

# **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

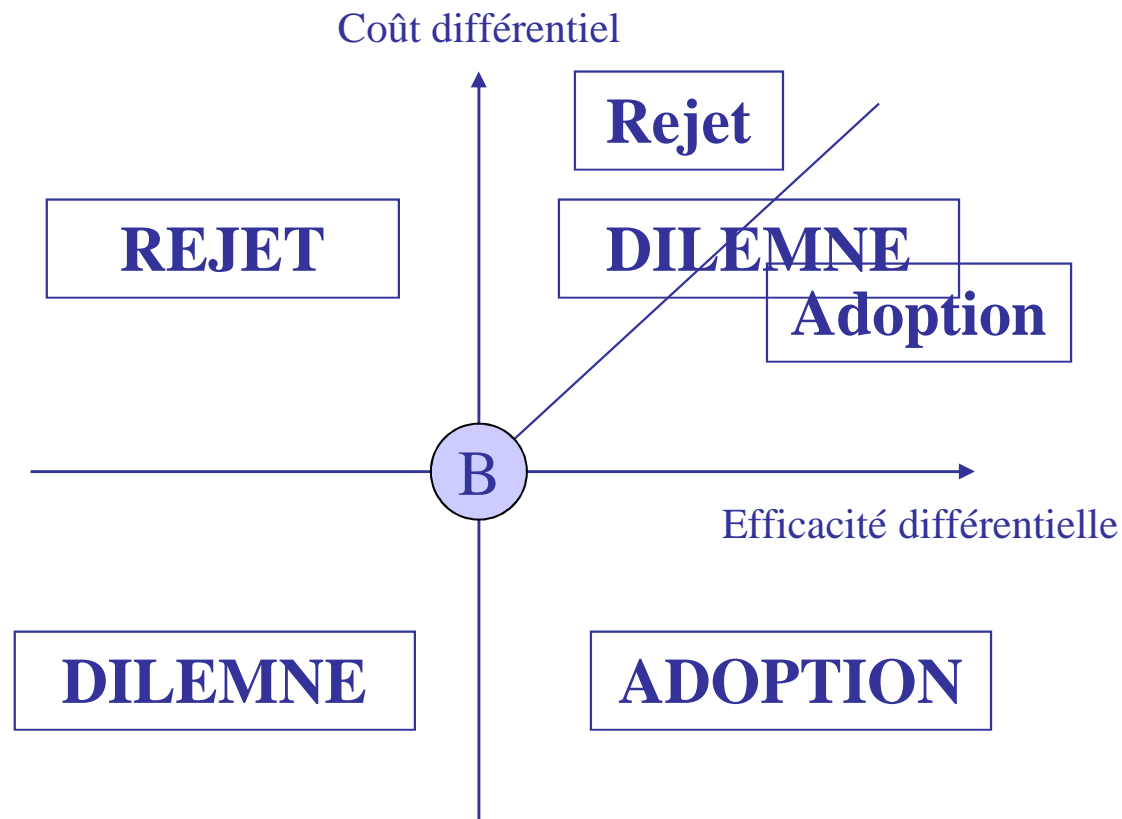
- Analyse comparative d'actions de santé en termes de coûts et de résultats
- Ratio coût-efficacité différentiel (ICER)

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

- **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

- Déséquilibre Offre-Demande santé – régulation accrue
- Articles dans PubMed: [X7](#) (entre 1990 et 2009)
- Associations nationales et internationales: Société Internationale de Pharmacoeconomie ([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.

