

**Congrès de L'Association Franco-libanaise
de Cardiologie. Novembre 2005**

**Aspects médico-
économiques des prothèses
actives**

Jacques Machecourt
Cardiologie & Urgences Cardiologiques - CHU de Grenoble

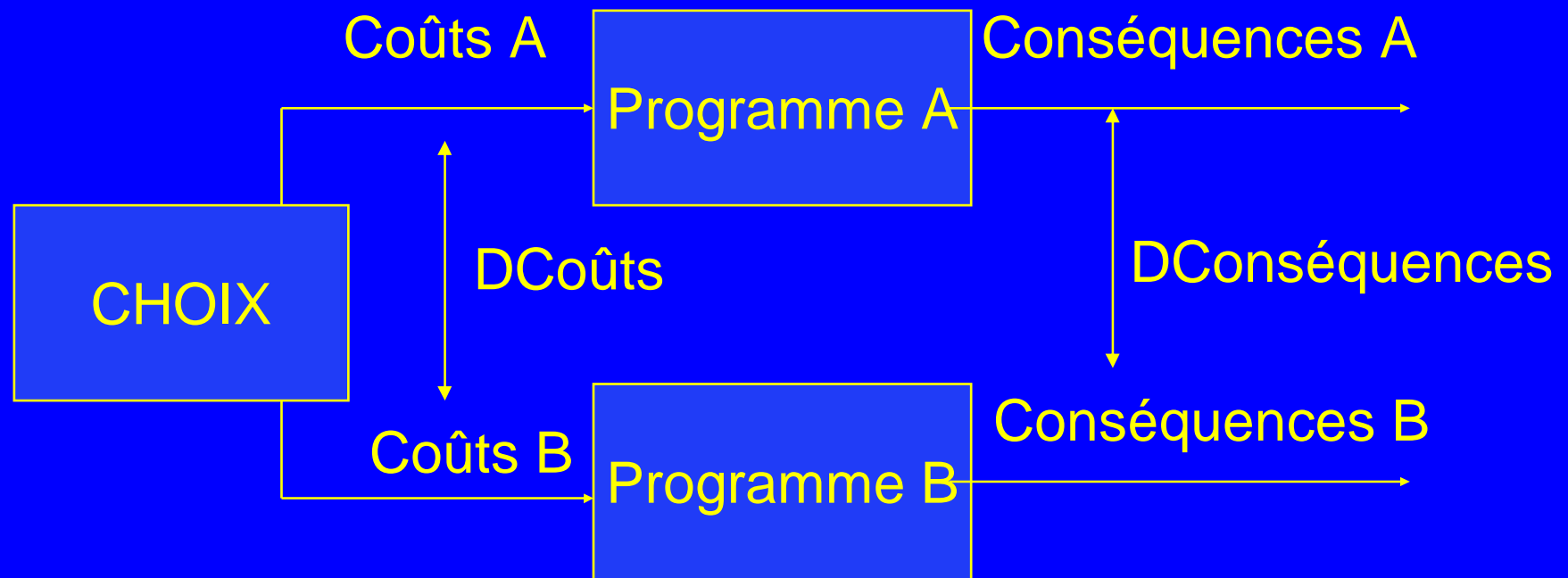
•

Qu'est-ce qu'une évaluation médico-économique?

- application des méthodes d 'évaluation économique au domaine de la santé
- **évaluation économique :**
 - def : « analyse comparative d 'options possibles, sur la base de leurs coûts, comme de leur conséquences »

Drummond M. Traduction française 1998.

Une comparaison d'alternatives



Analyse médico économique:

$$CE = \frac{\text{Coût Inov} - \text{Coût usuel}}{\text{Bénéf Inov} - \text{Bénéf usuel}}$$

- **Mesure des coûts (directs):**
 - Du traitement lui même (l'endoprothèse)
 - Des traitements associés (sur ou sous coûts)
 - Des complications (ex thrombose)
 - Des événements au suivi (ré-hospitalisation, procédures)

Analyse médico économique:

$$CE = \frac{\text{Coût Inov} - \text{Coût usuel}}{\text{Bénéf Inov} - \text{Bénéf usuel}}$$

- **Mesure du bénéfice:**
 - Décès évités (LY= Nb of added life-years)
 - Quantité+qualité de vie (QALY= quality Adjusted LY)
Mesure de qualité de vie à partir d'échelles spécialisées (ex SAQ) ou génériques (SF36)
 - Nouvelles revascularisations évitées (« TLR », « TVR »)
 - Événements majeurs évités sur artère traitée (« TVF », »MACE »)

Cout/efficacité DES

Coûts

Plus chère, moins efficace

Stratégie dominée
REJET

Plus chère, plus efficace

Mesurer le coût marginal

Moins chère, moins efficace

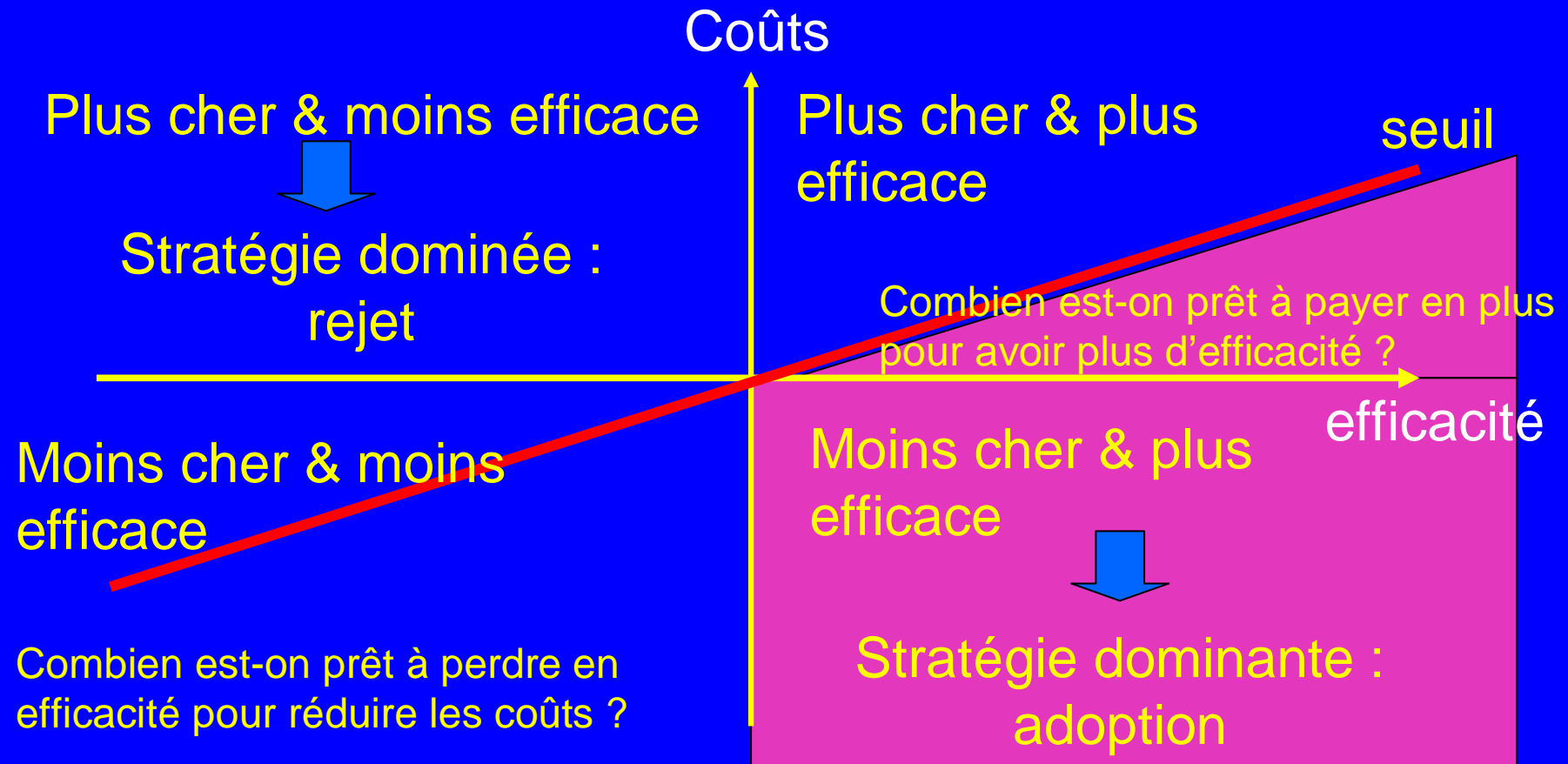
Combien est-on prêt à perdre en efficacité pour réduire les coûts ?

Efficacité

Moins chère, plus efficace

Stratégie dominante
ADOPTION

Quelle information pour le décideur ?



