



PROTOCOLE MÉDICO-ÉCONOMIQUE FORFAIT INNOVATION

Pr Robert Launois

Elise Cabout, MSc

Jean-Baptiste Trouiller, Pharm D

Août 2018

PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ

REES France, est un bureau d'études spécialisé dans l'évaluation des technologies et des actions de santé. Il regroupe des évaluateurs professionnels : économistes, biostatisticiens, informaticiens et économètres. Son objectif est d'intensifier les liaisons entre la recherche universitaire et les professionnels de santé en mettant à la disposition des différents acteurs, des techniques d'analyse et de suivi innovantes.

Son domaine d'activité privilégié : la recherche de l'efficacité comparative clinique, humaine et économique des modes de prises en charge et des traitements en pratique médicale quotidienne.

- ❖ Enquêtes observationnelles et études quasi expérimentales
- ❖ Logiciel interactif d'impact budgétaire Excel
- ❖ Comparabilité des groupes et analyses multivariées
- ❖ Appariement selon le score de propension
- ❖ Comparaisons indirectes – méta-analyses multitraitements
- ❖ Modèle coût efficacité et analyse de sensibilité probabiliste
- ❖ Modèle d'impact budgétaire multicohorte
- ❖ Bootstrap sur les données individuelles
- ❖ Cahier d'observations électronique – Évaluation des réseaux
- ❖ Qualité de vie et enquête de satisfaction
- ❖ Estimation de la disposition à payer par la méthode des choix discrets

REES a publié plus de 250 articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de cent études évaluatives en appliquant ces techniques.

RÉCENTES PUBLICATIONS

- Launois R., Trouiller JB., Cabout E. « Comment mesurer l'efficacité en vie réelle ? ». Ann Pharm Fr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2018.07.003> (disponible en pré-publication)
- Cabout E., Kabeshova A., Launois R., Houeto JL. « Évaluation médico-économique de l'infusion continue introduodénale d'une forme gélifiée de levodopa dans le traitement des formes avancées et sévères de la maladie de Parkinson ». 2018
- Cabout E., Kabeshova A., Launois R., Houeto JL. « Cost-effectiveness evaluation of the intra-duodenal continuous levodopa infusion in advanced and severe Parkinson's disease ». 2018
- Trouiller JB., Cabout E., Launois R. « Evaluation of the recommendations compliance on the diabetic nephropathy management in France: the ND-CRIS cohort (2012-2017) ». 2018
- Cabout E., Kabeshova A., Le Teurnier Y., Launois R. « Mapping the SF-36 to EQ-5D-3L in randomized trial: the EMOCAR study (May 2011 – April 2016) ». 2018
- Launois R., Ezzedine K., Cabout E., Reguai Z., Merrhand S., Heas S., Seneschal J., Misery L., Taieb C. « Importance of the out-of-pocket cost for atopic dermatitis affected adults ». 2018
- Cabout E., Launois R. « Analysis of the analytical and methodological framework of the health economic evaluation assessments delivered in France ». 2018
- Kabeshova A., Cabout E., Launois R. « Intérêt du recours aux techniques de mapping pour évaluer la qualité de vie dans le cadre d'un essai randomisé ». 2017
- Cabout E., Kabeshova A., Launois R. « Economic evaluation of cerebral oxymetry monitoring in carotid endarterectomy: the EMOCAR randomized controlled trial (May 2011 - April 2016) ». 2017
- Ben Hariz S., Kabeshova A., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. « Analyse coût-résultats de la rifaximine- α dans la prévention des récives d'encéphalopathie hépatique en France ». Journal de gestion et d'économie médicale 2016.
- Kabeshova A., Ben Hariz S., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. «Cost-effectiveness analysis of rifaximin- α administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France». Therapeutic Advances in Gastroenterology 2016. Sous presse
- Le Moine JG, Fiestas-Navarrete L, Katumba K, Launois R. «Psychometric Validation of the 14 items ChronIc Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-14): Confirmatory Factor Analysis». Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Feb;51(2):268-74
- Launois R. «Health-related quality of life scales specific for chronic venous disorders of the lower limbs » Journal of Vascular Surgery Avril 2015 - 219-227
- Launois R., Salah G., Fiestas Navarrete L., Le Moine JG, Ethgen O. « Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament ». Revue Française des Affaires Sociales n°4-2014
- Ghabri S., Launois R. « Évaluation quasi-expérimentale des interventions médicales : méthode des variables instrumentales ». Journal de Gestion et d'Economie Médicale 2014, Vol.32, n°5-6, 371-388
- Launois R., Le Moine J-G., Uzzan B. et al. « Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening ». European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2014
- Launois R., Fiestas Navarrete L., Ethgen O., Le Moine JG. and Gatsinga R. « Health economic value of an innovation: delimiting the scope and framework of future market entry agreements ». Journal of Market Access & Health Policy 2014, 2: 24988.
- Launois R. «A quality of life tool kit in chronic venous disorders». Phlebology 2014; 21 (3):152-160.

SOMMAIRE

1	<u>ELEMENTS DE CADRAGE</u>	6
1.1	NOTION DE MARQUEUR PRÉDICTIF	6
1.2	NOTION DE TEST « COMPAGNON »	6
1.3	NOTION DE THÉRAPIE « CIBLÉE »	6
2	<u>INTÉRÊT DE LA TECHNOLOGIE</u>	6
2.1	VALIDITÉ ANALYTIQUE	7
2.2	VALIDITÉ CLINIQUE	7
2.3	UTILITÉ CLINIQUE	7
3	<u>PROTOCOLE MÉDICO-ÉCONOMIQUE</u>	7
3.1	SCHÉMA D'ÉTUDE	7
3.2	POINT DE VUE RETENU	8
3.3	RESSOURCES CONSOMMÉES	9
3.4	VALORISATION DES RESSOURCES MÉDICALES	10
3.5	UTILITÉ COLLECTIVE	10
3.6	RAPPORT COÛT UTILITE COLLECTIVE	11
4	<u>RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNÉES DE L'ÉTUDE</u>	12
4.1	INTÉRÊT DU RECUEIL INTERNET	12
4.2	CRF INFORMATIQUE	12
4.3	DATA MANAGEMENT	13
4.4	CODAGE DES DONNÉES	13
4.5	TRAITEMENT DES DONNÉES	13
5	<u>PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE</u>	14
5.1	GESTION DES VALEURS MANQUANTES	14
5.2	STRUCTURE HIÉRARCHIQUE DES DONNÉES : PRISE EN COMPTE DE L'EFFET CENTRE	14
5.3	GESTION DES DONNÉES FORTEMENT ASYMÉTRIQUES : EXEMPLE DES COÛTS	14
5.4	PRISE EN COMPTE DE L'INCERTITUDE POUR LE CALCUL DU RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ	15
6	<u>PRÉSENTATION DES RÉSULTATS</u>	15
6.1	RATIO DIFFÉRENTIEL COÛT EFFICACITÉ (RDCE)	16
6.2	EFFICIENCE DU PROCESSUS DE PRODUCTION (EPP)	16
6.3	EFFICIENCE CONTRIBUTIVE À L'AMÉLIORATION DE L'ÉTAT DE SANTÉ DE LA POPULATION (BNS)	17
6.4	TRACÉ DE LA COURBE D'ACCEPTABILITÉ SOCIALE (CAS)	17
7	<u>ANALYSE DE SENSIBILITÉ</u>	18

