



UNIVERSITE RENE DESCARTES
Faculté de Pharmacie Année universitaire 2017-2018
DU PHARMACOECONOMIQUE

Les Leviers de la Négociation Avec le CEPS

Pr. Robert Launois

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

Tel : 01 42 33 16 00 Fax : 01 42 33 16 03

E-mail : launois.reesfrance@wanadoo.fr – Web : www.rees-france.com



LA GRANDE DIVERSITE DES ACCORDS CONTRACTUELS

- ❖ Paiements au résultat (*fr*)
- ❖ Prix conditionnels du médicament (*fr*)
- ❖ Contrat d'objectifs et de performance (*fr*)
- ❖ **Contrats d'accès encadré au marché** (*managed entry agreements (EU :MEA)*)
- ❖ **Contrats de partage de risque fondés sur les performances** (*performance based risk sharing agreement : PBRSA USA*)
- ❖ Schémas d'accès aux traitements (*UK Patient access schemes: PAS*)
- ❖ Remboursements conditionnels (*fr Rapport Polton*)
- ❖ Financements temporaires dédiés à la collecte de données
- ❖ **Etudes-post inscription** (*fr CT*)
- ❖ **Etudes d'efficacité après autorisation de mise sur le marché** (*post autorisation efficacy studies PAES EU EMA*)
- ❖ Accessibilité par la production de preuves (*Access with evidence development AED Canada*)
- ❖ **Inscription des produits sur la liste des médicaments remboursables** (*product listing agreement PLA Canada Quebec*)
- ❖ Schémas innovants de déterminations du prix (*Innovating contracting*)

CONTRATS INNOVANTS

LES SLOGANS OU LES TERMINOLOGIES A OUBLIER

3

- ❖ Satisfait ou remboursé
- ❖ Voir pour payer
- ❖ Payer pour voir
- ❖ La taxonomie italienne : Cout partagé, partage de risque, paiement à la performance
- ❖ Les définitions réductrices de certains auteurs français qui ne voient dans les contrats innovants que de simples opérations d'audit par rapport à la réalisation d'objectifs contractuellement prédéfinis

DÉFINITION

- ❖ Sous l'appellation **contrats innovants**, on désigne à la fois les **contrats financiers** et les **contrats d'objectifs et de performance liés à des observations en vie réelle**;
- ❖ Dans le cadre de ces contrats, **le prix d'une technologie de santé peut varier en fonction**
 - **des quantités vendues et/ou**
 - **du service médical** effectivement rendu relevés en pratique médicale quotidienne ou observés dans le cadre d'une recherche observationnelle.

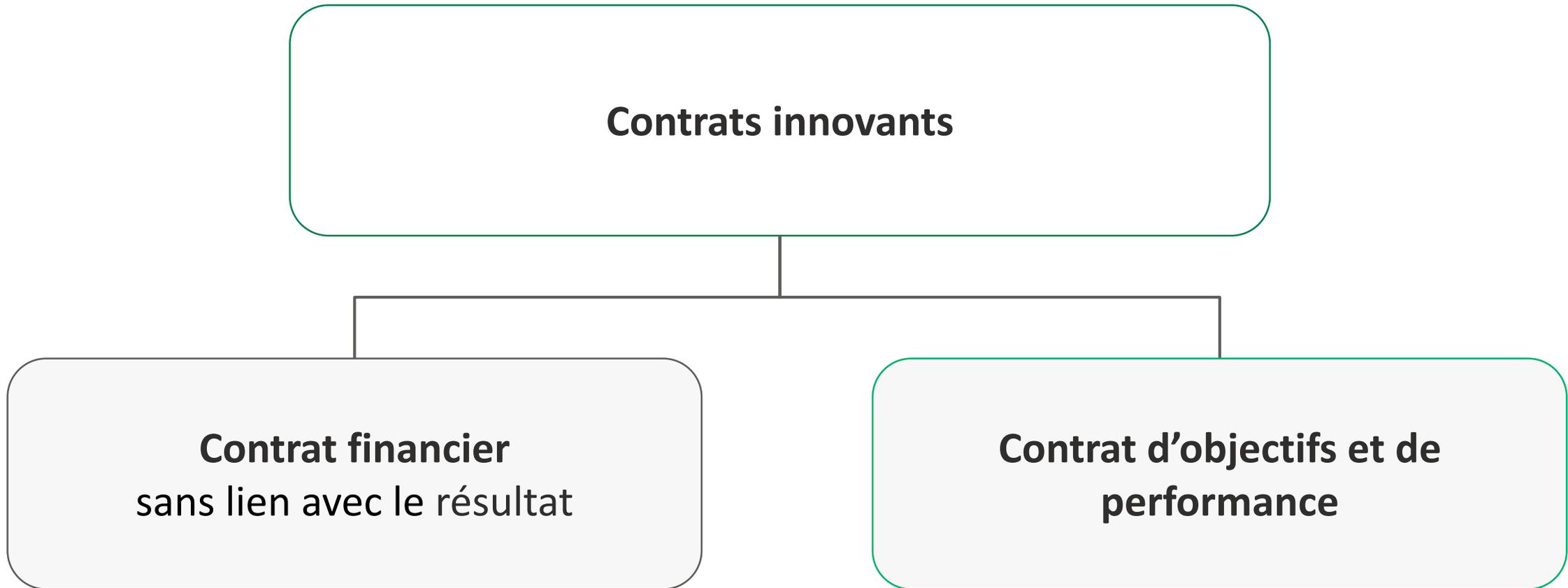
Définition inspirée par Carlson JJ. et al mais élargie pour inclure les contrats financiers., 2010¹

¹Carlson, J. Sullivan, S. Garrison, L., Neumann, P. Veestra, D., 2010, Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. doi:10.1016/j.healthpol.2010.02.005



