

Association des Pharmaciens de l'industrie
L'Évaluation Médico-Economique et les Décisions de Prise en Charge
Pavillon Dauphine 1er Décembre 2015 Paris



LES AVIS D'EFFICIENCE : QUELS ENSEIGNEMENTS POUR LES RESPONSABLES D'ETUDES ?

Robert Launois PhD, Anastasiia Kabeshova PhD, Soumaia Ben Hariz Msc

REES France : Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé

28, rue d'Assas

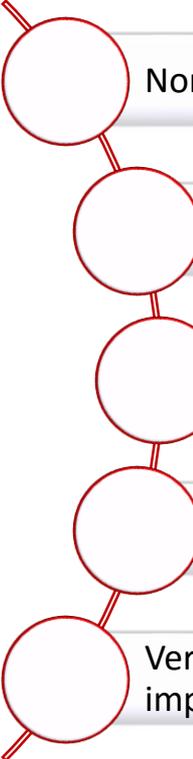
75006 Paris – France

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

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

INTRODUCTION

Où en Est On « Au Jour d'Aujourd'hui »?



Nombre d'avis réalisés 30; Nombre d'avis rendus public : 11

6 Indications : AVC (1), cancer du sein (1) hépatite C (5), hypertension pulmonaire (1), VIH (1), vaccins (2)

4 Types de modèles : Modèle de Markov agrégé, Modèle de Markov individu centré, modèle de survie partitionnée, modèle à compartiments

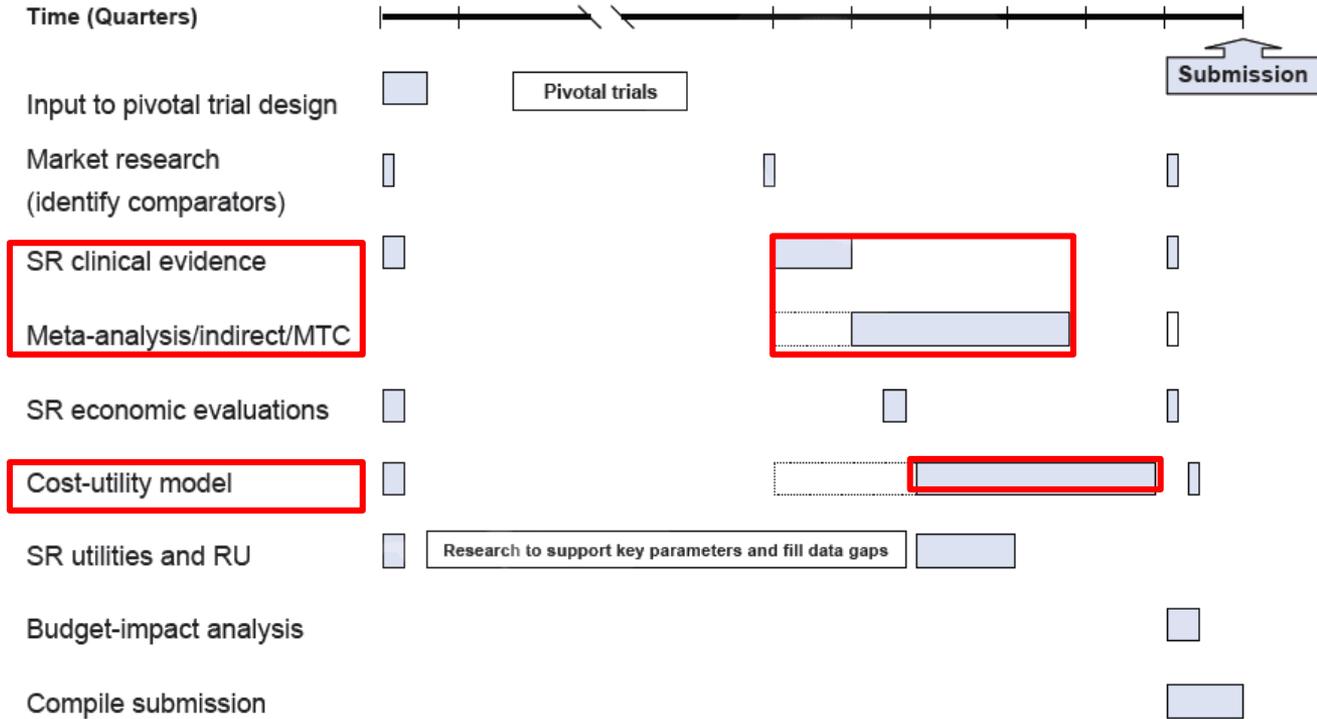
6 Logiciels utilisés : Digitizelt, Stata, R, WinBUGS, Excel programmation VBA, TreeAgePro,

Verdict : (6) avis avec efficacité non démontrée (5) efficacité démontrée parfois avec réserves importantes

« Summary of Findings »

Nom	DCI	Laboratoire	CRO	Type de Modèle	Date Avis	Réserves
Eliquis®	Apixaban	Pfizer	?	Modèle de Markov	22/07/13	Majeures
Kadcyla®	Trastuzumab emtansine	Roche	Evidera	Modèle de survie partitionnée	11/03/14	mineures
SOVALDI®	sofosbuvir	Gilead Sciences International	?	Modèle de Markov agrégé	15/04/14	mineures
Tivicay®	Dolutégravir	Viiv Healthcare Uk Ltd	RTI	Modèle de micro-simulation	27/05/14	mineures
Rotarix®	Rotavirus humain, souche RIX4414, vivante atténuée	Glaxosmithkline Biologic	Cemka	Modèle de Markov statique + arbre de décision	22/07/14	importantes
RotaTeq®	vaccin rotavirus, vivant	Aventis Pasteur Msd	?	Modèle à compartiments + arbre de décision	16/09/14	importantes
Olysio®	Siméprévir	Janssen Cilag Internat Nv	?	Modèle de Markov agrégé	14/10/14	Majeures
Adempas®	Riociguat	Bayer Pharma Ag	Evidera	Modèle de Markov agrégé	14/10/14	Majeures
Harvoni®	ledipasvir/sofosbuvir	Gilead Sciences Internat	?	Modèle de Markov agrégé	26/05/15	Majeures
Exviera®	dasabuvir	Abb Vie Ltd	UMIT	Arbre de décision + Modèle de Markov	09/06/15	Majeures
Viekirax®	ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	Abb Vie Ltd	UMIT	Arbre de décision + Modèle de Markov	09/06/15	Majeures