7.1	ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE	18
7.2	ANALYSE DE SENSIBILITÉ PROBABILISTE	18
8	<u>MODÈLE D'IMPACT BUDGÉTAIRE</u>	19
8.1	HYPOTHÈSES DE TRAVAIL PROPOSÉES	19
8.2	ANALYSES DE SENSIBILITÉ :	20
8.3	PRÉSENTATION DES RÉSULTATS	20
9	<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	20

1 Éléments de cadrage

1.1 Notion de marqueur prédictif

Un marqueur prédictif émet un signal qui permet d'identifier ex ante les patients qui sont susceptibles de répondre au traitement et de les distinguer de ceux qui n'en retireront aucun bénéfice (Haute Autorité de santé, 2014). Pour qu'un marqueur soit prédictif, il doit remplir deux conditions :

1. Il est nécessaire qu'il joue un rôle modificateur quant à l'effet du traitement, c'est-à-dire qu'il est possible de prédire en fonction de sa valeur quel sera l'effet d'un traitement sur un critère de jugement donné (interaction marqueur/traitement)
2. Il convient que la sélection des patients à traiter obtenue grâce à leur repérage par un marqueur prédictif ait démontré à la fois son utilité clinique chez les patients dont le marqueur est positif et son inutilité chez les patients dont les résultats négatifs pour lesquels l'administration du traitement serait sans intérêt.

1.2 Notion de test « compagnon »

Un test compagnon est un test qui permet de prédire parmi les patients qui ont été diagnostiqués au titre d'une maladie donnée, les seuls patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice sur la base des réponses positives ou négatives au test qui a été prescrit. Pour cette raison, il est dit « compagnon » à l'utilisation du traitement.

L'évaluation du dispositif ne peut reposer logiquement que sur une évaluation conjointe du test et du traitement avec un double objectif : montrer que le traitement n'est efficace que chez les patients dont le test est (+) et que le test compagnon permet d'améliorer la prise de décision thérapeutique, contribuant ainsi à une évolution clinique favorable des patients.

1.3 Notion de thérapie « ciblée »

La démarche clinique qui s'appuie sur les marqueurs prédictifs est qualifiée de médecine personnalisée, médecine stratifiée ou médecine de précision.

On appelle thérapie ciblée, une thérapie qui ne produit ses seuls effets que chez les patients qui ont été préalablement identifiés par un test compagnon.

En pratique, le caractère ciblé d'un traitement peut se manifester que dans deux situations :

1. Lorsque le ciblage a été recherché par le développeur au moment même de la conception du traitement : on parle alors de ciblage « par construction » ;
2. Lorsque le ciblage est recherché dans le cadre d'une étude rétro / prospective après la mise en place d'une recherche exploratoire sur une population de patients non sélectionnés par un marqueur, suivie par un essai prospectif ou le test compagnon est mis en oeuvre.

2 Intérêt de la technologie

L'évaluation d'un test prédictif comporte trois niveaux : l'évaluation de la validité analytique, de la validité clinique et de l'utilité clinique du test (Deverka et al., 2013).

2.1 Validité analytique

La validité analytique est l'aptitude du test prédictif à réaliser la mesure d'intérêt avec exactitude et fiabilité. Cette validité inclut la sensibilité et la spécificité analytiques, la reproductibilité, la robustesse et la satisfaction des contrôles de qualité. En d'autres termes : le test mesure-t-il bien ce qu'il est censé mesurer et de façon correcte ?

2.2 Validité clinique

La validité clinique est l'aptitude d'un test prédictif à identifier avec précision et fiabilité le phénotype clinique d'intérêt. Elle inclut la sensibilité et la spécificité cliniques, ainsi que les valeurs prédictives positive et négative du test. Ces paramètres peuvent être réunis sous l'appellation de « performances pronostiques » du test. En d'autres termes : y-a-t-il une relation, et laquelle, entre les résultats du test et le phénotype d'intérêt ?

2.3 Utilité clinique

L'utilité clinique est l'aptitude d'un test prédictif à améliorer le devenir clinique des patients en événements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de décision de traitement et en corollaire de stratégie thérapeutique. Valider le caractère prédictif d'un marqueur équivaut à démontrer l'utilité clinique de son test prédictif.

L'étude de la validité analytique et de la validité clinique sont des notions génériques pour les tests prédictifs, qu'un marqueur soit ou non impliqué. La démonstration de l'utilité clinique est un élément indispensable dans le domaine des tests compagnons. Elle est indispensable parce qu'elle atteste de la valeur ajoutée apportée par le test évalué en comparaison à un test prédictif permettant uniquement de sélectionner une sous-population par l'identification d'un marqueur. Le concept même de test compagnon intègre que son utilité clinique soit démontrée puisqu'il doit permettre de ne pas traiter inutilement des patients chez lesquels le traitement serait inefficace, et à l'inverse de ne pas entraîner de perte de chance par l'identification d'un marqueur non ou peu prédictif en excluant des patients d'un traitement que leur apporterait en réalité un bénéfice.

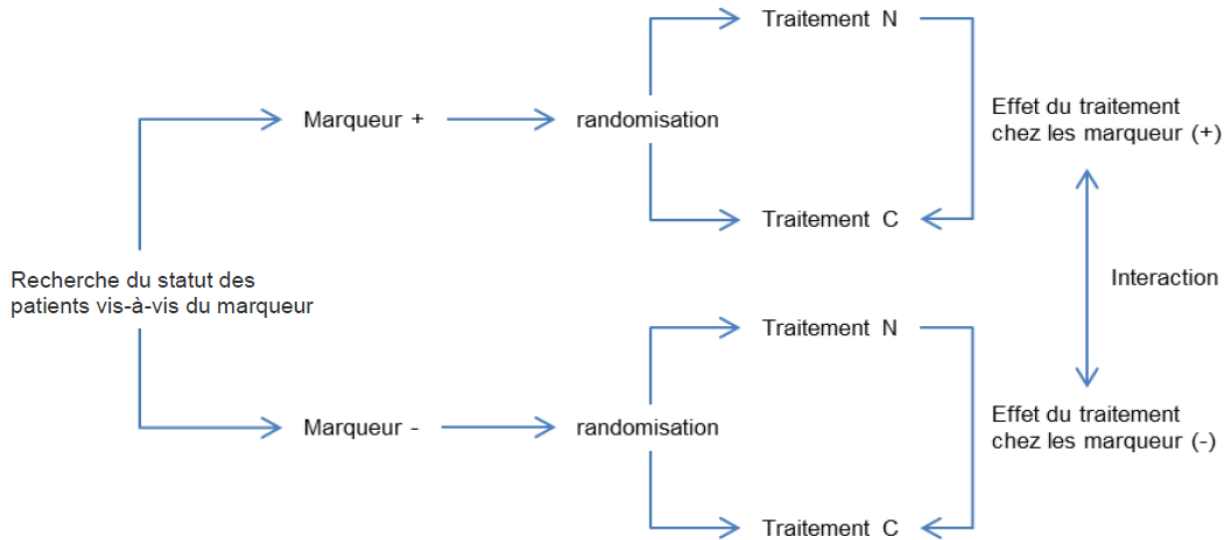
3 Protocole médico-économique

3.1 Schéma d'étude

L'utilité clinique d'un test prédictif doit être évaluée à l'aide d'essais contrôlés randomisés qui évaluent de manière adéquate l'efficacité de la décision clinique par rapport à un contrôle approprié pour les patients marqueurs positifs ou négatifs.

