Les Événement de l`Année en Économie Médicale 2016
Séminaire JGEM SFES:
Méthodes pratiques de modélisation
Paris, 21 janvier 2016

Revue des Avis d'Efficience

Pr. Robert Launois
Soumaia Ben Hariz
Anastasiia Kabeshova

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

REES FRANCE

Récapitulatif général

- Nombre d'avis disponibles : 11
- Problématiques : hépatite C (5), hypertension pulmonaire (1), VIH (1), AVC (1), cancer du sein (1), vaccins (2)
- Types de modèles : modèle de Markov agrégé, modèle de Markov individu centré, modèle de survie partitionnée, modèle à compartiments
- Logiciels utilisés : Digitlizeil, Stata, R, WinbuG, Excel programmation VBA, TreeAgePro,
- Verdict : efficacité est démontrée (4), n'est pas démontrée (7)

VUE D'ENSEMBLE

Nom	DCI	Date de valid. CEESP	Laboratoire	CRO	Type de Modèle
Eliquis®	Apixaban	02/07/13	Pfizer	**?**	Modèle de Markov
Kadcyla®	Trastuzumab emtansine	11/03/14	Roche	**Evidera**	Modèle de survie partitionnée
SOVALDI®	sofosbuvir	15/04/14	Gilead Sciences Internat	**?**	Modèle de Markov
Tivicay®	Dolutégravir	27/05/14	Viiv Healthcare Uk Ltd	**RTI**	Modèle de micro-simulation
Rotarix®	Rotavirus humain, souche RIX4414, vivante atténuée	22/07/14	Glaxosmithkline Biologic	**Cemka-Eval**	Modèle de Markov statique + arbre de décision
RotaTeq®	vaccin rotavirus, vivant	16/09/14	Aventis Pasteur Msd	**?**	Modèle de transmission dynamique (à compartiments) + arbre de décision
Olysio®	Siméprévir	14/10/14	Janssen Cilag Internat Nv	**?**	Modèle de Markov
Adempas®	Riociguat	14/10/14	Bayer Pharma Ag	**Evidera**	Modèle de Markov
Harvoni®	ledipasvir/sofosbuvir	26/05/15	Gilead Sciences Internat	**?**	Modèle de Markov
Exviera®	dasabuvir	09/06/15	Abb Vie Ltd	**UMIT**	un arbre de décision+ Modèle de Markov
Viekirax®	ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	09/06/15	Abb Vie Ltd	**UMIT**	un arbre de décision + Modèle de Markov

