

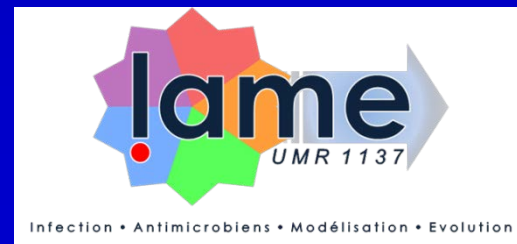
Balance médico-économique des nouvelles stratégies anti-VHC

Y. Yazdanpanah (yazdan.yazdanpanah@bch.aphp.fr)

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Hôpital
Bichat Claude Bernard

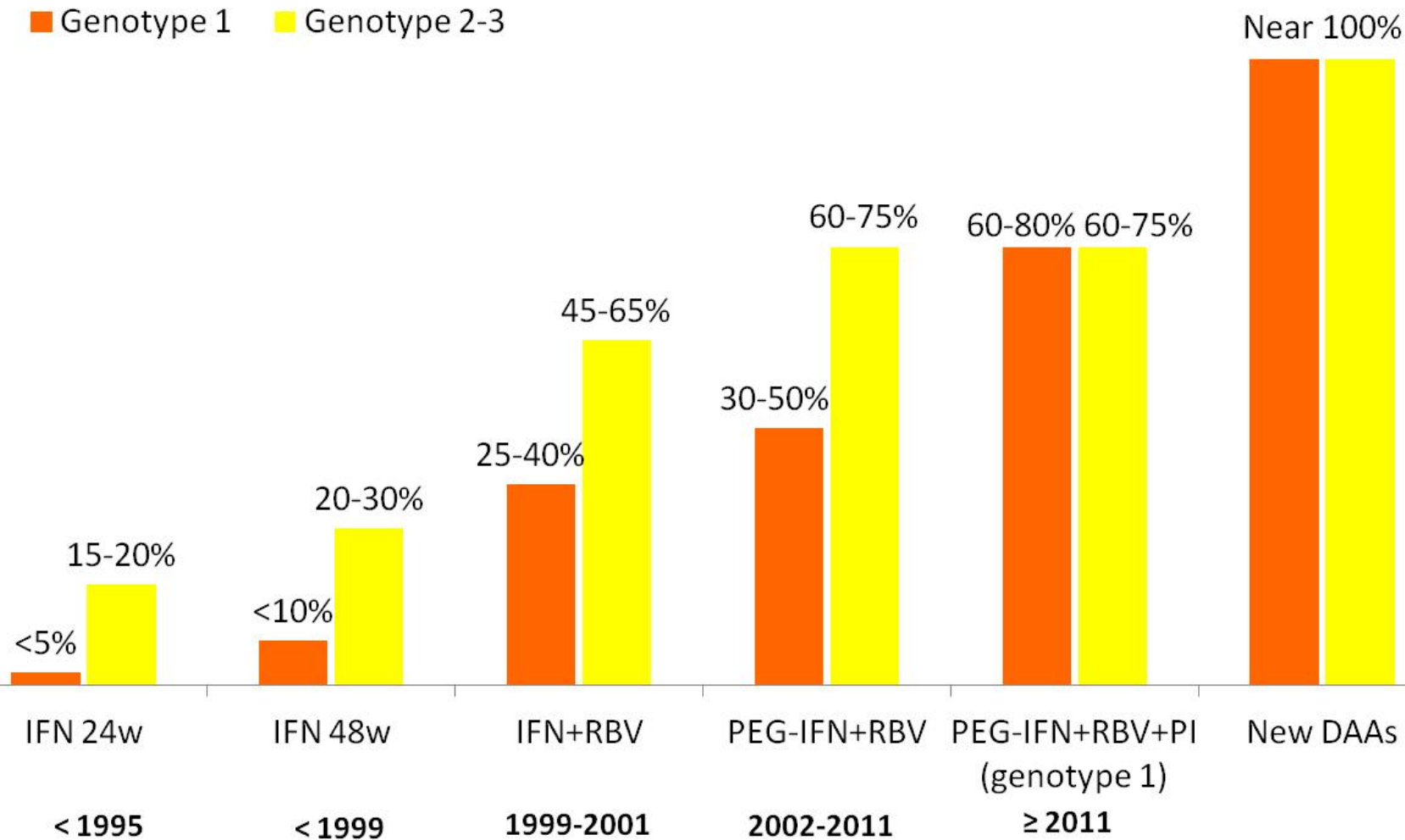
Equipe ATIP/Avenir INSERM (U1137): 'Modélisation, Aide
la Décision, et Coût-Efficacité en Maladies Infectieuses'

Université Paris Diderot: site Bichat



SVR in naive patients

■ Genotype 1 ■ Genotype 2-3



Combinaisons fixes

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 15, 2014

VOL. 370 NO. 20

Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis

Kris V. Kowdley, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Lorenzo Rossaro, M.D., David E. Bernstein, M.D., Eric Lawitz, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., Eugene Schiff, M.D., Reem Ghalib, M.D., Michael Ryan, M.D., Vinod Rustgi, M.D., Mario Chojkier, M.D., Robert Herring, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., Paul J. Pockros, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Di An, Ph.D., Evguenia Svarovskaia, Ph.D., Robert H. Hyland, D.Phil., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., David Pound, M.D., and Michael W. Fried, M.D., for the ION-3 Investigators*

Research

Original Investigation

Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1 A Randomized Trial

Mark S. Sulkowski, MD; Joseph J. Eron, MD; David Wyles, MD; Roger Trinh, MD; Jay Lalezari, MD; Chia Wang, MD; Jihad Slim, MD; Laveeza Bhatti, MD; Joseph Gathe, MD; Peter J. Ruane, MD; Richard Elion, MD; Fritz Bredeek, MD; Robert Brennan, MD; Gary Blick, MD; Amit Khatri, PhD; Krystal Gibbons, BS; Yiran B. Hu, MS; Linda Fredrick, MS; Gretja Schnell, PhD; Tami Pilot-Matias, PhD; Rakesh Tripathi, MS; Barbara Da Silva-Tillmann, MD; Barbara McGovern, MD; Andrew L. Campbell, MD; Thomas Podsadecki, MD

FOR IMMEDIATE RELEASE

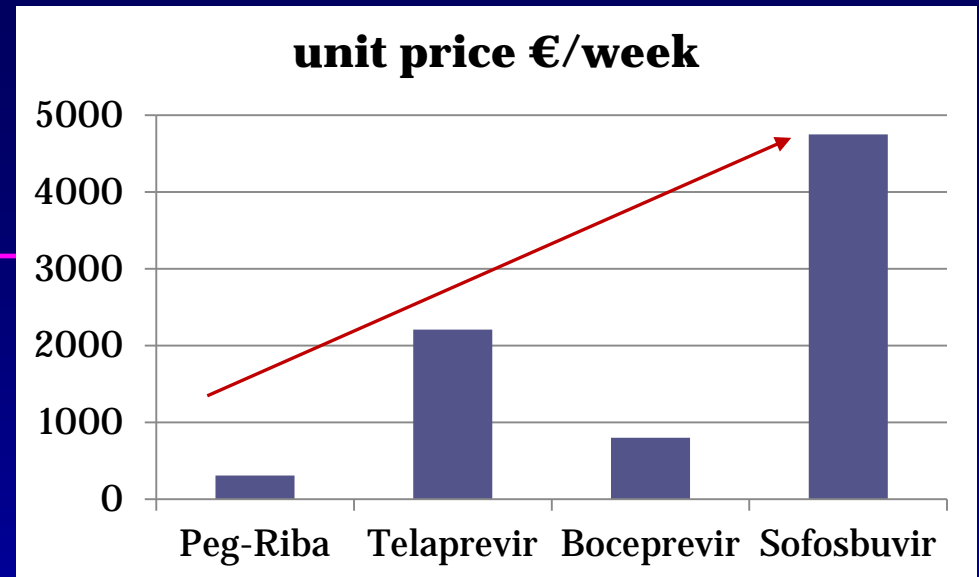
**EUROPEAN COMMISSION GRANTS MARKETING AUTHORIZATION FOR GILEAD'S HARVONI[®] ▼
(LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR), THE FIRST SINGLE TABLET REGIMEN TO TREAT THE MAJORITY
OF CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH GENOTYPE 1 AND 4**

-- Once-Daily Single Tablet Regimen Eliminates the Need for Interferon and Ribavirin for Patients with Genotype 1 and 4 Hepatitis C without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis --

-
- **Le rapport bénéfice-risque de la mise en place d'un traitement a fortement évolué vers le traitement**
 - les nouveaux traitements sont plus efficaces et sont très bien tolérés.