Concepts et taxonomie

CLASSIFICATION DES CONTRATS EN FONCTION DE LEURS OBLIGATIONS CONTRACTUELLES



CLASSIFICATION DES CONTRATS EN FONCTION DE LEURS OBLIGATIONS CONTRACTUELLES

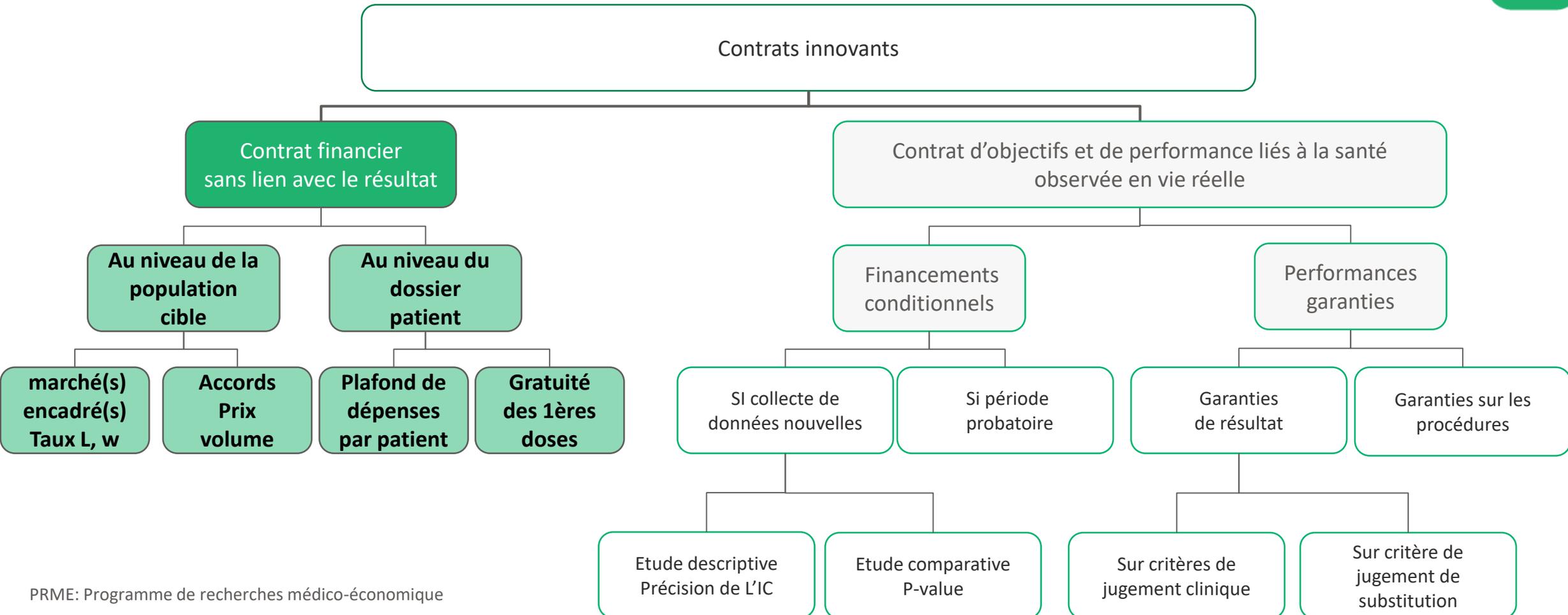
7

- ❖ Contrats financiers indépendants des performances cliniques, sur valeurs cibles exclusivement budgétaires :
 - Au niveau de la population cible
 - I. Marché(s) encadré(s)
 - II. Accord prix volume
 - Au niveau du dossier patient
 - III. Plafond de dépenses par patient
 - IV. Fourniture gratuite des 1ères doses

- ❖ Contrats d'objectifs et de performances liés aux observations relevées en vie réelle
 - Remboursements conditionnels subordonnés
 - I. À la collecte de nouvelles données
 - II. À l'instauration d'une période test de mise à l'épreuve donnant des résultats rapidement
 - Performances garanties
 - III. Engagements sur les résultats
 - IV. Engagements quant au respect des procédures

le payeur accepte un prix qui sera payé en totalité ou en partie à l'industriel, sous réserve que les performances soient au rendez vous

CONTRATS FINANCIERS



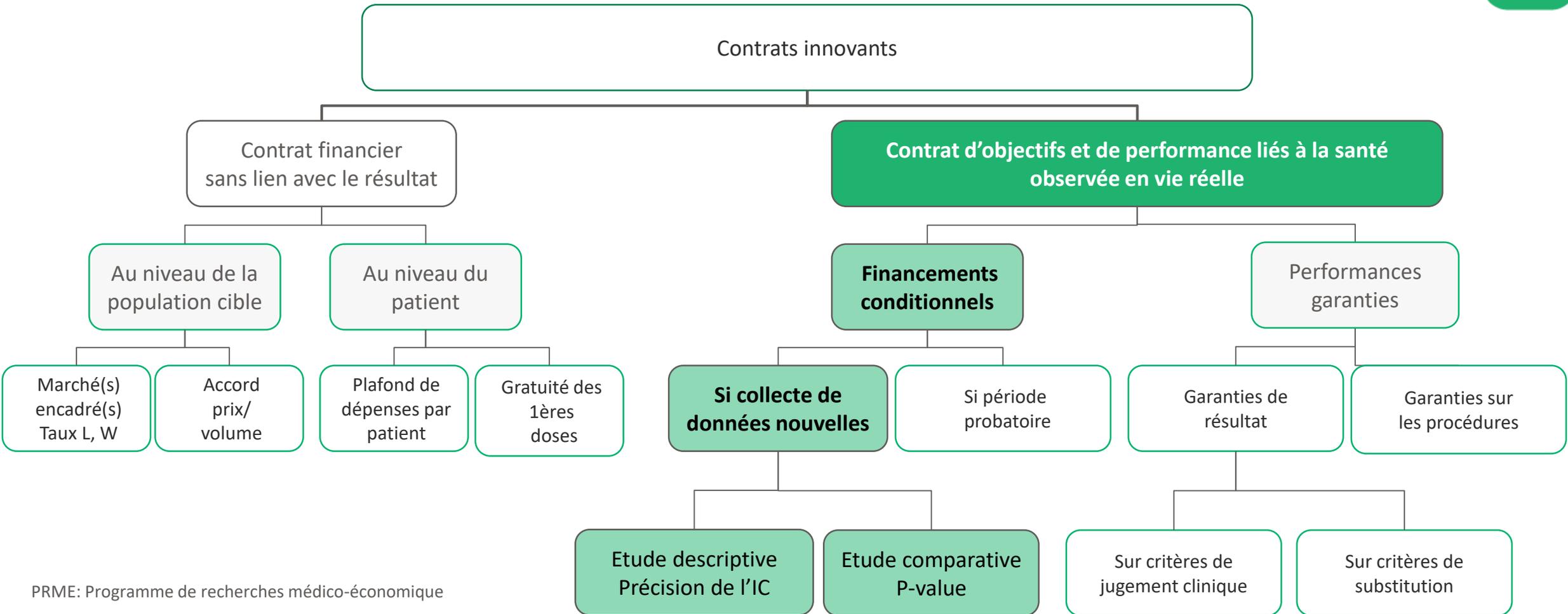
PRME: Programme de recherches médico-économique

Source : Adapté de Carlson et al Health Policy 2010

- A niveau de la population
 - Enveloppe(s) encadrant le marché global ou des marchés spécifiques
 - Accords prix volume
 - Transformation des remises en baisse de prix
- Au niveau du patient
 - Prix discount puis retour au prix catalogue
 - Enveloppe financière par patient
 - Gratuité des 1ères doses

- Financements conditionnels subordonnés
 - A la collecte de données nouvelles
 - A l'instauration d'une période probatoire
- Performances garanties
 - Garanties de résultats
 - Garanties sur les procédures

