

Analyse coût-efficacité des médicaments anti-ostéoporotiques

Colloques cliniques du service des maladies osseuses (Hôpital Universitaire de Genève), 5 novembre 2010

Mickaël Hiligsmann, Université de Liège (Belgique)

■ Introduction

- Augmentation des dépenses de santé (%PIB): 8,3% (1990) – 11,6% (2004) [OCDE, Eco-santé, 2006]
- Limitation des budgets de santé publique
- Allocation optimale des ressources => recherche de l'**efficience**

■ Définition

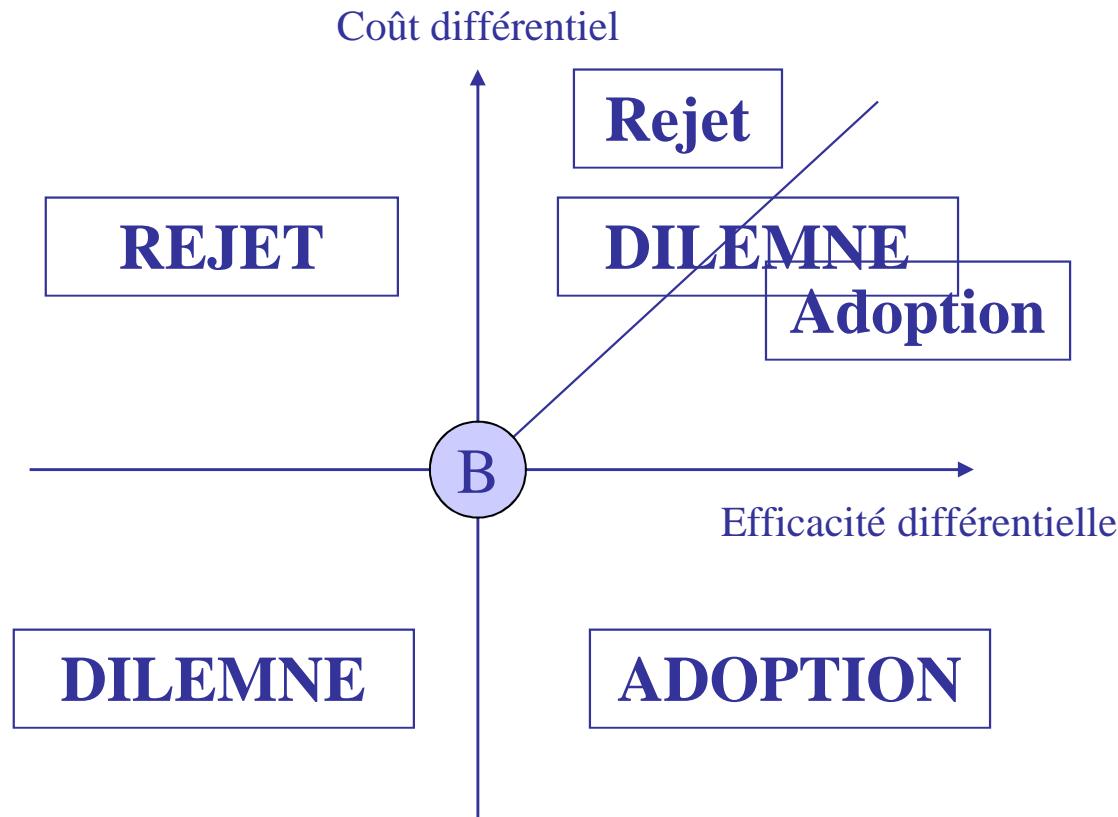
- Analyse **comparative** d'actions de santé en termes de **coûts** et de **résultats**
- Ratio coût-efficacité différentiel (**ICER**)

$$\text{ICER} = (C_A - C_B) / (E_A - E_B)$$

■ Efficacité: unités physiques, années de vie, **années de vie en bonne santé** (*QALYs*)



Introduction: Plan de coût-efficacité



Seuil de coût-efficacité:

- Ethique
- Variations temporelles et internationales
- Autres critères
 - ⇒ pas de seuil universellement reconnu
 - ⇒ €40.000 ~ €50.000 par QALY gagné

Introduction: Discipline en expansion

- Déséquilibre Offre-Demande santé – régulation accrue
- Articles dans PubMed: X7 (entre 1990 et 2009)
- Associations nationales et internationales: Société Internationale de Pharmacoéconomie ([ISPOR, 1995](#)) – guidances
- Procédure de remboursement des médicaments:
 - Valeur thérapeutique
 - Importance dans la pratique médicale
 - Prix
 - Impact budgétaire
 - Efficience

■ Définition

- Maladie qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, conduisant à une fragilité osseuse accrue
- Fracture de hanche, de vertèbre et de l'avant-bras

■ Problème de santé publique (Suisse)

- 1 femme sur 3 âgée de 60 ans subira une fracture [1]
- Coût direct (estimé en 2000) des fractures ostéoporotiques estimé à CHF 357 millions [2]
- Nombre de fractures (2000-2020) : hanche (+33%), vertèbre (+27%) [3]