Le schéma d'étude appelé « schéma d'étude stratifiée en fonction du statut de la réponse au test » permet de déterminer de façon concomitante l'effet du traitement chez les patients marqueurs (+) et les marqueurs (-), ce qui permet de mettre à jour les relations existantes entre le statut du marqueur et les effets du traitement d'ou le nom qui a été retenu par la HAS pour le qualifier : « schéma interaction marqueur/traitement ». Ce schéma est le seul à pouvoir démontrer conjointement les trois conditions permettant la démonstration de l'utilité clinique d'un test prédictif identifiant un marqueur prédictif (Deverka et al., 2013; Haute Autorité de santé, 2014; Marty et al., 2013; Simon, 2008).

Ce schéma comprend une double randomisation, une dans chaque sous-population identifiée par le statut positif ou négatif du marqueur, ce qui permet alors de comparer le nouveau traitement N à un comparateur C aussi bien chez les marqueurs (+) que chez les marqueurs (-). Deux estimations de l'effet de N versus C sont produites, chez les marqueurs (+) et (-). Leur comparaison permet la recherche d'une différence statistiquement significative signant le cas échéant l'existence d'une interaction marqueur/traitement.



Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires pour une étude médico-économique provient de la formule de Glick (Glick, 2011). Elle est basée sur la différence de coût et d'efficacité envisagée pour un certain seuil de propension à payer (WTP).

$$n = \frac{2 * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [sd_C^2 + (WTP * sd_E)^2 - (2 * WTP * \rho * sd_C * sd_E)]}{[(WTP * \Delta E) * \Delta C]^2}$$

avec,

- α le risque d'erreur
- β la puissance
- ΔE la différence attendue d'efficacité
- ΔC la différence attendue de coût
- WTP la propension à payer
- sd_E l'écart type de l'efficacité
- sd_C l'écart type des coûts
- ρ l'indice de corrélation entre ΔE et ΔC

L'efficacité est exprimée en termes d'années de vie gagnées.

3.2 Point de vue retenu

Le cadrage des coûts à prendre en compte dans toute évaluation économique doit correspondre aux préoccupations budgétaires des décideurs auxquels elle est destinée. Quatre types d'interlocuteurs sont *a priori* identifiables :

- les producteurs de biens et de soins médicaux (en premier lieu les hôpitaux, mais aussi les médecins de ville),

- les acheteurs en charge du financement des dépenses reconnues et remboursées (caisses d'assurance maladie),
- les régulateurs du système de soins qui surveillent l'évolution de la consommation de biens
- les services médicaux (la DSS) et la collectivité appréhendée en tant qu'entité politique constituée.

Il est généralement admis que la perspective sociétale doit être privilégiée puisqu'elle transcende les barrières budgétaires, tout en mettant en évidence les délestages de responsabilité qui peuvent se produire au détriment des familles que ce soit par l'élévation des tickets modérateurs de droit ou de fait ou par l'accroissement des charges de garde ou de soins des aidants familiaux. Trois champs sont analysables dans cette optique. Le premier se limite à l'évaluation des consommations du secteur sanitaire au sens où l'entendent les Comptes de la Santé. Les ressources prises en compte dans la valorisation correspondent alors aux postes de la consommation de soins et de biens médicaux – tickets modérateurs inclus – qui constituent l'essentiel de la consommation médicale finale. Le second plus extensif prend en compte les coûts médico-sociaux laissés à la charge des familles parfois qualifiés de coûts non médicaux directs. La définition la plus large du coût de la santé pour la collectivité intègre la valeur des pertes de production pour l'économie générale dues à la morbidité lorsque celle-ci s'accompagne d'une sortie provisoire ou définitive du monde du travail (ces coûts étaient autrefois appelés coûts indirects). **Nous choisirons de limiter le périmètre de notre analyse à la deuxième définition : les coûts sociétaux recensés se limiteront au seul décompte des coûts médicaux et non médicaux directs à l'exclusion des pertes de production, dans la mesure où il s'agit d'une population âgée, non active.**

Le périmètre retenu est donc plus large que celui défini par les dépenses reconnues et remboursées par l'assurance maladie puisqu'il intègre les restes à charge ; mais en même temps il est plus étroit qu'il aurait pu l'être si l'ensemble des prestations en nature ou en espèce de l'assurance maladie avaient été prises en compte. Les coûts indirects : pertes de productivité liées à l'absentéisme, au renouvellement du personnel ainsi que la perte de revenu imputable à un décès prématuré en seront exclus, comme ils doivent l'être quand on se place dans une perspective système de soins.

3.3 Ressources consommées

Seront incluses dans l'analyse les variables suivantes (Launois, 2015):

- Hospitalisations

Les venues à l'hôpital associées aux chimiothérapies de première ligne après utilisation du biomarqueur, les séjours associés aux traitements standards et les réadmissions hospitalières dues aux complications liées à l'une ou l'autre de ces prises en charge feront l'objet d'un décompte systématique dans le cadre de la comparaison directe des événements morbides de chaque option thérapeutique.

- Prescriptions médicamenteuses

Afin d'alléger le cahier d'observation, seules les prescriptions médicamenteuses liées à l'utilisation d'un des deux protocoles étudiés seront recueillies.

- Actes paracliniques :

- les différents actes radiologiques (radiographie, tomographie haute résolution),
- les différents actes d'exploration fonctionnelle (échographie, ECG)

- Consultations et actes paramédicaux :

- les consultations et les visites à domicile considérées comme urgentes (jours fériés, visites de nuit...), du médecin traitant,
- les consultations chez les spécialistes de ville,
- les consultations hospitalières : consultations programmées et consultations aux urgences,
- les actes de kinésithérapie,
- les actes infirmiers

- les actes paracliniques (les différents actes biologiques, les différents actes radiologiques, les différents actes d'exploration fonctionnelle)
- les transports sanitaires
- les aides à domicile

Toutes ces consommations seront colligées dans un cahier patient, et récupérées au bout de 365 jours par l'investigateur, qui le complétera si besoin.