LES CONTRATS DE FINANCEMENTS CONDITIONNELS



PRME: Programme de recherches médico-économique

FINANCEMENT SOUS CONDITION DE COLLECTE DE DONNÉES

12

- ❖ Les programmes existants en France
 - programme de recherches médico-économiques : PRME
 - Forfait innovation
 - Référentiel des actes Innovants Hors nomenclature RIHN
 - Expérimentations relatives à la prise en charge par téléconsultation ou téléexpertise
- ❖ Leurs schémas d'étude peuvent être radicalement différents
 - Lorsque **l'étude est « exploratoire »**, il s'agit d'une étude descriptive, le calcul du nombre des sujets nécessaires n'a d'autre finalité que d'améliorer la précision de l'intervalle de confiance.
 - Lorsque **l'étude est « comparative »**, elle se propose de tester une hypothèse en recherchant une différence significative sur le critère de jugement principal, par le calcul de la p-value

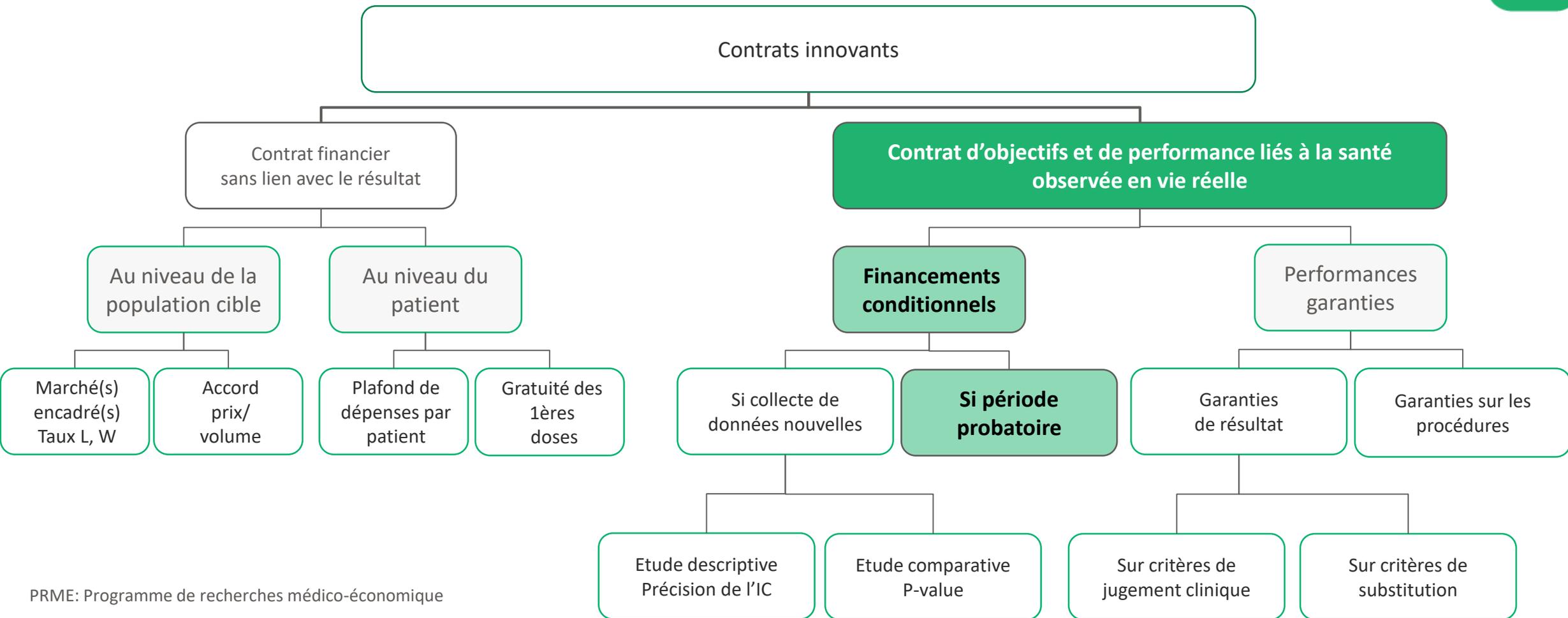
FINANCEMENT SOUS CONDITION DE COLLECTE DE DONNÉES:

Une solution pour quelles difficultés?

13

- ❖ Lorsque les preuves AMM sont insuffisantes , la formule → **une tierce solution** entre refus et admission au remboursement tout en ouvrant l'accès **au traitement**
- ❖ **Avantages**
 - **pour le payeur** : consolidation des preuves en vie réelle et limitations des risques politiques
 - **pour l'industriel** : collecte d'informations à moindre coût
- ❖ **Financement**
 - Soit réservés aux patients inclus dans un essai clinique : Only In Research (OIR)
 - Soit étendus à toute la population cible dès lors qu'une étude sur le sujet est en cours : Only With Research (OWR) – exemple d'un antipsychotique injectable à longue durée d'action

FINANCEMENT SOUS CONDITION DE PERIODE PROBATOIRE



PRME: Programme de recherches médico-économique

- La pérennisation du financement est subordonnée au constat d'une réponse thérapeutique rapide au traitement
 - **Italie 2007** : fourniture gratuite des 4 traitements de la maladie d'**Alzheimer**. Si les objectifs du traitement sont atteints à **3 mois**, le coût des traitements médicamenteux est remboursé pendant 2 ans par le NHS italien
 - **UK 2007** : un laboratoire rembourse le coût de son **anticancéreux** pour les patients non répondeurs **après 4 cycles**
 - **Australie 2004** : prise en charge par **Medicare** des seuls patients **répondeurs**