[1] Kanis et al. Osteoporos Int 2000;11:669-74

[2] Lippuner et al. Osteoporos Int 2005;16 Suppl 2:S8

[3] Schwenkglenks et al. Osteoporos Int 2005;16 :659

- **Sous-diagnostiquée et sous-traitée**
 - Maladie silencieuse
 - 5% à 20% de femmes traitées après une fracture de hanche [1]
 - 2/3 des patientes ont une mauvaise adhérence après un an et 50% ont arrêté leur traitement [1]
- **Arsenal thérapeutique**
 - Activité physique, prévention de chutes, consommation, etc.
 - Bisphosphonates par voie orale et par perfusion intraveineuse, le calcium et la vitamine D, les SERMs, le ranélate de strontium, le dénosumab, etc.

[1] Rabenda et al. Osteoporos Int 2008;19:811-18

- Années 80-90: peu nombreuses
 - Années 2000: rapide expansion
 - 22 études entre 2002 et 2005, et entre 1980 et 2001 [1]
 - Spécificités et limites
 - Traitements pharmacologiques
 - 75%: Suède, Royaume-Uni et Etats-Unis [1]
 - Qualité variable mais améliorations [1]
 - Faiblesses: technique de modélisation, adhérence
- ⇒ Des évaluations économiques de haute qualité (modèles de microsimulation [2])

[1] Zethraeus et al. Osteoporos Int 2007;18:9-23

[2] Vanness et al. Osteoporos Int 2005;16:353-8

Evaluation économique: coût/efficacité

- Essais cliniques insuffisants
 - Durée temporelle limitée (effets des fractures au delà)
 - Comparaison placebo
 - Modélisation économique
 - « *Application de méthodes mathématiques pour synthétiser les informations disponibles relatives à un processus de santé et à ses implications* » (Brennan et al., *Pharmacoeconomics* 2000)
 - Etendre les résultats sur une plus longue période
 - Combiner plusieurs sources de données (cliniques, économiques et épidémiologiques)
- ⇒ Questions de santé publique plus pertinentes

- A. Construction d'un modèle décisionnel (logiciel TreeAge)
- B. Collecte des données (études prospectives ou rétrospectives, revue de la littérature, etc.)
- C. Validation du modèle

Guidances pour les évaluations économiques

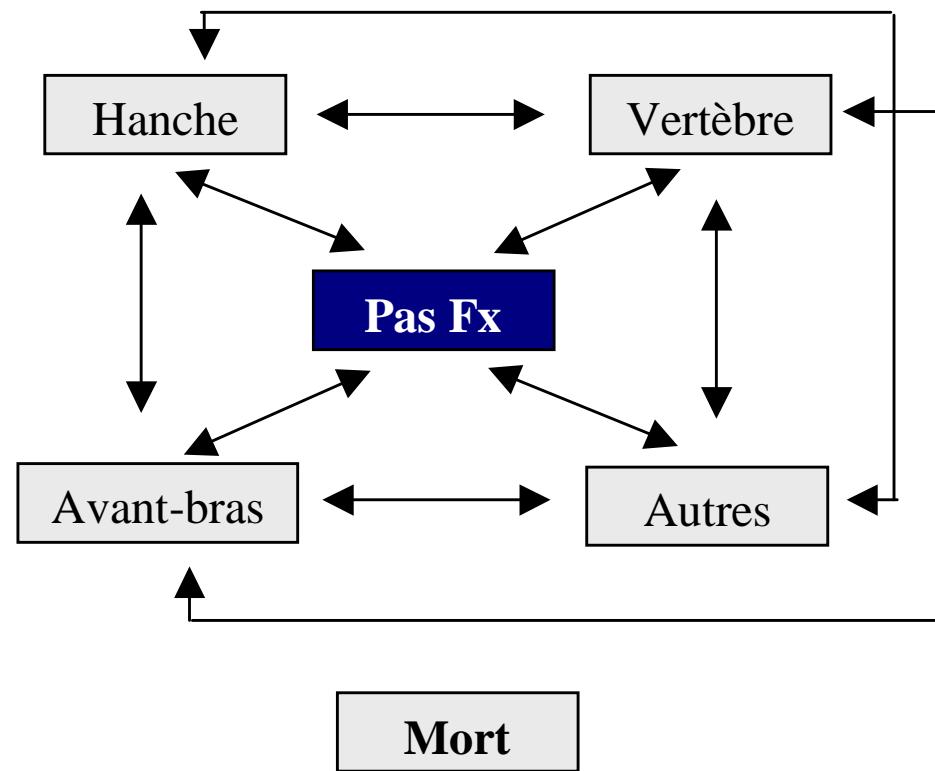
- Pharmacoeconomics 2000;17:443-4
- Philips Z et al. Health Technol Assess 2004;8:1-158
- Sculpher M et al. Pharmacoeconomics 2000;17:461-77
- Weinstein MC et al. Value Health 2003;6:9-17
- ...

