

Evaluation médico-économique : Quelles données recueillir ? Quand ?

L'exemple de l'essai thérapeutique

Bernard ASSELAIN
Institut Curie, Paris

5^{ème} Université d'été de Recherche et Evaluation en
Cancérologie de la SMFC
Annaba, 22 – 25 septembre 2010

Quand parle t'on de coût dans l'histoire d'un médicament ?

La première étape est **expérimentale** : c'est la démarche de l'essai thérapeutique, de la **phase I** (évaluation de la toxicité) à la **phase III** (prouver la supériorité).

La **phase III** a pour objectif d'obtenir l'enregistrement de la drogue, donc a priori son coût n'est pas encore connu. (le niveau d'efficacité sert à évaluer le **SMR** et donc « négocier » le coût)

Mais si la molécule a déjà l'AMM dans une autre indication, on pourra chercher à évaluer le rapport coût-efficacité, voir coût-utilité du nouveau traitement dès la **phase III**

Ensuite, cette évaluation pourra être complétée

- A la demande des autorités de santé par un **observatoire** (demande de la HAS en France) : étude non interventionnelle vérifiant si les prescriptions réelles respectent les indications de l'AMM (et mesure de l'efficacité dans la « vraie vie »).

- Sous forme d'un **STIC**, programme de soutien aux innovations couteuses : cf exposé de S. Baffert

Les différentes phases de développement d'un médicament

● Expérimentation chez l'homme : essais cliniques

u Phase I

Détermination sur quelques volontaires de la posologie pouvant être administrée chez l'homme :
recherche de la dose maximale tolérée

u Phase II

Etude sur quelques sujets afin de déterminer si une dose donnée d'une substance est « assez active » pour justifier d'autres études ultérieures

u Phase III

Comparer un nouveau traitement au traitement connu pour être le plus efficace ou à un placebo

L'organisation d'un essai de phase III

- **Objectif de l'étude : quels traitements comparer**
 - u Critère principal
 - u Critères secondaires (dont médico-éco: couts, QoL)
- **L'étude est-elle réalisable :**
 - u Éthique
 - u Nombre de sujets nécessaires
- **Sur quels malades ?**
 - u Critères d'inclusion
 - u Critères de non inclusion
 - u Stratification
- **Comment sera évalué l'essai ?**
Critères de jugement d'efficacité :
 - u Précoce (réponse)
 - u Retardée (survie)
- **Quelle stratégie d'analyse ?**
 - u Le protocole
 - u Le recueil des données

Un exemple: L'essai PACS 01 (1997)

- Activité des taxanes **démontrée** dans le cancer du sein métastatique.
- PACS 01 => introduction des taxanes en situation **adjuvante**:
- Randomisation entre **6 FEC 100** et **3 FEC 100** suivis de **3 cycles de Docetaxel (D)**
- Inclusion de 1999 patientes (objectif 2000)
- Amélioration de la **DFS (objectif principal)** et de l'OS
 - DFS à 5 ans: 78,3% vs 73.2% (p=0.01)
 - OS à 5 ans : 90.7% vs 86.7% (p=0.017)

Analyse coût efficacité : Méthode (1)

- **Evaluation de l'Efficacité :**
- Nécessité d'estimer **l'espérance de vie moyenne** dans chacun des groupes : on prend l'aire sous la courbe de survie (ou de DFS) en « extrapolant » la partie que l'on ne connaît pas...
- Une **fonction d'utilité** est utilisée pour **pondérer** la survie globale. Cette utilité aurait pu être dérivée d'une étude de **qualité de vie**, mais celle-ci n'a pu être réalisée ici =>
utilisation de **données de la littérature** pour pondérer la durée de la survie:
 - 0.95 si la patiente n'est pas en rechute
 - 0.50 en cas de rechute métastatique
 - 0.74 en cas de rechute loco-régionale

Analyse cout-efficaité : Méthodes (2)

