

## **Séminaire CEMKA**

**L'estimation des populations cibles, méthodes, bilan et enjeux stratégiques**

**6 Février 2014**

**Méthodes, le point de vue de l'épidémiologiste  
Stéphane BOUEE**

# Un peu (très peu) d'épidémiologie

# Définitions

## Incidence

- Nombre de nouveaux cas d'une pathologie, observés pendant une période donnée, donc toujours préciser la période
- Rapporté en nombre de cas ou en % rapporté à la population totale

## Prévalence

- Nombre de personnes atteintes par une maladie (à un temps donné)
- Rapporté en nombre de cas ou en % rapporté à la population totale
- Variantes :
  - Prévalence instantanée si la mesure est effectuée à un temps donné (correspond à la définition ci-dessus)
  - Prévalence sur un délai donné (mois, année,...) : mesure sur toute la période et non plus à un moment précis de la période
    - Exemple : prévalence à 5 ans = nombre de sujets ayant eu un cancer dans les 5 dernières années
  - Prévalence vie-entière : proportion de personnes qui au cours de leur vie seront atteintes par une pathologie donnée

# Définitions

## ■ Incidence

- Concept mieux adapté pour les pathologies aiguës, mais peut tout à fait être utilisé pour les maladies chroniques
- Syndromes grippaux en 2013 : 3 770 000
- Diabète : 178 000 nouveaux cas en 2006

## ■ Prévalence

- Utilisé pour les maladies chroniques
- Mais rien n'empêche de rapporter une prévalence instantanée pour une pathologie aiguë
  - Syndromes grippaux : durée une semaine, prévalence instantanée =  $1/52 * 3770000 = 725\ 000$
  - Dans ce cas, ça n'a pas beaucoup de sens... surtout au vu de la saisonnalité de l'affection
  - Mais dans le cas des cancers, bien que les données soient essentiellement rapportées sous forme d'une incidence (registres), on peut être également intéressé par la prévalence

# Applications au cadre des populations cibles

# Doit on rapporter l'incidence ou la prévalence ?

- Incidence

**Infection des tissus mous – Zinfo®**

Selon les données de la base nationale PMSI-MCO (ATIH 2011), le nombre de séjours hospitaliers pour «Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané - codes CIM-10 : L00 à L08» serait de 106 423 pour l'année 2011, dont un quart environ pourrait être constitué de formes dites compliquées (avis d'expert), soit environ 25 000 patients.

- Prévalence

**Asthme – Asmanex®**

Traitement continu de l'asthme persistant.

Par conséquent, la population des patients de 12 ans et plus ayant un asthme persistant, population cible d'ASMANEX TWISTHALER, serait comprise entre 1,05 et 1,76 millions de patients.

# Doit on rapporter l'incidence ou la prévalence ?

- Incidence et prévalence

## Rectocolite hémorragique – Remicade®

La part d'enfants atteints de RCH résistants au traitement de première ligne est estimée entre 25 et 30% (15% chez l'adulte); de plus 10 à 15% des enfants atteints de RCH vont être diagnostiqués à un stade avancé et nécessiteront un traitement par REMICADE. On peut donc estimer que la population pédiatrique représenterait **38 nouveaux patients par an**.

La prévalence pourrait être approchée à partir des données de prévalence chez l'adulte (63 500 patients), selon les avis de certains experts, la prévalence de la RCH chez l'enfant et l'adolescent représenterait environ 2-4% de celle de l'adulte (soit 1250 à 2 500). Sachant que 30% des RCH sont résistantes au traitement de première ligne, la population cible de REMICADE dans la RCH pédiatrique chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans serait, au maximum, comprise entre **375 et 750 patients**.

## LMC – Glivec®

En France, le taux d'incidence de la L.M.C est d'environ 1 nouveau cas pour 100 000 habitants/an, soit environ **600 nouveaux cas chaque année**.

La médiane de survie globale est de 4 à 6 ans ; le taux de prévalence estimé varie de 0,4 à 0,6 pour 10 000. Il serait de 0,79 d'après les données des registres français du cancer et il serait de 0,88 selon une étude réalisée par la firme.