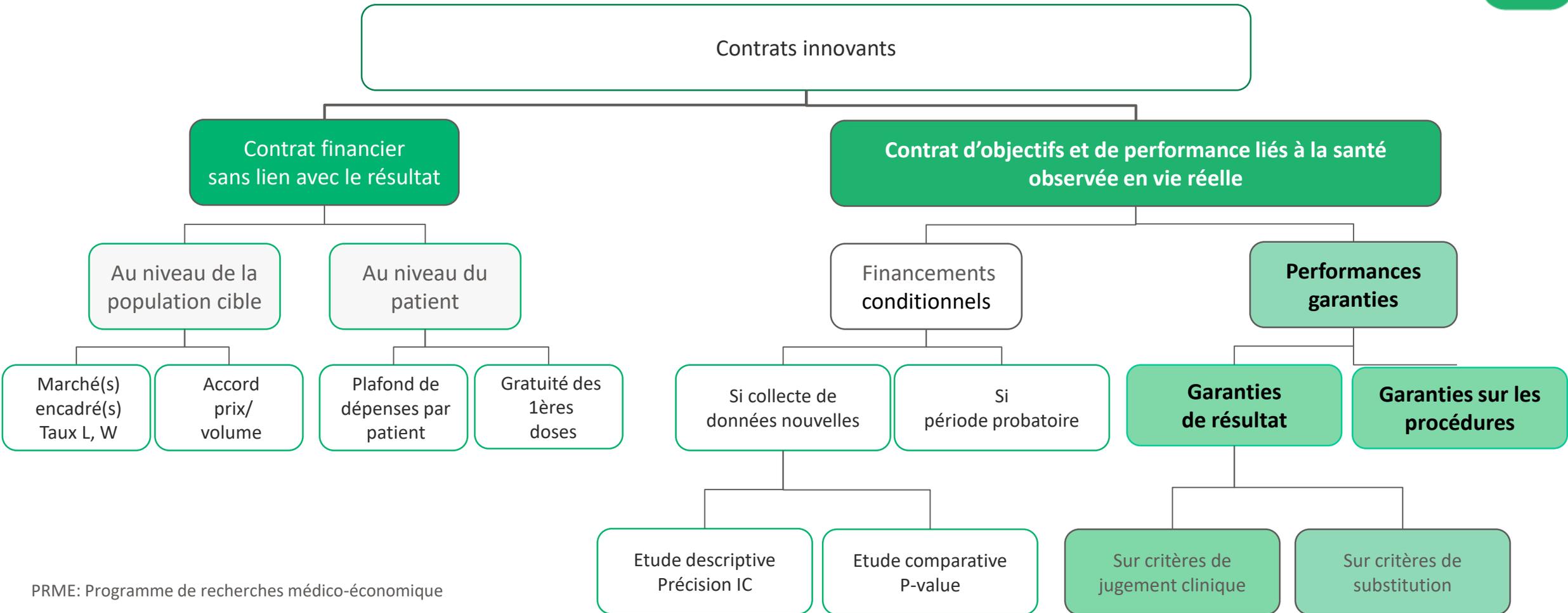
FINANCEMENT SOUS CONDITION DE PERIODE PROBATOIRE

Une solution pour quelles difficultés?

16

- les malades peuvent être maintenus sous traitement sans qu'ils en retirent le moindre bénéfice
- La période probatoire permet pour le payeur :
 - Réduire les coûts;
 - Améliorer l'efficacité;
 - Eliminer les ententes préalables;des avantages qui sont encore plus importants lorsque cette clause est combinée avec la fourniture gratuite des premières doses.
- Avantages pour l'industriel : accès rapide au marché

LES CONTRATS DE PERFORMANCES GARANTIES



PRME: Programme de recherches médico-économique

LES CONTRATS DE PERFORMANCES GARANTIES:

- **Garanties de résultats :** L'industriel s'engage à rembourser une partie du prix dont son produit a bénéficié, à verser une remise ou à ajuster son prix à la baisse, lorsque l'engagement pris n'a pas été tenu.
- **Respect des procédures :** le taux de remboursement ou le niveau de prix est lié au respect des indications ou des bonnes pratiques cliniques.
- **Avantages pour le payeur**
 - Le prix du traitement est directement lié à sa réussite sur chaque patient
 - Réduction de l'incertitude lié à la diversité des pratiques cliniques

EN FRANCE, CONTRAIREMENT A CE L'ON CROIT IL EXISTE DE NOMBREUX CONTRATS DE GARANTIES SUR LES PROCEDURES

19

- ❖ **CBUMPP (2005)** Contrat de bon usage du médicament , des produits et des prestations **liste en sus**
 - Indications de l'AMM
 - Recommandation temporaire d'utilisation RTU
 - Prescriptions justifiées hors référentiel.
 - Situations non acceptables
- ❖ **CAQOS (2009)** Contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins porte sur les Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (**PHEV**)
 - Si des économies par rapport aux objectifs, l'ARS peut exiger que la CPAM reverse une partie des économies réalisées dans la limite de 30%. Dans la situation inverse. l'établissement peut se voir imposé de rembourser « une fraction des dépassements »
- ❖ **CAQUES (2015)** Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins.
 - En cas de refus de signer un tel contrat, le DG de l'ARS peut réduire de 30% la part de la liste en sus financée par l'assurance maladie

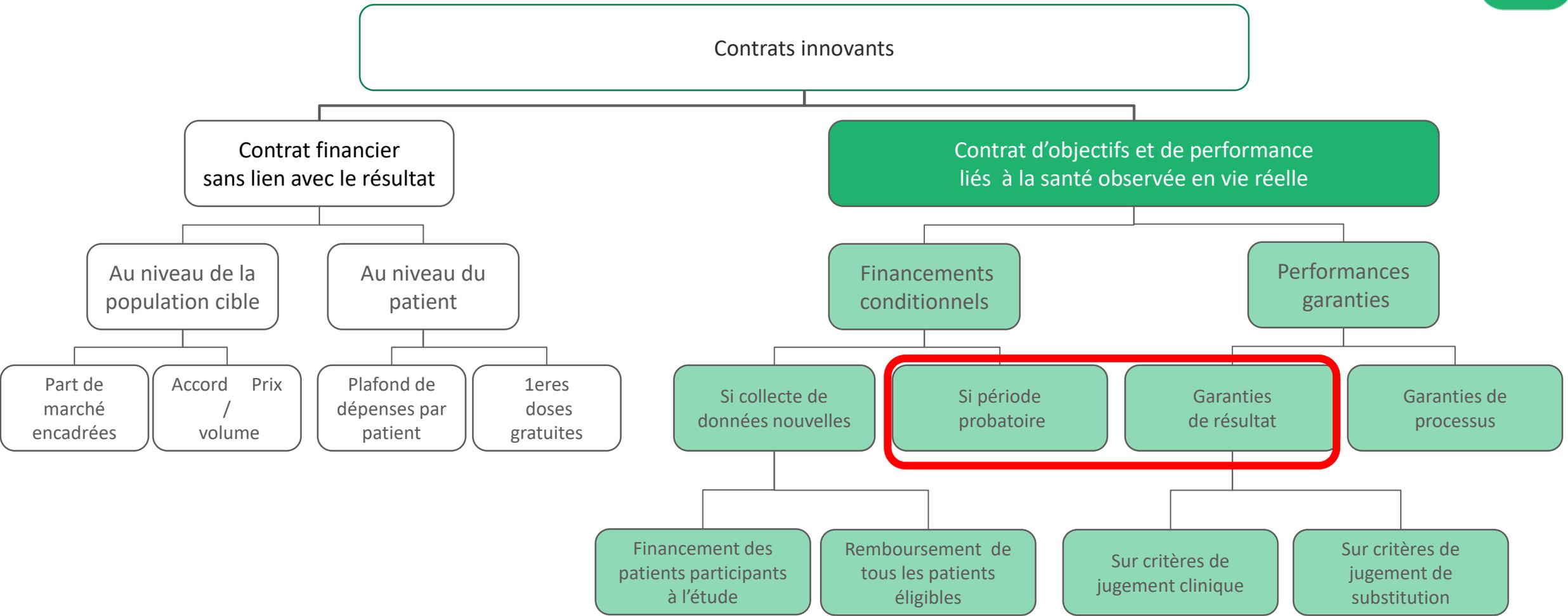
LES CONTRATS DE PERFORMANCES GARANTIES:

Une solution pour quelles difficultés?