- **Couts des traitements**
- Sont seuls pris en compte les **coûts médicaux** directs attribuables au traitement
- Non prise en compte des **coûts indirects** et des couts non médicaux (transports...) dans la mesure où ils sont supposés ne pas différer entre les deux groupes

Les couts médicaux immédiats :

- **Couts de l'hospitalisation,**
- **Couts des médicaments : chimiothérapie, antibiotiques, facteurs de croissance, antiémétiques**
- **Examens de laboratoire,**
- **Imagerie**
- **chirurgie**

Le cout des rechutes

- **Le cout des rechutes doit être chiffré de la même façon :**
- **Cout différent d'une rechute locale et d'une rechute métastatique :**
- **=> le différentiel de couts entre les deux traitements évolue dans le temps.**

Expression du résultat d'une étude cout-efficacité

- Il va être exprimé sous la forme d'un **rapport** entre la **différence des couts** et la **différence d'efficacité** :
- On va calculer l'I.C.E.R. :
Incremental Cost Effectiveness Ratio: Cout additionnel pour augmenter d'une unité l'efficacité (QALYS) : **une année à QV 100%!**

$$\text{ICER} = \frac{\text{Différence des couts}}{\text{Différence d'efficacité}}$$

Incertitudes => Analyses de sensibilité

- En fonction de **l'imprécision de l'ICER**,
- En fonction de **l'évolution** prévisible du cout des médicaments : ex : si le cout du docetaxel est réduit de 10% ? 40% ? 60% ?
- En fonction de **différentes pondérations** de l'état « métastase » dans le calcul des QALYs : (de 0.3 à 0.7 au lieu de 0.5)

Résultats : Efficacité

DFS moyenne 71,5 mois (FEC-D) 68,1 mois (FEC)

OS moyenne 78,5 mois 76,7 mois

⇒ Ajustement de la survie par la fonction d'utilité => QALYS

QALYS 5,9 ans (FEC-D) 5,7 ans (FEC)

Δ efficacité = 0.2

Résultats : Coûts

Table 2. Average cost per patient (€) associated with FEC100 versus FEC-D treatment

	FEC100		FEC-D		Incremental cost (SD), €	P
	Mean (SD), €	% of total cost	Mean (SD), €	% of total cost		
Therapeutic sequence only						
Surgery	3648 (20.7)	37.5	3645 (20.6)	28.0	-3	NS
Hospitalization	1193 (37.03)	12.3	1201 (28.17)	9.3	8	NS
Drugs	2340 (38.3)	24.1	5580 (88.0)	43	3240	<10 ⁻³
Chemotherapy	1779 (16.1)	18.3	5202 (82.5)	40.1	3423	<10 ⁻³
FEC100	1779 (16.1)	100	896 (4.8)	6.9		
Docetaxel	na	na	4306 (82.6)	33.2		
Other (G-CSF, antiemetic ...)	561		378		-183	<10 ⁻³
Laboratory	2544 (1.5)	26.2	2543 (1.5)	19.6	-1	NS
Total cost of treatment (95% CI)	9725 (9609-9843)		12 969 (12 780-13 158)		3244	<10 ⁻³
Endocrine therapy ^a	349 (7.7)		341 (7.8)			
At 5 years (including the cost of relapse, endocrine therapy and follow-up) ^b						
Total cost at 5 years (95% CI)	22 960 (22 143-23 776)		24 820 (24 049-25 590)		1860	<10 ⁻³

FEC-D :24 820 euros vs FEC 22 960 euros
Δ Coûts = 1860 euros

Le calcul de l'ICER

- Le ratio $\Delta C / \Delta E = 1860/0.2$

= 9665 euros par QALY

- Mais compte tenu des incertitudes sur les couts et l'efficacité , l'intervalle de confiance est large :

• 9665 [2372 - 55 515]