On peut estimer qu'il y aurait entre **2 400 et 5 200 sujets atteints de LMC**.

# Méthodes de calcul de la population cible

- Définition de la population cible assez floue
- Absence de définition épidémiologique dans les textes réglementaires
- Jurisprudence :
  - è Abord du problème sur la base d'une étude de quelques cas (non exhaustive!)
  - è Typologie selon le contexte de la pathologie et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique

# Méthodes de calcul de la population cible

- Pathologies aiguës
  - C'est le concept d'incidence qui est utilisé, sans (trop) d'ambigüités par rapport à la définition usuelle du terme
  - Exemples

## **Infections urinaires**

Les infections urinaires regroupent un ensemble hétérogène d'infections de l'arbre urinaire ou de ses annexes dont l'épidémiologie n'est pas bien connue.

L'incidence estimée<sup>3</sup> varie de 4 à 6 millions de cas par an en France, la grande majorité étant des cystites. L'incidence est plus élevée chez la femme que chez l'homme.

## **Infections compliquées de la peau et des tissus mous**

Selon les données de la base nationale PMSI-MCO (ATIH 2011), le nombre de séjours hospitaliers pour «Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané - codes CIM-10 : L00 à L08» serait de 106 423 pour l'année 2011, dont un quart environ pourrait être constitué de formes dites compliquées (avis d'expert), soit environ 25 000 patients.

# Méthodes de calcul de la population cible

- Maladies chroniques :
  - Incidence ou prévalence selon le positionnement du nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique
- Plusieurs situations (liste exhaustive?)
  1. Maladie orpheline sans traitement efficace ou traitement plus efficace se substituant à un traitement existant
    - Prévalence = stock de patients qui seront traités dès la mise sur le marché du produit
    - ➔ Il n'y a pas de notion de délai, il s'agit d'un volume instantané de patients calculé sur un instant t (concept de prévalence instantanée)
  2. Evènement évolutif d'une maladie : Patients en situation d'échec (au traitement en cours ou patients naïfs dont la maladie évolue)
    - Incidence : calcul du nombre de patients qui auront cet évènement la première année de commercialisation
  3. Patients sont en situation d'échec permanent -> l'échec est un état et non plus un évènement
    - Prévalence : réservoir de patients qui sont en situation d'échec chronique

# Méthodes de calcul de la population cible

1. Maladie orpheline sans traitement efficace ou traitement plus efficace se substituant à un traitement existant
  - Prévalence = stock de patients qui seront traités dès la mise sur le marché du produit

## Maladie de Gaucher – Cerezyme®

L'utilisation de CERZYME (imiglucérase) est indiquée comme traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuronopathique (type 1) **ou neuronopathique chronique (type 3)** et qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie.

La maladie de Gaucher est une maladie rare, dont la prévalence se situe autour de 1/100 000 dans la population générale.

Le nombre de patients atteints de cette pathologie est d'environ 400 en France.

Le type 3 regroupe environ 5 % des patients,.

Sur ces bases, la population cible de CERZYME dans la maladie de Gaucher de type 3 est de l'ordre de 15 à 20 patients, en France.

# Méthodes de calcul de la population cible

## 2. Evènement évolutif d'une maladie : Patients en situation d'échec au traitement en cours ou patients naïfs

- Incidence : calcul du nombre de patients qui auront cet évènement sur une période de temps définie (année)

### **SIDA**

Selon la base de données FHDH<sup>11</sup>, le pourcentage de patients naïfs débutant un traitement en première ligne était de 5,4% (2144/39819) des patients suivis en 2010. En appliquant ce pourcentage aux 110 000 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2010, on peut estimer à environ 6000 le nombre de patients adultes naïfs débutant une première ligne de traitement en 2010.

on peut estimer à environ 1000 par an le nombre de patients naïfs avec une charge virale < 100 000 copies/ml débutant un traitement de première ligne par efavirenz.