Temps Requis Pour Faire « Les » Etudes

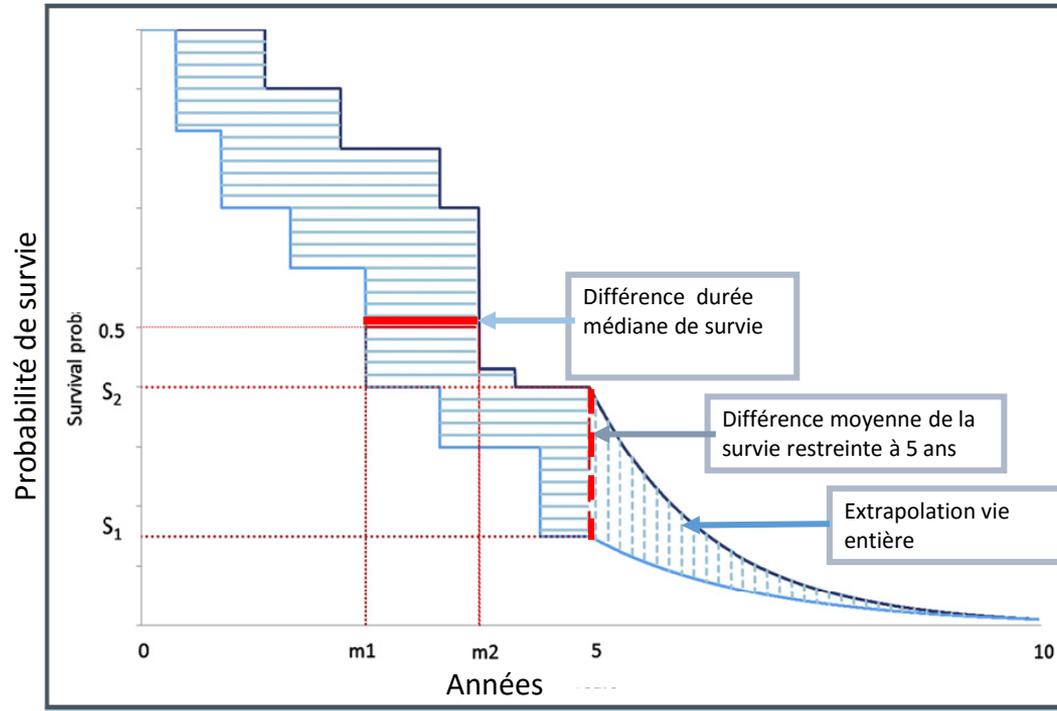


Source : RTI ISPOR, Paris 2009

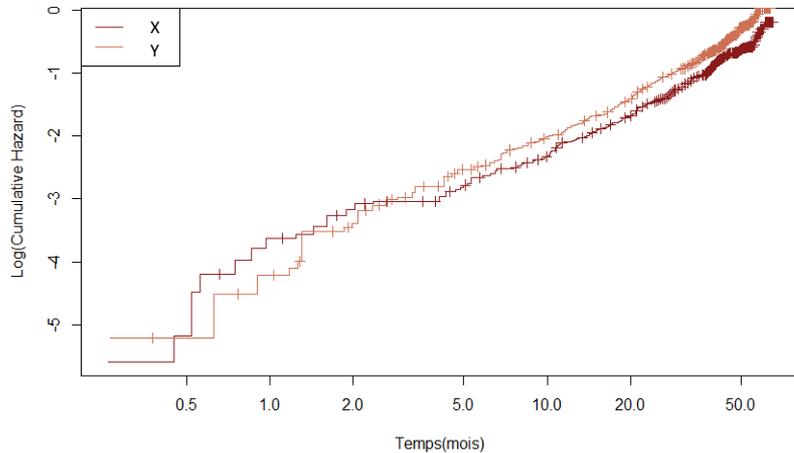


LES PROTOCOLES DE TROISIEME GENERATION DU GLOBAL

Nouveau Concept: Projections Vie Entière

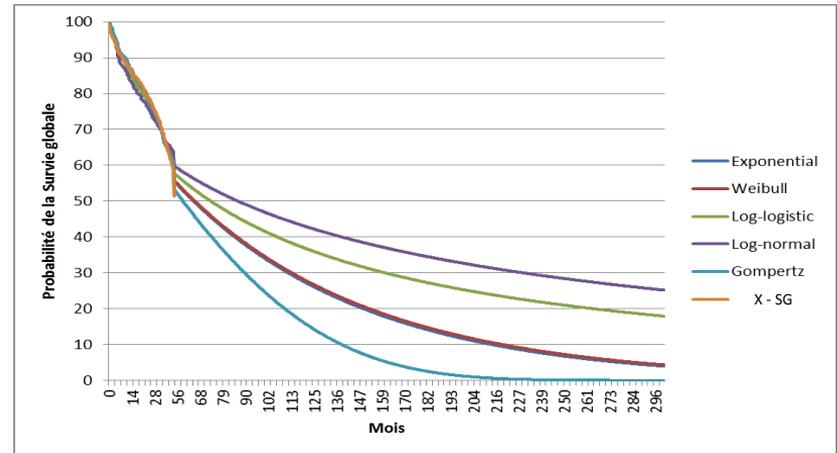


Ajustement des Courbes de Survie Globale (SG)



- **Proportionnalité des risques** pour les deux traitements X et Y
- **Choix d'une seule forme fonctionnelle** pour la survie de référence sous X et estimation dérivée de la courbe Y

Loi de distribution	AIC	BIC	Log-vraisemblance
Exponentiel	1170.687	1174.97	-584.34373
Weibull	1172.662	1181.226	-584.33083
Log-normale	1200.734	1209.299	-598.36714
Log-Logistique	1181.43	1189.994	-588.71488
Gompertz	1168.19	1181.036	-581.09481
Gamma	1170.124	1178.689	-583.06214



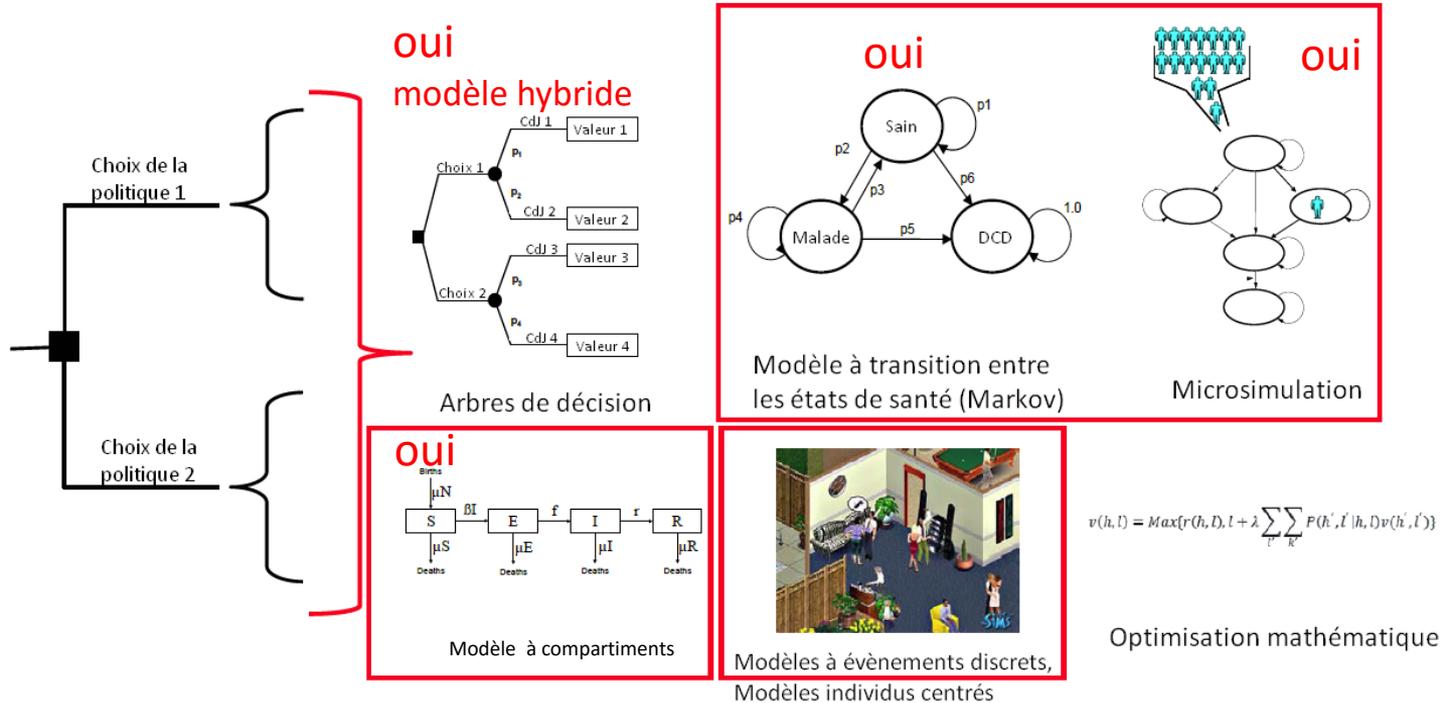
Nouvel Outil : Méta-analyse en Réseau sous WinBUGS

