

24^{ème} Congrès Français de Rhumatologie

Paris, 14 Décembre 2011

Analyse de l'impact budgétaire de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 1^{re}, 2^e et 3^e lignes de traitement, après échec des traitements de fond

R.Launois¹, Le Moine JG¹, Huynh MT¹, Boissier MC^{2,3,4}

¹ REES France, Paris, France

² Inserm ERI18, Bobigny, France

³ University of Paris 13, Bobigny, France

⁴ APHP, CHU Avicenne, Department of Rheumatology, Bobigny, France

Conflits d'intérêts

■ Intérêts financiers

Etude réalisée avec le soutien institutionnel du
laboratoire Pfizer

Liens durables ou permanents

Aucun

■ Interventions ponctuelles

Aucun

■ Intérêts indirects

Aucun

Pour chaque rubrique : préciser l'organisme ou le laboratoire

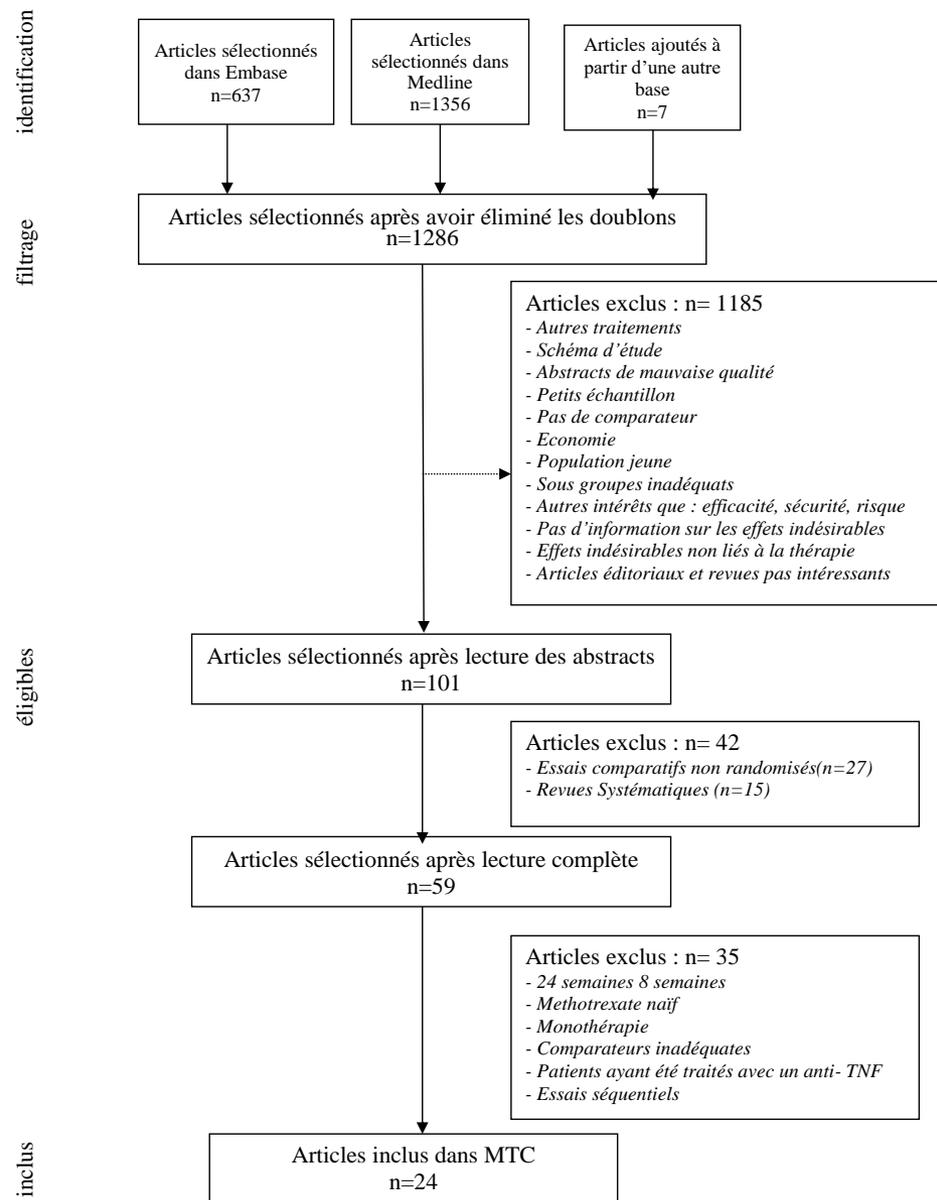
Objectif de l'étude

- ✦ Estimer le **coût global annuel cumulé sur 5 ans**, de la prise en charge, en France,
- ✦ **d'une population** de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère,
- ✦ **après échec d'un traitement de fond classique (DMARD)**,
- ✦ **sur la base des parts de marché respectives** des biothérapies administrées en **1^{ère}, 2^{ième} et 3^{ième} lignes** de traitement

Méthode

Méta-analyse bayésienne en réseau

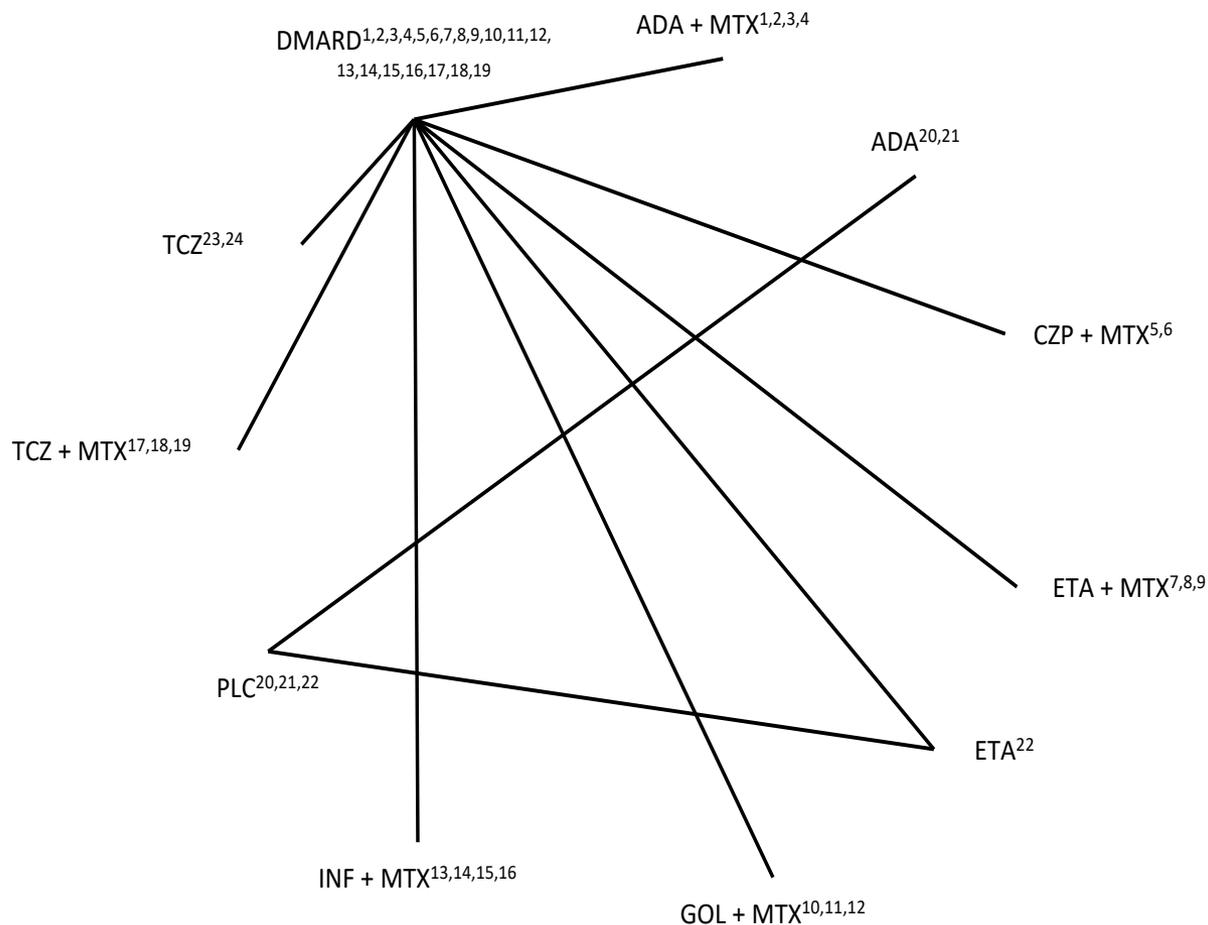
Diagramme de Flux de Sélection des Essais



Octobre 2011

Population et Réseau de Preuves

Etudes	N patients
1 Furst 03 (STAR)	636
2 Keystone 04 (DE019)	407
3 Kim 07	128
4 Weinblatt 03 (ARMADA)	129
5 Keystone 08 (RAPID1)	592
6 Smollen 09 (RAPID2)	373
7 Combe 06	254
8 Klareskog 04 (TEMPO)	682
9 Weinblatt 99	89
10 Kay 08	70
11 Keystone 09 (GO-FORWARD)	222
12 Kremer 10	258
13 Maini 99 (ATTRACT)	174
14 Schiff 08 (ATTEST)	275
15 Westhoven 06 (START)	723
16 Zhang 06	173
17 Genovese 08 (TOWARD)	1 216
18 Maini 06 (CHARISMA)	151
19 Smolen 08 (OPTION)	409
20 Miyasaka 08 (CHANGE)	178
21 Van de Putte 04	223
22 Moreland 99	158
23 Nishimoto 2007 (SAMURAI)	306
24 Nishimoto 2008 (SATORI)	127
TOTAL	7 953



 Essais éliminés pour réduire l'hétérogénéité

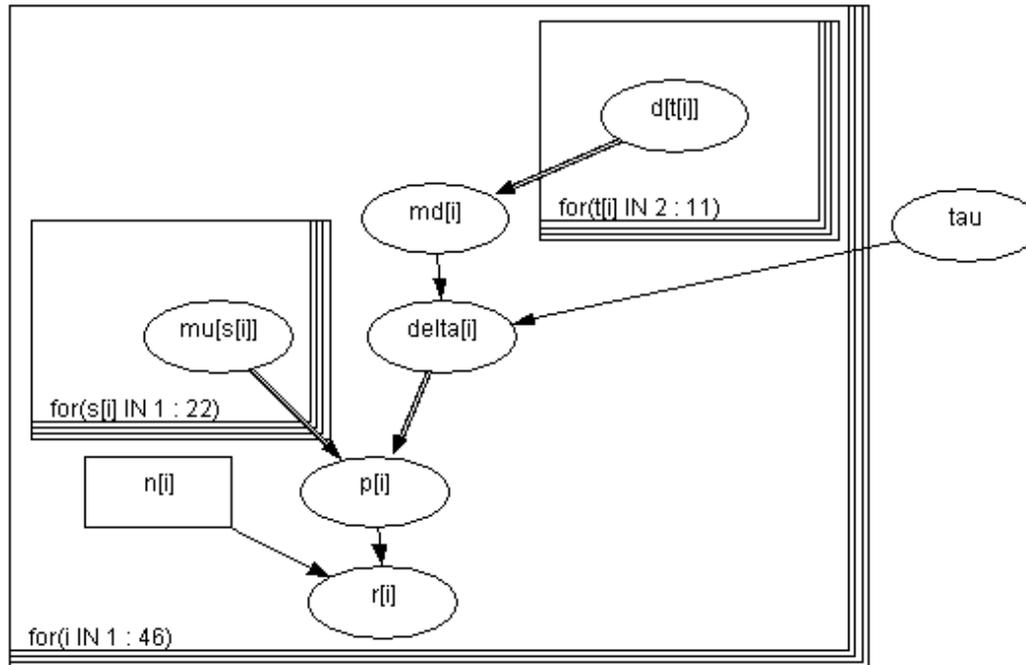
Robert Launois

Taux de Réponse ACR 50 des Essais

Auteur, Date, Essais	Bras	Effectif	# de R+	Taux de réponse	Auteur, Date, Essais	Bras	Effectif	# de R+	Taux de réponse
Furst 2003, STAR	ADA + DMARD	318	92	29%	Keystone 2009, GO-FORWARD	GOL + DMARD	89	33	37%
	Pb + DMARD	318	36	11%		Pb + DMARD	133	18	14%
Keystone 2004, DE019	ADA + DMARD	207	81	39%	Kremer 2010	GOL + DMARD	129	24	19%
	Pb + DMARD	200	19	10%		Pb + DMARD	129	12	9%
Kim 2007	ADA + DMARD	65	28	43%	Maini 1999, ATTRACT	INF + DMARD	86	22	26%
	Pb + DMARD	63	9	14%		Pb + DMARD	88	4	5%
Miyasaka 2008, CHANGE	ADA	91	22	24%	Schiff 2008, ATTEST	INF + DMARD	165	61	37%
	Pb	87	5	6%		Pb + DMARD	110	22	20%
van de Putte 2004	ADA	113	25	22%	Westhovens 2006	INF + DMARD	360	110	31%
	Pb	110	9	8%		Pb + DMARD	363	33	9%
Keystone 2008, RAPID 1	CZP + DMARD	393	146	37%	Zhang 2006	INF + DMARD	87	38	44%
	Pb + DMARD	199	15	8%		Pb + DMARD	86	22	26%
Smolen 2009, RAPID 2	CZP + DMARD	246	80	33%	Genovese 2008, TOWARD	TCZ + DMARD	803	302	38%
	Pb + DMARD	127	4	3%		Pb + DMARD	413	37	9%
Combe, 2006	ETA + DMARD	101	53	52%	Maini 2006, CHARISMA	TCZ + DMARD	50	27	54%
	ETA	103	48	47%		TCZ	52	21	40%
	Pb + DMARD	50	7	14%		Pb + DMARD	49	14	29%
Weinblatt 1999	ETA + DMARD	59	23	39%	Nishimoto 2007, SAMURAI	TCZ	158	90	57%
	Pb + DMARD	30	1	3%		Pb + DMARD	148	26	18%
Moreland 1999	ETA	78	31	40%	Nishimoto 2009, SATORI	TCZ	61	33	54%
	Pb	80	4	5%		Pb + DMARD	66	11	17%
Kay 2008	GOL + DMARD	35	13	37%	Smolen 2008, OPTION	TCZ + DMARD	205	90	44%
	Pb + DMARD	35	2	6%		Pb + DMARD	204	22	11%