- 1000 par an mais 1000 qui se cumulent d'année en année
- Combien de patients seront traités après 3 ans, 5 ans, 10 ans... ?
  - Beaucoup plus que 1000
  - Mais certains patients vont échapper au traitement, avoir des effets secondaires et donc sortir de la population prévalente
- Impossible de transposer ce chiffre à un volume de ventes après la 1<sup>ère</sup> année
- Nécessité d'un modèle plus complexe et de ne pas se tenir à un horizon temporelle de un an

# Méthodes de calcul de la population cible

## 2. Evènement évolutif d'une maladie : Patients en situation d'échec au traitement en cours ou patients naïfs

- Incidence : calcul du nombre de patients qui auront cet évènement sur une période de temps définie (année)

### ▪ Exemple à partir d'un modèle

#### **DMLA**

L'étude de Korobelnik (2006)<sup>6</sup> a estimé l'incidence annuelle du nombre d'yeux atteints de DMLA traitables en France, grâce à un modèle de Markov spécifiquement développé afin de tenir compte de la mortalité, de la durée de traitement, de l'âge moyen du diagnostic et de la probabilité de l'apparition d'une DMLA dans le second œil.

Les résultats obtenus d'après le modèle, selon le scénario de base, indiquent que le nombre d'yeux traitables pour une DMLA exsudative rétrofovéolaire auraient été compris en 2005, entre 37.000 et 39.000. Le modèle prévoit une augmentation de 2% par an jusqu'en 2025.

Sur ces bases et en tenant compte des données démographiques françaises en 2012, le nombre d'yeux traitables pour une DMLA exsudative rétrofovéolaire peut être estimé en 2012 entre 41.700 et 44.800.

- 41 700 en 2012 et après ?
- Là non plus on ne peut rien en tirer en terme de volume après la première année de commercialisation

# Méthodes de calcul de la population cible

## 3. Echec permanent : L'échec est un état

- Prévalence : on est de nouveau dans le concept du réservoir de patients qui sont en situation d'échec chronique

### **Anti-diabétique oral**

➤ Population de l'indication en bithérapie en association avec la metformine chez les patients insuffisamment contrôlés par metformine seule

Le nombre de patients traités par metformine seule peut être estimé à 557 000 sur la base des 83.2 % des patients diabétiques traités par ADO seuls sans insuline dont 24% sont traités par metformine seule.

Le nombre de patients ayant une HbA1c > 6.5% est estimé à 45% selon les dernières données d'ENTRED.

Ainsi les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et par un traitement correctement mené par la metformine représenteraient 250 000 personnes.