Etudes médico économiques: 2 approches possible:

1. Etude ancillaire d'une étude randomisée d'analyse de l'efficacité de l'innovation

Avantage: deux groupes comparable,

Inconvénients: population sélectionnée, le protocole modifie la pratique (contrôle coro)

2. Etude en moyenne à partir de sources multiples (méta analyses, registres...)

Inconvénients: nombreux biais et hypothèses

Avantages: plus près de la vie réelle, possibilité d'analyse de nombreux sous groupes

Cost-Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Complex Coronary Stenoses

Results From the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) Trial

David J. Cohen, MD, MSc; Ameet Bakhai, MD, MRCP; Chunxue Shi, MSc; Louise Githiora, BA;

Circulation. 2004;110:508-514.

	Sirolimus Group (n=533)	Control Group (n=522)	Difference (95% CI)
Medical costs, \$			
Initial procedure	7251 ± 2142 (6643)	4395 ± 1263 (4302)	2856 (2644 to 3068)
Repeat procedures	13 ± 190 (0)	3 ± 65 (0)	10 (-7 to 27)
Hospital room/ancillary	2701 ± 1997 (1832)	2704 ± 1865 (1832)	-3 (-236 to 230)
Professional fees	1379 ± 367 (1284)	1362 ± 193 (1284)	17 (-18 to 53)
Follow-up costs, \$			
Repeat procedures	789 (0)	1788 (0)	-999 (-1341 to -657)
Hospital room/ancillary	1936 (0)	3149 (0)	-1212 (-2000 to -424)
Inpatient physician fees	1280 (0)	1759 (0)	-479 (-699 to -260)
Outpatient services/physician fees	1463 (444)	1343 (728)	-56 (-249 to 137)
Total follow-up costs	5468 (2522)	8040 (4125)	-2748 (-3977 to -1518)
Aggregate 1-y costs, \$	16 813 (14 000)	16 504 (12 802)	309 (-976 to 1594)

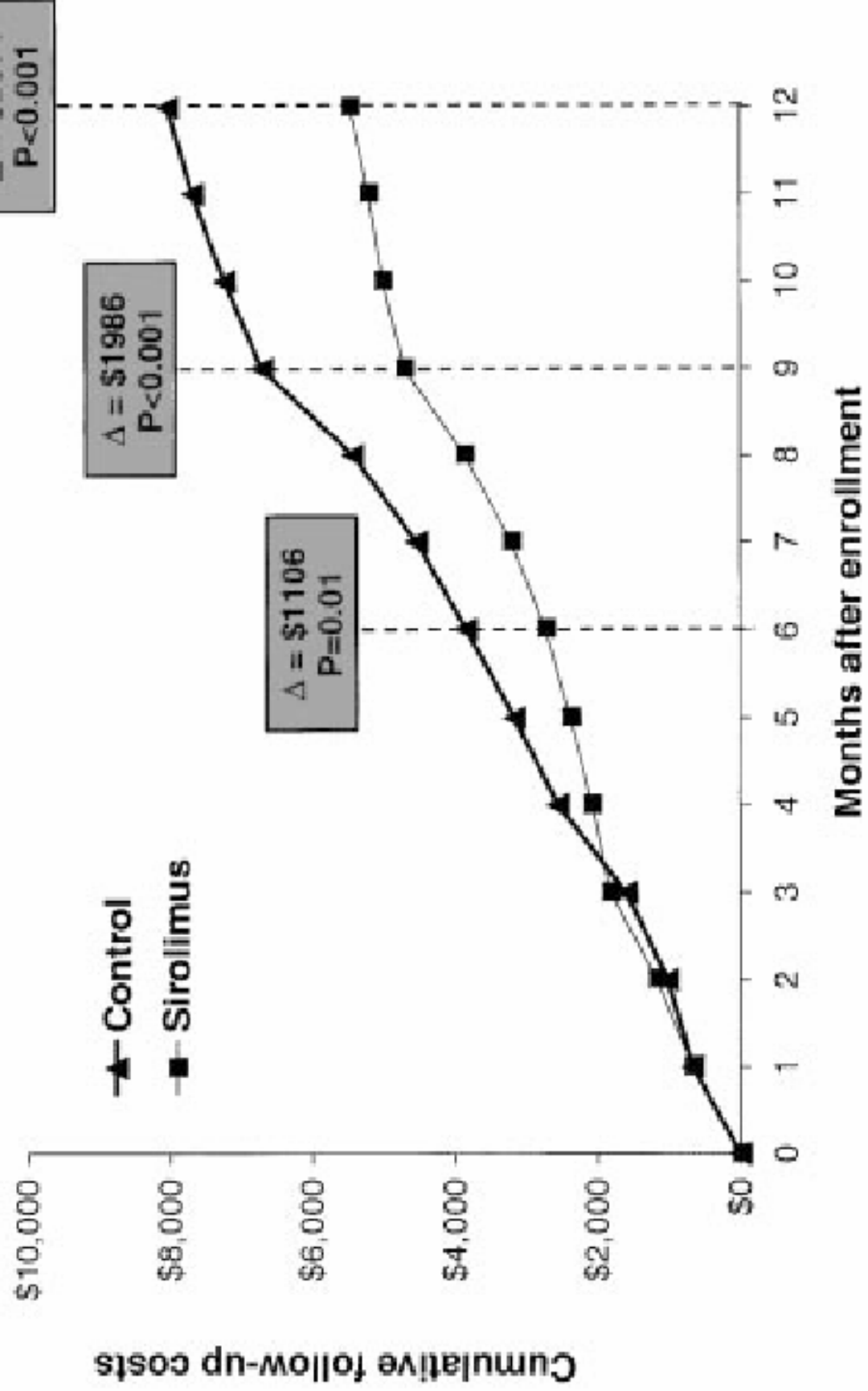


Figure 1. Cumulative follow-up costs for sirolimus and control groups. Cost differences at 6, 9, and 12 months are indicated in shaded boxes.

• **dans l'étude SIRIUS**, le surcoût initial de la procédure (2 800 dollars) est effacé en majeure partie au recul h 12 mois, et **le surcoût des stents actifs n'est en définitive que de 309 dollars par patient traité**,

• **c'est-à-dire que le rapport coût/efficacité (surcoût pour une revascularisation myocardique évitée au recul) est de**

1 650 dollars, ce qui correspond ~ une stratégie très attractive si on la compare à d'autres

A systematic review and economic analysis of drug-eluting coronary stents available in Australia

Sarah J Lord, Kirsten Howard, Felicity Allen, Luke Marinovich, David C Burgess, Richard King and John J Atherton

7 Incremental cost-effectiveness ratio per target-lesion revascularisation (TLR) procedure avoided and per quality-adjusted-life-year (QALY) gained at 12 months

Parameter	SEs versus BMSs			PEs versus BMSs		
	SES	BMS	Difference	PES	BMS	Difference
Total cost at 12 months*	\$10 959	\$10 339	<u>\$620</u>	\$10 887	\$10 255	\$632
TLR rates at 12 months†	26/653	132/643	16.5%	34/798	116/795	10.3%
Cost per TLR avoided at 12 months	<u>\$3746 per TLR avoided</u>			\$6117 per TLR avoided		
QALY estimates at 12 months‡	0.847	0.834	0.013	0.847	0.838	0.008
Cost per additional QALY gained at 12 months	\$46 829 per TLR avoided			\$76 467 per TLR avoided		

BMS = bare-metal stent. PES = paclitaxel-eluting stent. SES = sirolimus-eluting stent.

* Australian dollar costs were based on resources reported in the TAXUS IV¹⁵ and SIRIUS¹³ trials. † TLR rates were based on the results of our meta-analysis. ‡ Utility weight was 0.77 for patients with revascularisation and 0.85 for patients with no revascularisation.²⁰ ◆

MJA 2005; 183: 464–471

Exemple de l'étude médico-économique sur CYPHER (2)