Background

- Therapeutic progress accompanied by an increase in health-related costs



1,000€ for 12-week RBV

41,000€ for 12-week SOF

48,000€ for 12-week SOF+LDV

41,400€ Viekirax

3,600€ Exviera

35,000€ for 12- or 24-week DCV

35,000€ for 12-week SIM



- « L'ensemble des patients atteints d'hépatite chronique C ne peut pas accéder à un traitement antiviral dans l'immédiat, en raison de contraintes humaines, organisationnelles et budgétaires, impliquant l'établissement d'une priorisation de l'accès au traitement antiviral »
- L'accès à un traitement universel est un objectif à court terme dans le but d'une disparition de l'épidémie en 2025 »

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

European Association for the Study of the Liver*

- All treatment-naïve and –experienced patients with compensated or decompensated chronic liver disease related to HCV, who are willing to be treated and who have no contra-indications to treatment, should be considered for therapy.
- **Because not every HCV-infected patient can be treated within the next year or so, prioritization is necessary**
- The panel acknowledges that priorities may be modulated according to local and/or societal considerations.

How best to utilize the resources that are available?

Resource constraints
In particular in the time of crisis

Medico-economic evaluation

To assist in choosing from among competing alternatives, in situations of uncertainty and limited resources, not only policy makers, but also developers of evidence-based clinical guidelines, public health officials, health-care providers and other decision makers

Evaluation médico-économiques: différentes approches

- Long-term evaluation = Cost-effectiveness analysis*
 - To estimate the additional value to society of a new intervention relative to

Quel supplément d'efficacité obtenu à travers un supplément de coût
Déterminer la stratégie qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné

and optimize services

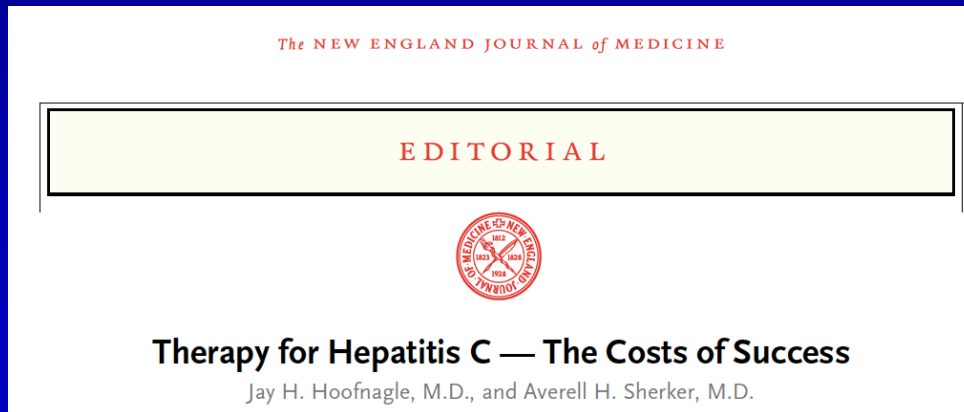
to account

complications avoided:
cirrhosis, HCC

Evaluation médico-économiques: différentes approches

- Short-term evaluation = Budget impact analysis
 - To forecast the impact of new drugs/technologies on health care budgets:
“Cost-effective doesn’t mean cheap”

Impact budgetaire

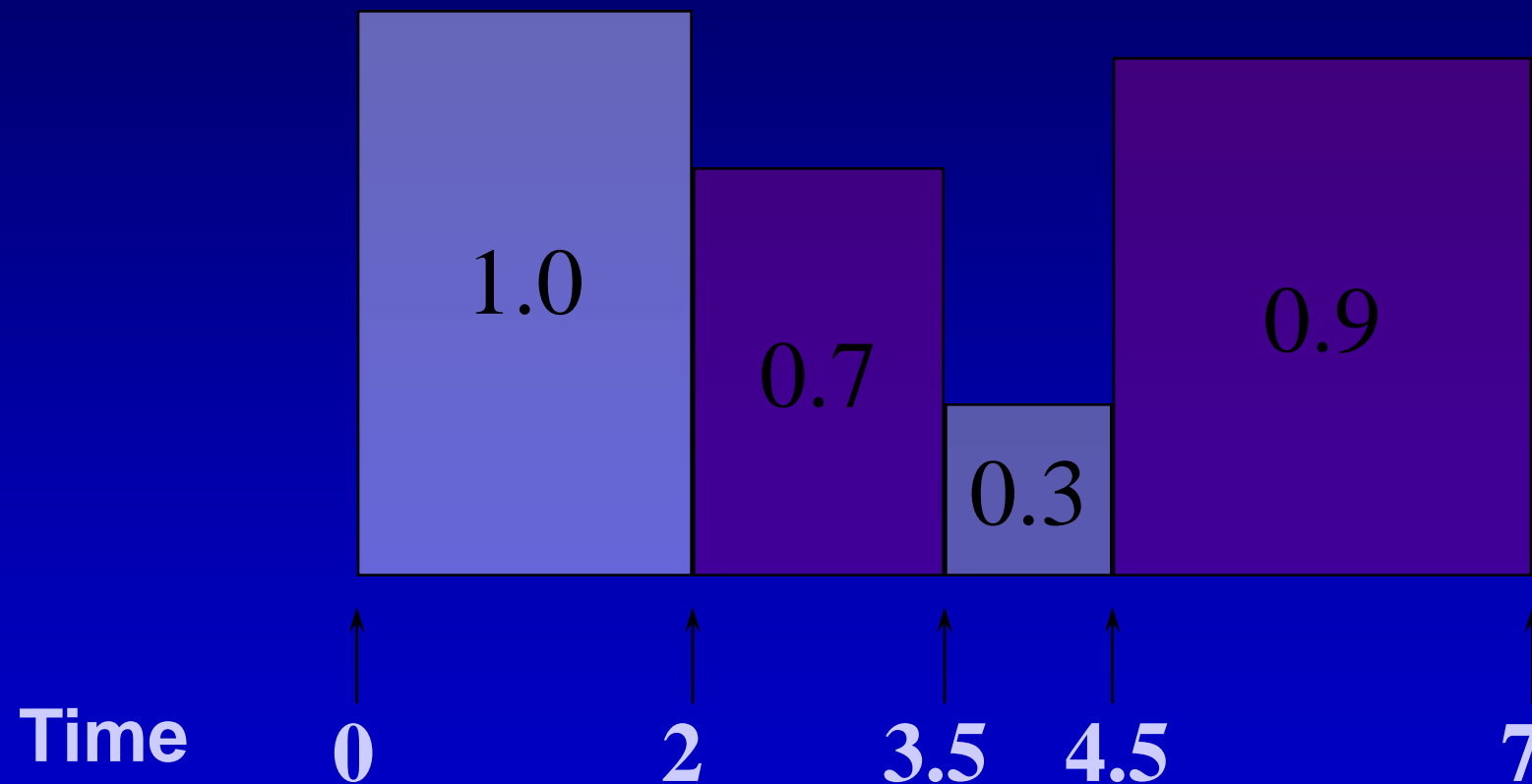


‘With the present estimates of costs, treating even half the HCV-infected persons in the United States would add billions of dollars to an already overburdened medical care system. Costs alone cast a pall over the stunning success in achieving the long-hoped-for goal of a safe and effective therapy for hepatitis C.’