- 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**

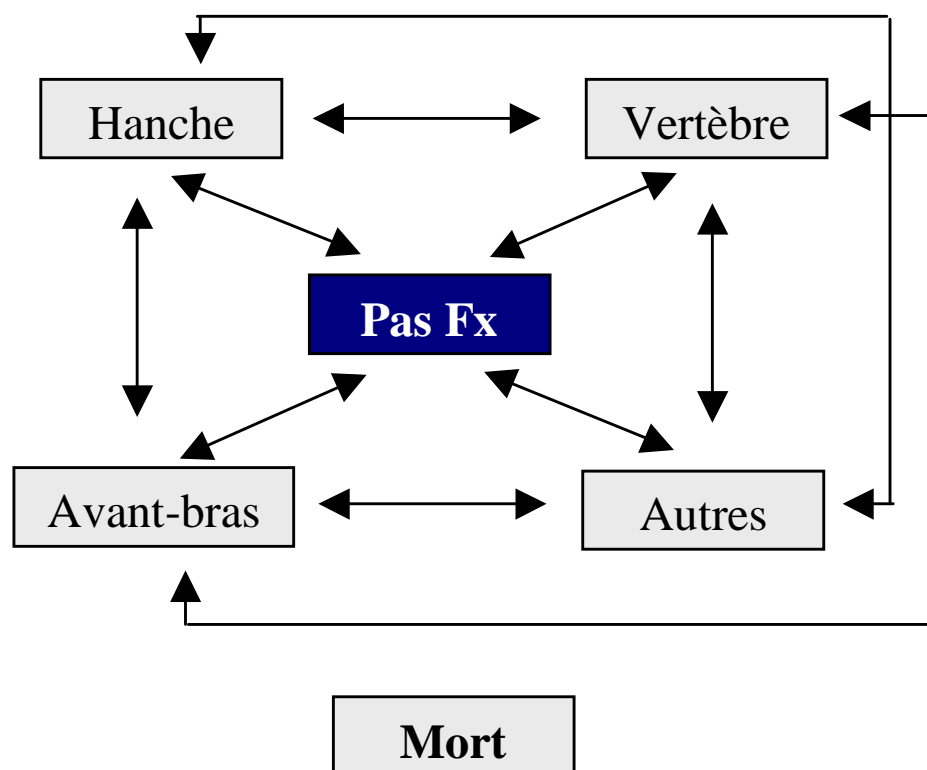
- Pharmacoeconomics 2000;17:443-4
- Philips Z et al. Health Technol Assess 2004;8:1-158
- Sculpher M et al. Pharmacoeconomics 2000;17:461-77
- Weinstein MC et al. Value Health 2003;6:9-17
- ...

## **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 =  
 $C0 + C1 + C2 + \dots + CN$
- Efficacité totale =  
 $E0 + E1 + \dots + EN$

## ■ 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 <sup>ère</sup> année	0,797 (IC 0,770-0,825)
	Années suivantes	0,8985 (IC 0,885-0,910)
Vertèbre clinique	1 <sup>ère</sup> année	0,720 (IC 0,660-0,775)
	Années suivantes	0,931 (IC 0,916-0,946)
Avant-bras	1 <sup>ère</sup> année	0,940 (IC 0,910-0,960)
	Années suivantes	1
Autre fracture	1 <sup>ère</sup> 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**

## ■ **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

# 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)		<b>22,616</b> (19,780-24,990)	<b>28,441</b> (25,520-30,930)	<b>34,265</b> (31,233-36,930)

- 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  $\leq -2.5$  or prevalent vertebral fracture

