

Giens 2009 Table-ronde n°5

Définition des populations cibles :
comment anticiper au mieux la définition
des populations cibles en vue du
remboursement

Modérateurs : Françoise Hamers ,
Patricia Maillere

Coordinateur : Jacques Massol

Pourquoi cette table ronde?

- Expression des parties prenantes :
- Incertitude sur la manière dont les informations apportées par les dossiers de transparence et avis de la Commission de Transparence sur la population cible sont utilisées par la HAS puis par les décideurs
- Certaine insatisfaction sur la qualité de ces informations
- Importance des enjeux pour tous les acteurs : Industriels , académiques , CT, HAS , CEPS, DSS , DGS , prescripteurs et patients .

Utilisation et enjeux des estimations des populations cibles des médicaments

- Eclairer les décisions d'inscriptions au remboursement et de tarification
- Déterminations des prévisions d'utilisation et négociations des prix-volumes avec l'industrie ;
- Pénalités financières pour l'industrie en cas de dépassement du volume de vente prévues.
- Impact sur le Bon Usage et la communication de l'industriel

Trois sous-groupes

- Enjeux et état des lieux
Arlette Meyer (DSS)
Thomas Borel(SANOFI)
- Méthodes actuelles et propositions
Patrick Maison (Groupe ISPEP)
Françoise Hamers (HAS)
- Confrontation a posteriori des populations cibles
Annick Alperovitch (INSERM)
Patricia Maillere (SERVIER)

"If you don't know where you are going, you will wind up somewhere else."

Yogi Berra

Plan de la restitution

- Définitions
- Etat des lieux et difficultés
- Propositions

Définition générale

- Terme largement utilisé en marketing
- Tranche de la population visée par un produit ou un service

Définition réglementaire

« L'estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime fondée l'inscription, selon les données épidémiologiques disponibles. Le cas échéant, l'avis mentionne l'impossibilité de réaliser des estimations précises. »

Art. R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale

Dossier type: demande d'inscription ou modification des conditions d'inscription

« Populations à décrire

Définir l'ensemble des patients relevant des indications thérapeutiques et susceptibles de tirer un bénéfice du traitement, en excluant notamment:

- les patients pour lesquels un bénéfice n'est pas démontré
- les patients présentant une contre-indication

Décrire ensuite les sous-ensembles de patients tirant un bénéfice particulier de la spécialité, par exemple ceux pour lesquels une ASMR est sollicitée, si elle ne l'est pas pour l'ensemble de la population cible.

Estimation de la population cible relevant de(s) (l')indication(s)

[...]