20

- Le payeur souhaite disposer des preuves en vie réelle qui justifient le bien fondé du prix demandé par l'industriel;
 - Un engagement sur un niveau du résultat attendu, **évite de lancer de nouvelles études;**
- dans un système de prix de référence internationaux, accepter une baisse de prix est dangereux
 - Le système des remises **permet de maintenir le prix facial tout en diminuant le prix réel:**
 - Avantages pour le payeur : accès rapide des patients à un coût moindre pour la SS
 - Avantages pour l'industriel : accès rapide au marché post AMM

ENCADRÉ EN ROUGE CE QUI EXISTE PEU OU PAS EN FRANCE



8 LEVIERS POUR NEGOCIER

1. Taux d'évolution plafonnée des dépenses dans une indication + Montant des remises
2. Accord prix volume + montant des remises
3. Plafonnement des dépenses par patient
4. Gratuité des premières doses ou des premiers cycles
5. Collecte de nouvelles données
6. Instauration de période probatoire avec obligation de résultats à court terme
7. Atteinte de valeurs cibles contractuellement définies sur critères de jugement finaux ou intermédiaires
8. Respect des procédures de suivi

UNE AUTRE IDEE DE LA NEGOCIATION DU PRIX REPOSANT SUR LA CONFIANCE

1. Mise en place d'un système d'informations individualisées : registres
2. Evaluation au fil de l'eau par rapport à un référentiel virtuel
3. Confrontation valeurs cibles escomptées/valeurs réalisées
4. L'évaluation *a priori* de l'efficience devient +/- superfétatoire
5. Maintien du prix facial
6. Confidentialité des remises
7. Clause de revalorisation du prix du médicament si Δ perf. observée
8. La fixation du prix repose sur le pacte de confiance Industriels/ CEPS et non sur des études pseudo scientifiques qui ne servent à rien.

DE L'ARGENT POUR LA VALEUR OU DE LA VALEUR POUR SON ARGENT ?

Types de contrats

Contrats financiers

- Marchés encadrés
- Accord prix-volume
- Plafond de doses et de durée

Contrats d'objectifs et de perf

- Financements conditionnels
- Performances garanties

Variables instrumentales

Efficacité clinique

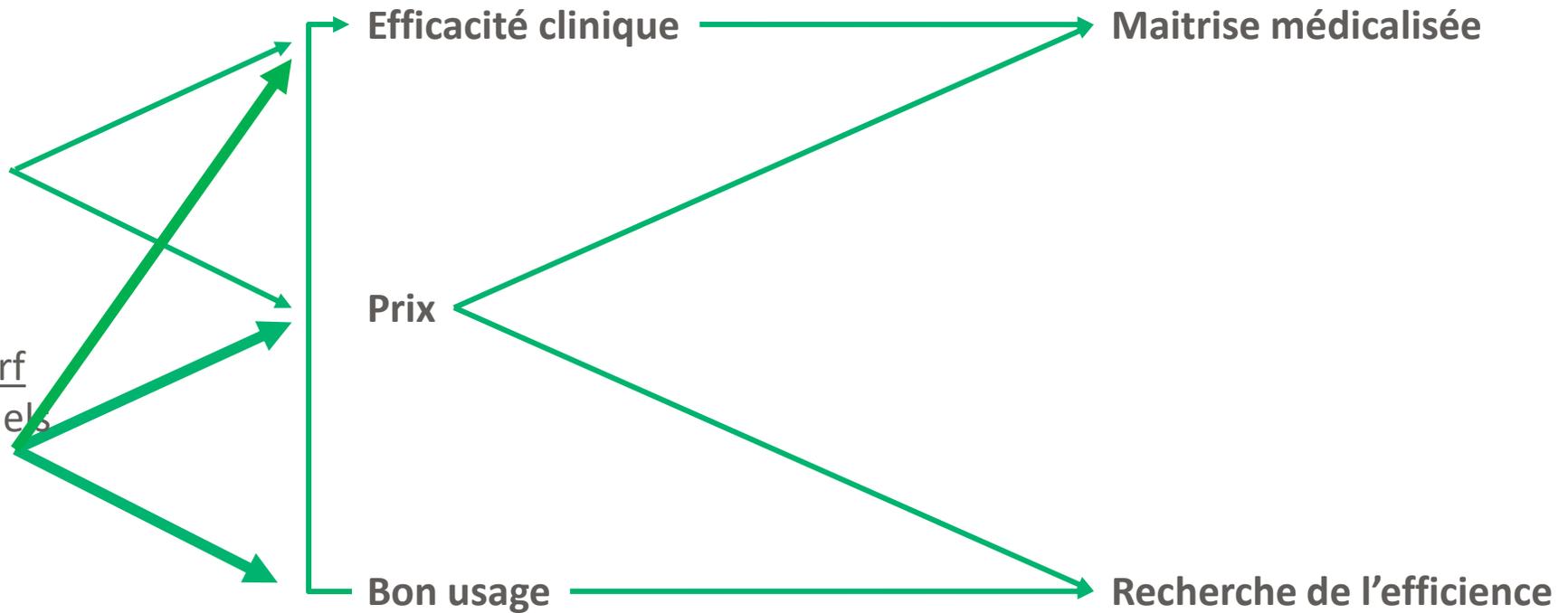
Prix

Bon usage

objectifs stratégiques

Maitrise médicalisée

Recherche de l'efficience



PROMESSES TENUES vs RESULTATS OBTENUS

25

- ❖ **Les contrats financiers et les contrats de performances garanties** reposent sur
 - **des études normatives** par rapport à des objectifs définis *ex ante* de façon contractuelle
 - **des études descriptives** conduites *ex post* à partir d'observations directes (répondeurs/non répondeurs)
 - **conduites dans le cadre d'études non contrôlées** (non comparatives) à « un bras »
 - Pas de recherche d'effet causal possible, car pas de contrefactuel. Étude ouverte non contrôlée
- ❖ **Les contrats de financement conditionnel de collecte de nouvelles données** reposent sur
 - **des analyses prospectives** (registres, études post inscription) ou
 - **des analyses rétrospectives** (SNIIRAM-PMSI)
 - **conduites dans le cadre d'études comparatives** d'épidémiologie analytique (cohorte : exposés non exposés) ou interventionnelles (quasi expérimentales avec comparateurs, mais sans randomisation)
 - recherche d'effet causal possible
- ❖ **Deux types d'études très différentes : Valeurs cibles prédéfinies vs tests d'hypothèses sur l'efficacité clinique ou l'efficience comparative**

- ***Dans les études unibras***, lorsque les taux de réponse négociés *ex ante* et observés *ex post* sont égaux, rien ne garantit que cette égalité soit directement et exclusivement attribuable au traitement mis en oeuvre
- ***Dans les études contrôlées***, les différences au départ entre groupe expérimental et groupe témoin, peuvent expliquer la raison pour laquelle nous avons à l'arrivée des résultats différents

ATTENTION BIAIS ! BIAIS! BIAIS !

