

**Financement des études médico économiques :  
comprendre le fonctionnement des différents outils**

**Medicen Paris 27 Septembre 2018**

**Evaluation médico-économique des stratégies  
diagnostiques et thérapeutiques**

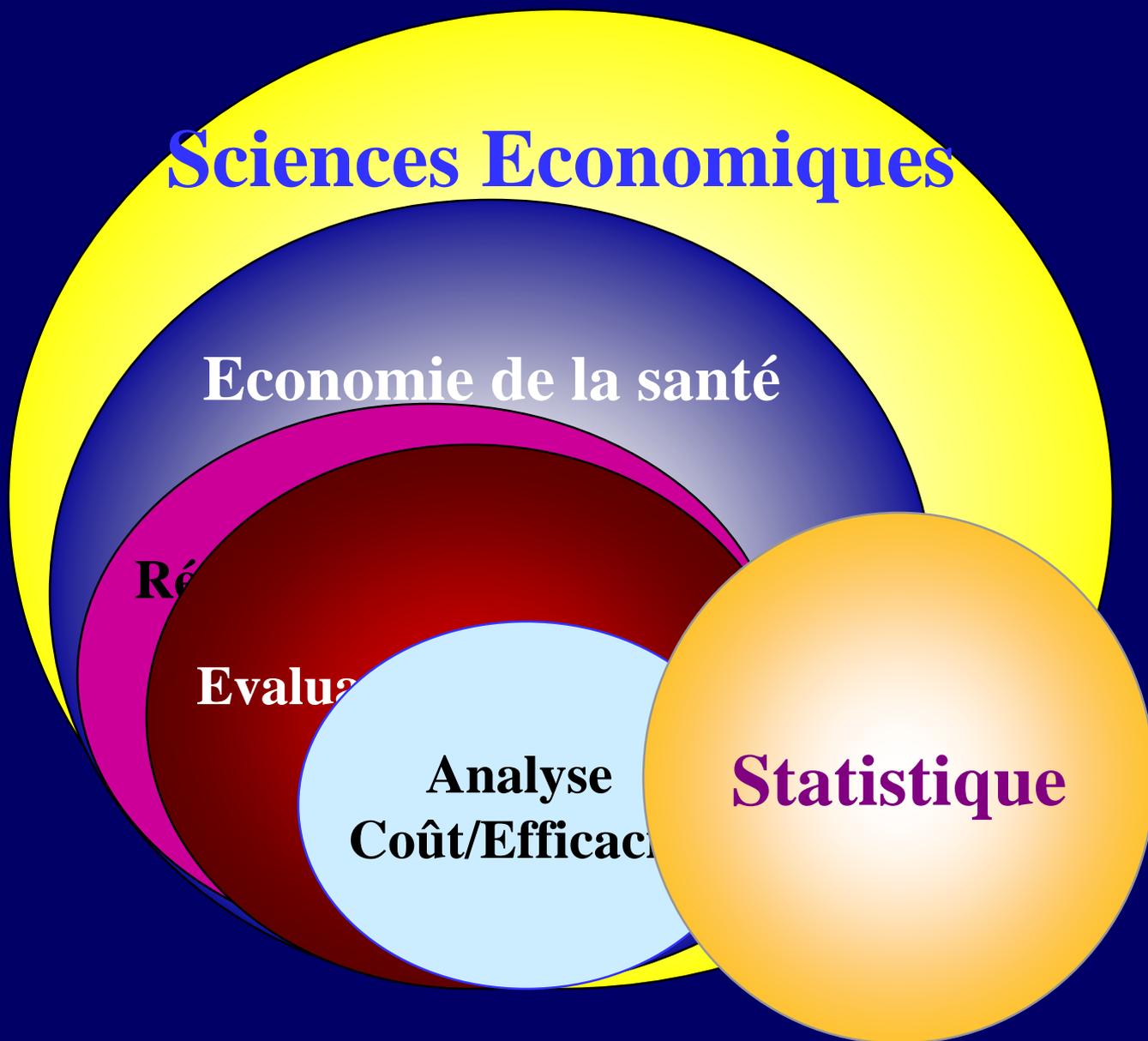
**Pr Robert Launois**

REES France : Réseau d 'Evaluation en Economie de la Santé

28, Rue d'Assas - 75006 PARIS - ☎ 01 44 39 16 90 – E-mail: launois.reesfrance@wanadoo.fr

**<http://www.rees-france.com>**

# AME: Un Lien entre Science & Décision



# On a mis Combien? Pour Obtenir Quoi ?

- Quelle Quantité d'effet ?
- Quels besoins de financement?
- Quel est l'effort socialement acceptable?

# Schémas d'étude avec Biomarqueurs (1)

## Schéma d'étude stratifié par statut biomarqueur

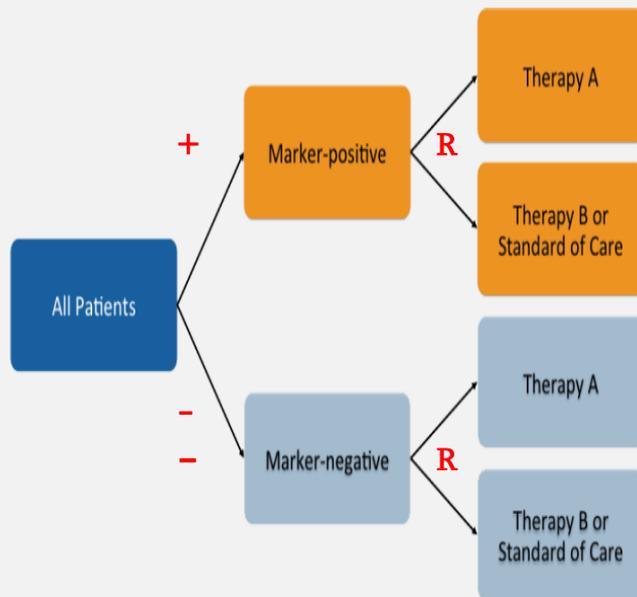


Figure 6: All Comers, Prospective Marker-stratified Design (Predictive Test)

## Schéma d'étude prédictif ciblé sur une prise en charge

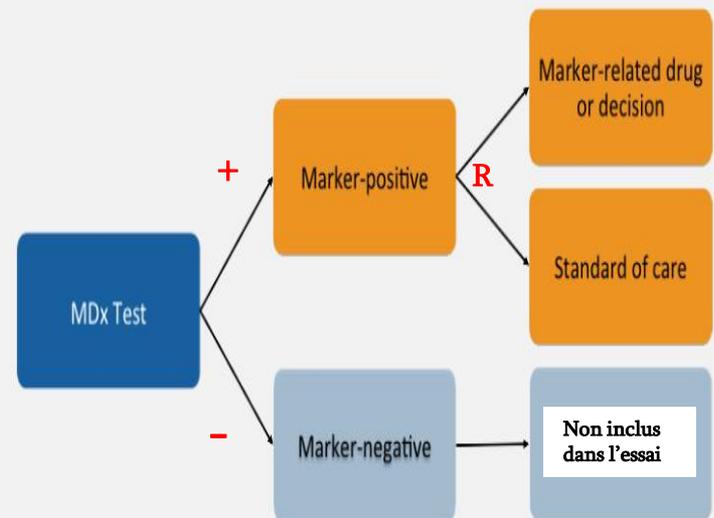


Figure 7: Marker Enrichment Design Not recommended

# Schémas d'étude avec Biomarqueurs (2)

## Schémas de Comparaison de Stratégies

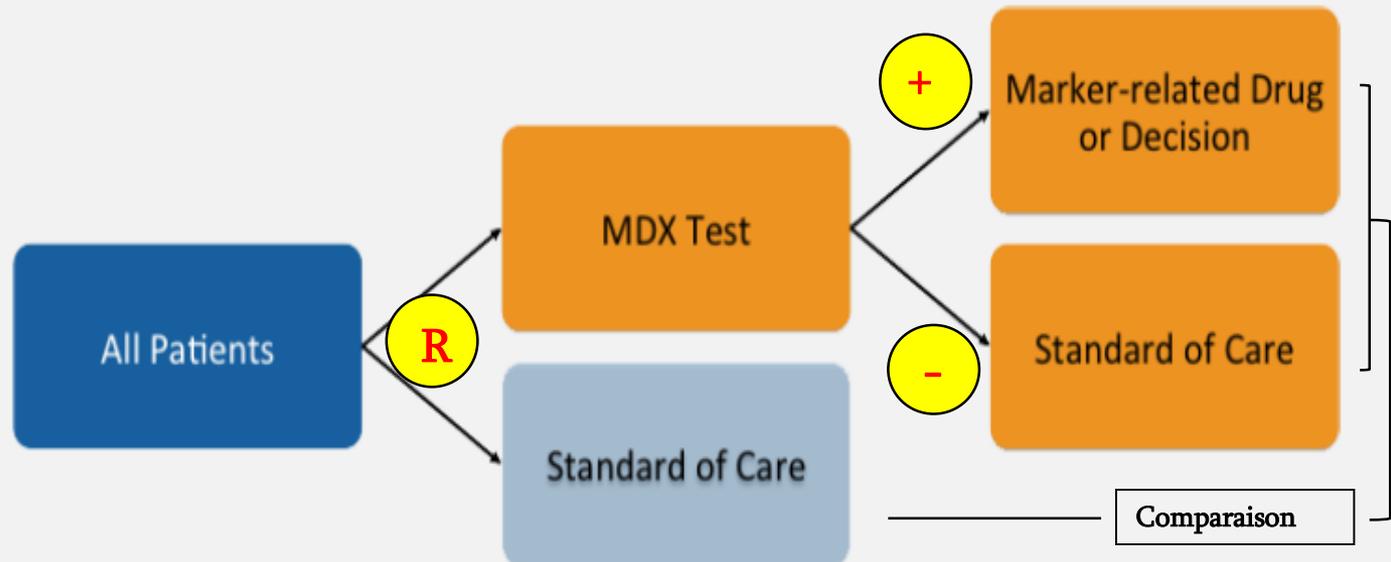


Figure 8: Biomarker Strategy Design

Not recommended

# Les Recommandations de la HAS

« *In fine*, le design de comparaison des  
« stratégies ne permettant pas de s'assurer que  
« le traitement est sans bénéfice chez les  
« patients marqueur (-), son principal risque  
« associé est, comme pour le design ciblé, de  
« conclure à tort qu'il ne faut pas traiter ces  
« patients, donc de générer une perte de  
« chance pour ces patients conjointement à la  
« mise en oeuvre d'un test inutile.

# Taxonomie des Tests

---

Type de test	Population cible	Pour faire quoi ?
Dépistage	Population générale	Identifier les sujets à risque
Diagnostic	Individu exploration ou confirmation	Déterminer si le sujet est malade ou non
Prédictif	Sujet diagnostiqué	Anticiper la réponse au traitement
Pronostic	Sujet diagnostiqué	Identifier l'évolution du cours naturel de la maladie
Surveillance	Absence de signe et de traitement	Anticiper le risque de récidive
Suivi de l'évolution	Sujet traité	Suivi des réponses au traitement et EIG