Guidances pour les évaluations économiques en Belgique

- Cleemput I et al. Value Health 2009;12:441-49
- KCE Report 78 C

Guidances pour les évaluations économiques spécifiques à l'ostéoporose

■ Structure du modèle (modèle de Markov)



- Etats de santé
- Transitions
- Probabilités de transition
- Longueur du cycle
- Nombre de cycle
- Coût ~ efficacité
- Microsimulation

- Coût total =
 $C_0 + C_1 + C_2 + \dots + C_N$
- Efficacité totale =
 $E_0 + E_1 + \dots + E_N$

■ Probabilités de transition

- Incidence fracturaire (par tranche d'âge)
- Population cible
- Fractures antérieures
- Taux de mortalité ~ excès de mortalité (hanche et vertèbre)

■ Coûts (perspective du payeur des soins de santé)

- Coûts directs des fractures

Hanche	De 16.579 à 20.306
Vertèbre	2.429
Avant-bras	2.159
Autre	3.573

- Coûts à long terme (hanche)

Tranche d'âge	Coût
60 à 69 ans	1.102
70 à 79 ans	1.272
80 à 89 ans	2.544
90 à 99 ans	3.392
Plus de 100 ans	5.088

- **Valeurs d'utilité**

Tranche d'âge	QALY
50 à 59 ans	0,8591
60 à 69 ans	0,8274
70 à 79 ans	0,7670
plus de 80 ans	0,7163

Fracture	Années	Valeur
Hanche	1 ^{ère} année	0,797 (IC 0,770-0,825)
	Années suivantes	0,8985 (IC 0,885-0,910)
Vertèbre clinique	1 ^{ère} année	0,720 (IC 0,660-0,775)
	Années suivantes	0,931 (IC 0,916-0,946)
Avant-bras	1 ^{ère} année	0,940 (IC 0,910-0,960)
	Années suivantes	1
Autre fracture	1 ^{ère} année	0,910 (IC 0,880-0,940)
	Années suivantes	1

- **Validation interne (cohérence des résultats et absence d'erreurs)**
 - Illustration empirique (Hiligsmann et al. Value Health 2009;12:687-96)
 - Analyses de sensibilité
- **Validation externe (valeurs prédictives du modèle)**
 - Résultats intermédiaires comparées aux données épidémiologiques
- **Validation entre modèles**
 - Principales caractéristiques
 - Résultats: comparaison avec le modèle de Zethraeus et al., disponible en ligne [1]
- **Experts internationaux ~ peer-reviewed article**

[1] Zethraeus et al. Osteoporos Int 2007;18:9-23

■ Modéliser une intervention

- Efficacité anti-fracturaire : type de fracture, durée du traitement, effet après l'arrêt du traitement, adhérence thérapeutique
- Coûts de l'intervention
- Effets secondaires

Dénosumab

- Autorisation de mise sur le marché: EMEA (Mai 2010) ~ FDA (Juin 2010)
- Procédure de demande de remboursement acceptée en Suisse

Médicament

- Traitement par intraveineuse tous les 6 mois
- Efficacité et sécurité (FREEDOM trial) [1]
- Satisfaction accrue par rapport aux comprimés hebdomadaires [2]

[1] Cummings et al. N Engl J Med. 2009;36:756-65

[2] Kendler et al. Osteoporos Int 2010;21:837-46

Bonne valeur pour l'argent?

- Evaluation économique (Belgique)
- Dossier de remboursement (firme): évaluations propres (« global model ») + nos analyses
- ACE du Dmab par rapport Absence de traitement (FREEDOM trial)
- ACE du Dmab par rapport Bisphosphonates oraux (génériques)

- **Populations cibles**
 - FREEDOM (72 ans ~ T-score = -2,2 ~ 23,6% FVP)
 - T-score de DMO \leq -2,5 ou fracture vertébrale prévalente
- **Efficacité fracturaire**
 - Risques relatifs : 0,60 (Hanche) – 0,31 (Vertèbre) – 0,80 (Avant-bras et autres) [1]
 - Réduction linéaire après l'arrêt du traitement (pendant 1 an)
- **Effets secondaires**
- **Coût du médicament** (cas de base €414,3)
- **Coût de monitoring**
 - 2 visites annuelles au médecin

[1] Cummings et al. N Engl J Med 2009;361:756-65

CEA of Dmab versus No Treatment

- Lifetime costs, QALYs, fractures and ICER (expressed in cost in € per QALY gained) of denosumab compared with no treatment according to drug cost

Lifetime outcomes	No treatment	Denosumab		
		Annual drug cost scenario		
		€352.2	€414.3	€476.4
Costs, €	7,645	8,400	8,572	8,742
QALYs	9.6093	9.6386	9.6386	9.6386
Number of fractures	0.8552	0.8079	0.8079	0.8079
ICER, €/QALY (95% CI)		22,616 (19,780-24,990)	28,441 (25,520-30,930)	34,265 (31,233-36,930)