node	mean	sd	MC error	0,025	median	0,975
d [1,2]	1,508	0,2846	1,10E-03	1,025	1,482	2,143
d [1,3]	1,334	0,1036	2,59E-04	1,142	1,33	1,547
d [1,4]	2,15	0,2941	1,10E-03	1,632	2,13	2,782
d [1,5]	1,104	0,08562	2,37E-04	0,9466	1,101	1,282
d [2,1]	0,6869	0,1298	4,98E-04	0,4667	0,6747	0,9754
d [2,3]	0,9108	0,1562	5,97E-04	0,6431	0,898	1,253
d [2,4]	1,45	0,1869	4,94E-04	1,117	1,438	1,851
d [2,5]	0,7563	0,1421	5,59E-04	0,516	0,7432	1,072
d [3,1]	0,7541	0,05854	1,47E-04	0,6462	0,7519	0,8753
d [3,2]	1,13	0,1937	7,44E-04	0,7982	1,114	1,555
d [3,4]	1,612	0,1807	6,85E-04	1,288	1,602	1,994
d [3,5]	0,8303	0,06329	1,63E-04	0,7132	0,828	0,9612
d [4,1]	0,4738	0,06476	2,42E-04	0,3594	0,4695	0,6128
d [4,2]	0,7012	0,09046	2,40E-04	0,5403	0,6955	0,8949
d [4,3]	0,6282	0,07039	2,67E-04	0,5016	0,6244	0,7763
d [4,5]	0,5216	0,07081	2,64E-04	0,396	0,5171	0,6734
d [5,1]	0,9109	0,0706	1,95E-04	0,7799	0,9082	1,056
d [5,2]	1,369	0,257	1,03E-03	0,9327	1,346	1,938
d [5,3]	1,211	0,09235	2,38E-04	1,04	1,208	1,402
d [5,4]	1,952	0,2653	9,94E-04	1,485	1,934	2,525

Nouvelle Métrique: Bénéfice Monétaire Net

1. Réalisation de N (1000) expérimentations
2. Choix d'une plage de niveaux d'effort socialement acceptable (λ_i)
3. Calculs du $BMN = \lambda_i * QALY - Coût$
4. Identification de la stratégie qui maximise le BMN à chaque expérimentation
5. Sommation des cas gagnants sur l'ensemble des simulations
6. Illustration : courbe des proportions de cas gagnants par rapport aux concurrents pour différents niveaux de l'effort social acceptable

Mis en Œuvre dans des Modèles Très Différents



Qui Mobilisent à l'Extérieur de la Plateforme De Nombreux Outils Analytiques



R

- R est un langage de programmation pour les analyses statistiques et développement des graphiques.
- R offre une grande variété de modèles statistiques (modélisation linéaire et non linéaire, les tests statistiques, analyse de séries chronologiques, la classification, clustering, etc.) et des techniques graphiques.



SAS

- Statistical Analysis System – est un logiciel complet qui couvre une large gamme des méthodes d'analyses Statistique
- Le système SAS se présente sous la forme d'un ensemble de modules adaptés pour la gestion et l'analyse de gros volumes de données (tableaux de plusieurs giga-octets) et la création de rapports de synthèse.



Stata

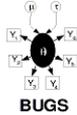
- Stata est un logiciel de statistiques et d'économie largement utilisé par les économistes et les épidémiologistes.
- Stata permet d'obtenir rapidement une description des données
- Les modèles de Stata vont de la simple régression statistique jusqu'aux régressions les plus complexes.



VBA sous Excel

- Utilisation de VBA sous Excel est un outil pratique pour faire une analyse statistique dans ce logiciel
- C'est un logiciel de programmation gratuit qui étend les capacités statistiques intégré d'Excel afin de pouvoir plus facilement effectuer une grande variété d'analyses statistiques .

Dont les Scripts Restent Confidentiels



WinBUGS

- WinBUGS est un logiciel statistique d'analyse bayésienne qui utilise la Méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov.
- WinBUGS est souvent utilisé pour faire les méta-analyse en réseau (MTC)



RevMan

- Review Manager (RevMan) est le logiciel utilisé pour la préparation des revues systématiques de la littérature.
- Il est très utile pour écrire le protocole d'extraction des bases de données documentaires, construire les tableaux décrivant les caractéristiques des études et les résultats des comparaisons. Il permet d'effectuer des méta-analyses par paire et de présenter les résultats sous forme de forest plot.



TreeAge Pro HealthCare

- Le module Healthcare de TreeAge Pro, sous window permet de développer un grand nombre des modèles utilisés dans l'analyse de décision; arbre de décision, Markov fermé ou ouvert; microsimulation, DES Tornado, APS etc.
- Les modèles du Module de Healthcare permettent toutes les analyses économiques: cout efficacité, cout utilité, bénéfice net etc pour chaque option de traitement.

Au Total Une Mise à Disposition d'une Paillasse Virtuelle à « Détricoter »

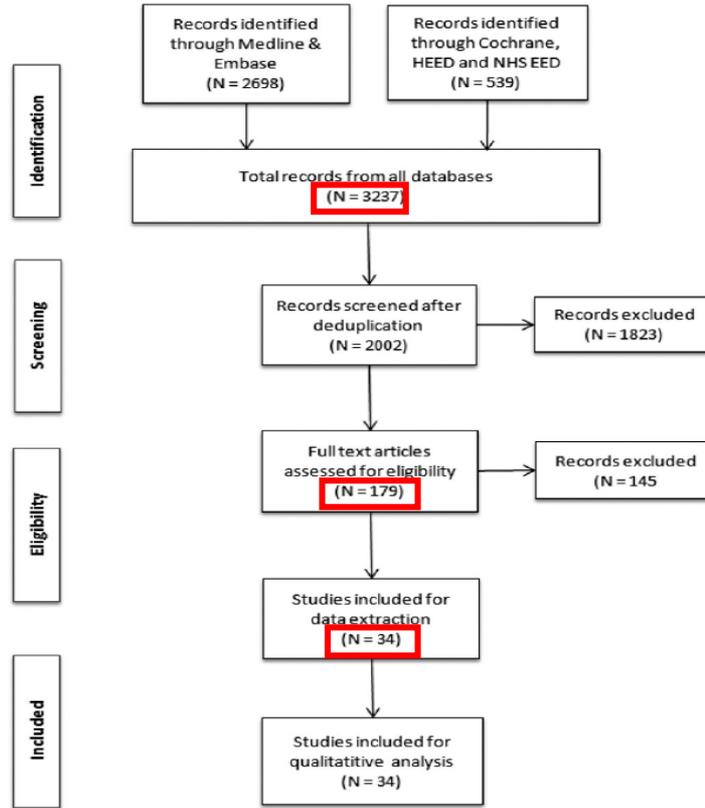
«Pour un observateur B, un objet A^* est un modèle d'un objet A, dans la mesure où B peut utiliser A^* , pour répondre à des questions qui l'intéressent au sujet de A »