- Les faits ne sont pas des preuves
- Les performances ne sont pas des résultats
- Les études non comparatives ne sont pas des études contrôlés
- Les études de suivi et de surveillance ne sont pas des évaluations
- Les corrélations n'indiquent pas des relations de cause à effet
- Big data are not smart data
- Real world data are not real world evidence

BIBLIOGRAPHIE SELECTIVE

- Carlson JJ., Sullivan, S., Garrison, L., Neumann, P. & Veestra, D., (2010), Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. doi:10.1016/j.healthpol.2010.02.005
- Garrison, L. et al. (2013). Performance-Based Risk Sharing Arrangements – Good Practices for Design, Implementation and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Tasks Force. *Value in Health*. 16. 703-719.
- Launois R., Salah Gabri., Fiestas Navarrete L., Le Moine JG, Ethgen O.,(2014), Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament». *Revue Française des Affaires Sociales* 4.156-178
- Launois R., Fiestas Navarrete L., Ethgen O., Le Moine JG. and Gatsinga R., (2014), Health economic value of an innovation: delimiting the scope and framework of future market entry agreements. *Journal of Market Access & Health Policy*, 2: 24988.
- Launois R., Ethgen O., (2013), Contrats de risk-sharing: choix des schémas d'étude et des critères de jugement. *Ann Pharm Fr*. [http : //dx.doi.org/10.1016/j.pharma..08.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma..08.009).
- Sobrio, A. (2012, Aug.). Innovative Contracting : What is the Verdict? *Pharmaceutical Executive*. 20-21.



La neutralisation des biais



- « **Un biais, c'est une erreur systématique** qui introduit un **écart** entre la **valeur estimée** des variables d'intérêt et leur **valeur vraie**, ce qui entraîne une interprétation erronée du résultat.
- « **Un facteur de confusion est un mélange d'effets** (facteur tiers et facteur d'exposition) qui biaise l'interprétation des résultats de l'étude, parce que *l'association simultanée du facteur tiers*
 - avec *l'exposition* (i.e le programme, le traitement)
 - et avec *la survenue de l'événement*fait croire faussement que le facteur d'exposition est le fait générateur de la survenue de l'événement. Ex cheveux gris /infarctus /age

LES LIMITES DES ETUDES NORMATIVES

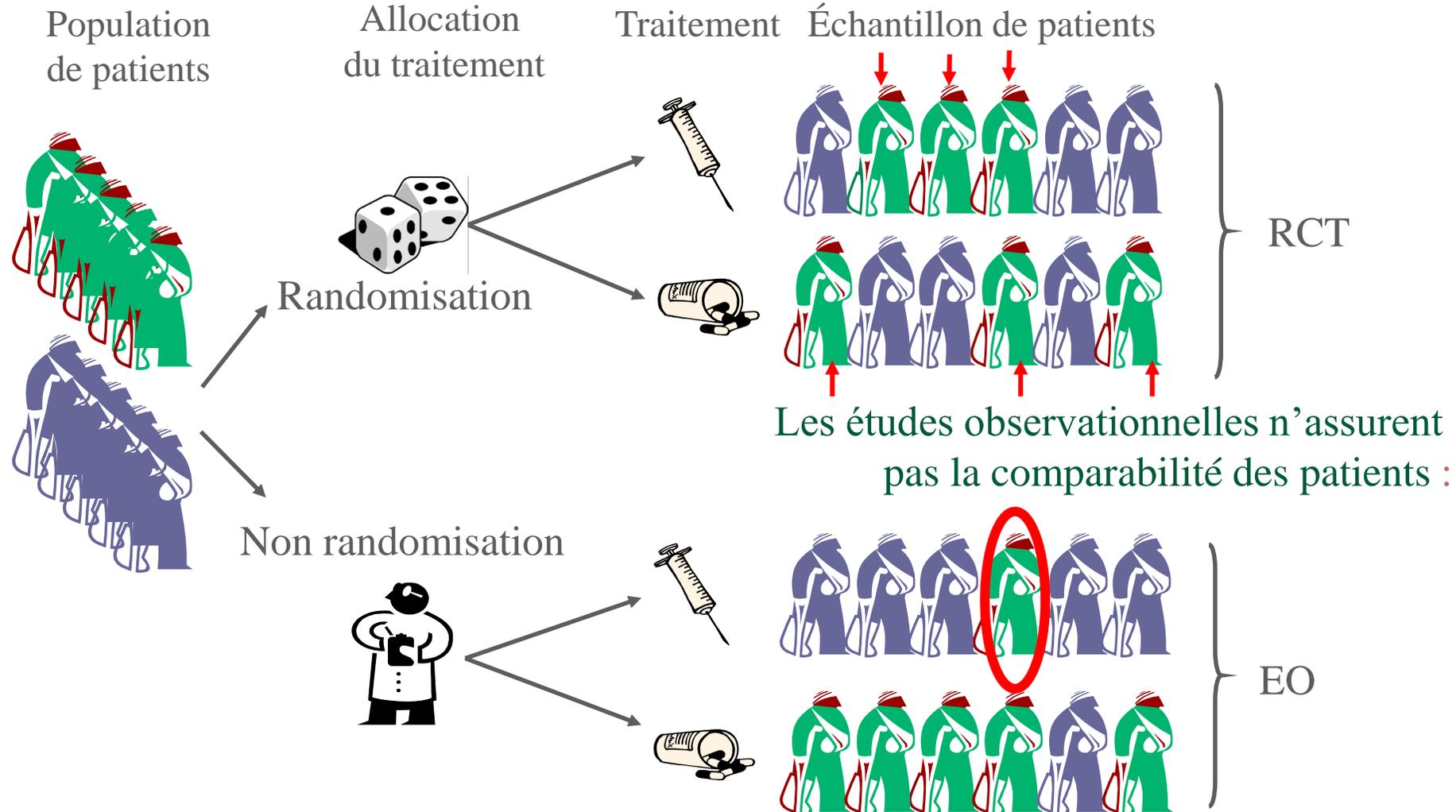
31

Les évaluations par rapport a un référentiel externe dites à la performance ne permettent pas :

- de savoir, ***comment et pourquoi*** l'évolution du cours naturel de la maladie a été **infléchie** suite au traitement,
- d'être certain, que **les changements** observés dans l'état de santé des patients sont ***directement et exclusivement attribuables*** à la mise en œuvre du traitement innovant,
- d'évaluer ***l'efficacité comparative des traitements alternatifs.***

Et ceci, p.c.q d'autres facteurs peuvent avoir une influence sur le résultat

LES BIAIS DE RECRUTEMENT DANS LES ÉTUDES CONTRÔLÉES NON RANDOMISÉES



Biais de recrutement : les patients sont sélectionnés selon certaines caractéristiques corrélées à leur devenir.