Evaluation à longterme : analyse CE

- Two questions for any strategy
 - Is it effective?
 - Is it cost-effective? (If it's not effective, it's not cost-effective...)
- Two outcomes
 - Cost (Dollars, Euros...)
 - Effectiveness (life years=LY, quality adjusted life years = QALY)
- More effective intervention is most-often more expensive
- Cost-effectiveness
 - $ICER = \Delta \text{ Cost} / \Delta \text{ Effectiveness}$
 - Value of resources spent

Quality Adjusted Life Years (QALYs)



$$\text{QALYs} = (2)(1) + (1.5)(.7) + (1)(.3) + (2.5)(.9) = 5.6$$

Evaluation à longterme : analyse CE

- Two questions for any strategy
 - Is it effective?
 - Is it cost-effective? (If it's not effective, it's not cost-effective...)
- Two outcomes
 - Cost (Dollars, Euros...)
 - Effectiveness (life years=LY, quality adjusted life years = QALY)
- More effective intervention is most-often more expensive
- Cost-effectiveness
 - $ICER = \Delta \text{Cost} / \Delta \text{Effectiveness}$
 - Value of resources spent

-
- **Is the additional benefit worth the additional cost?**


What are we willing to pay?

- NICE (UK)
 - 20,000-30,000£/LY or QALY
- Sweden
 - Informal, according to the severity of the disease
 - Moderate \approx 50,000/LY or QALY
 - Severe \approx 100,000/LY or QALY
- France, Belgium, Germany
 - No threshold
 - Efficiency frontier in Germany
- WHO (The Commission on Macroeconomics and Health)
 - CE ratios $<$ GDP/capita = “very cost-effective”
 - CE ratios $<$ 3 x GDP/capita = “cost-effective”

Intervention

\$/QALY

Streptokinase in acute myocardial infarction, age 60	1,300
Neonatal intensive care, 1,000–1,499g	5,500
Coronary artery bypass, three vessels	7,200
Long-term beta-blockers post myocardial infarction	7,300
Treatment of severe diastolic hypertension (>105mmHg)	11,400
Implantable defibrillator	17,400
Treatment of mild diastolic hypertension (95–104mmHg)	23,200
Heart transplant	26,900
Oestrogen replacement therapy post-menopause	33,700
Percutaneous coronary angioplasty, two vessels	49,000
Hospital haemodialysis	59,500
HMG-CoA reductase inhibitor for high cholesterol	93,000
Annual mammography, age 40–49	94,500
Prophylactic IV immune globulin in chronic leukaemia	6,000,000



CE antiretroviral treatments

Author	Year	\$/ QALY
Sendi et al	1999	25 900
Miners et al	2001	30 500
Freedberg et al	2001	24 000
Schackman et al	2002	25 000
Beck et al (if patient w AIDS)	2004	14 600*
Beck et al (if patient w/o AIDS)	2004	12 800*

CE : sofosbuvir–based regimens vs. SOC in United States

- Chhatwal et al , 2015
 - \$55,400 per qaly gained
 - Selected groups:
 - \$9,700 / qaly gained in G1-treatment naive patients with cirrhosis
 - \$284 327 / qaly gained in G3-treatment-naive patients without cirrhosis

Peg-RBV=\$587

RBV=\$309

BOC=\$1100

TVR=\$4100

SOF=\$7000

LDV=\$875

CE : sofosbuvir–based regimens vs. SOC in United States

- Chhatwal et al , 2015
 - \$55,400 per qaly gained
 - Selected groups:

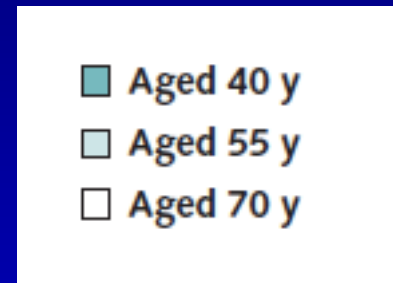
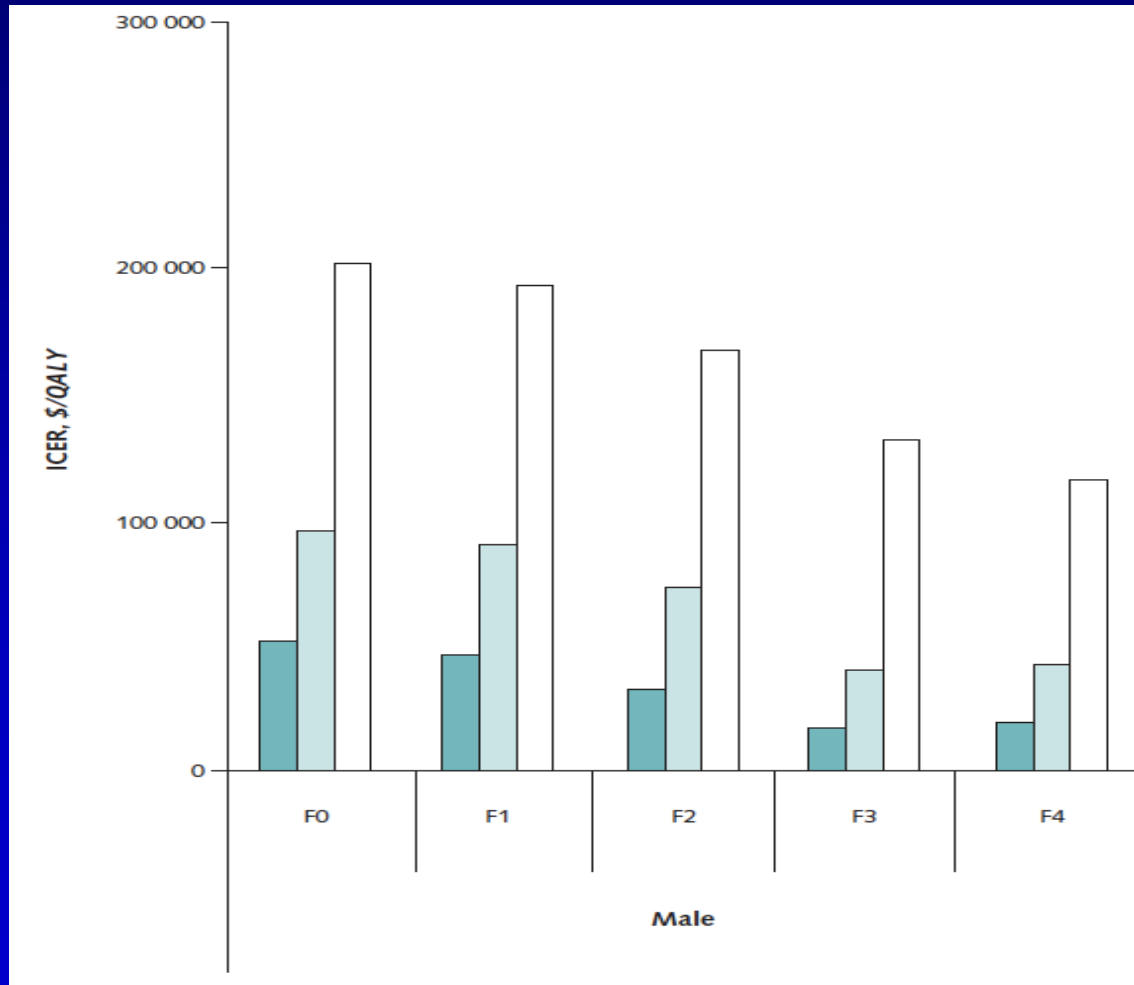
Peg-RBV=\$587
RBV=\$309
BOC=\$1100
TVR=\$4100
SOF=\$7000
LDV=\$875

Substantial public health benefits at a reasonable cost per treated patients in selected groups

without cirrhosis

S

CE : sofosbuvir–ledipasvir vs. SOC in United States



Sofosbuvir–ledipasvir cost-effective, with 83% probability at a \$100 000 WTP threshold