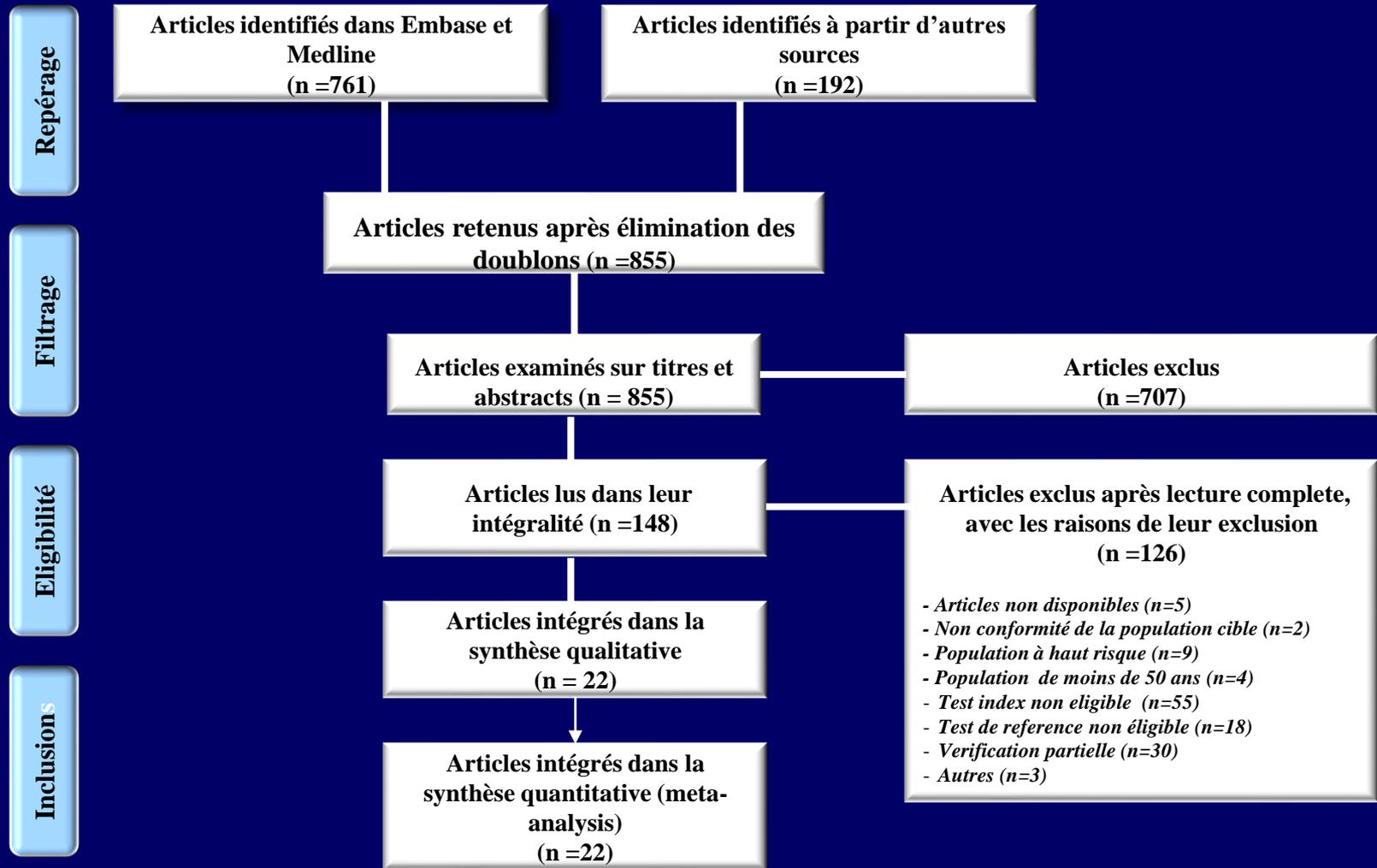
---

# Les Indices d'Efficacité Diagnostique

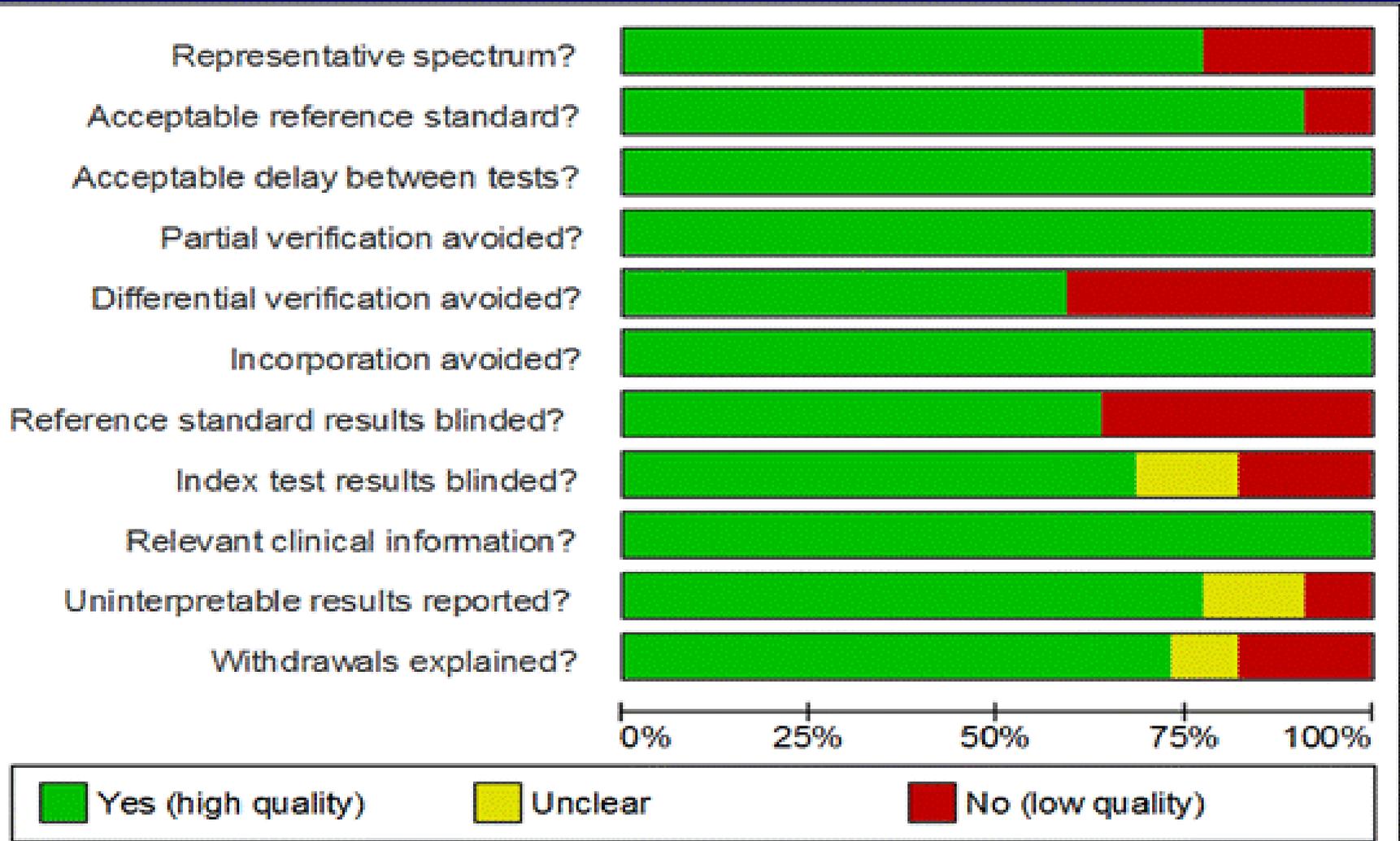
		M +	M -
Test	+	<b>M+ présentant le signe</b>	<b>Fausse alarme</b>
	-	<b>Fausse sécurité</b>	<b>M- présentant pas le signe</b>
Test	+	<b>Vrais positifs</b>	<b>Faux positifs</b>
	-	<b>Faux négatifs</b>	<b>Vrais négatifs</b>
Test	+	<b>a</b>	<b>b</b>
	-	<b>c</b>	<b>d</b>

- $Sp = d / d+b$
- $Se = a / a+c$
- Efficacité diagnostique =  $(a+d) / (a+b+c+d)$
- **VPP =  $Se \times p / [(Se \times p) + (1-Sp) \times (1-p)]$**
- **VPN =  $Sp \times (1-p) / [(1-Se) \times p + Sp \times (1-p)]$**
- $RV + = (Se / 1-Sp)$  or  $[(a / a+c) / (b / b+d)]$
- $RV - = (1-Se/Sp)$  ou  $[(c/a+c)/d/b+d]$
- PVP = Proportion de vrais positifs (Se)
- PFP = Proportion de faux positifs (1-Sp)
- Graphe de dispersion de la courbe ROC:  $y = Se$  (PVP) et  $x = 1-Sp$  (PFP)
- $DOR = ad / bc = RV+ / RV-$

# Revue Systématique de la Littérature



# Appréciation de la Qualité des études Quadras



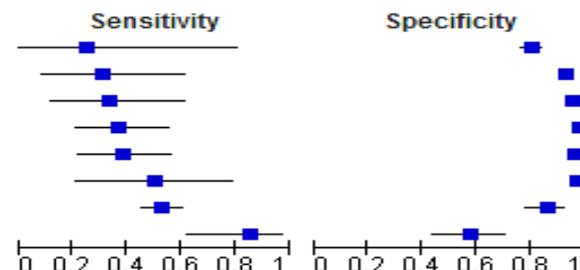
# Analyse Descriptive

- Forest Plot
  - Coordonnées ponctuelles et CI
  - Présentation cote à cote des données poolées de  $Se$  et  $Sp$
- Courbe de détection du signal (ROC curve)
  - Représentation de couples  $Se$   $Sp$  pour # seuils
  - Illustration des surfaces de confiance par des bulles

# Forest plot dans le dépistage cancer colorectal par tests gvaic et immunologiques

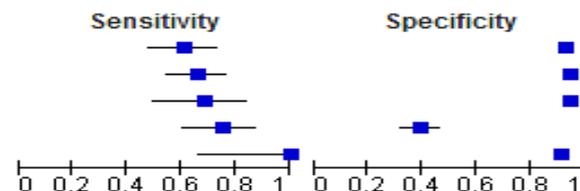
## Hemoccult

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Sung 2003	1	100	3	401	0.25 [0.01, 0.81]	0.80 [0.76, 0.83]
Park 2010	4	57	9	690	0.31 [0.09, 0.61]	0.92 [0.90, 0.94]
Brenner 2013	5	106	10	2114	0.33 [0.12, 0.62]	0.95 [0.94, 0.96]
Allison 1996	13	185	22	7845	0.37 [0.21, 0.55]	0.98 [0.97, 0.98]
Niv 2002	13	89	21	2145	0.38 [0.22, 0.56]	0.96 [0.95, 0.97]
Ahlquist 2008	6	75	6	2410	0.50 [0.21, 0.79]	0.97 [0.96, 0.98]
Nakama 1994	106	14	94	86	0.53 [0.46, 0.60]	0.86 [0.78, 0.92]
Miyoshi 1992	17	25	3	34	0.85 [0.62, 0.97]	0.58 [0.44, 0.70]



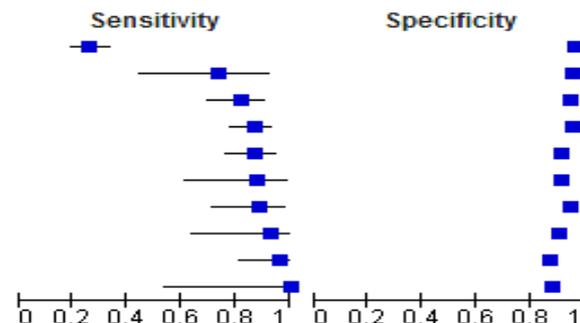
## Magstream

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Nakama 2001	39	747	25	9141	0.61 [0.48, 0.73]	0.92 [0.92, 0.93]
Morikawa 2005	52	1179	27	20547	0.66 [0.54, 0.76]	0.95 [0.94, 0.95]
Allison 1996	22	418	10	7043	0.69 [0.50, 0.84]	0.94 [0.94, 0.95]
St John 1993	34	117	11	76	0.76 [0.60, 0.87]	0.39 [0.32, 0.47]
Robinson 1994	9	136	0	1344	1.00 [0.66, 1.00]	0.91 [0.89, 0.92]