3.4 Valorisation des ressources médicales

A l'hôpital, la valorisation des ressources consommées sera réalisée sur la base des données médico-économiques du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Chaque séjour hospitalier en court séjour sera classé via la CIM 10 dans un groupe homogène de séjour (GHS) selon les règles du PMSI T2A, en prenant en compte le diagnostic principal, les diagnostics associés et reliés (comorbidité), l'âge et les actes classants. Pour l'ambulatoire, les consultations médicales, les actes paramédicaux seront valorisés sur la base des cotations de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) dite « résiduelle » pour les soins non repris dans la CCAM. Les actes biologiques seront valorisés sur la base de la cotation de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). Les actes de radiologie et d'exploration fonctionnelle seront valorisés sur la base de la dernière version de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) lorsqu'il s'agira d'actes techniques. Les actes des auxiliaires paramédicaux seront valorisés à partir de la valeur de la lettre clé affectée à leur profession pondérée par le coefficient correspondant à la technicité

3.5 Utilité collective

Nous avons besoin d'une mesure commune pour comparer les effets des choix les plus en amont du système de santé ; ceux qui portent sur des techniques et des équipements utilisables par des populations. Le critère de jugement principal retenu par l'étude clinique ne permet pas de répondre à cette problématique. L'estimation du coût par mois de survie sans progression n'éclaire en rien le débat démocratique puisqu'il n'est rapportable à aucun étalon de mesure à l'aune duquel il pourrait juger. Pour disposer d'un critère au regard duquel l'impact du traitement ou les mérites respectifs de deux traitements alternatifs peuvent être comparés, **le résultat obtenu est évalué au regard du bénéfice qu'en retire le malade dans sa vie de tous les jours**, ce qui est en réalité le critère ultime en fonction duquel il fait ses choix. C'est le principe des études de qualité de vie. Nous proposons de le mettre en œuvre en intégrant l'EQ-5D dans le protocole de l'étude.

L'EQ-5D comporte 5 dimensions intégrant 3 niveaux de sévérité (pas de problème, problème modéré, incapacité) (Chevalier, 2010). Les 5 dimensions sont les suivantes : *Mobilité*, *Soins personnels*, *Activités usuelles* regroupant le travail, les études, les travaux ménagers et les activités sociales, *Douleur/Inconfort et Anxiété/Dépression*. Les états de santé disponibles provenant de la combinaison des différents niveaux des différentes dimensions sont au nombre de 243. Si on rajoute les états "Mort" et "Inconscient" qui ne font pas partie des combinaisons disponibles, mais dont la description complète les états de santé indispensables pour décrire correctement l'état de santé d'une population, le nombre total d'états de santé décrits par le système EuroQol est de 245. Pour la facilité de dénomination, les états de santé sont notés sous la forme d'un numéro à 5 chiffres : par exemple l'état 12223 est le suivant :

1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
3. Je suis extrêmement anxieux (se), ou déprimé(e)

On demandera à chaque patient de :

1. Situer son état de santé par rapport aux dimensions et niveaux d'atteinte de l'EuroQol en mettant une croix au niveau duquel le sujet situe son état actuel pour chaque dimension.
2. Situer globalement son état de santé sur une Echelle Visuelle Analogique allant de 100 (l'état 11111 : aucun problème dans aucune des dimensions) à 0 (la mort). Cette étape permettra de définir le score global correspondant à l'état de santé du sujet.

La méthode que nous proposons permet d'exploiter les propriétés métrologiques de chacun des deux outils, l'approche utilité-préférence de l'EQ-5D offre un instrument de mesure cardinale utilisable pour calculer les ratios coûts-efficacité. Elle permet de disposer d'une **mesure exhaustive combinant en un score unique**, à la fois les symptômes de la maladie, ses diverses répercussions physiques, sensorielles, socioémotionnelles, cognitives et les effets indésirables du traitement. Elle permet de calculer une **espérance de vie pondérée en fonction de la qualité de vie**, ce qui n'est pas le cas des profils qui se contentent d'étudier le retentissement multiforme de la maladie de façon intemporelle. **Le rapprochement des résultats et des coûts est possible, dans la mesure où ces deux paramètres ont une dimension cardinale faible.**

3.6 *Rapport coût utilité collective*

Le recueil de données permettra de disposer de couples de données (efficacité, coût) pour chaque patient. À partir de ces observations, il est possible de construire un modèle entièrement stochastique permettant l'inférence sur le **rapport coût-utilité différentiel des deux modes de prise en charge avec ou sans utiliser le biomarqueur**. Les deux stratégies seront représentées sur un graphique à 4 cadrans en portant pour chacun d'eux, en abscisse la quantité d'effet qu'il produit c'est-à-dire son efficacité et en ordonnée le montant des dépenses associées à sa mise en œuvre (Fenwick, 2014; Gray et al., 2010). Les deux modes de prise en charge étant mutuellement exclusifs : ils ne peuvent pas être utilisés simultanément, il faudra choisir. Le remplacement d'une des deux options par l'autre correspond, dans l'espace des choix, au passage d'un point à un autre, ce qui entraînera à la fois une différence dans les dépenses et une différence dans les effets.

Les deux modes de prise en charge avec ou sans le biomarqueur seront classés l'un par rapport à l'autre sur la base d'un critère d'efficacité. On dira qu'un mode de prise en charge est fortement dominé par un autre dès lors qu'il est moins efficace et plus cher, ou plus onéreux et d'une efficacité identique. Un mode de prise en charge sera dit efficace ou coût efficace (cost effective) dès lors qu'il n'existe aucune option alternative qui permette d'obtenir un résultat supérieur à un coût moindre. Après avoir isolé, parmi toutes les stratégies envisageables, l'ensemble des stratégies efficaces à l'aide des axiomes de dominance forte ou faible, la collectivité nationale sera amenée à choisir parmi les stratégies efficaces celle qui lui paraît la meilleure.

Une courbe d'acceptabilité du nouveau traitement sera également construite. Cette courbe donnera, en fonction de la valeur de l'effort financier socialement acceptable par la collectivité (VEFSA), la probabilité que le traitement soit efficace.

Cette probabilité sera égale à la proportion telle que le rapport calculé sur cet échantillon soit inférieur à la VEFSA. Pour éviter les problèmes de discontinuité qui peuvent survenir dans le calcul du ratio, **l'avantage collectif additionnel net en termes de santé publique sera mesuré pour estimer**

l'amélioration de l'état de santé associé à l'utilisation du biomarqueur déduction faite des sacrifices sanitaires auxquels il faut consentir pour en assurer le financement.

4 Recueil et traitement des données de l'étude

4.1 Intérêt du recueil Internet

La multiplicité des centres inclus dans cette étude nationale, leur dispersion géographique, et la complexité des informations à recueillir nécessite la mise en place d'un système informatique qui peut seul permettre : la collecte décentralisée des informations au niveau de chaque centre investigateur, la vérification immédiate de la qualité et de la cohérence des données et leur regroupement dans une base nationale unique.

L'utilisation du Web dans le cadre de cette étude offre de nombreux avantages : interaction permanente entre les investigateurs et le centre chargé du traitement de l'information, optimisation de la circulation et du partage de l'information entre les différents intervenants, gain de temps et meilleure fiabilité des résultats. Les interfaces de saisie formatées facilitent le recueil d'informations par un accès rapide aux champs de saisie et permettent un contrôle à chaque saisie par l'investigateur lui-même. Une identification et une authentification de l'utilisateur sécurisent l'accès à ces données.