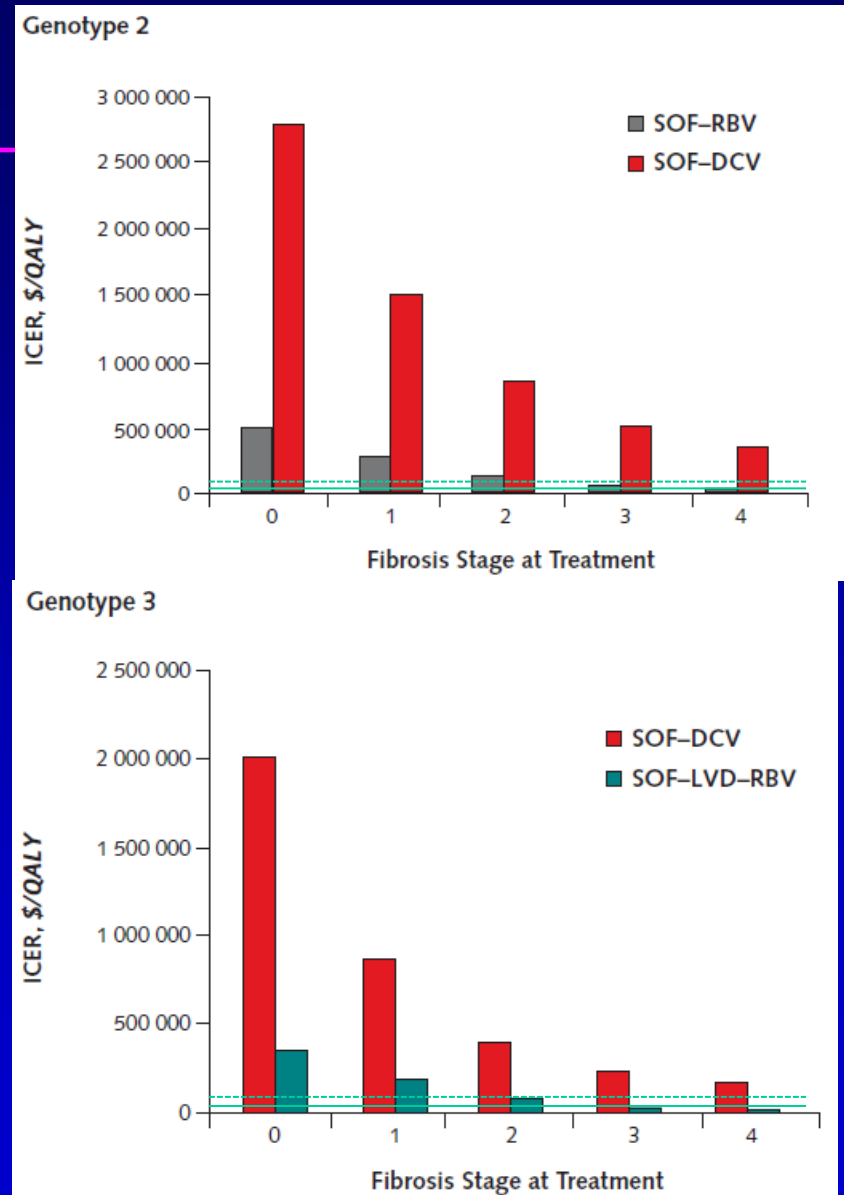
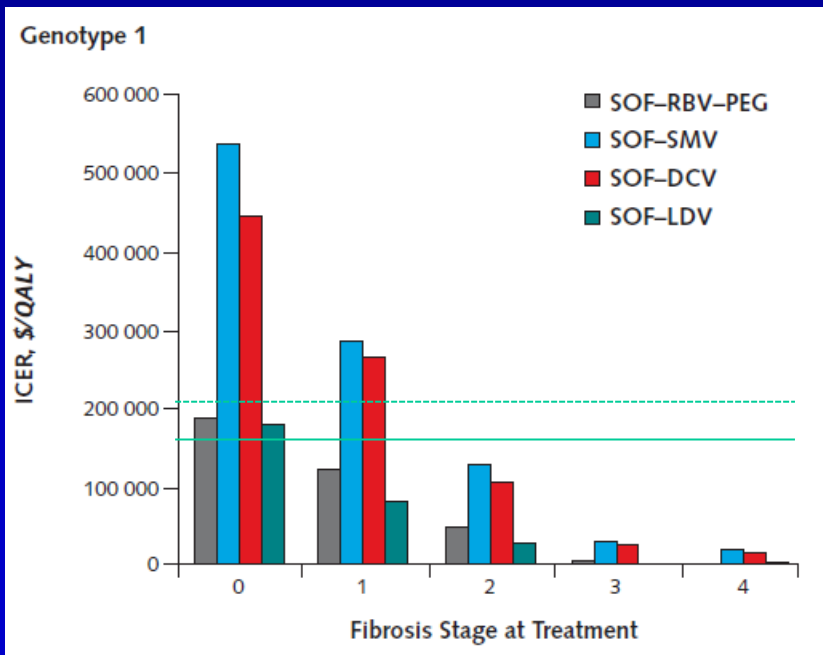
CE : Sofosbuvir-based regimens vs. SOC in United States

- Najafzadeh et al, 2015: IFN-free regimens compared to SOC

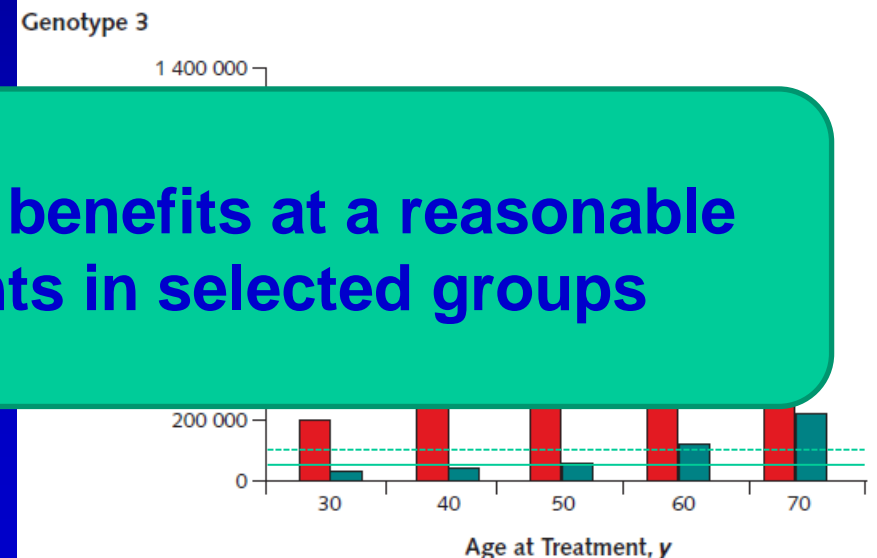
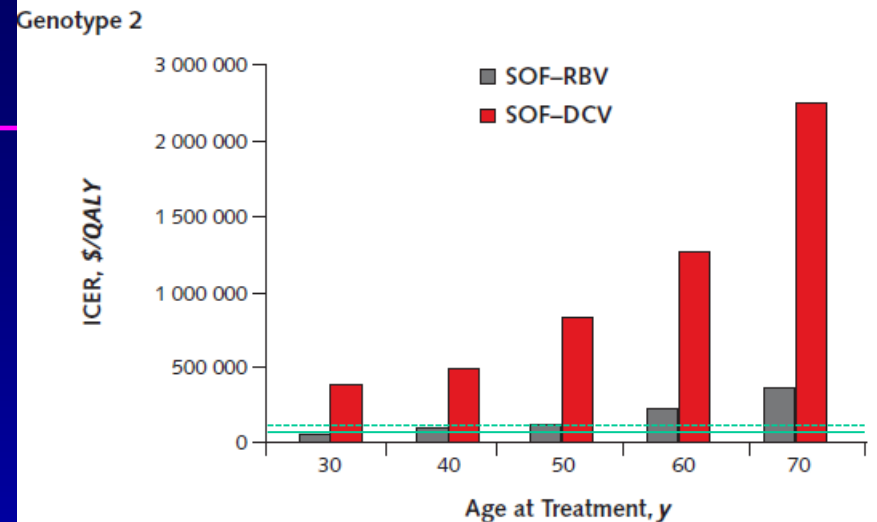
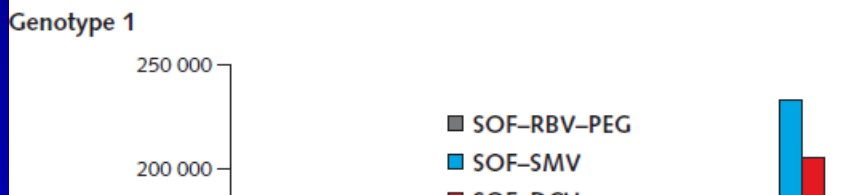
Treatment costs, \$/wk	
PEG	580
RBV	371
BOC	1100
SOF	7000 (500 to 9500)
SMV	5500 (500 to 9500)
DCV	5500 (500 to 9500)
LDV	875 (500 to 9500)