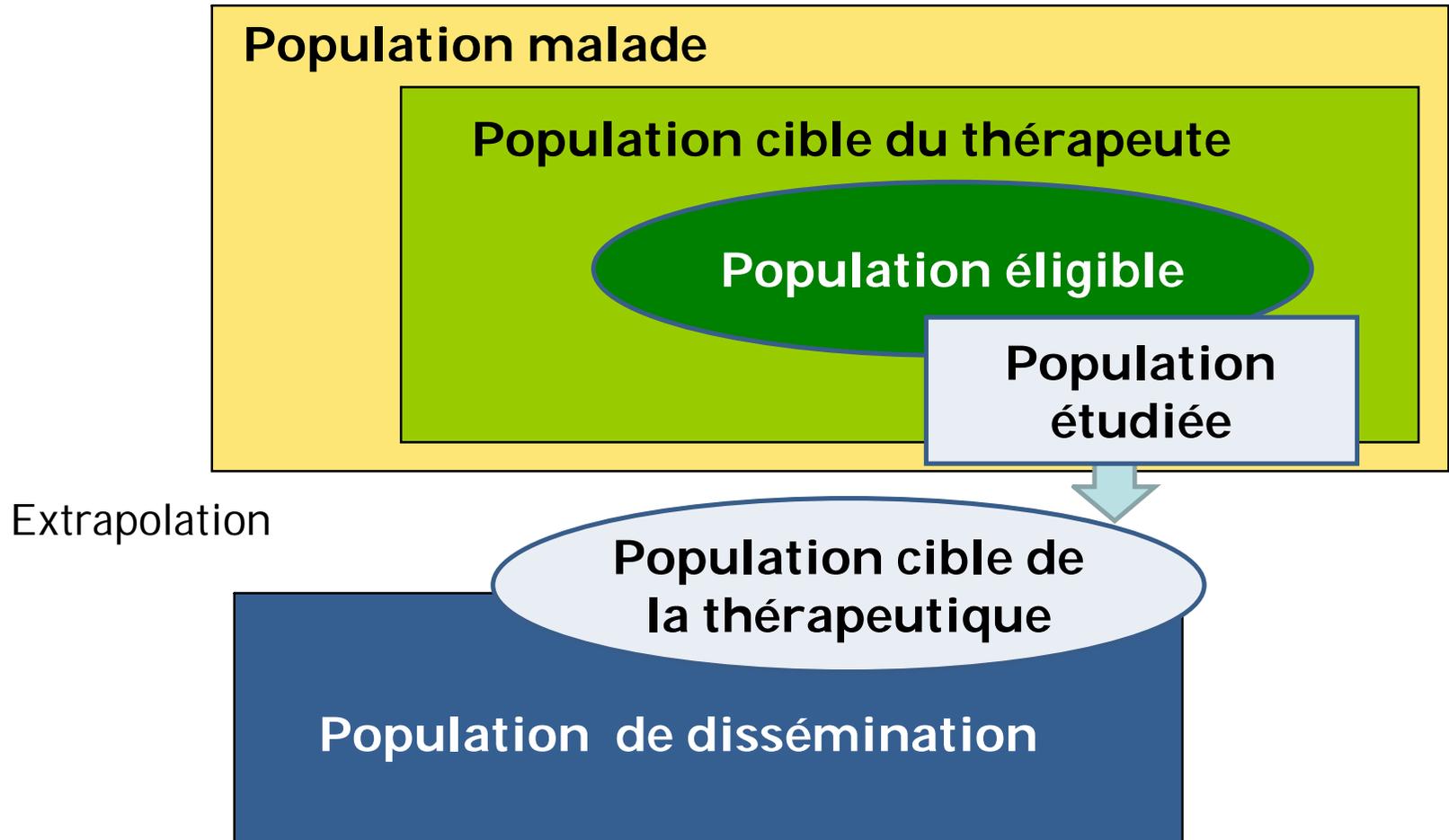
Estimation d'une sous-population pouvant bénéficier plus particulièrement du traitement [...] »

Dossier type: demande de renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables

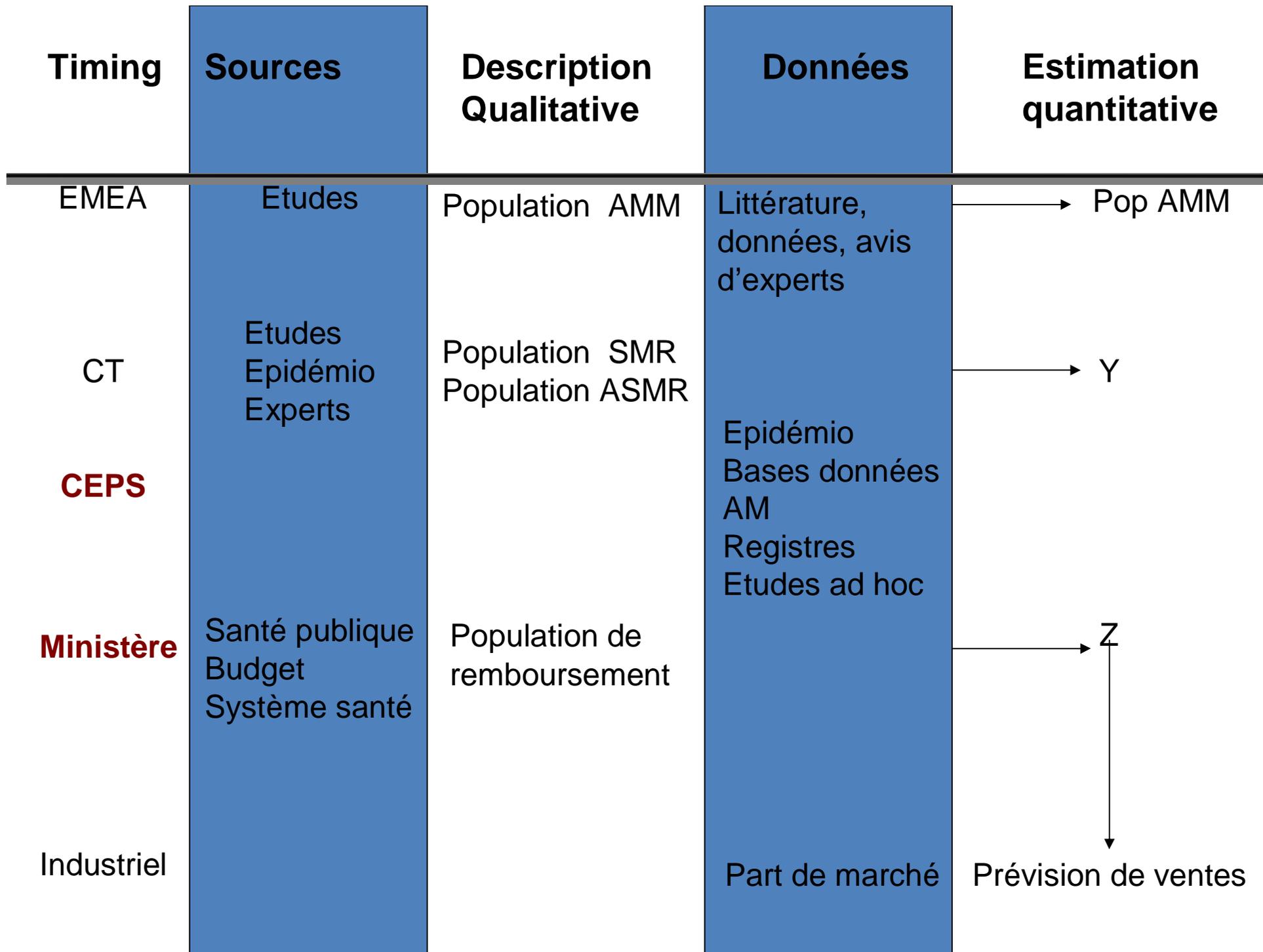
« En cas de nouvelles données :
définir l'ensemble des patients relevant des indications thérapeutiques et susceptibles de tirer un bénéfice du traitement ;
estimer le nombre de patients relevant de chaque indication selon les données épidémiologiques disponibles. »

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412104/depot-de-dossier-de-transparence

Les Populations d'Intérêt



Populations concernées par le développement d'une nouvelle thérapeutique (D'après Boissel et al, 1996)



Définition Population Cible?

- A ce jour: Pas UNE mais DES...
 - AMM, SMR, ASMR, Périmètre remboursable, ...
 - Définies par différents acteurs à différents moment du process
 - Utilisées par différents décideurs pour différents finalités
 - Ne pas amalgamer avec le volume de ventes
 - Ne pas confondre avec la population rejointe
- Pas Une fois pour toute mais peut évoluer au fil des années
 - Evolution des recommandations, des moyens diagnostiques, des conditions de dépistage, des données d'efficacité des stratégies thérapeutiques disponibles, de l'arrivée de médicaments innovants, des extensions d'indication du médicament, du pronostic vital des patients, etc

Etat des lieux

- Environ 85 % des cas population de l'indication = population du SMR = population de l'ASMR (2009) .
- A noter , au moment de la réinscription,
 - la majorité des dossiers sont vus en « Procédures d'inscription simplifiée »
 - La majorité des dossiers examinés en « Procédures d'inscription complète ne comporte pas un paragraphe « population cible »
 - Parmi ceux pour lesquels il y a un paragraphe population cible, la population cible a été réévaluée (à la hausse) dans 4% des cas

Différences entre population de l'AMM et du périmètre de remboursement: exemple H®

Population de l'AMM

« H est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. »

Population du SMR

« La CT considère que le service médical rendu par H est important chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.

