

# Premières Journées d'Économie de la Santé et Psychiatrie TUNIS, 6-8 janvier 2008

## Attentes des Décideurs Vis-à-vis des Evaluations Medico-Economiques

*Prof. Robert Launois*

**28, rue d'Assas**

**75006 Paris – France**

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : [reesfrance@wanadoo.fr](mailto:reesfrance@wanadoo.fr) - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)



# Les Enjeux

- La pensée dominante
- Changer de paradigme
- Contextualiser les bonnes pratiques



# LA DOCTRINE

# « Le Postulat »

- « Existe-t-il un médicament que le consensus médical considère aujourd'hui comme une innovation et que la commission de la transparence n'ait pas dépisté? La réponse est non.
- Existe-t-il un médicament qu'on considère sans intérêt et que la commission de la transparence ait honoré d'une ASMR? La réponse est encore non »

*Noël Renaudin « Le médicament: une industrie du bien public » Rendez-vous du Club des Annales des Mines. Ecole des Mines de Paris, décembre 2005.*

# Les Prix des Médicaments les Plus Innovants sont Nécessairement Mondiaux

- **Orientations ministérielles (2003)** : « Il paraît nécessaire que soit conventionnellement garanti pour tous les médicaments **d'ASMR égale ou supérieure à III** sur une période de cinq ans, que le niveau de prix ne soit pas inférieur au plus bas prix constaté sur les marchés européens »

- **LPSS 2003** (art L.162-17-6 CSS), **Accord cadre 2003-2006** : procédure accélérée de dépôt de prix

*Pour les médicaments d'ASMR égale ou supérieure à III, Un laboratoire peut obtenir le remboursement au prix qu'il a proposé si celui-ci n'a pas été contesté par le CEPS dans les quinze jours*

La procédure accélérée doit respecter les critères usuels de fixation des prix (art L.162-16-4 CSS) en tenant compte :

- de l'ASMR
- des prix des médicaments à même visée thérapeutique
- des volumes de ventes prévus ou constatés
- des conditions prévisibles et réelles d'utilisation

Le prix proposé doit être en cohérence avec celui des 4 marchés européens de référence

- **Depuis 2007**, les médicaments **d'ASMR IV peuvent, sous certaines conditions, bénéficier du prix européen**

# Pour Tout Médicament Sans ASMR, la Meilleure Façon d'Améliorer le Rapport Coût/ Efficacité est de... ?

## Baisser le Prix !!!

**On peut pas inscrire un médicament sans ASMR si il n'entraîne pas une économie** dans le coût du traitement médicamenteux [art 163-5 CSS]. C'est une règle de bon sens mais la France est presque le seul pays à l'avoir

On **doit rapprocher les prix des médicaments qui restent brevetés des prix des médicaments qui ont perdu leur brevet** afin de ne pas laisser subsister des écarts trop important dans les classes Pharmaco-thérapeutiques. Nous considérons que le médicament princeps **a le droit de vivre** dès lors qu'il est vendu au même prix que le générique. **Seul le prix nous intéresse.**

*Audition Noël Renaudin MECSS 8 novembre 2007 – p. 15*

# Des Études Médico-Économiques pour Faire Quoi ?

Le CEPS reconnaît qu'il a peu recours aux méthodes médico-économiques, ***sinon sous la forme d'analyses simples du type coût-avantage, lorsqu'il s'agit de comparer les coûts de deux stratégies thérapeutiques susceptibles de procurer des résultats identiques.*** Il utilise en revanche très rarement les analyses du type coût-efficacité, car il estime que leur pertinence est trop dépendante des comportements de prescription et d'utilisation des médicaments.

*Réponse du CEPS Rapport Cour des Comptes 2007 – p. 460*

# Respecter les Prérogatives des Représentants de la Souveraineté Nationale

- **Jean-Marie Le guen** « Le Président de la Haute Autorité déclare que notre pays n'a plus les moyens économiques de payer les médicaments de confort. **Mais quel mandat a-t-il pour savoir quels moyens la nation peut ou non attribuer à la Santé publique ?** » *Assemblée Nationale PLFSS 2006 1<sup>ère</sup> séance 27 octobre 2005 matin. Discussion amendement 192*
- **Jean-Michel Dubernard** « **La Haute Autorité n' a pas à s'occuper d'économie** qui relève du gouvernement et de l'Assemblée Nationale, de la commission des affaires sociales qui est chargée du contrôle parlementaire des finances sociales ». *Table ronde « Comment promouvoir l'accès de tous à des soins de qualité? Les réponses Européennes » Assemblée Nationale. Commission des Affaires Sociales: 14 Décembre 2006*
- **Jean-Marie Le guen** « Nous considérons en (2004) que **l'autorité morale de la HAS ne s'imposerait** que si l'évaluation des produits et des pratiques ne se doublait pas de considérations d'ordre économique. Nous ne souhaitons pas que la HAS **s'arroe un pouvoir d'arbitrage sur le périmètre de soins** car c'est au politique qu'il revient de trancher. Le Gouvernement propose une disposition qui remet en cause ce pourquoi la HAS a été créée ». *Assemblée Nationale PLFSS 2008 27<sup>ème</sup> séance 26 octobre 2007 matin*



# La Dépossession Absolue: Le Seuil d'Efficiencie

- **Jérôme Cahuzac** « Quant à l'attribution de nouvelles compétences à la HAS elle constitue une réforme structurelle: tout nouveau traitement est évalué en fonction de son coût annuel et du nombre d'années de survie qu'il rend possibles. **A quel montant évaluez vous une année de survie ? »**
- **Mme Roselyne Bachelot** « Quant à vos fantasmes sur une démarche prétendument inspirée de la Grande Bretagne, ils ne correspondent ni à nos intentions ni à notre culture. »

*Assemblée Nationale PLFSS 2008 26<sup>ème</sup> séance 25 octobre 2007 à 21 heures*

# Les Priorités du LEEM

- « Le médicament s'inscrit dans une approche médicale et individuelle. Ce sont ses performances **au niveau individuel** que l'on évalue
- L'évaluation économique doit se faire **pour des classes** de produits et non produit par produit
- On ne peut y procéder avant que l'ASMR ait été appréciée et le Prix fixé
- Introduire l'évaluation économique au niveau de la Commission de la transparence **serait une véritable perte de chance pour le patient**
- La contribution du médicament à la santé publique doit pouvoir être appréciée par la commission de la transparence »

*Intervention de Bernard Lemoine séance plénière: « Quelle place pour l'économie dans l'évaluation » HAS 18 décembre 2007*