(Legay 1963)



RETOURS D'EXPERIENCE

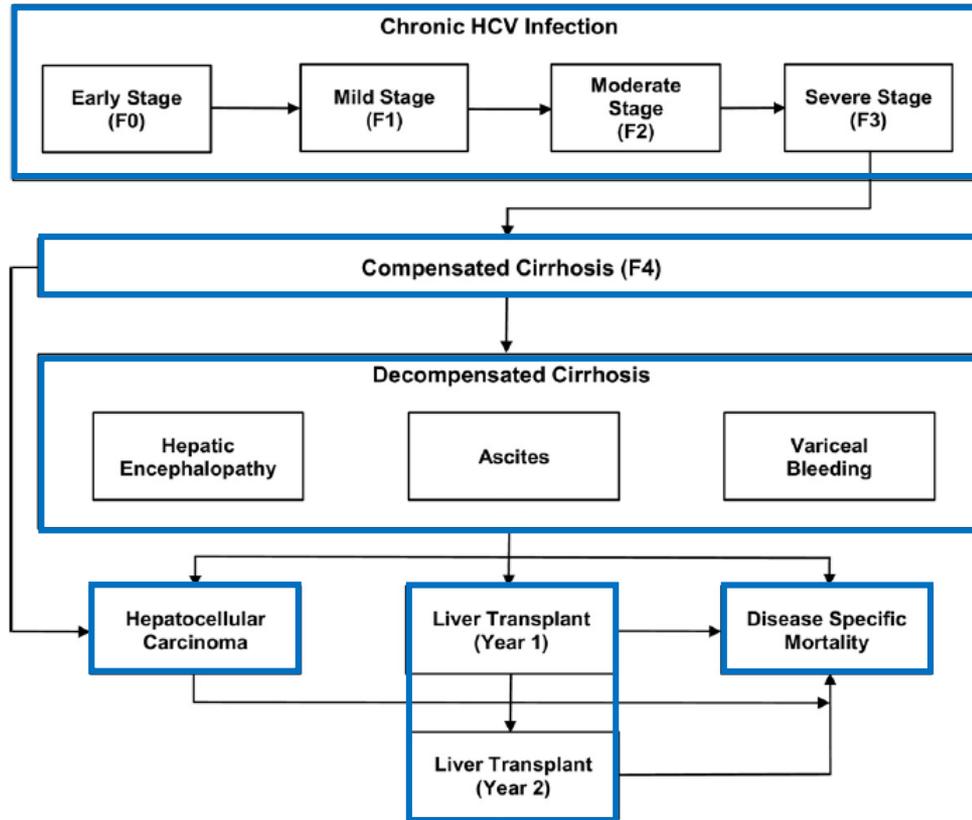
Revue des Evaluations Economiques pour les Traitements de l'Hépatite C Chronique



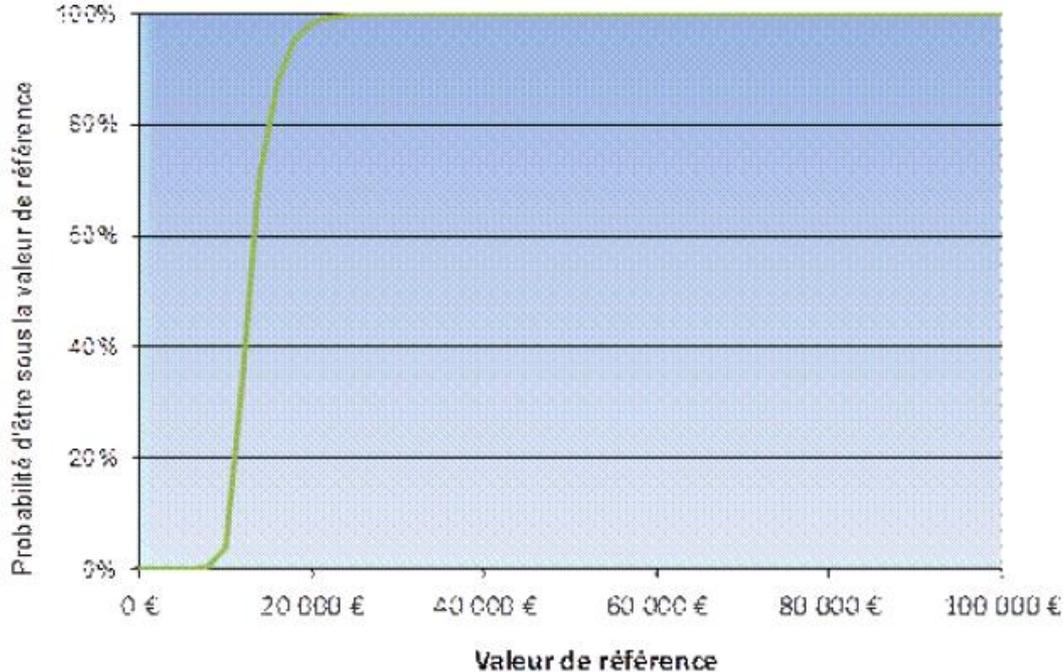
Traitements de l'Hépatite C

	Stade (Metavir)	Sous-populations	Stratégies comparées	Modèle	Logiciel	# d'états de santé	Efficiences productive	CEAC	BMN	Test plateforme	CRO
SOVALDI® (sofosbuvir)	F0-F3	6 génotypes; naïfs ou expérimentés	16	modèle de Markov; cycles de 3 mois pour les 8 premiers cycles; 1 année à partir du 8ème cycle	Excel, version 2013	9	deux à deux	?	Non	?	?
Olysio® (Siméprévir)	F3-F4	génotype 1 et 4; patients naïfs; en échec de traitement	8	modèle de Markov; cycles de 1 an; avec une correction de demi-cycle	Excel, version 2014	12	frontière d'efficacité par sous-groupes	Oui	Oui	Oui	?
Harvoni® (ledipasvir/sofosbuvir)	F0-F4 ou F2-F4	génotypes 1, 3 et 4; 44 sous-populations	20	modèle de Markov; adapté du modèle publié par Deuffic-Burban et al. (2014); cycles durent 1 an	Excel	16	frontière d'efficacité	Oui	Non	?	?
Exviera® (dasabuvir)	hépatite C chronique (F0-F4) de génotype 1	G1a ou G1b; F4 et non cirrhotiques (F0, F1, F2 ou F3); naïf et en échec de traitement	21	modèle de Markov + un arbre de décision; cycles durent 1 an	TreeAge	27	frontière d'efficacité	Oui	Oui	?	UMIT
Viekirax® (ombitasvir/paritaprévir /ritonavir)	hépatite C chronique (F0-F4) de génotype 1	G1a ou G1b; F4 et non cirrhotiques (F0, F1, F2 ou F3); naïf et en échec de traitement	21	modèle de Markov + un arbre de décision; cycles durent 1 an	TreeAge	27	frontière d'efficacité	Oui	Oui	?	UMIT