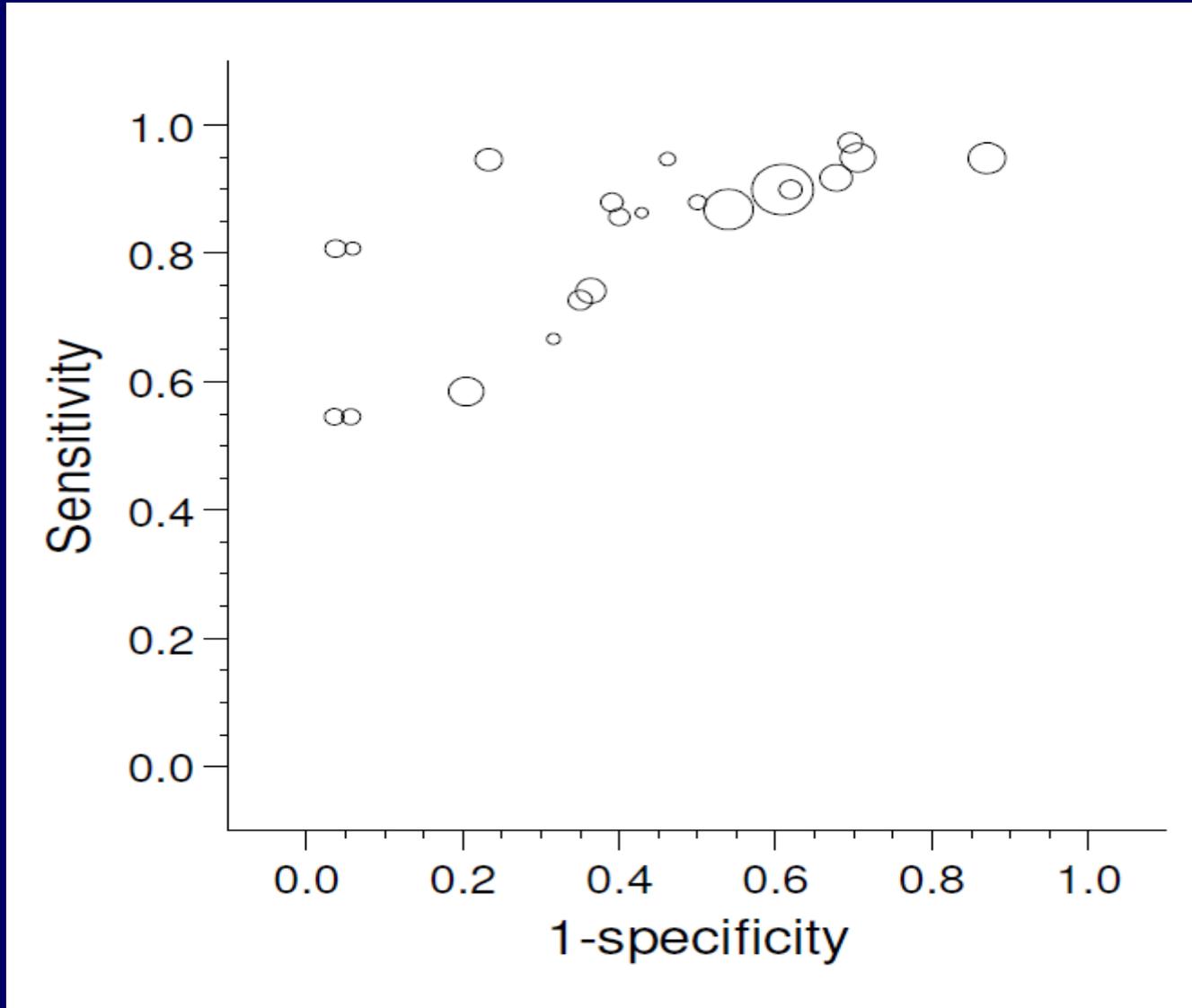


## OC Sensor

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Chen 2011	39	1629	111	44213	0.26 [0.19, 0.34]	0.96 [0.96, 0.97]
Brenner 2013	11	99	4	2121	0.73 [0.45, 0.92]	0.96 [0.95, 0.96]
Chen 2007	53	1289	12	21318	0.82 [0.70, 0.90]	0.94 [0.94, 0.95]
Itoh 1996	77	1413	12	26358	0.87 [0.78, 0.93]	0.95 [0.95, 0.95]
Oort 2010	54	160	8	1599	0.87 [0.76, 0.94]	0.91 [0.89, 0.92]
Cheng 2002	14	669	2	6726	0.88 [0.62, 0.98]	0.91 [0.90, 0.92]
Nakama 2001	24	254	3	3979	0.89 [0.71, 0.98]	0.94 [0.93, 0.95]
Park 2010	12	75	1	682	0.92 [0.64, 1.00]	0.90 [0.88, 0.92]
Chiang 2011	27	370	1	2398	0.96 [0.82, 1.00]	0.87 [0.85, 0.88]
Levi 2011	6	147	0	1051	1.00 [0.54, 1.00]	0.88 [0.86, 0.90]



# Précision des tests PSA dans le dépistage du Cancer de la Prostate

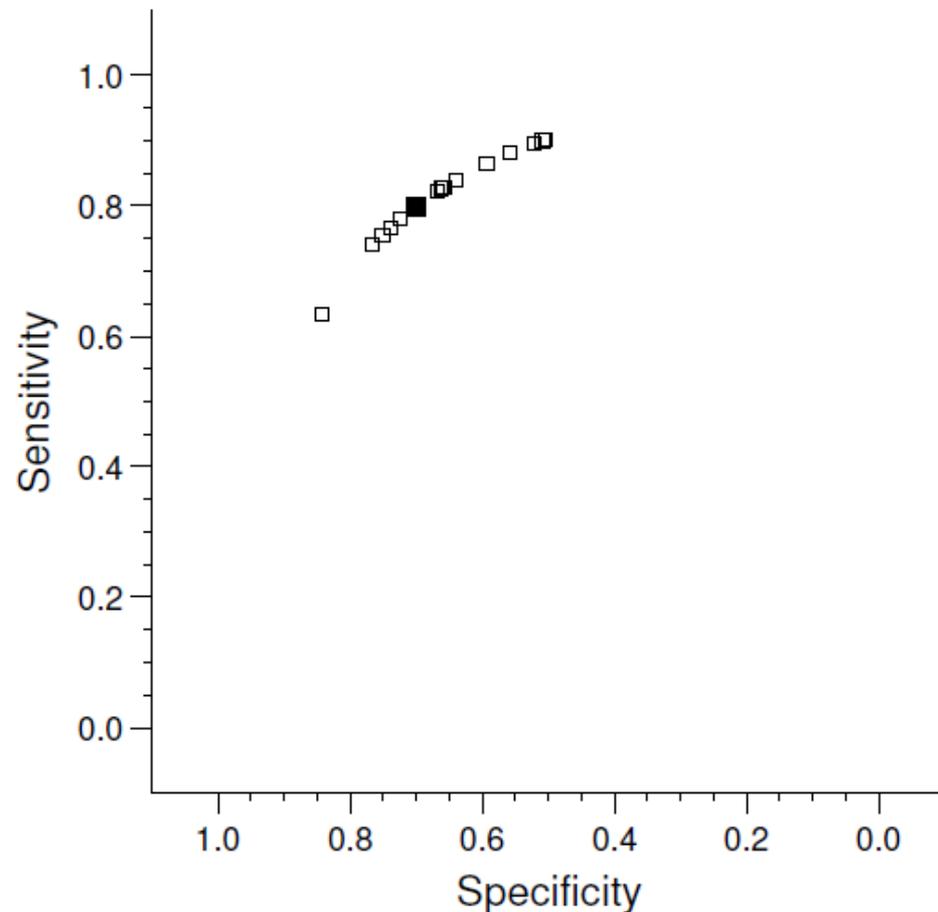


# Origines de la Variabilité des Résultats

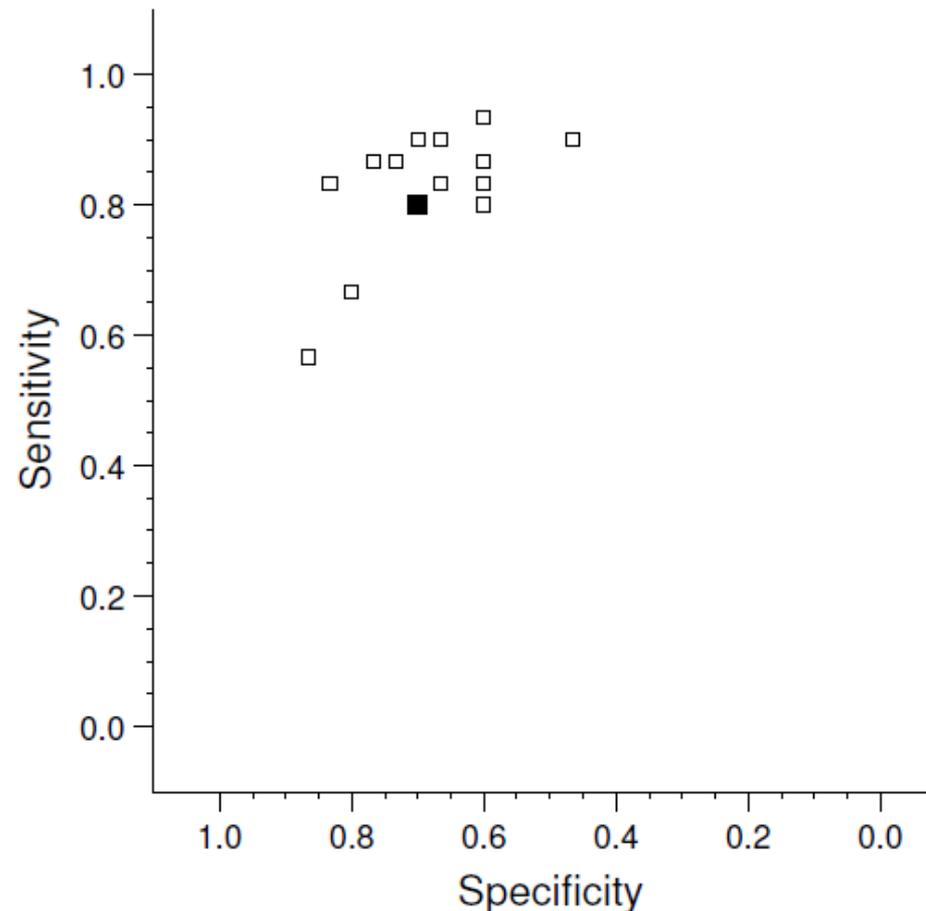
- Fluctuations d'échantillonnage
- Différences explicites
  - dans les seuils retenus
- Différences implicites
  - Liées aux investigateurs
  - Liées au matériel utilisé
- Biais et sous groupes

# Origines des Variations

Corrélation négative parfaite entre Se et Sp  
+ pas de phénomène aléatoire



Corrélation négative parfaite entre Se et Sp  
+ phénomène aléatoire



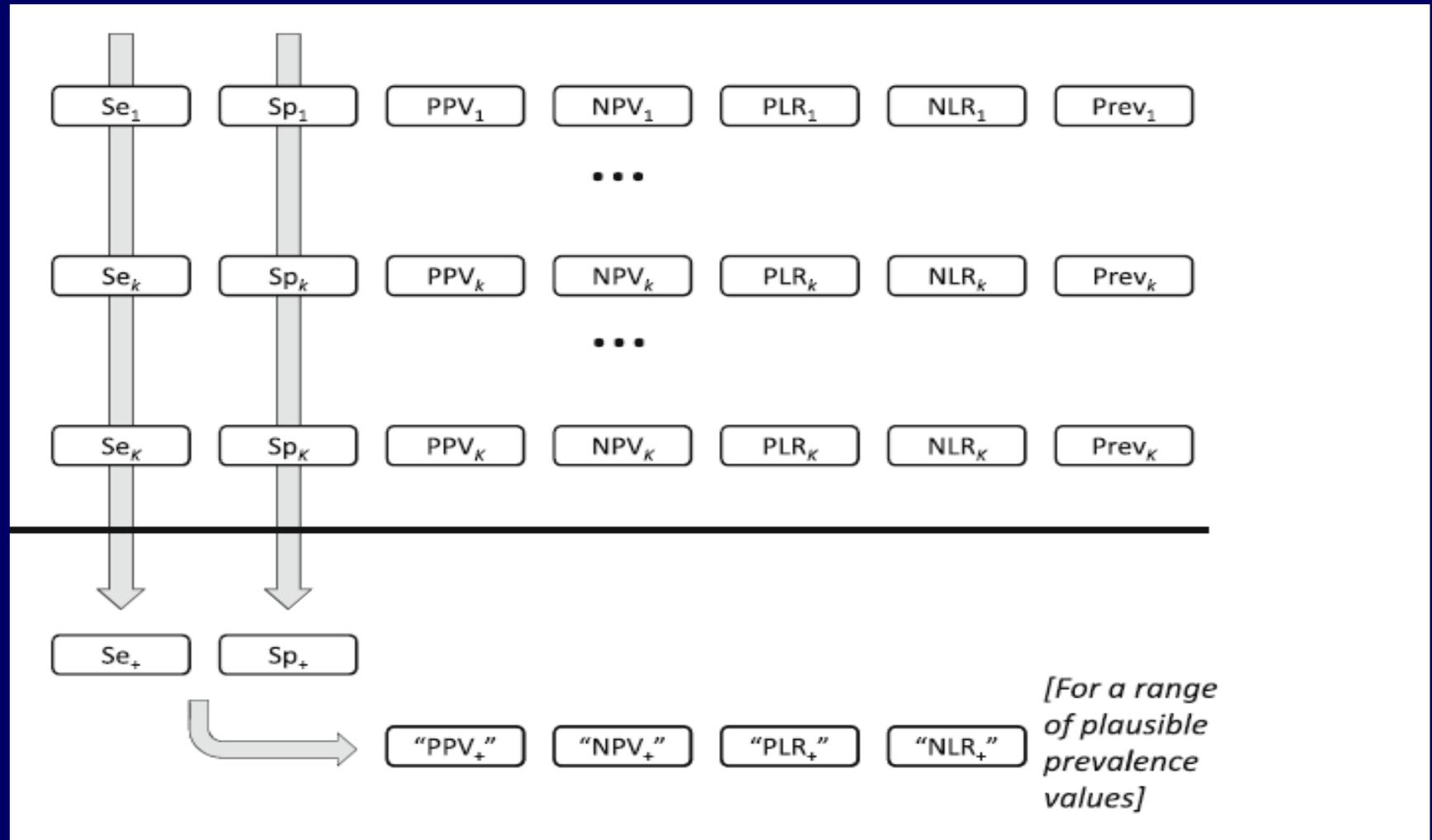
# Modèle Statistique

- Quels Résultats synthétiser
  - Coordonnées ponctuelles et CI
  - Présentation cote à cote des données poolées de  $Se$  et  $Sp$
- Courbe de détection du signal (ROC curve)
  - Représentation de couples  $Se$   $Sp$  pour # seuils
  - Illustration des surfaces de confiance par des bulles

# Quels Résultats Synthétiser?

- Sensibilité, spécificité
- Valeur prédictive positive et négative
- Rapports de vraisemblance positif et négatif
- Rapports de cotes diagnostiques
- Courbe ROC de synthèse

# Choisir $Se$ et $Sp$ dont tous les autres indicateurs de performances diagnostiques sont dérivés



# Choix de la Meilleure Méthode de MA

- Courbe ROC de synthèse de Moss-Littenberg (SROC)
- Courbe ROC de synthèse bayésienne hiérarchique (HSROC)
- Méta-analyse Bivariée à effets aléatoires sous WinBUGS

Moses L E., Shapiro D. Littenberg B. (1993) Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Statistics in Medicine*. 12, 1293-316

Rutter, C. M. Gatsonis, C. A. (2001) A hierarchical regression approach to metaanalysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Statistics in Medicine*. 20, 2865-84.