Modèle MCT Nombre de Réponse ACR50 Graphe Orienté Acyclique

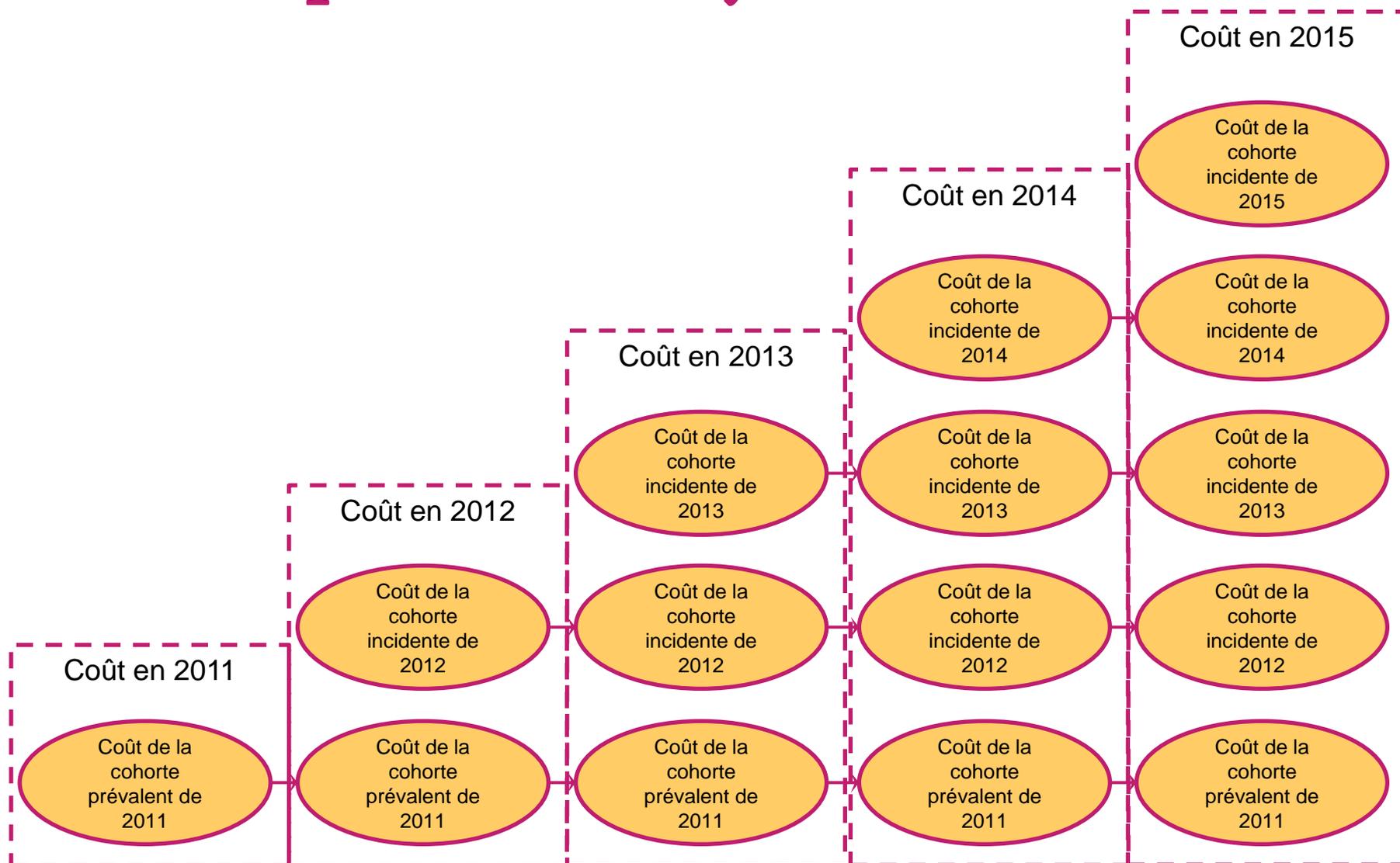
[en anglais DAG directed acyclic graph]



- ✦ Légende : *Un trait simple : relation stochastique ; un trait double : une relation déterministe. Les données apparaissent dans un carré ou un rectangle. Les quantités incertaines apparaissent dans des ellipses. une distribution de probabilité leur est associée. L'empilement des feuilles symbolise l'échantillon : une valeur par feuille.*
- ✦ Indice : *i : bras, s[i] : étude, t[i] : traitement*
- ✦ *r [i] : nombre de répondeurs ; p[i] : probabilité de réponse ; n[i] : effectif ; mu[s[i]] : le log de la cote (logOdds) pour chaque étude; delta [i] : log du rapport de cotes (logOR); md [i] : moyenne centrée de la distribution du logOR; d[t[i]] : moyenne de la distribution du log du rapport de cotes logOR pour un ttx; tau : cote du logOR.*

Modèle d'impact budgétaire multicohortes

Principe de l'Analyse Multicohortes

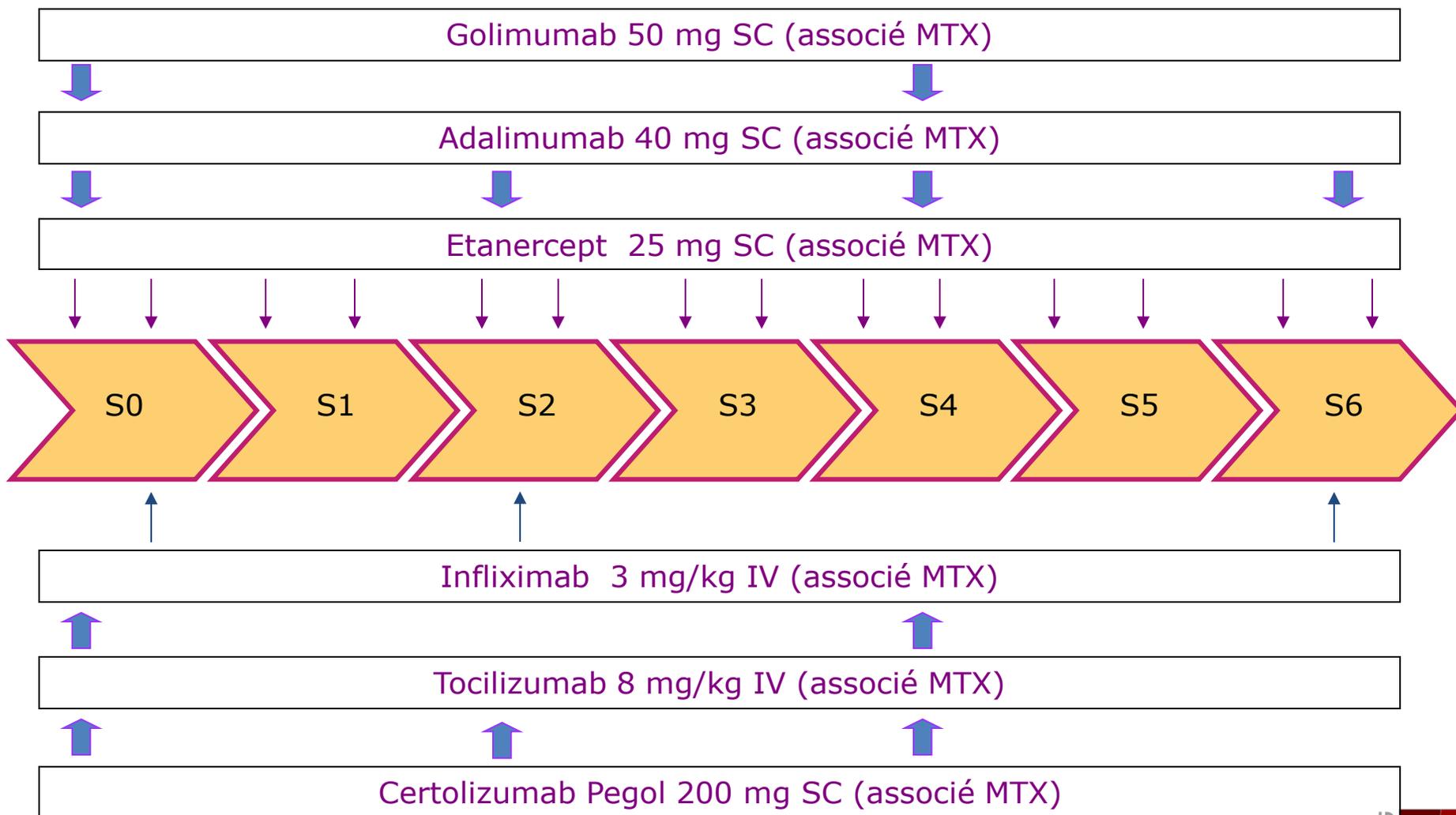


Source : R Launois et al. « L'évaluation des technologies médicales : les protocoles de deuxième génération » JEM 2006

Robert LaunLois

11

Données Sources : Posologie des traitements



Données Sources : Coûts d'acquisition des Biothérapies

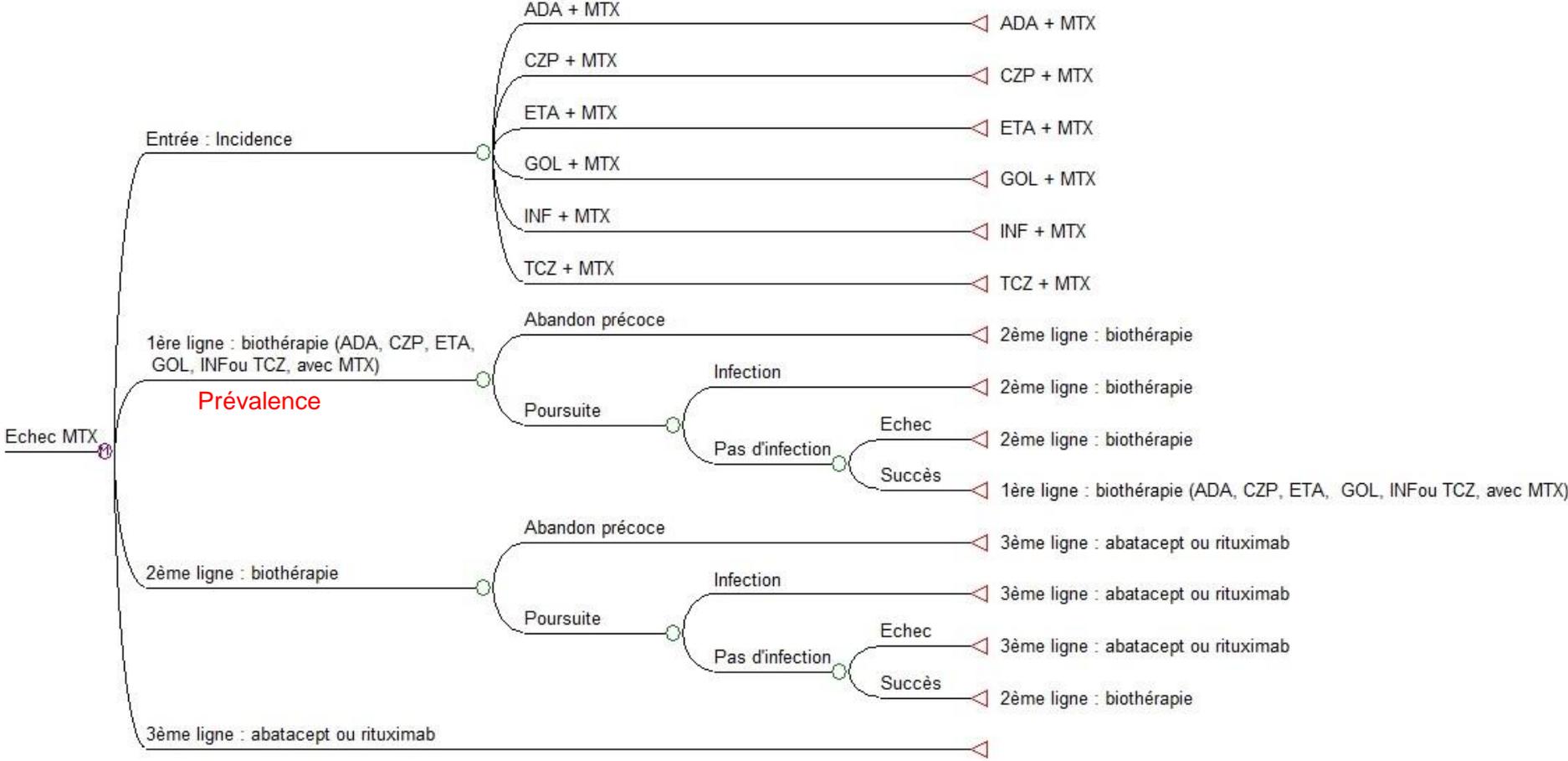
Traitement	Dosage et fréquence	Nombre de seringues ou de flacons par an	Nombre d'unités par boîtes	Prix fabricant HT de la boîte	Coût annuel
Humira	Une injection de 40 mg toutes les 2 semaines	26	2	924 €	12 014 €
Cimzia	Une injection de 400 mg aux semaines s0, s2 et s4, puis une injection de 200 mg toutes les 2 semaines	29	2	764 €	11 078 €
Enbrel	Une injection de 50 mg une fois par semaine	52	4	908 €	11 801 €
Simponi	Une injection de 50 mg toutes les 4 semaines	13	1	908 €*	5 902 €
Remicade	Perfusion à 3 mg/kg aux semaines s0, s2 et s6, puis toutes les 8 semaines	≈25	1 sachet de 100 mg	493 €	12 157 €
RoActemra	Perfusion à 8 mg/kg toutes les 4 semaines	39	1 flacon de 10 ml	362 €	14 118 €
Methotrexate	Une injection de 15 mg par semaine	156	1	1,23 €	96 €

* Coté par assimilation

Descriptif du Modèle de Simulation

- ✦ **Population cible** : cas **prévalents** de PR ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond classique (DMARD)
- ✦ **Point de vue** : *Systeme de soins*
- ✦ **Horizon temporel** : *5 ans :début 2011 à fin 2015*
- ✦ **Traitements étudiés** :
 - *5 anti-TNF α : adalimumab (Humira®), certolizumab pegol (Cimzia®), etanercept (Enbrel®), golimumab (Simponi®), et infliximab (Remicade®)*
 - *1 anticorps contre le récepteur de (IL6) : tocilizumab (RoActemra®)*
- ✦ **Critères de jugement** : *ACR 50, abandon de traitement, infections*
- ✦ **Type de simulation** : *Markov sur **Multicohorte dynamique***
- ✦ **Pas de la simulation** : *26 semaines*

Forme Réduite du Modèle



Etats de Markov

- ✦ 24 états de Markov correspondant aux traitements :
 - 6 traitements d'induction après échec du DMARD
 - 6 traitements de maintenance après induction
 - 6 traitements d'induction après échec d'une biothérapie
 - 6 traitements de maintenance après induction
- ✦ +2 états (1 état d'entrée et 1 état de sortie vers la 3^{ème} ligne de traitement pour obtenir une cohorte dynamique)

Lois de Probabilité Utilisées

Variable	Distribution
Adalimumab + Methotrexate	
Consultations de suivi	
<i>Nombre de consultations chez le rhumatologue hospitalier</i>	$N(\mu=1,14 ; \sigma=0,82) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de consultations chez le rhumatologue libéral</i>	$N(\mu=0,59 ; \sigma=1,05) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de consultations chez le médecin généraliste</i>	$N(\mu=1,35 ; \sigma=1,64) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de consultations chez l'ergothérapeute</i>	$N(\mu=0,05 ; \sigma=0,33) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de consultations chez le podologue</i>	$N(\mu=0,12 ; \sigma=0,47) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de consultations chez le psychothérapeute</i>	$N(\mu=0,06 ; \sigma=0,37) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de consultations chez le kinésithérapeute</i>	$N(\mu=3,31 ; \sigma=8,31) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de consultations chez l'infirmière</i>	$N(\mu=1,24 ; \sigma=2,97) I[0 ; +\infty[$
Examens de biologie médicale	
<i>Nombre de bilan standard en ville</i>	$N(\mu=2,67 ; \sigma=1,60) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de bilan standard à l'hôpital</i>	$N(\mu=0,27 ; \sigma=0,80) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de VS en ville</i>	$N(\mu=2,57 ; \sigma=1,64) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de VS à l'hôpital</i>	$N(\mu=0,22 ; \sigma=0,56) I[0 ; +\infty[$
... ..	
<i>Nombre de surveillance urinaire en ville</i>	$N(\mu=0,27 ; \sigma=0,81) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de surveillance urinaire à l'hôpital</i>	$N(\mu=0,10 ; \sigma=0,39) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de test de grossesse en ville</i>	$N(\mu=0,01 ; \sigma=0,10) I[0 ; +\infty[$
<i>Nombre de test de grossesse à l'hôpital</i>	$N(\mu=0 ; \sigma=10) I[0 ; +\infty[$
Examens d'imagerie médicale	
<i>Fréquence de patients passant au moins 1 examen d'imagerie médicale</i>	$\beta(\alpha=16 ; \beta=21)$
<i>Nombre moyens d'acte par patient</i>	$N(\mu=3,4 ; \sigma=2,5) I[0 ; +\infty[$

Log Odds Ratio et Calcul de la Probabilité de Réponse ACR 50 à 24s

- ✦ Le taux de réponse (T_k) est calculé à partir du log odds-ratio de ce traitement par rapport au traitement de référence le DMARD obtenu dans le cadre de la MTC.