# « Ne pas Lobotomiser les Esprits »

- **Mme Claude Greff** « Nous ne voulons pas lobotomiser les esprits, nous voulons au contraire une HAS capable de réfléchir à la fois scientifiquement et financièrement. Cette double capacité s'appelle la **responsabilité** » *Assemblée Nationale PLFSS 2006 1<sup>ère</sup> séance 27 octobre 2005 matin. Discussion amendement 192*
- **Yves Bur** « Il n'appartient pas à la HAS de prendre des décisions en matière de remboursement, mais il est nécessaire qu'elle apporte aux pouvoirs publics des analyses sur les stratégies thérapeutiques en prenant en compte le critère de l'efficacité, donc des considérations économiques ». *Assemblée Nationale. Commission des affaires sociales PLFSS 2008. 16 octobre 2007 compte rendu N°4 Discussion Art 29*
- **Mme Valérie Létard, Secrétaire d'État chargée de la solidarité.** « Notre objectif monsieur Cahuzac est bien d'optimiser l'efficacité : entre deux stratégies aussi efficaces l'une que l'autre, nous devons choisir la moins coûteuse (!!!). J'ajoute que notre logique de la prise en charge est globale, car nous ne raisonnons pas produit par produit ». *Assemblée Nationale PLFSS 2008 27<sup>ème</sup> séance 26 octobre 2007 matin*



**CHANGER DE PARADIGME**

# L'ASMR : Comment Avoir Confiance dans une Echelle Dépourvue d'Intervalle de Confiance ?

HEALTH ECONOMICS

Health Econ. 10: 179-184 (2001)

DOI: 10.1002/hec.564

---

HEALTH ECONOMICS LETTERS

---

## THE DEATH OF COST-MINIMIZATION ANALYSIS?

ANDREW H. BRIGGS<sup>a,\*</sup> AND BERNIE J. O'BRIEN<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Health Economics Research Centre, University of Oxford, UK*

<sup>b</sup> *Department of Clinical Epidemiology & Statistics,*

*McMaster University and Centre for Evaluation of Medicines, St Joseph's Hospital, Hamilton, Ontario, Canada*

# La Théorie du RP Bayes : L'Instrument à Privilégier pour la Synthèse des Preuves



Reverend  
Thomas Bayes  
(1702-1761)

Bayes formula

$$[\theta|Y] = \frac{[\theta][Y|\theta]}{\int_{\Theta} [\theta][Y|\theta] d\theta}$$

1762

$$[e|y] = \frac{[e] \times [y|e]}{[y]}$$

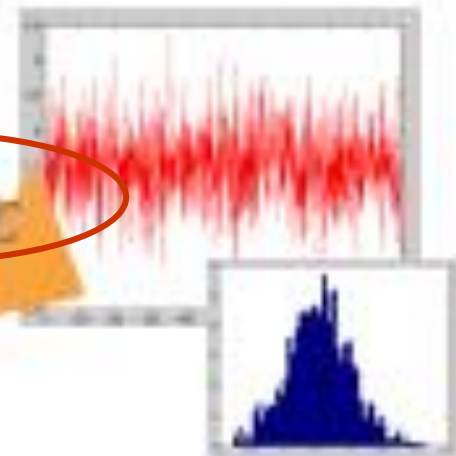
- + Conjugate prior
- + Non informative prior
- + Bayesian decision theory

$$[e, y] = \iiint [e_1, e_2, \dots, e_n, y] de_1 \dots de_n$$

1950's

1990's  
MCMC

- Gibbs sampling
- Hasting-Metropolis
- Interactive MCMC's



# Incertitudes : Définition et Causes

## ■ Variabilité et Incertitude par essence

### VARIATION NATURELLE IRRÉDUCTIBLE

- Caractéristique intrinsèque du phénomène étudié produite par des effets non reproductibles : diversité et hétérogénéité intra ou inter groupe

## ■ Incertitude par ignorance due au manque d'information sur le phénomène étudié :

### INCERTITUDE RÉDUCTIBLE PAR APPORT DE DONNEES

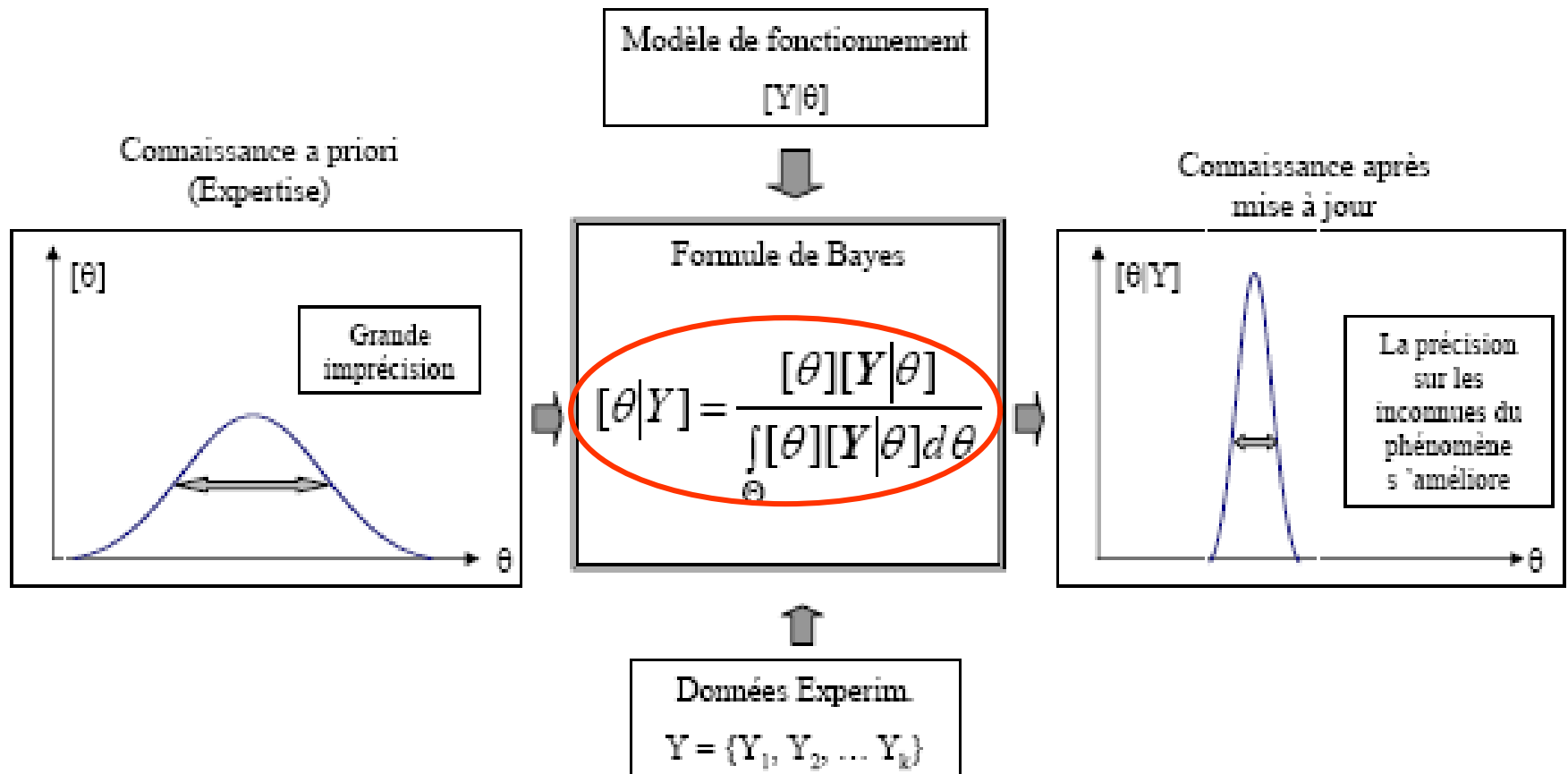
- Pour extraire de l'information sur les données, il faut faire des hypothèses sur le système qui a généré les données. **On choisit une distribution a priori des paramètres pour représenter la population**
- Tout ce qui est incertain est probabilisé ; **à la sortie on n'a pas une valeur mais une distribution de valeurs**