Les nombreux déplacements dans les centres investigateurs et les multiples contrôles successifs qu'exigent les CRF papier sont ainsi évités.

4.2 CRF informatique

→ *Confidentialité et sécurité*

Pour garantir la confidentialité des données collectées, les dossiers-patient seront identifiés à l'aide d'un numéro unique appelé « identifiant patient » généré par le médecin investigateur qui seul connaîtra la correspondance entre cet identifiant et l'identité du patient. A chaque connexion, ce numéro unique par patient sera authentifié, le dossier-patient identifié et les informations le concernant saisies, réunies et chaînées. De la même façon, chaque investigateur aura un identifiant et un mot de passe. Ceci ne permettra un accès restreint à la base de données qu'aux utilisateurs référencés, avec des droits d'accès définis.

→ *Structure et fonctionnement du cahier d'information*

Après authentification de l'identifiant et du mot de passe du centre investigateur, une première interface permettra d'accéder en ligne :

- d'une part, au cahier établissement, correspondant aux caractéristiques structurelles de l'hôpital et des différents services impliqués dans la prise en charge de ces patients auxquels appartient le centre investigateur
- d'autre part, après authentification d'un identifiant patient de ce centre investigateur, au cahier patient correspondant.

Si ces numéros ne sont pas reconnus dans la base de données, l'interface bloquera l'accès en redemandant ces informations.

Le cahier patient pourra être divisé en un certain nombre de formulaires, par grands types d'information :

- Validation des dates et critères d'inclusion et non-inclusion

- Caractéristiques sociodémographiques
- Caractéristiques de la maladie
- Examen clinique
- Bilan biologique
- Questionnaires de qualité de vie
- Recherches des EIs liés aux chimiothérapies
- Description de la prise en charge médicale : nombre de consultations, nombre d'examens complémentaires et d'actes paramédicaux, résultats des principaux examens, traitements médicamenteux (produit, dose, durée), hospitalisations (spécialité du service, durée)

Afin de repérer immédiatement les éventuelles fautes de frappe ou les incohérences, et pouvoir exploiter toute information saisie, un contrôle permettra de vérifier lors de la validation de chaque interface les informations saisies dans chaque champ. Le cas échéant, la même page réapparaîtra avec les champs à corriger.

Un module « Bordereaux de queries » constitué d'une série de requêtes prédéfinies, permettant au médecin investigateur de détecter et corriger les données manquantes et incohérences entre variables du dossier, pourra être intégré à la fin du dossier-patient.

A chaque enregistrement correspond un établissement, un identifiant patient, une période considérée et les informations de consommations s'y rapportant. La structure de la base de données avec le type de tables utilisées, leurs variables (nombre, type) et leurs relations seront donc à définir précisément pour colliger et exploiter ces informations.

4.3 *Data Management*

Les cahiers d'observation vont pouvoir être renseignés au fil des inclusions par les médecins hospitaliers et les techniciens d'études cliniques via cet intranet. Il sera également possible pour l'équipe de data-management de superviser le bon remplissage des informations. Les bordereaux de queries édités par dossier ou par centre pourront constituer une première source d'informations. Les données seront saisies par le TEC dans une base de données électronique.

4.4 *Codage des données*

En signant ce protocole, l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

Les 2 premières lettres du nom, la première lettre du prénom et le mois et l'année de naissance seront les seules informations qui figureront sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettront de rattacher a posteriori le CRF au patient. Le promoteur est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (comptes-rendus d'examens d'imagerie, de biologie ...) qui seraient jointes au CRF.

4.5 *Traitement des données*

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La structure de la base de données et des écrans de saisie sera approuvée par le promoteur de l'essai.

5 Plan d'analyse statistique

5.1 Gestion des valeurs manquantes

Avant toute analyse, il faudra s'assurer du bon remplissage des données. Plusieurs comportements pourront être suivis selon l'importance des données manquantes :

- Pour une variable donnée, si la proportion de valeurs manquantes est faible (typiquement, inférieure à 5 %), un traitement statistique lourd n'est pas utile et on peut penser que l'exclusion pure et simple des patients pour lesquels la variable étudiée n'est pas renseignée ne biaise pas significativement les résultats.
- Dans le cas contraire, et en particulier pour les variables d'ajustement, il conviendra de mettre en place une technique d'imputation des valeurs manquantes. Nous choisirons l'imputation multiple (Rubin, 1987). Cette méthode consiste à générer plusieurs jeux plausibles de données complètes (généralement 10) à partir des données incomplètes initialement observées pour chaque patient. Plus simplement, pour un patient donné, on complètera la valeur manquante en fonction des autres variables pour lesquelles l'information sera disponible, et cela 10 fois, pour retracer l'incertitude liée à la valeur imputée. Chacun des jeux permet d'estimer le paramètre d'intérêt, l'estimateur final correspond à la moyenne des estimateurs sur les données complètes générées. Quant à la variance, elle prend en compte à la fois la variance intra-imputation (à l'intérieur d'un même jeu de données) et la variance inter-imputations (entre les jeux de données générés) afin de prendre correctement en compte l'incertitude relative à la valeur des données manquantes.

5.2 Structure hiérarchique des données : prise en compte de l'effet centre

L'étude étant multicentrique, il est important d'en tenir compte lors de l'analyse des résultats. Une simple analyse « poolée » des résultats de l'étude pourrait amener à des conclusions erronées : p-values et intervalles de confiance incorrects (du fait d'un effet grappe), estimations biaisées (du fait de la non prise en compte des facteurs de confusion), ignorance de l'hétérogénéité entre les centres investigateurs (du fait des modifications d'effet). Les patients d'un même centre sont soumis au même protocole de traitement, les soins leur sont délivrés par la même équipe soignante. Au sein d'un même centre investigateur, on peut donc s'attendre à ce que les observations soient corrélées. La structure hiérarchisée de notre étude demande donc de faire appel à l'analyse multiniveaux.

Nous emploierons donc des modèles à effets aléatoires pour prendre en compte l'effet « clustering » au niveau des centres investigateurs. Dans ces modèles, nous modéliserons l'hétérogénéité entre centres par une distribution de probabilité. Les coefficients de régression varient ainsi d'un centre à l'autre, on considère les patients corrélés, car partageant des caractéristiques non observées du même centre ; on parle de paramètres spécifiques aux sujets.

5.3 Gestion des données fortement asymétriques : exemple des coûts

La méthode la plus classique pour comparer les coûts moyens entre deux groupes de traitement est le test de Student. Ce test est toutefois fondé sur l'hypothèse d'indépendance des données et de normalité des distributions de coûts dans chacun des groupes comparés, ce qui va à l'encontre de la nature de la distribution des coûts, le plus souvent dispersée vers la droite. L'hypothèse de normalité a donc toutes les chances de ne pas être respectée.

Le test de Mann-Whitney pourrait éventuellement être utilisé puisqu'il ne fait aucune hypothèse sur la distribution des données. Toutefois, il ne compare pas les coûts moyens, mais les coûts médians. De plus, les résultats sont sensibles à l'hétérogénéité des variances des deux groupes.