$$\text{Log}\left(\frac{T_k}{1-T_k}\right) = \mu_b + \delta_{bk}$$

$$\frac{T_k}{1-T_k} = \exp[\mu_b + \delta_{bk}]$$

$$T_k = \frac{\exp[\mu_b + \delta_{bk}]}{1 + \exp[\mu_b + \delta_{bk}]}$$

Probabilité d'échec = 1-taux de réponse

Données Sources : Consommation de Ressources

- ✦ **Médicaments** : posologies aux doses recommandées AMM
- ✦ **Hospitalisations** : fréquence et rythmes à dire d'expert (Dr Maravic)
- ✦ **Soins ambulatoires** : estimées à partir d'une étude sur 277 pts :
 - Données disponibles directement pour adalimumab, etanercept et infliximab
 - Les patients sous tocilizumab ont des consommations similaires à celles des patients sous infliximab
 - Les patients sous **certolizumab pegol** et **golimumab** suivent le comportement moyen des patients de l'étude sur 277 pts

Données Sources : Valorisation des Coûts

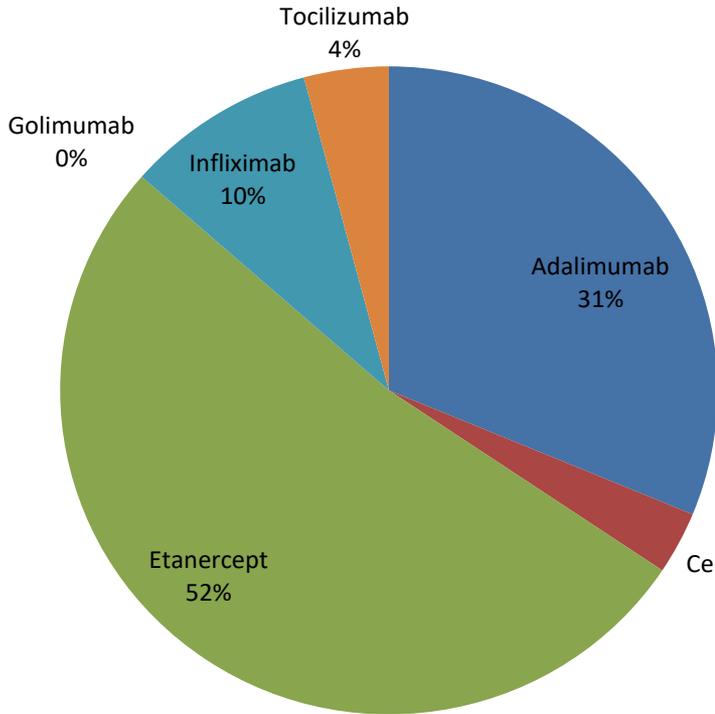
- ✦ Coûts d'acquisition des médicaments valorisés sur la base des tarifs fabricants HT à partir de la *base des médicaments et informations tarifaires* (BDM IT 2011) de l'Assurance Maladie
- ✦ Coûts de l'administration des traitements, calculés à partir de la *version v11c des GHM (Mars2010)* et des tarifs des lettres clés publiés par l'Assurance Maladie
- ✦ Coûts des examens de biologie médicale, chiffrés à partir de la *NBAM v32* (27/09/2010)
- ✦ La *CCAM v22* (30/09/2010) a été utilisée pour la valorisation des examens d'imagerie médicale
- ✦ La 3^{ème} ligne de traitement a été valorisée à partir de la publication de Milka Maravic[2010] en combinant rituximab et abatacept en fonction des parts de marché 3^{ème} ligne.

Vignettes de Coûts [€₂₀₁₁]

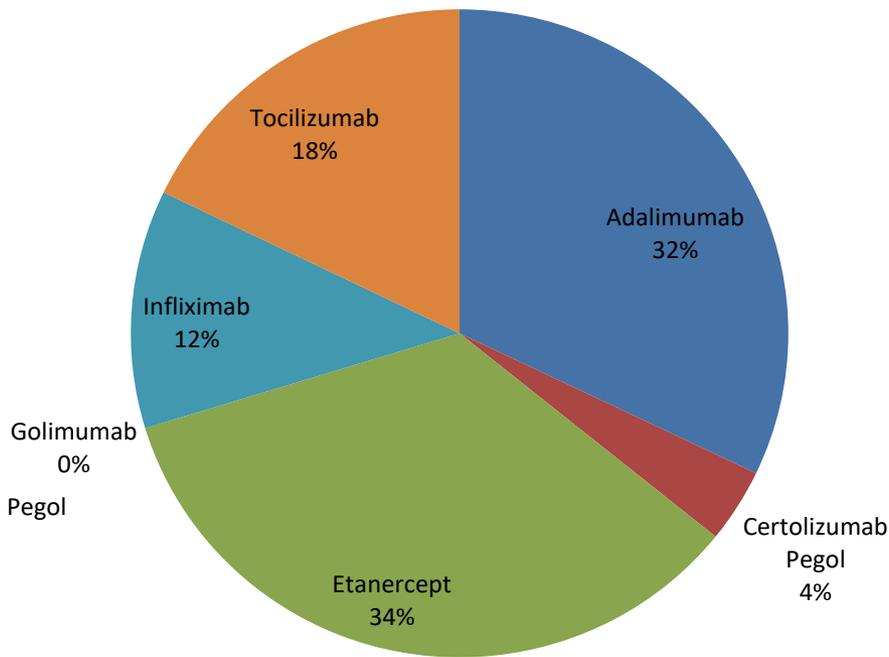
	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Tocilizumab
Médicaments ciblés (dont MTX)	12 200 €	12 400 €	12 000 €	23 800 €	19 900 €	19 000 €
Hôpital						
Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	13 500 €	17 500 €
Examens de biologie	300 €	200 €	100 €	200 €	300 €	300 €
Examens de radiologie	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Consultations	100 €	100 €	100 €	100 €	200 €	200 €
Total Hôpital	400 €	300 €	200 €	300 €	14 000 €	18 000 €
Ambulatoire						
Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Examens de biologie	400 €	400 €	300 €	400 €	900 €	900 €
Examens de radiologie	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Consultations	800 €	700 €	700 €	700 €	700 €	700 €
Total Ambulatoire	1 200 €	1 100 €	1 000 €	1 100 €	1 600 €	1 600 €
Total 12 mois	13 800 €	13 800 €	13 200 €	25 200 €	35 500 €	38 600 €

Données Sources : Parts de Marché 2011

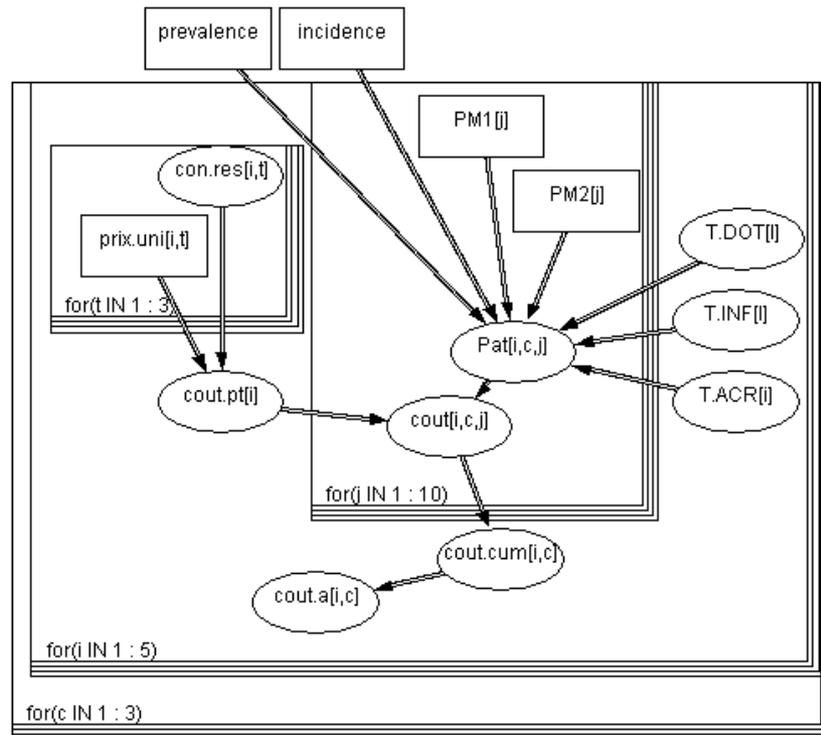
Répartition des parts de marché en 1ère ligne de biothérapie



Répartition des parts de marché en 2ème ligne de biothérapie



Modèle Impact Budgétaire



- ✦ *Les indices:* i: traitement; c: ligne de traitement dont « 3 »: deux lignes confondues; j: cycle; t: type de coûts (acquisitions, administration, examens). Cout.a[i,c] : coût annuel moyen de ttx; cout.cum[i,c] : coût cumulé à 5ans de ttx; cout[i,c,j] : coût de ttx ; cout.pt[i] : coût de ttx par patient; Pat[i,c,j]: nombre de patients; prix.uni[i,t]: prix unitaire de ttx (acquisition, administration et examens); con.res [i] : consommation de ressources; PM1[j] et PM2[j]: parts de marché en 1^{ère} et 2^{ème} lignes de ttx; T.ACR [i] : taux de réponse ACR50; T.DOT [i] : taux d'abandons; T.INF [i] : taux d'infections

Robert Launois

Modèle coût-efficacité

Modèle Coût-Efficacité vs Modèle d'Impact Budgétaire

Analyse d'impact budgétaire Evaluation économique

Rationnel	Viabilité financière	Retour sur investissement
Objectif	Prévision budgétaire	Efficienc
Epidémiologie	Prévalence	Incidence
Fenêtre temporelle	Court terme	Vie entière
Etats de santé	Exclus	Taux de maintien sous ttx
Actualisation	Aucune	4% annuel
Résultats	Coût total et différentiel annuels	Coût différentiel par unité d'efficacité

Hypothèses du Modèle Coût-Efficacité

- ✦ 24 essais – 2 (TEMPO et ARMADA) soit 22 ; 11 protocoles ; 7953 patients
- ✦ Les résultats du modèle en termes d'efficacité et de coût ont été calculés en 1ère ligne, en 2ème ligne et toutes lignes confondues.
- ✦ A 5 ans, le taux de maintien sous traitement est égale par cycle de 6 mois au taux de réponse*(1- taux d'abandons)*(1-taux d'infections), et ceci sur 10 cycles
- ✦ Les taux de maintien sous traitement en seconde ligne ont été minorés de 10%
- ✦ Le coût et le taux de maintien sous traitement ont été actualisés au taux annuel de 4% (préférence pour le temps présent) (Lebègue 2004)
- ✦ Les résultats ont été analysés en termes de rapport coût-efficacité dans le graphique 4 cadrans, en termes d'acceptabilité sociale et d'avantage collectif additionnel net

Modèle Economique Coût-Efficacité

- Taux de maintien sous traitement:

$$Efficacité = T.ACR * (1 - T.DOT) * (1 - T.INF)$$

- Efficacité actualisée = $Efficacité * (1+t)^{-j}$
- Coût actualisé = $Coût * (1+t)^{-j}$

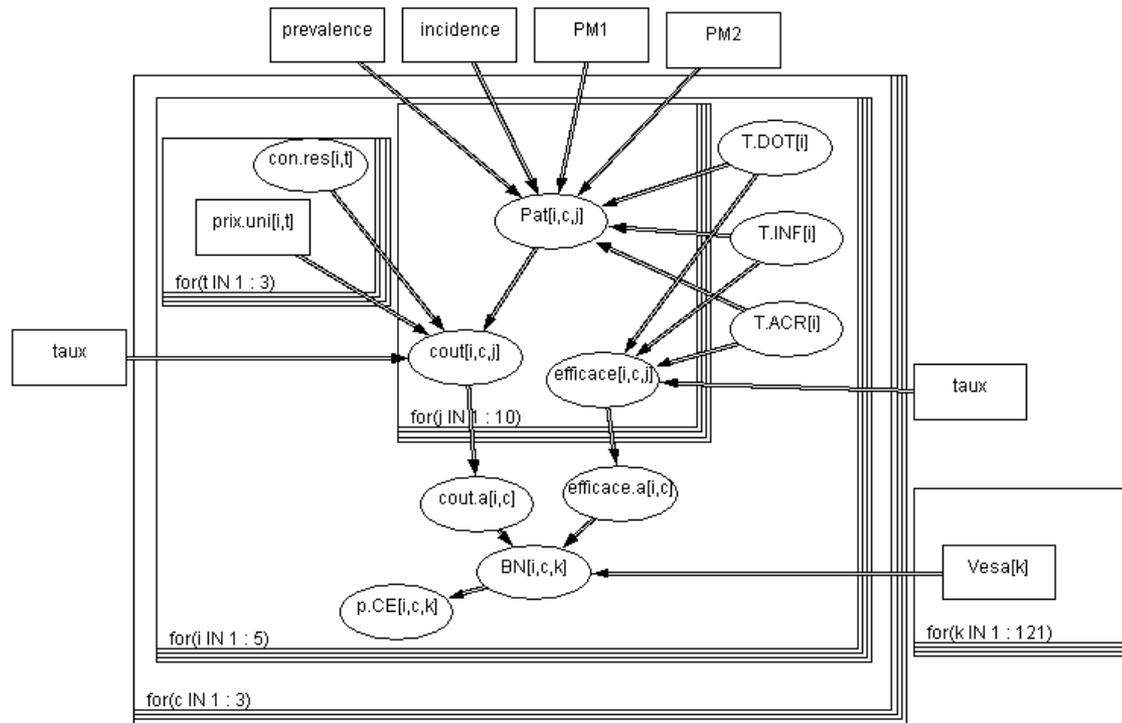
avec t, le taux d'actualisation par cycle et j, le j^{ième} cycle (j=1..10), avec $(1+t) = (1+4\%)^{-2}$

- Bénéfice net de santé:

$$BNS = V_{ESA} * Efficacité - Coût$$

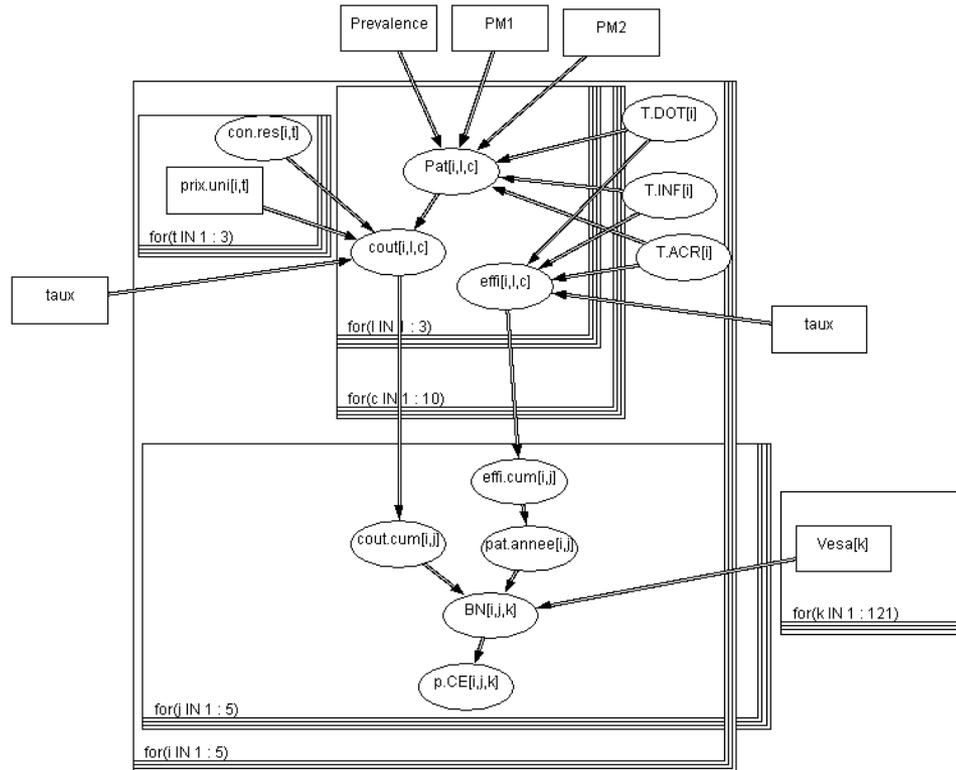
- Un traitement est plus efficient que le ou les comparateurs quand son BNS est (le) plus élevé
- Dans l'analyse principale, les priors des ressources consommées suivent des lois normales alors que dans l'analyse de sensibilité, ils suivent des lois gamma