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

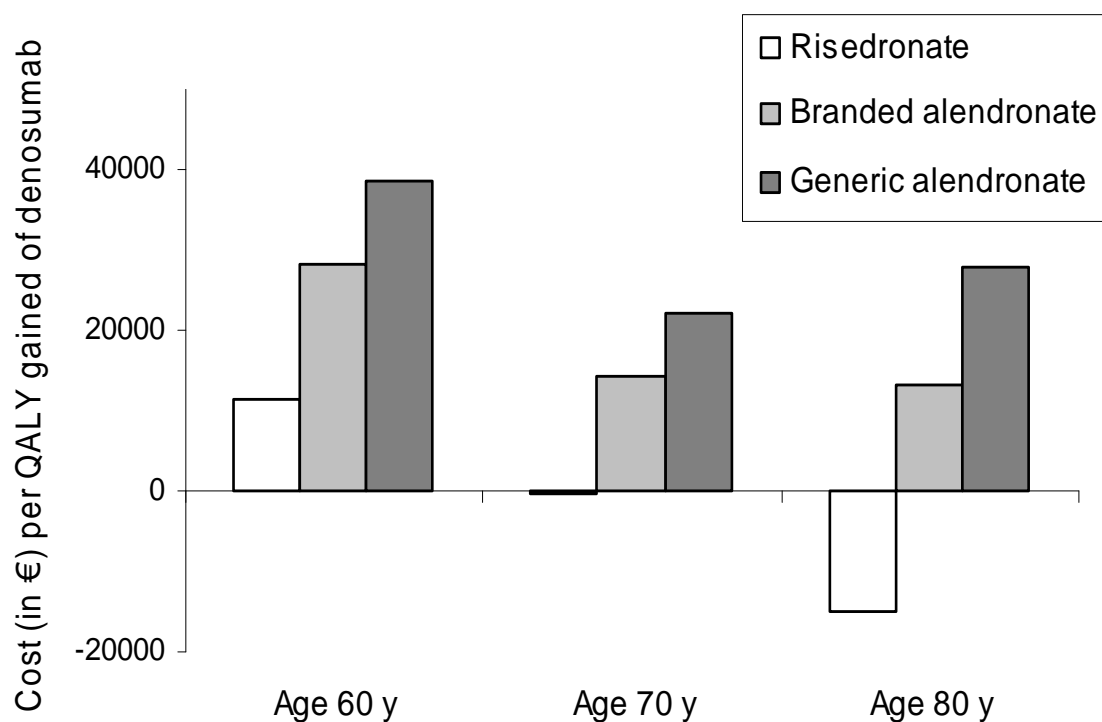
# CEA of Dmab versus oral BP

	Denosumab	Alendronate	Risedronate
<b>Relative risk of fracture during therapy (95% confidence intervals)</b>			
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)
<b>Effect of treatment after stopping therapy</b>			
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
<b>Adherence to therapy</b>			
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 <sup>st</sup> year: 23.9%, 2 <sup>nd</sup> year: 4.0%, 3 <sup>rd</sup> year: 1.2%	1 <sup>st</sup> year: 23.9%, 2 <sup>nd</sup> year: 4.0%, 3 <sup>rd</sup> 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)			
<b>Annual drug cost</b>	€414.9	Branded: €283.0, Generic: €159.8	€414.9
<b>M</b> = months; <b>MPR</b> = medication possession ratio; <b>Y</b> = year.			

- 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 <math>\leq -2.5</math></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)		<b>14 120</b> (10 109, 16 765)	<b>22 220</b> (18 628, 24 780)	<b>-209</b> (-4 003, 1 681)
<b>BMD</b> = bone mineral density; <b>CI</b> = confidence interval; <b>ICER</b> = incremental cost-effectiveness ratio; <b>QALY</b> = quality-adjusted life-years				