Gatsonis & Paliwal .( 2006) Meta-Analysis of Diagnostic and Screening Test Accuracy Evaluations: Methodologic Primer, *Am. J. Roentgenol*; 187:271-288.

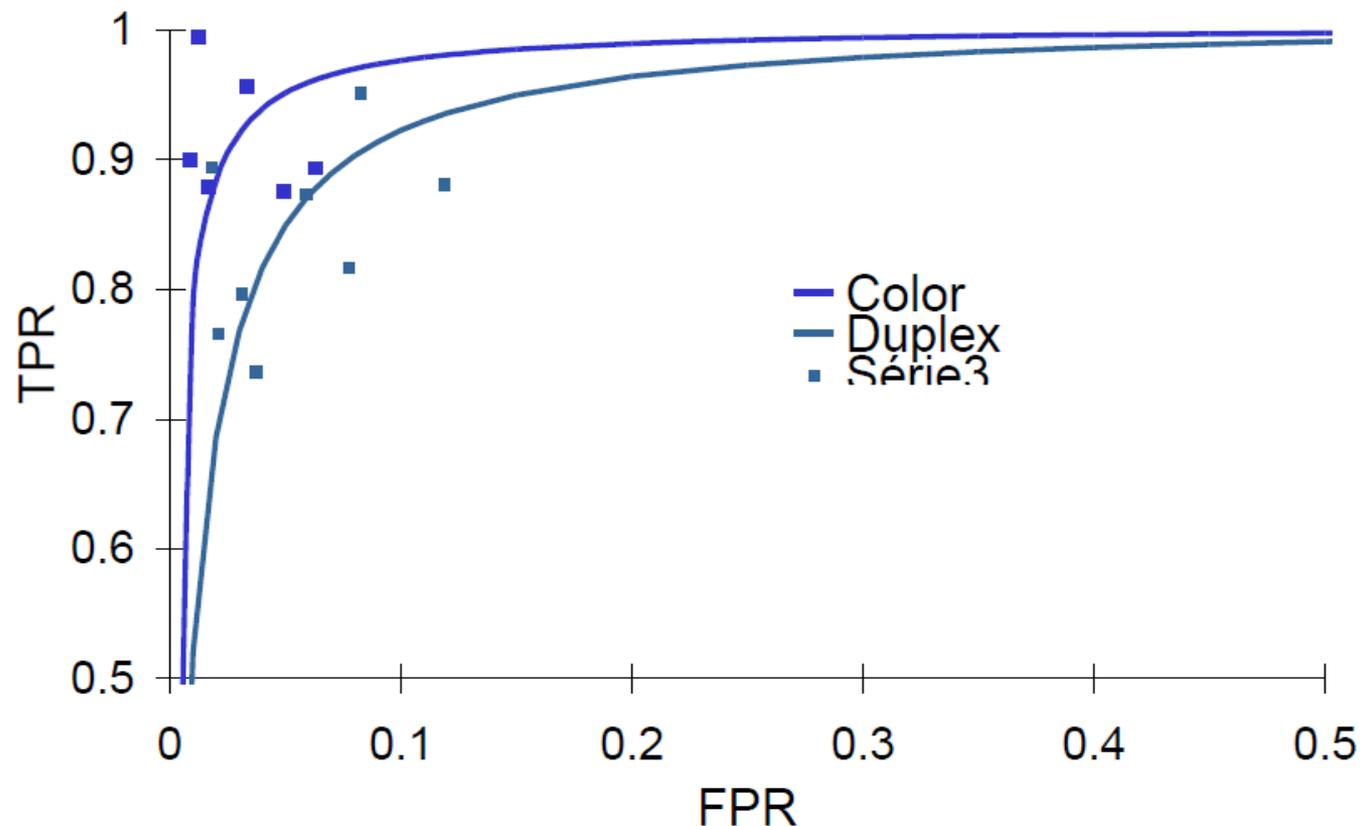
Rreima, J. B., Glas, A. S., Ruties et al. (2005) Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 58, 982-90

Harbord, R. M., Deeks, J. J., Egger, et al (2007) A unication of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies *Biostatistics*.8,239-251

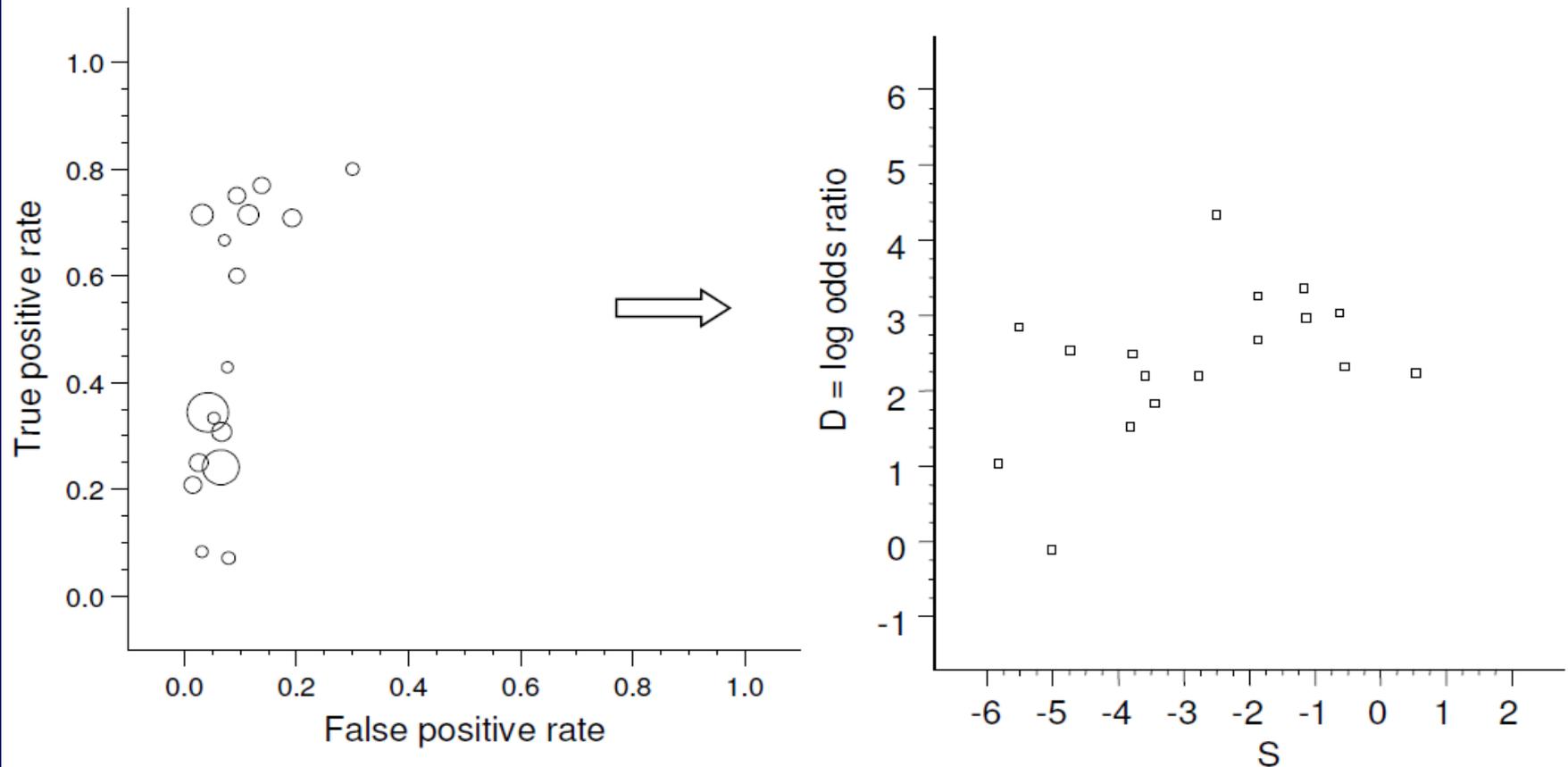
# La « Summary ROC curve » de Moss et Littenberg

*Moses Stat Med 1993*

- Ajustement d'une courbe pseudo ROC sur les points représentatifs des études

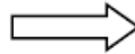
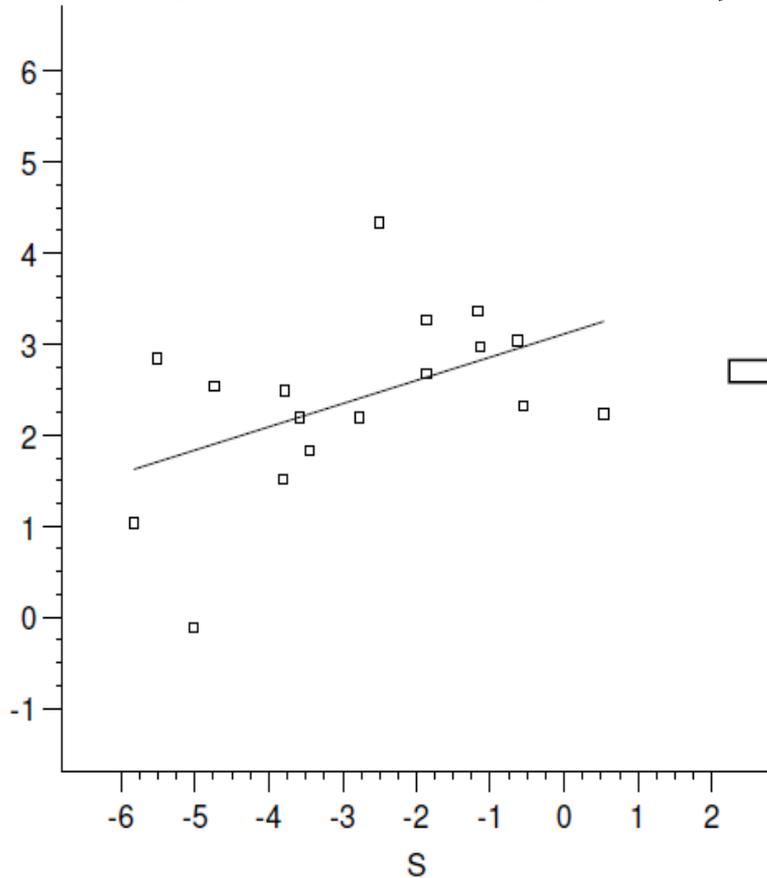