- **modélisation**

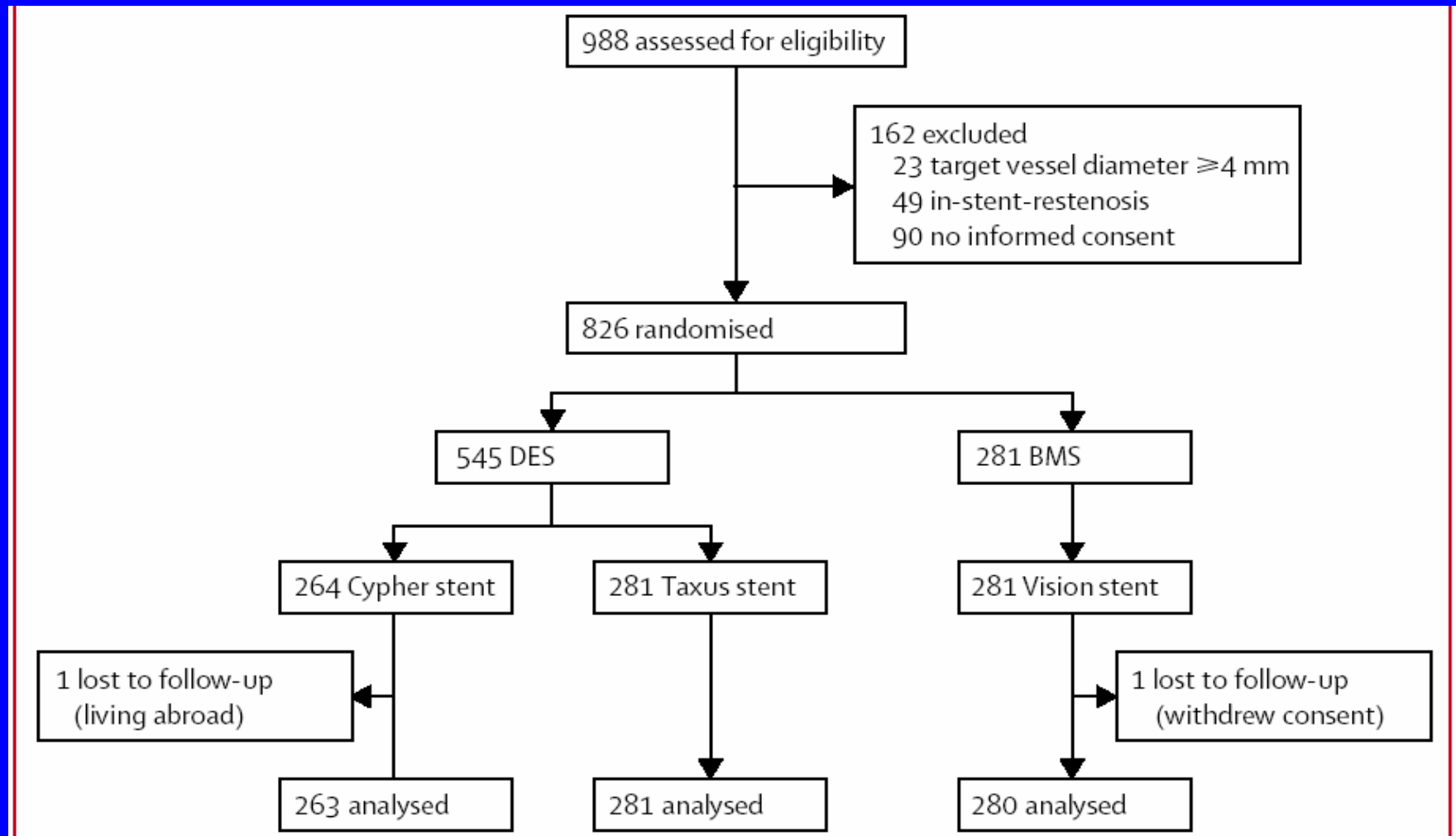
- arbre décisionnel permettant de simuler coût et efficacité de chaque stratégie dans chaque sous population
- données cliniques issues des essais et de la littérature
- coûts directs médicaux pour l'AM (coûts standards, PMSI...)

- **conclusions du GEME**

- seuls les résultats de l'étude chez les patients avec lésion monotronculaire semblent robustes
- surcoût, au prix proposé, de 1500 à 4 100€/ revascularisation évitée

Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET)

(Lancet 10 Sept 2005)



Results BASKET

MACE 5.9% Cypher, vs 12.2% Vision

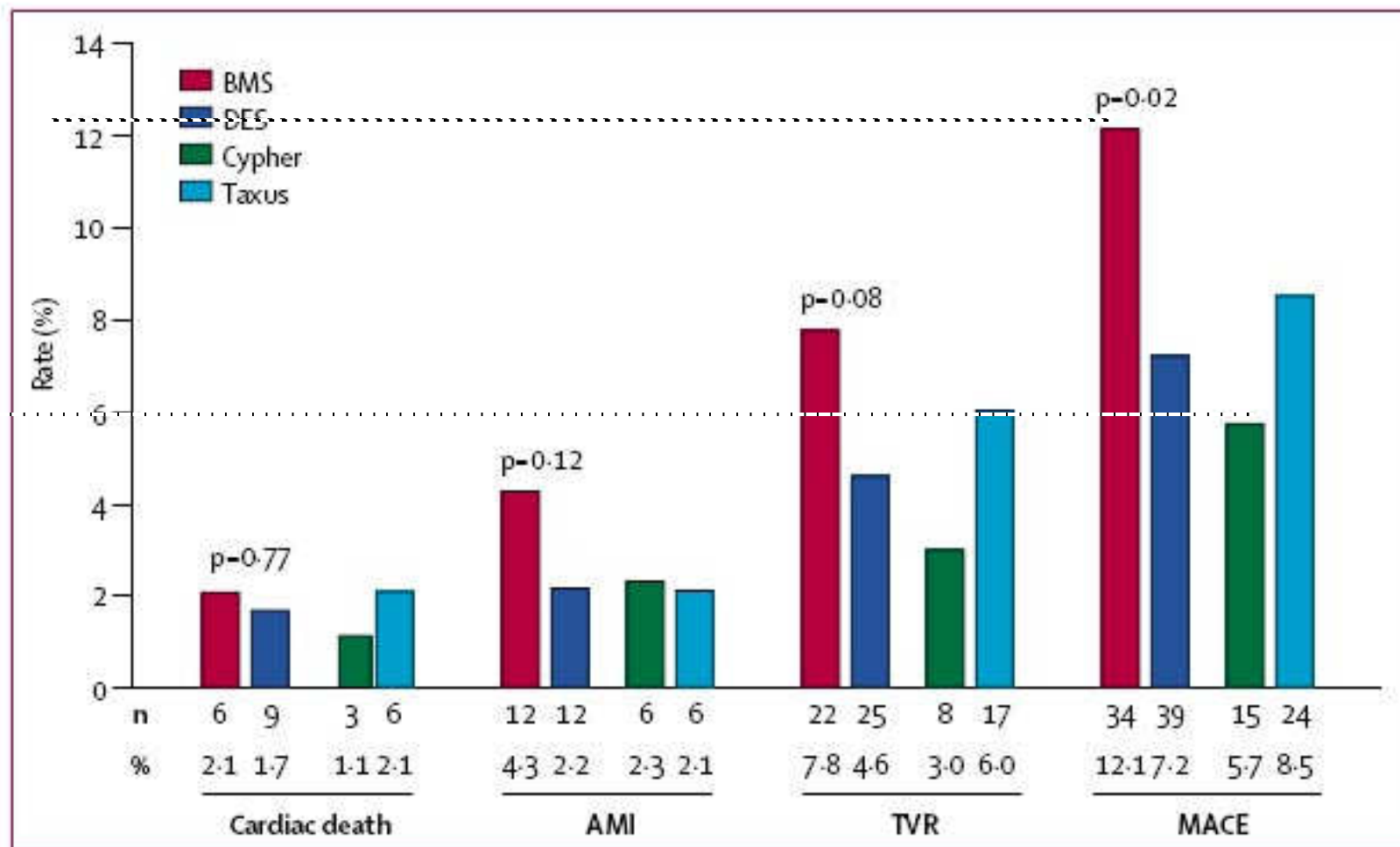


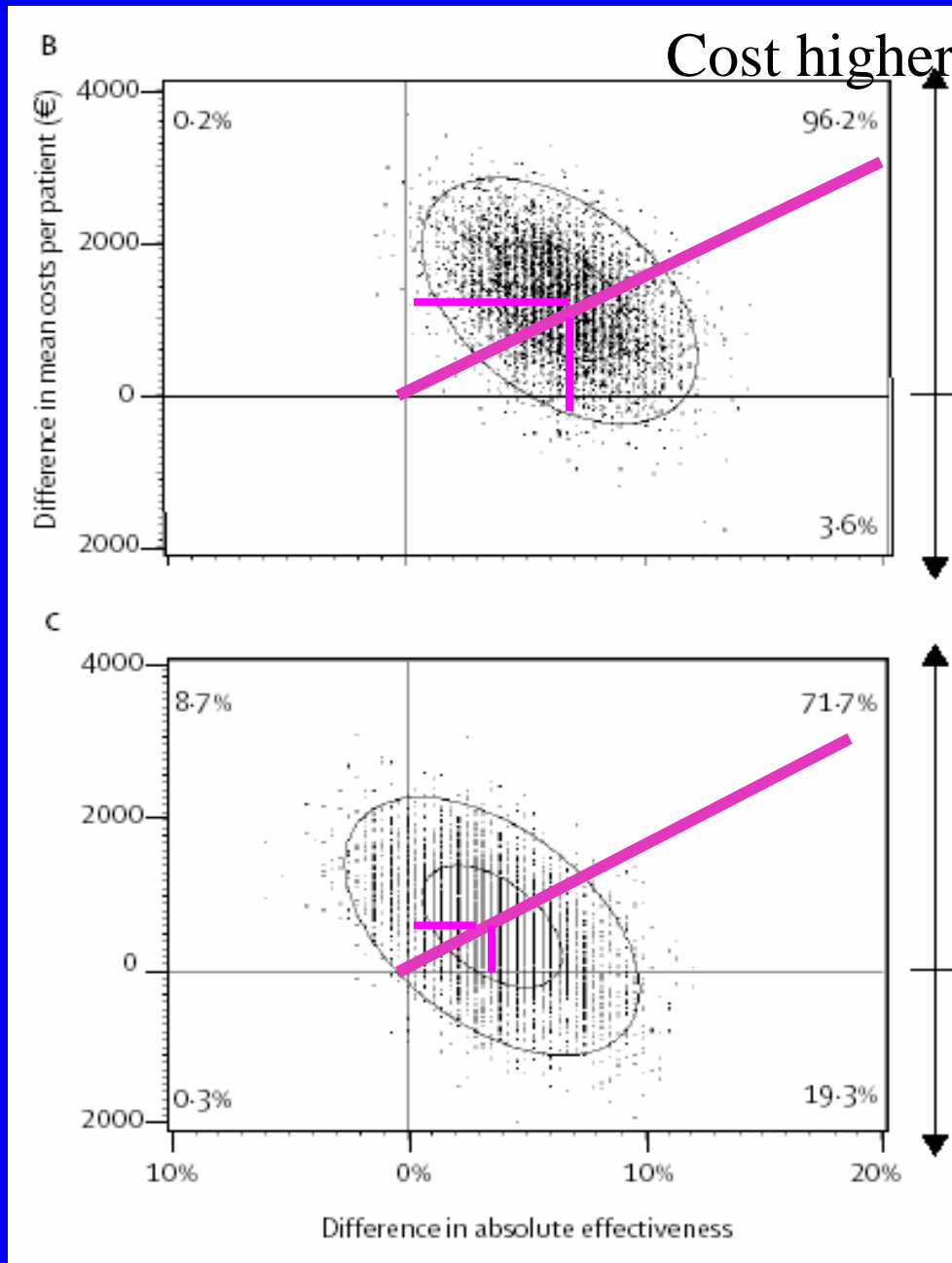
Figure 2: 6-month rates of major adverse cardiac events in DES compared with BMS groups, and in the two subgroups of DES