- G1: \$14,432 (sof-ldv) to \$70,097 (sof-smv) / qaly gained
- G2: \$55,953 (sof-rbv) / qaly gained
- G3: \$62,141 (sof-ldv-rbv) to \$259,507 (sof-dcv) / qaly gained

- Sensitive to the stage of fibrosis at treatment initiation



- Sensitive to the age at treatment initiation



Substantial public health benefits at a reasonable cost per treated patients in selected groups

Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease

55-year-old patient

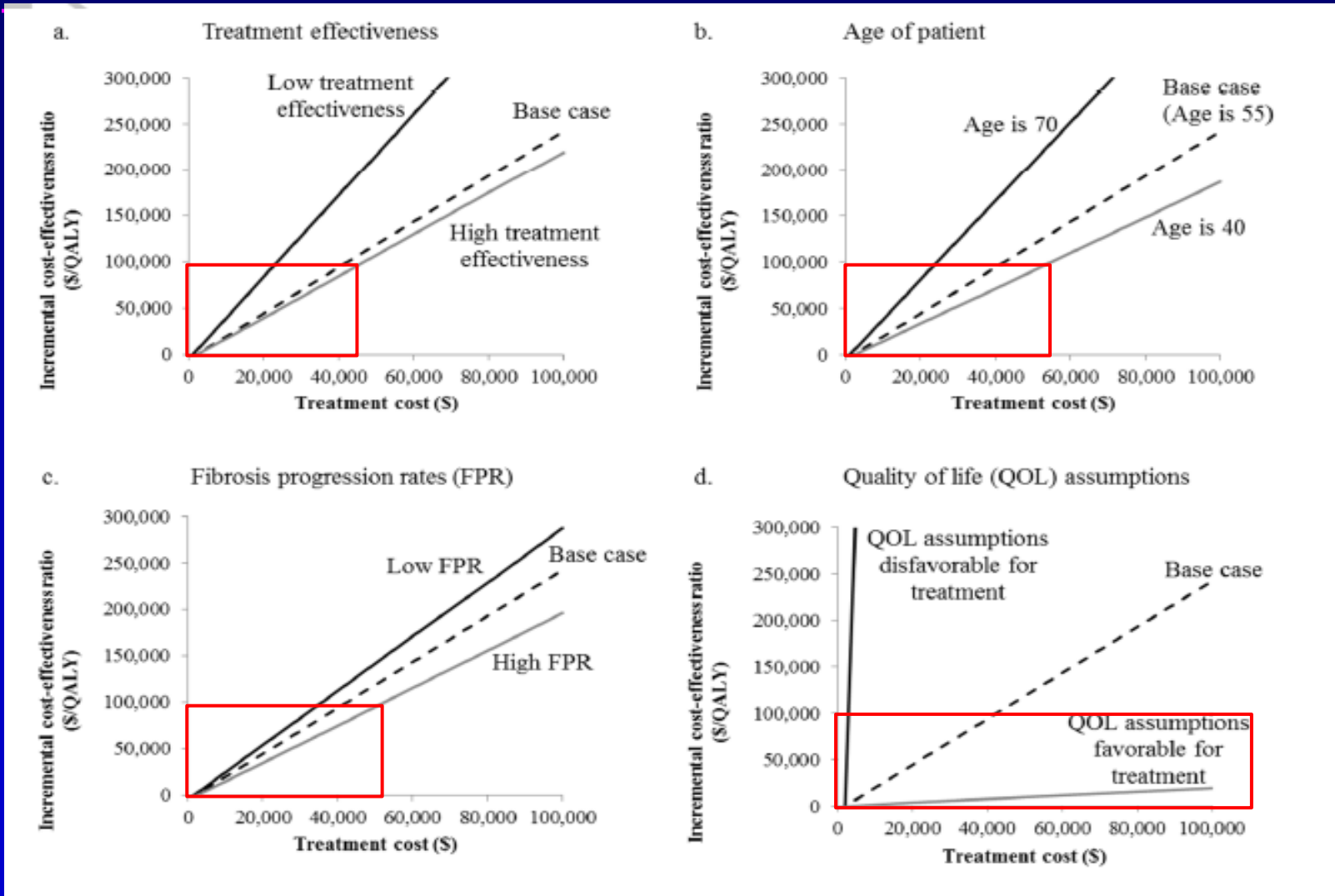
Genotype 1 HCV infection

Treatment cost: \$100,000

Treatment effectiveness: 90%

For patients immediately treated at F0, at what treatment cost; treatment cost-effective?

Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease



Les nouvelles molécules et Qualité de vie

- A cross-sectional study conducted in three French referral hepatology centers in Paris, Lille (North), Montpellier (South) to evaluate patients with chronic hepatitis C (CHC) infection quality of life **before, during and a after Treatment**

Cossais et al. Easl 2015

505 patients inclus

- 52% of males
- mean age (SD) : 54 years (9.7)
- **Fibrosis**
 - F0-F1 = 190
 - F2 = 118
 - F3-F4 = 154
- Treatment-naïve = 229
- Previously treated = 233

Les variables associées à une diminution de la qualité de vie des patients

Variables	EQ-5D (N=446)	p	VAS Health (N=449)	P	VAS fatigue (N=449)	p
Comorbidities other than CHC						
Yes	0.69	<0.001	58.9	0.0021		
No	0.77		64.8			
Overweight						
Yes	0.71	0.0285			52.1	0.0482
No	0.75				47.1	
Psychiatric diseases						
Yes	0.70	0.0259	58.1	0.0087	56	0.0011
No	0.76		65.6		43.2	
Perceived progression of CHC over the years		<0.001		<0.001		<0.001
Very comforting	0.81		74.1		37.1	
Rather comforting	0.79		66		47.5	
Rather worrying	0.69		55.6		58.6	
Very worrying	0.64		51.7		55.1	

Cossais et al. Easl 2015

IMPROVEMENT OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND WORK PRODUCTIVITY IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH EARLY AND ADVANCED FIBROSIS TREATED WITH LDV/SOF

SVR-12 with LDV/SOF-based regimens leads to improvement in patients reported outcomes:

- with early hepatic fibrosis
- with advanced hepatic fibrosis.

Patients enrolled in randomized controlled trials;
not patients with co-morbidities
Longterm impact on QoL?

-
- New HCV treatments cost-effective especially
 - Patients not at early fibrosis
 - Younger patients
 - Genotype 1
 - SOF-LDV (lower costs)

Les limites des modèles

- Treatment benefits associated with reduced non liver-related mortality
- Treatment benefits in preventing HCV transmission +++
 - MSM
 - PWID

La question?