# Transformation des variables TPR et FPR en leurs logits D et S

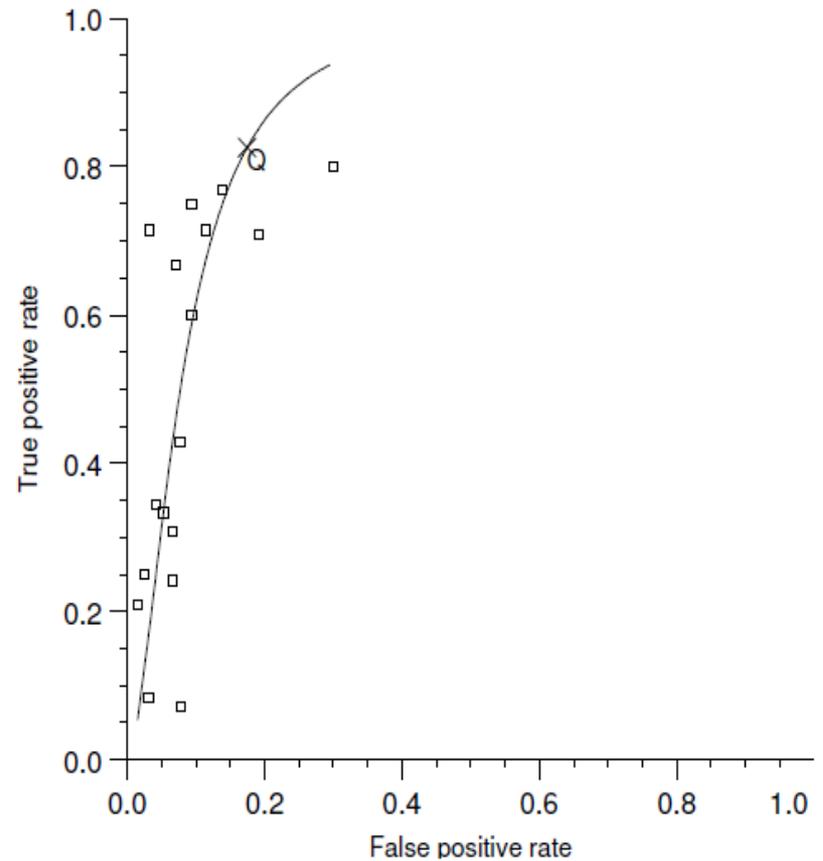


# Régression linéaire et prise de L'anti log

Régression linéaire sur le couple  $S D = \alpha + \beta S$

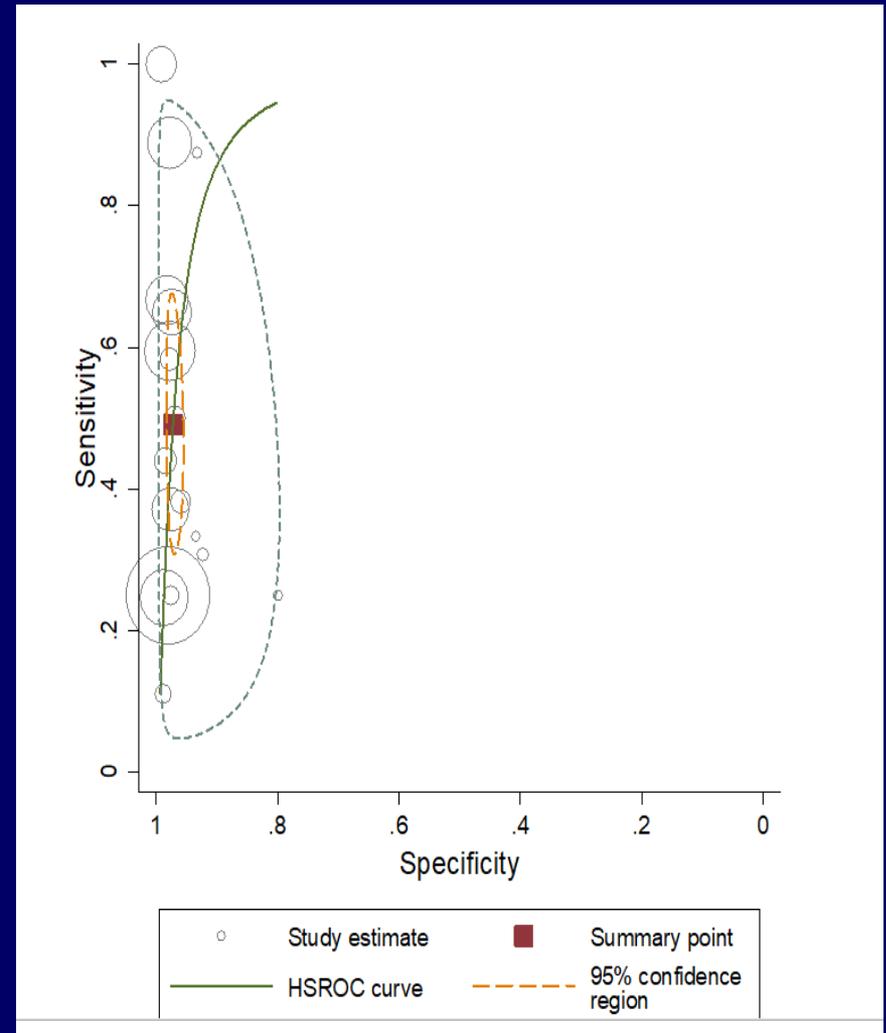


$TPR = \{1 + \exp^{-\alpha/(1-\beta)} [(1 - FPR) / FPR]^{(1+\beta)/(1-\beta)}\}^{-1}$



# Présentation des résultats : point, courbe, ellipse

- *Les cercles ont pour coordonnées la sensibilité et la spécificité de l'Hémocult non réhydraté dans chacune des études qui en étudient les performances tout stade de cancer confondu.*
- *Le carré (ou le losange selon les cas) représente la sensibilité et la spécificité globale des études poolés.*
- *L'ellipse en traits pleins interrompus mesure en deux dimensions la surface de confiance autour du carré exprimant la sensibilité et à la spécificité globale.*
- *L'ellipse en pointillés indique les valeurs possibles de sensibilité et de spécificité qui pourraient être associées à de nouvelles études au cas par cas, compte tenu de la variance inter études observée. La surface de confiance s'étire vers le haut :*
- *l'estimation de la sensibilité globale souffre d'un manque de précision ; en revanche la plage de variation de la proportion de faux positifs est étroite : la spécificité du test est à la fois élevée et précise.*
- *La corrélation négative entre spécificité et sensibilité est faible*

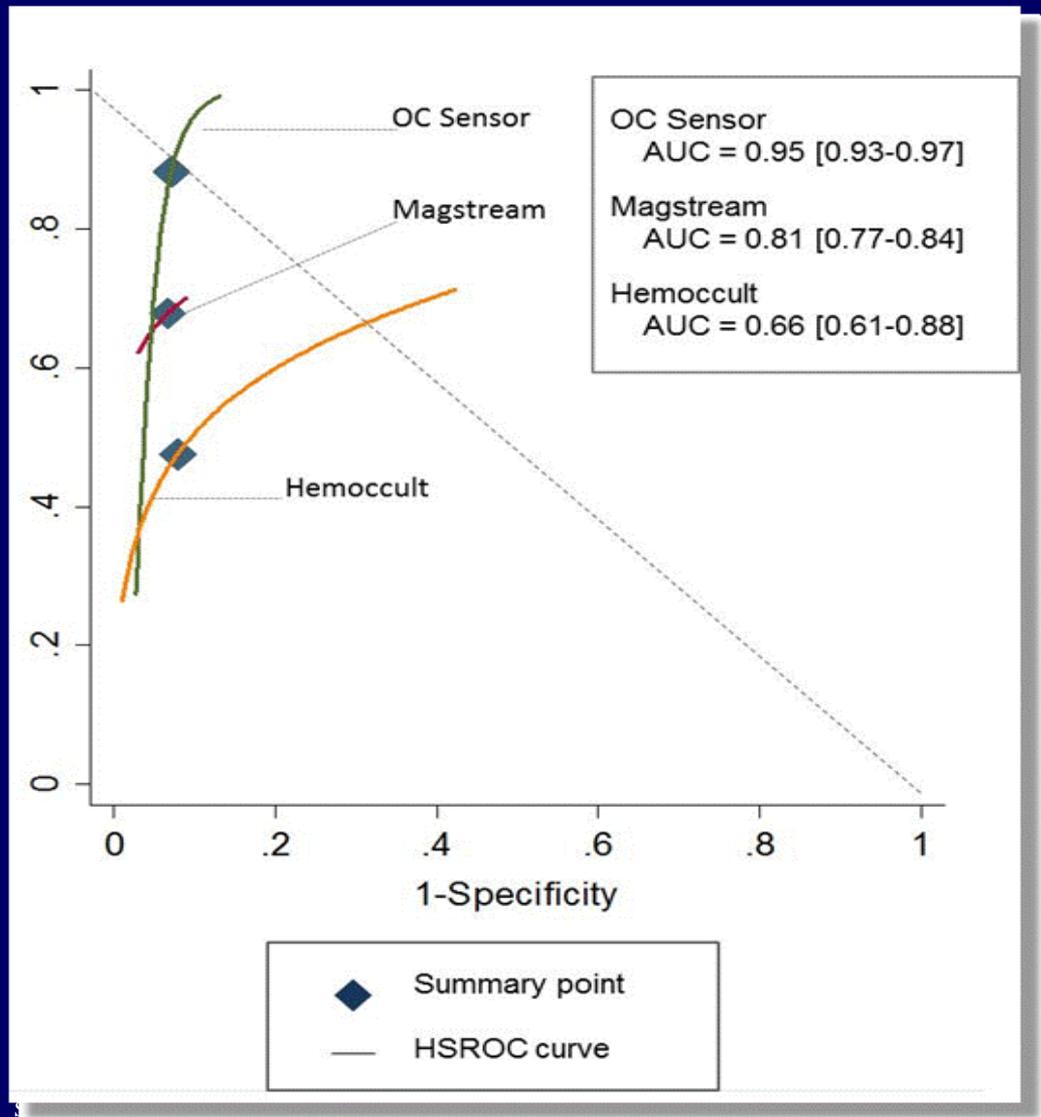


# Caractéristiques des Examens Biologiques

	Se	Sp	LR+	LR-	DOR
<u>Caractéristiques nosologiques des tests adénomomes avancés</u>					
<i>Hemoccult</i>	0,142	0,946	2,612	0,908	2,87
<i>Magstream</i>	0,477	0,945	8,667	0,553	15,60
<i>OC-Sensor</i>	0,367	0,934	5,561	0,678	8,20
<u>Caractéristiques nosologiques des tests du CCR</u>					
<i>Hemoccult</i>	0,474	0,92	5,944	0,571	10,40
<i>Magstream</i>	0,668	0,933	9,929	0,357	27,90
<i>OC-Sensor</i>	0,872	0,928	12,101	0,137	88,05

Les patients souffrant d'un cancer colorectal ont **88 fois plus de chance d'avoir un test positif au décours d'un examen avec OC Sensor** que les individus sains (DOR: 88.051)

# Analyse ROC bayésienne hiérarchique



• L'analyse de l'aire sous la courbe révèle une très bonne exactitude d'OC-Sensor, l'exactitude de Magstream est modérée et celle de l'Hemocult est moins bonne que pour les deux autres.

• les intervalles de crédibilité des estimations ponctuelles des chacun des trois tests sont sensiblement les mêmes .

# Analyse Clinique

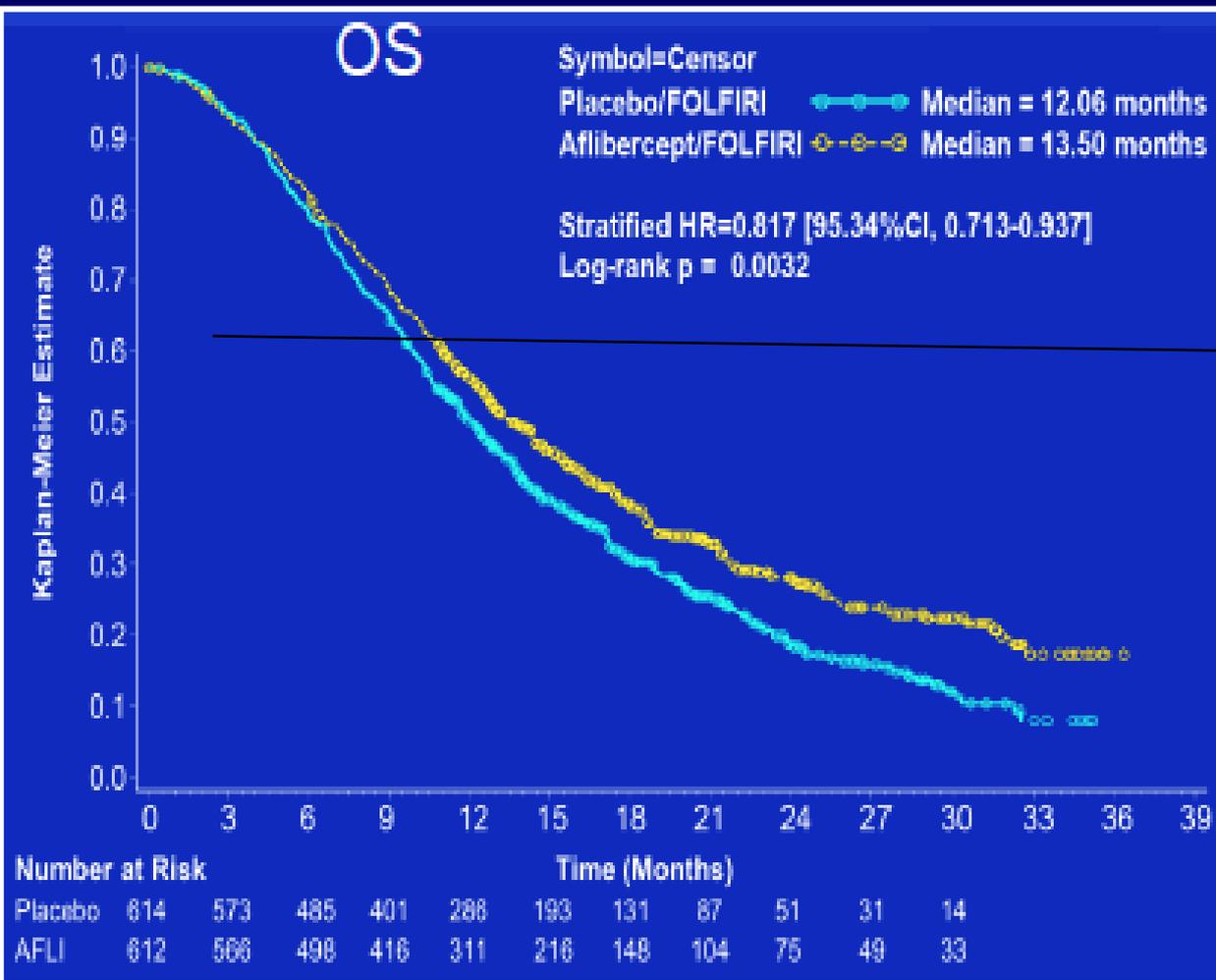
- Sources de données :
  - Pour le TxT évalués
  - Pour les comparateurs
- Extrapolation des courbes de survie
  - Familles des fonctions paramétriques
  - Validation statistique, visuelle, clinique