Modèle Economique Coût-Efficacité



- ✦ *Les indices:* i: traitement; j: cycle; c: ligne de traitement dont « 3 »: deux lignes confondues; t: type de coût (acquisitions, administration, examens), k: indice de Vesa.
- ✦ $p.CE [i,c,k]$: probabilité d'être plus efficace que le ou les comparateurs; $BN[i,c,k]$: bénéfice collectif net; $cout.a[i,c]$: coût annuel moyen de txt; $cout$; $efficace.a[i,c]$: taux annuel moyen de maintien sous txt; $Vesa[k]$: valeur de l'effort socialement acceptable; $cout[i,c,j]$: coût de txt; $efficac[i,c,j]$: taux de maintien de txt; $taux$: taux d'actualisation; $con.res [i,t]$: consommation de ressources; $prix.uni[i,t]$: prix unitaire traitement; $pat[i,c,j]$: nombre de patients; PM1 et PM2: parts de marché en 1^{ère} et 2^{ème} lignes de traitement; T.ACR [i] : taux de réponse ACR50; T.DOT [i] : taux d'abandons; T.INF [i] : taux d'infections

Modèle Economique Coût-Efficacité Séquence de Traitements



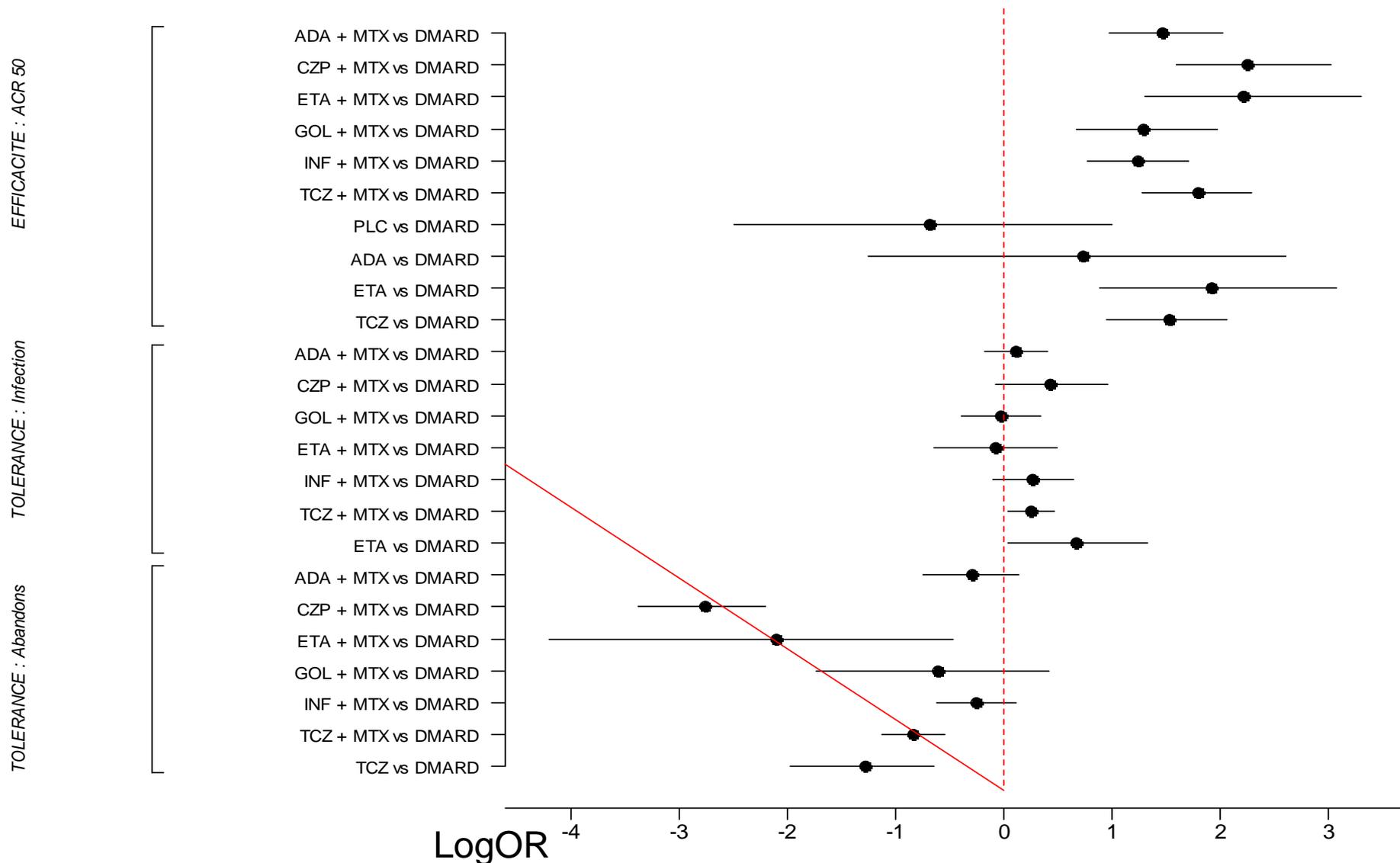
- ✦ *Les indices:* i,j: traitements; c: cycle; l: ligne de traitement; t: type de coût (acquisitions, administration, examens),k: indice de Vesa.
- ✦ p.CE [i,c,k] : probabilité d'être plus efficace que le ou les comparateurs; BN[i,j,k] : bénéfice collectif net; cout.cum[i,c]: coût cumulé à 5ans d'une séquence de txt; cout; pat.annee[i,j]: patient-années à 5ans d'une séquence de txt; eff.cum[i,j]: taux cumulé à 5ans de maintien sous txt; Vesa[k] : valeur de l'effort socialement acceptable; cout[i,l,c]: coût de txt; efficac[i,l,c]: taux de maintien de txt; taux: taux d'actualisation; con.res [i,t] : consommation de ressources; prix.uni[i,t]: prix unitaire traitement; pat[i,c,j] : nombre de patients; PM1 et PM2: parts de marché en 1^{ère} et 2^{ème} lignes de traitement; T.ACR [i] : taux de réponse ACR50; T.DOT [i] : taux d'abandons; T.INF [i] : taux d'infections

Résultats

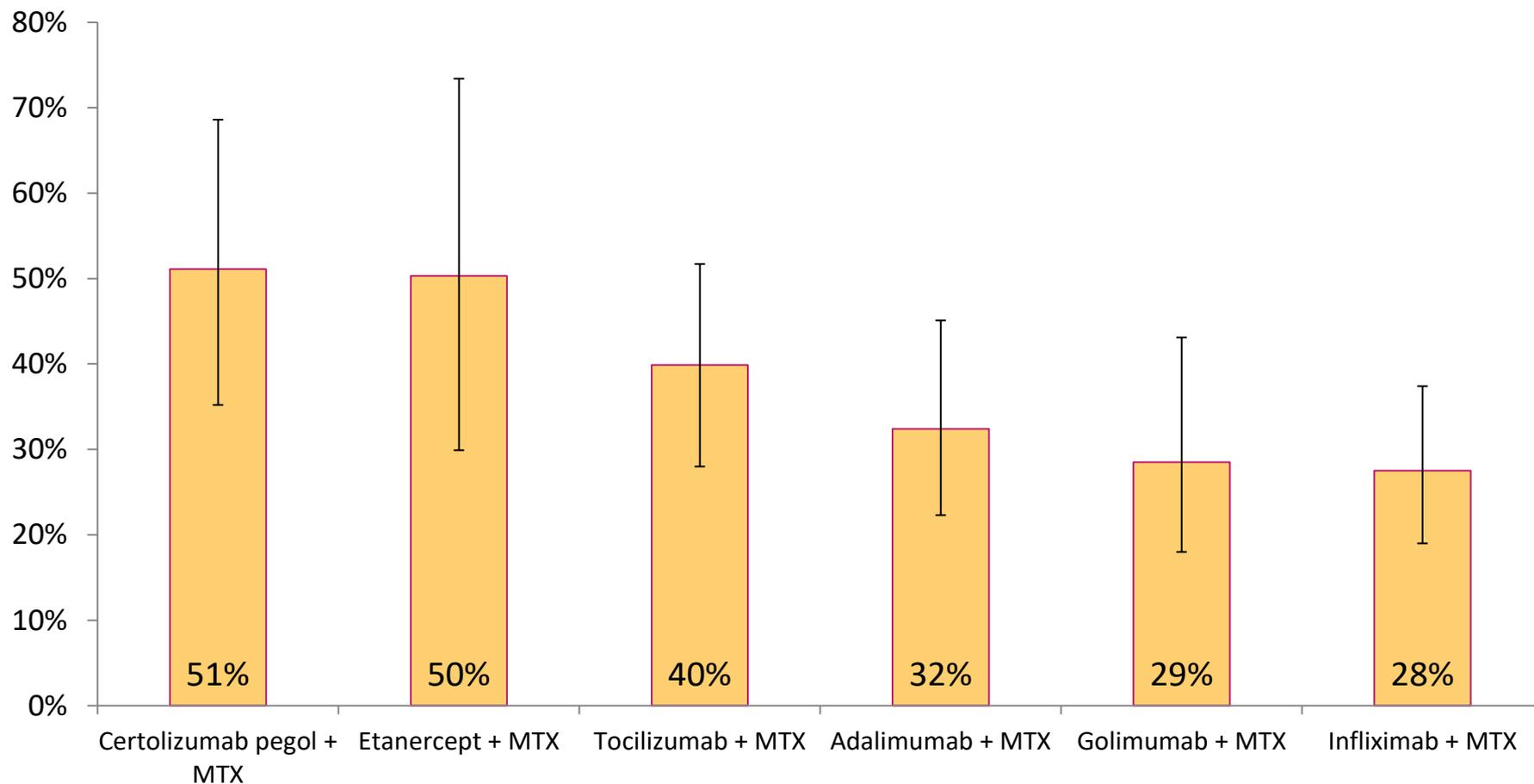
Méta-analyse Bayésienne en Réseau

MCT: Efficacité Relative Estimée ACR 50 24s

[Sans Tempo et Armada]



Paramètres d'Efficacité MCT : Taux de Réponse ACR 50 à 24s



Paramètres de Tolérance MCT

TAUX D'INFECTIONS

Traitement	Moyenne	Médiane	ICred 95%
Adalimumab + MTX	38%	38%	[31%-45%]
Certolizumab pegol + MTX	46%	46%	[34%-59%]
Etanercept + MTX	34%	34%	[23%-46%]
Golimumab + MTX	35%	35%	[27%-43%]
Infliximab + MTX	42%	42%	[33%-50%]
Tocilizumab + MTX	41%	41%	[36%-47%]

TAUX D'ABANDONS

Traitement	Moyenne	Médiane	ICred 95%
Adalimumab + MTX	16%	16%	[11%-23%]
Certolizumab pegol + MTX	2%	2%	[1%-3%]
Etanercept + MTX	4%	3%	[0%-13%]
Golimumab + MTX	13%	12%	[5%-27%]
Infliximab + MTX	17%	17%	[12%-22%]
Tocilizumab + MTX	10%	10%	[8%-13%]

Recap MCT : Efficacité Clinique et Tolérance des Thérapies Ciblées

	ACR 50	Infections	Arrêt de traitement	Taux de maintien ttx	Référence
Adalimumab + MTX	32,40% [22%;45%]	38,10% [31%;45%]	16,10% [11%;23%]	16,83% [11%;24%]	1,2,3
Certolizumab pegol + MTX	51,11% [35%;69%]	45,70% [34%;58%]	1,60% [1%;3%]	27,31% [17%;39%]	4,5
Etanercept + MTX	50,32% [30%;73%]	33,80% [23%;46%]	3,10% [0%;13%]	32,28% [18%;48%]	6,7
Golimumab + MTX	28,54% [18%;43%]	34,90% [27%;43%]	12,40% [5%;27%]	16,28% [10%;25%]	8,9,10
Infliximab + MTX	27,48% [19%;37%]	41,80% [33%;51%]	16,8% [12%;22%]	13,31% [9%;19%]	11,12,13,14
Tocilizumab + MTX	39,93% [28%;52%]	41,40% [36%;47%]	10,1% [8%;13%]	21,03% [15%;28%]	15,16,17

¹ Furst₀₃ ; ² Keystone₀₄ ; ³ Kim₀₇ ; ⁴ Keystone₀₈ ; ⁵ Smolen₀₉ ; ⁶ Combe₀₆ ; ⁷ Weinblatt₉₉ ; ⁸ Kay₀₈ ; ⁹ Keystone₀₉ ; ¹⁰ Kremer₁₀ ; ¹¹ Maini₉₉ ; ¹² Schiff₀₈ ; ¹³ Westhoven₀₆ ; ¹⁴ Zhang₀₆ ; ¹⁵ Genovese₀₈ ; ¹⁶ Maini₀₆ ; ¹⁷ Smolen₀₈

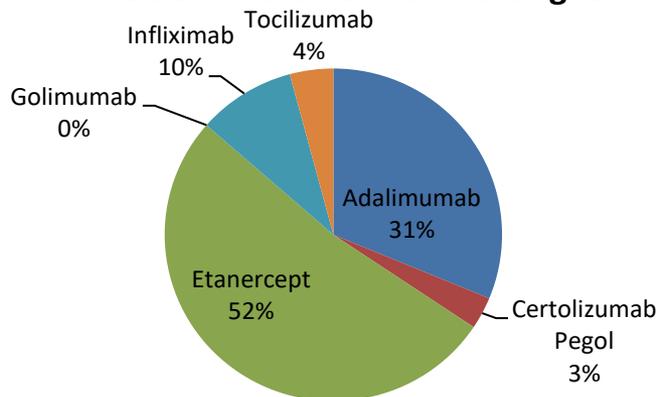


Modèle d'Impact Budgétaire

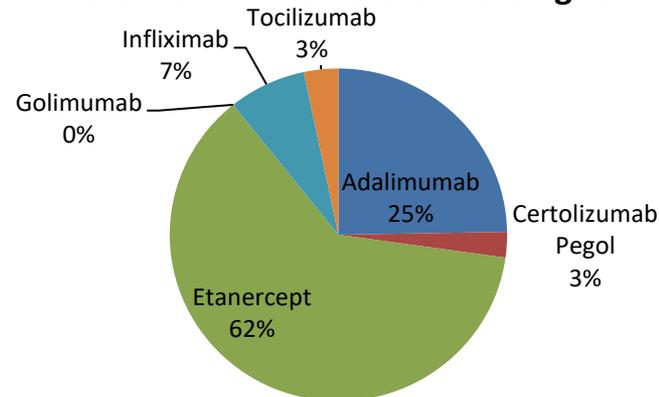
Traitement de la PR : Parts de Marché 2015

[H2 ETA +10% DE PART DE MARCHÉ SUR 5 ANS : 2011 –2015]

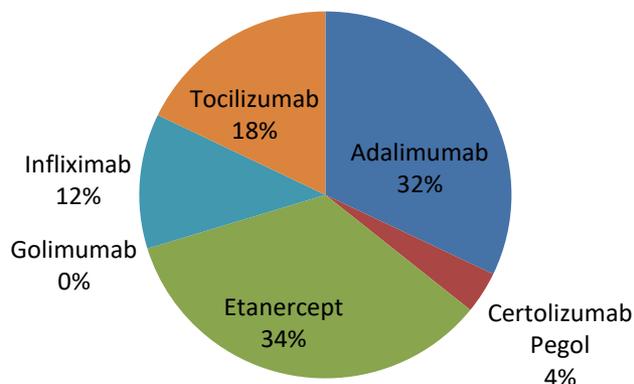
Parts de marché 2011 en 1ère ligne



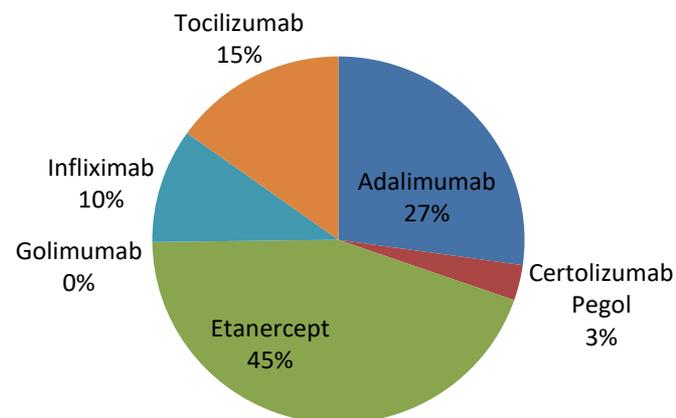
Parts de marché 2015 en 1ère ligne



Parts de marché 2011 en 2ème ligne



Parts de marché 2015 en 2ème ligne



- ✦ ETA gagne 10 points de parts de marché
- Les pertes sont réparties en fonction des PM initiales