Population des avis de la CT publiés pendant la période 01/01/2009 - 31/07/2009

	N	%
Population cible qualifiée comme non estimable	24	19%
Complètement	15	12%
Partiellement (sous-populations)	9	7%
Terme « expert » mentionné	42	33%
Total avis comprenant un paragraphe « population cible »	129	100%

Recours à l'avis d'expert pour estimer les populations cibles des avis de la CT: exemple I ®

« 4.4. Population cible

La prévalence du SLG est estimée à 15 : 100 000¹¹, soit 9 600 cas en France.

La sous-population des patients résistants susceptibles de bénéficier d'un traitement par rufinamide atteindrait selon les **experts** un maximum de 3 000 patients en France. »

Recours à l'avis d'expert pour estimer les populations cibles des avis de la CT: exemple A®

« ...

Sous population 1 a :

Le nombre de diabétiques de type 2 traités par un régime seul est estimé à environ 200 000 patients (Ricordeau 2000, Detournay et coll 2000)

parmi eux 68% n'atteindrait pas l'objectif thérapeutique (HA1c>6,5%)

Le pourcentage de patients ayant une contre indication à la metformine et pouvant recevoir une glitazone est mal connu. On fait l'hypothèse que 10% des patients présenteraient une telle contre indication (**avis d'expert**).

Les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et chez lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison d'une contre indication représenterait donc 13 600 patients.

... »

Analyse des populations cibles des avis de la CT : exemples d'estimations

Médicament	Population cible
N® (sein)	14 000 à 18 000
E®	180 000 à 580 000
E® (enfant)	56 000 à 500 000
R®	Maximum 15 000
T®	900
L®	796 000 (758 000 à 910 000)

Conclusions

- La proportion de dossiers avec des sous-populations d' ASMR et de SMR différentes est limitée;
- Dans tous les cas de figure , la qualité des estimations peut être améliorée;
- Propositions pour améliorer les estimations qualitatives et quantitatives des populations qui ont un impact majeur dans les discussions du remboursement .

Propositions: éclaircir le débat

- Clarifier les définitions !!
Plusieurs options possibles ...
- **NE PLUS PARLER D'UNE POPULATION CIBLE !!!**
- **Population cible de la thérapeutique**
- **Population de l'indication**
- **Population éligible au remboursement**
- **Population à bénéfice particulier**

Proposition : Modifier le dossier –type de la transparence en conséquence .

Propositions: le dialogue

- Améliorer le dialogue entre la HAS, le CEPS , la DSS et la DGS pour mieux partager les objectifs, les attentes et les éléments nécessaires pour la décision.
- Organiser le dialogue entre industriels et la HAS avant le dépôt des dossiers pour discuter des éléments nécessaires pour l'évaluation de la population éligible au remboursement

Propositions: Génération et Partage de l'information

- Soutien aux mesures du Conseil Stratégique des Industries de Santé :
 - Portail commun des ressources en épidémiologie
 - Développement de bases (type GPRD)
 - Favoriser le soutien aux études observationnelles par le crédit impôt recherche
-
- Promouvoir la recherche méthodologique :
 - Modélisation / Création de populations virtuelle de référence
 - Burden of disease
 - Favoriser l'utilisation des bases de données de la CNAM

Propositions: les méthodes d'évaluation

- Méthodologie d'estimation
 - Sources (recherche, référencement)
 - Guidelines, outils statistiques, modélisation
 - Choix de l'estimation
 - Discussion de la précision
 - Expression de l'incertitude
 - Description du raisonnement suivi
- Formaliser le recours à l'avis d'expert
 - Consigne à l'expert (grille d'évaluation)
 - Choix de(s) expert(s) (clinicien/épidémiologiste)
- Modifier le dossier type

Proposition : l'anticipation

- Qui doit anticiper?
 - Laboratoires
 - Institutions
- Pour quels médicaments?
 - Pas pour tous!
 - Médicaments pour lesquels c'est inutile, nécessaire, impossible

↪ **Typologie des médicaments?**

↪ **A faire ...**

Situations nécessitant un plan d'action particulier ..