affordability

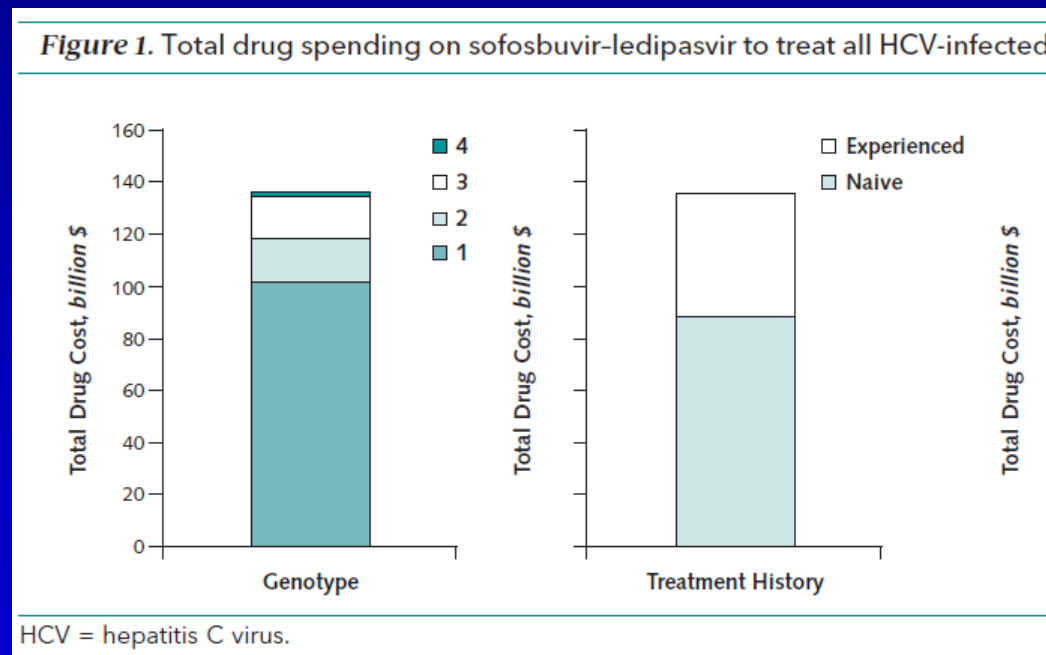
« Coût-efficace » \neq « pas chère »

Short-term evaluation: United States

- Over 5 years
- Only drug costs (\$/week)
 - Peg-RBV=\$587
 - RBV=\$309
 - BOC=\$1100
 - TVR=\$4100
 - SOF=\$7000
 - LDV=\$875
- Assumptions
 - 1.32 million treatment-naive and 450,000 treatment-experience persons aware of their HCV disease
 - 510,000 diagnosed in the 5 years

Short-term evaluation: United States

⇒ 1.60 million persons eligible for treatment during the next 5 years = \$136 billion = \$85,000 / pts



Short-term evaluation: France

- Over 3 years
- Only drug costs
 - 87€ for RBV
 - 41,000€ for 12-week SOF
 - 48,000€ for 12-week SOF+LDV
 - 35,000€ for 12- or 24-week DCV
- Assumptions
 - Treating if \geq F2 with priority to \geq F3
 - \leq 20,000 patients treated/year
 - Scenarios
 1. Limited to 18-70 years old
 2. \geq 18 without age limit

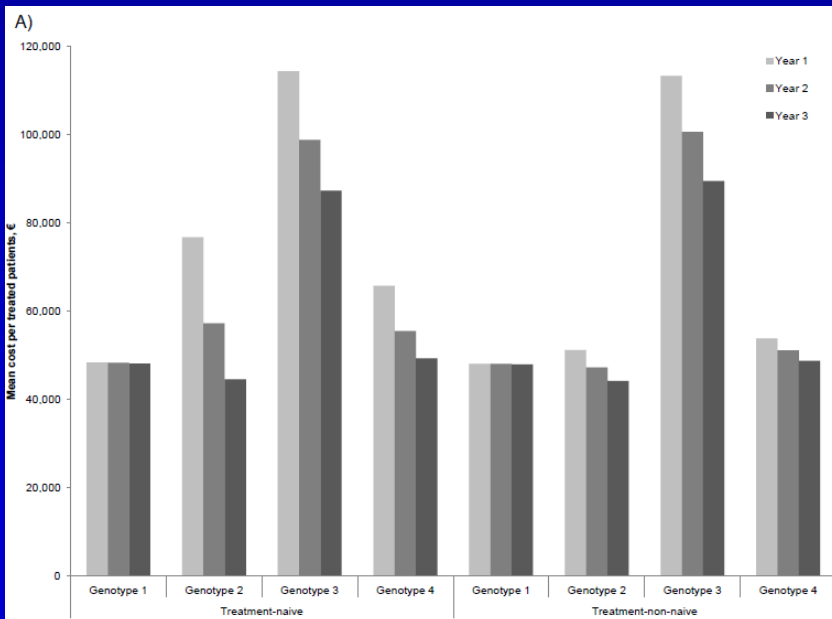
	Fibrosis stage at treatment initiation	Treatment history	Therapeutic option*	Duration (weeks)
Genotype 1	F2	All	Harvoni	12
	F3-4	Naive	Harvoni	12
		Non-naive	Harvoni	12
		Decompensated cirrhosis	All	Harvoni + RBV
Genotype 2	F2	All	SOF + RBV	12
	F3-4	Naive	SOF + RBV	12
		Non-naive	SOF + RBV	16
		Decompensated cirrhosis	All	SOF + DCV
Genotype 3	F2	All	SOF + RBV	24
	F3-F4	Naive	SOF + DCV [†]	24
		Non-naive	SOF + DCV + RBV [†]	24
		Decompensated cirrhosis	All	SOF + DCV + RBV [†]
Genotype 4	F2	All	Harvoni	12
	F3-F4	Naive	Harvoni	12
		Non-naive	Harvoni	12
		Decompensated cirrhosis	All	Harvoni

*Harvoni=Sofosbuvir+Ledipasvir, RBV=Ribavirin, SOF=Sofosbuvir, DCV=Daclatasvir ;
[†]Harvoni+RBV in sensitivity analysis

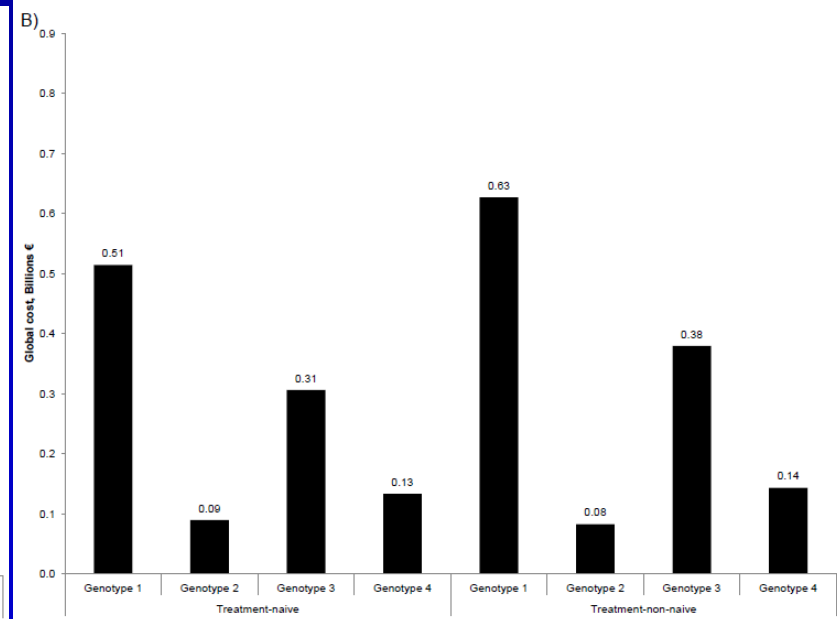
Short-term evaluation: France

- 80% of F3-F4, 20% of F2 during the 1st year
 - 100% of F3-F4, 60% during the 2nd year
 - 100% of \geq F2 during the 3rd year
- ⇒ 38,200 treated patients = 1.8-2.3 billion € = €47,120-60,209 / pts

Mean cost per treated patients



Global cost over 3 years



Coût de la prise en charge de VIH

- Coût annuel de la prise en charge de VIH = 20 170 euros/patient p
 - 76% lié au Trt antiretroviral
- Si on considère que 100,000 patients sont sous Trt ARV
- Coût annuel de la prise en charge de l'ensemble des patients vivant avec le VIH = 1.5 milliard €.