Lancet 10 Sept 2005

Results BASKET

	BMS (n=281)	All DES (n=545)	Cypher DES (n=264)	Taxus DES (n=281)
Cost of stents				
Mean (SD)	2259 (1268)	3961 (2254)	4269 (2461)	3617 (2004)
Median (IQR)	2258 (1258)	3871 (2619)*	4284 (2381)	3871 (1935)†
Initial hospital treatment				
Cost, mean (SD)	6194 (7414)	5710 (4811)	5930 (4311)	5505 (5237)
Cost, median (IQR)	5290 (7065)	5532 (6807)	5839 (7065)	4871 (6726)
Mean days in hospital (SD)	7.6 (7.8)	7.3 (7.8)	7.2 (7.7)	7.5 (7.7)
Mean hours in ICU (SD)	37 (61, n=186)	33 (34, n=362)	36 (35, n=183)	30 (32, n=176)
Follow-up				
Cost, mean (SD)	1185 (4487)	873 (4089)	676 (3817)	1058 (4328)
Cost, median (IQR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mean days in hospital (SD)	0.9 (4.7, n=21)	0.7 (4.5, n=27)	0.6 (4.5, n=11)	0.7 (4.4, n=16)
Mean hours in ICU (SD)	5 (39, n=12)	3 (20, n=15)	3 (24, n=5)	2 (14, n=10)
Number of angiographies	22	30	10	20
Number of PCI	17	27	9	18
Number of CABG	6	3	1	2
Overall 6-month MACE costs				
Mean (SD)	9639 (9067)	10544 (6849)	10875 (6264)	10233 (7553)
Median (IQR)	7678 (8174)	9187 (7778)*	9810 (7253)	8742 (7855)‡

Lancet 10 Sept 2005



Cypher

Coût marginal/
revascularisation
évitée 19 260 \$

Taxus

Coût marginal/
revascularisation
évitée 16 694 \$

Lancet 10 Sept 2005

Registre EVASTENT

- **Etude de cohorte multicentrique :53 centres**
- **Indépendante, Ministère de la santé**
- **1743 patients avec ischémie myocardique**
- **Appariant patients diabétiques (mono-T et multi-T) patients non-diabétiques.**

Registre EVASTENT: 4 groupes

- **G1 : Diabétiques Mono-Tronculaires**
- **G2 : Diabétiques Pluri-Tronculaires**
- **G3 : Non Diabétiques Mono-Tronculaires**
- **G4 : Non Diabétiques Pluri-Tronculaires**

Objectif Primaire

- **Médico-économique** : rapport coûts/efficacité
- Le surcoût initial est-il « compensé » à distance?
Dans quels groupes?

Objectifs Secondaires

- Mesure du **taux de complications**
- Evaluation de la Qualité de Vie (SF-36 et SAQ)
- Comparaison stents actifs / stents nus

initialement, à 1 an et 3 ans

Suivi

- **Centre d'Investigation Clinique de Grenoble**
- **Monitoring sur site :**
 - Pour 100% patients > données d'inclusions/exclusion et hospitalisations,
 - Pour 50% des patients > toutes les données.
- **e-CRF: cahier électronique**
- **Critical Event Commitee**

Critères Inclusion - Exclusion

- **Ischémie myocardique**
- **Greffon veineux autorisé**
- **Resténose intra-stent autorisée**

- **Revascularisation incomplète**
- **IDM-ST+ <48H**
- **Bifurcations**
- **TCG**
- **Lésions très calcifiées**
- **Thromboses chroniques**

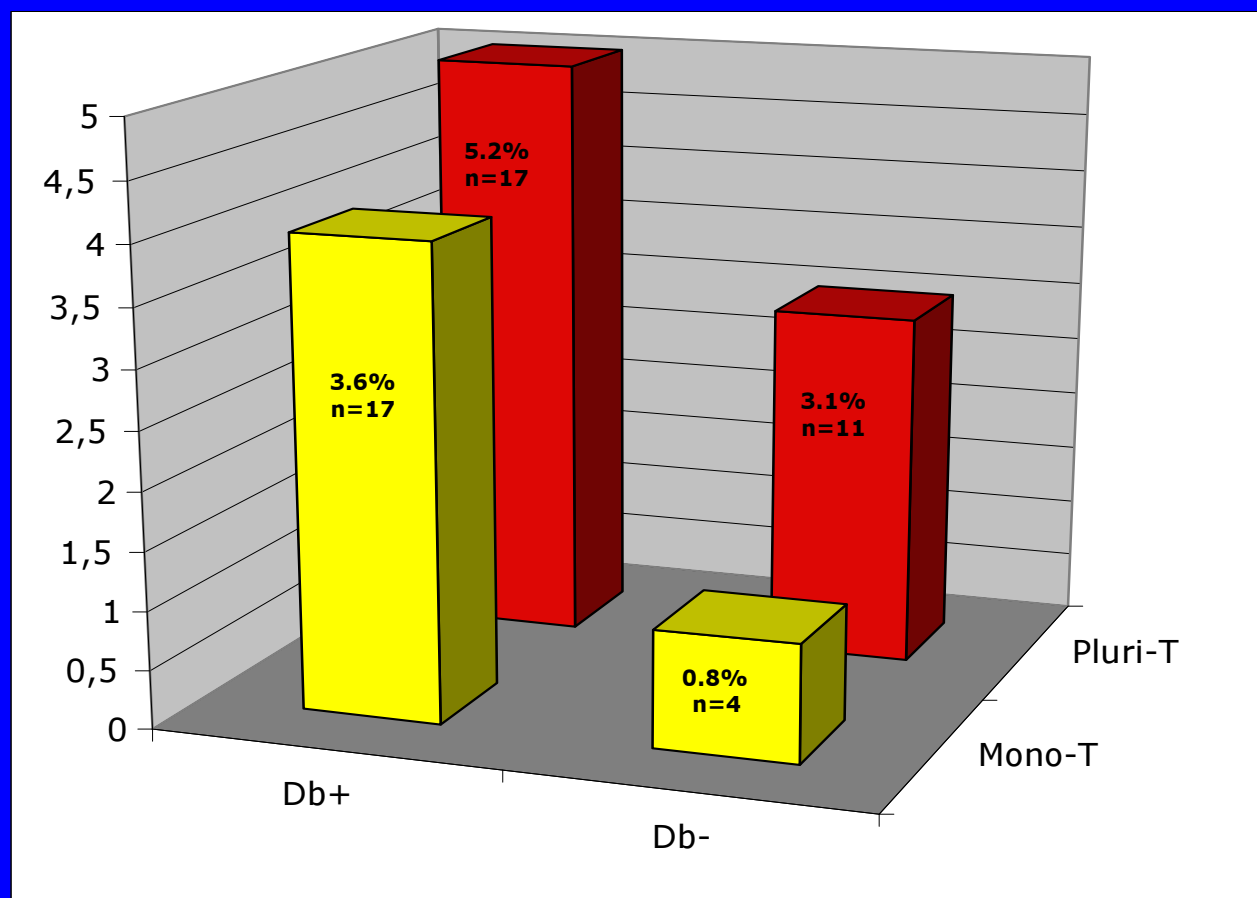
Implantation après signature consentement éclairé