CEA of Dmab versus No Treatment

- The cost-effectiveness (expressed in cost in € per QALY gained) of denosumab compared with no treatment for women aged 60 to 80 years with BMD T-score ≤ -2.5 or prevalent vertebral fracture

Population	Age (years)		
	60	70	80
BMD T-score ≤ -2.5	25,061 (22,018-28,830)	8,948 (7,885-9,871)	-642 (-2254,1643)
Prevalent vertebral fracture	28,420 (27,140-30,448)	11,314 (10,003-12,936)	829 (-1214,1912)

Comparateurs plus pertinents

⇒ CEA du **dénosumab** par rapport aux **bisphosphonates oraux** (« first-line treatment »)

- **Population**

- femmes belges âgées de 60, 70 et 80 ans
 - T-score de DMO $\leq -2,5$ ou une fracture vertébrale prévalente

CEA of Dmab versus oral BP

	Denosumab	Alendronate	Risedronate
Relative risk of fracture during therapy (95% confidence intervals)			
Hip	0.60 (0.37-0.97)	0.62 (0.40-0.96)	0.74 (0.59-0.93)
Clinical vertebral	0.31 (0.20-0.47)	0.56 (0.46-0.67)	0.64 (0.52-0.78)
Wrist	0.80 (0.67-0.95)	0.85 (0.67-1.09)	0.68 (0.43-1.07)
Other fractures	0.80 (0.67-0.95)	0.82 (0.73-0.93)	0.80 (0.72-0.90)
Effect of treatment after stopping therapy			
Linear decrease in fracture risk reduction for a period called ‘offset time’ (all interventions)			
Offset time	Maximum 1 year	Equal to therapy duration	Equal to therapy duration
Adherence to therapy			
Probabilities of discontinuing therapy	22.9% (6 m), 9.8% (1 y), 4.5% (1.5 y), 3.0% (2 y) and 2.2% (2.5 y)	42.5% (6 m), 18.1% (1 y), 8.3% (1.5 y), 5.6% (2 y) and 4.1% (2.5 y)	42.5% (6 m), 18.1% (1 y), 8.3% (1.5 y), 5.6% (2 y) and 4.1% (2.5 y)
Probabilities of poor compliance (MPR<80%)	0%	1 st year: 23.9%, 2 nd year: 4.0%, 3 rd year: 1.2%	1 st year: 23.9%, 2 nd year: 4.0%, 3 rd year: 1.2%
Increased risk associated with poor compliance (expressed as relative risk): hip fracture 1.35 (1.17, 1.56); all non-hip fracture 1.17 (1.09, 1.25)			
Annual drug cost	€414.9	Branded: €283.0, Generic: €159.8	€414.9
M = months; MPR = medication possession ratio; Y = year.			

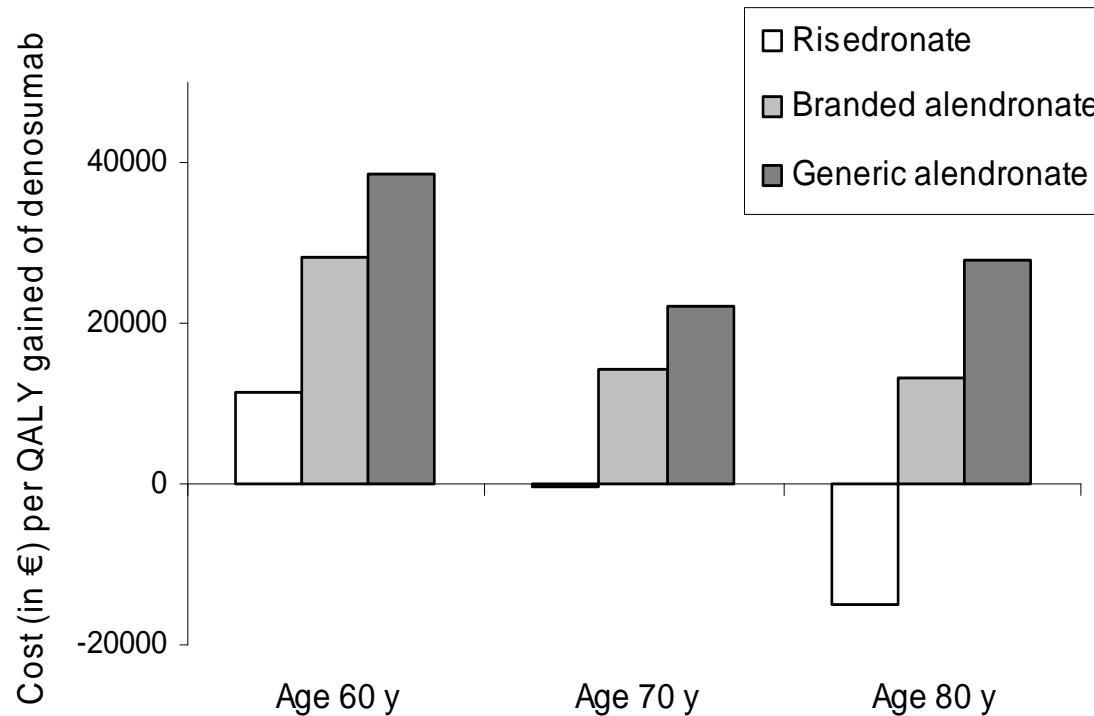
CEA of Dmab versus oral BP

- Lifetime costs, QALYs, number of fractures and ICER (expressed in cost in € per QALY gained) of denosumab compared with oral bisphosphonates in osteoporotic women aged 70 years