# Mise à Jour Bayésienne de la Connaissance

- L'analyse Bayésienne ne pose pas la question « quel est l'effet de A par rapport à B » mais « **comment votre opinion vis-à-vis de A par rapport à B a changé** suite à la publication des résultats de l'étude »
- L'analyste doit:
  - Définir une **distribution de probabilité a priori** qui ne tient pas compte des résultats de l'étude,
  - Examiner la vraisemblance de la distribution de probabilité des observations **conditionnellement** à la valeur a priori du paramètre qui est supposé en commander la loi
  - **Actualiser** le modèle paramétrique admis pour la population de référence, au regard des données issues de l'essai pour produire une synthèse globale sous forme **distribution de probabilité a posteriori**
- L'approche Baysienne introduit donc explicitement **des données probantes extérieures à l'essai** dans l'interprétation de ses résultats. Elle permet d'intégrer l'ensemble des données disponibles : avis d'expert, jugements de valeur et données observationnelles.



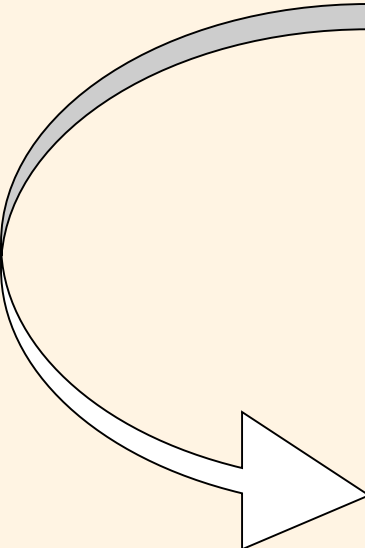
# Fonctionnement du Processeur



E. Parent 2005

# Recherche des Données Probantes

## Revue Systématique qualitative

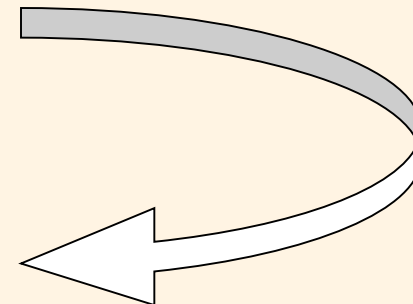
- 
- Définir la question posée
  - Expliciter les critères d'éligibilité : PICO Population, intervention, comparateur, outcome
  - Exploiter les bases documentaires
  - Sélectionner les articles pertinents : deux lecteurs
  - Apprécier la qualité de l'étude (validité interne-externe)