Population

- **Hommes 75%**
- **Age 62 ans**
- **20% d'obèse, IMC=27.4**
- **FDR C-V : 98%**
- **ATCD C-V: 42%**
 - **ATC : 30%**
 - **PAC : 6%**
 - **IDM : 33%**
- **Diabétiques : 48% dont 42% sous Insuline**

Mortalité Globale

2.9% (50 Pts/1713)



Db+ 4.2% vs Db- 1.7%

p<0.001

Pluri-T 4.1% vs Mono-T 2.1%

p<0.017

Mortalité Cardio-Vasculaire

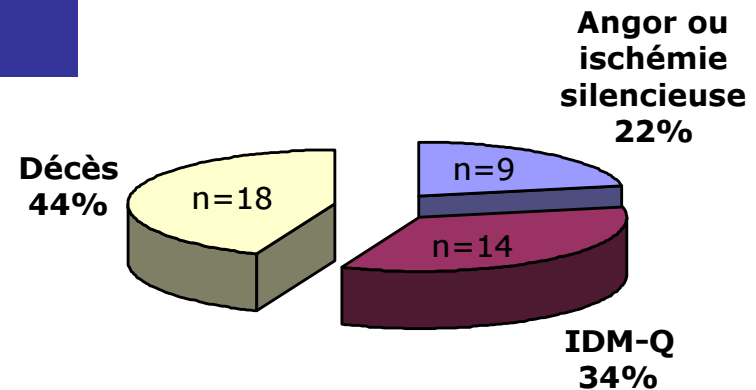
Causes

- 6 Thromboses de stent confirmées
- 12 Thromboses de stent probables
- 11 autres causes cardiaques

- **Off Label Use : mortalité C-V double**
 - 2.9%(off label) vs 1.2%(on label)
p=0.015

Thromboses de stent

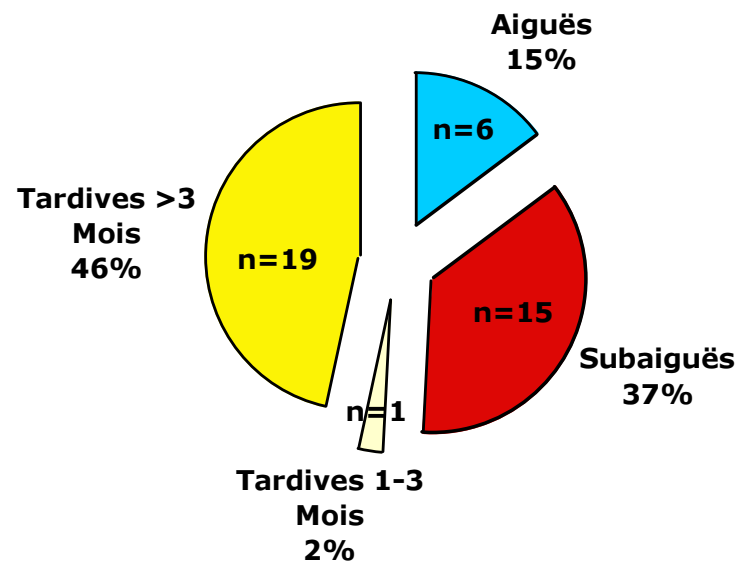
- **Risque théorique plus important**
- **Confirmées ou Suspectées**
- **4 types:**
 - Thromboses aiguës (<48H)
 - Thromboses Subaiguë
 - Thromboses Tardives 1 à 3 Mois
 - Thromboses Tardives >3 Mois
- **Conséquences sévères :**



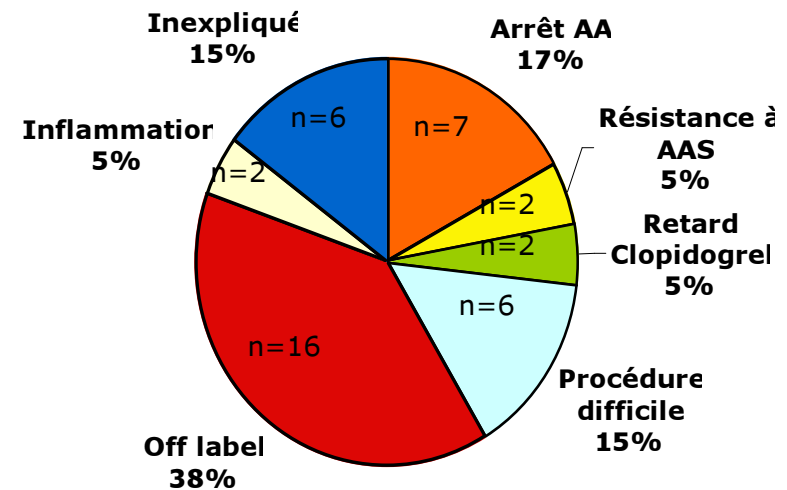
Thromboses de stent 2.4% (41/1713 Pts)

26 confirmées 15 suspectées

Délai (moy. 107j +-43j)



Mécanismes imputés



Thromboses tardives après 3 Mois : rôle de l'arrêt du Clopidogrel

Décès et Thromboses à 1 an

Facteurs prédictifs indépendants

Décès C-V (1.7%)

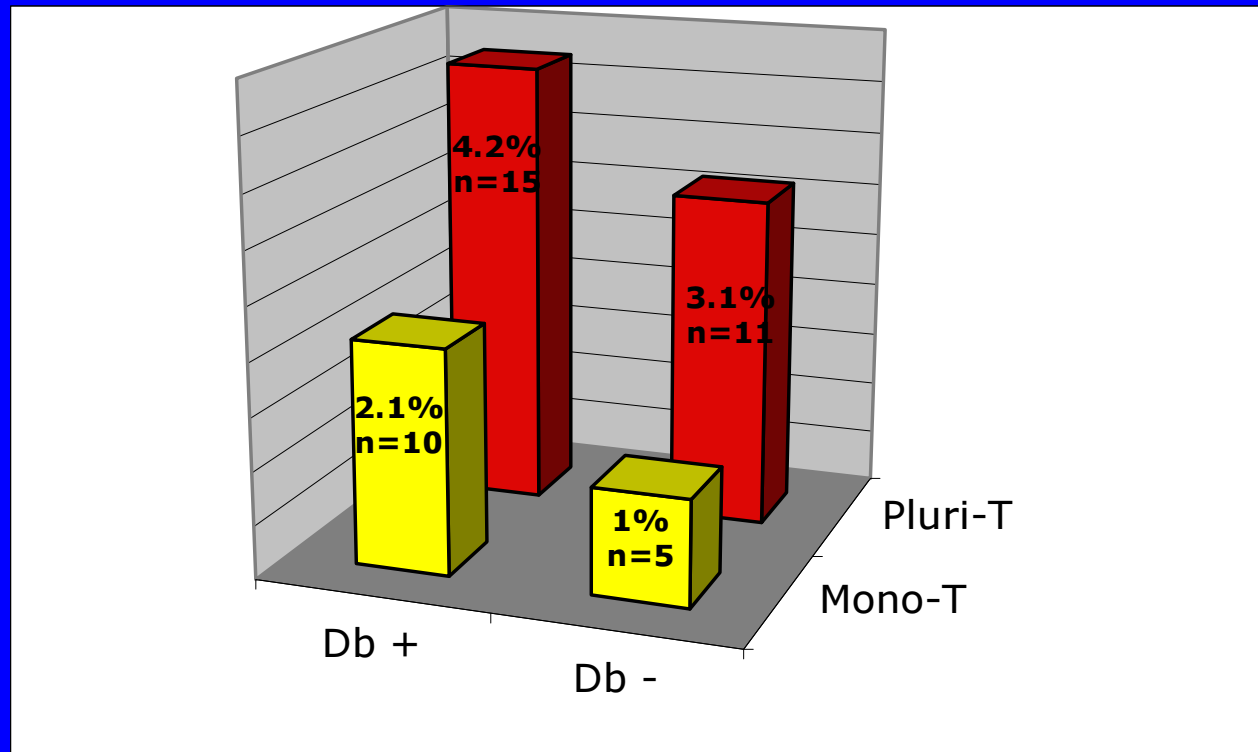
- Age
- FEVG ↓
- Diabète
- Ins. Rénale
- Off Label Use
- ATCD IDM
- ATCD AVC
- Atteinte Multi-T

Thromboses (2.4%)

- Sexe féminin.
- FEVG ↓
- Ins. Rénale
- ATCD AVC
- Calcifications
- Longueur de stent

Thromboses de stents

2.4% (41/1713 Pts)