- 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  $\leq -2.5$

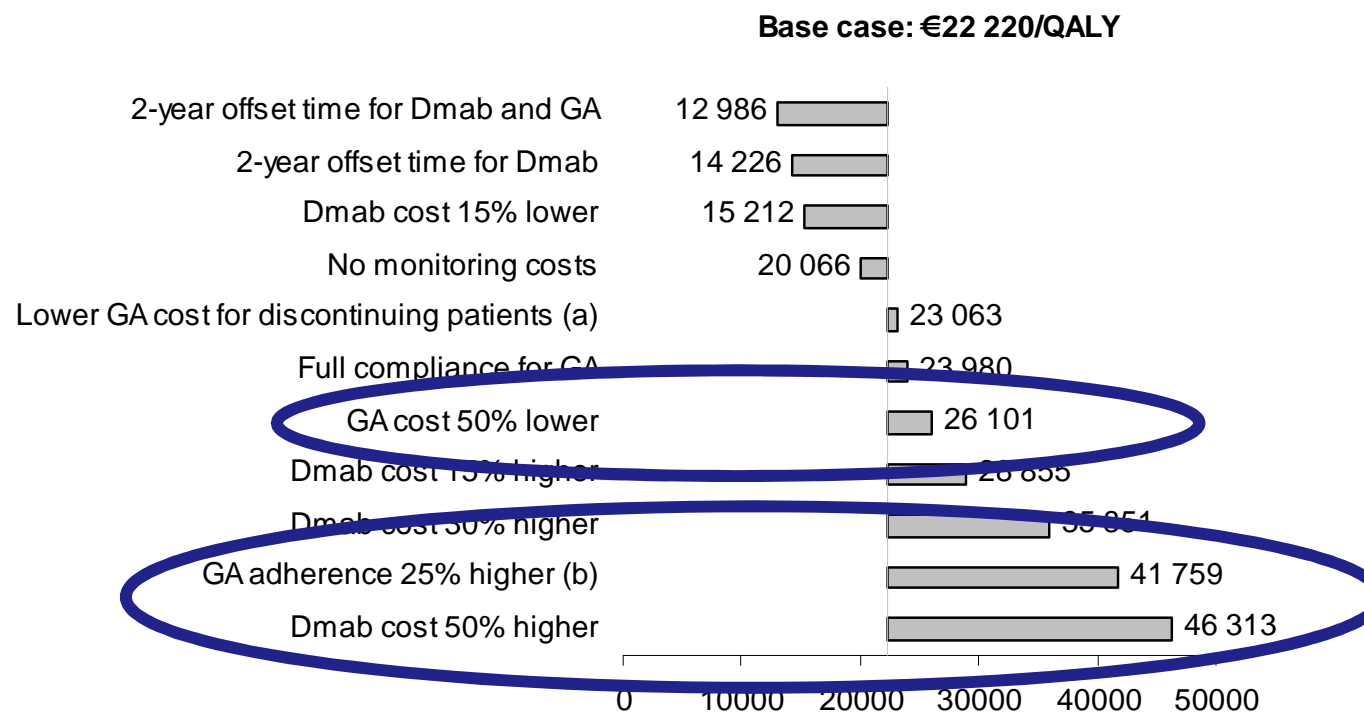


- **One-way sensitivity analyses** for the cost-effectiveness (expressed in cost in € per QALY gained) of denosumab compared with generic alendronate in osteoporotic women aged 70 years

Base case analysis	<b>22 220</b> (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)

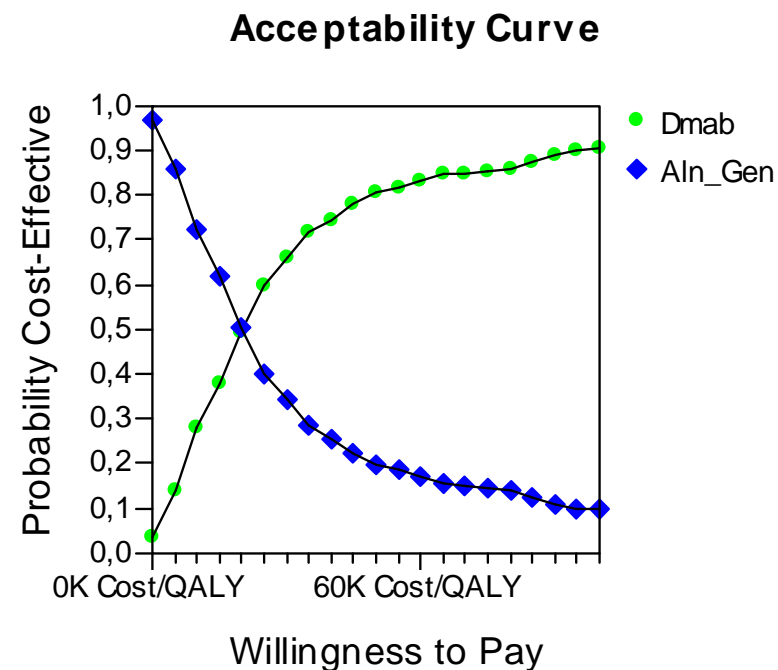
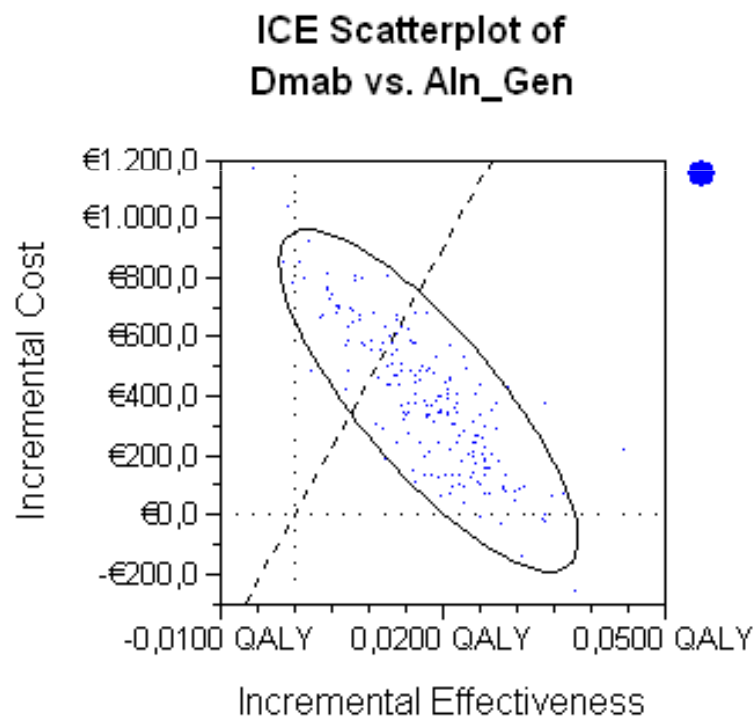