RAPID COMMUNICATION

Ledipasvir/Sofosbuvir Regimens for Chronic Hepatitis C Infection: Insights From a Work Productivity Economic Model From the United States

Zobair M. Younossi,^{1,3} Yushan Jiang,² Nathaniel J. Smith,² Maria Stepanova,^{3,4} and Rachel Beckerman²

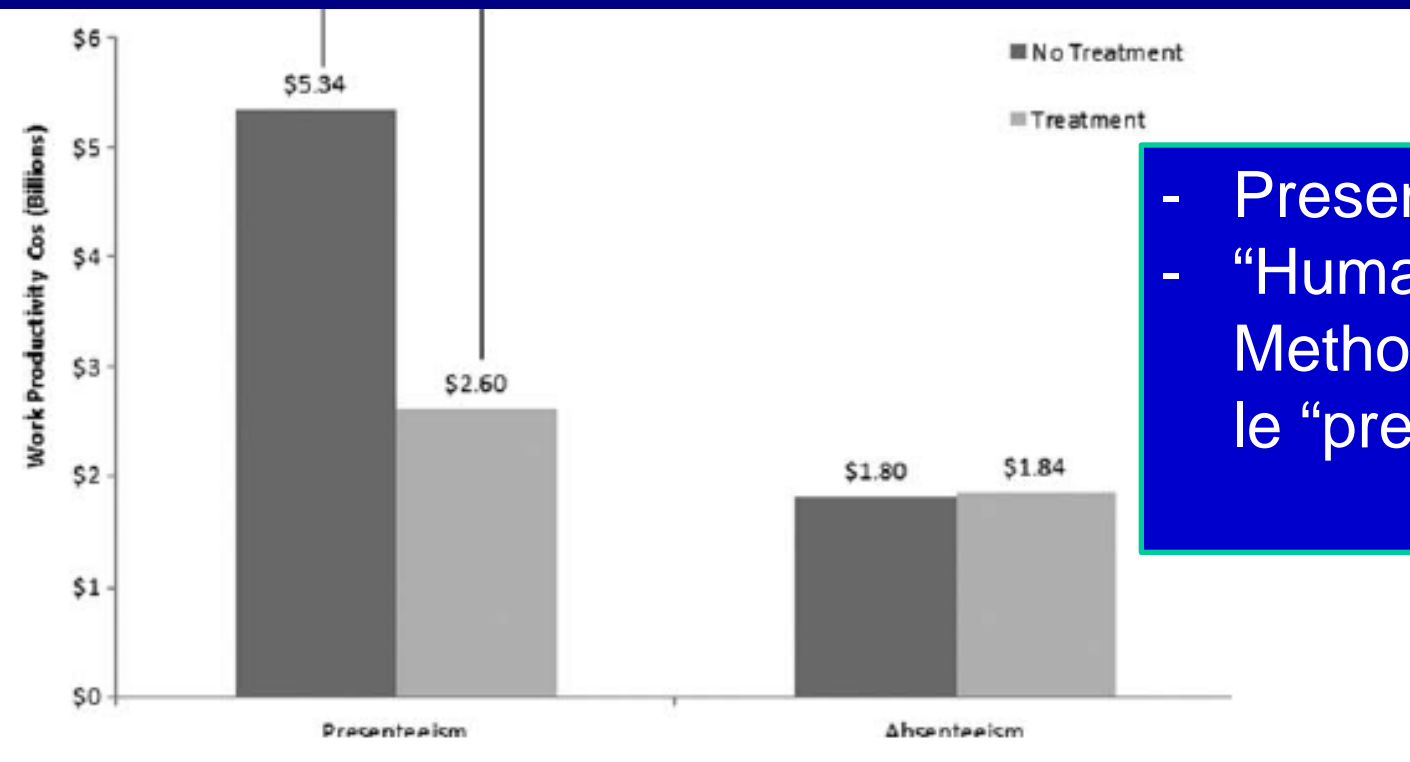
- Une analyse qui se base sur les résultats des essais cliniques randomisés (1 an)

Table 2. Model Base-Case SVRs and Work Productivity Inputs

	No Treatment	Treatment With LDV/SOF	Source
% patients achieving SVR	0	93.21	Younossi et al. ²²
SVR achieved, %			
Absenteeism	2.57	2.62	Younossi et al. ²²
Presenteeism	7.83	3.53	Younossi et al. ²²
SVR not achieved, %			
Absenteeism	2.57	2.57	Younossi et al. ²²
Presenteeism	7.83	7.83	Younossi et al. ²²

- Absenteeism : missed hours of work
- Presenteeism: decreased productivity while working

Perte de productivité



- Presenteeism?
- “Human capital Method” pour valoriser le “presenteeism”?

“A systematic review of measurement properties of instruments assessing presenteeism.”

- “Most presenteeism instruments have been examined for some form of validity; evidence for criterion validity is virtually absent.”

Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review

Jesse Kigozi · Sue Jowett · Martyn Lewis ·
Pelham Barton · Joanna Coast

“The friction cost approach was developed by health economists from the Netherlands who argued that the human capital approach to valuing productivity costs of morbidity and mortality generates overestimated costs from a societal perspective”