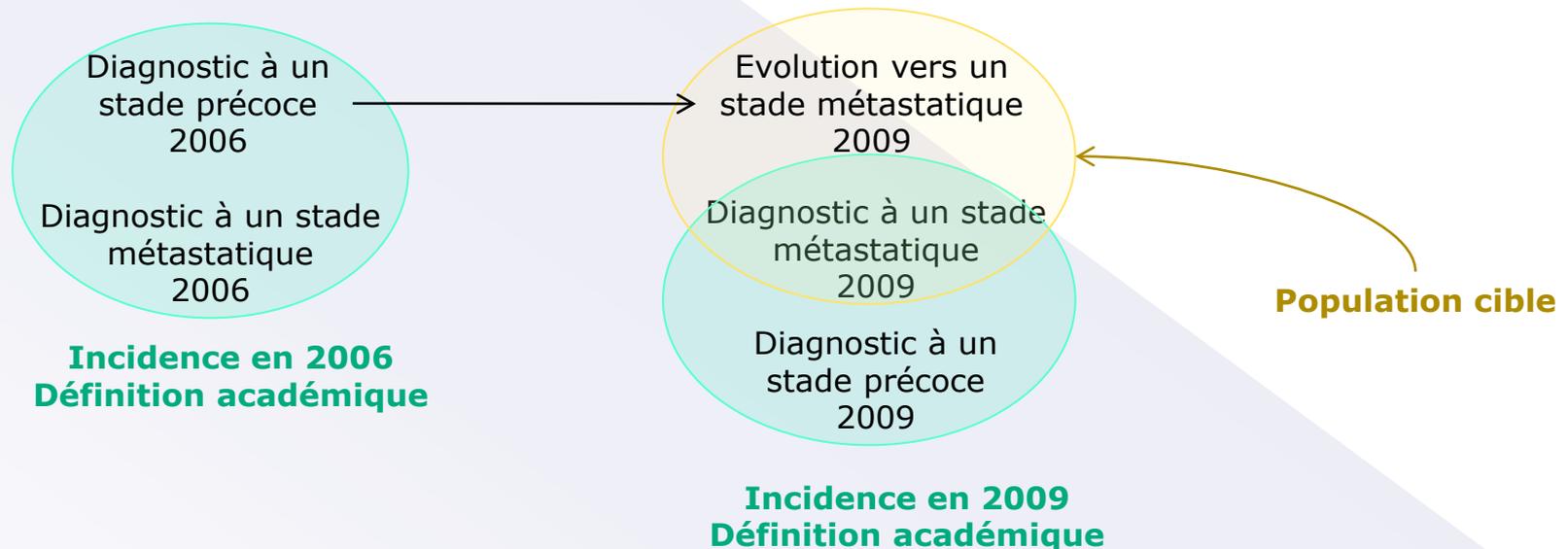
### **Insuffisance cardiaque**

Ainsi, le nombre de patients insuffisants cardiaques chroniques avec une dysfonction systolique, en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm peut être estimé entre 180 000 et 280 000.

# Le domaine de la cancérologie

# En cancérologie

- Les termes peuvent prêter à confusion
  - En cancérologie, l'incidence est comprise comme le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année
  - Le concept d'incidence peut s'appliquer au nombre de cas de cancers évoluant vers une forme évoluée (concept de l'échec-événement), quelle que soit l'antériorité du diagnostic, à différencier du cas précédent



# En cancérologie

- Maladie chronique -> calcul d'une incidence ou d'une prévalence selon le positionnement du produit dans la stratégie thérapeutique
  1. Traitement innovant et potentiellement prescrit à l'ensemble des patients
    - Prévalence
  2. Traitement indiqué en échec d'une ligne précédente en 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ligne, etc... ou pour un stade évolutif spécifique (survenue de métastases)
    - Concept de l'échec « évènement » : calcul d'une incidence

# En cancérologie

## 1. Traitement innovant et potentiellement prescrit à l'ensemble des patients

### **Glivec – LMC**

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : **« le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention. »**

le taux de prévalence estimé varie de 0,4 à 0,6 pour 10 000. Il serait de 0,79 d'après les données des registres français du cancer et il serait de 0,88 selon une étude réalisée par la firme. On peut estimer qu'il y aurait entre 2 400 et 5 200 sujets atteints de LMC.

# En cancérologie

2. Traitement indiqué en échec d'une ligne précédente en 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ligne, etc... ou pour un stade évolutif spécifique (survenue de métastases)
  - Concept de l'échec « événement » : calcul d'une incidence

## **Zytiga – Cancer de la prostate**

La population cible de ZYTIGA est représentée par les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Sur ces bases, la population cible de ZYTIGA dans sa nouvelle indication est estimée à 7 200 patients par an.

## **Perjeta – Cancer du sein**

La population cible de PERJETA pourrait être estimée à environ 2 000 patientes par an, dont 750 patientes diagnostiquées d'emblée au stade métastatique et 1 250 patientes ayant récidivé après un traitement adjuvant (récidive métastatique ou récidive locale non résécable).