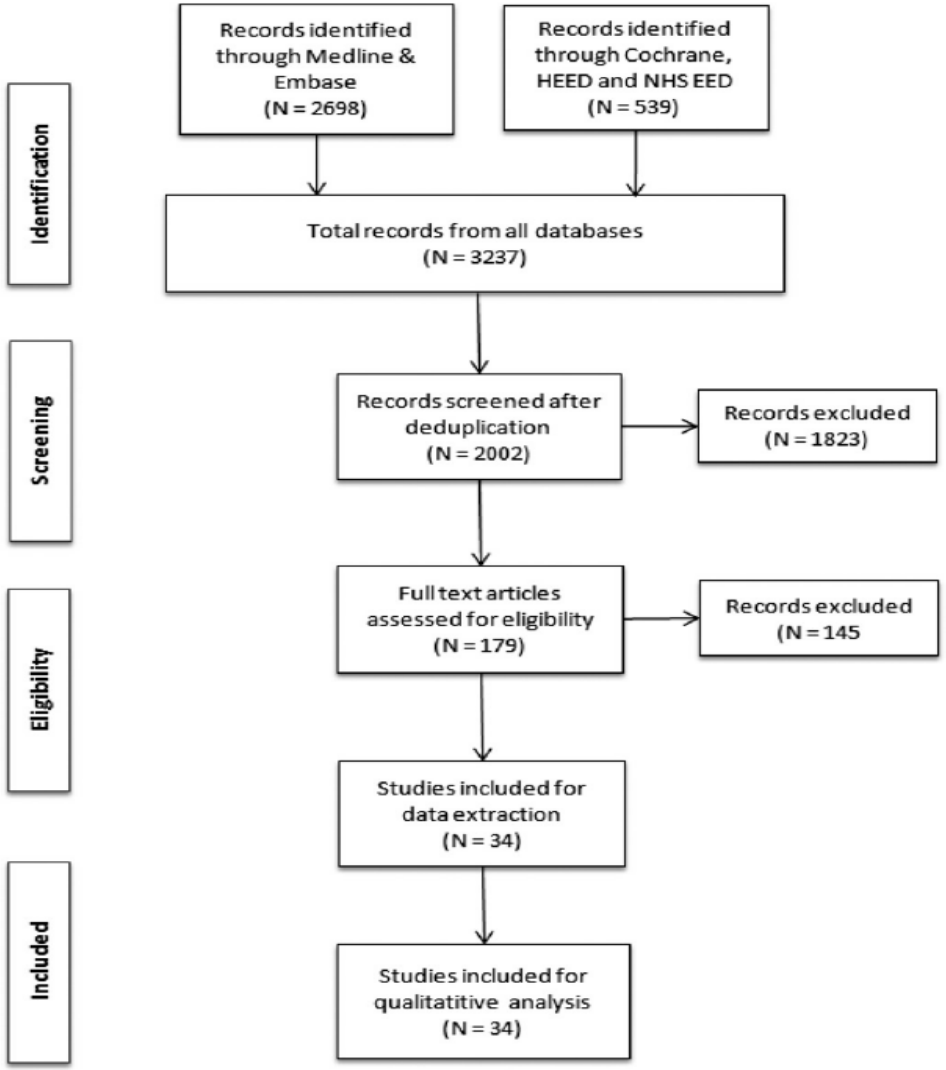
REES FRANCE

1

Traitements de l'hépatite C chronique

REES
FRANCE

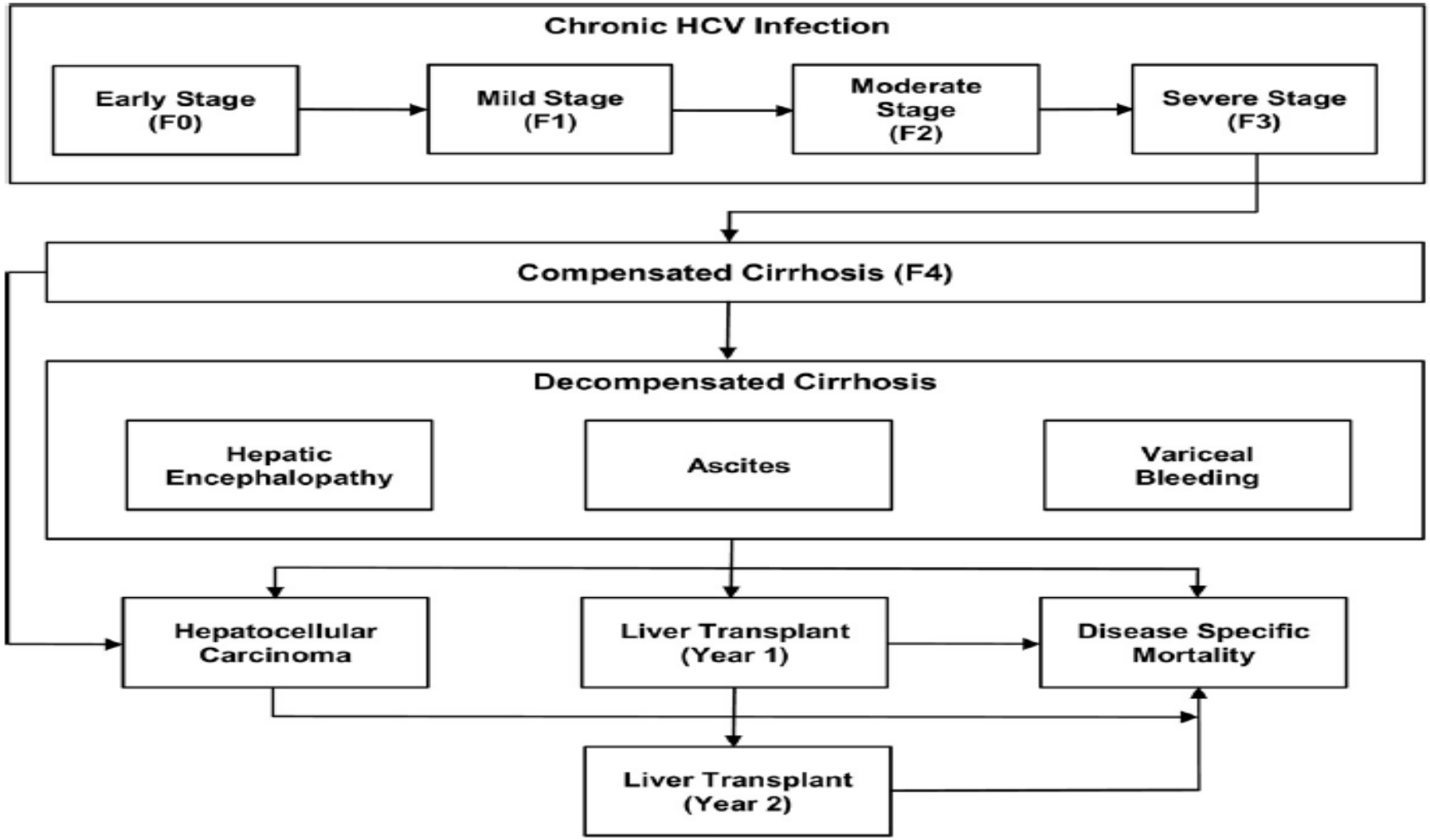
REVUE DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES ACTUELLES POUR LES TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE



** Townsend, R., McEwan, P., Kim, R., Yuan, Y., 2011. Structural Frameworks and Key Model Parameters in Cost-Effectiveness Analyses for Current and Future Treatments of Chronic Hepatitis C. Value in Health 14, 1068–1077.*

REES FRANCE

EXEMPLE DE L'APPROCHE DU MODÈLE DE MARKOV



** Townsend, R., McEwan, P., Kim, R., Yuan, Y., 2011. Structural Frameworks and Key Model Parameters in Cost-Effectiveness Analyses for Current and Future Treatments of Chronic Hepatitis C. Value in Health 14, 1068–1077.*