L'AVENIR : LES ETUDES ECONOMÉTRIQUES COMPARATIVES EN VIE RÉELLE

33

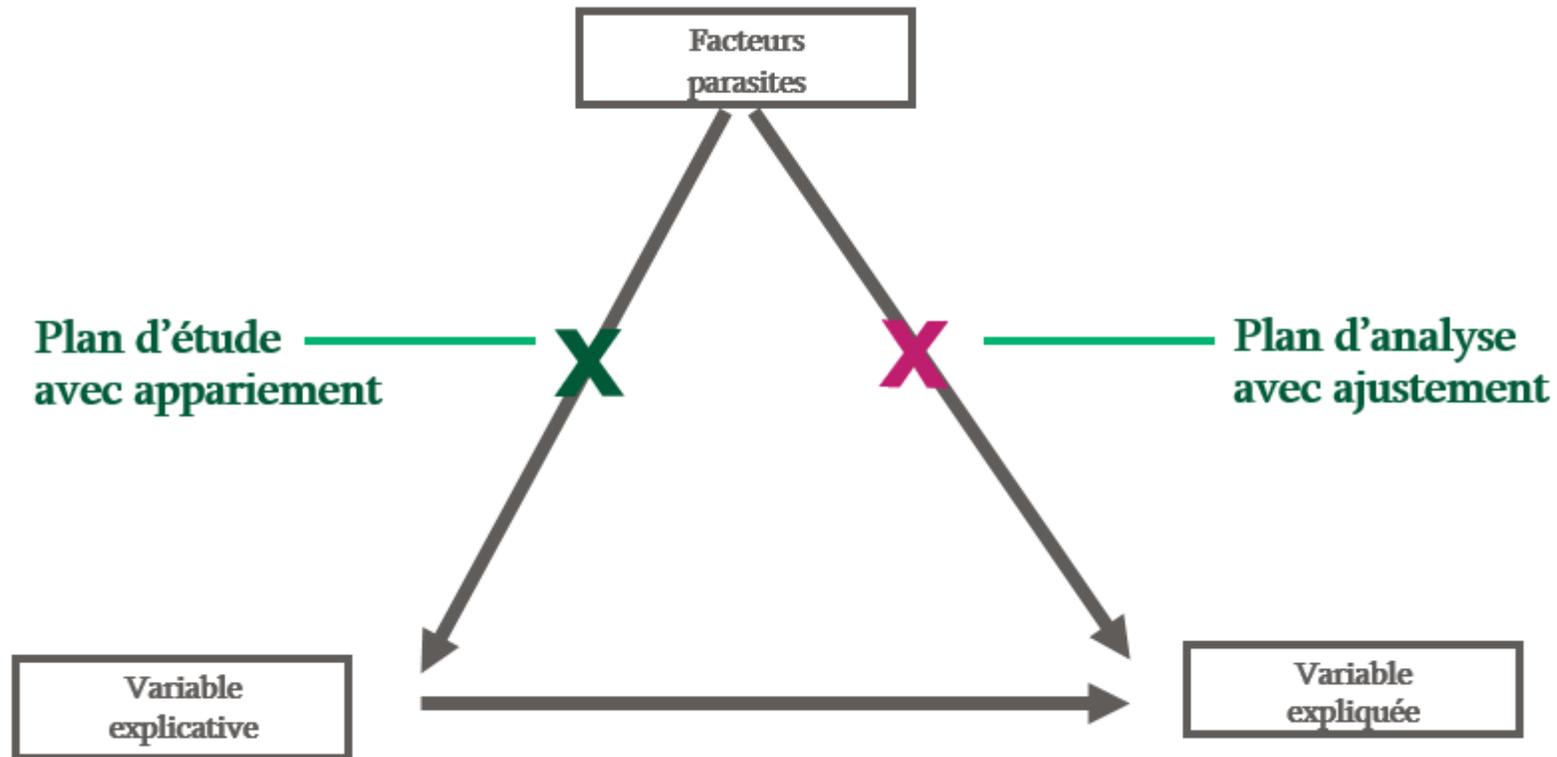
- L'estimation de l'effet propre du traitement par des études micro-économétriques
 - Régression linéaire généralisée
 - Scores de propension
 - Différences de différences
 - Variables instrumentales
 - Régressions sur discontinuités
- Les malfaçons des *comparaisons intuitives* ou les « contrefactuels contrefaits »
 - Les études avant/après : biais temporel du à l'existence d'une tendance de fond
 - Les études avec et sans : biais de sélection

DEUX FAÇONS DE PROCÉDER POUR ELIMINER LES BIAIS

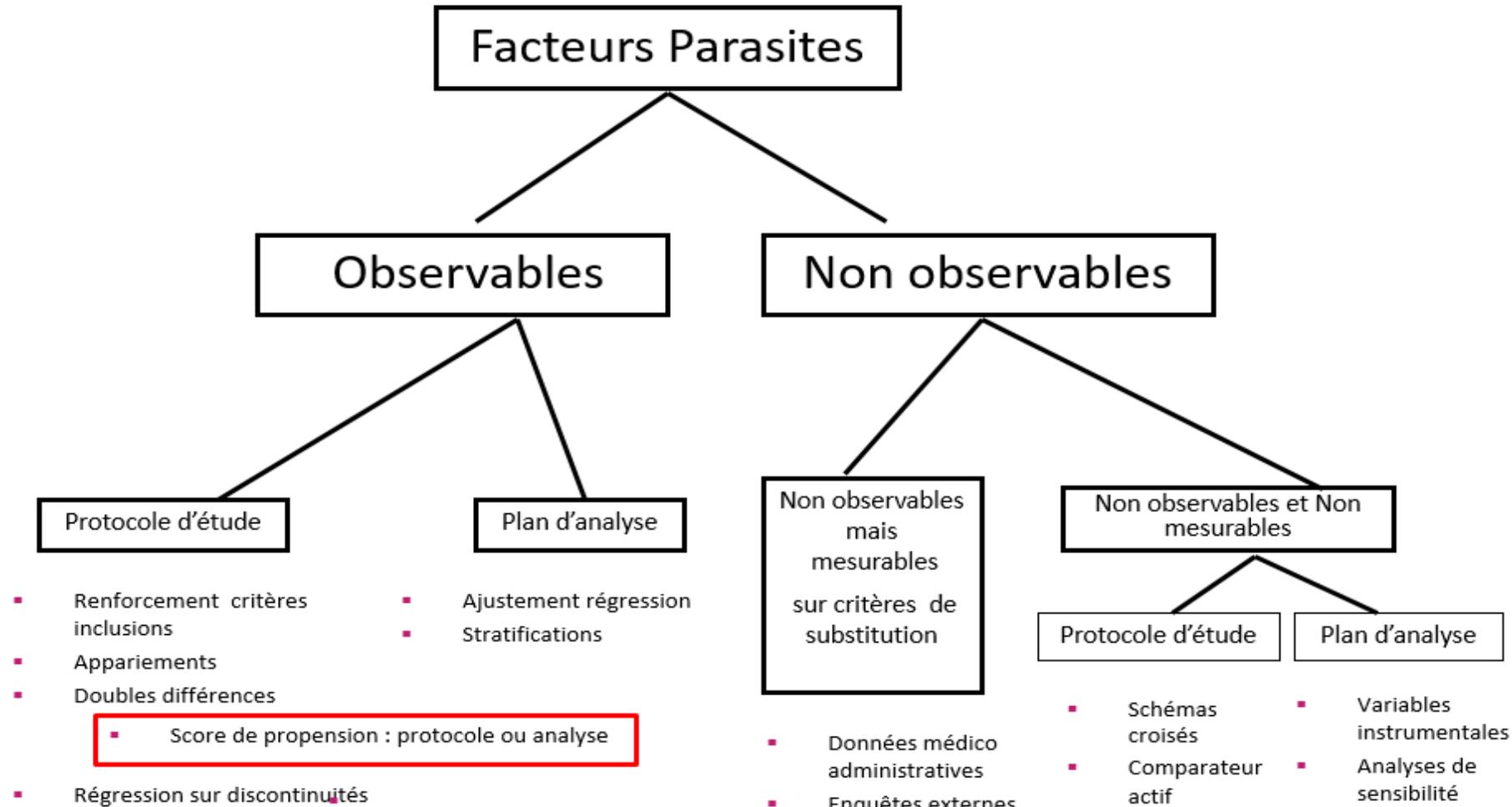
- **Au moment du choix du schéma d'étude**
 1. concevoir le design de l'étude indépendamment de la variable d'intérêt, en modélisant a priori la relation entre les caractéristiques observables du patient et le modèle d'exposition au traitement (score de propension)
 2. construire ensuite le modèle d'effet causal : exposition au ttx → résultats
- **Au moment de l'analyse**, modéliser *a posteriori* la relation entre les caractéristiques observables du patient et la survenue de l'événement d'intérêt (analyse de régression)