## Extraction des données selon une grille standardisée

- Tables de données probantes

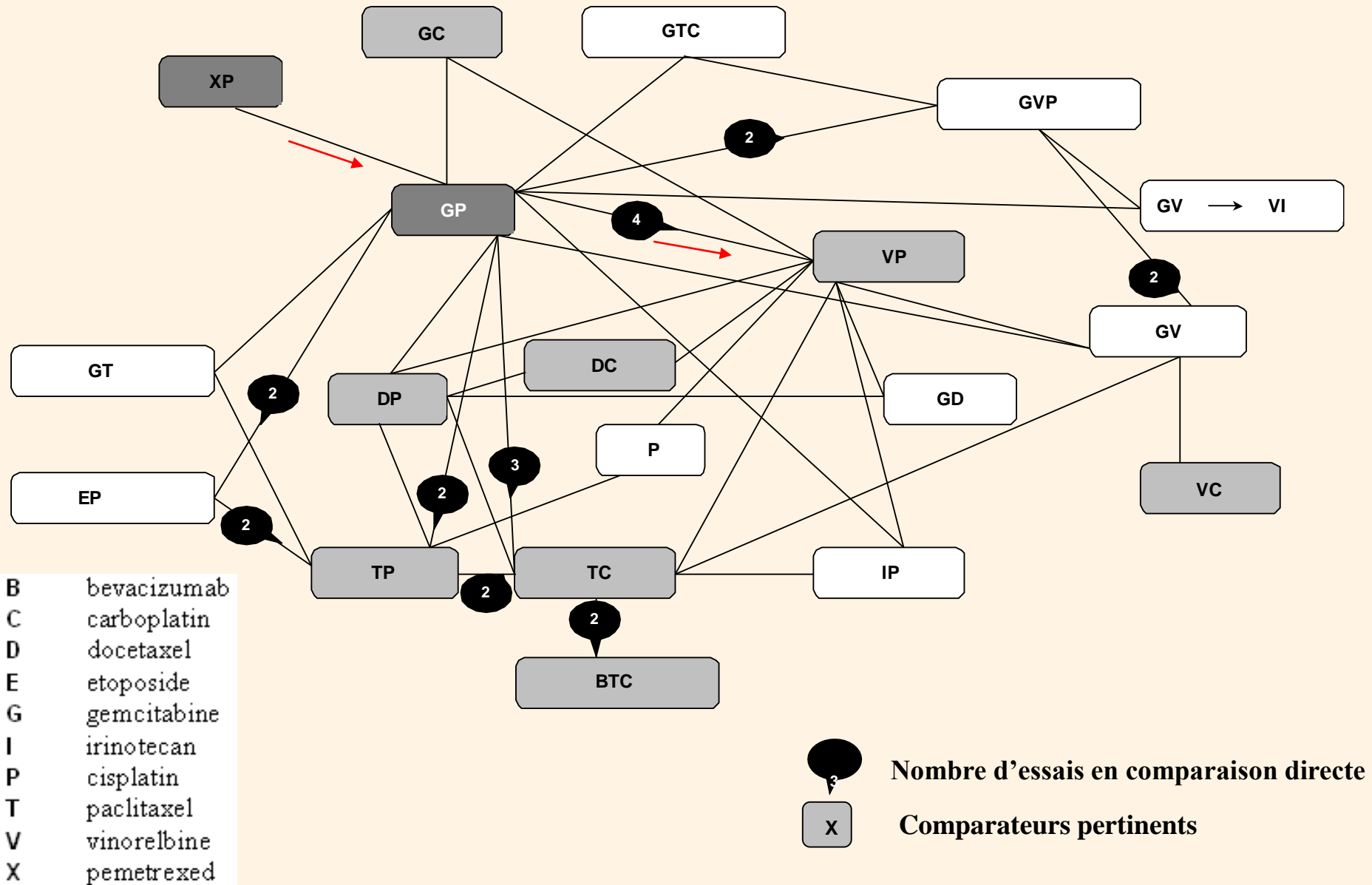
## Revue systématique quantitative

- Synthèse données probantes : méta, MCT
- Estimation de l'hétérogénéité
- Neutralisation des Biais



# Synthèse Quantitative

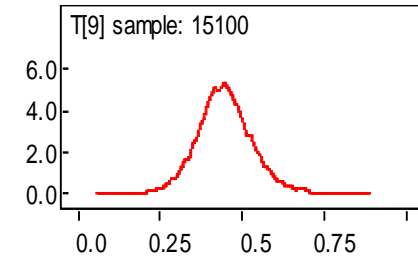
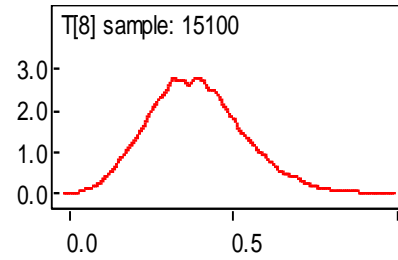
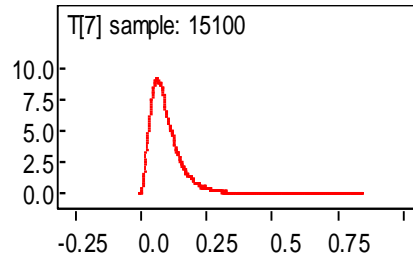
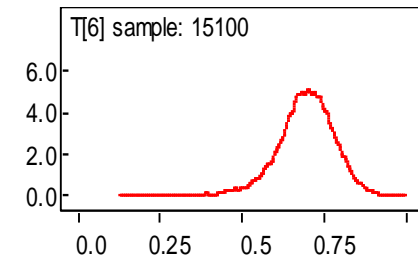
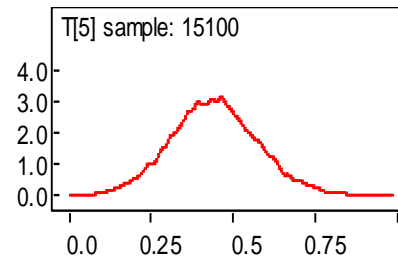
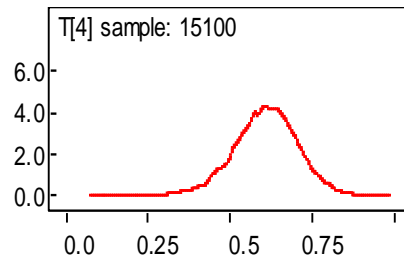
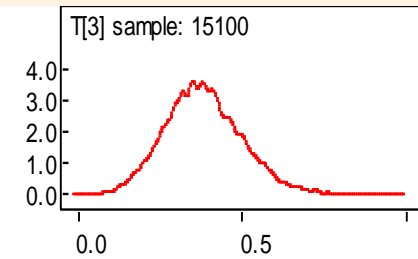
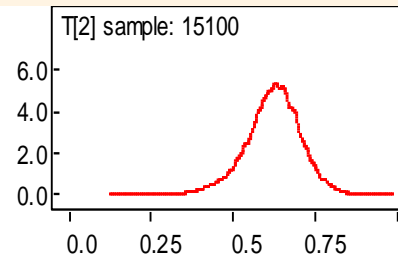
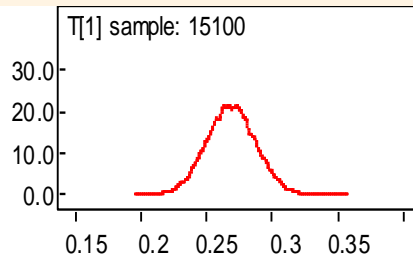
## Analyse Statistique des Réseaux de Preuves



# Typologie des Comparaisons Indirectes

- **Comparaisons indirectes « naïves »**
  - On prend un bras dans deux essais différents et on les rapproche comme s'ils étaient issus d'un même essai
  - «Raboutage» inacceptable puisqu'il brise la randomisation
- **Comparaisons indirectes ajustées sur un dénominateur commun**
  - On travaille sur les différences d'effet par rapport à un comparateur commun, ce qui neutralise l'hétérogénéité des populations (Butcher, Guayatt et al 1997)
  - On mesure l'efficacité relative plutôt que le bénéfice absolu
- **Mélange de comparaisons de traitements MTC: Méta analyse Bayésienne : différences de quantité d'effet + probabilités a priori + effet aléatoire (Lu and Ades 2004)**