REES FRANCE

TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C

	Stade (score Metavir)	Sous-populations	Stratégies comparées	Modèle	Logiciel	# d'états de santé	RDCR	Frontière d'efficience	Courbe accept.	BMN	Modèle retourné	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	No	?	No	?	?
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'efficience par sous-groupes	Oui	Oui	No	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'efficience	Oui	Oui	No	?	?
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'efficience	Oui	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'efficience	Oui	Oui	Oui	?	UMIT

REES FRANCE

ERREURS À NE PAS COMMETTRE SUR LES UTILITÉS

- Mélanger les valeurs d'utilité extraites de questionnaires d'utilité standardisés différents (EQ5D et HUI3)

- Ne donner aucune précision sur le calcul des désutilités associées aux Eis;

- Utiliser les scores d'utilité estimés à l'étranger en population générale pour valoriser les états de santé;
- Prendre pour acquis, les scores d'utilité publiés dans des études étrangères sans s'interroger sur leurs faiblesses méthodologiques;
- Utiliser les sources de données hétérogènes qui aboutissent à des incohérences dans les pertes d'utilité consécutives au traitement

REES FRANCE

ERREURS À NE PAS COMMETTRE SUR LES COÛTS

Sovaldi®	Ne pas discuter de l'applicabilité en vie réelle du parcours de soins théorique
	Effectuer le calcul des EIs en n'étudiant que leur fréquence; ne pas utiliser ces informations dans le rapport technique et dans le modèle Excel.
	Ne pas présenter les détails des GHM utilisés pour estimer le coût des hospitalisations.
Olysio®	Sous-estimer le coût des EIs, le coût du suivi, etc.
	Utiliser des avis d'experts, sans donner aucun détail sur la qualité des experts interrogés
	Obtenir les coûts des états de santé à partir de données issues d'un abstract, sans donner aucun détail sur la méthode mise en œuvre pour estimer les coûts par état de santé
Harvoni®	Utiliser un abstract pour renseigner les coûts par état de santé
	Ne pas donner suffisamment d'explications sur l'estimation de la fréquence des évènements indésirables
Exviera® Viekirax®	Ne pas être assez précis dans le calcul du coût des traitements médicamenteux
	Adopter des perspectives différentes pour estimer les divers postes de coûts
	Adopter des méthodes de calcul différentes pour estimer les divers postes de coûts

REES FRANCE

2

Présentation des Résultats et Analyses de Sensibilité

REES FRANCE

BONNES PRATIQUES

Présenter le résultats des RCDR pour les sous-populations

(*Sovaldi)*

Faire une analyse des situations de dominance faible et forte

(*Sovaldi*)

Justifier la variation des paramètres dans l'analyse de sensibilité déterministe (*Sovaldi*)

Utiliser des coûts validés dans les analyses de scénario et l'analyse probabiliste doivent (*Olysio*)

Présenter dans le Tornado les coûts et les QALY différentiels de manière indépendante ne permet pas d'évaluer la variabilité du RDCR (*Olysio*)

Faire les analyses de sensibilité pour toutes les sous-populations

(*Exviera, Viekirax*)

Eviter les analyses de sensibilité probabiliste sur des stratégies dominées

(*Harvoni*)

Faire varier le prix des comparateurs suffisamment pour éviter de surestimer leur coût

(*Harvoni*)

Faire la simulation d'un prix supérieur au prix revendiqué dans toutes les sous-populations

(*Harvoni*)

Réaliser les analyses de sensibilité probabilistes sur toutes les durées de traitement possibles