# Les Indices d'Efficacité Thérapeutiques

- Rapport de risques instantanés [HR : hasard ratio]
- Réduction du risque absolu [RRA]
- Réduction du Risque relatif [RRR]
- Rapport des côtes [OR]
- Log OR = Différences du log des rapports de côtes
- Nombre de sujets à traiter [NNT]

# Courbe de Kaplan-Meier (KM)

## Exemple du cancer colorectal



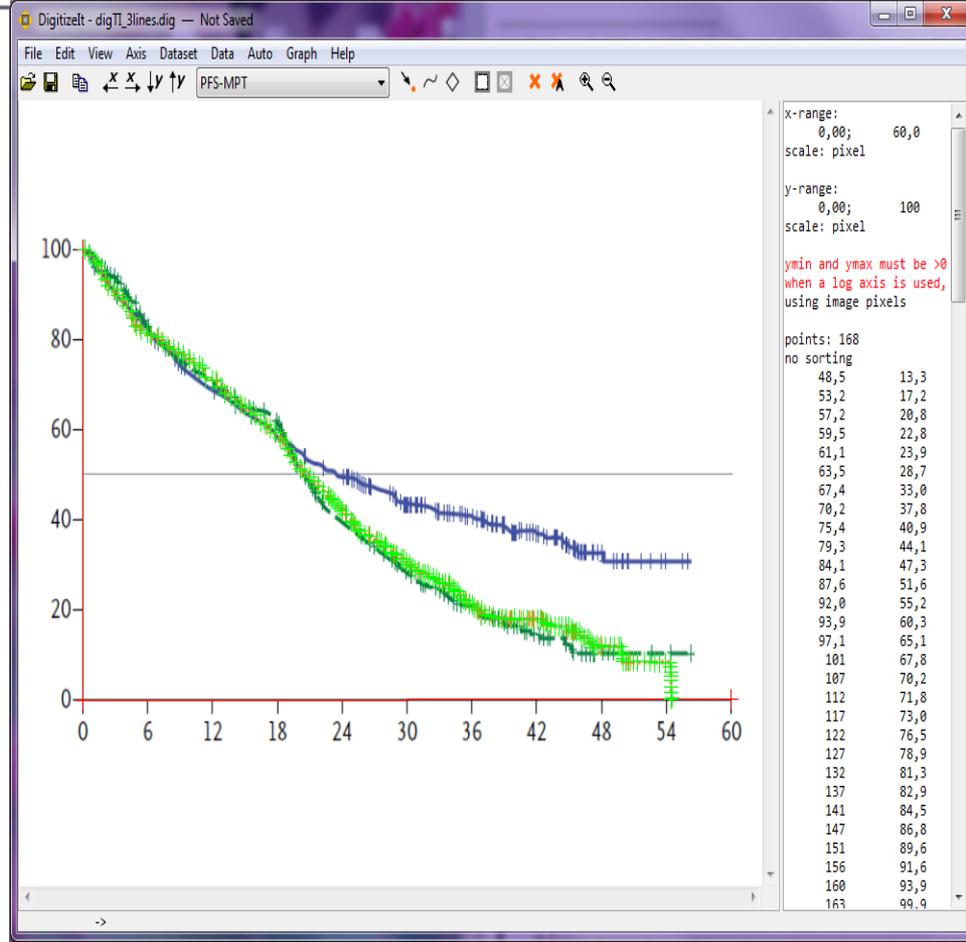
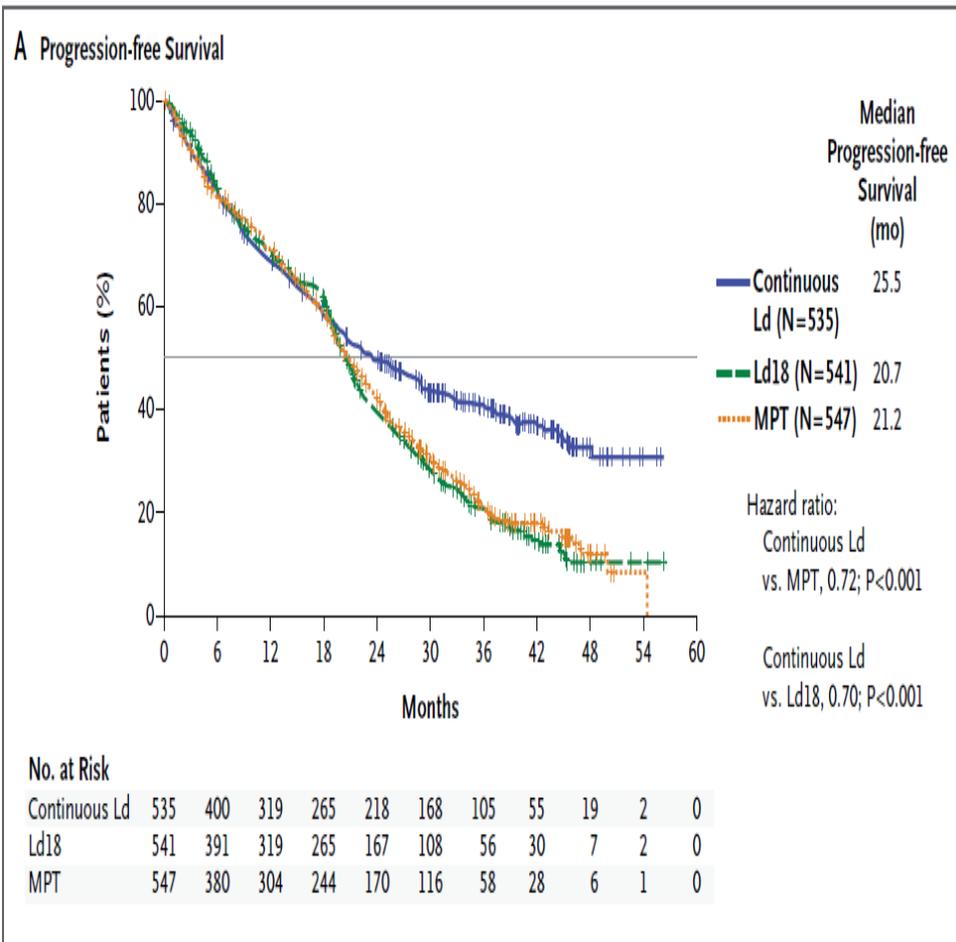
### Durée Mediane SG

- reflète le moment où la P(survie)=50%
- observée pendant l'étude : pas d'hypothèse sur la survie à long terme au delà de la période de suivi
- approche pragmatique
- mais peut ne pas refléter le bénéfice complet du produit

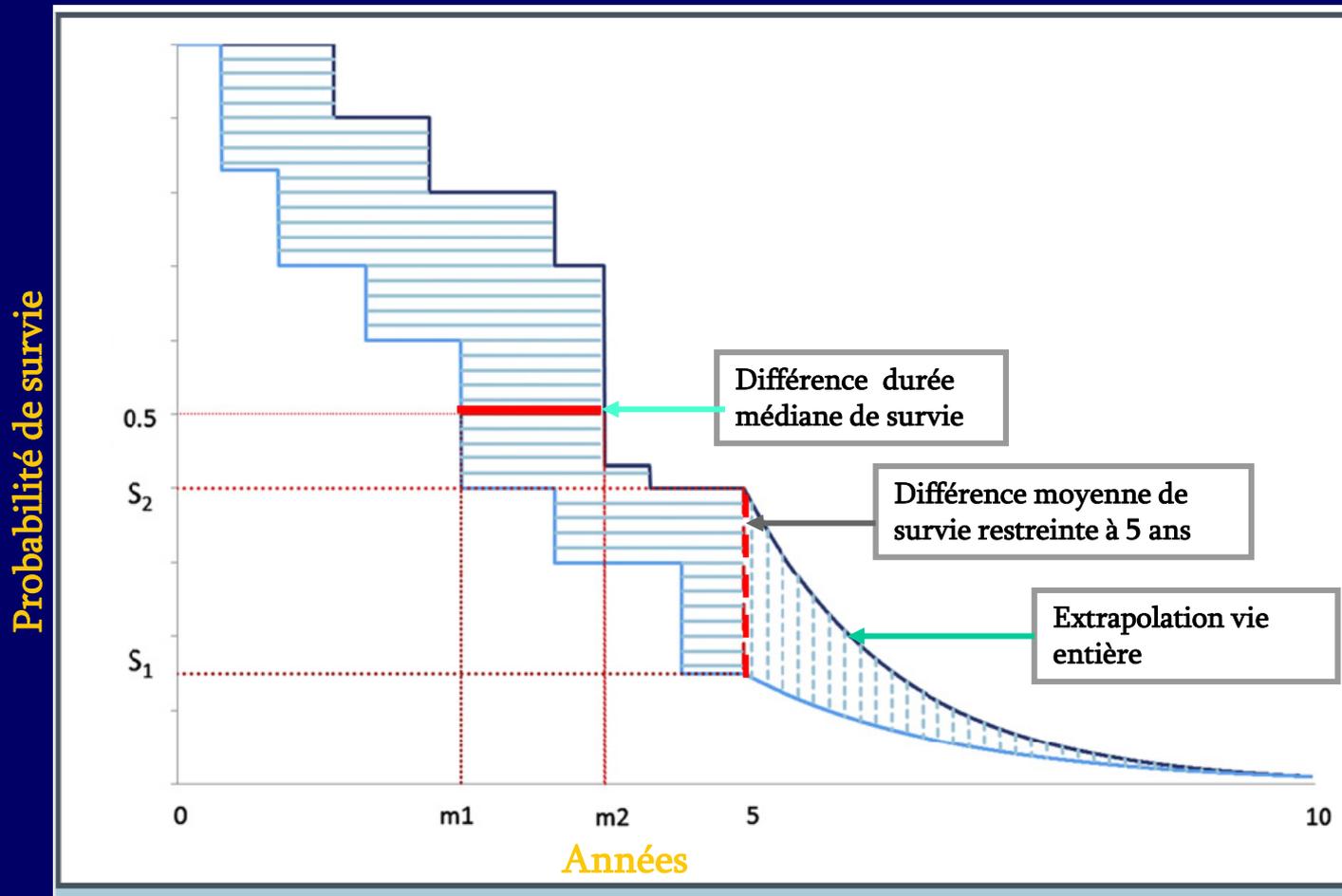
P(survie) à la fin de suivi de l'étude: 17% dans le bras afibercept vs 8% dans le bras placebo