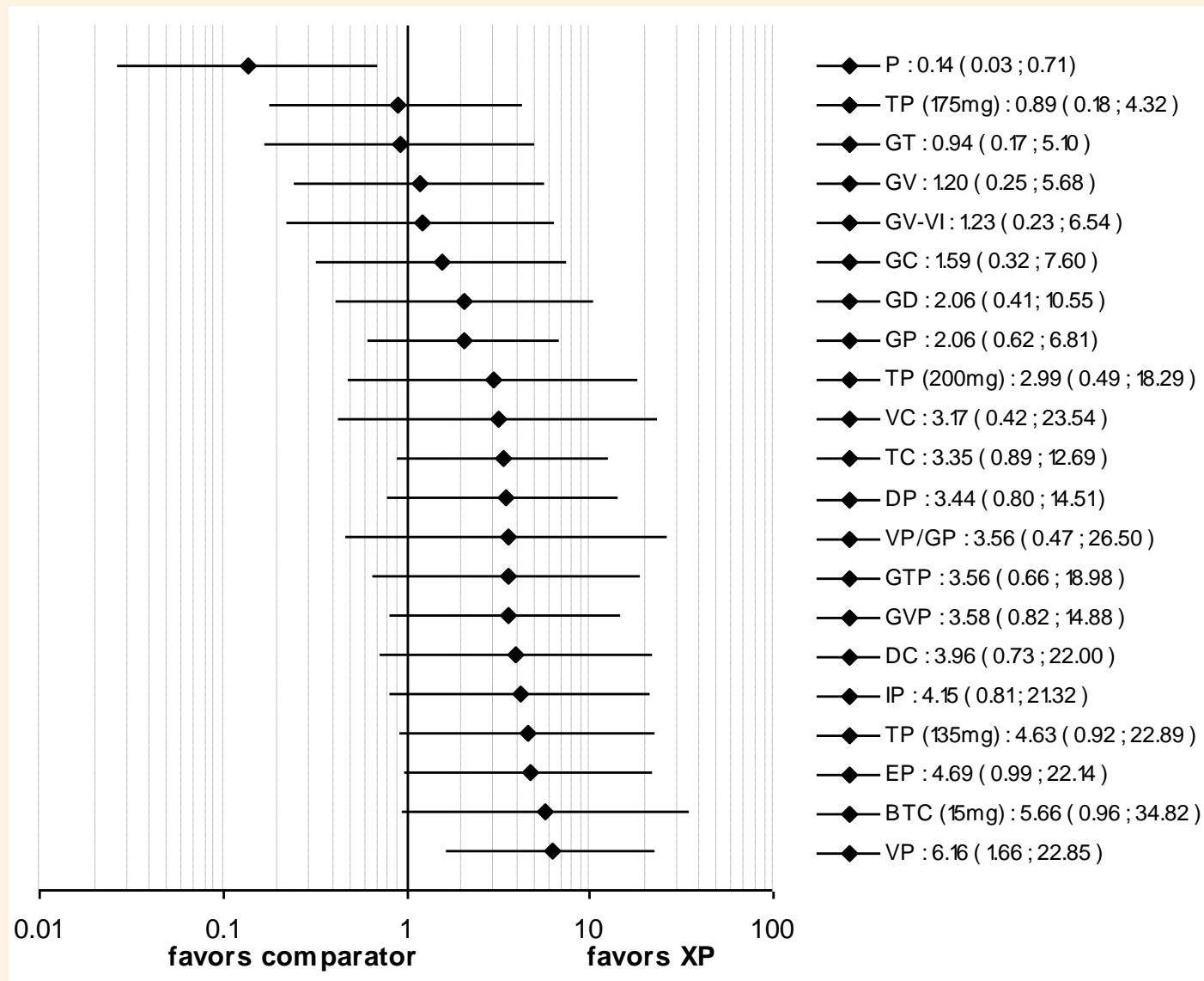
# Les Distributions a posteriori Obtenues ....



Source: Programmation sous WinBug



# ... Permettent de Situer l'Innovation dans l' Arsenal Thérapeutique Existant (29 essais, 21 Traitements)



# La Bonne Question

Les techniques, les produits, les organisations doivent répondre à cette question : « **Est-ce que j'apporte suffisamment à la santé des français pour justifier de coûter plus cher ?** »

Les **méthodes médico-économiques** ont été bien formalisées par les anglo-saxons. Elles **constituent une science** de plus en plus utilisée. **Votre responsabilité est de les mettre en œuvre.**

Intervention R. Bachelot-Narquin, HAS 17 déc. 2007

# Associer Incertitude sur L'ASMR et Prise de Décision

TROIS ÉLÉMENTS CARACTÉRISENT LA NATURE DES CHOIX À OPÉRER EN SITUATION À RISQUE

1. **Les options thérapeutiques possibles**
2. **Les probabilité d'occurrence** des réponses et des effets indésirables **conditionnellement** au choix thérapeutique fait
3. **L'intensité des conséquences dommageables ou bénéfiques** (y compris les conséquences économiques) qui y sont associées. *(le risque est indissociable de l'intensité du dommage subit, celui ci peut être monétaire ou non)*

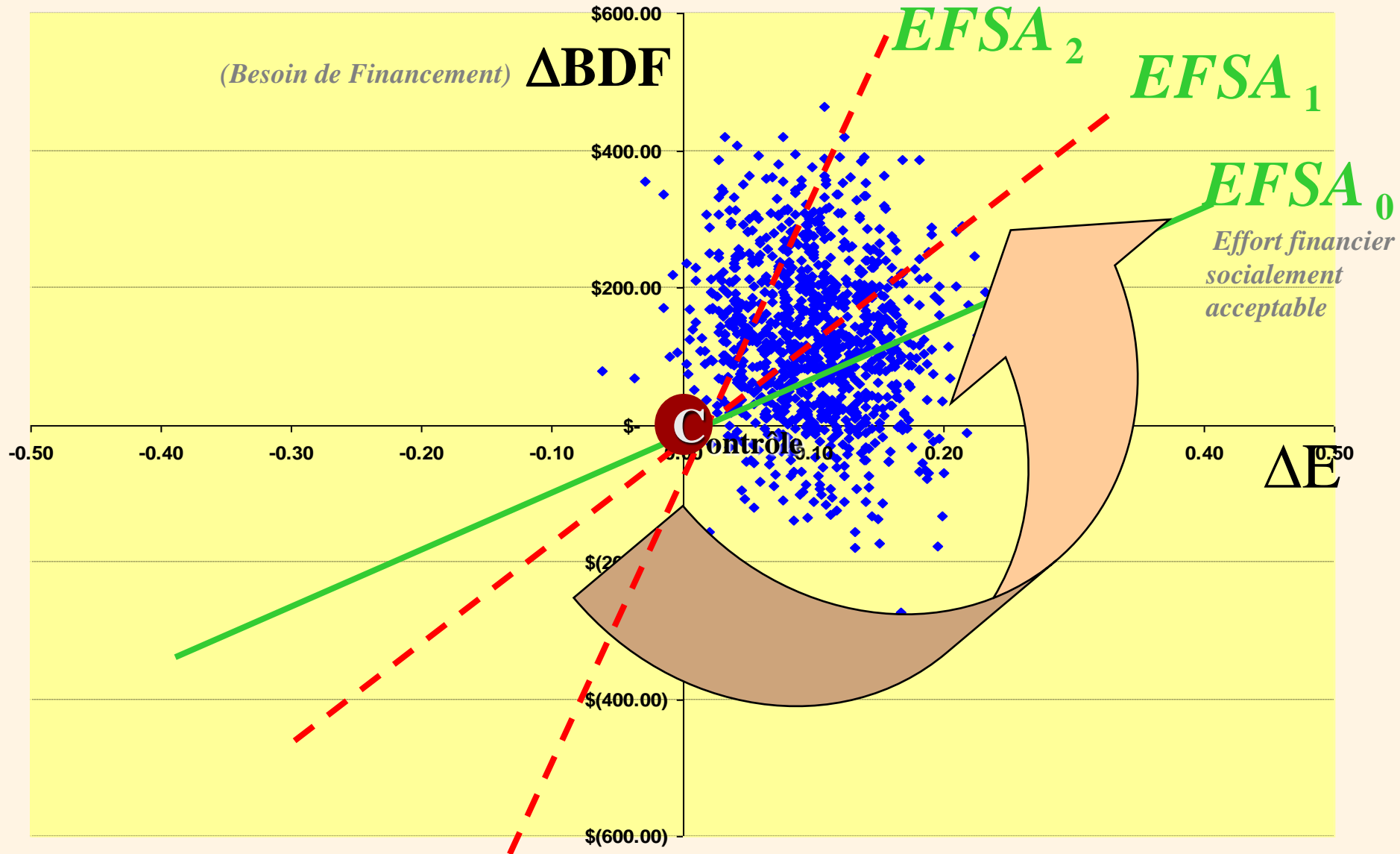
**L'ANALYSE DECISIONNELLE PROBABILISTE PERMET D' ASSOCIER INFERENCE STATISTIQUE ET PRISE DE DECISION EN AVENIR RISQUE**