Augmentation des Parts de Marché ETA de 10% : H2-H0

Coûts cohorte 2011-2015

	<i>Coût cumulé (H2)</i>	<i>Δ Coût cumulé</i>	<i>Δ en %</i>	<i>Coût annuel(H2)</i>	<i>Δ Coût annuel</i>	<i>Δ en %</i>
Thérapies ciblées	719 500 000 €	-1 000 000 €	-0,14%	143 900 000 €	-200 000 €	-0,14%
Hospitalisation	204 600 000 €	-6 600 000 €	-3,13%	40 930 000 €	-1 320 000 €	-3,12%
Ambulatoire	65 640 000 €	-150 000 €	-0,23%	13 130 000 €	-30 000 €	-0,23%
Total L1+L2	989 800 000 €	-7 700 000 €	-0,77%	198 000 000 €	-1 500 000 €	-0,75%
L3	1 725 000 000 €	-2 000 000 €	-0,12%	345 000 000 €	-500 000 €	-0,14%
Total L1+L2+L3	2 715 000 000 €	-10 000 000 €	-0,37%	543 000 000 €	-2 000 000 €	-0,37%

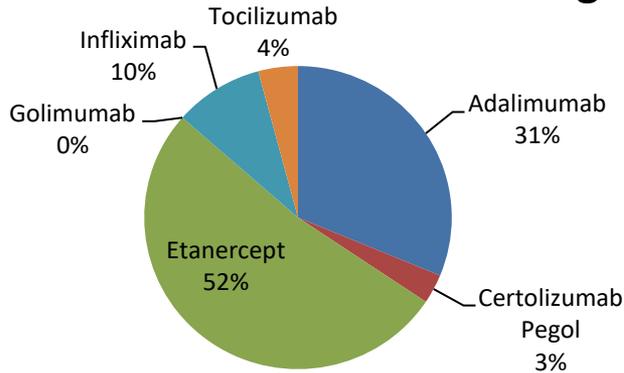
Coûts patient 2011-2015

	<i>Coût annuel(H2)</i>	<i>Δ Coût annuel</i>	<i>Δ en %</i>	<i>Coût journalier(H2)</i>	<i>Δ Coût journalier</i>	<i>Δ en %</i>
Thérapies ciblées	13 030 €	-70 €	-0,53%	36 €	-0,19 €	-0,53%
Hospitalisation	3 722 €	-174 €	-4,47%	10 €	-0,48 €	-4,47%
Ambulatoire	1 189 €	-8 €	-0,67%	3 €	-0,02 €	-0,67%
Total L1+L2	17 940 €	-250 €	-1,37%	49 €	-0,68 €	-1,37%

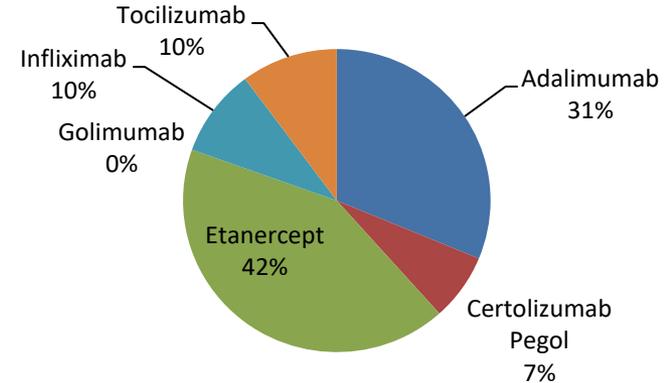
Traitement de la PR : Parts de Marché 2015

[H1 ETA -10% DE PART DE MARCHÉ SUR 5 ANS :2011 -2015]

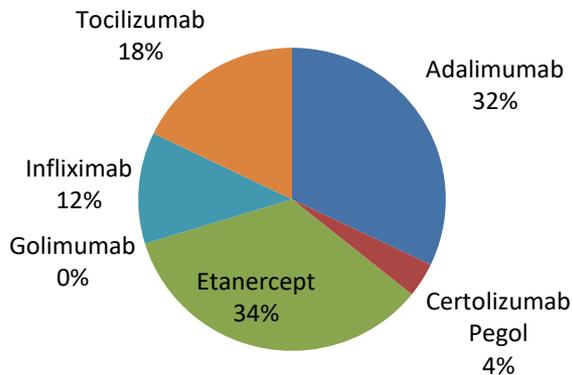
Parts de marché 2011 en 1ère ligne



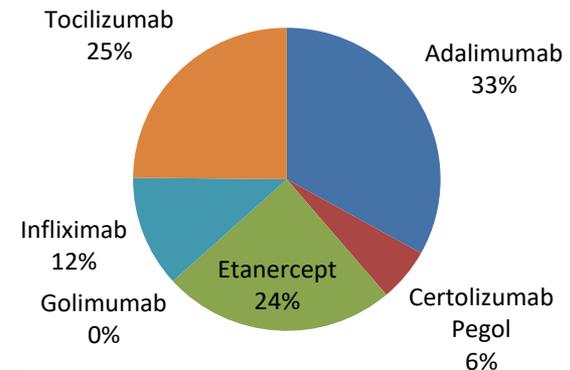
Parts de marché 2015 en 1ère ligne



Parts de marché 2011 en 2ème ligne



Parts de marché 2015 en 2ème ligne



- ✘ En 1ère ligne, ETA perd 10 points de parts de marché
 - 60% en faveur de TCZ
 - 40% en faveur de CZP
- ✘ ADA et INF reste stable

- ✘ En 2ème ligne, ETA perd 10 points de parts de marché
 - 70% en faveur de TCZ
 - 20% en faveur de CZP
 - 10% en faveur d'ADA
- ✘ INF reste stable

Réduction des Parts de Marché ETA de 10% : H1-H0

Coûts cohorte 2011-2015

	<i>Coût cumulé (H1)</i>	<i>Δ Coût cumulé</i>	<i>Δ en %</i>	<i>Coût annuel(H1)</i>	<i>Δ Coût annuel</i>	<i>Δ en %</i>
Thérapies ciblées	725 700 000 €	5 200 000 €	0,72%	145 100 000 €	1 000 000 €	0,69%
Hospitalisation	228 800 000 €	17 600 000 €	8,33%	45 760 000 €	3 510 000 €	8,31%
Ambulatoire	66 250 000 €	460 000 €	0,70%	13 250 000 €	90 000 €	0,68%
Total L1+L2	1 021 000 000 €	23 500 000 €	2,36%	204 100 000 €	4 600 000 €	2,31%
L3	1 729 000 000 €	2 000 000 €	0,12%	345 900 000 €	400 000 €	0,12%
Total L1+L2+L3	2 750 000 000 €	25 000 000 €	0,92%	550 000 000 €	5 000 000 €	0,92%

Coûts patient 2011-2015

	<i>Coût annuel(H1)</i>	<i>Δ Coût annuel</i>	<i>Δ en %</i>	<i>Coût journalier(H1)</i>	<i>Δ Coût journalier</i>	<i>Δ en %</i>
Thérapies ciblées	13 260 €	160 €	1,22%	36 €	0,44 €	1,22%
Hospitalisation	4 341 €	445 €	11,42%	12 €	1,22 €	11,42%
Ambulatoire	1 212 €	15 €	1,25%	3 €	0,04 €	1,25%
Total L1+L2	18 810 €	620 €	3,41%	52 €	1,70 €	3,41%

Comparaison des Scénarios Optimistes et Pessimistes : H2-H1

Coûts cohorte 2011-2015

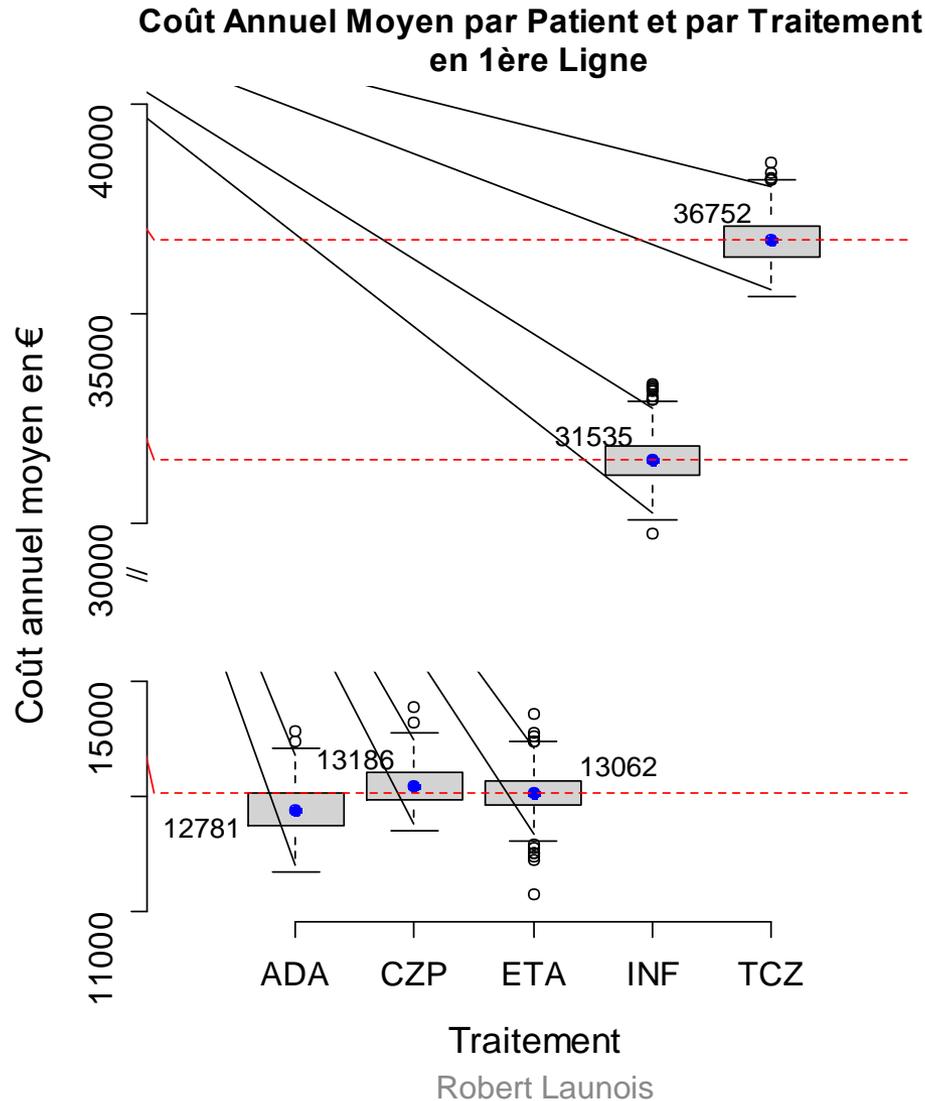
	<i>Coût cumulé (H2)</i>	<i>Δ Coût cumulé</i>	<i>Δ en %</i>	<i>Coût annuel(H2)</i>	<i>Δ Coût annuel</i>	<i>Δ en %</i>
Thérapies ciblées	719 500 000 €	-6 200 000 €	-0,85%	143 900 000 €	-1 200 000 €	-0,83%
Hospitalisation	204 600 000 €	-24 200 000 €	-10,58%	40 930 000 €	-4 830 000 €	-10,56%
Ambulatoire	65 640 000 €	-610 000 €	-0,92%	13 130 000 €	-120 000 €	-0,91%
Total L1+L2	989 800 000 €	-31 200 000 €	-3,06%	198 000 000 €	-6 100 000 €	-2,99%
L3	1 725 000 000 €	-4 000 000 €	-0,23%	345 000 000 €	-900 000 €	-0,26%
Total L1+L2+L3	2 715 000 000 €	-35 000 000 €	-1,27%	543 000 000 €	-7 000 000 €	-1,27%

Coûts patient 2011-2015

	<i>Coût annuel(H2)</i>	<i>Δ Coût annuel</i>	<i>Δ en %</i>	<i>Coût journalier(H2)</i>	<i>Δ Coût journalier</i>	<i>Δ en %</i>
Thérapies ciblées	13 030 €	-230 €	-1,73%	36 €	-0,63 €	-1,73%
Hospitalisation	3 722 €	-619 €	-14,26%	10 €	-1,70 €	-14,26%
Ambulatoire	1 189 €	-23 €	-1,90%	3 €	-0,06 €	-1,90%
Total L1+L2	17 940 €	-870 €	-4,63%	49 €	-2,38 €	-4,63%

Coût Global Annuel Moyen

Par Tête et Par Traitement [Base 2011 ETA -10 %]



Enseignements du MIB

- ✦ L'analyse des parts de marché des différentes biothérapies en avril 2011 par rapport à avril 2010 révèle une menace de régression des ventes d'etanercept.
- ✦ La substitution au sein du marché par des biothérapies plus coûteuses qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique additionnel pour le patient, entraînera également une perte économique pour la collectivité qui peut être estimée à 35 millions d'euros,
- ✦ soit près de 1% du coût des biothérapies, si l'on raisonne par rapport à une situation où etanercept pourrait augmenter ses ventes de 10%

Modèle Coût-Efficacité

Taux de Maintien Annuel sous Traitement et Coût Moyen par Patient et par An

Cohorte 2011-2015

Moyenne [IC95%]

Taux de maintien sous traitement *

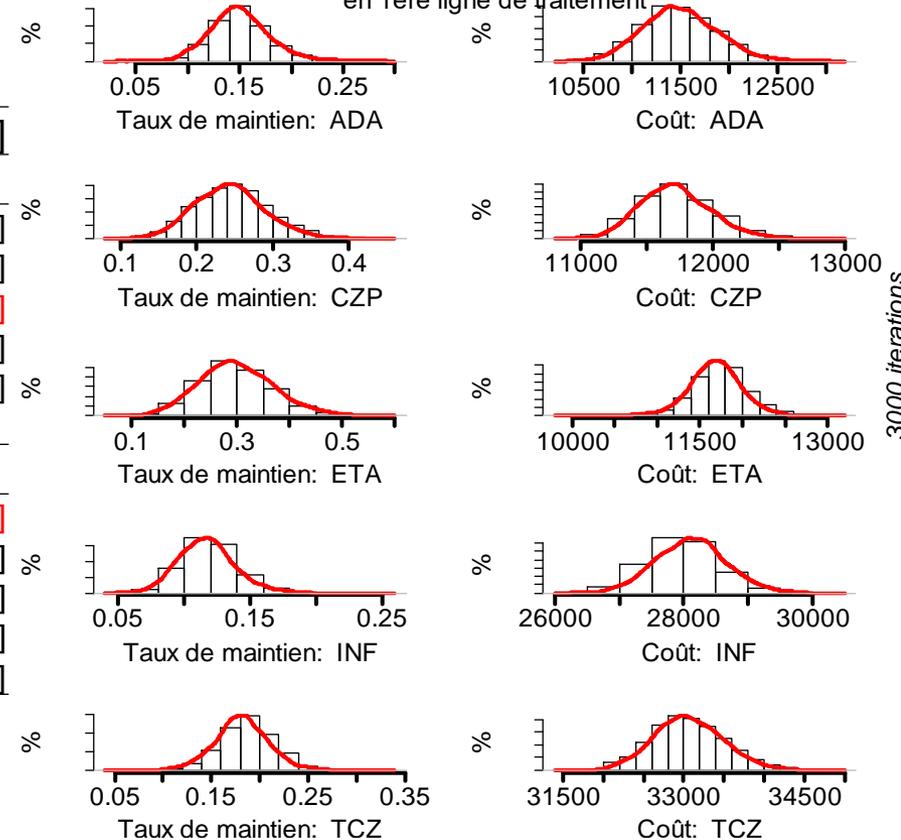
Adaplimumab	0.151 [0,099; 0,212]
Certolizumab pegol	0.247 [0,156; 0,349]
Etanercept	0.298 [0,167; 0,446]
Infliximab	0.119 [0,079; 0,167]
Tolicizumab	0.188 [0,129; 0,249]

