 ulcères ? (cf. colonne AB et AC de la feuille modelInd : =SI(AB9<0,5;2;3)).

Estimation des coûts

18. Pouvez-vous confirmer que les coûts de prise en charge de l'ulcère sont bien supposés stables sur la durée du traitement et indépendant de l'ancienneté de l'ulcère ou du fait qu'il s'agit d'un 1^{er} ulcère ou d'une récurrence ? Cette hypothèse est-elle justifiée ?
19. Pouvez-vous justifier que l'analyse de référence ne considère pas la détersion de la plaie par un autre argument que le fait que ce soit une simplification conservatrice (p.22) ?
20. Pouvez-vous justifier la fréquence mensuelle du suivi médical ?
21. Pouvez-vous indiquer s'il est attendu des complications de l'ulcère veineux de la jambe ayant un impact sur les coûts, qui n'auraient pas été prises en compte dans l'analyse ? Le cas échéant, il est attendu que ces complications soient décrites et que l'impact de leur non prise en compte sur les résultats de l'AIB soit discuté.
22. Pouvez-vous préciser la source du taux de recours aux compressions préventives (60%) et si d'autres sources sont disponibles (données observationnelles) ?
23. Il est attendu que soient indiqués les coûts par cycle appliqués pour chacun des états.

Présentation des résultats et analyses de sensibilité

24. Merci de transmettre, interpréter et discuter les courbes de Markov issues de la modélisation.
25. Pouvez-vous indiquer clairement dans les résultats, l'impact budgétaire pour l'AMO et l'impact budgétaire pour les patients ?
26. Concernant les analyses de sensibilité, des scénarios supplémentaires sont à envisager en testant :
 - a. une variation des parts de marché ;
 - b. une variation des taux de compression ;
 - c. d'autres sources pour les taux de récurrence, si elles existent ;
 - d. une rotation plus rapprochée des pansements (tous les jours ou tous les 2 jours) ;
 - e. une durée de cicatrisation allongée (par exemple si les plaies sont prises en charge par un professionnel plus tardivement en vie réelle) ;
 - f. une variation de l'âge à l'entrée du modèle.
27. Il est attendu que les résultats des analyses de sensibilité soient présentés en précisant le % de variation de l'AIB par rapport à l'analyse de référence (et non les % en valeur absolue de l'AIB).

Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011 ; HAS 2016).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt janvier 2018) ;
- « Rapport technique de l'étude d'impact budgétaire des pansements UrgoStart versus les pansements neutres modernes dans le traitement de l'ulcère veineux de jambe en France » (Version janvier 2018) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée septembre 2018) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 7 septembre 2018.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiTs) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Bibliographie

Gelfand ; Hojstad and Margolis, Surrogate Endpoints for the Treatment of Venous Leg Ulcers, The Journal of Investigate Dermatology, vol.119, 2002

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

HAS. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 :

HAS. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique_choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has.pdf.

INSEE. Estimations de population (résultats provisoires à fin 2016).

Meaume S, Truchetet F, Cambazard F, Lok C, Debure C, Dalac S, et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc. août 2012;20(4):500-11.

Nelson and Jones, Venous leg ulcers Search date September 2007, Clinical Evidence 2008;09:1902.

~



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