# Une étude de cas en cancérologie

# Etude de cas en cancérologie

- Leucémie myéloïde chronique

- Glivec en 2002

- Modèle de survie exponentiel :

$$N_{\text{survivants}} = N_{i_{\text{initiale}}}^{-\lambda * \text{années}}$$

- $\lambda = \ln(2)/\text{survie médiane}$
- Survie médiane = 5 ans avant 2002
- $\lambda = 0,14$

## Survie brute et nette (%) à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction du sexe

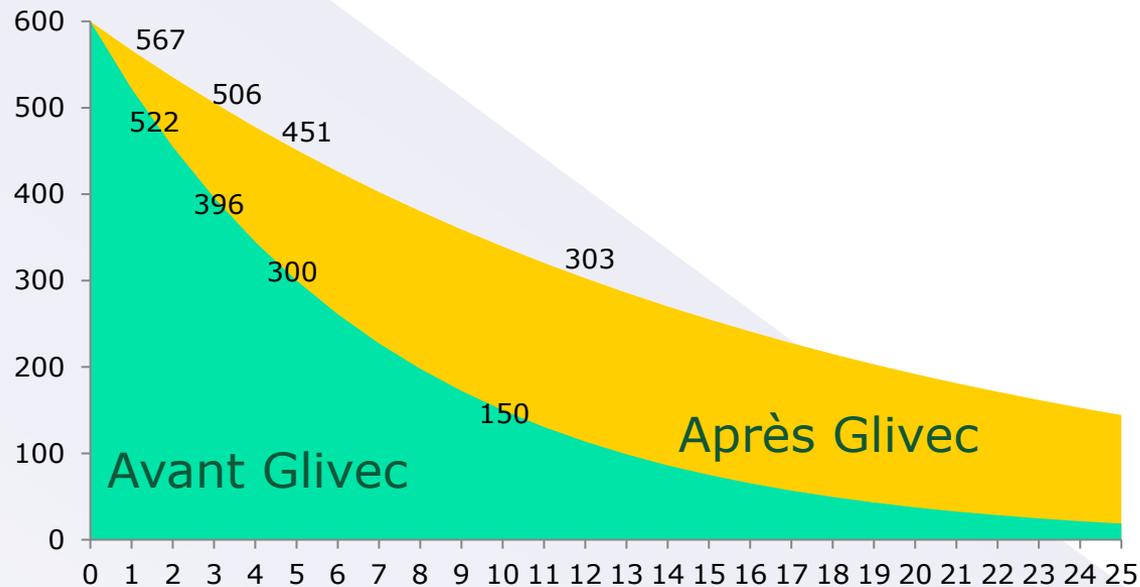
	1 an		3 ans		5 ans		10 ans	
	brute	nette	brute	nette	brute	nette	brute	nette
Homme	81 [78-84]	84 [81-87]	62 [58-65]	66 [62-70]	49 [46-53]	54 [50-59]	30 [26-34]	35 [29-41]
Femme	88 [85-91]	91 [88-93]	66 [62-70]	69 [65-74]	57 [53-62]	61 [56-67]	34 [29-40]	38 [32-45]
Tous	84 [82-86]	87 [84-89]	63 [61-66]	67 [64-70]	52 [50-55]	57 [54-61]	31 [28-35]	36 [32-41]

- Modèle : 87% 66% 50% 25%

# Etude de cas en cancérologie

- survie médiane après 2002 : 12 ans
- $\lambda = \ln(2)/\text{survie médiane} = 0,057$