Diabétiques 3% vs Non-diabétiques 1.7%

p=0.07

Diabétiques Ins.+ 3.7% vs Non-diabétiques 1.7%

p=0.001

Multi-T 3.7% vs Mono-T 1.5%

p<0.004

Ré-interventions et revascularisations

Définitions

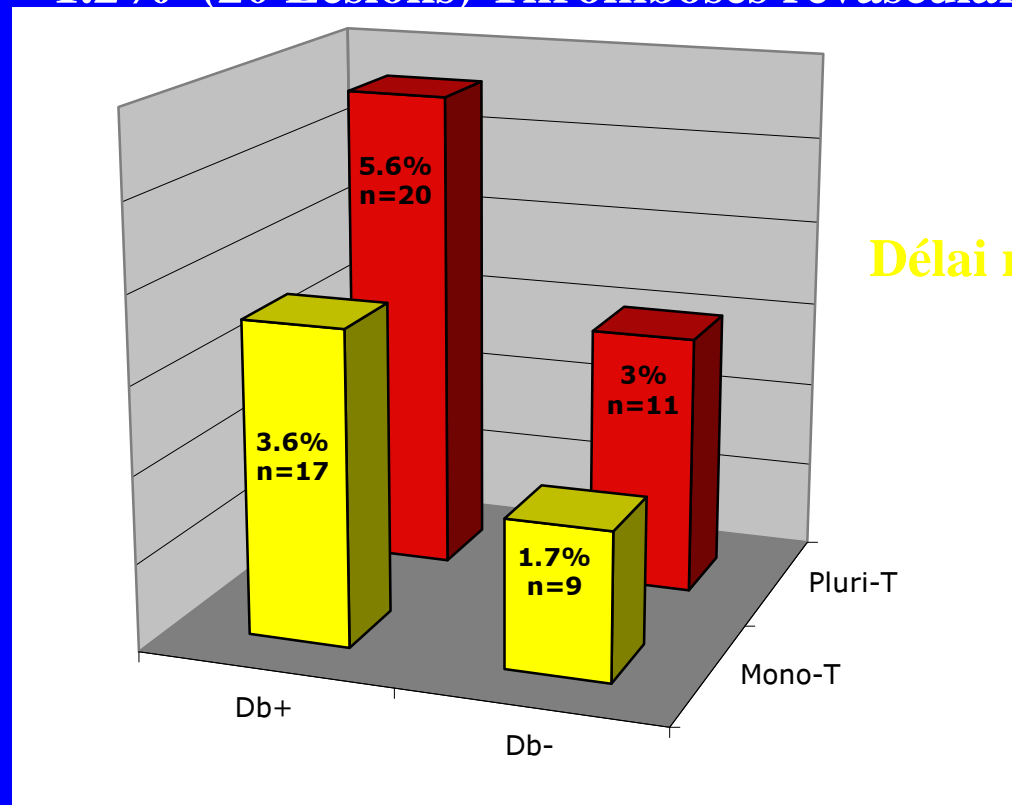
- TLR « Target Lesion Revascularisation »
 - TVR « Target Vessel Revascularisation »
- } TLVR
- Non TVR
 - Taux de revascularisation globale: TLVR + Non TVR
 - TVF « Target Vessel Failure » : TLVR + Thromboses (Décès, IDM, Angor)
 - MACE : Décès + IDM + TLVR

Target Lesion Revascularisation TLR

3.4% (57/1743 Lésions)

2.2% (37 Lésions) Resténoses intra-stent

1.2% (20 Lésions) Thromboses revascularisées



Délai moyen : 235j +- 48j

Diabétiques 4.4% vs Non-diabétiques 2.2%

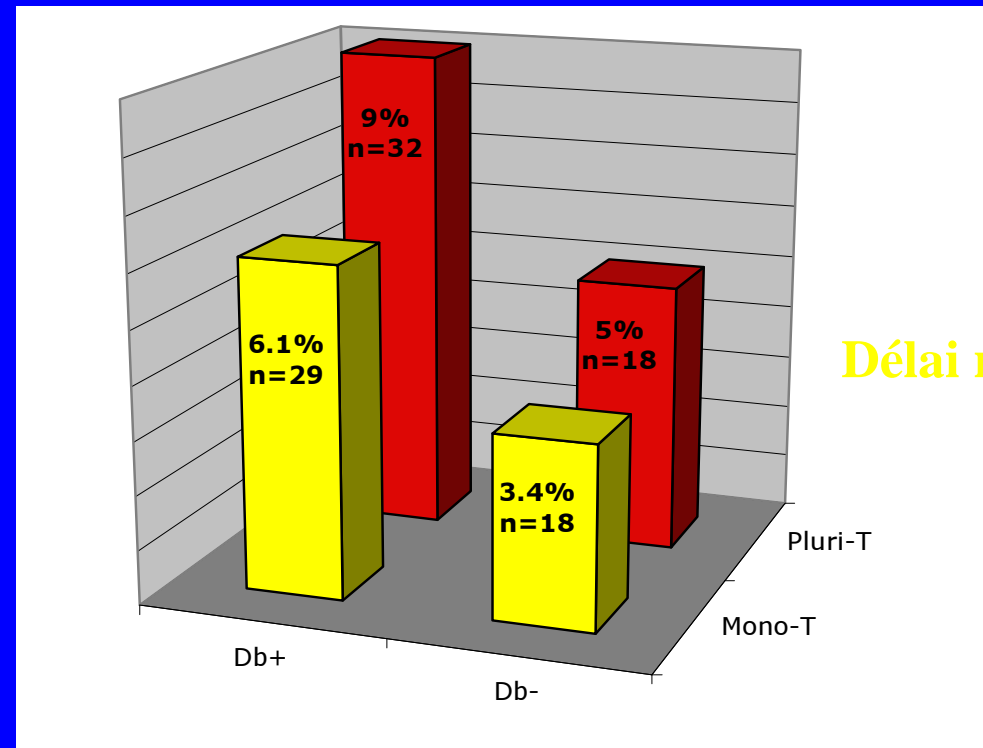
p=0.08

Multi-T 4.4% vs Mono-T 2.6%

p=0.04

Taux de revascularisation du vsx cible TLVR

5.7% (97/1719 Lésions)



Délai moyen 242j +-40j

Diabétiques 7.4% vs Non-diabétiques 4%

p=0.14

Pluri-T 7% vs Mono-T 4.7%

p=ns

TVF « Target Vessel Failure »

TLVR + Thromboses (Décès, IDM, Angor)

118 (6.9%) complications sur le vaisseau traité par stent actif

Diabétiques 8.8% vs Non-diabétiques 5.1% p=0.005

MACE « Major Adverse Cardiac Event »

Décès + IDM non fatals + TLVR

120 (7%) évènements cardiaques majeurs

Diabétiques 11.7% vs Non-diabétiques 6.1% p<0.001

Taux de revascularisation global

TLR + TVR + Non TVR

160 (8.4%) lésions ont été revascularisées

Diabétiques 11.4% vs Non-diabétiques 7.4% p=0.008

Taux de nouvelles revascularisations à 1 an

Facteurs prédictifs indépendants

TLR (3.5%)

-Sexe féminin.

-FEVG ↓

-Diabète

-Prédilatation

-Longueur stent

TLVR (5.7%)

-Atteinte Pluri-T

-Prédilatation

-Longueur stent

Non-TVR (3.7%)

-Atteinte Pluri-T

-Diabète à l'insuline

-Ins. Rénale

Taux d'évènements cliniques à 1 an

TVF (6.9%)

-Diabète (p=0.005)

MACE (7%)

-Diabète (p<0.001)

Analyse Médico-économique EVASTENT...

- Différentiel Coût DES- BMS: 1500 €
- Différentiel % revascularisation évitée:
variable!
- Analyse sous groupes pré identifiés

Comparaison efficacité/ coût DES

Etude	DES	BMS	delta
SIRIUS (TVR 9 mois)	13,3%	28,4%	15,1%
Coût US stent	2900	800	2100 \$
Méta analyse australienne (TLR 1 an)	4,1%	20%	15,9%
Basket (MACE 6 mois) (Suisse)	7.2%	12,1%	4,9%
	2145	1260	885 \$

Coût marginal/ revascularisation évitée

- | | |
|------------------------------|----------|
| • SIRIUS: | 1650 \$ |
| • Méta-analyse australienne: | 3750 \$ |
| • BASKET: | 18 311 € |

Le rapport coût/efficacité est plus favorable si:

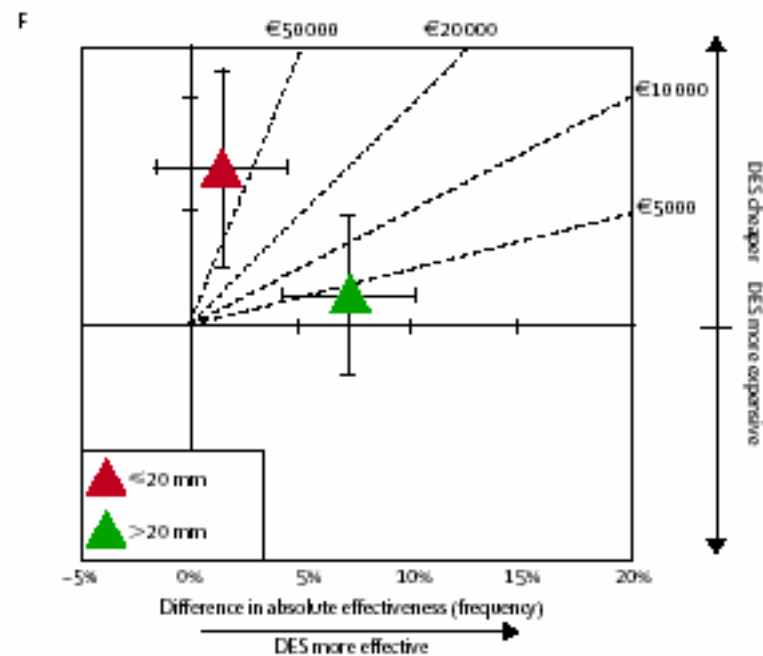
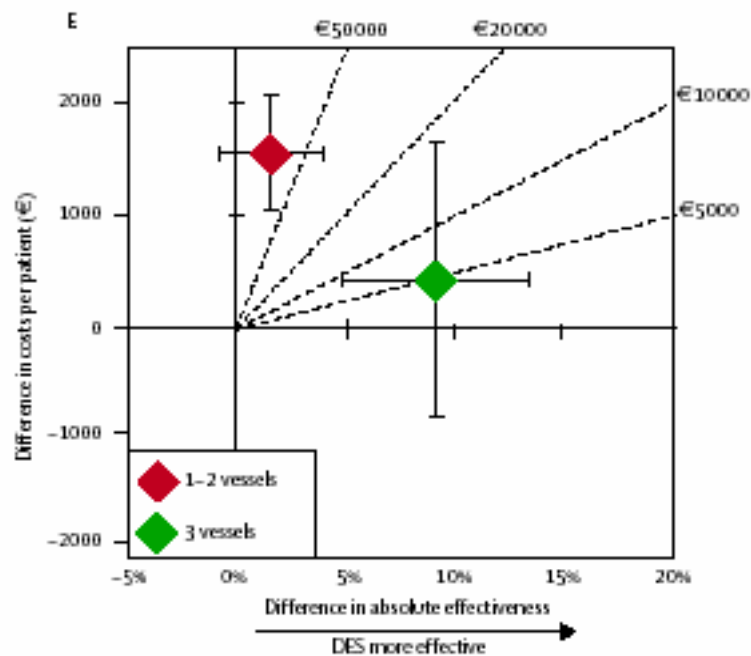
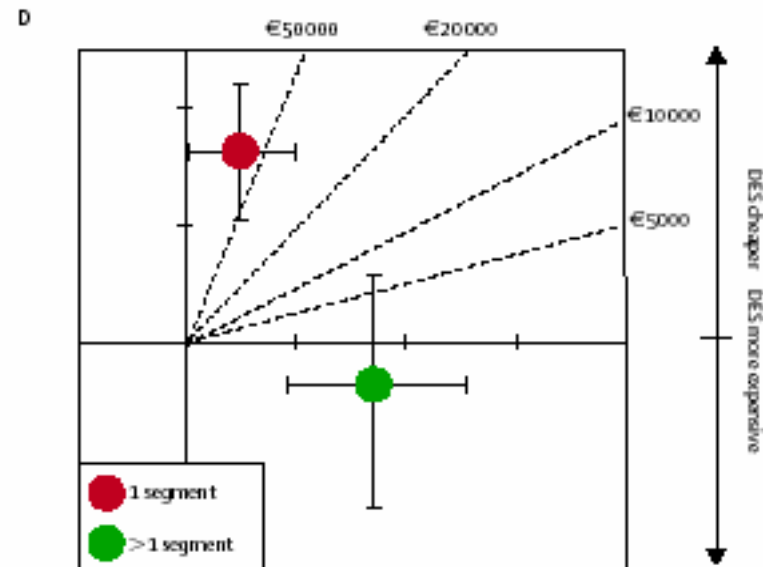
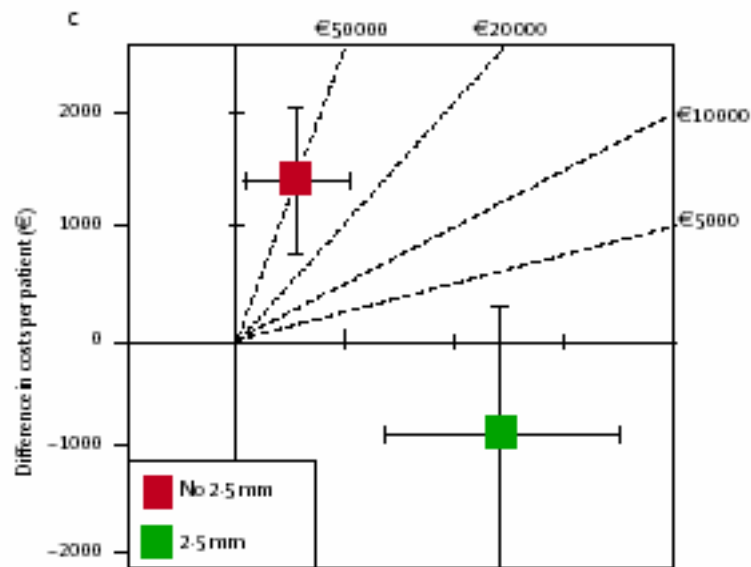
Lésion > 20 mm (dominant?)

artère < 2,5 mm (dominant?)

TVR prévisible > 20%

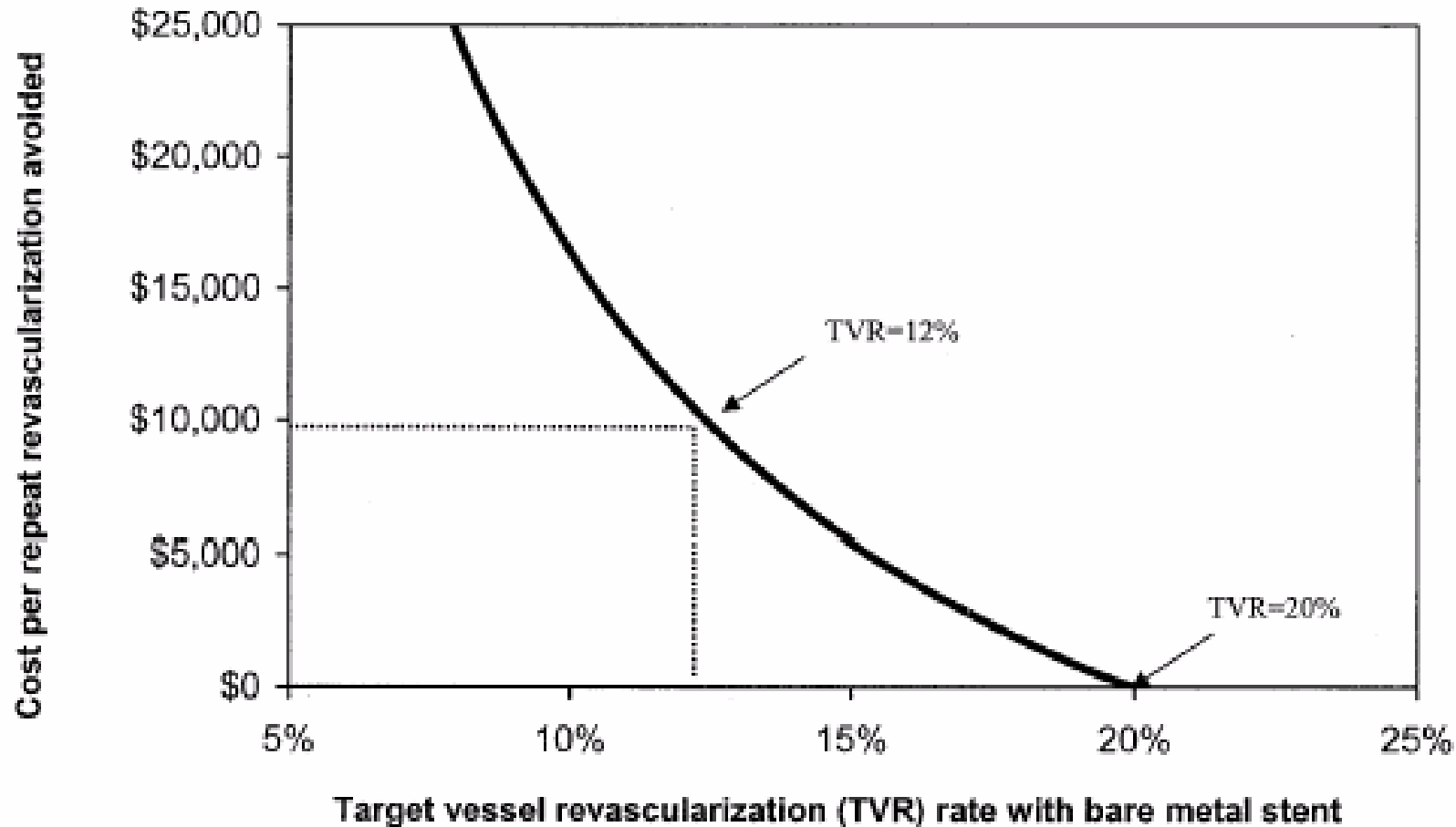
diabétique?

multi tronculaire?