Modèle de Markov-Type Décomposé en Sous Groupes



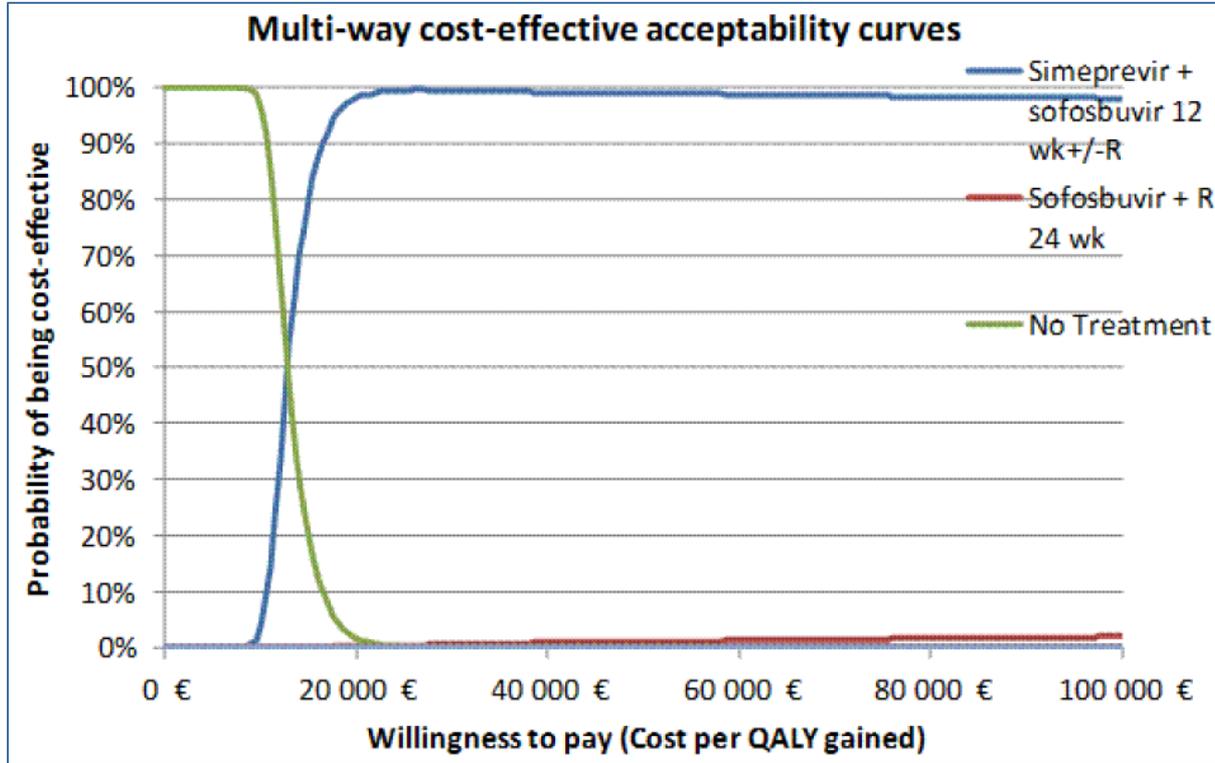
Olysio® : Courbes d'Acceptabilité



Lecture : la courbe représente la proportion de simulations dans lesquelles le RDCR de SMV+Sof+/-R vs pas de traitement est inférieur à la valeur de référence.

Par exemple, si la valeur de référence est de 20 000€, le RDCR est inférieur à cette valeur dans 95% à 100% des simulations.

Olysio® : Frontière d'Acceptabilité Multi Options

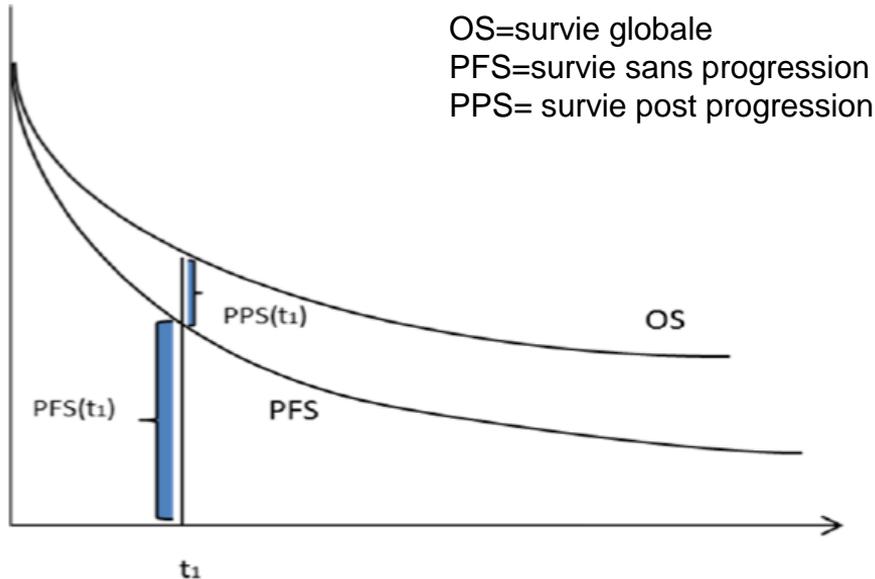


Lecture : chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, soit (nombre de QALY gagnés * disposition à payer pour le QALY) – coût, compte tenu de la disposition à payer pour un QALY (willingness to pay).

KADCYLA® dans le Cancer du Sein Métastatique

- L'Etude soumise évalue l'efficacité de l'association trastuzumab emtansine (T-DM1 ; Kadcyła®) en monothérapie dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein métastatique
- le comparateur de l'étude pivot est l'association lapatinib + capecitabine)
- Modèle de cohorte générationnelle du type « aire sous la courbe » (*partitioned survival model*). Développé sous Excel
- Trois états de santé : survie sans progression, progression, décès
- Analyse principale :
 - 191 661 € / QALY
 - 119 366 € / année de vie gagnée
- Analyse probabiliste :
 - 202 568 €/ QALY (IC : 132 857 - 301 200)
 - 129 190 € / année de vie gagnée (IC : 82 400 - 214 454)

Modèle de Survie Partionnée KADCYLA® (Trastuzumab emtansine)