Coût annuel moyen par patient en €*

Adaplimumab	11490 [10770; 12330]
Certolizumab pegol	11730 [11190; 12370]
Etanercept	11730 [11060; 12380]
Infliximab	27950 [26890; 29060]
Tolicizumab	33070 [32200; 34060]

* Valeur actualisée au taux de 4%

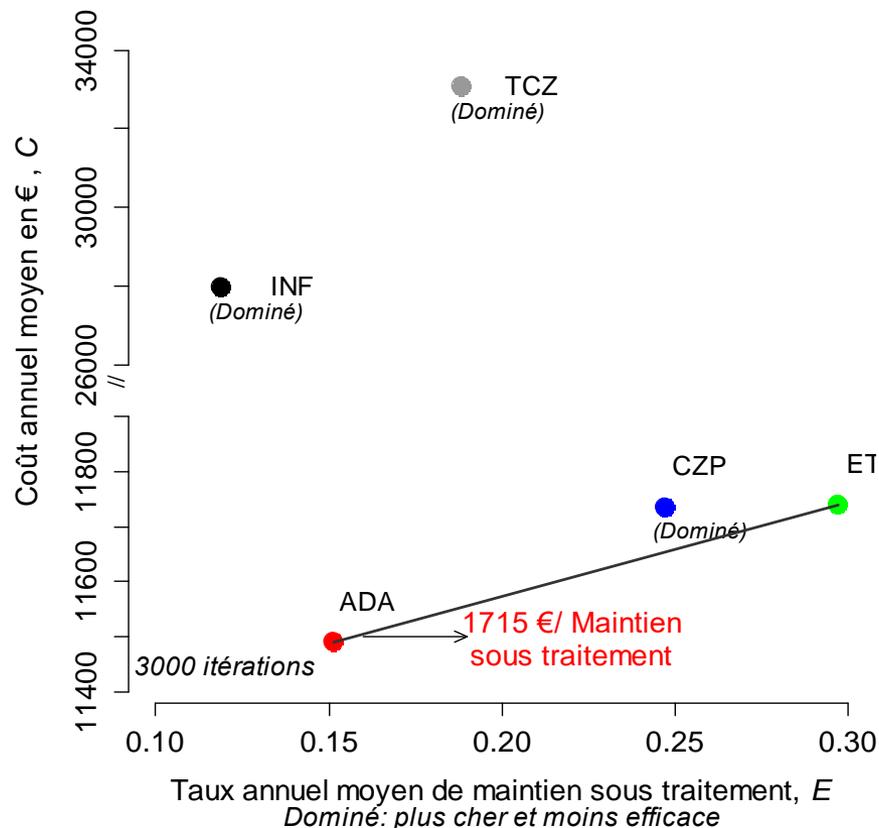
Taux de maintien sous traitement et coût annuels moyens par patient en 1ère ligne de traitement



CZP, INF, TCZ Sont Plus Onéreux et Moins Efficaces

- ✦ Adalimumab et etanercept forment la frontière d'efficacité
- ✦ Certolizumab pegol, infliximab et tocilizumab sont fortement dominés
- ✦ La valeur de l'effort socialement acceptable (V_{ESA}) pour un patient supplémentaire maintenu sous traitement est de 1700€ en moyenne

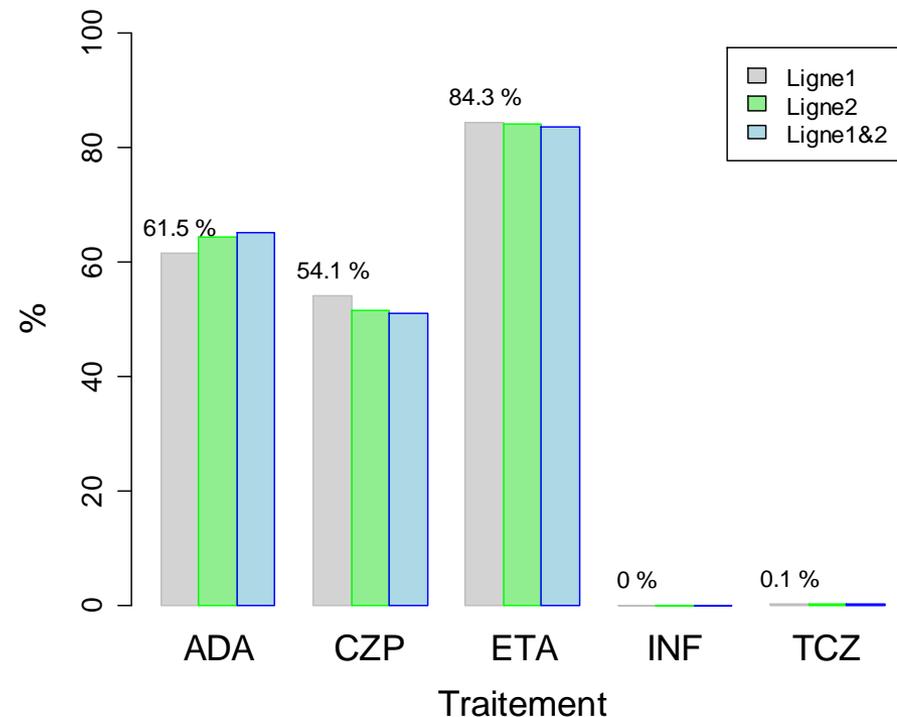
Coût-Efficacité des Traitements anti-TNF en 1ère Ligne après Echec d'un Traitement de Fond



Pourcentage des Simulations Appartenant à la Frontière d'Efficiency

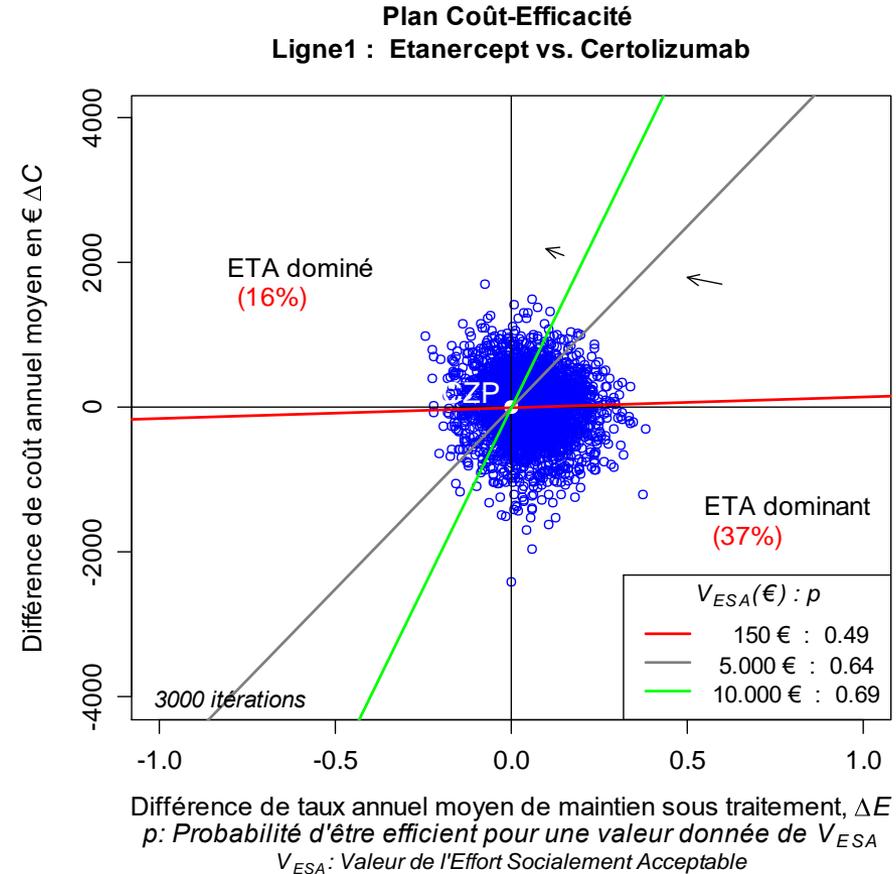
- ✦ Le pourcentage de 3000 simulations pour lesquels chacun des traitements est situé sur la frontière d'efficiency
- ✦ INF et TCZ n'appartiennent pas à cette frontière

Pourcentage par traitement des 3000 simulations située sur la frontière d'efficiency



Etanercept (ETA) vs. Certolizimab (CZP) dans le plan (ΔC , ΔE)

- ✦ Dans 37% des simulations, etanercept domine certolizumab pegol. Il est dominé dans 16% des cas.
- ✦ Pour une valeur donnée de l'effort socialement acceptable (V_{ESA}) égale à 150€, la probabilité que etanercept soit plus efficace que certolizumab pegol est de 0,5.
- ✦ Lorsque que la V_{ESA} est estimée à 5000€, cette probabilité est de 0,64.



Maximiser l'Intérêt de Santé Publique

- ✦ le **bénéfice net de santé (BNS)** d'une intervention est égale à l'utilité des bénéfices thérapeutiques qui lui sont associés, valorisée sur la base des **Efforts Financiers** considérés comme **Socialement Acceptables** par la collectivité V_{EFSA} , moins le coût des moyens qui doivent être mis en œuvre pour les obtenir

$$BNS_1 = V_{EFSA} E_1 - C_1 \quad BNS_2 = V_{EFSA} E_2 - C_2$$

[V_{EFSA} = la valeur tutélaire de l'unité de résultat]

- ✦ le **bénéfice additionnel net de santé (BANS)** d'un programme par rapport à un autre est égal à la différence entre l'utilité du surcroît de santé redonnée $V_{EFSA} * \Delta E$ valorisée sur la base des efforts financiers considérés comme acceptables par la collectivité V_{EFSA} et le montant supplémentaire des dépenses [ΔC] qui doivent être engagées, pour en assurer la mise en place

$$BANS = V_{EFSA} \Delta E - \Delta C$$

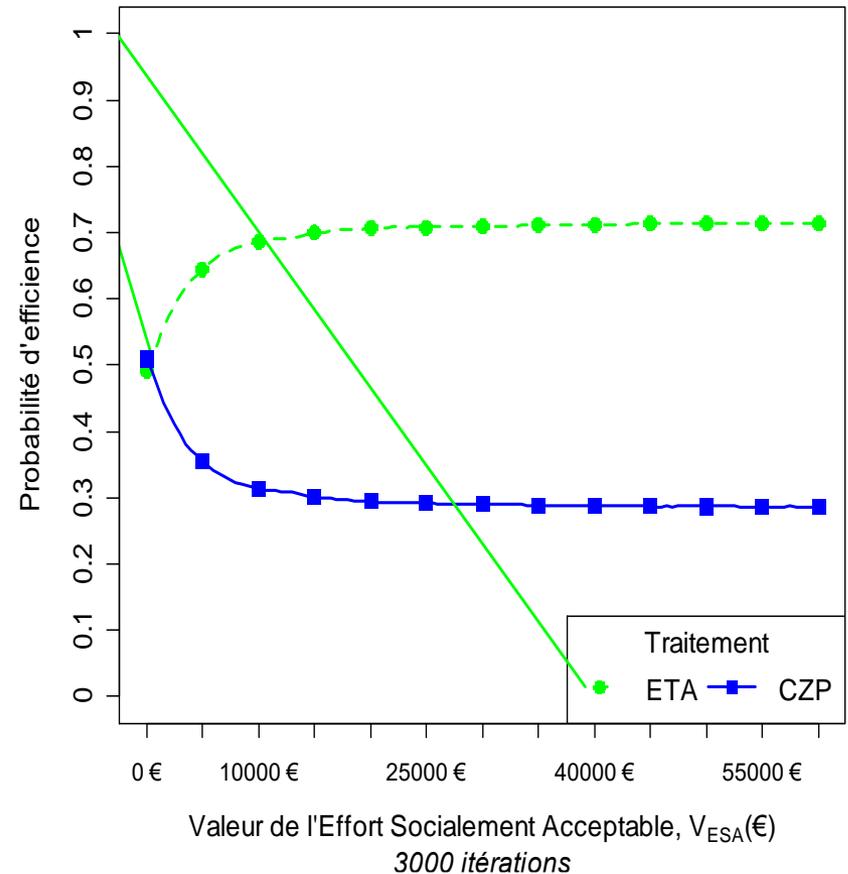
- ✦ **règle de décision** : si $BANS > 0$ le bilan de l'innovation est positif en termes de santé publique ; si $BANS < 0$ il ne l'est pas, et le projet doit être écarté ;

Comparaisons par Paire :

Courbe d'Acceptabilité Sociale, CAS

- ✦ Dès que $V_{ESA} > 150€$, la probabilité pour etanercept d'être efficient est supérieure à 0,5.
- ✦ Lorsque que la V_{ESA} est estimée à 5000€, cette probabilité est de 0,65.
- ✦ Si $V_{ESA} > 5000€$ alors cette probabilité est proche de 0,7.

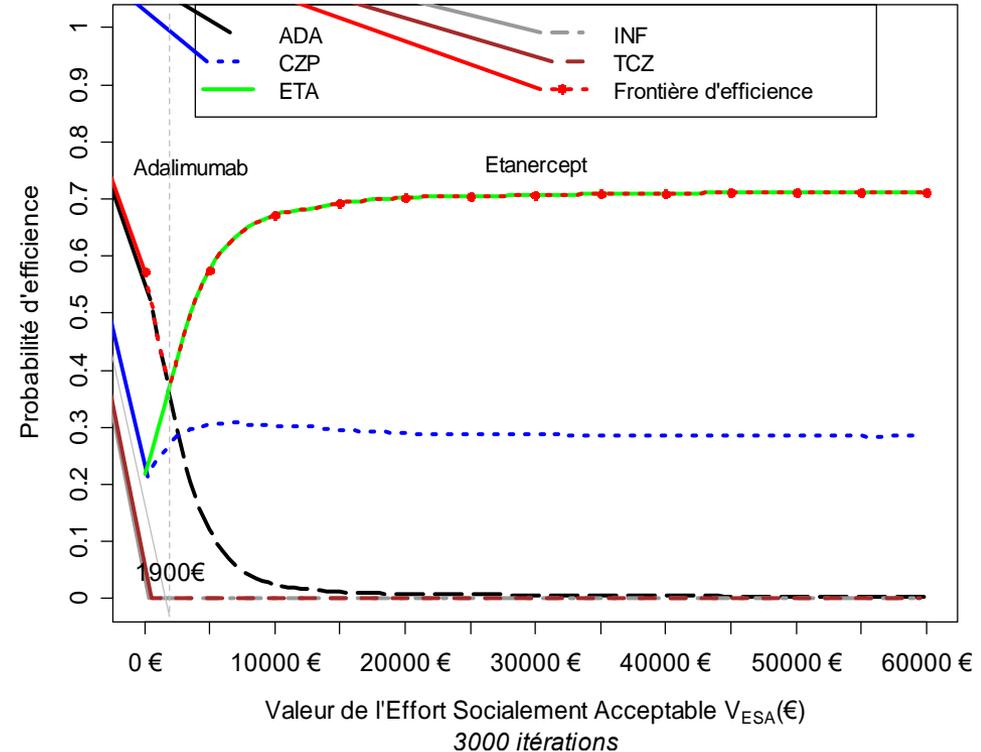
Courbe d'Efficience Socialement Acceptable, CESA
Ligne 1 : Etanercept vs. Certolizumab



Comparaison Multitraitements : Frontière d'Acceptabilité Sociale FAS

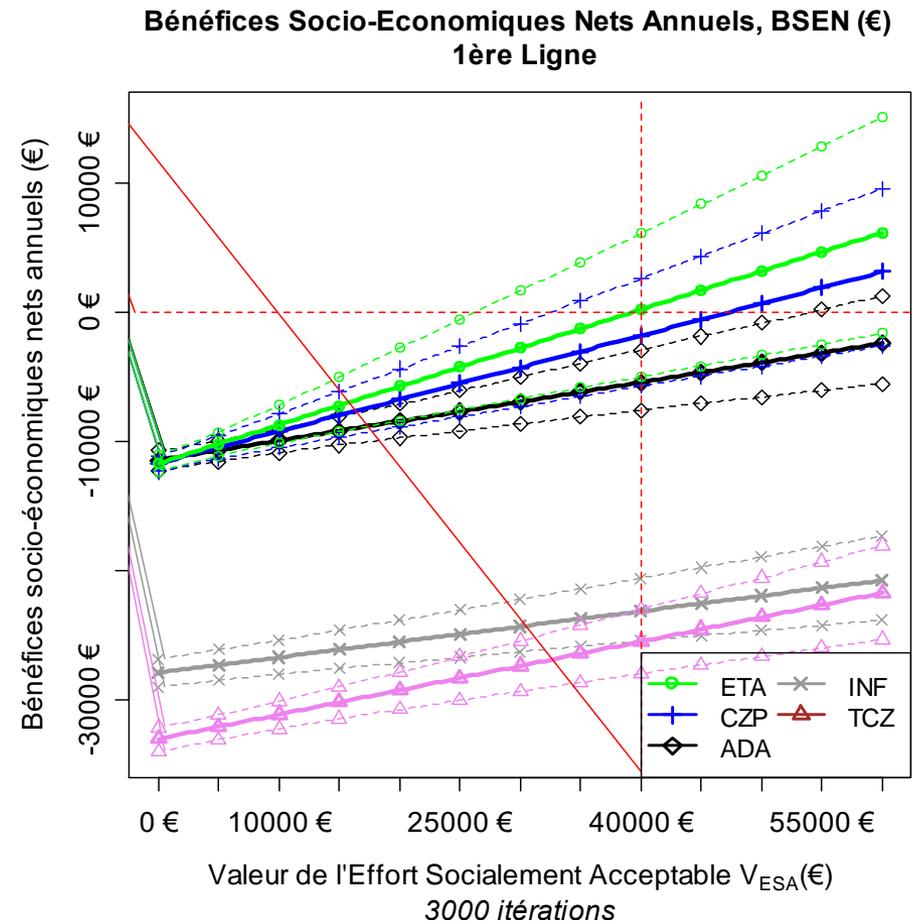
- ✦ Adalimumab et etanercept sont situés sur la frontière d'acceptabilité sociale.
- ✦ Adalimumab représente le traitement le moins couteux, etanercept représente le traitement le plus efficace.