Lifetime outcomes (per patient)	Denosumab	Branded alendronate	Generic alendronate	Risedronate
<i>Women with BMD T-score ≤-2.5</i>				
Costs, €	12 561	12 312	12 169	12 565
QALYs	10.4424	10.4248	10.4248	10.4202
Number of fractures	1.2122	1.2393	1.2393	1.2386
ICER, €/QALY (95% CI)		14 120 (10 109, 16 765)	22 220 (18 628, 24 780)	-209 (-4 003, 1 681)
BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = quality-adjusted life-years				

CEA of Dmab versus oral BP

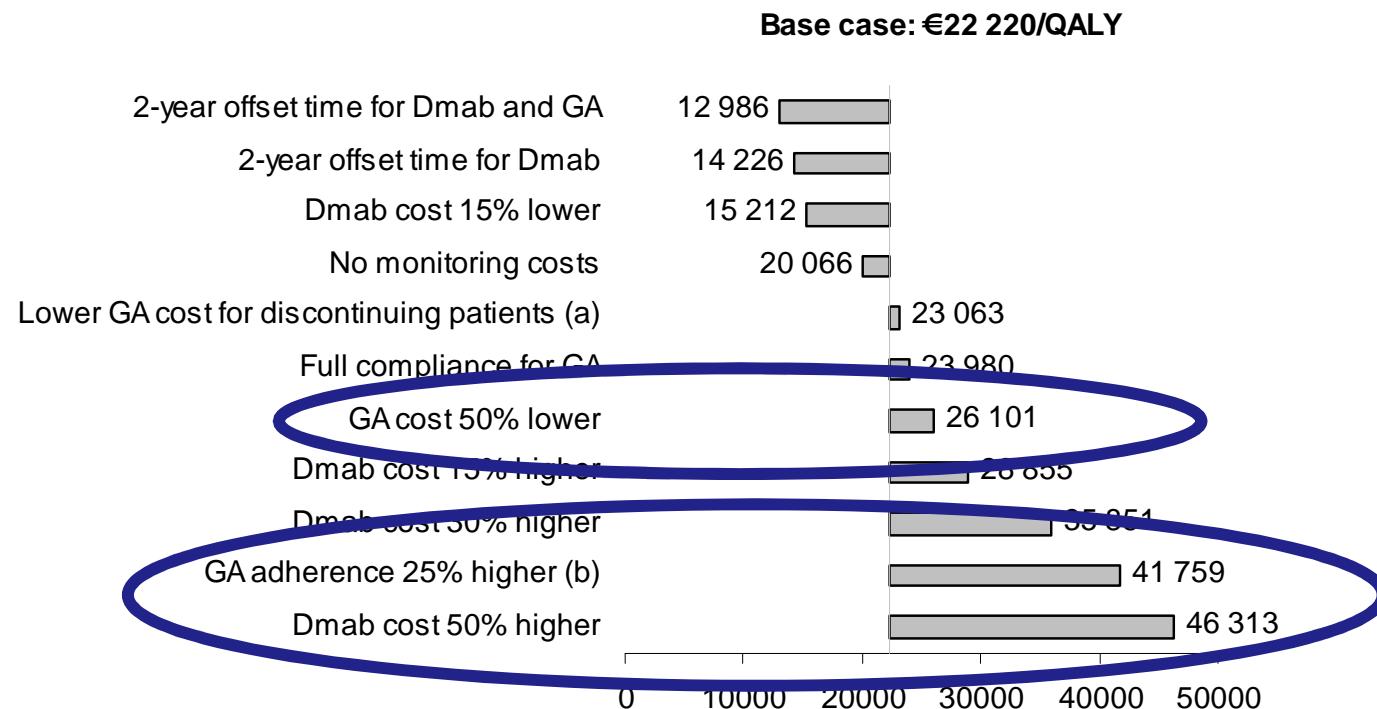
- Incremental cost-effectiveness ratio (expressed in cost in € per QALY gained) of denosumab compared with oral bisphosphonates according to age in women with BMD T-score ≤ -2.5



- **One-way sensitivity analyses** for the cost-effectiveness (expressed in cost in € per QALY gained) of denosumab compared with generic alendronate in osteoporotic women aged 70 years