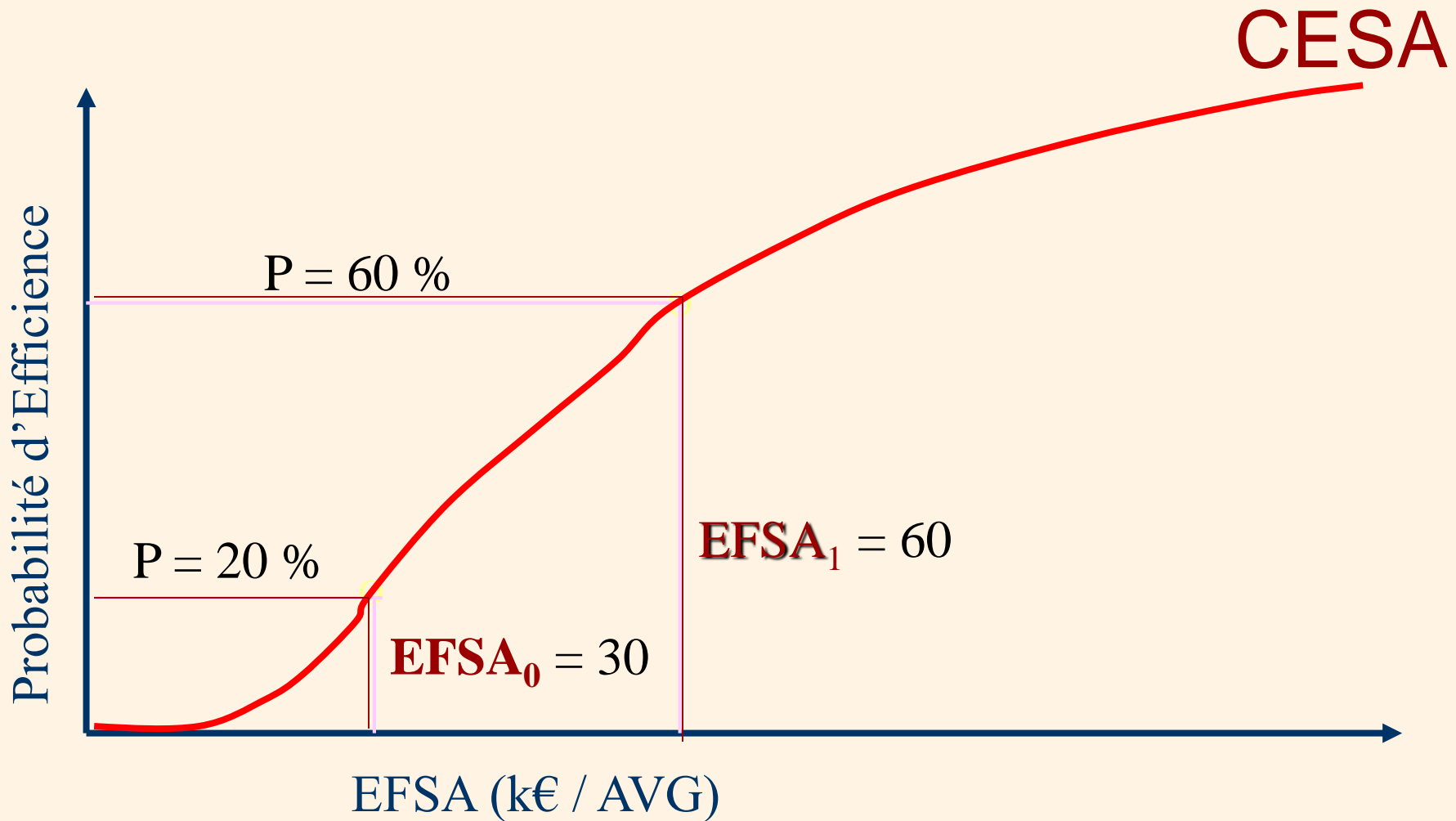
# Mise en Œuvre Opérationnelle

- **Coder les incertitudes** portant sur des grandeurs incertaines par des **distributions de probabilité *a priori*** qui décrivent leur fréquence d'apparition anticipée
- Pour une famille arrêtée de courbe, **caractériser la valeur de ses paramètres théoriques** non observables qui simule le mieux la réalité observée
- **Tirer au sort chaque réalisation** de la variable
- **Évaluer le modèle avec les variables tirées** au sort
- **La moyenne des sorties du modèle approche leur espérance** lorsque le nombre de tirages est grand.

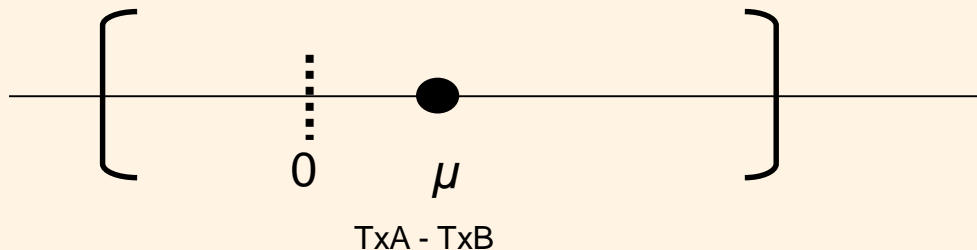
# Proportion de Tirages Coût/Efficace pour Différents Niveaux d'Effort Financier