Dépistage

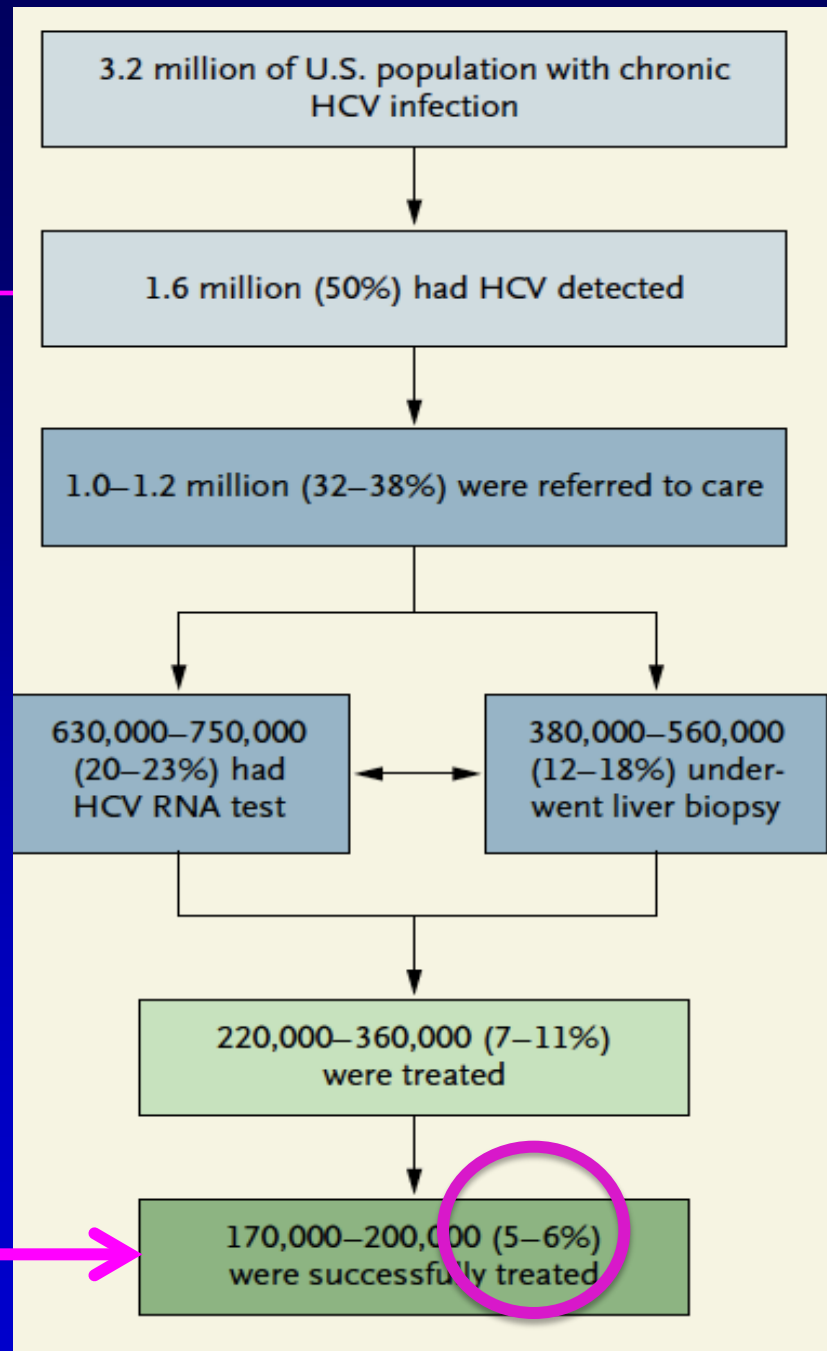
Cascade de soins aux Etats Unis

Lien avec les structures de soins

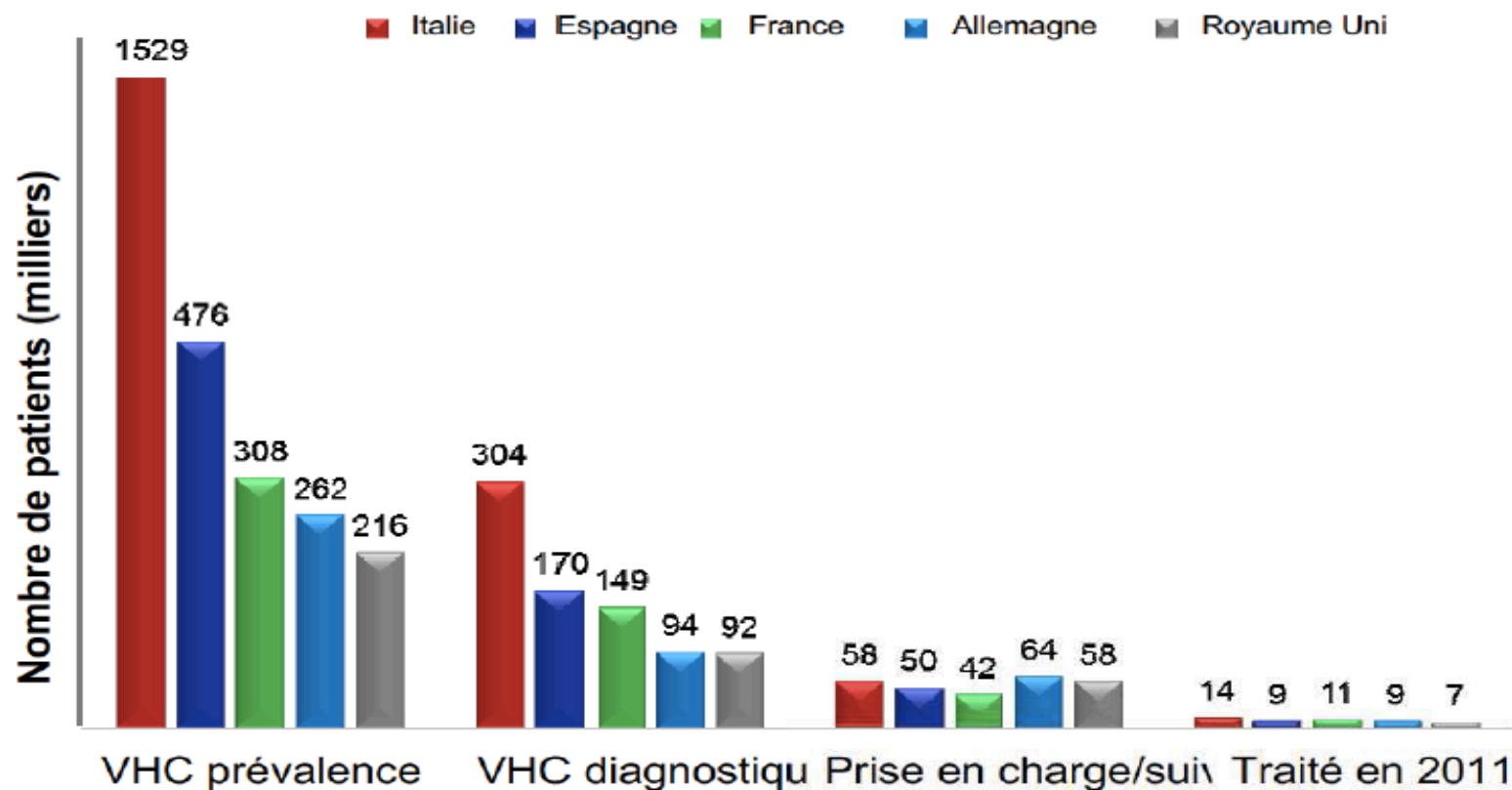
Traitement

- Indication
- Acceptation
- Dispensation

La proportion des patients traitée avec succès aux EU



Une petite proportion de patients VHC est effectivement traitée



Données sur fichier. Ipsos Santé. Moniteur Thérapeutique du VHC Q2 et Q4 2011. Utilisation autorisée.

-
- Dépistage
 - Lien avec et rétention dans le système de soins
 - Prévention (TasP Hépatite C)

**“Balance médico-economique
des nouvelles stratégies anti-
VHC”**



POUR SURVIVRE, DES INDIENS D'AMAZONIE RENONCENT À LEUR ISOLEMENT

SCIENCE & MÉDECINE - SUPPLÉMENT



Mercredi 1^{er} octobre 2014 - 70^e année - N° 21680 - 2 € - France métropolitaine - www.lemonde.fr

La vie n'a pas de prix, mais qui va payer ?

C'est une question que l'on croyait réservée aux pays émergents. Et pourtant, l'arrivée d'un nouveau médicament contre l'hépatite C, le Sovaldi, la propulse au cœur du débat politique français. L'Etat a-t-il les moyens d'offrir cette molécule révolutionnaire à tous les patients qui pourraient en bénéficier ?

La réponse est non. En tout cas, pas au prix que réclame pour l'instant son fabricant, le laboratoire américain Gilead : 18 500 euros la boîte, soit un peu moins de 56 000 euros la cure de 12 semaines.

ÉDITORIAL

L'Etat a fait ses comptes : même en restreignant sa prescription aux malades les plus graves, la facture dépassera vite le milliard d'euros. Impensable alors même que le budget de la Sécurité sociale présenté lundi 29 septembre prévoit de couper dans les dépenses de médicaments.

Pour obtenir le Gilead un prix plus raisonnable, le gouvernement a choisi la méthode

forte. Il prélèvera une taxe sur l'intégralité des ventes des médicaments destinés à traiter l'hépatite C dès lors qu'un seuil de dépense sera dépassé : 450 millions en 2014, puis 700 millions d'euros en 2015. Un mécanisme sur mesure et... à la mesure de l'exaspération des autorités. Jusque-là, les laboratoires qui réclamaient des prix élevés avaient eu gain de cause. Pour des maladies orphelines ou des cancers rares, la France n'a jamais réchigné à déboursier jusqu'à plusieurs dizaines de milliers d'euros par an et par patient. Mais là, l'échelle change. On ne parle plus de 2 000 patients, mais de 200 000, contaminés par l'hépatite C. Et l'on dénombre environ 5 000 nouveaux cas chaque année.

La France n'est pas le seul pays à s'interroger. En juin, quinze pays européens se sont alliés pour exiger des laboratoires pharmaceutiques qu'ils modèrent leurs prix, en insistant sur leur responsabilité en matière de santé publique. Une première qui a fait long feu, mais qui illustre une réalité : les Etats sont, à l'avenir, condamnés à s'entendre, malgré les différences de leurs systèmes de santé, pour peser face aux exigences des laboratoires.

Car ce débat, porté par le caractère emblématique du Sovaldi, ne fait que s'ouvrir. Dans le domaine du cancer, les progrès s'accompagnent d'une envolée des prix. Les premières thérapies à frôler les 100 000 euros vont être remboursées. Très ciblées, elles ne concernent qu'une toute petite population de patients. Mais qu'en sera-t-il lorsque chaque « niche » aura son traitement ? La question se pose aussi avec des médicaments plus courants, prescrits par millions de boîtes, et dont la marque se monnaie très cher, alors que des alternatives bon marché existent.

L'Etat n'en finit pas d'inventer des stratagèmes pour court-circuiter les laboratoires et tenter d'orienter les prescriptions des médecins. Il piétine les règles qu'il a lui-même fixées. Un jeu hasardeux qui n'est finalement satisfaisant ni pour les industriels ni pour les patients, qui s'accommodent tous assez mal d'un tel aléa. Au-delà du bricolage, c'est une vraie réflexion sur ce que l'on attend des médicaments et sur le prix que l'on est prêt à dépenser pour sauver une vie que doit ouvrir le cas du Sovaldi. ■

Inserm, Avenir team « Decision Sciences in Infectious Disease Prevention, Control and Care »