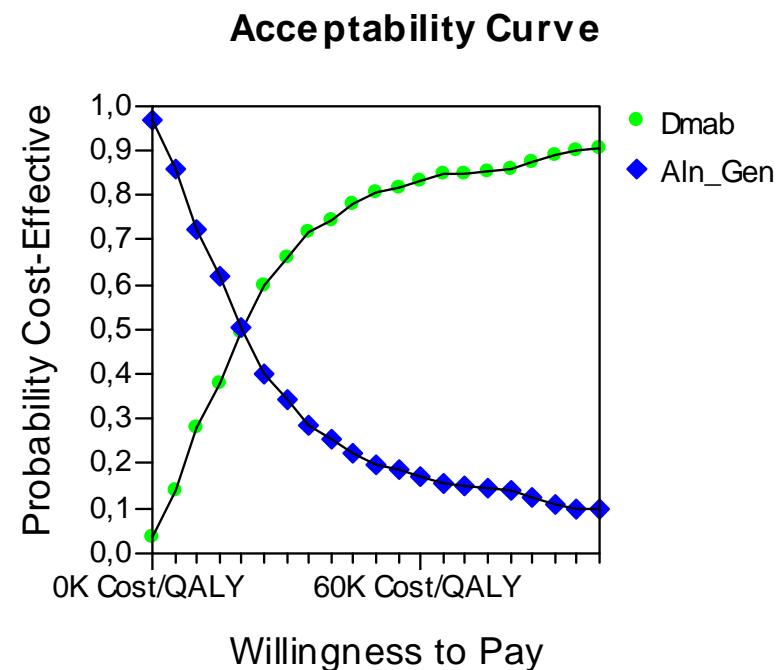
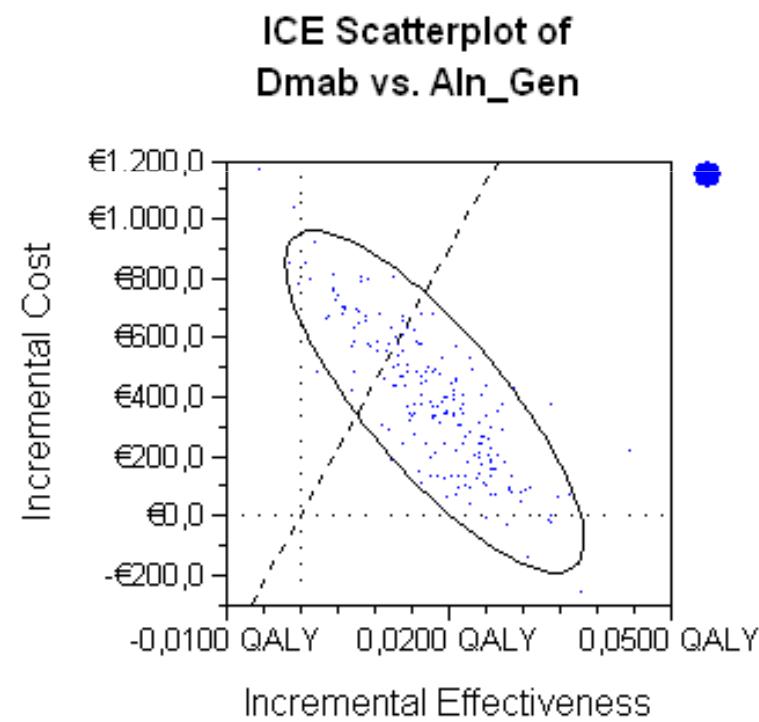
Base case analysis	22 220 (18 628, 24 780)
Discount rates 0.00	17 145 (13 261, 21 630)
Discount rates 0.03	25 850 (21 906, 29 627)
Discount rates 0.05	31 359 (25 725, 38 247)
Fracture risk 25% lower	36 125 (30 669, 46 076)
Fracture risk 25% higher	12 374 (9 186, 16 009)
Fracture costs 25% lower	28 380 (24 972, 34 676)
Fracture costs 25% higher	19 609 (16 167, 24 510)
Fracture disutility 25% lower	27 420 (22 634, 34 003)
Fracture disutility 25% higher	19 288 (15 843, 21 601)
No excess mortality	34 120 (26 331, 40 436)
No excess mortality after vertebral fracture	24 807 (19 345, 30 298)

- Tornado diagram for one-way sensitivity analyses** (conducted on treatment parameters) on the cost-effectiveness of denosumab compared with generic alendronate in women aged 70 years with BMD T-score ≤ -2.5