- Médicaments qui se surajoutent à une stratégie thérapeutique existante ex anti-cancéreux de 2eme ou 3eme ligne
- Manque de données de prévalence ex BPCO , insuffisance cardiaque , Maladies orphelines
- Pathologies dont l'épidémiologie varie rapidement à court terme ex diabète ,risques émergents
- Diagnostic mal défini
- Sous-populations avec un bénéfice-risque hétérogène (ex theranostic)



Dossier type: demande d'inscription ou modification des conditions d'inscription

« Populations à décrire

Définir l'ensemble des patients relevant de l'indication , éligible au remboursement

Décrire ensuite les sous-ensembles de patients tirant un bénéfice particulier de la spécialité, par exemple ceux pour lesquels une ASMR est sollicitée, si elle ne l'est pas pour l'ensemble de la population cible.

Estimation de la population cible relevant de(s) (l')indication(s)

[...]

Estimation d'une sous-population pouvant bénéficier plus particulièrement du traitement [...] »

Identification des cas à problèmes

- Le médicament n'est pas un traitement de 1ère ligne (AMM ou périmètre de remboursement restreint)
- Sous population d'ASMR
- Absence de recommandations
- Diagnostic non standardisé
- Difficulté de projeter la population rejointe dans le cas de nouvelle stratégie de traitement

Recommandations

- Quantification/Caractérisation de la PC
 - Sources de données
- Typologie des médicaments concernés
- Pistes (cf P.Maison)
 - Imposer une section réévaluation de la population cible en réinscription
 - Registre des populations cibles
 - Méthodologie des avis d'experts

Propositions

- Méthodologie d'estimation
 - Sources (recherche, référencement)
 - Guidelines, outils statistiques, modélisation
 - expression de l'estimation
 - expression de l'incertitude
- Méthodologie du recours à l'expert
 - Systématiquement renseigné et pris en compte
 - Consigne à l'expert (grille d'évaluation)
 - Choix de(s) expert(s) (clinicien/épidémiologiste)
- Compléter le dossier de demande (inscription/renouvellement)
 - Préciser l'estimation par sous population
 - Projection
 - Etude (impact, prescription, épidémiologie)
- « Registre » des populations cibles
- Collaboration inter - institutionnelle
- Etude *ad hoc* (population cible, population rejointe, sous population)

Favoriser la production de données descriptives

- HAS comme donneur d'ordre dans les missions d'Inserm
- Inclusion dans le cadre du crédit impôt – recherche
- Développement de bases de données de traitements
- Faciliter l'accès aux données existantes

Recommandations pour la rédaction d'un rapport d'expertise pour la CT

« Votre rapport sera daté et signé et devra traiter des 5 points suivants :

[...]

4 - Population cible

- C'est la population susceptible de recevoir et de tirer un bénéfice du médicament (et non une évaluation des ventes futures), compte tenu des indications de l'A.M.M. et de la place établie du médicament dans la stratégie thérapeutique.
- La population-cible estimée dans le dossier vous semble-t-elle réaliste (définition retenue, choix et pertinence des données épidémiologiques utilisées) ? »

Groupe 1

- Le terme population cible a une signification différente pour les différents acteurs
- La HAS et la CT ont peu de retour sur la manière dont les estimations de populations cibles sont utilisées
- Pour les industriels et la HAS, l'évaluation du SRM et de l'ASMR sont des éléments prioritaires