- **Tornado diagram for one-way sensitivity** analyses (conducted on treatment parameters) on the cost-effectiveness of denosumab compared with generic alendronate in women aged 70 years with BMD T-score  $\leq -2.5$

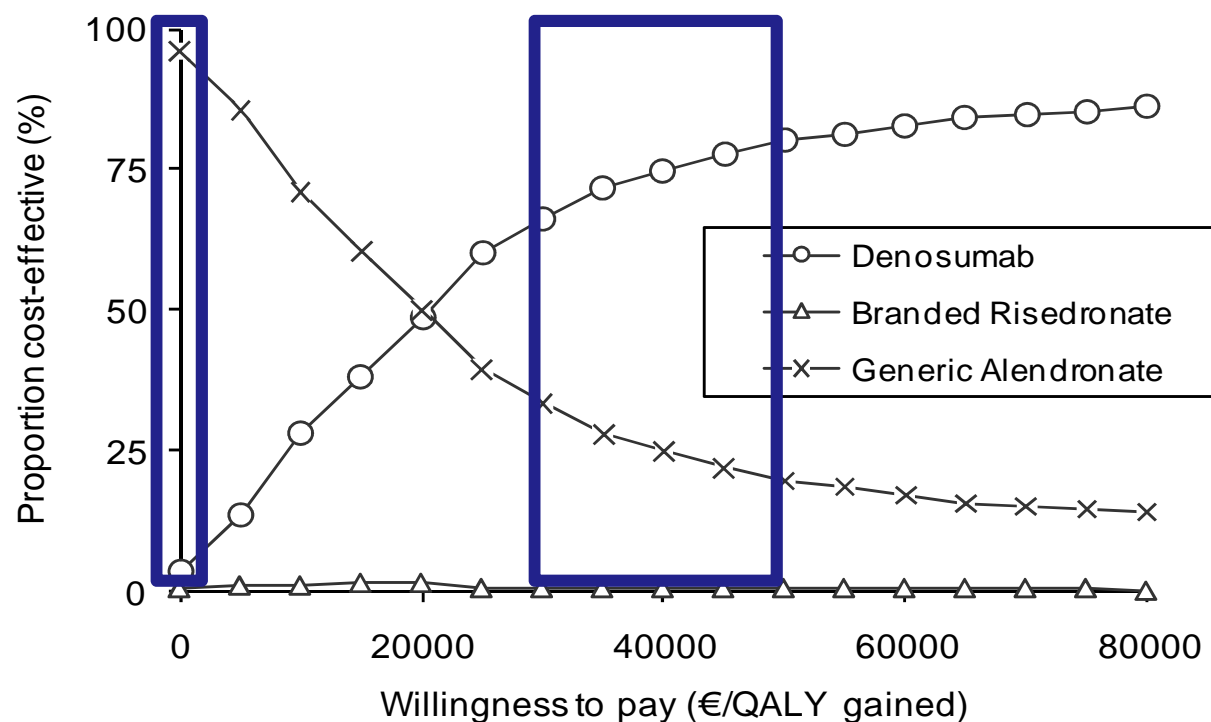


- **Analyses de sensibilité probabilistes** (probabilistic sensitivity analyses)
  - ≡ variation de tous les paramètres simultanément
- Distributions pour chaque paramètre: normale, uniforme, beta, gamma, etc. (IC à 95%). Voir Briggs et al. Decision modelling for health economic evaluation 2007
- N simulations (de Monte-Carlo de 2<sup>ème</sup> 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  $\leq -2.5$