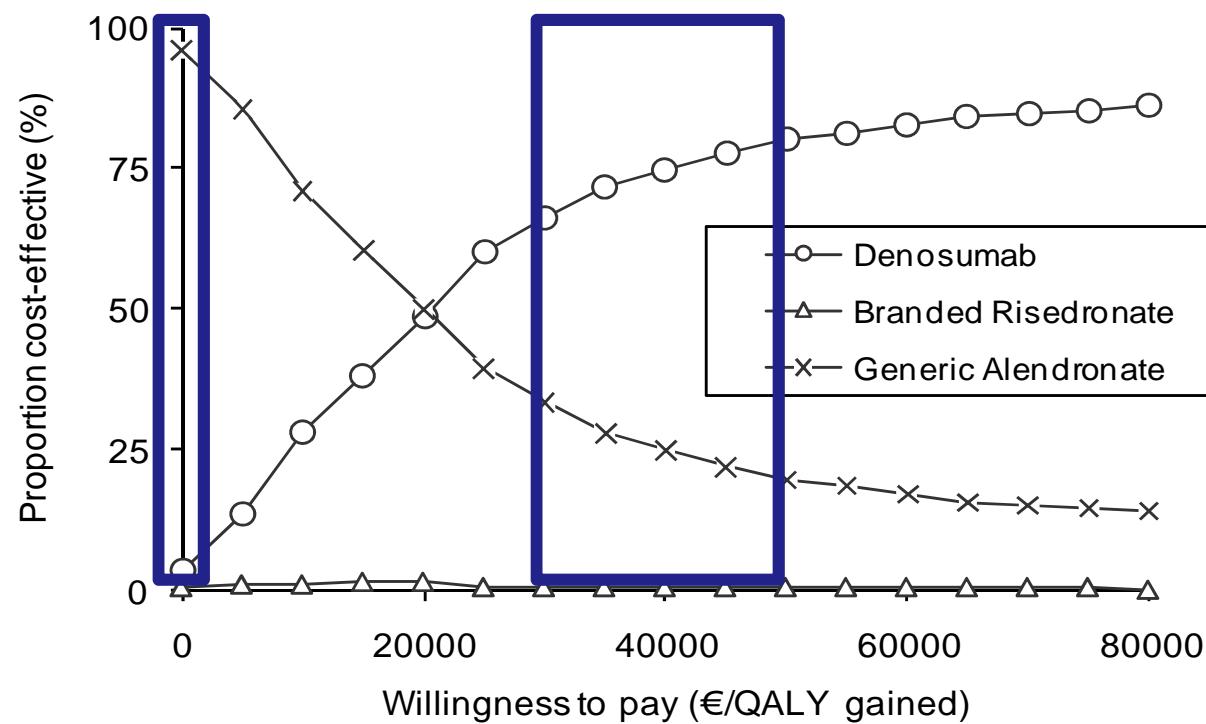


- **Analyses de sensibilité probabilistes** (probabilistic sensitivity analyses)
 - variation de tous les paramètres simultanément
- Distributions pour chaque paramètre: normale, uniforme, beta, gamma, etc. (IC à 95%). Voir Briggs et al. Decision modelling for health economic evaluation 2007
- N simulations (de Monte-Carlo de 2^{ème} ordre): valeurs des distributions tirées aléatoirement
- ICER pour chaque simulation (plan de coût-efficacité, IC à 95%, courbe d'acceptabilité (« *cost-effectiveness acceptability curve* »))

- Incremental cost-effectiveness **scatterplot** and cost-effectiveness **acceptability curve** of the cost-effectiveness of denosumab compared with generic alendronate in women aged 70 years with BMD T-score ≤ -2.5



- **Cost-effectiveness acceptability curves** in women with BMD T-score ≤ -2.5 aged 70 years



■ Conclusion

Dmab est un traitement efficient (ICER < 40 000 € par QALY) par rapport à l'absence de traitement et par rapport aux bisphosphonates oraux dans le traitement des femmes belges post-ménopausées ostéoporotiques

■ Limitations

- Comparaison indirecte
- Disponibilité des données: prix, adhérence, effet du traitement après son arrêt, sécurité + génériques BP oraux
- Modélisation

■ Futur

- Pharmacovigilance
- Efficacité dans la pratique quotidienne
- Mise à jour des résultats

■ Objectifs

- Estimer l'impact clinique et économique de la faible adhérence aux bisphosphonates oraux en Belgique
- Examiner le potentiel économique de stratégies d'optimisation de l'adhérence

■ Populations cibles

- Femmes âgées de 55 à 85 ans, présentant soit un T-score de DMO ≤ -2.5 ou une fracture vertébrale prévalente

■ Stratégies alternatives

- Pas de traitement
- Traitement par alendronate \sim adhérence réelle [1]
- Traitement par alendronate \sim adhérence totale

■ **Adhérence thérapeutique**

— 2/3 des patientes ont une mauvaise adhérence après un an et 50% ont arrêté leur traitement [1]

■ **Définition [2]**

- Adhérence : terme général
- Persistance : « durée de prise d'un médicament »
- Observance : « manière dont un patient respecte la posologie de son traitement » (*Medical Possession Ratio*)

■ **Adhérence réelle**

- Etude Belge longitudinale [1] (avril 2001 et juin 2004)

[1] Rabenda et al. Osteoporos Int 2008;19:811-18

[2] Cramer et al. Value Health 2008;11:44-47

- **Persistiance [1]**
 - 42,5% des femmes arrêtent leur traitement dans les 6 premiers mois
 - 18,1% et 13,9% à 1 an et 2 ans
 - 25,5% des femmes ont 3 ans de traitement
- **Observance [1]**
 - MPR >80% et MPR <80%
 - Probabilités (MPR <80%): 24% (année 1), 4% (année 2) et 1% (année 3)
 - MPR <80% : accroissement du risque de 35% (hanche) [1] – de 17% (autres fractures)
 - Efficacité MPR >80% : méta-analyse NICE [2]