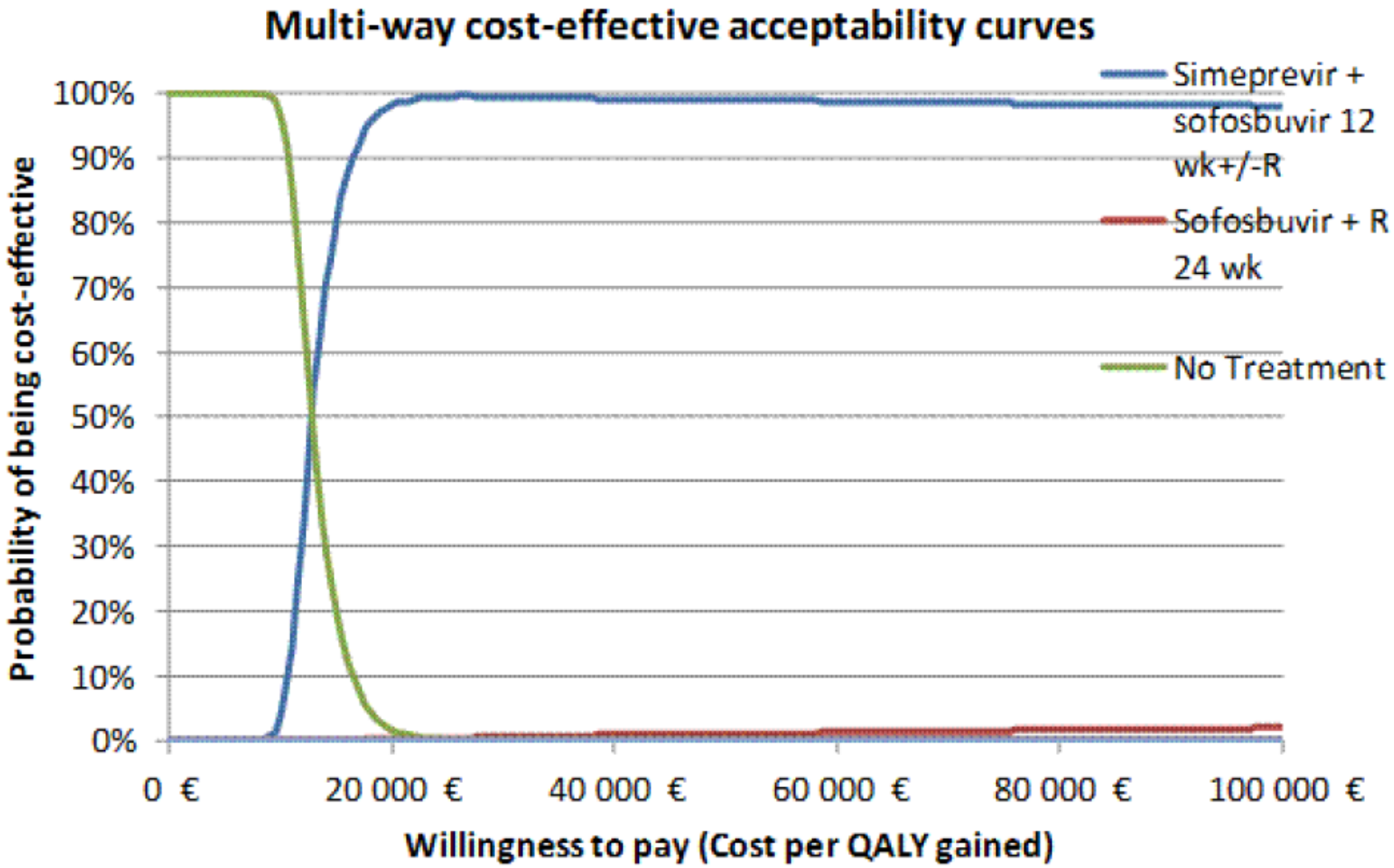
(*Exviera, Viekirax*)

Discuter les limites de l'étude

(*Sovaldi*)

REES FRANCE

OLYSIO® : COURBES D'ACCEPTABILITÉ



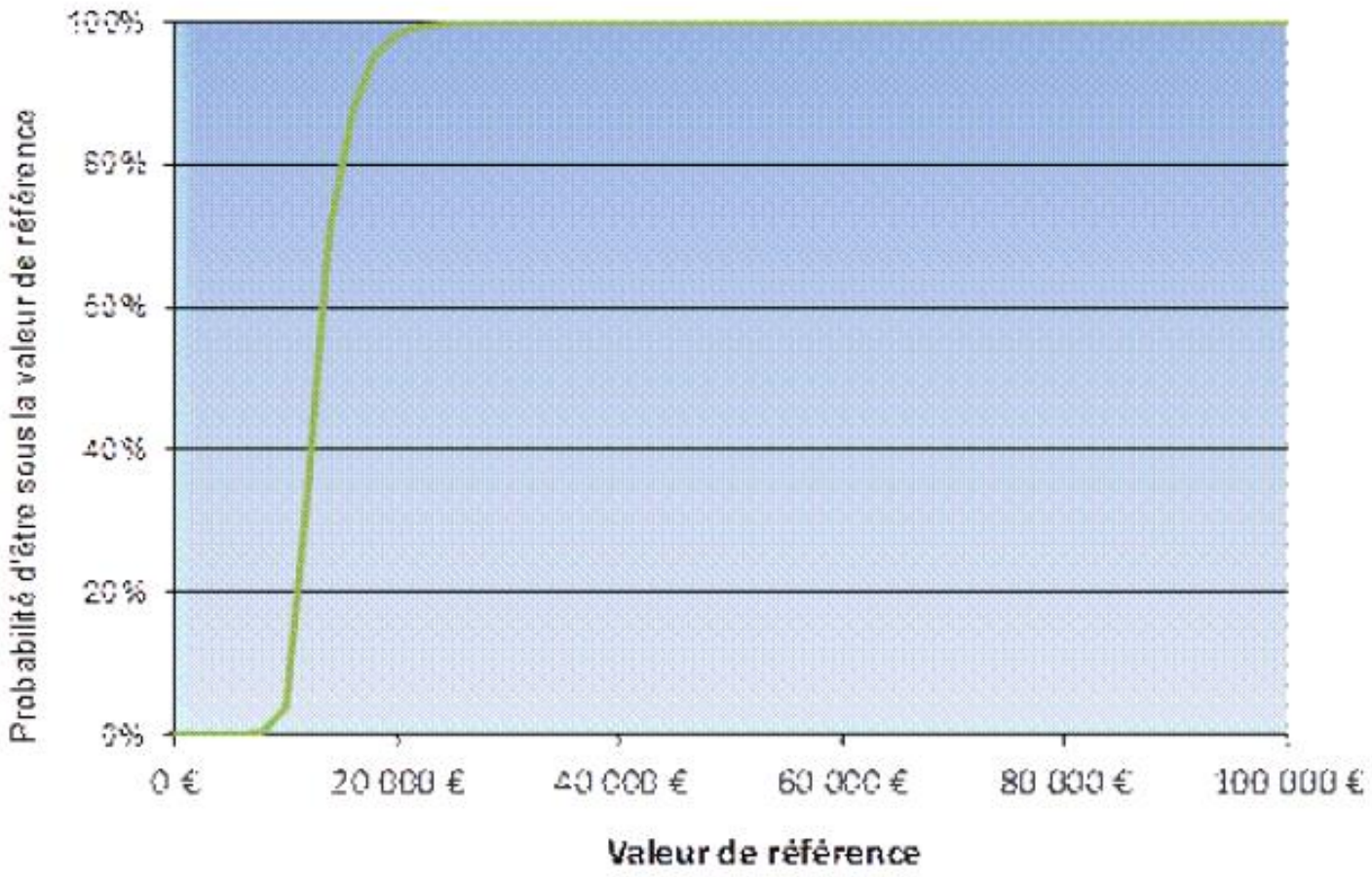
Lecture *:* chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, soit :