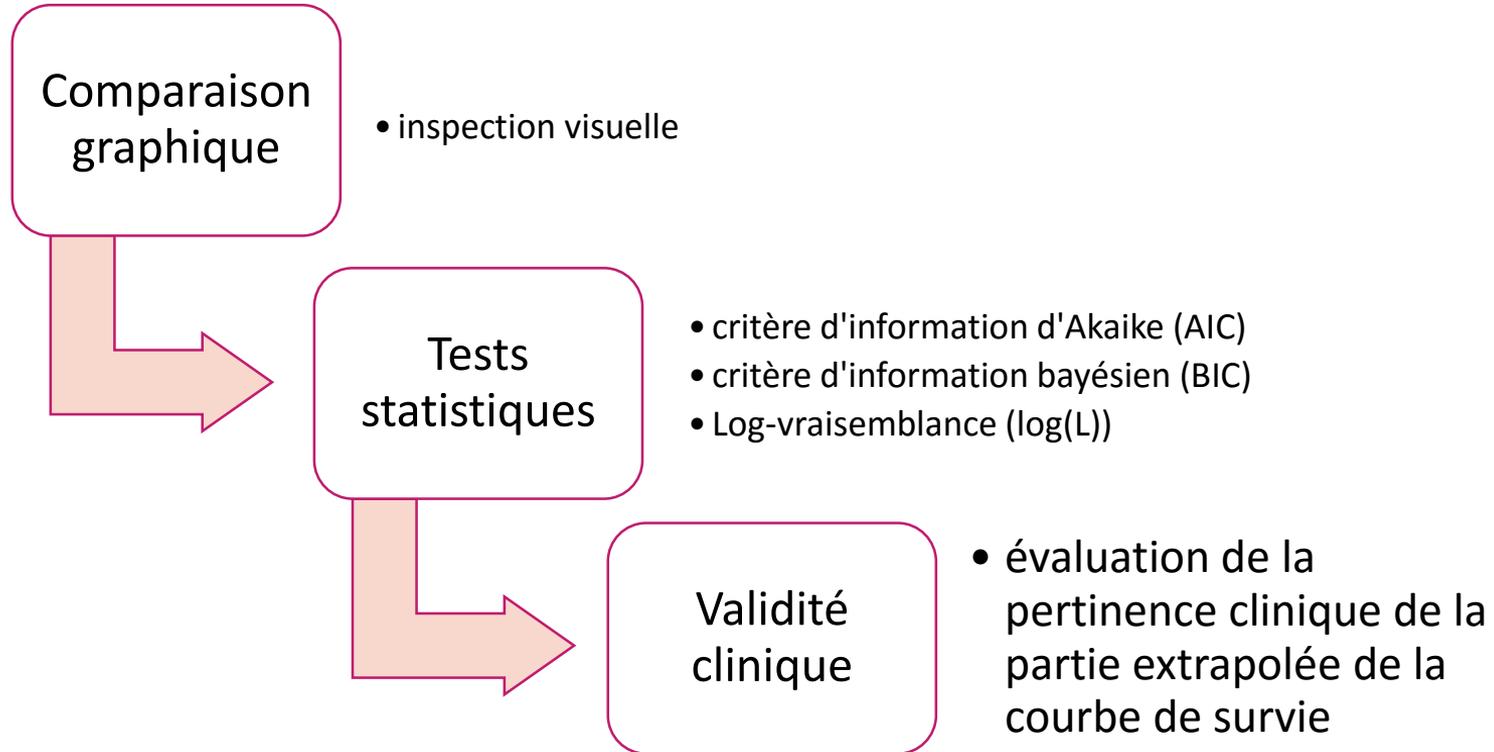


A chaque instant t_i , la proportion de patientes dans l'état de santé «*progression*» correspond à la différence entre la survie globale et la survie sans progression :

$$PPS(t_i) = OS(t_i) - PFS(t_i)$$

Le nombre de patientes dans chaque état de santé à chaque cycle du modèle est déterminé directement à partir de l'extrapolation des données de survie globale et de survie sans progression.

Choix des Formes Fonctionnelles Appropriées à la Représentation des Données



Critères de Jugement

AVSP

- Années de Vie Sans Progression

AVSP-Q

- Années de Vie Sans Progression ajustées sur la Qualité

AVAP

- Années de Vie Avec Progression

AVAP-Q

- Années de Vie Avec Progression ajustées sur la Qualité

AVG

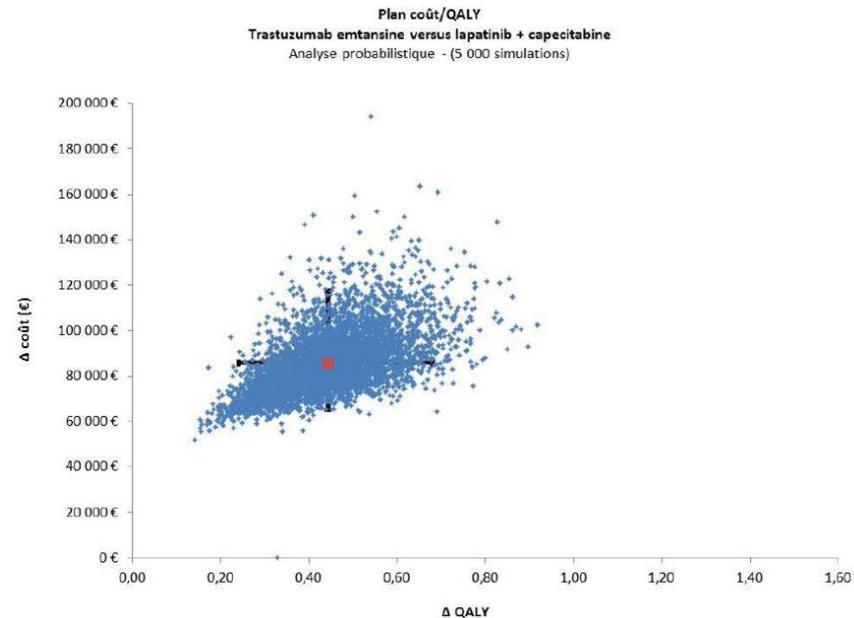
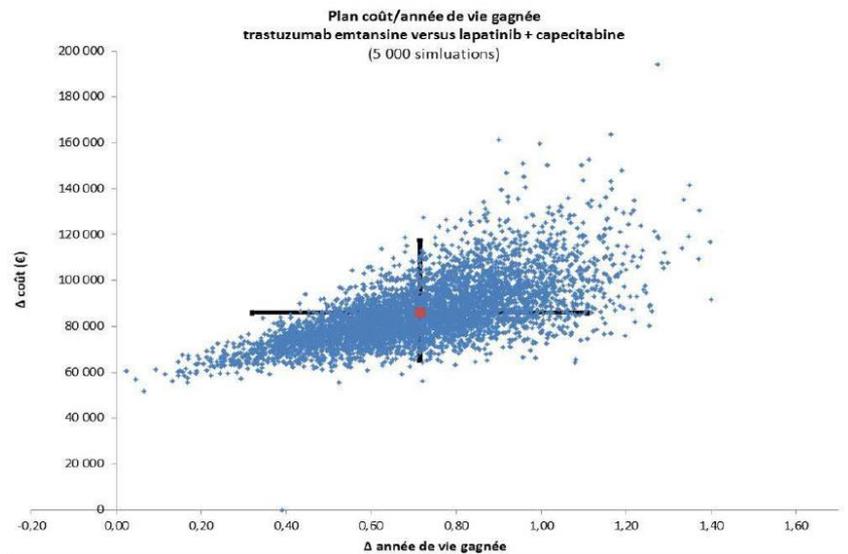
- Années de Vie Gagnées

AVG-Q

- Années de Vie Gagnées ajustées sur la Qualité

Coût / QALY et Coût / AVG

KADCYLA® (Trastuzumab emtansine)