[1] Rabenda et al. Osteoporos Int 2008;19:811-18

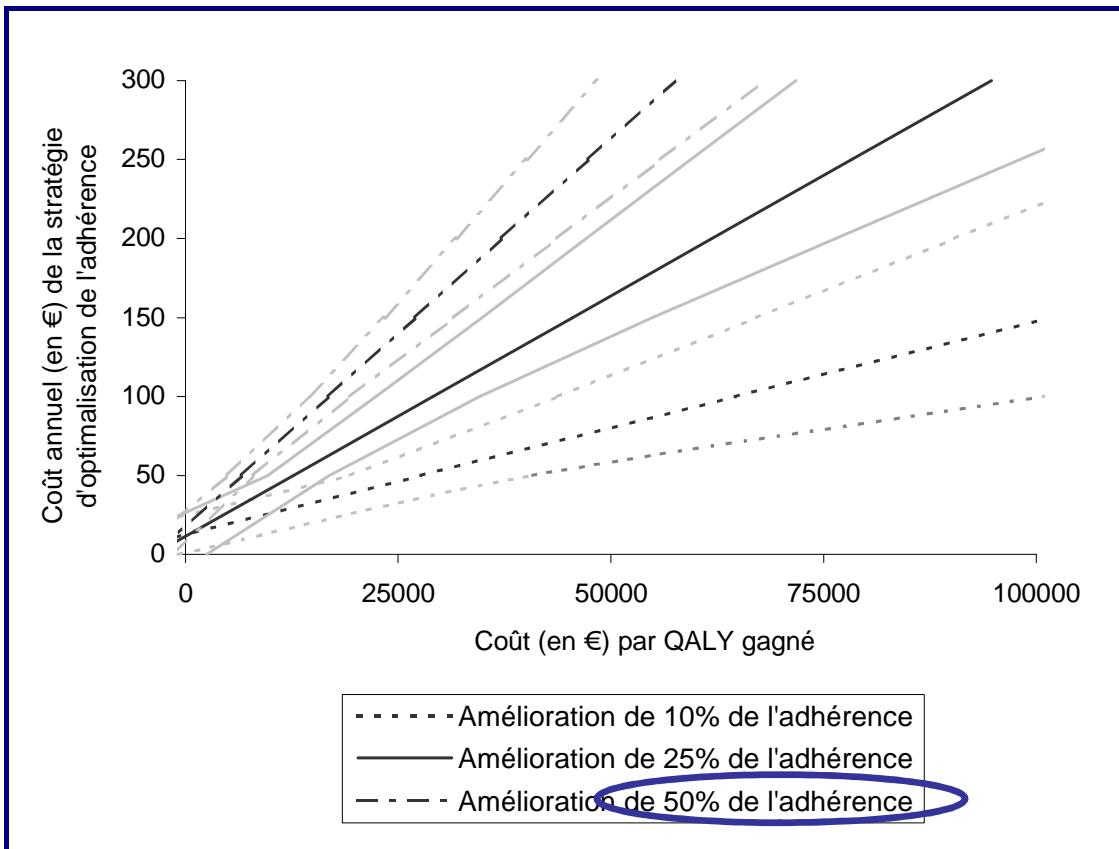
[2] Stevenson et al. NICE 2009

- Résultats du cas de base

	Scénario d'adhérence			Valeurs marginales	
	Pas Trait	Réelle	Totale	Rée. vs Pas Tr.	Tot. vs Réee.
<i>Coût par patient estimé sur leur vie entière (€2006)</i>					
Coût du traitement	0	468,88	970,18	468,88	501,30
Coût de la maladie	10.194,79	9.862,55	9.353,10	-332,23	-509,46
Coût total	10.194,79	10.331,43	10.331,43	136,65	-8,16
<i>Nombre de fractures par patient sur leur vie entière</i>					
Hanche	0,3961	0,3866	0,3866	0,0095	-0,0152
Toutes	1,1203	1,0974	1,0974	0,0229	-0,0370
<i>QALYs par patient</i>	10,6036	10,6170	10,6366	0,0134	0,0196
ICER (coût par QALY gagné)				10.279	-428
(IC à 95%)				(7.536, 14.197)	(-1.732,689)

Implications cliniques et économiques de l'adhérence au traitement anti-ostéoporotique

- ICER de stratégies d'optimisation de l'adhérence thérapeutique, selon leur coût et leur effet sur l'adhérence



€100:16.768
(14.417-19.359)

€200:37.142
(31.797-43.657)

Les IC à 95% sont représentés en gris

- **Evaluation économique**
 - recommandations de santé publique
- **Applications diverses**
 - nouveau médicament
 - adhérence thérapeutique
 - campagne de dépistage
 - etc.
- **Transférabilité des résultats ?**
- **UN** critère de décision
- **Conclusion:** Evaluation économique permet une décision plus informée et ainsi probablement meilleure

Merci pour votre attention

~~~~~

**Question / réponses**