# Courbe d'Efficiency Socialement Acceptable : [CESA]



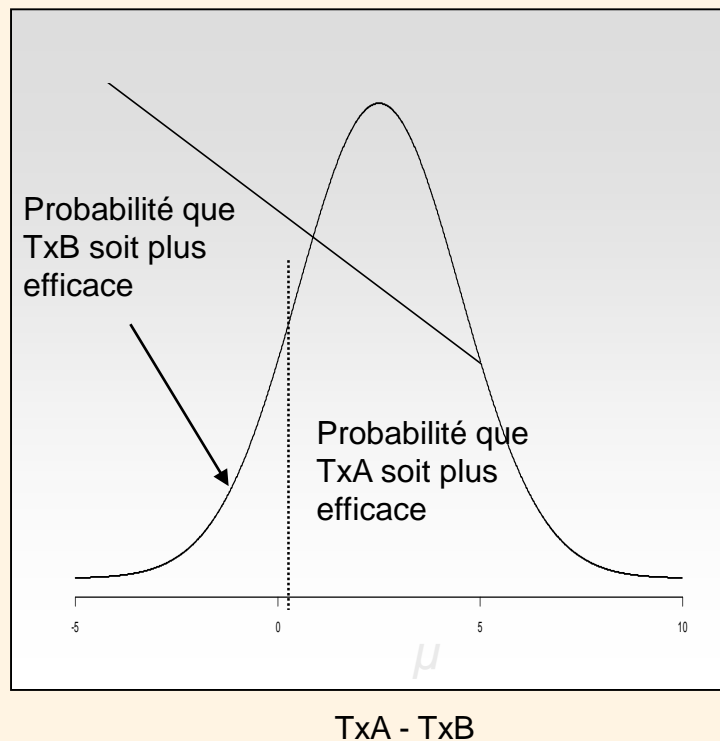
# Règle Décisionnelle Bayésienne



**Conclusion Fréquentiste :**

**Estimateur ponctuel (avec IC à 95 %)**

« Pas de différence significative entre TxA et TxB »



« 75 % de chance que le TxA soit plus efficace que le traitement TxB »

**Conclusion Bayésienne :**

**Estimation par une distribution de Probabilité**



# **CONTEXTUALISER LES BONNES PRATIQUES**

# Efficienne !!! Efficienne !!!

La recherche de l'efficienne médico-économique ne consiste pas à **retenir un acte ou un produit qui ferait faire des « économies » au système**. Une telle situation ne se rencontrera d'ailleurs que de manière exceptionnelle.

L'approche de l'efficienne consiste en général à comparer pour différentes **modalités alternatives** les suppléments d'utilité et les surcoûts résultants et à **retenir la modalité qui présente le meilleur bilan médico-économique**.

*Source : rapport du Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (23 janv. 2004)*

# Pensée Profonde n° 1 : Modèle MCT (⇒CT) + Modèle d'Impact Budgétaire (⇒CEPS)

- « La procédure de dépôt de prix est ouverte aux spécialités **s'étant vu reconnaître une ASMR IV** à condition qu'il existe un médicament de comparaison et que le CTJ résultant du prix déposé soit au plus égal à celui du comparateur.
- **Le CEPS se réserve le droit d'accepter le dépôt de prix des produits qui auraient un CTJ supérieur s'ils démontrent que ce surcoût est au moins compensé par des économies de même montant sur d'autres dépenses de l'assurance maladie »**

***Avenant N°2 à l'accord cadre du 13 Juin 2003. 29 janvier 2007***

# Pensée Profonde n°2 : Etude Observationnelle avec Comparateur + Score de Propension

- « Il y a une catégorie d'études réalisées par le NICE et IQWiG et qui n'existe pas en France: **la recherche clinique après autorisation de mise sur le marché**. En France, on décide si on rembourse ou non, on fixe le prix et on demande des études post AMM, mais on n'est plus dans la recherche clinique. Il faudrait peut être ajouter cette catégorie »
- « Nous n'en sommes pas à adjoindre une évaluation économique à une évaluation clinique, mais on pourrait envisager **d'évaluer les stratégies thérapeutiques sur le triple angle clinique sociale et économique** »

*Laurent Degos. Table ronde « Comment promouvoir l'accès de tous à des soins de qualité? Les réponses Européennes » Assemblée Nationale. Commission des affaires sociales 14 décembre 2006*



# Méthode du Score de Propension (SP)

1. Rassembler le plus grand nombre d'informations possibles sur les **caractéristiques cliniques initiales** des patients;
2. Modéliser **la probabilité que les malades soient amenés à recevoir le traitement** en fonction des caractéristiques initiales qu'ils présentent en utilisant le score de Propension (SP);
  - $SP = P(\text{Traitement} \mid \text{Caractéristiques initiales})$
  - A l'aide d'une fonction logistique :

$$\ln\left(\frac{PS}{1-PS}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

3. Les groupes de patients dont les scores de propension sont **similaires** sont considérés **comparables**.
  - ➔ Le SP **simule un essai randomisé** en assurant la comparabilité des patients **sur les variables observées**.

# Pensée Profonde n° 3 : l'Institution Porteuse de cette Politique Scientifique: La HAS

- « Il semble au CEPS que la seule Instance qui soit légitime pour conduire ...des analyses du type coût efficacité et à les traduire dans des recommandations est la Haute Autorité de Santé, **en aval** de l'évaluation réalisée par la commission de la transparence et de la fixation des prix par le CEPS »