Van Cutsem, JCO 2012

# Numérisation des Courbes de Survie Sans Progression

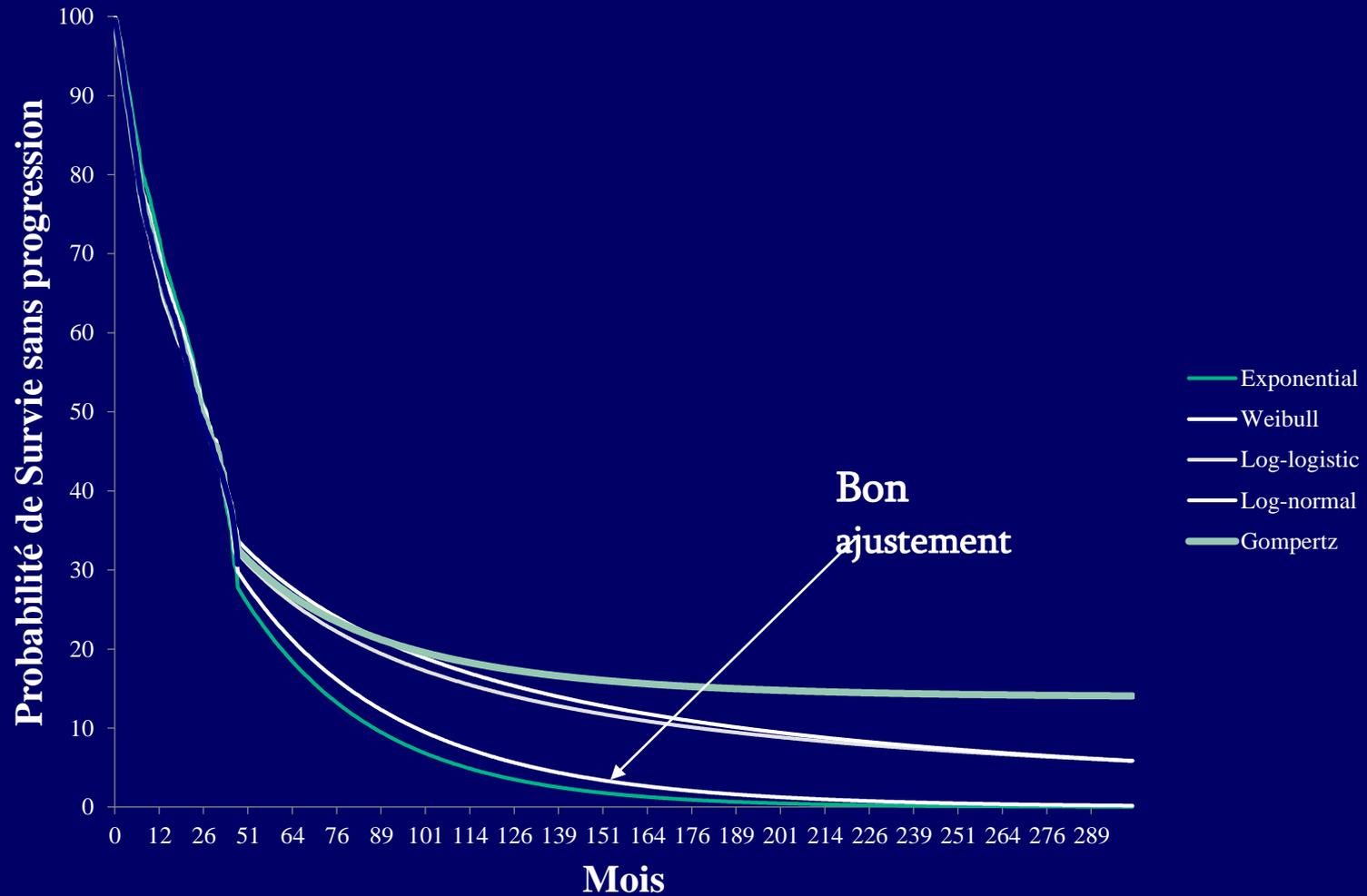


# Extrapolation Survie Globale Vie Entière et Calcul des Différences



Source Davies Briggs 2012

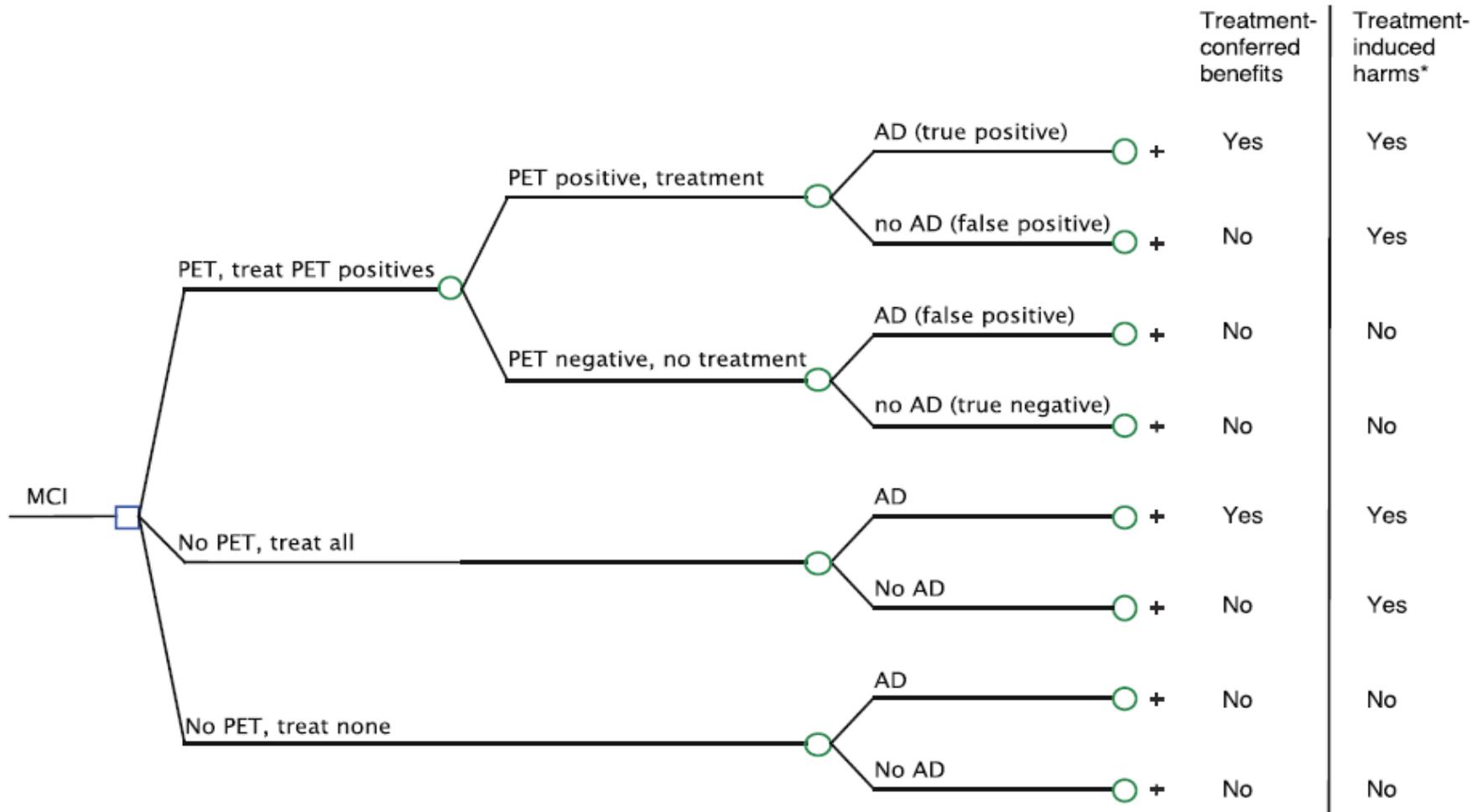
# Ajustements Paramétriques (SSP)







# Articulation test diagnostique et devenir clinique



# Présentation des Résultats Médico Economique

- Ratio cout résultat différentiel RDCR
- Frontière d'efficience
- Gestion de l'incertitude
- Courbe d'acceptabilité des RDCRs

# « La Fin du Tout Politique »

- Eclairer la conduite de l'action avant toute décision de préemption
- La question à poser: celle du retour sur investissement des dépenses engagées
- Ex : Eviter un décès coûte 80 000€ à la SNCF, et 800€ sur la route.
  - **Réduire crédits de la sncf** de 80 000 € = un mort de plus.
  - **Redéployer vers la sécurité routière** = 100 vies humaines sauvées.
  - Gain net 99 morts évités
- La gestion centrée sur les résultats: une impérieuse nécessité

# Est-ce que « Ça » Vaut le Coût?

*Le Ratio Coût-Efficacité différentiel :  
Le Critère de Jugement des Économistes*

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\Delta C_t + \Delta C_{ct} - \Delta C_{cm}}{\Delta E}$$

C : Coût médical total par patient traité

E : Efficacité totale

C<sub>t</sub> : Coût du traitement

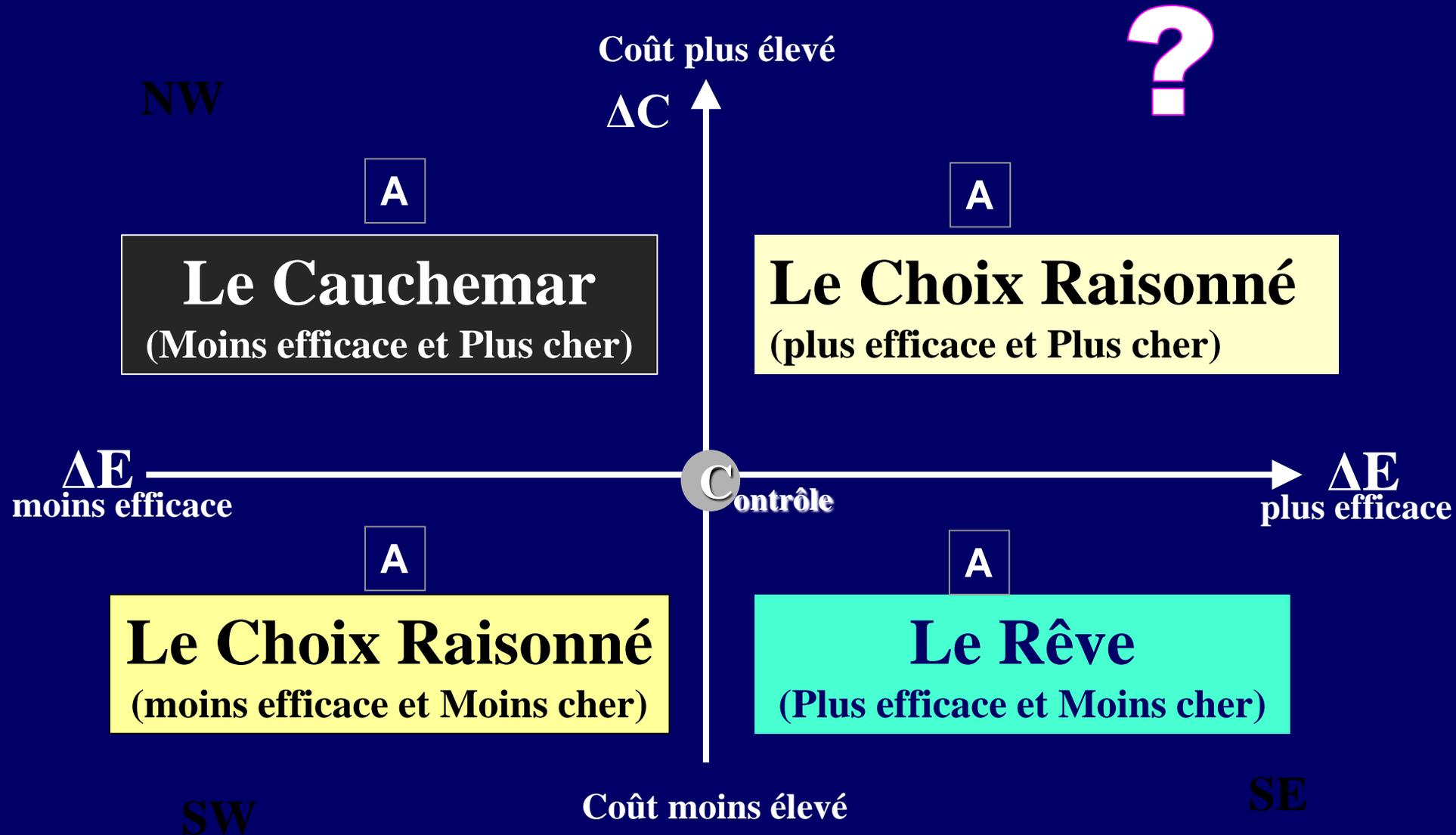
C<sub>ct</sub> : Coût des complications liées au traitement

C<sub>cm</sub> : Coût des complications liées à la maladie

# Tableau de présentation des résultats

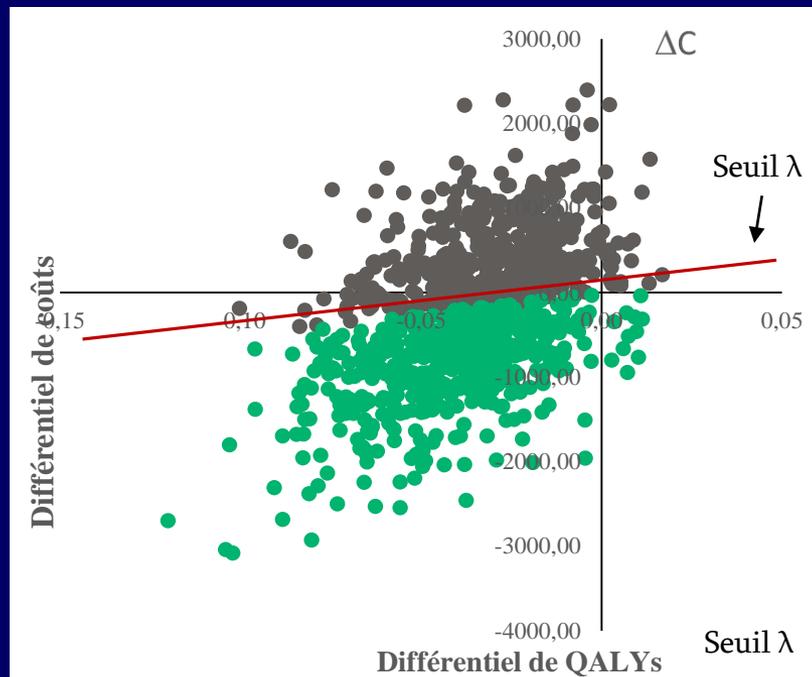
<b>Classement</b>	<b>Traitement</b>	<b>Coût</b>	<b><math>\Delta C</math></b>	<b>Résultat</b>	<b><math>\Delta R</math></b>	<b>RDCR</b>
Stratégie 1	Traitement 1	5690 €	-	0,926	-	0
Stratégie	Traitement 2	8 281 €	2 591€	1,090	0,164	15 817 €