$$N_{\text{survivants}} = N_{i_{\text{initiale}}}^{-\lambda * \text{années}}$$



Fonction exponentiel

$\exp(-\lambda * \text{années})$

Survie moyenne

$= 1/\lambda$

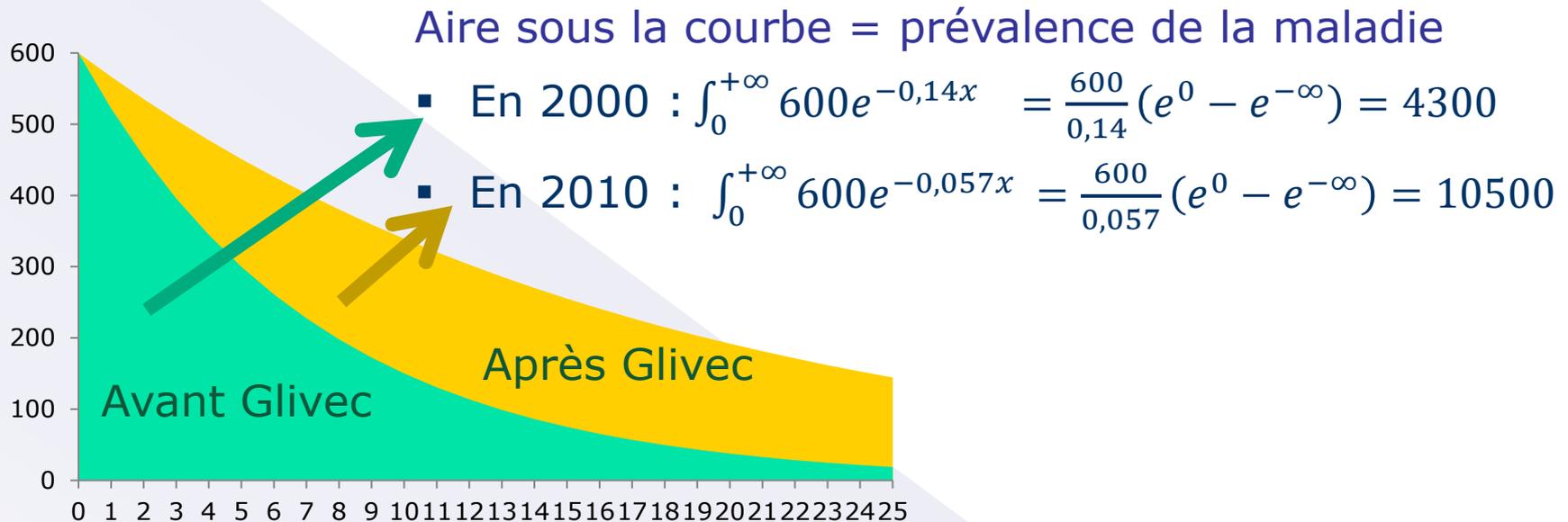
$= 7$  ans avant et  $18$  ans après Glivec

Survie médiane

$= \ln(2)/\lambda$

$= 5$  ans avant et  $12$  ans après Glivec

# Etude de cas en cancérologie



## Quel chiffre choisir ?

### 4.4. Population cible

En France, le taux d'incidence de la L.M.C est d'environ 1 nouveau cas pour 100 000 habitants/an, soit environ 600 nouveaux cas chaque année.

La médiane de survie globale est de 4 à 6 ans ; le taux de prévalence estimé varie de 0,4 à 0,6 pour 10 000. Il serait de 0,79 d'après les données des registres français du cancer et il serait de 0,88 selon une étude réalisée par la firme.

On peut estimer qu'il y aurait entre 2 400 et 5 200 sujets atteints de LMC.

# CONCLUSION

# CONCLUSION - 1

- Définir la population cible en terme d'incidence ou de prévalence selon
  - L'histoire naturelle de la maladie
  - La place du produit dans la prise en charge thérapeutique
  - L'horizon temporelle (pour la prévalence) : différent selon les cas de figure
    - Première année ou cumulatif ?
    - Avant / après commercialisation du produit ?
- Une ou plusieurs population cible ?
  - Fournir les éléments qui permettront de faire des calculs de volumes
  - Certains avis de CT rapportent 2 chiffres: incidence et prévalence

# CONCLUSION - 2

- Réfléchir à ce que l'on veut faire avec les chiffres -> objectif du calcul réalisé
  - Expliquer la finalité des estimations produites : estimer un volume maximum ?
  - De quel volume parle t'on ?
    - Nombre de boites ?
      - Plus simple à obtenir à partir des panels
      - Plus compliqué à calculer à partir d'une population cible -> notion de durée du traitement
    - Nombre de sujets traités ?
      - Nécessité de disposer de panels rapportant cette information
  - Comment ce volume est il calculé ?
    - Adopter une définition de la population cible qui permette d'estimer ce volume sans refaire tout les calculs...

**Si l'on attend une réponse pertinente de la part d'un épidémiologiste il faut lui poser une question précise**

# MERCI DE VOTRE ATTENTION