Frontière d'Efficiency Socialement Acceptable, FESA
Ligne 1



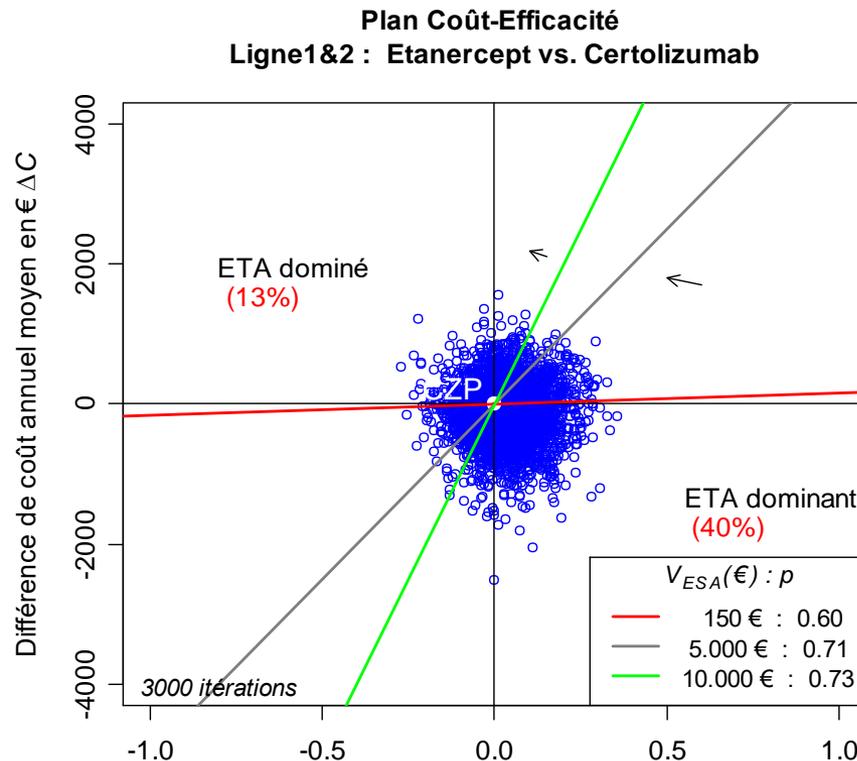
Bénéfices Nets de Santé, BNS

- ✦ Jamais choisir INF et TCZ
- ✦ Pas de différence significative entre ADA, CZP et ETA



Analyse Toutes Lignes Confondues

- ✦ Probabilité d'etanercept d'être efficient par rapport au certolizumab pegol est plus élevée toutes lignes confondues qu'elle ne l'était en 1ère ligne seule



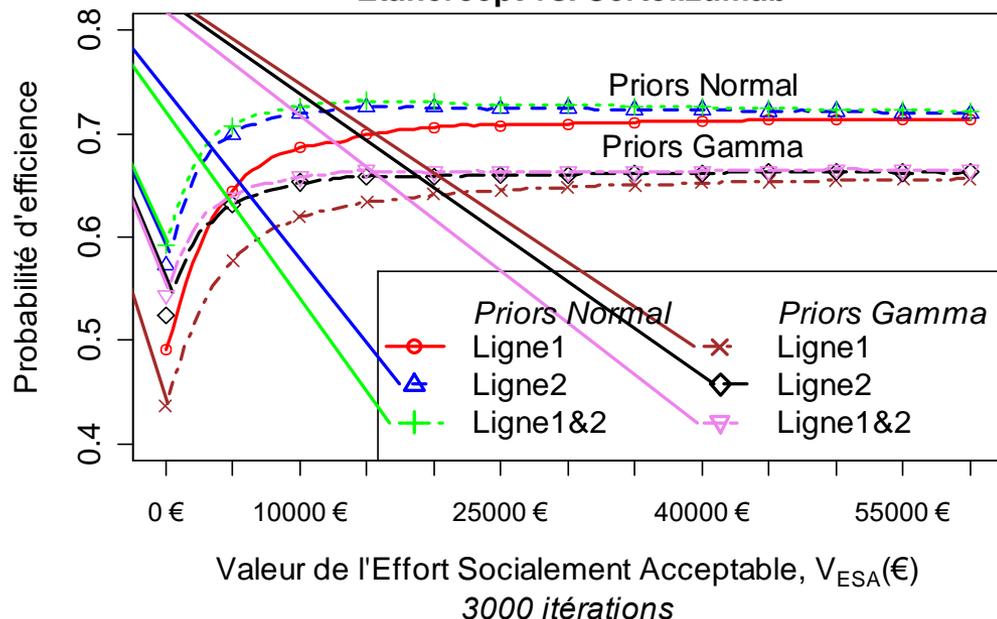
Différence de taux annuel moyen de maintien sous traitement, ΔE
 p : Probabilité d'être efficient pour une valeur donnée de V_{ESA}
 V_{ESA} : Valeur de l'Effort Socialement Acceptable

Analyse de sensibilité : Prior Normal vs. Prior Gamma

Ligne1, Ligne2, Ligne1&2

**Courbe d'Efficienc Socialment Acceptable, CESA
en Fonction de la Ligne de Traitement et du Choix du Prior
Etanercept vs. Certolizumab**

- Les résultats ne sont pas trop différents entre les lignes de traitements et entre deux types des priors de consommations des ressources: Normal vs Gamma
- ETA a toujours plus de chance d'être plus efficient par rapport à CZP
- Les différences observées peuvent être expliquées par des consommations des ressources plus importantes sous le modèle Gamma



V_{ESA}	Priors Normal			Priors Gamma		
	Ligne1	Ligne2	Ligne1&2	Ligne1	Ligne2	Ligne1&2
0	0.49	0.57	0.59	0.44	0.52	0.54
5000	0.64	0.70	0.71	0.58	0.63	0.64
10000	0.69	0.72	0.73	0.62	0.65	0.66

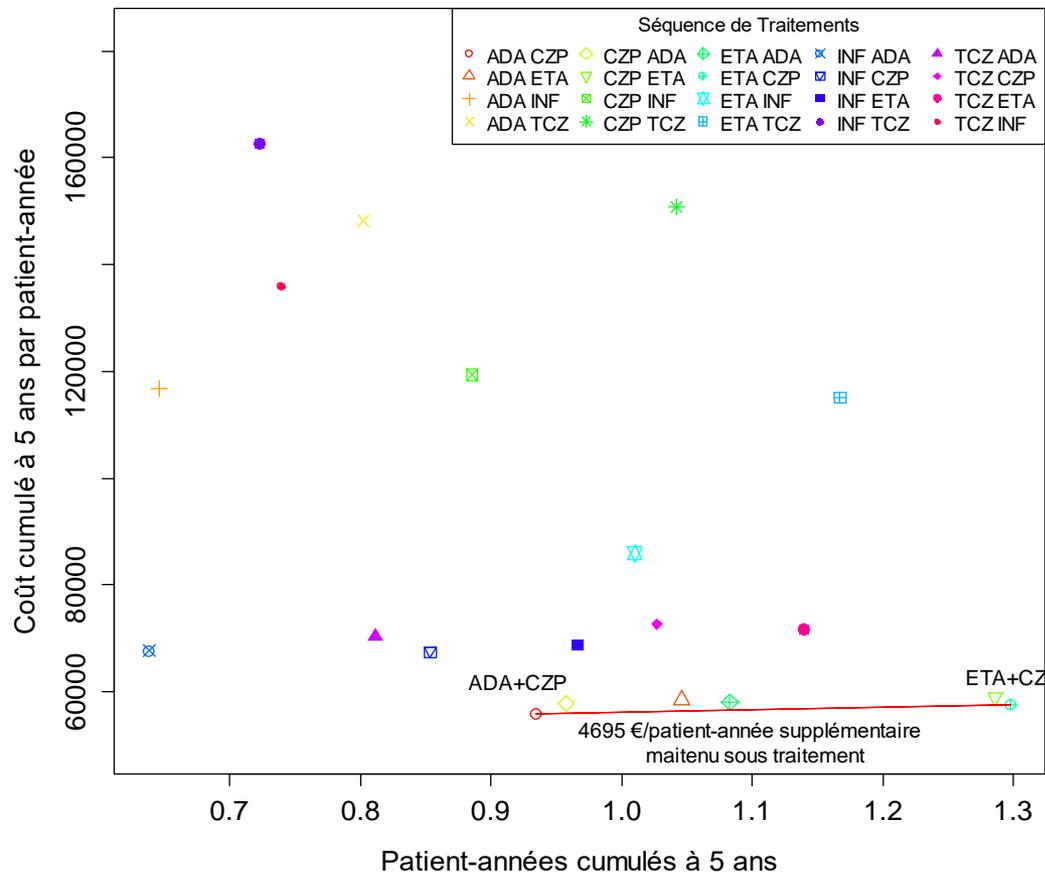
Analyse de sensibilité: Séquence de Traitements

Séquence de traitements		Patient-années cumulés à 5ans		Coût cumulé à 5ans par patient-année	
<i>Ligne1</i>	<i>Ligne2</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Icred</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Icred</i>
<i>ADA</i>	<i>CZP</i>	0,93	[0,69;1,22]	55 810	[53 070;58 830]
	<i>ETA</i>	1,05	[0,74;1,40]	58 500	[55 540;61 290]
	<i>INF</i>	0,65	[0,48;0,83]	116 800	[104 300;125 800]
	<i>TCZ</i>	0,80	[0,62;1,00]	148 300	[141 500;153 500]
<i>CZP</i>	<i>ADA</i>	0,96	[0,70;1,25]	57 790	[54 700;61 290]
	<i>ETA</i>	1,29	[0,94;1,68]	58 840	[55 830;61 690]
	<i>INF</i>	0,89	[0,64;1,16]	119 300	[101 300;129 600]
	<i>TCZ</i>	1,04	[0,78;1,33]	150 800	[138 600;156 500]
<i>ETA</i>	<i>ADA</i>	1,08	[0,75;1,48]	57 990	[55 440;60 780]
	<i>CZP</i>	1,30	[0,94;1,71]	57 520	[54 060;60 610]
	<i>INF</i>	1,01	[0,69;1,39]	85 840	[73 720;102 000]
	<i>TCZ</i>	1,17	[0,83;1,54]	115 100	[89 890;142 700]
<i>INF</i>	<i>ADA</i>	0,64	[0,48;0,82]	67 690	[64 500;71 330]
	<i>CZP</i>	0,85	[0,63;1,11]	67 380	[64 240;70 910]
	<i>ETA</i>	0,97	[0,67;1,31]	68 850	[65 880;71 810]
	<i>TCZ</i>	0,72	[0,55;0,90]	162 700	[158 700;166 900]
<i>TCZ</i>	<i>ADA</i>	0,81	[0,62;1,01]	70 370	[66 980;74 340]
	<i>CZP</i>	1,03	[0,77;1,30]	72 690	[68 270;79 380]
	<i>ETA</i>	1,14	[0,83;1,48]	71 680	[68 460;75 300]
	<i>INF</i>	0,74	[0,56;0,92]	135 900	[126 600;143 400]

Analyse de sensibilité: Séquence de Traitements

- ✦ Les séquences d' ADA+CZP et d'ETA+CZP forment la frontière d'efficience
- ✦ Les 18 séquences de traitements sont fortement dominées
- ✦ La valeur de l'effort socialement acceptable (V_{ESA}) pour un patient-année supplémentaire maintenu sous traitement est de 4700€ en 5 ans

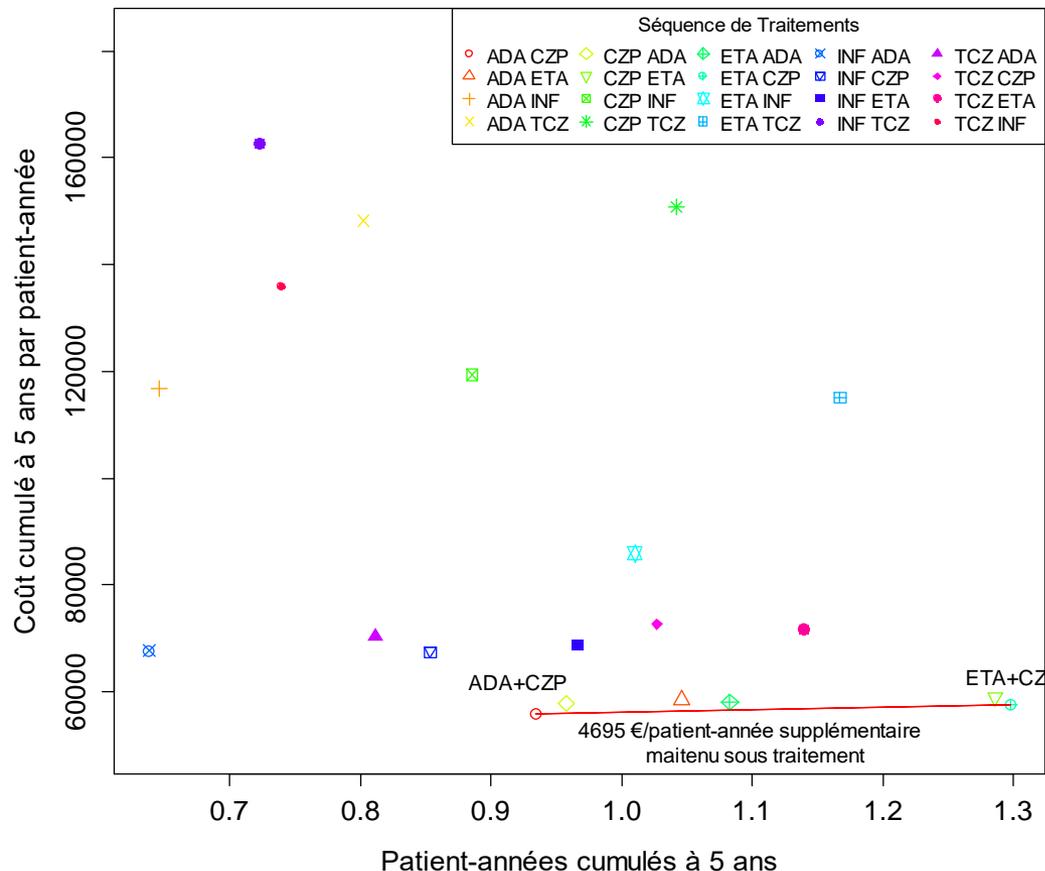
Coût-Efficacité des Séquences de Traitements anti-TNF en 1ère et 2ème Lignes après Echec d'un Traitement de Fond