Il serait enfin possible d'obtenir un autre estimateur de la moyenne en supposant que les données sont log-normales. Toutefois, la comparaison des coûts associée par cette méthode n'est justifiée que si la loi log-normale est proche de la vraie distribution des coûts.

Une alternative à ces méthodes paramétriques et non-paramétriques de comparaison des coûts entre deux groupes de traitement est le bootstrap non paramétrique c'est-à-dire un ré-échantillonnage non paramétrique ; c'est celle qui sera mise en œuvre.

Pour obtenir les échantillons bootstrapés, on tirera aléatoirement avec remise n individus de l'échantillon initial et ce procédé sera répété B fois. Chaque individu possèdera une même probabilité de tirage, égale à $1/n$, et un même individu pourra apparaître plusieurs fois dans un même échantillon bootstrapé. On calculera alors la moyenne de la caractéristique d'intérêt sur chacun des B échantillons ainsi obtenus (\bar{x}_1^* , ..., \bar{x}_B^*). L'estimation de la moyenne sur la population totale est alors donnée par la moyenne arithmétique des moyennes bootstrapées :

$$\bar{x}_{boot} = \frac{1}{B} \sum_{i=1}^B \bar{x}_i^*$$

5.4 **Prise en compte de l'incertitude pour le calcul du rapport coût-efficacité**

Le recueil de données individuelles permettra de disposer de couples de données (efficacité, coût) pour chaque patient. À partir de ces observations, il est possible de construire un modèle entièrement stochastique permettant l'inférence sur le rapport coût-efficacité différentiel de l'utilisation du biomarqueur par rapport à l'initiation du traitement classique. L'incertitude qui entoure son estimation ponctuelle n'est toutefois pas mesurable avec les méthodes standards (intervalles de confiance). Il est en effet difficile d'appréhender la distribution d'un ratio. Nous utiliserons donc la méthode du bootstrap pour estimer la dispersion du rapport coût-efficacité.

Il existe une autre technique moderne pour évaluer l'incertitude entourant l'estimation ponctuelle du rapport. Cette technique consiste à construire une courbe d'acceptabilité du nouveau traitement. Cette courbe représente la probabilité que le nouveau traitement soit coût-efficace par rapport à l'ancien, en fonction de la disposition à payer de la collectivité. Plus l'incertitude est grande, plus l'efficacité du nouveau traitement par rapport à l'ancien s'atteint pour des dispositions à payer élevées. Cette courbe facilite également l'interprétation des résultats : le décideur peut fixer lui-même sa disposition à payer et évaluer le risque qu'il prend en postulant que le nouveau traitement est efficient.

6 **Présentation des résultats**

Les quatre outils d'analyse de décision dont on dispose pour juger des performances d'une stratégie seront successivement mis en œuvre :

- Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR).
- L'efficacité du processus de production (EPP)
- Les bénéfices nets de santé (BNS)
- La courbe d'acceptabilité sociale (CAS)

Chacun de ces outils, qui répondent somme toute à la même question (la stratégie prédictive que l'on évalue est-elle plus efficace que les stratégies concurrentes ?), ont leurs avantages et désavantages propres (O'Hagan 2002).

6.1 *Ratio différentiel coût résultat (RDCR)*

Selon les recommandations actuelles (Haute Autorité de Santé, 2011, 2016a), les résultats seront présentés en termes de ratio différentiel coût-résultat ($RDCR = \Delta C / \Delta E$). En effet, le remplacement d'une stratégie par une autre entraîne à la fois une différence de coût et une différence d'efficacité. C'est le quotient de ces différences qui définit le rapport coût-résultat différentiel, que ce résultat soit mesuré en termes d'efficacité ou en termes de QALYs. Ce ratio mesure les ressources supplémentaires qu'il faudra engager pour obtenir un gain d'une unité d'efficacité ou de qualité de vie supplémentaire. Le classement des stratégies étudiées les unes par rapport aux autres sera obtenu par application des algorithmes de dominance forte et faible.

6.2 *Efficience du processus de production (EPP)*

Notre travail consistera dans un premier temps à isoler les stratégies techniquement efficaces. Si l'on porte en ordonnée l'efficacité cumulée, c'est-à-dire les nombres de décès pour cancer colorectal évités dans le cadre de la stratégie thérapeutique ciblée mise en œuvre, et si l'on porte en abscisse les coûts correspondant au test prédictif et aux traitements mis en œuvre en première ligne, on obtient une série de points représentatifs de ces deux paramètres (Briggs et al., 2006; Drummond and McGuire, 2001).

Chacun des points correspond aux coordonnées résultat / coût, et le déplacement d'un point à un autre exprime le rapport entre le surcroît d'efficacité et le surcoût. Pour classer les différentes stratégies les unes par rapport aux autres, on utilisera deux critères d'efficience. Le premier critère consiste à dire qu'une stratégie est fortement dominée, ce qui implique qu'elle doit être éliminée du champ de choix, dès lors que son efficacité additionnelle est moindre pour une dépense supplémentaire équivalente ou qu'elle coûte plus cher pour un surcroît d'efficacité identique. Ce critère permet d'éliminer un certain nombre de stratégies de dépistage inefficaces. Cependant, il subsiste un grand nombre de stratégies qui ne sont pas dominées au sens de la définition précédente. Un second critère, dit de dominance faible, peut alors être utilisé. On dit qu'une stratégie en domine faiblement une autre, si, et seulement si, l'accroissement relatif de son efficacité par euro supplémentaire dépensé qui est associée à sa mise en œuvre est supérieur à celui induit par le choix de la stratégie de dépistage immédiatement précédente. Cette dernière est alors dite faiblement dominée puisqu'il est possible de faire autant avec moins ou de faire plus avec autant, elle est donc exclue du champ des choix possibles. Auquel cas il convient de recalculer les différences d'efficacité et de coût qu'entraîne le nouveau choix d'une stratégie de dépistage par rapport à la dernière stratégie de dépistage non dominée. Ce sont ces règles qui seront appliquées pour étudier les résultats de la simulation. La sélection d'une de ces stratégies efficaces ne relève plus des compétences de l'économiste, mais correspond à un choix de société. Pour déterminer si une stratégie de dépistage efficace est susceptible d'être retenue il faudra s'intéresser à la Valeur de l'Effort jugé Socialement Acceptable par la collectivité. On nommera VEFSa cette quantité.

6.3 *Efficiences contributive à l'amélioration de l'état de santé de la population (BNS)*

Le RDCR est simple à calculer et apparemment simple à interpréter, mais il faudra se méfier de l'ambiguïté induite par le signe de ce ratio ; l'intervalle de confiance d'un ratio contenant des valeurs négatives est malaisé d'interprétation (Briggs and Fenn, 1998).