*(nombre de QALY gagnés * disposition à payer pour le QALY) – coût*

compte tenu de la disposition à payer pour un QALY (willingness to pay).

REES FRANCE

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 inférieure 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.

REES FRANCE

2

Autres Traitements

REES
FRANCE

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE ADEMPAS® (RIOCIGUAT)

Principales réserves

- Mesure de l'efficience basée sur une estimation deux à deux des RDCR
- La représentativité de la population simulée par rapport à la population française n'est pas documentée
- La durée de simulation n'est pas justifiée au regard de l'histoire de la maladie
- Aucune analyse ou discussion de la validité du modèle
- La méthode d'estimation de certaines probabilités de transition n'est pas claire
- La survenue d'effets indésirables n'est pas associée à une perte d'utilité
- Les scores EQ-5D sont valorisés par la matrice anglaise des cx de pondération
- La méthode d'estimation des coûts n'est pas rigoureuse
- Absence de frontière d'efficience
- Absence d'analyses de sensibilité sur des paramètres importants
- Absence d'une analyse de sensibilité probabiliste sur les bons comparateurs

APIXABAN (ELIQUIS®) DANS LA PRÉVENTION DE L'AVC ET DE L'EMBOLIE SYSTÉMIQUE

Choix structurants

- Perspective limitée avec un périmètre défini sur les tarifs
- Une analyse en sous-population reposant uniquement sur un essai

Modélisation

- Données insuffisantes pour alimenter le modèle dans la sous-population non éligible aux AVK
- Estimation des probabilités de transition dans la population de l'indication à partir de données issues d'une population différente et à partir de comparaisons indirectes réalisée sur très peu d'essais cliniques

Mesure et valorisation des états de santé et des coûts

- Les estimations à dire d'experts ne sont ni justifiés ni décomposées
- Présentation peu détaillée de l'analyse de coûts

Présentation des résultats et analyses de sensibilité

- Analyse de sensibilité déterministe réalisées par rapport à deux comparateurs dont l'un est dominé
- Absence de justification des bornes dans les analyses de sensibilité déterministe
- Absence d'explication sur la méthode de prise en compte des variabilités interindividuelles
- D'autres scénarios auraient pu être envisagés

REES FRANCE

3

« Bons » Modèles

KADCYLA® (Trastuzumab emtansine)

TIVICAY® (Dolutégravir)

REES FRANCE

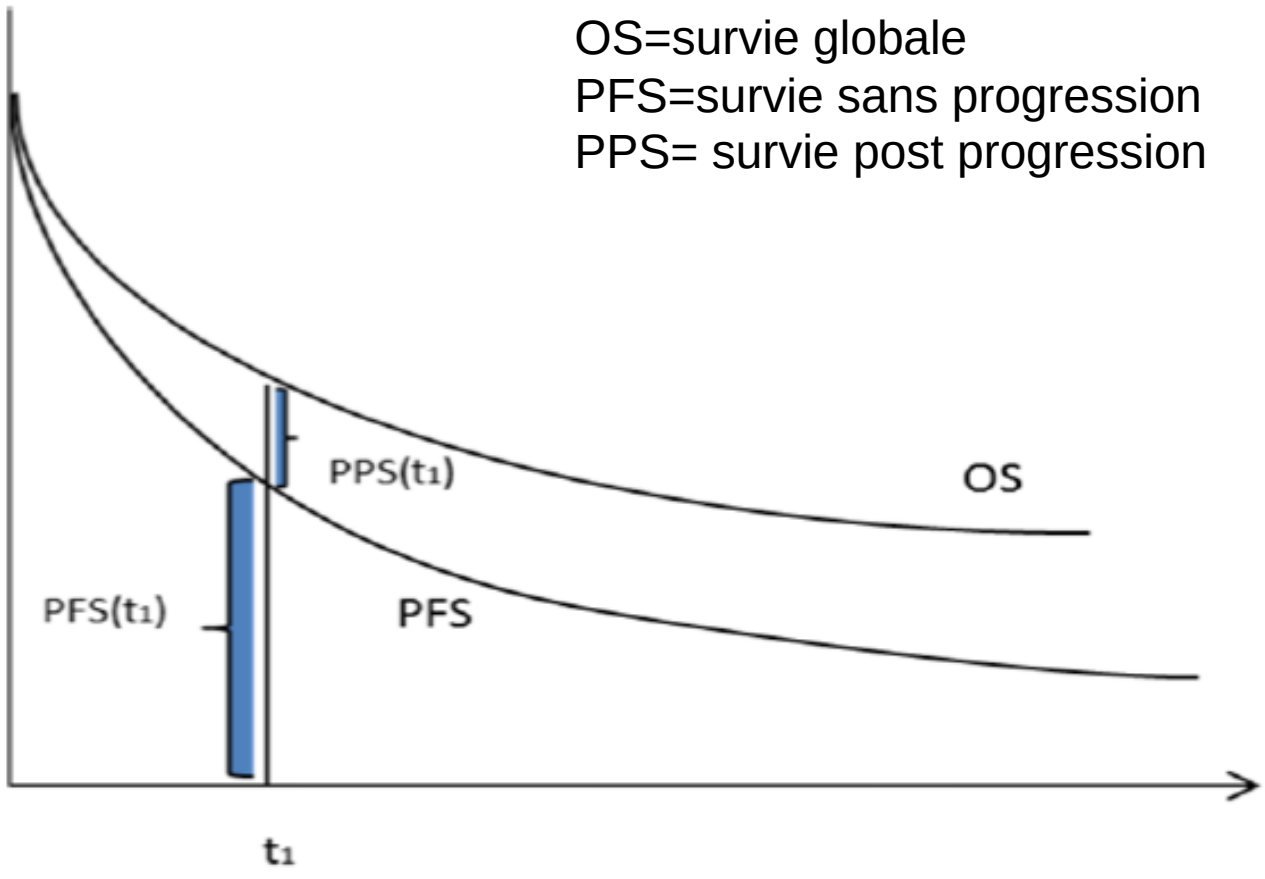
KADCYLA® (TRASTUZUMAB EMTANSINE)