Analyse de sensibilité: Séquence de Traitements

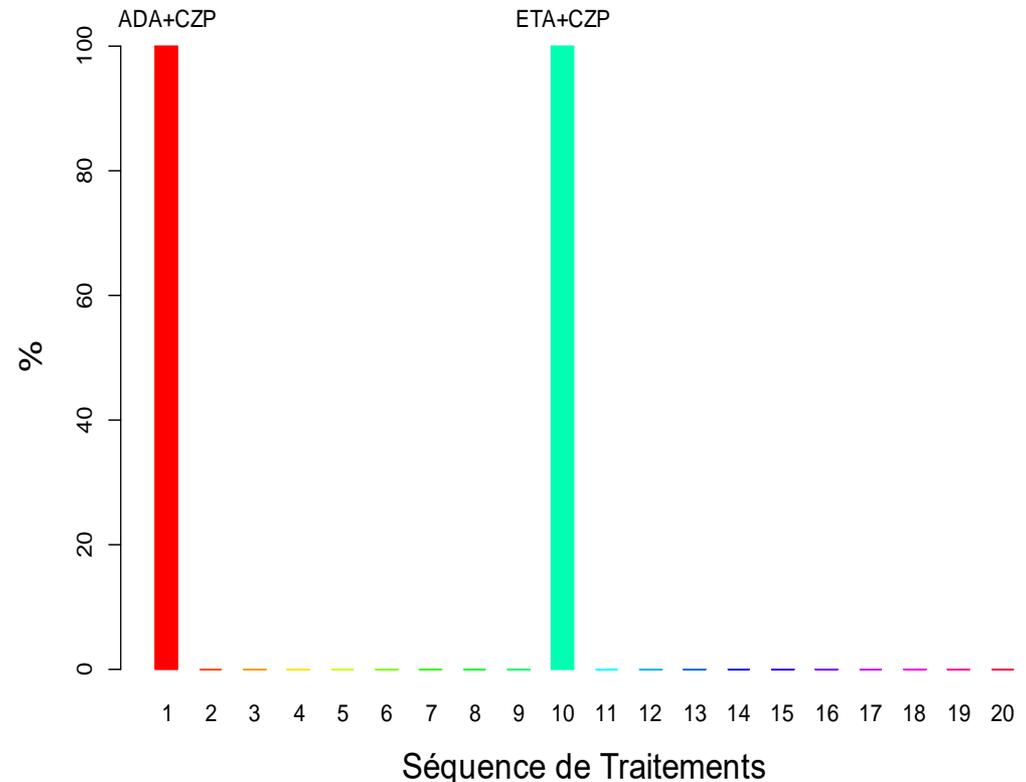
- ✦ Les séquences d'ADA+CZP et d'ETA+CZP forment la frontière d'efficience
- ✦ Les 18 séquences de traitements sont fortement dominés
- ✦ La valeur de l'effort socialement acceptable (V_{ESA}) pour un patient-année supplémentaire maintenu sous traitement est de 4700€ en 5 ans

Coût-Efficacité des Séquences de Traitements anti-TNF en 1ère et 2ème Lignes après Echec d'un Traitement de Fond



Pourcentage des Simulations Appartenant à la Frontière d'Efficiency

Pourcentage par séquence de traitements des 3000 simulations
située sur la frontière d'efficiency

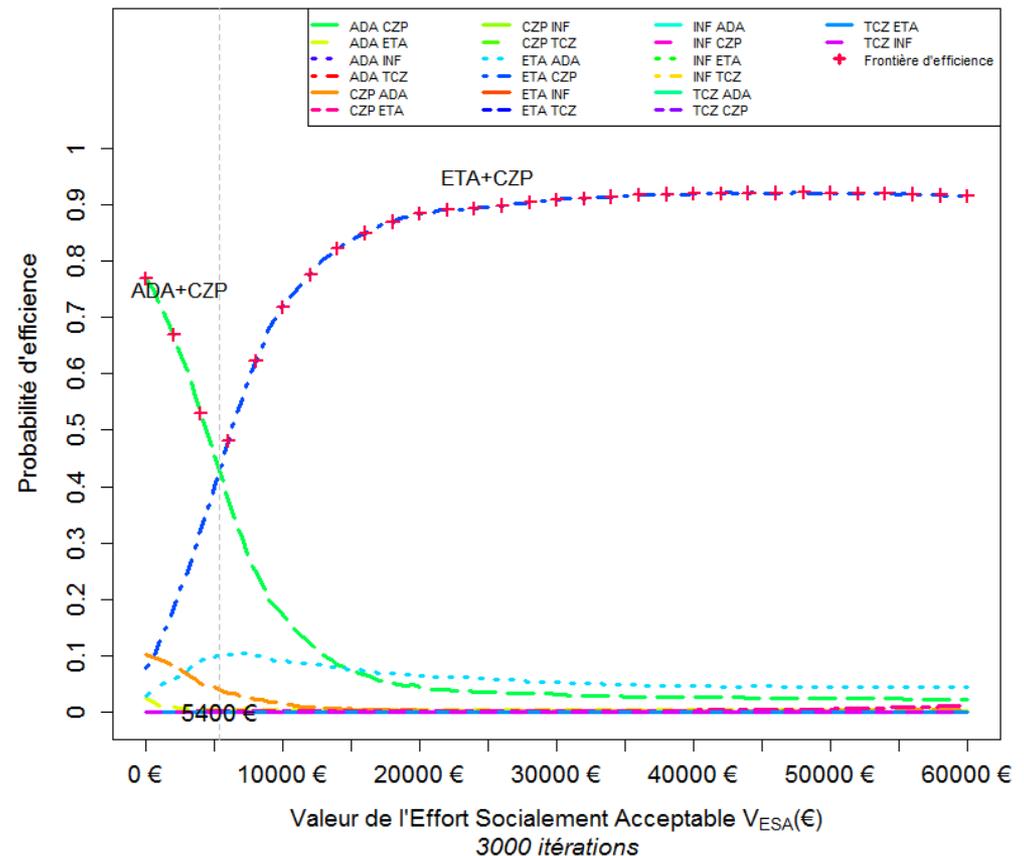


- ✦ Le pourcentage de 3000 simulations pour lesquels chacune des séquences de traitements est située sur la frontière d'efficiency
- ✦ Uniquement ADA+CZP et ETA+CZP appartiennent à cette frontière

Analyse de sensibilité : Séquence de Traitements

- ✦ Séquences d'ADA+CZP et d'ETA+CZP sont situées sur la frontière d'acceptabilité sociale.
- ✦ Séquence d'ADA+CZP représente la séquence la moins couteuse
- ✦ Séquence d'ETA+CZP représente la séquence la plus efficace.

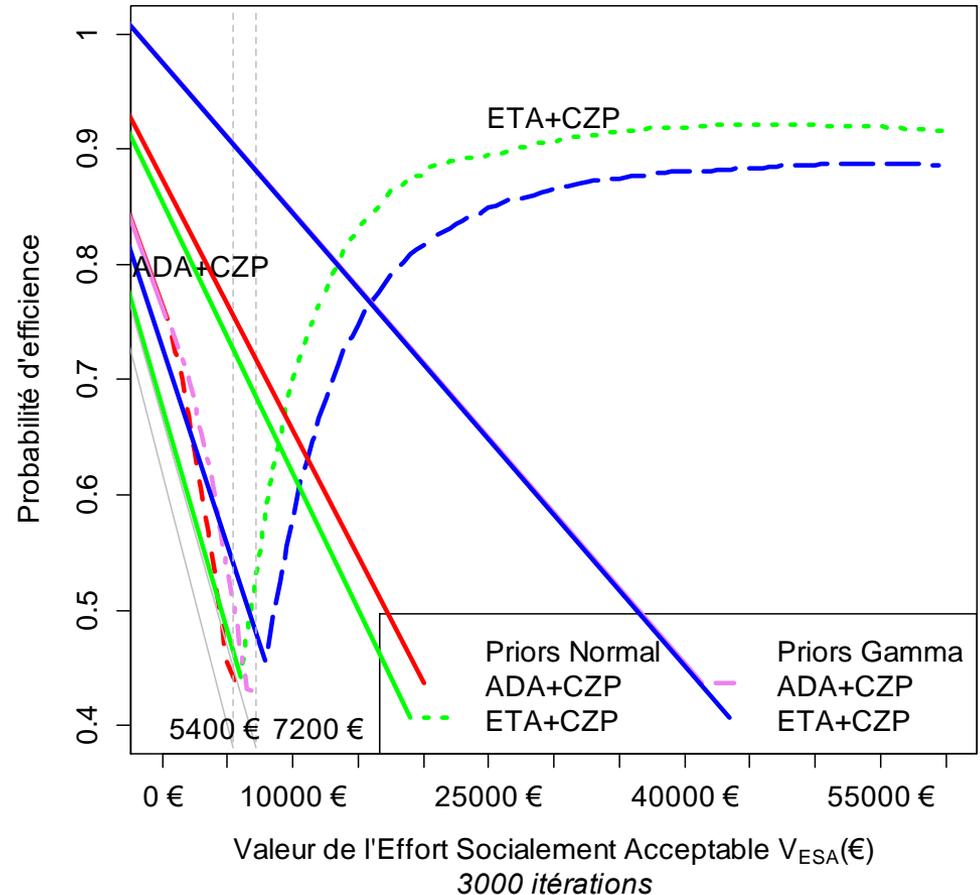
Frontière d'Efficiency Socialement Acceptable, FESA
Séquence de Traitements: Lignes 1 et 2



Frontière d'Efficiency: Séquence de Traitements Priors Normal vs. Gamma

- ✦ Séquences d'ADA+CZP et d'ETA+CZP reste toujours sur la frontière d'acceptabilité sociale.
- ✦ Probabilité d'être efficace pour la séquence d'ETA+CZP est plus faible et la seuil est plus élevée dans le modèle ACE de priors Gamma

Frontière d'Efficiency Socialement Acceptable, FESA
Séquence de Traitements: Lignes 1 et 2
Priors Normal vs Gamma



Sélection Bibliographique

- ++ Annemans L. Budget impact analysis. *Pharmaco-economics : from theory to practice* 2009
- ++ **Briggs A, Goeree R, Blachouse G, O'Brien B. Probabilistic Analysis of Cost Effectiveness Models: Choosing between Treatment Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Decis Making* 2002;22:298-308**
- CES. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Paris: Collège des économistes de la santé;2008.
- Cohen JP, Stolk E, Niezen M. Role of budget impact in drug reimbursement decisions. *J Health Polit Policy Law*. Apr 2008;33(2):225-247.
- ++ **HIQA. Guidelines for the Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority;2010.**
- Huang E, Esraïlian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. Oct 15 2007;26(8):1147-1161.
- ++ **Launois R., Avouac B., Berenbaum F., Blin O., Bru I., Fautrel B., Joubert J.-M., Sibia J., Combe B., Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment bayesian meta-analysis, *The Journal of Rheumatology*, 2011 May;38(5):835-45**
- Launois R « Les arcanes décryptées de l'analyse médico économique à l'usage du décideur » *Journal d'Economie Médicale* 2008.Vol 26 N° 6-7 : 331-349
- ++ **Launois R, Payet S, Saldenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Dec 2008;75(6):688-695.**
- Launois R, Payet S, Riou Franca L, et al. L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération. *Journal d'Economie Médicale*. 2006;24(5) : 213-228
- Launois R. « Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie » in **Guide méthodologique pour l'évaluation des actions de santé, recommandations méthodologiques – CES Paris 2003. Annexe 1 repris dans Launois R., Vergnenegre A., Garrigues B. Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie. *Bulletin du cancer*. Novembre 2003 ; 90 (11) : 146-154.**
- Launois R, Payet S. Évaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récidives. *Neurology*. 2003;2(5):209-221.
- ++ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. Oct 30 2004;23(20):3105-3124.
- Maravic M « Economic impact of rheumatoid arthritis (RA) biotherapies in France » *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2010;77(6):546-51.
- Mayskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. Sep-Oct 2007;10(5):336-347.
- Mayskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. Feb 2005;5(1):65-79.
- Mayskopf J. Meeting the NICE requirements: a Markov model approach. *Value Health*. Jul-Aug 2000;3(4):287-293.
- ++ **Mayskopf J. Prevalence-based economic evaluation. *Value Health*. Nov 1998;1(4):251-259.**
- NICE. Developing costing tools - Methods guide. London: National Institute for Health and Clinical Excellence;2008.
- Niezen MG, de Bont A, Busschbach JJ, Cohen JP, Stolk EA. Finding legitimacy for the role of budget impact in drug reimbursement decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. Jan 2009;25(1):49-55.
- ++ **Orlewska E, Gulacsi L. Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(10):807-827.**
- Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health*. Jan-Feb 2004;7(1):1-10.
- Shaya T, Mullins CD, Wong WC. Clinical, Epidemiological, and Economic Dimensions of Formulary Decision Making: PART 2 of 2. *ISPOR connections*. 2003;9(1):1.
- Shaya T, Mullins CD, Wong WC. Clinical, Epidemiological, and Economic Dimensions of Formulary Decision Making: PART I of 2. *ISPOR connections*. 2002;8(5):132



BACK UP

Calcul du coût d'acquisition des biothérapies

Exemple de l'Enbrel 50 mg

- ✦ Posologie: 50 mg une fois par semaine
- ✦ Pour un cycle de 26 semaines, il sera nécessaire d'administrer 26 doses de 50 mg.
- ✦ Nombre de boîtes nécessaires pour un cycle (1 boîte contenant 4 seringues pré-remplies de 1ml):
→ $26/4 = 6.5$ boîtes/cycle
- ✦ Prix d'une boîte=908 €
→ Coût annuel= $908 * 6.5 * 2$
= **11 804 €**

Calcul du coût d'acquisition des biothérapies

Exemple du Remicade 100 mg

- ✦ Posologie: 4 mg/kg
- ✦ Poids moyen = 66 kg* → Dose moyenne = $4 * 66 = 264$ mg
→ 3 sachets sont nécessaires pour une administration
- ✦ Nombre de sachets nécessaires pour le premier cycle: $3 * 5 = 15$ sachets
(schémas d'administration: 1 dose à S0, S1, S6 puis toutes les 8 semaines)
- ✦ Nombre de sachets nécessaires pour les cycles suivants:
 - 29 doses sont nécessaires pour une période de 9 cycles, soit 87 sachets
 - En moyenne, par cycle, on administre $29/9 = 3.22$ doses, soit $3 * 3.22 = 9.66$ sachets/cycle.
- ✦ Prix d'un sachet = 493 €

→ Coût annuel = $493 * (15 + 9.66) = 12\ 157$ €

Données Sources : Efficacité/Tolérance des Traitements

- ✦ Trois types de données utilisées :
 - Taux de **réponse** ACR 50 à 24 semaines
 - Taux d'**abandons** précoces à 12 semaines
 - Taux d'**infections** à 24 semaines
- ✦ Les résultats concernant ces 3 critères de jugement ont été extraits de la littérature puis poolés dans le cadre d'une **méta-analyse multitraitement**

Données Sources :

Hypothèses d'Evolution du Marché

- ✦ **Hypothèse 0** (hypothèse de référence) : Les 4 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept et infliximab) et l' anti IL6 (tocilizumab) **continuent à se partager le marché comme maintenant.**
- ✦ **Hypothèse 1** : Les parts de marché d'etanercept **diminuent de 10% en 5** ans au profit de TCZ à concurrence de 75%, de CZP à concurrence de 15% et d'ADA à concurrence de 10%
- ✦ **Hypothèse 2** : Les parts de marché d'etanercept **progressent de 10% en 5** ans au détriment des autres biothérapies sur la base des parts de marché initiales en 2011