Pour éviter les problèmes de discontinuités qui peuvent survenir dans le calcul du ratio, on raisonnera dans **un second temps**, en termes Bénéfice **Net** de Santé (BNS) (Hoch et al., 2002; Tambour et al., 1998) en mesurant l'état de santé $[E_1]$ qui est associé à la mise en œuvre des différentes stratégies de dépistage, déduction faite des sacrifices sanitaires auxquels il faut consentir pour en assurer le financement $[C_1/V_{EFSA}]$; V_{EFSA} désignant la valeur de l'effort financier socialement acceptable autrement dit la valeur tutélaire de l'unité de résultat.

$$BNS_1 = E_1 - C_1 / V_{EFSA} \quad BNS_2 = E_2 - C_2 / V_{EFSA}$$

Le **Bénéfice Additionnel Net de Santé (BANS)** d'un programme par rapport à un autre est égal à la différence entre le surcroît de santé redonnée $[\Delta E]$ et le manque à gagner en santé $[\Delta C / V_{EFSA}]$, qui découle, quelque part ailleurs dans le système, de l'intensification des efforts déployés :

$$BANS = \Delta E - [\Delta C / V_{EFSA}]$$

Le BANS pour la population permet ainsi de tout mesurer dans la même unité : $[\Delta E]$ est mesuré en unités d'efficacité (dans notre modèle, il s'agira de décès colorectaux évités), le coût $[\Delta C]$ mesuré en unités monétaires divisées par la valeur tutélaire de l'unité de résultat $\Delta C / V_{EFSA}$ nous donne donc le nombre d'unités de santé perdues du fait des efforts déployés. Ce nombre peut être directement soustrait de ΔE .

Le BANS s'interprète comme le bénéfice net (mesuré en unités de santé) de la décision d'investir des ressources dans la stratégie de dépistage 2 plutôt que d'investir sur la stratégie de dépistage 1

- Si $BANS > 0$, la stratégie de dépistage sera jugée coût-efficace ;
- Si $BANS < 0$, la stratégie de dépistage sera jugée coût-inefficace ;
- Si $BANS = 0$, il y aura indifférence entre l'adoption la stratégie de dépistage et son rejet.

6.4 *Tracé de la courbe d'acceptabilité sociale (CAS)*

L'utilisation du BANS suppose la connaissance V_{EFSA} . Le choix d'une stratégie par rapport à une autre est donc conditionné par trois inconnues : ΔE , ΔC et V_{EFSA} . Les valeurs des deux premiers paramètres dépendent du modèle élaboré et de sa fiabilité. L'effort jugé socialement acceptable par la société peut être considéré comme une donnée exogène, sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer. Afin de rendre compte de la valeur de ses conclusions, on présentera dans un troisième temps **la courbe d'acceptabilité sociale** ; cette courbe donne en fonction de V_{EFSA} la probabilité pour que la stratégie évaluée soit jugée coût-efficace. Le nombre de stratégies efficaces retenues, ayant toutes les chances d'être supérieures à

deux, ce n'est pas une courbe d'efficacité socialement acceptable qu'il faudra calculer, mais une frontière d'acceptabilité qu'il conviendra de définir (Barton et al., 2008).

7 Analyse de sensibilité

Les analyses coût-efficacité sont sujettes à incertitude quant aux estimations fournies dans le modèle pour l'efficacité, les coûts et les conséquences de la pathologie. Les utilisateurs de l'analyse ont donc besoin d'informations sur la manière dont les conclusions de l'analyse varient en changeant les hypothèses ou les valeurs du modèle. L'analyse de sensibilité reste l'outil le plus approprié pour répondre à cette demande. Une analyse de sensibilité peut être conduite de plusieurs manières différentes. La méthode la plus simple est l'analyse de sensibilité univariée, où l'on modifie une par une les valeurs de chaque variable en gardant les valeurs des autres variables du modèle fixes. Cette méthode permet l'identification des variables auxquelles est sensible le modèle. On qualifie cette méthode de déterministe. Les analyses de sensibilité classiques souffrent de certaines limites : le nombre de variables que l'on peut explorer simultanément est assez faible, les variables non sujettes à variation sont considérées comme constantes. L'analyse de sensibilité probabiliste permet de répondre aux problèmes rencontrés lors des analyses de sensibilité classiques. Les deux approches seront successivement utilisées (Briggs et al., 2012, 2002; Claxton, 2008).

7.1 Analyse de sensibilité déterministe

Les conclusions que l'on peut tirer d'une analyse décisionnelle sont conditionnées par les valeurs choisies pour décrire les possibilités envisagées, tant en termes de probabilités de survenue des événements que de valorisation des résultats finaux. Les valeurs sur lesquelles se fait l'analyse proviennent le plus souvent d'enquêtes épidémiologiques et sont donc entachées d'incertitude. Il importe donc de vérifier si des variations au niveau des probabilités et résultats affectés ne changent pas les conclusions. Pour ce faire, on fera varier *successivement* (Tornado) les paramètres clés du modèle afin d'observer l'effet d'une telle modification sur les conclusions fournies. Au rang des variables clés à étudier figureront le taux de participation des populations aux campagnes de dépistage organisé, la fréquence des tests de dépistage non interprétable, l'estimation des performances des tests, les coûts l'actualisation ou la non-actualisation des bénéfices.

7.2 Analyse de sensibilité probabiliste

Une simulation de Monte Carlo par Chaîne de Markov (MCMC) sera mise en œuvre au décours de la méta analyse pour obtenir un changement simultané de l'ensemble des paramètres clés. Le principe de l'analyse de sensibilité probabiliste est de caractériser chaque paramètre du modèle à partir des distributions de probabilité *a posteriori* de la méta-analyse. Le fait de considérer un paramètre à estimer comme une variable aléatoire et non comme une valeur ponctuelle (la « valeur vraie » du statisticien fréquentiste), est ce qui constitue l'essence de l'approche Bayésienne. Ce qui nous permettra de résoudre un des problèmes de l'analyse de sensibilité classique, qui considère que les valeurs prises par un paramètre sont équiprobables. Une fois chaque paramètre caractérisé par une distribution *a posteriori*, on simulera n réalisations de chacune des lois par un Monte-Carlo par Chaîne de Markov (méthode MCMC) et on calculera les espérances d'efficacité et de coût de chaque stratégie à partir de ces réalisations. On

obtiendra ainsi un échantillon de n valeurs d'efficacité et de coût qui sera accessible à tous les traitements statistiques. On résoudra ainsi le problème majeur de l'analyse de sensibilité classique qui ne sait pas comment prendre en compte la variation simultanée de l'ensemble des paramètres. On obtiendra en effet une caractérisation des critères de jugement d'intérêt (ΔC , ΔE et le ratio $\Delta C/\Delta E$) sous forme de distribution de probabilité *a posteriori*.

8 Modèle d'impact budgétaire

Tous les décideurs sont confrontés au principe de l'annualité budgétaire. Lorsque le raisonnement est conduit de leur point de vue, ce qui importe c'est de pouvoir estimer le montant des dépenses auxquelles ils devront faire face quelle que soit la nature des cas dépistés qu'il s'agisse de cas entièrement nouveaux ou de sujets ayant déjà bénéficié d'un dépistage.

Ce qui caractérise fondamentalement les études d'impact budgétaireⁱ par rapport aux analyses coût efficacité c'est qu'elles raisonnent en termes de prévalence observée sur un laps de temps limité là où les analyses de rendement étudient les conséquences de la survenue de nouveaux cas par rapport à un horizon temporel de longue durée (Haute Autorité de Santé, 2016b).