ENSEIGNEMENTS POUR LA REDACTION DU DOSSIER MEDICO ECO

La Définition Du Point de Vue des Anglo Saxons N'Est pas Celle de la HAS

- Hôpital
- Assurance maladie (1)
- Système de soins (2)
- Collectivité ou communauté (3)
- Société tout entière (4)

Le Fardeau de la Maladie pour les Familles Doit être Pris en Compte

Coûts à colliger	Point de vue choisi				
	Professionnels de santé	Acheteurs ceps, ars, am	Familles	Système de soins	Société tout entière
Dépenses médicales	Liées au traitement	Reconnues et Remboursées ⁽¹⁾	Non remboursées	Oui ⁽²⁾	Oui
Dépenses non médicales	Non	Non	Oui	Non	Oui
Temps familiaux	Non	Non	Oui ⁽³⁾	Non	Oui
Pertes de production.	Non	Non	Pertes de revenus non compensées	Non	Oui
Coût de l'Etat Providence	Non	Indemnités journalières ⁽¹⁾	Revenus de substitution	Non	Frais gestion ⁽⁴⁾

 Perspective Communautaire ou Collective

Les Erreurs à ne pas Commettre sur les Coûts

Sovaldi®

Ne pas discuter de l'application en vie réelle du parcours de soins théorique

Effectuer le calcul des Els à partir des fréquences mais pas dans le modèle Excel

Ne pas présenter les détails des GHM utilisés pour estimer le coût hospitalisation.

Olysi®

Sous-estimer le coût des Els, le coût de suivi, etc.

Utiliser les avis d'experts, et sans détails sur la qualité des experts questionnés

Obtenir les coûts des états de santé à partir de données issues d'un abstract,

Harvoni®

Utiliser un abstract insuffisant pour renseigner de façon précise sur la méthode d'estimation des coûts par état de santé

Ne pas donner suffisamment d'explications concernant la fréquence des événements indésirables

Exviera®
Viekirax®

Détailler insuffisamment le calcul des coûts de traitement médicamenteux

Hétérogénéité des perspectives selon les postes de coûts

Hétérogénéité dans les méthodes d'estimation des coûts

Les Erreurs à ne pas Commettre sur les Utilités

- Mélanger les valeurs d'utilité (EQ5D et HUI3)
- Ne pas documenter la baisse d'utilité liée aux Els
- Valoriser les scores d'utilité a partir des « tarifs » étrangers
- Accepter les faiblesses méthodologiques des études utilisées pour estimer les résultats de santé
- Utiliser les sources de données hétérogènes qui conduiront à l'incohérence dans l'estimation des pertes d'utilité liés au traitement

Les Recommandations Positives

Estimer les RCDR sur tous les sous groupes identifiés
(Sovaldi)

Faire une analyse des situations de dominance stricte et faible
(Sovaldi)

Faire les analyses de sensibilité sur les comparateurs non dominés
(Harvoni)

Faire les analyses de sensibilité sur toutes les sous-populations
(Exviera, Viekirax)

Justifier la variation des paramètres et le choix des distributions
(Sovaldi)

Faire varier le prix des comparateurs pour éviter la surestimation de leur coût *(Harvoni)*

Etudier les seuls deltas de cout et de QALYs ne dit rien sur la variabilité du RDCR *(Olysio)*

Les analyses de sensibilité doivent être fondées sur des coûts validés *(Olysio)*

Faire varier le prix revendiqué dans toutes les sous-populations
(Harvoni)

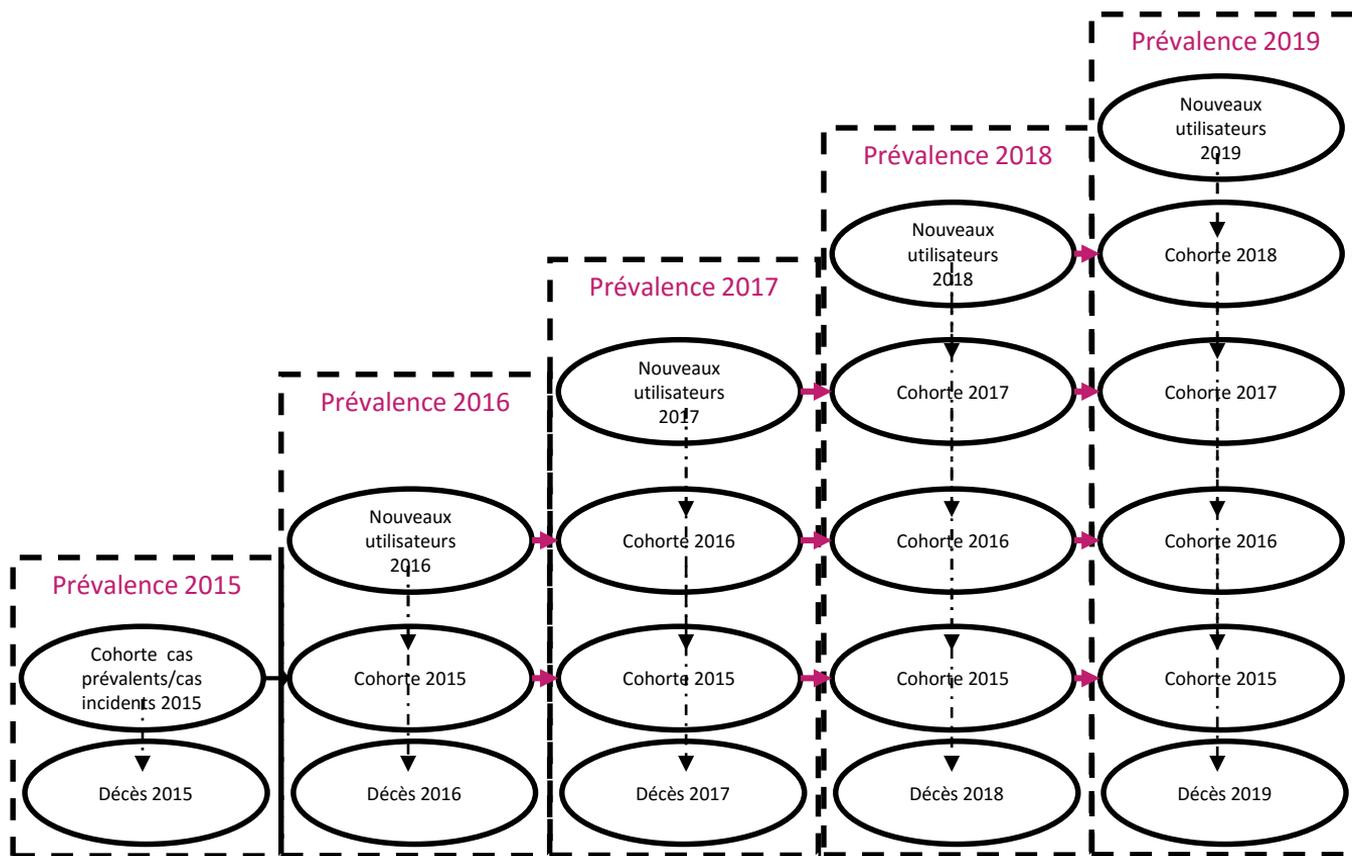
Faire les ASP sur toutes les durées de traitement possibles
(Exviera, Viekirax)

Discuter les limites de l'étude
(Sovaldi)