# En Avoir ou Non Pour Son Argent : Où est A?

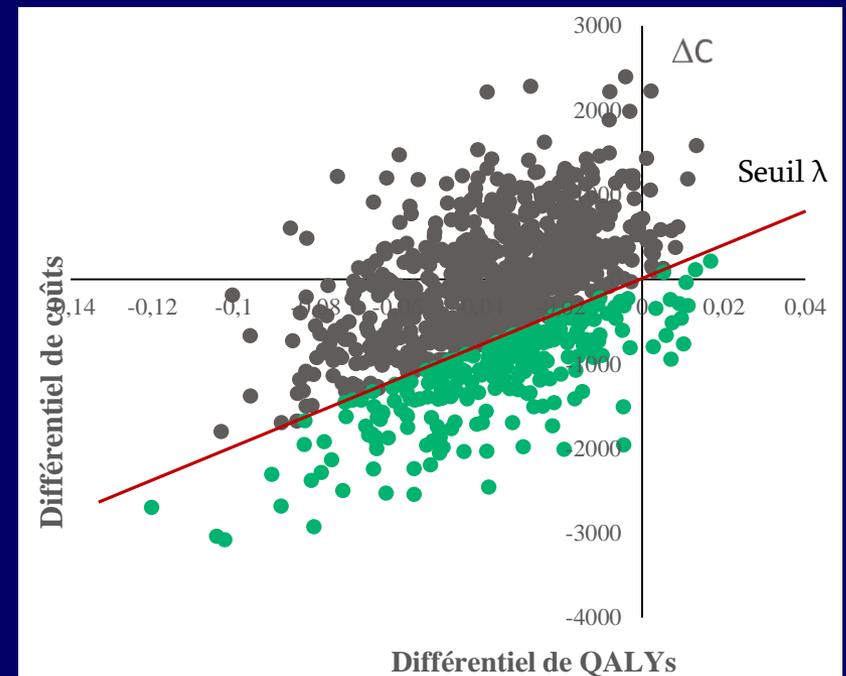


# Variantes sur le niveau $\lambda$ d'effort financier socialement acceptable

Seuil  $\lambda = 5\ 000\text{€}$

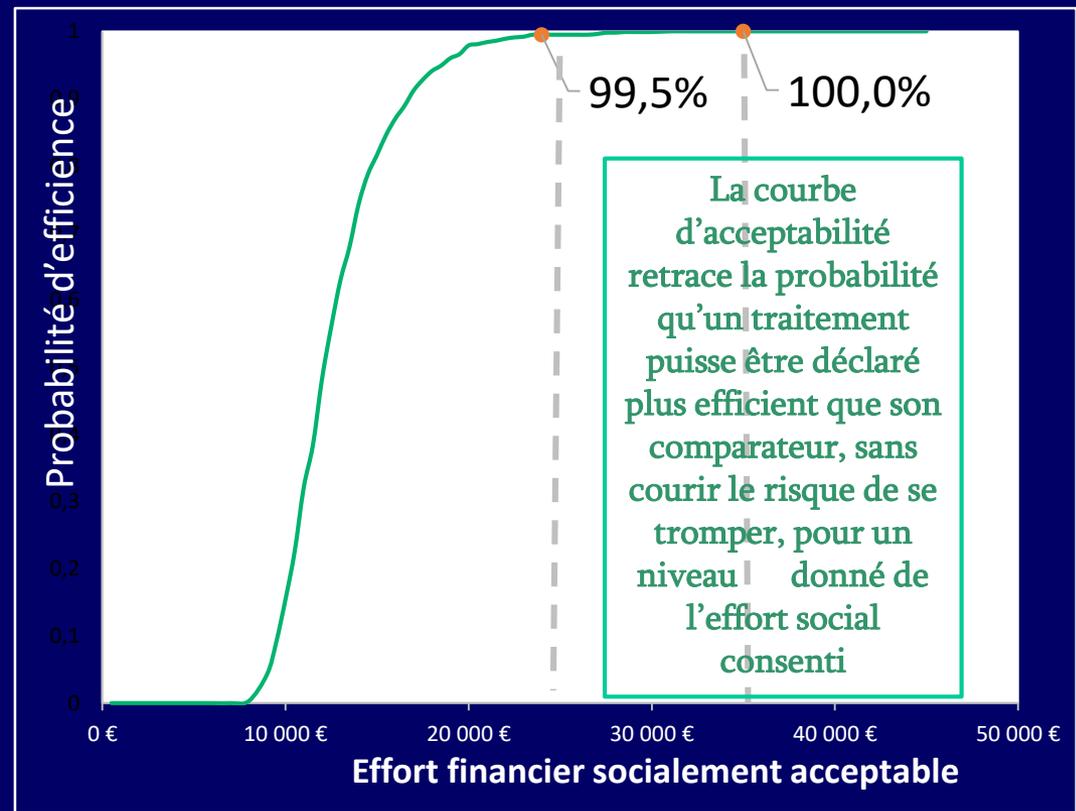


Seuil  $\lambda = 20\ 000\text{€}$



# La Courbe D'acceptabilité : Quelle Est La Probabilité De Ne Pas Se Tromper Dans Ses Choix?

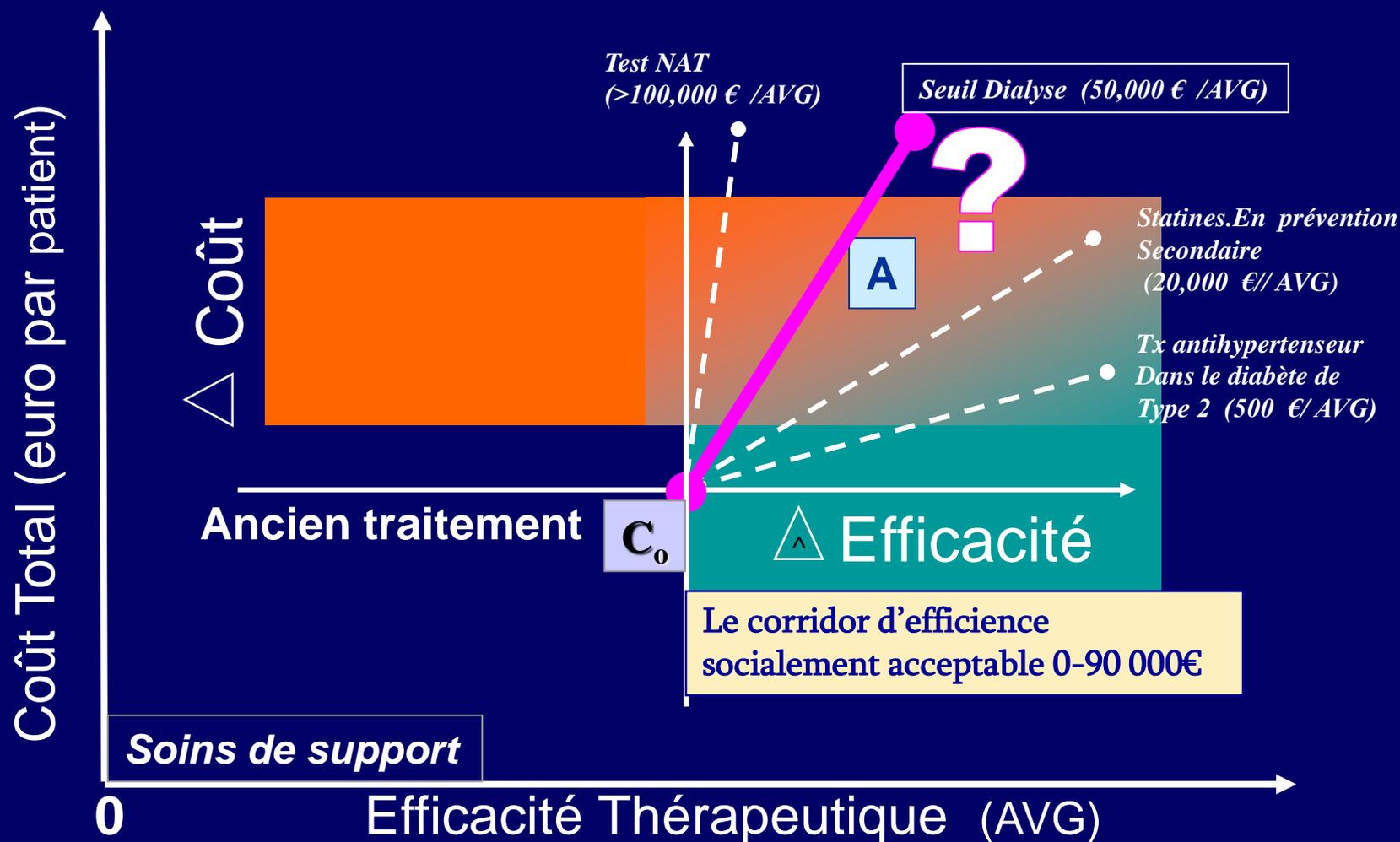
Seuil	Traitement 1	Traitement 2
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
8 000 €	99,70%	0,30%
9 000 €	95,70%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €	67,90%	32,10%
12 000 €	51,70%	48,30%
...		
80 000 €	0,00%	100,00%



# Les Rapports Coût-Efficacité Publiés

Étude	Ligne	Traitement	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY's	RCE <sub>[avg]</sub>	RCE <sub>[QALY's]</sub>
Cunningham (2002)	L1	Folfiri vs 5FU/LV	0,23	-	21 995	-
Hillner (2005)	L1	Folfox vs Folfiri	0,37	0,26	61 169	85 119
Tappenden (2007)	L1	(1) BEVA + Irinotecan + 5FU vs Irinotecan + 5FU	-	-	70 977	95 222
		(2) BEVA + 5FU vs 5FU	-	-	95 222	134 300
Tappenden (2007)	L2	cetuximab + iridescent vs SOC			87 936	116 965
Mittman CO17 (2009) <b>KRAS muté</b>		Cetuximab+BSC vs BSC	0,12	0,08	200 000	300 000
Mittman CO17 (2009) <b>KRAS sauva</b>		Cetuximab+BSC vs BSC	0,28	0,18	120 000	186 000

# A La Recherche d'une Valeur de Référence Transnosologique de l'Effizienz Thérapeutique



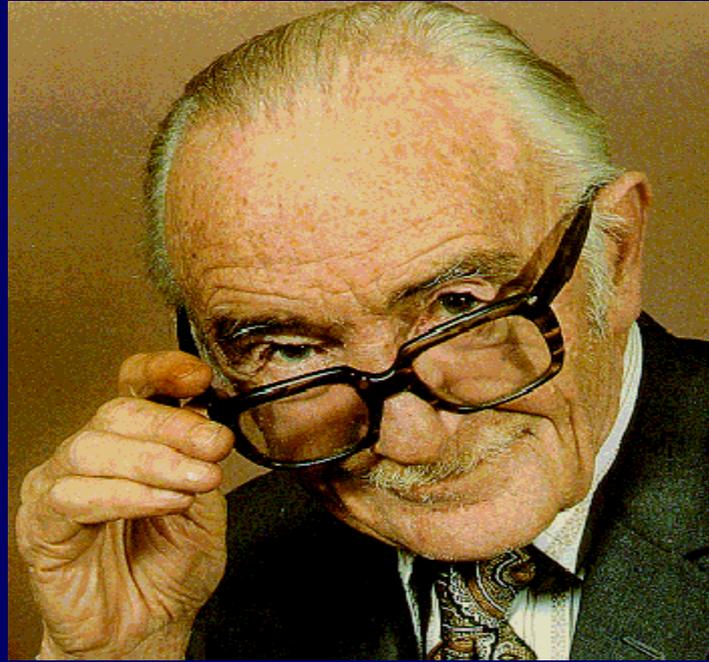
AVG = Années de vie gagnées ; QALY = Années de vie ajustées sur la Qualité

# Valeurs de Références

Country	Authors	ICER threshold
<i>Explicit ICER threshold range</i>		
UK	NICE	£20 000 - £30 000 per QALY
<i>Implicit ICER threshold values or ranges based on past allocation decisions</i>		
Australia	Henry et al. and the PBAC	AU\$69 900 per QALY
New Zealand	Pritchard et al. and PHARMAC [2004]	NZ\$20 000 per QALY
Canada	Rocchi et al. [2005] and the CDR [2002]	Range of acceptance: dominant to CAN\$80 000 per QALY Range of rejection: CAN\$31 000 to CAN\$137 000 per QALY
<i>ICER threshold values or ranges proposed by individuals or institutions [2007]</i>		
USA	Weinstein [2008]	\$50 000 per QALY
USA	Braithwaite et al. [2006]	\$109 000 - \$297 000 per QALY
The Netherlands	The Council for Public Health and Health Care [1998]	€80 000 per QALY
Canada	Laupacis et al. [2002]	CAN\$20 000 to CAN\$100 000 per QALY
<i>No ICER threshold values or ranges identified</i>		
Finland, Sweden, Norway, Denmark, France		

CDR: Common Drug Review; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC: Pharmaceutical Management Agency.

# CONCLUSION



*Archibald Cochrane*

Exiger des moyens sur la base de données épidémiologiques ou de faits scientifiquement démontrés est indispensable mais ne suffit plus. Les conséquences médico-économiques de la décision doivent être prises en compte