Lancet 10 Sept 2005

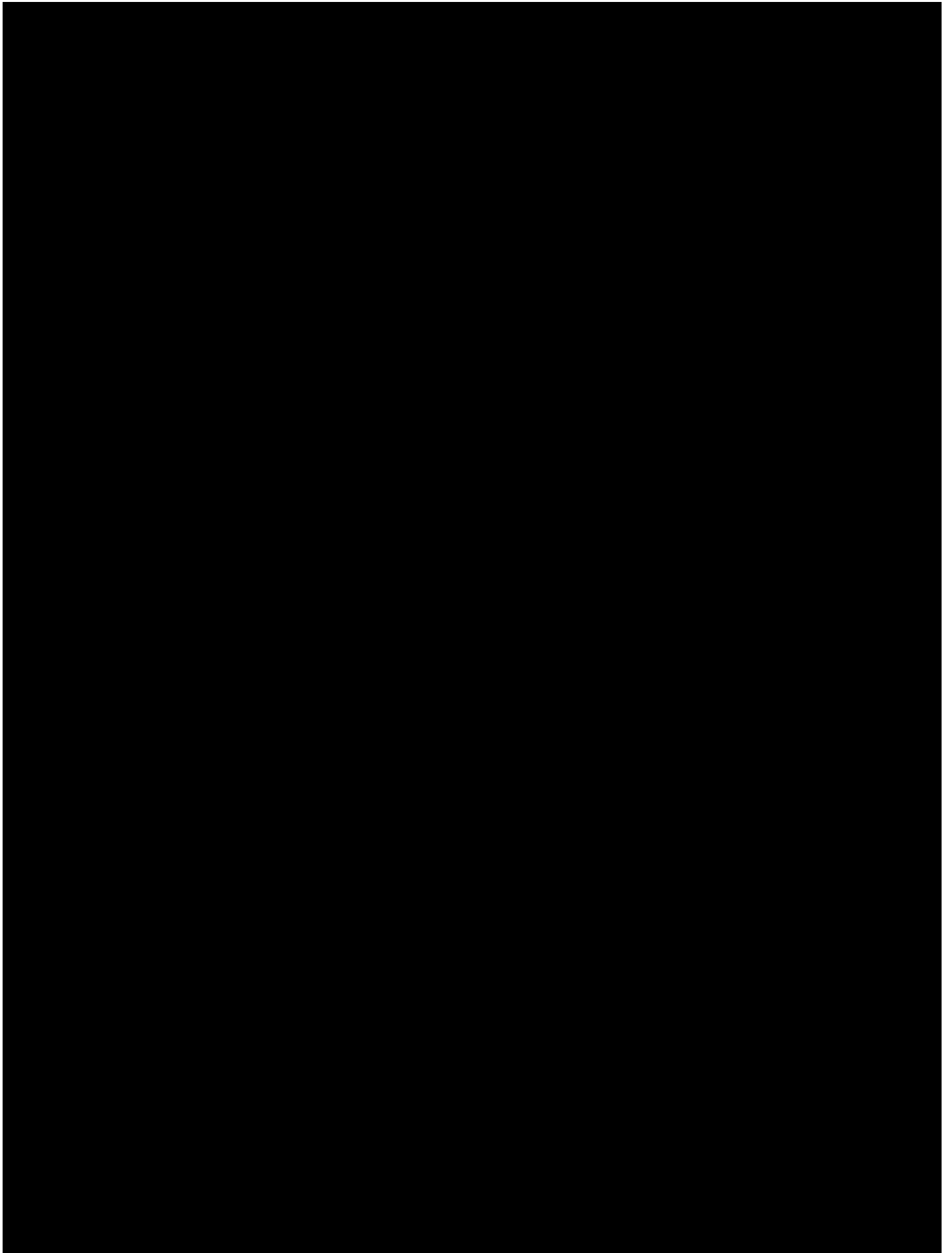
Côût/efficacité DES (Cypher)/ BMS en fonction du taux de resténose clinique



Tiré de Cohen et al

Approche médico-économique des stents actifs, conclusions

- « **Estimates of cost-effectiveness are very sensitive to changes in estimates of** their true effects in clinical practice, market price and the number of stents used per patient.. » MJA 2005; 183: 464–471
- **EVASTENT: analyse de sensibilité (sous groupes) prévues a priori:**
 - Mono vs. Pluritronculaires
 - Diabétiques vs non diabétiques
 - Selon différentiel de prix DES-BMS
 - Selon différentiel TVF DES-BMS
- **Les recommandations d'usage (HAS, SFC...) des DES apparaissent à ce jour comme un excellent compromis entre efficacité , coûts et Médecine fondée sur les Preuves**



EVASTENT et études princeps

comparaison

	EVASTENT (1 an)	ARTS I (1 an)	ARTS II (1 an)	BASKET (6mois)	Registre NYC (3 ans)
Age	61.8	61.5		64	66
Diabète	49.2%	17%	26.2%	19%	25%
ATCD IDM	23.6%	45%		27%	27%
Pluri-tronculaires	42%	64%(2)/30%(3)	54%(3)	69%	80%(2)/20%(3)
Nombre de stent/Pt	1.61 (2.21)	2.8	3.7	1.9	
Longueur total de stent	28.8 (38.4)	49mm	73mm	34mm	
		ARTS I BMS	ARTS I PAC	ARTS II	
Décès	2.9% (2.5%)			1.7%	13.7% (à 5 ans)
MACE (décès-IDM-TLVR)	7%	26.5%	11.6%	10.4%	7.2%
Thromboses	2.4%				
Tx de Revascularisation	8.4% 11.4% D+/7.4% D-	16.8% 22%D+/15.5%D-	4%	8.5%	21% (à 1 an)
TLVR	5.8% (7%)				4.6% (7.8% avec BMS)
TLR	3.5%				
TVF	6.9%				

() : Données Pluri-T (2) : Bi-tronculaire (3) : Triculaire

Arch mal Cœur Oct 2005

Endoprothèses actives : indications, limites et développements

TABLEAU V – RÉSULTATS DES ÉTUDES AVEC LES STENTS ACTIFS CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE LÉSION SUR UN VAISSEAU INFÉRIEUR À 3 mm OU INFÉRIEUR À 2,75 mm

Étude	Produit	Type étude	Événement	Durée suivi (mois)	Stent actif (%)	Stent nu (%)
SIRIUS [3] (< 2,75 mm)	Sirolimus	R-SG	TLR	9	6,3	18,7
TAXUS IV [21] (< 3,0 mm)	Paclitaxel	R-SG	% resténose	9	8,3	32,8
E- SIRIUS [6]	Sirolimus	R	TLR	9	4,0	20,9

TABLEAU IV – RÉSULTATS DES ÉTUDES AVEC LES STENTS ACTIFS CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE LÉSION DE L'ARTÈRE INTERVENTRICULAIRE ANTÉRIÈRE

Étude	Produit	Type étude	Événement	Durée suivi (mois)	Stent actif (%)	Stent nu (%)
SIRIUS [3]	Sirolimus	R-SG	TLR	9	5,1	19,8
TAXUS IV [21]	Paclitaxel	R-SG	% resténose	9	11,3	26,9

TABLEAU III – RÉSULTATS DES ÉTUDES AVEC LES STENTS ACTIFS CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Étude	Produit	Type étude	Événement	Durée suivi	Stent actif n (%)	Stent nu (%)
RAVEL [2]	Sirolimus	R-SG	TLR	1 an	0,0	36,0
SIRIUS [3]	Sirolimus	R-SG	TLR	9 mois	6,9	22,3
TAXUS IV [21]	Paclitaxel	R-SG	% resténose	9 mois	6,5	34,3
DIABETES [10]	Sirolimus	R	TLR	9 mois	7,5	31,3
ISAR-Diabete [47]	Paclitaxel	R2	TLR	9 mois	12,0	-
ISAR-Diabete [47]	Sirolimus	R2	TLR	9 mois	6,4	-

8 Sensitivity analyses exploring the effects of changing estimates of clinical practice, costs and effects*

Variable	Incremental cost per TLR avoided		Incremental cost per QALY gained	
	SES	PES	SES	PES
Base-case analysis [†]	\$3746	\$6117	\$46 829	\$76 467
Average number of stents per patient [†]				
One	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
Two	\$8415	\$13 595	\$105 185	\$169 940
Rates of TLR				
Reduced to 75% of trial rates	\$7527	\$12 339	\$94 093	\$154 236
Reduced to 50% of trial rates	\$15 320	\$25 151	\$191 500	\$314 385
Rates of PCI for non-target lesions and diagnostic catheterisations				
Reduced to 50% of trial rates	\$4014	\$6547	\$50 180	\$81 835
Cost per DES [†]				
Increased to \$3700	\$15 531	\$24 993	\$194 135	\$312 418
Reduced to \$2000	\$120	\$309	\$1504	\$3867