PRINCIPE DES MODELES D'IMPACT BUGETAIRE

A la Base: Un Raisonnement Multicohorte

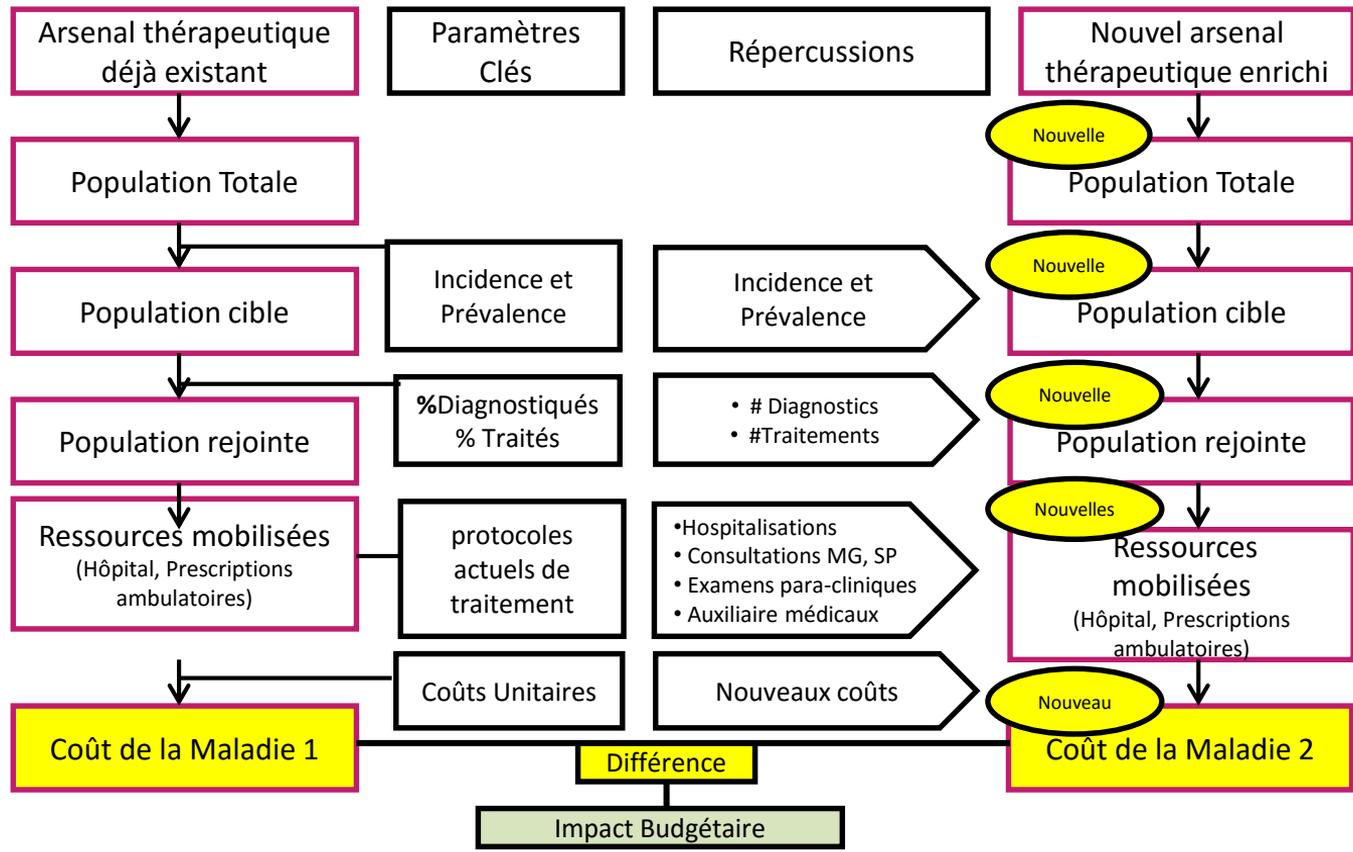


Source : R Launois et al. « L'évaluation des technologies médicales : les protocoles de deuxième génération » JEM 2006

La Spécificité des BIM

	AIB	Analyse coût efficacité
Perspectives	Acheteurs	Collectivité/Société
Rationnel	Conséquences financières	Rendement sanitaire
ÉPIDÉMIOLOGIE	PRÉVALENCE	INCIDENCE
Modélisation	Multicohorte fermée/ouverte	Cohorte simple
Fenêtre Temporelle	Court Terme	Vie Entière
DYNAMIQUE POPULATIONNELLE	ENTREES/ SORTIES	VARIABLE OMISE
DYNAMIQUE DU MARCHÉ	Tx PENETRATION	VARIABLE OMISE
DYNAMIQUE ÉVOLUTIVE MALADIE	BDMA	RCT, BDMA
Etats de santé	VARIABLE OMISE	QALYs
Coût	Impact annuel et cumulé	Coût Direct
Actualisation	NON	4%

Anticiper les Conséquences Financières de La Fixation du Prix



Les Choix Structurants du Modèle

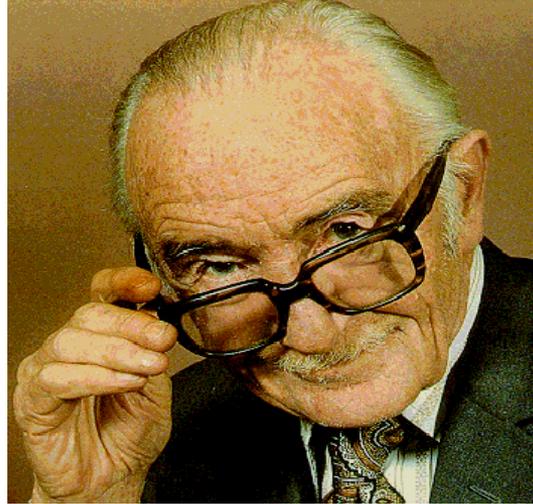
- **Objectif:** comparer les dépenses prévisionnelles mises à la charge de l'assurance maladie avant et après l'introduction de la rifaximine sur le marché des médicaments remboursables
- **Durée :** 5 ans
- **Principe:** Association de la prévalence à l'incidence de la population de patients âgée de plus de 18 ans, ayant présenté au moins deux épisodes antérieures d'EHC
- **Comparateurs:** lactulose (situation sans rifaximine) **vs** rifaximine + lactulose
- **Perspective des coûts:** assurance maladie (pas de reste à charge, pathologie classée en ALD)
- **Données:** Source: PMSI, essais RFHE3001 et RFHE3002, étude de Toulouse

Population Cible Annuelle

	2016	2017	2018	2019	2020
Population incidente EHC en France [1]	1 049	1 054	1 060	1 065	1 071
Population prévalente EHC en France [2]	11 987	7 821	5 325	3 831	2 938
Population cible EHC [1]+[2]	13 036	8 876	6 385	4 896	4 009
Décès en fin d'année pop EHC 40%	5 214	3 550	2 554	1 958	1 603
Survivants en fin d'année	7 821	5 325	3 831	2 938	2 405

* La population cible d'une année correspond au nombre de survivants hérités (# de cas prévalent) de la période précédente [2] plus des cas incidents de l'année en cours [1]. Par exemple en 2017, $8\,876 = 7\,821 + 1\,054$

CONCLUSION



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