- **Cost-effectiveness acceptability curves** in women with BMD T-score  $\leq -2.5$  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  $\leq -2.5$  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

## ■ **Persistance** [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

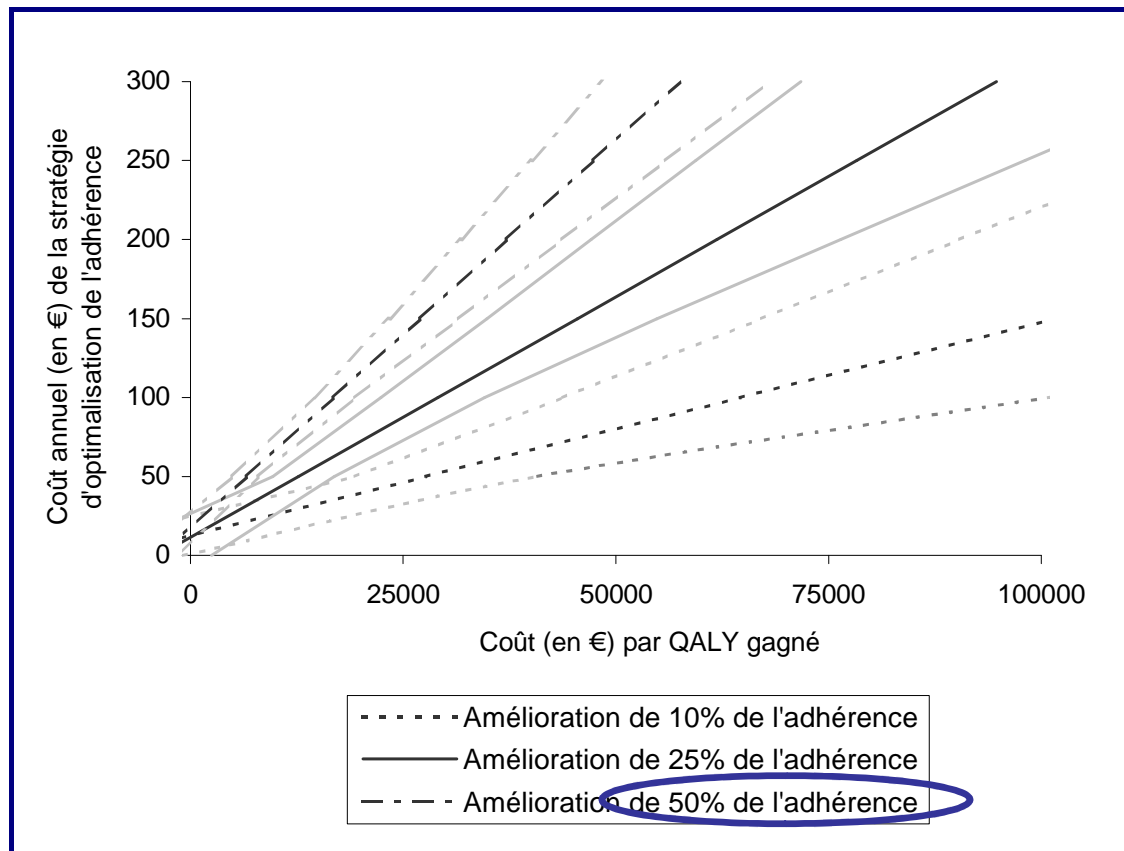


# Implications cliniques et économiques de l'adhérence au traitement anti-ostéoporotique

## ■ Résultats du cas de base

	Scénario d'adhérence			Valeurs marginales	
	Pas Trait	Réelle	Totale	Rée. vs Pas Tr.	Tot. vs Rée.
<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	10.323,28	36,65	-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>					
QALYs par patient	10,6036	10,6170	10,6366	0,0134	0,0196
<b>ICER (coût par QALY gagné)</b>				<b>10.279</b>	<b>-428</b>
<b>(IC à 95%)</b>				<b>(7.536, 14.197)</b>	<b>(-1.732, 689)</b>

- 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**