*Réponse du CEPS Rapport Cour des Comptes 2007 – p. 460*



# CONCLUSIONS

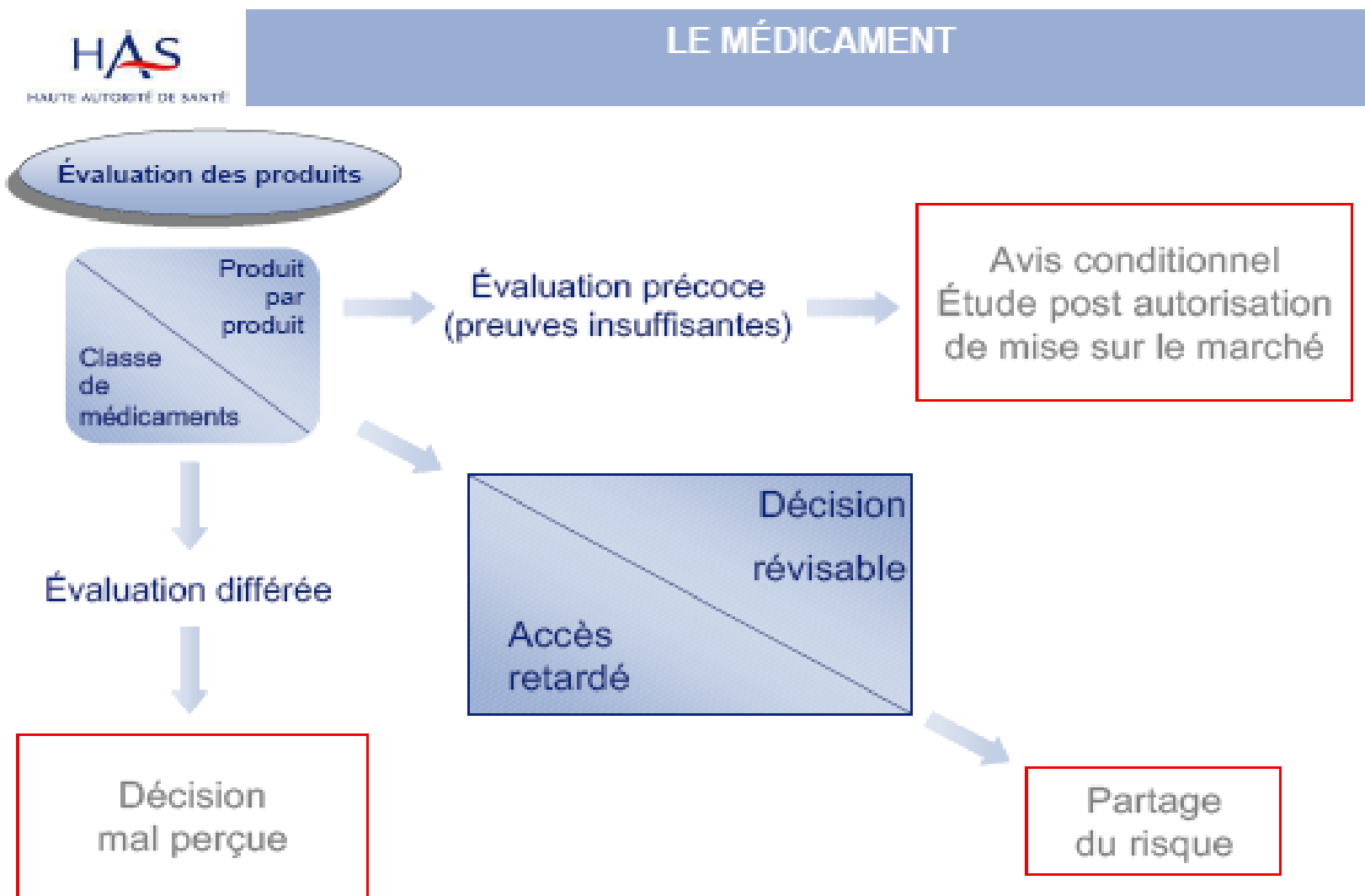
# La LFSS 2008: Le Changement

Après l'antépénultième alinéa de l'article L.161-37 du code de la sécurité sociale, il est inséré un alinéa ainsi rédigé (art 41 LFSS 2008):

« Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces »

JO n°296 21 déc 2007

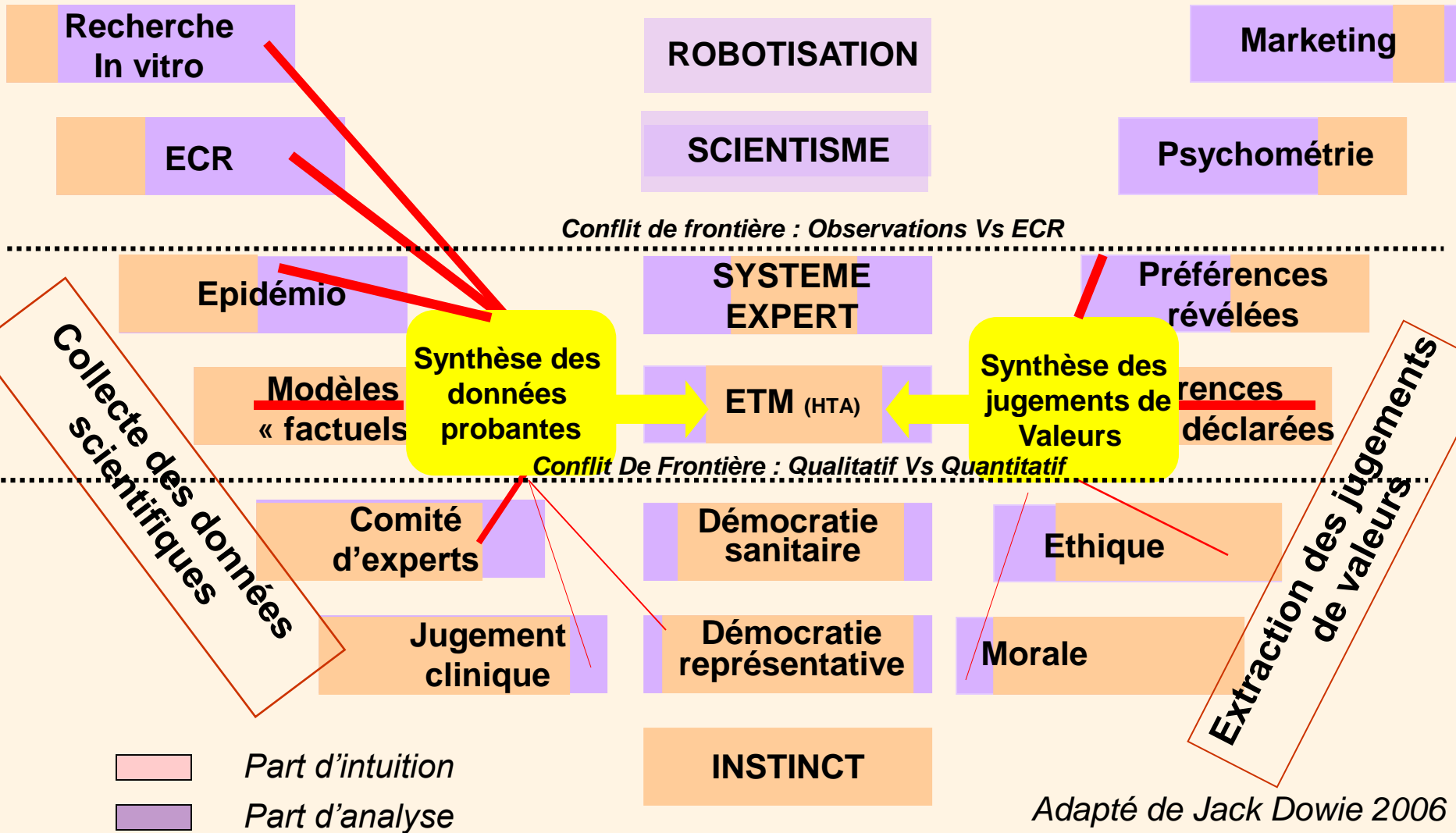
# Les Enjeux : Comparaisons Indirectes, Partage du Risque, Efficacité dans la Vie Réelle



**Laurent Degos.** Table ronde « Comment promouvoir l'accès de tous à des soins de qualité? Les réponses Européennes » Assemblée Nationale. Commission des affaires sociales 14 décembre 2006

# ETM ou Comment faire les Bons Choix

« Aide à la définition des choix politiques »



Adapté de Jack Dowie 2006