- Étude soumise par Roche évalue l'efficience du trastuzumab emtansine (T-DM1 ; Kadcyla®) en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein
- La stratégie à laquelle l'innovation est comparée est le comparateur de l'étude pivot (lapatinib + capecitabine)
- Modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (partitioned survival model); Développé sous Excel
- Trois états de santé
  - survie sans progression
  - progression
  - décès
- Analyse de référence :
  - 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)

REES FRANCE

MODÈLE D'AIRE SOUS LA COURBE

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 :

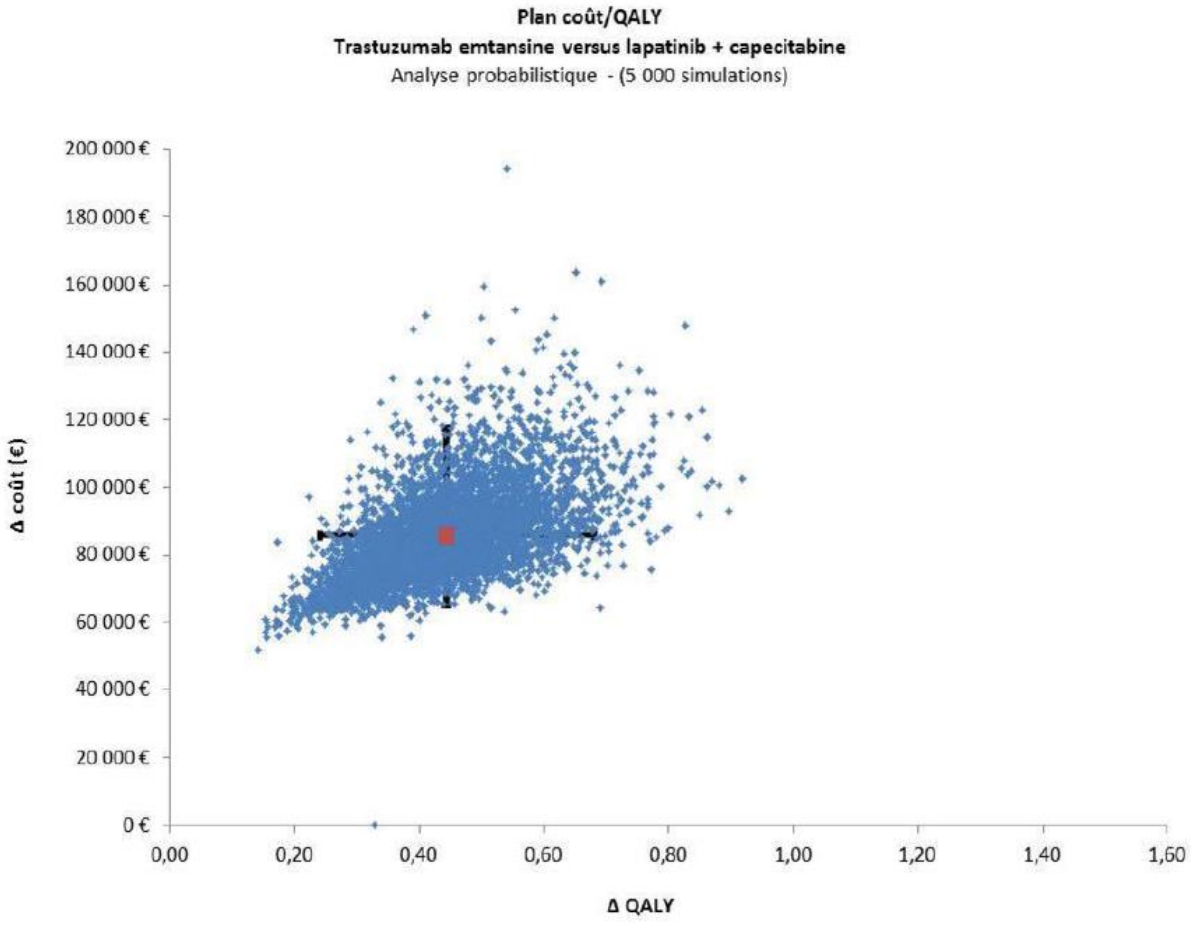
$$PPS(t_i) = OS(t_i) - PFS(t_i)$$

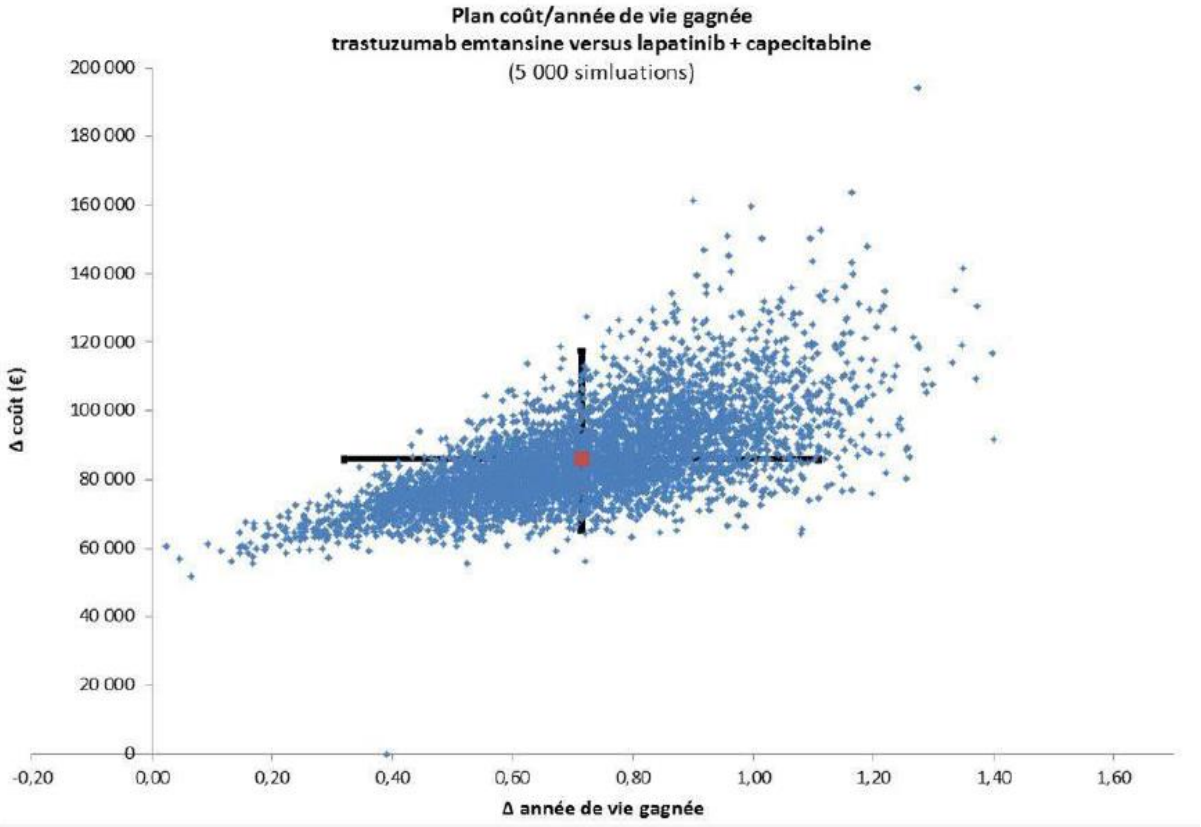
Le nombre de patientes dans chaque état de santé à chaque cycle du modèle **est déterminé directement à partir de l'extrapolation des données de survie** globale et de survie sans progression.

REES FRANCE

PLAN COÛT/QALY ET LE COÛT/ANNÉE DE VIE GAGNÉE

KADCYLA® (TRASTUZUMAB EMTANSINE)





REES FRANCE

4

Vaccins pour la Prévention des Gastro-Entérites à RotaVirus

REES
FRANCE

ROTARIX® (VACCIN À ROTAVIRUS HUMAIN, SOUCHE RIX4414, VIVANTE ATTÉNUÉE)

- Cette Étude réalisée par Glaxosmithkline Biologic, évalue l'efficience du vaccin rotavirus vivant atténué (Rotarix®) administré à des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour prévenir des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (GEARV) par rapport à l'absence de vaccination.

- Comparaison Rotarix® associé à des solutés de réhydratation orale (SRO) plus des mesures d'hygiène versus l'action des SRO et mesures d'hygiène uniquement

- Arbre de décision + modèle de Markov (initialement développé par Melliez 2008) sous EXCEL

- Cinq états de santé
  - cohorte de nourrissons ;
  - infections communautaires ;
  - infections nosocomiales ;
  - absence d'infection ;
  - décès.