Les modèles de Markov mis en œuvre dans les analyses coût efficacité permettent en général de suivre le devenir d'une cohorte fermée de patients. Les modèles mis en œuvre dans les études d'impact budgétaire se proposent, non plus de suivre le devenir des patients, mais plutôt celui de la population cible dans son ensemble. Nous proposons l'utilisation d'un modèle de Markov multi-cohortes (une cohorte prévalente suivie de 4 cohortes incidentes) réalisé sous le logiciel WinBUGS sur un horizon de 5 ans en réduisant le périmètre des coûts étudiés aux dépenses non actualisées de la généralisation du test theranostique dans le cadre des structures de gestion.

8.1 Hypothèses de travail proposées

Perspective : La perspective retenue pour un modèle d'impact budgétaire doit être celle du système de soins. Seules les consommations de ressources et les coûts pertinents dans ce cadre doivent être intégrés dans le modèle.

Horizon temporel : L'impact budgétaire de l'introduction de l'utilisation du biomarqueur par rapport à une initiation de traitement classique sera appréhendé sur le moyen terme. Un horizon temporel de cinq ans sera retenu.

Population cible : La population cible sera composée des sujets âgés de 50-74 ans

Scénarios : Deux types de scénarii seront mobilisés :

- Un scénario de base dans lequel la technique prédictive mise en œuvre utilisera le biomarqueur
- Un scénario dans lequel les chimiothérapies de première ligne standards seront directement prescrites sans que le choix d'y avoir recours ou non soit éclairé par l'utilisation du biomarqueur.

ⁱ Mauskopf J. « Prevalence-based economic evaluation » *Value in Health* 1998 ; 1 (4) : 251

- Divers scénarii alternatifs notamment en termes de taux d'utilisation du test prédictif seront mis en œuvre.

8.2 Analyses de sensibilité :

Les paramètres qui jouent le plus sur les estimations seront identifiés pour tester la robustesse des conclusions obtenues. Cela sera fait dans le cadre d'une analyse de sensibilité déterministe, en faisant varier la valeur des paramètres dans une fourchette donnée ; et d'autre part, en tenant compte de l'incertitude dans le cadre d'une analyse de sensibilité probabiliste. Chaque variable sera caractérisée par une des distributions de probabilité *a posteriori*. Différentes distributions *a priori*, informatives et non informatives seront testées pour vérifier la robustesse des conclusions.

8.3 Présentation des résultats

Les résultats seront présentés par grandes catégories budgétaires. Les estimations correspondantes seront calculées à la fois pour l'ensemble de la cohorte : coût cumulé, coût annuel et augmentation des coûts cumulés et des coûts annuels par rapport à la situation de référence, en fonction de l'évolution des taux de participation. Les coûts cohorte cumulée sur six ans et les coûts annuels seront ventilés entre les financeurs. Les mêmes calculs seront faits par bénéficiaire, sur le même horizon temporel en raisonnant en coût annuel et en différence de coûts annuels.

Le modèle final se présentera sous la forme d'un classeur Excel dans lequel l'utilisateur disposera d'une interface lui permettant de procéder à tous les modifications et choix qu'il désire.

9 Références bibliographiques

- Barton, G.R., Briggs, A.H., Fenwick, E.A.L., 2008. Optimal Cost-Effectiveness Decisions: The Role of the Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC), the Cost-Effectiveness Acceptability Frontier (CEAF), and the Expected Value of Perfection Information (EVPI). *Value Health* 11, 886–897. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00358.x>
- Briggs, A., Fenn, P., 1998. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ.* 7, 723–740.
- Briggs, A., Sculpher, M., Claxton, K., 2006. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*, Handbooks in Health Economic Evaluation. Oxford University Press, Oxford, New York.
- Briggs, A.H., Goeree, R., Blackhouse, G., O'Brien, B.J., 2002. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Mak.* 22, 290–308.
- Briggs, A.H., Weinstein, M.C., Fenwick, E.A.L., Karnon, J., Sculpher, M.J., Paltiel, A.D., 2012. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health* 15, 835–842. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.014>
- Chevalier, J., 2010. *Mesure de l'utilité attachée aux états de santé. Valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France* (Thèse pour le Doctorat en Sciences Economiques). Université Paris IX Dauphine.
- Claxton, K., 2008. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 26, 781–798.
- Deverka, P., Messner, D., Dutta, T., 2013. Evaluation of Clinical Validity and Clinical Utility of Actionable Molecular Diagnostic Tests in Adult Oncology 75.

- Drummond, M., McGuire, A. (Eds.), 2001. *Economic Evaluation in Health Care: Merging theory with practice*. Oxford University Press, Oxford, New York.
- Fenwick, E., 2014. *Economic Evaluation, Uncertainty in*, in: *Encyclopedia of Health Economics*. Elsevier, pp. 224–231. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375678-7.01419-X>
- Glick, H.A., 2011. Sample size and Power for Cost-Effectiveness Analysis (Part 1). *Pharmacoeconomics* 29, 189–198.
- Gray, A.M., Clarke, P.M., Wolstenholme, J.L., Wordsworth, S., 2010. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare, Handbooks in Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, Oxford, New York.
- Haute Autorité de Santé, 2016a. *Format du rapport technique. Document support pour la rédaction des rapports techniques déposés auprès de la CEESP*.
- Haute Autorité de Santé, 2016b. *Guide méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS*.
- Haute Autorité de Santé, 2014. *Test compagnon associé à une thérapie ciblée : Annexe scientifique 71*.
- Haute Autorité de Santé, 2011. *Guide méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS*.
- Hoch, J.S., Briggs, A.H., Willan, A.R., 2002. Something old, something new, something borrowed, something blue: a framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis. *Health Econ.* 11, 415–430. <https://doi.org/10.1002/hec.678>
- Launois, R., 2015. *Contribution de la Société Française d'Economie de la Santé (SFES) à la consultation publique sur le projet de guide de l'utilisateur pour la rédaction du rapport technique prévue par l'article r161-71-1 du code de la sécurité sociale*.
- Marty, R., Roze, S., Groupe de travail "Biomarqueurs" du LEEM, 2013. *Valorisation et modélisation médico-économique du couple test diagnostique compagnon et thérapie ciblée*.
- Plamadeala, V., Kelley, J.L., Chan, J.K., Krivak, T.C., Gabrin, M.J., Brower, S.L., Powell, M.A., Rutherford, T.J., Coleman, R.L., 2015. A cost-effectiveness analysis of a chemoresponse assay for treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 136, 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.019>
- Rubin, D.B., 1987. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons.
- Simon, R., 2008. Designs and adaptive analysis plans for pivotal clinical trials of therapeutics and companion diagnostics. *Expert Opin. Med. Diagn.* 2, 721–729. <https://doi.org/10.1517/17530059.2.6.721>
- Tambour, M., Zethraeus, N., Johannesson, M., 1998. A note on confidence intervals in cost-effectiveness analysis. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 14, 467–471.