- Cout « acceptable » par QALY pour les anglo-saxons = 50 000 euros

Sensibilité de cette analyse à la pondération associée à l'état métastase

Table 3. Cost-effectiveness analysis

	ICER (€)	95% CI
Base-case analysis	9665	2372–55 515
Sensitivity to relapse utility		
0.3	8610	2127–43 247
0.4	9107	2244–48 423
0.5 (base-case analysis ^a)	9665	2372–55 515
0.6	10 432	2547–71 019
0.7	11 170	2875–95 680

En fait : incertitude ++ sur le Δ d'efficacité du PACS 01

Critère de jugement : la DFS

Essai stratifié sur :

- l'envahissement ganglionnaire(1 à 3 ggs vs 4 ou +)
- L'âge (≤ 50 ans vs > 50 ans)

Effet du traitement non ajusté :

RR = 0.793 [0.663-0.949] p = 0.011

Effet du traitement ajusté sur les quatre groupes :

RR = 0.798 [0.667-0.955] p = 0.012

Effet du traitement ajusté sur tous les facteurs :

RR = 0.825 [0.689-0.989] p = 0.037

Prise en compte réelle dans l'analyse médico-économique ?

Avantages des essais thérapeutiques pour les analyses médico-économiques

L'essai thérapeutique représente une situation « **contrôlée** » : le traitement, le suivi des patients sont **parfaitement définis** dans le protocole.

Ce sont en général de **grandes études** (2000 patientes pour le PACS 01). Cela permet une **estimation précise** des **couts et de leur variance**.

Mais **en fait**, l'essai randomisé n'est pas planifié pour mesurer **précisément l'efficacité** : il a la puissance requise pour espérer montrer une différence « **significative** », c'est-à-dire un intervalle de confiance du risque relatif de l'effet traitement qui ne **contienne pas la valeur 1**.

=> Seules les méta-analyses permettent de se faire une idée précise de l'efficacité réelle du traitement, avec un intervalle de confiance réduit

Autres mesures de l'efficacité

- Nous avons vu les **QALYs**
- Mais également
 - Le **TWIST** (Time Without Symptoms and Toxicity)
 - Le **Q-TWIST** : (Quality adjusted Time Without Symptoms and Toxicity) :
Cet indice a été utilisé dans l'essai PEGASE 01 (Chimiothérapie intensifiée dans les cancers du sein avec envahissement ganglionnaire supérieur à 8 N+)

Evaluation de la qualité de vie :

Les outils existent :

- Le **QLQ-C30** de l'EORTC (orienté cancers)
- Le **SF-36** (toutes pathologies)

Mais ces outils:

- sont assez **peu « sensibles »**
- leur **répétition pose des problèmes** : de plus en plus de données manquantes....
- Problème de la « **censure** » : si plus de patients meurent dans un groupe que dans l'autre, QoL = 0 ?

Un mot sur les « observatoires »

- Etudes **observationnelles**, elles sont souvent demandées après l'AMM, afin de mieux évaluer le **SMR** par le médicament.
- Elles évaluent si les prescriptions sont **conformes** aux indications accordées.
- L'évaluation de **l'efficacité** est cependant difficile en l'absence de bras contrôle. Elles essaient d'avoir un panel **représentatif** de tous les prescripteurs : secteur public (CHU, CHG), CLCC, Privé...
- Elles portent sur 500 à 2000 patients en général
- Le recueil de la **qualité de vie**, souvent demandé, me semble illusoire dans ces conditions.
- => **études de pratiques**

Au total

- L'essai thérapeutique contrôlé est souvent la **première étape** de l'évaluation médico-économique;
- S'il est avant tout construit pour mesurer l'**efficacité** d'une nouvelle stratégie, il peut déjà donner une idée des **ressources à mobiliser** pour la diffusion de l'innovation.
- Il sera souvent complété après AMM par un **observatoire** des pratiques et un **suivi budgétaire**,
- Les **STICs**, souvent randomisés, complètent cette évaluation en post AMM, que ce soit pour les **médicaments** ou pour les **techniques**, qui font moins souvent l'objet d'une évaluation par un essai contrôlé.