- Valeur du RDCR dans l'analyse de référence
  - 24 413€ / QALY (Horizon vie entière) ; (à un horizon de 5 ans: 32 124 € /QALY)
  - 86 580€ / année de vie gagnée (Horizon vie entière)

REES FRANCE

RÉSERVES ROTARIX®

CHOIX STRUCTURANTS / MODÉLISATION

Choix structurants

- Justification insuffisante de la non prise en compte du vaccin Rotateq® comme comparateur
- L'horizon temporel retenu (vie entière) est inapproprié compte tenu de l'évolution de la sévérité des GEARV selon l'âge et de l'horizon temporel recommandé par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) dans son avis de 2013.

Modélisation

- La sévérité des GEARV dans le modèle est insuffisamment discutée
- La saisonnalité de la survenue des GEARV n'est pas intégrée dans le modèle pas plus que la répartition des naissances non uniforme au cours de l'année
- Les données utilisées (efficacité vaccinale et observance) sont fondées sur les résultats d'une analyse par protocole

RÉSERVES ROTARIX®

MESURE ET VALORISATION DES ÉTATS DE SANTÉ ET DES COÛTS

- Absence de réflexion sur les limites des mesures d'utilité à partir du questionnaire EQ-5D modifié de l'étude de Martin et coll. (2008)
- Hypothèses « fortes » sur les pertes d'utilités et l'impact de celles-ci sur les résultats
- Absence de prise en compte de l'impact de certains effets indésirables (notamment les invaginations intestinales) dans la modélisation
- Discussion insuffisante sur les estimations des coûts des consultations en médecine de ville et des consultations aux urgences hospitalières
- Prise en compte insuffisante des coûts des invaginations intestinales aigües (IIA)
- Manque de précision sur les sources utilisées pour estimer le recours aux soins après des épisodes GEARV

RÉSERVES ROTARIX®

PRÉSENTATION DES RÉSULTATS ET ANALYSES DE SENSIBILITÉ

- Absence d'analyse de sensibilité sur les utilités en utilisant d'autres sources dont les estimations des désutilités pouvaient être exploitées (Brisson et coll. (2010) et Hoffman (2010))
- Explication non convaincante de l'absence d'une analyse probabiliste opérationnelle sous Excel;
- Choix non suffisamment explicité des distributions statistiques non usuelles dans l'analyse de sensibilité probabiliste;
- Absence de discussion sur la corrélation entre la probabilité des GEARV et les recours au système de soins;
- Absence d'analyse de sensibilité (déterministe et probabiliste) pour un horizon de 3 ans

ROTATEQ® (VACCIN ROTAVIRUS, VIVANT)

- Étude soumise par Sanofi Pasteur MSD évalue l'efficience du vaccin rotavirus vivant (RotaTeq®) administré à des nourrissons âgés de 6 semaines à 32 semaines pour prévenir l'apparition de gastro-entérites dues à une infection à rotavirus en comparaison à l'absence de vaccination.

- Comparaison RotaTeq® versus absence de vaccination

- Modèle de dynamique à compartiments (initialement développé aux USA puis pour UK) + Arbre de décision

- Un modèle épidémiologique à trois compartiments
  - Susceptible (S)
  - Infectieux (I)
  - Immunisé (R)

- RDCR analyse de référence :
  - 29 797€ / QALY
  - 17 914€ / année de vie gagnée
- Analyse probabiliste :
  - 98% des simulations produisent un RDCR inférieur à 50 000€/QALY

REES FRANCE

RÉSERVES ROTATEQ®

CHOIX STRUCTURANTS / MODÉLISATION

Choix structurants

- Absence de comparateurs actifs

Modélisation

- Non prise en compte du risque d'invagination intestinale aiguë
- Non prise en compte de la montée en charge de la vaccination
- Hypothèse d'un taux de mortalité égal au taux de natalité
- Absence de calibration en fonction des résultats observés suite aux campagnes de vaccination à l'étranger
- Choix d'une matrice de contact adapté à la transmission aérienne
- Absence de calibration en fonction de la baisse récente des décès observée en France
- Calibration des données d'efficacité vaccinale sur analyse post-hoc
- Justification insuffisante de la réduction des consommations de ressources

RÉSERVES ROTATEQ®

Mesure et valorisation des états de santé et des coûts

- Incertitude sur l'estimation des utilités
- Estimation des coûts indépendante de la sévérité des cas et de l'âge des enfants
- Estimation de coûts fondée sur un nombre trop restreint de cas
- Justification insuffisante de la proportion de 1% des vaccinations donnant lieu à une nouvelle consultation et valorisation de cette consultation au coût de la prise en charge ambulatoire d'un épisode de GEARV
- Revalorisation excessive de coûts fondés sur les tarifs de 2008 alors que des tarifs 2013 sont disponibles. Ce choix est susceptible de favoriser la stratégie vaccinale par rapport à l'absence de vaccination.

Présentation des résultats et analyses de sensibilité

- Absence d'analyse de sensibilité probabiliste de l'utilité et de la consommation de ressources.

Contact: Robert Launois

- **Adresse:** REES France
  28, rue d'Assas
  75006 Paris
  France
- **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- **Email:** launois.reesfrance@wanadoo.fr
- **Web:** www.rees-france.com

REES FRANCE

Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé