

Le prix de la différence

Guillaume Béraud

guillaume@beraud.pro

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- Intérêts financiers : Ø
- Liens durables ou permanents : Ø
- Interventions ponctuelles : Gilead, Pfizer, MSD, BMS
- Intérêts indirects : Ø

Au menu:

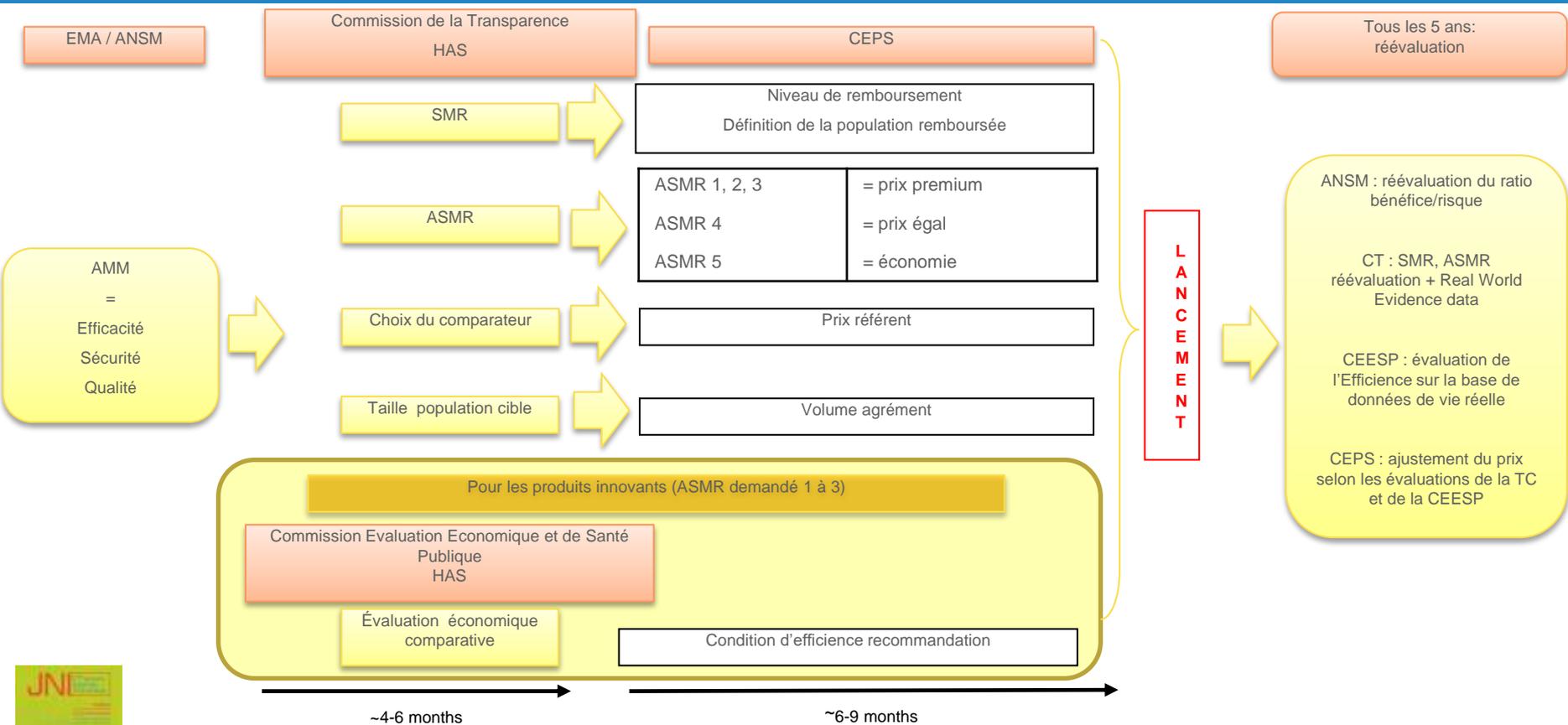
1. **Quel est le prix d'un médicament?**
2. **Coût-efficacité et prix de l'innovation**
3. **En pratique, ça sert à qui et à quoi?**



Comment on en est arrivé là:

| Associations recommandées - Noms commerciaux (DCI) | Coût mensuel (€) | Coût annuel (€) |
|--|------------------|-----------------|
| TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + [REDACTED] [®] (rilpivirine) | 441,86 | 5 302 |
| TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + [REDACTED] [®] (darunavir/r, 800/100mgx1/j) | 622,18 | 7 466 |
| [REDACTED] [®] (ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine) | 620,33 | 7 444 |
| TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + [REDACTED] [®] (raltégravir 2 x 600 mg en une prise/j) | 732,77 | 8 793 |
| Abacavir/lamivudine (Gé) + [REDACTED] [®] (dolutégravir) | 764,77 | 9 177 |
| TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + [REDACTED] [®] (dolutégravir) | 784,37 | 9 412 |
| [REDACTED] [®] (ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvitégravir /cobicistat) | 881,48 | 10 578 |
| [REDACTED] [®] (abacavir/lamivudine/dolutégravir) | 927,74 | 11 133 |

Le processus d'accès au marché en France



SMR-ASMR

SMR Service Médical Rendu

- Selon :
 - Gravité de la maladie
 - Rapport Efficacité / Tolérance
 - Dossier clinique
 - Place dans la stratégie thérapeutique

| SMR | Taux de remboursement |
|-------------|---|
| Important | 100 % (<i>irremplaçables</i>) 65 % |
| Modéré | 30 % |
| Faible | 15 % |
| Insuffisant | Non remboursé |

ASMR Amélioration du Serv. Méd. Rendu

- Selon :
 - Quantité d'effet par rapport aux alternatives existantes
 - Pertinence clinique du bénéfice mesuré

| ASMR | |
|------|--------------------|
| I | Majeure |
| II | Importante |
| III | Modérée |
| IV | Mineure |
| V | Pas d'amélioration |



Fixation du prix du médicament, en France

- Value-Based Pricing:

- Le prix doit refléter la valeur perçue par l'utilisateur.
- ≠ cost-based pricing: Prix fondé sur le coût de production

- Donc selon la valeur clinique définie par l'ASMR

- Valable surtout pour les produits les moins innovants
 - Pas d'amélioration (ASMR V) : remboursé si prix inférieur au comparateur
 - Amélioration mineure (ASMR IV) : prix similaire aux comparateurs

- Et l'évaluation économique (notion d'efficacité)(=> importance accrue de l'évaluation économique)

- Introduction d'une notion de valeur économique pour les produits les plus innovants (ASMR I à III (et CA > 20 M€))
 - ✓ Prise en compte du prix du produit en UE5 (UK, Allemagne, Espagne, Italie)
 - ✓ Evaluation medico-économique



Régulation de la dépense

- Stabilisation globale des dépenses de médicaments en France
- Baisse globale des prix (sauf pour les médicaments non-remboursables), et augmentation des volumes
- Politique de prix plus restrictive en France que dans les autres pays de l'UE5
 - Les anglais rémunèrent moins bien l'innovation
 - Les allemands rémunèrent mieux les produits anciens ou peu innovants

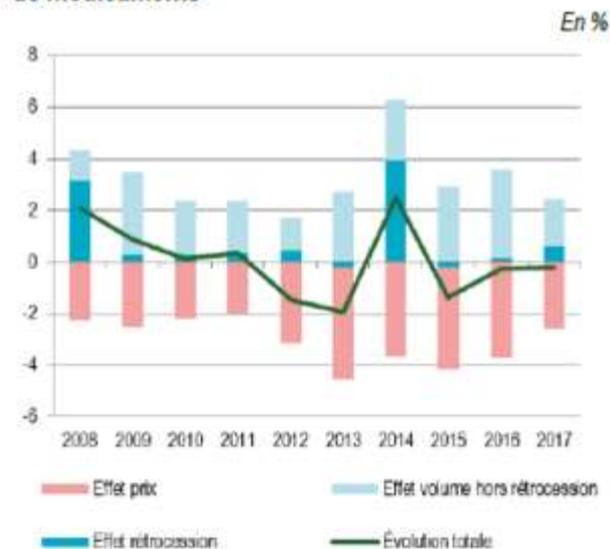
| | France | Allemagne | Italie | Espagne | Royaume-Uni |
|-------------------|--------|-----------|--------|---------|-------------|
| ASMR I, II et III | 100 | 121 | 137 | 114 | 77 |
| ASMR IV | 100 | 102 | 95 | 101 | 96 |
| ASMR V | 100 | 141 | 105 | 113 | 107 |
| Tous niveaux | 100 | 132 | 107 | 111 | 102 |

Prix européens des produits nouvellement inscrits en France depuis janvier 2008

Comparaison des indices de prix en Europe en fonction du niveau d'ASMR (Indice

de PAASCHE - actualisation 2012)
 21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Graphique 2 Évolution de la consommation de médicaments



2014: augmentation liée à la mise à disposition des traitements antiviraux VHC

(source : les dépenses de santé en 2017, résultats des comptes de la santé, Drees)

Régulation de la dépense

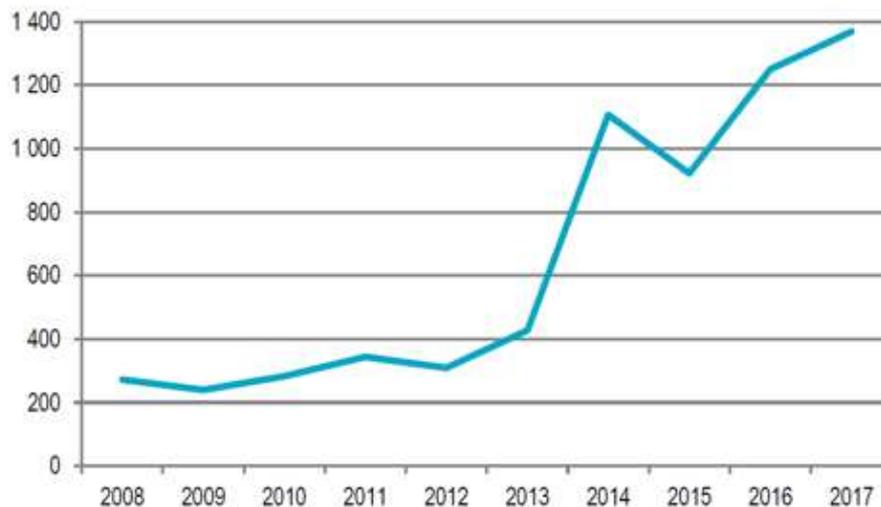
- Le prix au lancement n'est qu'un des éléments de régulation de la dépense

| | RÉGULATION PAR LES PRIX | RÉGULATION HORS-PRIX |
|-----------------------------|---|---|
| A la mise sur le marché | INSTRUMENTS MICROÉCONOMIQUES | INSTRUMENTS MICROÉCONOMIQUES |
| | Prix européen pour les ASMR I à III + avis d'efficience Comparaison de prix pour les ASMR IV et V | Clauses de remises conventionnelles <i>Clause de CTJ</i> |
| | INSTRUMENTS GLOBAUX | <i>Clause de volume</i> |
| | Règles de décote pour génériques et biosimilaires | <i>Clause de remise à la 1ère boîte</i> <i>Clause de CA capé (clauses "orphelins")</i> |
| Après la mise sur le marché | INSTRUMENTS MICROÉCONOMIQUES | INSTRUMENTS MICROÉCONOMIQUES |
| | Adaptation aux variations des prix européens Révision du prix pendant réévaluation/renouvellement d'inscription Contrats de performance avec effet sur le prix Baisse de prix à la perte de brevet | Contrats de performance avec effet sur les remises Récupération écart prix ATU/prix CEPS |
| | INSTRUMENTS GLOBAUX | INSTRUMENTS GLOBAUX |
| | Baisse de prix par classe thérapeutique | Remise sur CA selon taux L Remise sur CA selon taux W pour hépatite C |

Augmentation du montant des remises

Graphique 2 Montants annuels des remises sur médicaments et dispositifs médicaux

En millions d'euros



Note > Les remises sur dispositifs médicaux sont de qualité fragile et ne sont donc pas isolées ici.

Sources > DSS ; traitements DREES (montants 2016 et 2017 estimés).

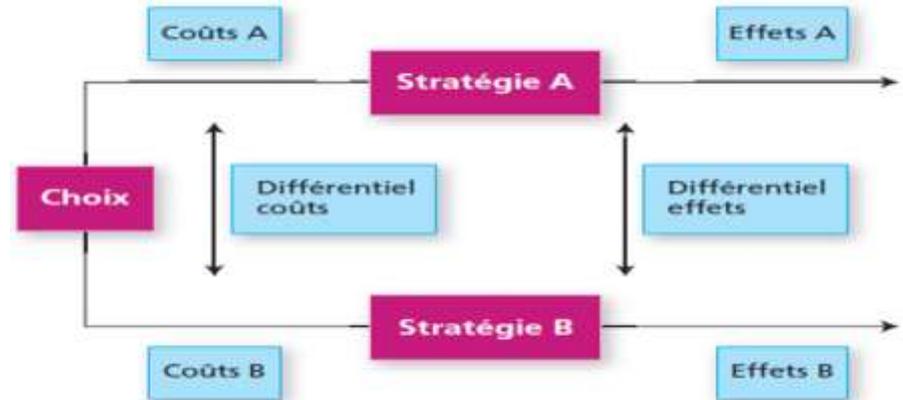
Prix vs. coût

- **Le prix « liste » dépend de nombreux facteurs.**
- **N'est qu'une approximation du prix réel payé.**
- **L'efficience n'est pas prise en compte**
- **D'où l'intérêt de l'évaluation des produits de santé**

Evaluation économique

- Comparaison des coûts ET des effets
- Représentée par le ratio différentiel ou ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

- $ICER \leftrightarrow = \frac{\Delta \text{Coûts}}{\Delta \text{Effets}}$



Analyses classiques

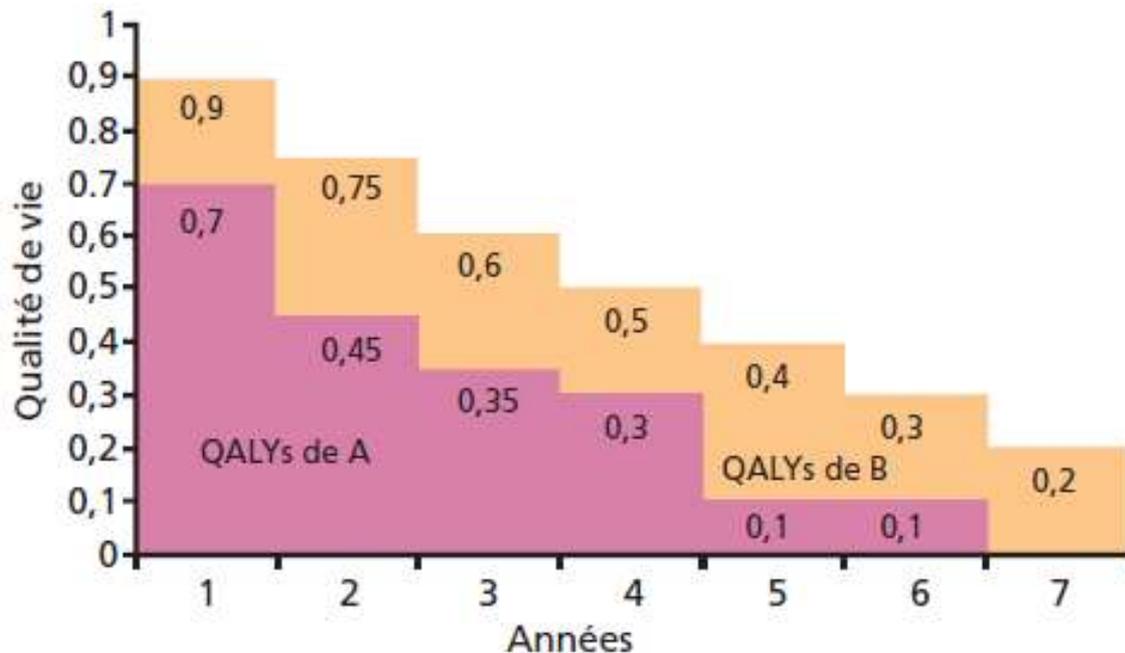
| Type d'analyse | Mesure des effets | Exemples d'ICER |
|---|--|---|
| Analyse coût-efficacité (ACE) | En unités naturelles <ul style="list-style-type: none">• Variation d'un paramètre biologique• Nombre d'évènements morbides• Nombre de décès évités | <ul style="list-style-type: none">• Coût par évènement morbide évité (fracture, AVC, cancer, transplantation, ...)• Coût par décès évité• Coût par année de vie gagnée |
| Analyse coût-utilité (ACU) | En termes de bien-être <ul style="list-style-type: none">• Années de vie ajustées sur la qualité de vie | <ul style="list-style-type: none">• Coût par QALY gagné (Quality-Adjusted Life-Years) |

Etudes coût - utilités

- Le but : capturer les effets des traitements à la fois
 - ✓ sur la mortalité (durée de la survie)
 - ✓ sur la morbidité (qualité de la survie)
- L'indicateur de référence : les années de vie ajustées sur la qualité de vie
 - ✓ QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*)
 - ✓ On pondère le temps passé dans un état de santé par la qualité de vie associée à cet état, de 0 (décès) à 1 (parfaite santé)
- Problème de mesure robuste d'éléments subjectifs
 - controverses sur les QALYs

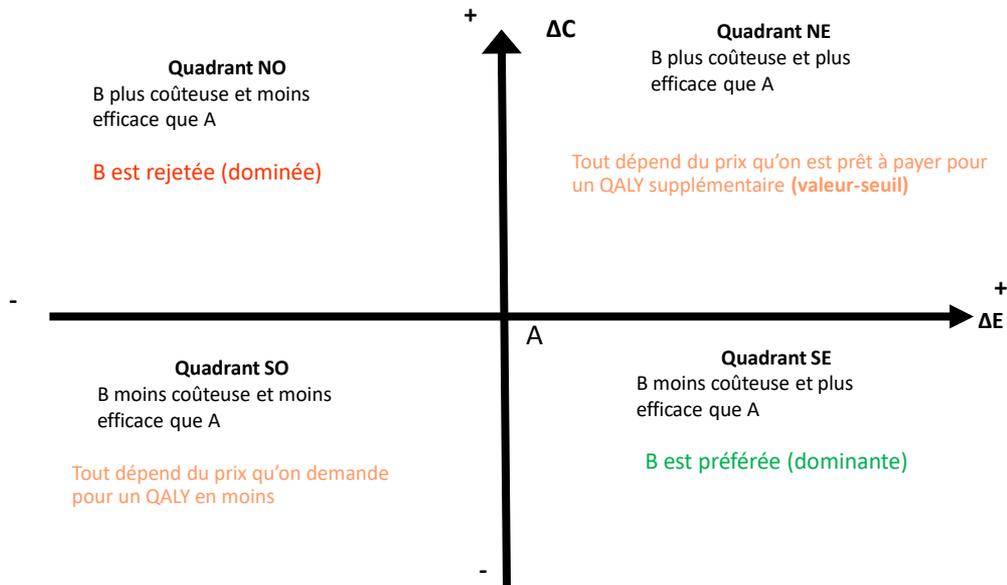
La mesure des QALY

- Les QALYS appréhendent les différences sur les années de vie associées à chaque traitement, et sur la qualité de la survie
- **Avec la stratégie A**
 - on vit 6 ans dans un état de santé qui se dégrade
 - cela correspond à 2 QALYs (l'aire en rose)
- **Avec la stratégie B**
 - on prolonge la survie de 1 an
 - cela correspond à 3,65 QALYs.
- **Par différence, la stratégie B permet de gagner 1,65 QALYs de plus que la stratégie A**



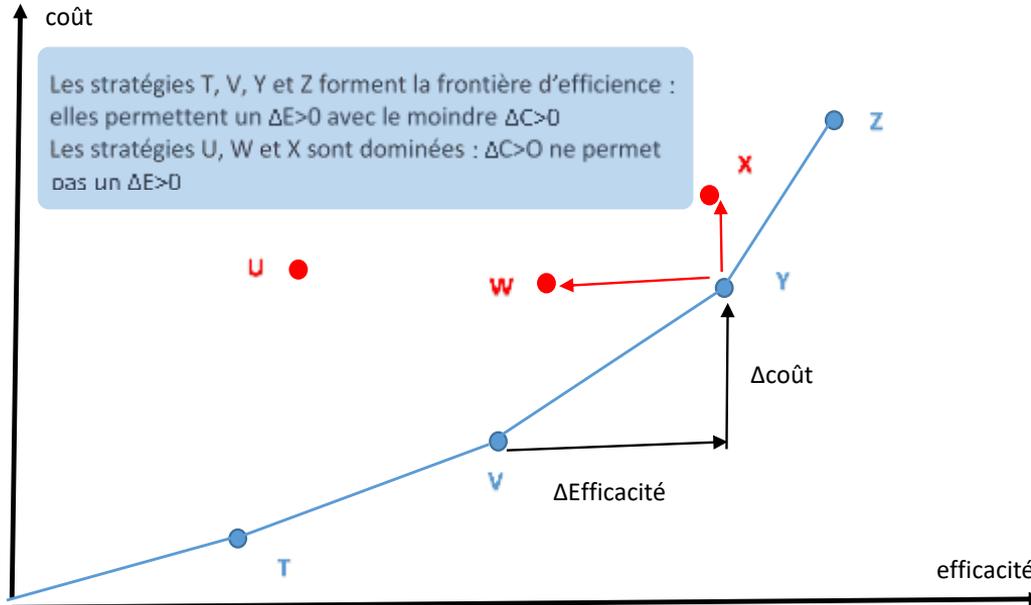
Représentation d'une évaluation économique

- Le ratio coût-efficacité peut être visualisé dans un graphique à 4 quadrants
- 4 situations possibles selon :
 - le différentiel d'efficacité ΔE de B comparé à A, sur l'axe horizontal
 - Le différentiel de coût ΔC de B comparé à A, sur l'axe vertical



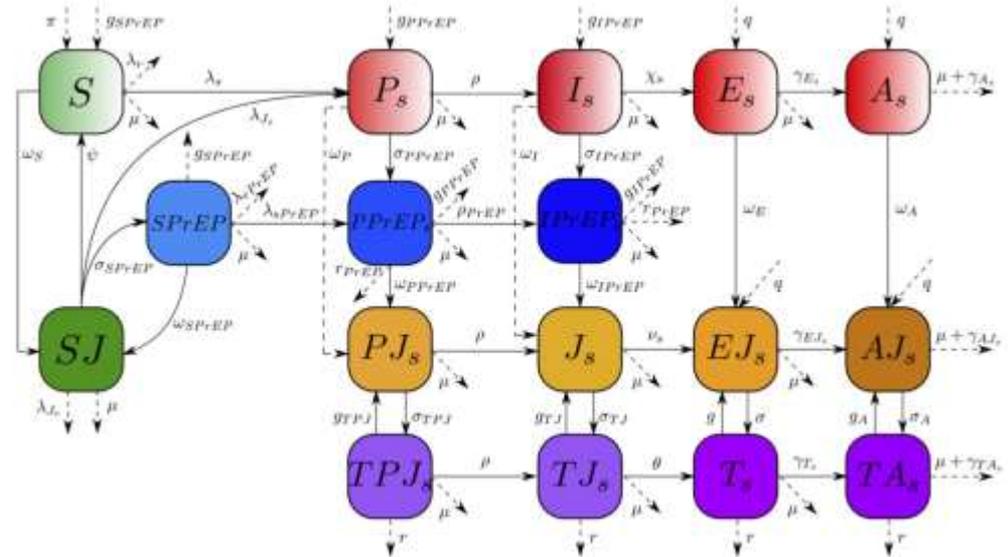
La frontière d'efficacité

- Les stratégies les « meilleures » (les plus coût-efficaces) forment la frontière d'efficacité
- Il reste à choisir parmi ces stratégies
- Les stratégies à l'intérieur de la courbe sont dominées faiblement ou fortement

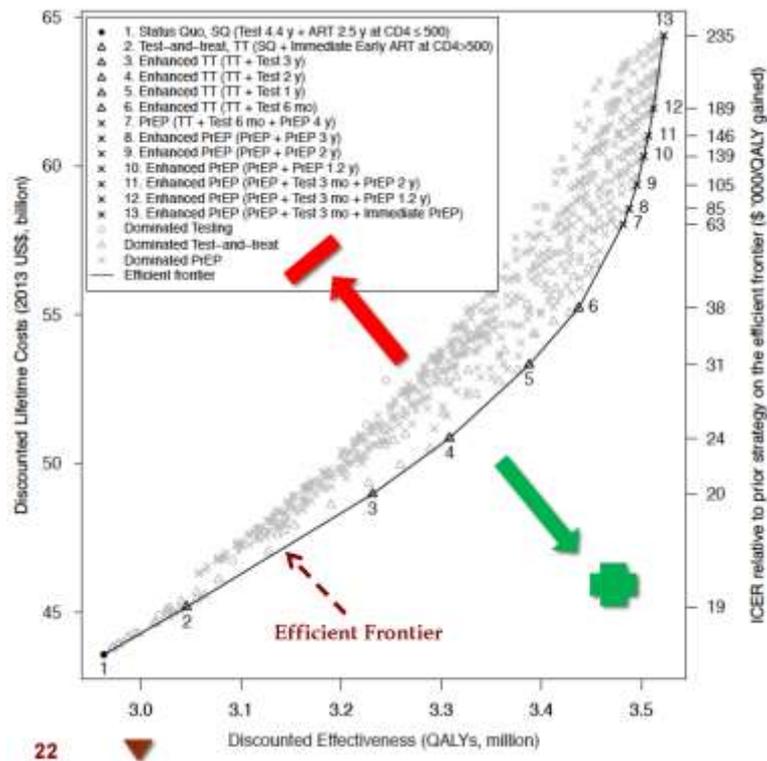


Un outil pour identifier les stratégies les plus pertinentes

- PrEP efficace dans les populations à haut risque.
- Test and Treat et PrEP sont-ils coût-efficaces (oui!).
- Mais quels sont les modalités les plus coût-efficaces?
- Modélisation d'une population de MSM, Southern California.
- Drabo et al CID 2016



La frontière de l'efficacité

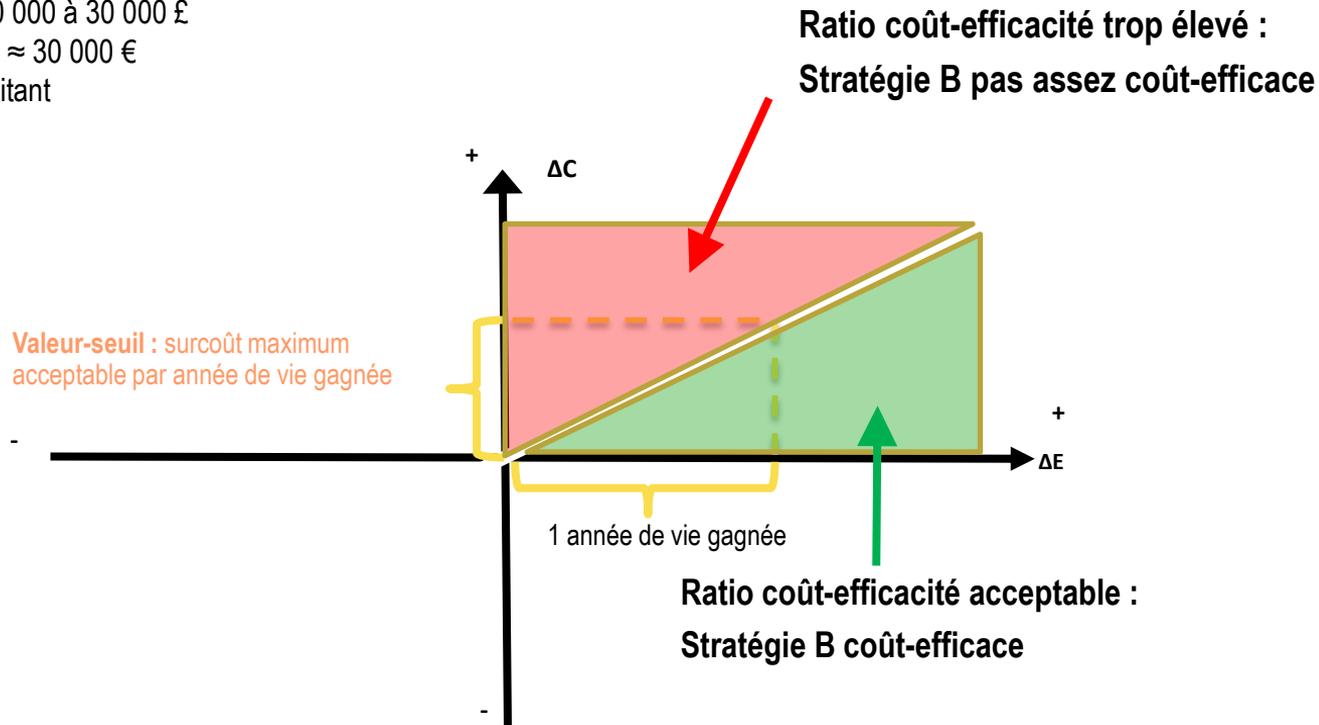


22

La prise en compte de la valeur-seuil

Le choix d'une valeur-seuil permet de discriminer les stratégies dans le quadrant NE

- Valeur explicite au RU : 20 000 à 30 000 £
- Valeur implicite en Europe \approx 30 000 €
- Pour OMS : 1 à 3 PIB/habitant

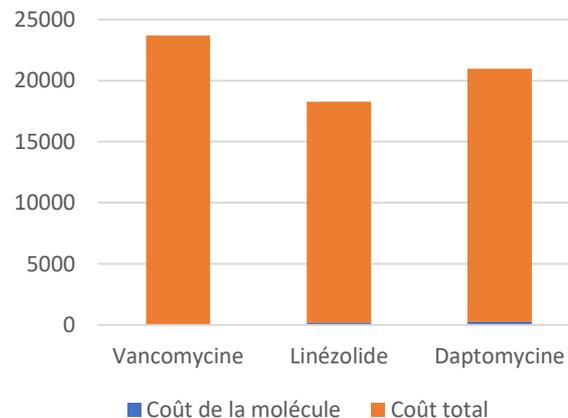


Prix vs. coût

- **Pour évaluer le prix d'un médicament, il va aussi falloir tenir compte:**
 - Des coût directs
 - Des coûts induits

Coûts directs vs. induits

| | Coût de la molécule par jour (\$US) | Coût du traitement (\$US) |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| IV vancomycin (1 g BID) | 14.00 | \$23,671 |
| IV linezolid (600 mg BID) | 240.22 | \$18,057 |
| PO linezolid oral (600 mg BID) | 183.95 | |
| IV daptomycin (80-kg patient) | 272.70 | \$20,698 |

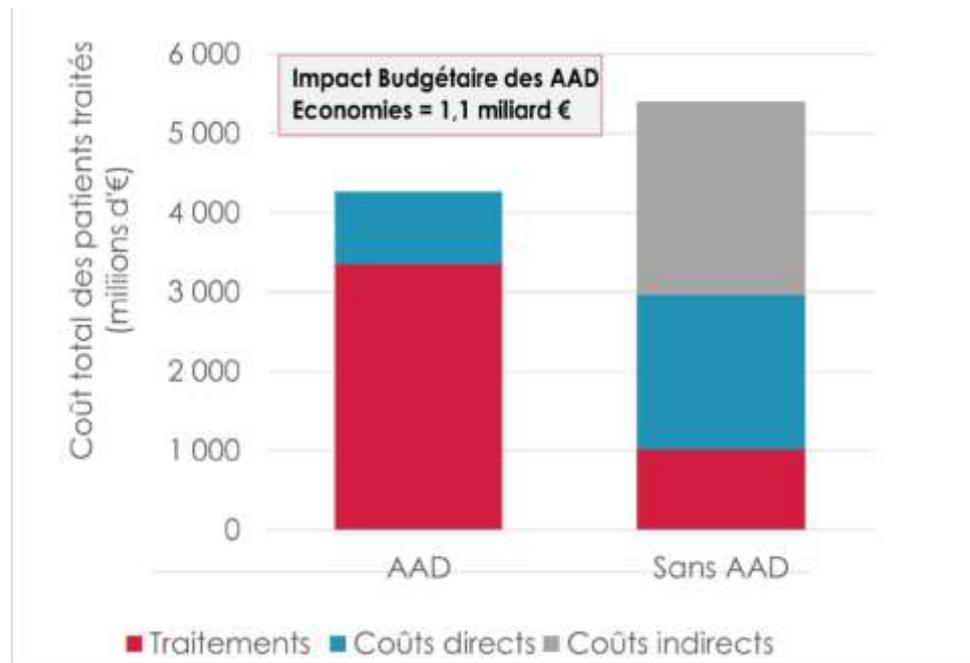


- ➔ Le prix d'achat du traitement n'est pas représentatif du coût d'un traitement.
- ➔ La vancomycine coûte moins chère, mais n'est pas coût-efficace si on tient compte du coût des dosages, de l'administration, des effets secondaires...

Coûts directs + induits + indirects

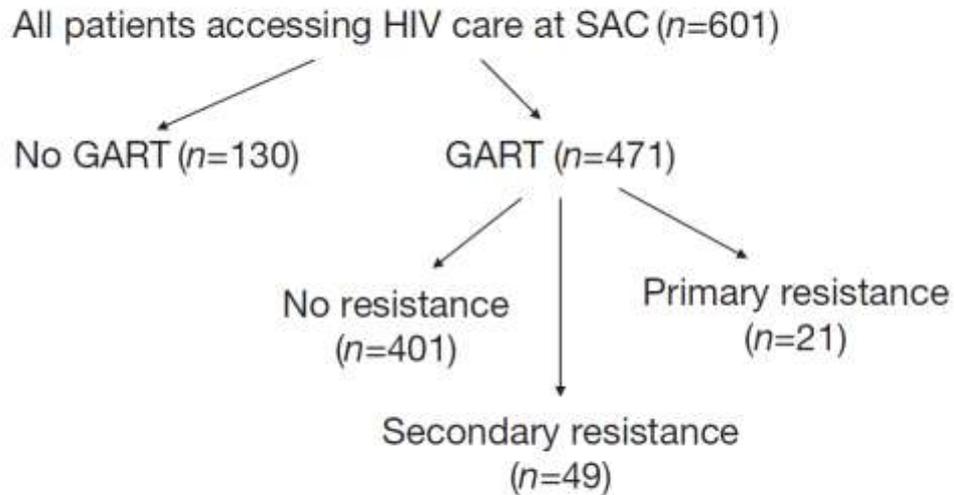
Exemple du VHC:

- Les AAD coutent chers.
- Mais limitent les complications à long terme
- Limitent également l'absentéisme
- Sont coût-efficaces!
- Et cette étude ne prend pas en compte l'absence de transmission obtenue par la guérison



La résistance aux ARV a-t-elle un coût?

Figure 1. Study population: 1 January 2007 to 1 January 2011



GART, genotypic antiretroviral resistance testing; SAC, Southern Alberta Cohort.

La résistance aux ARV a-t-elle un coût?

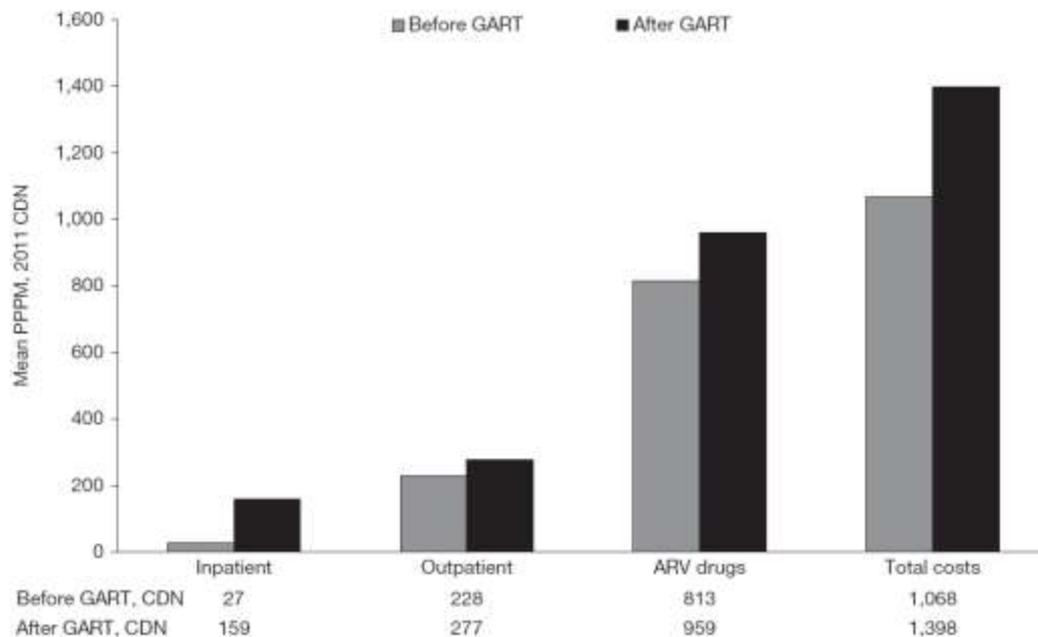
Table 2. Mean cost PPFM for HIV care in for new patients initiating care at the Southern Alberta Clinic, Calgary, AB, Canada, between 1 January 2007 and 1 January 2011

| Patients by category | Patients, n | Total costs PPFM | ARV drugs PPFM | Outpatient PPFM | Inpatient PPFM |
|--|-------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|
| All ARV-experienced patients | 504 | 1,109 (276) | 848 (259) | 250 (82) | 11 (80) |
| ≤200 cells/mm ³ | 188 | 1,213 (284) | 940 (261) | 256 (85) | 18 (105) |
| 201–350 cells/mm ³ | 138 | 1,098 (246) | 855 (232) | 255 (87) | 10 (90) |
| >350 cells/mm ³ | 178 | 1,005 (265) | 758 (264) | 242 (73) | 3 (20) |
| Patients with no GART | 122 | 1,192 (246) [†] | 983 (231) [†] | 209 (56) [†] | 10 (77) |
| ≤200 cells/mm ³ | 38 | 1,236 (245) | 1,022 (244) | 214 (49) | 10 (77) |
| 201–350 cells/mm ³ | 32 | 1,203 (226) | 992 (211) | 211 (51) | 0 (0) |
| >350 cells/mm ³ | 52 | 1,165 (259) | 950 (234) | 214 (54) | 17 (56) |
| All patients with GART | 382 | 1,083 (304) | 807 (280) | 262 (85) | 13 (91) |
| ≤200 cells/mm ³ | 150 | 1,207 (310) | 921 (282) | 266 (88) | 22 (116) |
| 201–350 cells/mm ³ | 106 | 1,070 (267) | 791 (233) | 265 (91) | 13 (100) |
| >350 cells/mm ³ | 126 | 942 (261) | 683 (276) | 254 (74) | 4 (23) |
| Patients with no resistance | 314 | 1,058 (281) | 783 (253) | 260 (83) | 14 (89) |
| ≤200 cells/mm ³ | 120 | 1,179 (253) | 891 (223) | 263 (86) | 24 (113) |
| 201–350 cells/mm ³ | 84 | 1,074 (284) | 795 (239) | 266 (91) | 14 (111) |
| >350 cells/mm ³ | 110 | 909 (262) | 652 (259) | 254 (74) | 3 (18) |
| Patients with primary/ transmitted resistance | | | | | |
| Total | 20 | 956 (303) [‡] | 686 (275) [‡] | 265 (89) | 6 (26) |
| ≤200 cells/mm ³ | 11 | 1,039 (374) | 791 (317) | 248 (90) | 0 (0) |
| 201–350 cells/mm ³ | 6 | 959 (276) | 654 (260) | 304 (101) | 0 (0) |
| >350 cells/mm ³ | 3 | 648 (214) | 361 (268) | 248 (142) | 38 (67) |
| Patients with secondary resistance | | | | | |
| Total | 48 | 1,291 (380) [‡] | 1,007 (378) [‡] | 270 (92) | 14 (53) |
| ≤200 cells/mm ³ | 19 | 1,492 (378) | 1,180 (380) | 293 (99) | 19 (64) |
| 201–350 cells/mm ³ | 16 | 1,267 (307) | 1,017 (338) | 257 (91) | 13 (53) |
| >350 cells/mm ³ | 13 | 1,152 (304) | 889 (248) | 254 (78) | 0 (37) |

HIV care was defined as antiretroviral (ARV) drugs, outpatient visits and HIV-related inpatient admissions. Data reflect mean and (se) Canadian dollars (CAD) in 2011 unless indicated otherwise. Only ARV-experienced patients receiving ARV therapy are included. CD4⁺ T-cell counts were reported as initial value after HIV diagnosis. [†]No genotypic antiretroviral resistance test (GART) versus GART, P<0.001. [‡]Primary resistance versus no resistance, P<0.001. [§]Secondary resistance versus no resistance, P<0.001. PPFM, per patient per month.

La résistance aux ARV a un coût!!!

Figure 2. Mean costs PPM before and after testing positive for ARV resistance: ARV-experienced patients only



n=29. ARV, antiretroviral; CDN, Canadian dollars; GART, genotypic antiretroviral resistance testing; PPM, per patient per month.

La résistance aux ARV a un coût!!!

Figure 1. Emergent resistance after failure

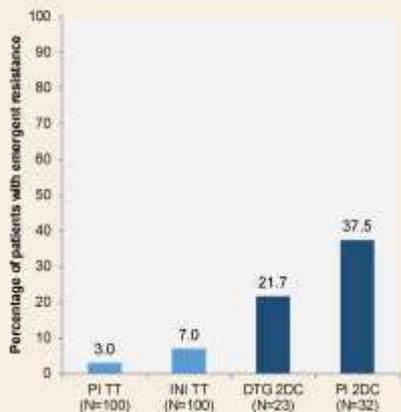


Table 3. Resource consumption

| | PI TT (N=100) | INI TT (N=100) | DTG 2DC (N=23) | PI 2DC (N=32) |
|--|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Number of visits per year during failed regimen; median (IQR) | 2 (1-2) | 2 (1-2) | 3 (2-3) | 2 (1-2) |
| Number of visits per year during next regimen; median (IQR) | 3 (2-4) | 3 (2-4) | 4 (3-5) | 3 (2-4) |

2DC: 2-drug combinations, DTG: dolutegravir, INI: integrase inhibitor, IQR: interquartile range, PI: protease inhibitor, TT: triple therapies.

V. Calvez Glasgow 2018: PI and DTG 2D vs. TT

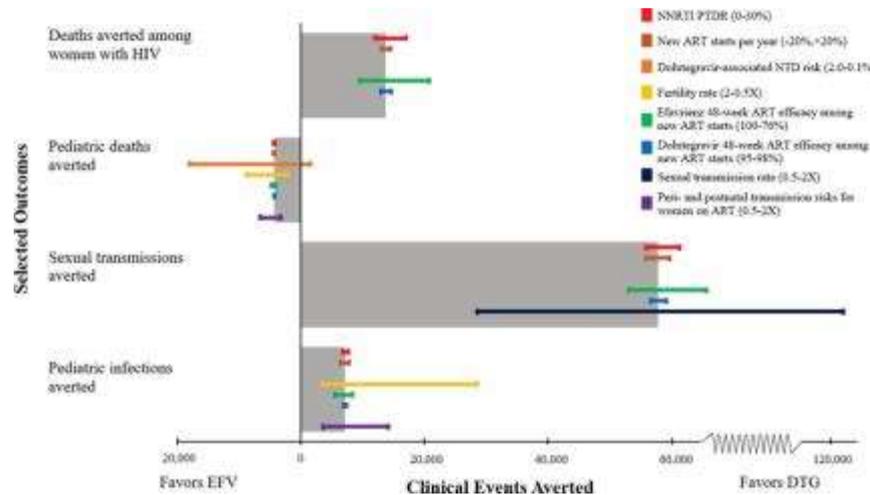
Pour qui ? pour quoi ?

- Pour comprendre et réaliser des études prenant en compte l'efficience et les coûts induits (RVS vs. QALY).
- Pour permettre d'évaluer le prix d'un médicament.
- Mais pas seulement pour les pays riches.

Modélisation ↔ « Et si... »

- Femmes en âge de procréer, VIH+, Afrique.
- Trois stratégies de première ligne:
 - Efavirenz pour toutes
 - Dolutegravir pour toutes.
 - OMS: Efavirenz sans contraception, Dolu avec contraception
- Même si ↗ du défaut de fermeture du tube neural avec le dolutegravir, ↘ des décès et de la transmission.

“The rate of NTD’s would need to be 1.5-1.8% (15-18/1,000 versus 3/1,000 in current report) to offset benefits of DTG over EFV for maternal health, depending on rate of pretreatment NNRTI resistance”.



=> Donc le coût-efficacité va aussi dépendre du % de résistance à l'Efavirenz (pas de résistance, DTG pas coût-efficace!)

Problèmes éthiques

- **Aspects individuels \neq aspects collectifs**
- **Privilégier la stratégie qui prévient le maximum de décès ou bien celle qui diminue le risque pour le groupe le plus exposé?**
 - Exemple: Faut-il vacciner les enfants pour protéger les seniors?
 - Exemple: Détection de l'Ag P24 lors des dons de sang (ICER=2 300 000 US\$)
- **La gestion des ressources ne doit pas être uniquement basé sur l'ICER.**



En conclusion

- Le prix « liste » n'est qu'un des éléments du coût d'un médicament.
- Un médicament innovant est généralement plus cher que la stratégie classique (le coût de l'innovation).
- Mais potentiellement coût-efficace dès lors qu'on prend en compte les coûts induits *Autrement dit économie vs. comptabilité*
- Si un médicament a l'AMM...c'est qu'il a reçu une évaluation économique favorable!
 - Evitons l'horreur économique en mesurant l'ICER pour tout!