APPARIEMENT *a priori* OU AJUSTEMENT *a posteriori*

35



UNE GRANDE DIVERSITÉ D'OUTILS



APPARIEMENT EXHAUSTIF SUR LES CARACTÉRISTIQUES OBSERVABLES EST IMPOSSIBLE

37

- Pour les caractéristiques de chaque patient traité, Il faudrait trouver un patient non traité avec des caractéristiques identiques
- Si l'on suppose :
 - 10 tranches d'âge,
 - Sexe : masculin/féminin,
 - Antécédents diagnostiques: 2 modalités (oui/non), 5 antécédents,
 - Antécédents thérapeutiques: 2 modalités (oui/non), 5 antécédents
 - 5 niveaux de coût
- $10 * 2 * 2^5 * 2^5 * 5 = 102\ 400$ appariements possibles

LES ETAPES DE LA CONSTRUCTION DU SP

38

1. Définition
2. Hypothèses
3. Choix des variables prédictives
4. Spécification du score
5. Détermination du support commun
6. Choix de la métrique d'appariement
7. Vérification de l'équilibrage
8. Mesure des écarts groupe traités groupe/ non traités

LE SCORE DE PROPENSION: UN RÉSUMÉ UNIDIMENSIONNEL DES CARACTÉRISTIQUES

- Le score de propension mesure la probabilité pour un sujet de bénéficier du traitement étudié, quel que soit le groupe dont il relève, en fonction des caractéristiques initiales observables qu'il présente
- En sélectionnant dans chacun des groupes, les sujets ayant des scores similaires et en éliminant ceux qui n'ont pas de « plus proche voisins », l'appariement ne retient en définitive que des individus présentant des caractéristiques personnelles semblables.
 - Cela neutralise de facto les facteurs de confusion observables
- Sous cette condition, le choix des traitements devient indépendant des caractéristiques personnelles, qui avant l'appariement, avaient une valeur pronostique pour la décision thérapeutique
- Le déséquilibre possible des facteurs pronostiques non observables entre les groupes, n'est pas neutralisé par la technique du score de propension; des déséquilibres entre les groupes peuvent donc subsister après sa mise en œuvre.

HYPOTHÈSES DE CONSTRUCTION

- ❖ **Propriété d'indépendance conditionnelle.** L'indication posée par le médecin, doit être choisie conditionnellement aux éléments cliniques observables qui justifient sa décision mais indépendamment de l'effet du traitement sur le critère de jugement.
 - Pour être comparés, les deux groupes doivent semblables du point de vue de la distribution des variables agissant sur la probabilité d'accès ou d'exposition au traitement.
 - Après avoir équilibré les caractéristiques individuelles entre les groupes, le fait d'être traité est aléatoire (ou tout au moins indépendant de la variable de résultat) comme dans un essai randomisé
- ❖ **Existence d'un support commun** aux distributions du score des sujets traités et non traités.
 - La condition de support commun est une hypothèse qui permet de s'assurer qu'un certain nombre de variables observées se retrouve aussi bien dans le groupe traité que dans le groupe non traité.
 - Cela impose que l'on dispose pour chaque sujet traité d'un sujet non traité dont le score ait une valeur proche de celui des individus traités, tous les sujets ont alors une probabilité non nulle de recevoir l'un ou l'autre des traitements.

EXPLICATION DE L'EXPOSITION AU TRAITEMENT PAR LES CARACTÉRISTIQUES OBSERVABLES DES MALADES

- L'estimation du score de propension est basée sur deux choix :
 - le modèle d'estimation à utiliser
 - les **facteurs pronostiques observables à inclure comme covariables explicatives** (ou indépendants) dans le modèle de propension.
- Le modèle doit inclure tous **les facteurs de confusion potentiels exerçant un effet sur le choix du traitement** ainsi que les « vrais » facteurs de confusion liés, à la fois, au choix thérapeutique et au résultat.
- L'objectif est de régresser le choix thérapeutique sur les facteurs pronostiques observables en utilisant un modèle de régression logistique binaire pour modéliser la probabilité qu'un individu bénéficie du traitement connaissant les valeurs de côtes de chacun des facteurs pronostiques observables sélectionnés

CHOIX DES VARIABLES EXPLICATIVES DU SP

- Plusieurs stratégies,
 - Toutes les variables corrélées au choix du traitement et au résultat c.a.d les *facteurs de confusion vrais* déconseillé, augmente la variance,
 - Tous les *facteurs de confusion potentiels* liés aux résultats mais non au choix du traitement et vice versa: les variables cliniques initiales et non les variables pronostiques du résultat,
 - Ne pas utiliser les critères classiques d'adéquation des fonctions logistiques:
 - GOF (*Goodness-of-Fit*) ou Test de Homer-Lemeshow
 - Statistique C qui mesure l'aire sous la courbe
- Ces tests permettent de prédire les choix thérapeutiques en fonction des caractéristiques individuelles, mais ne permettent pas d'identifier des facteurs de confusion importants qui auraient pu être oubliés

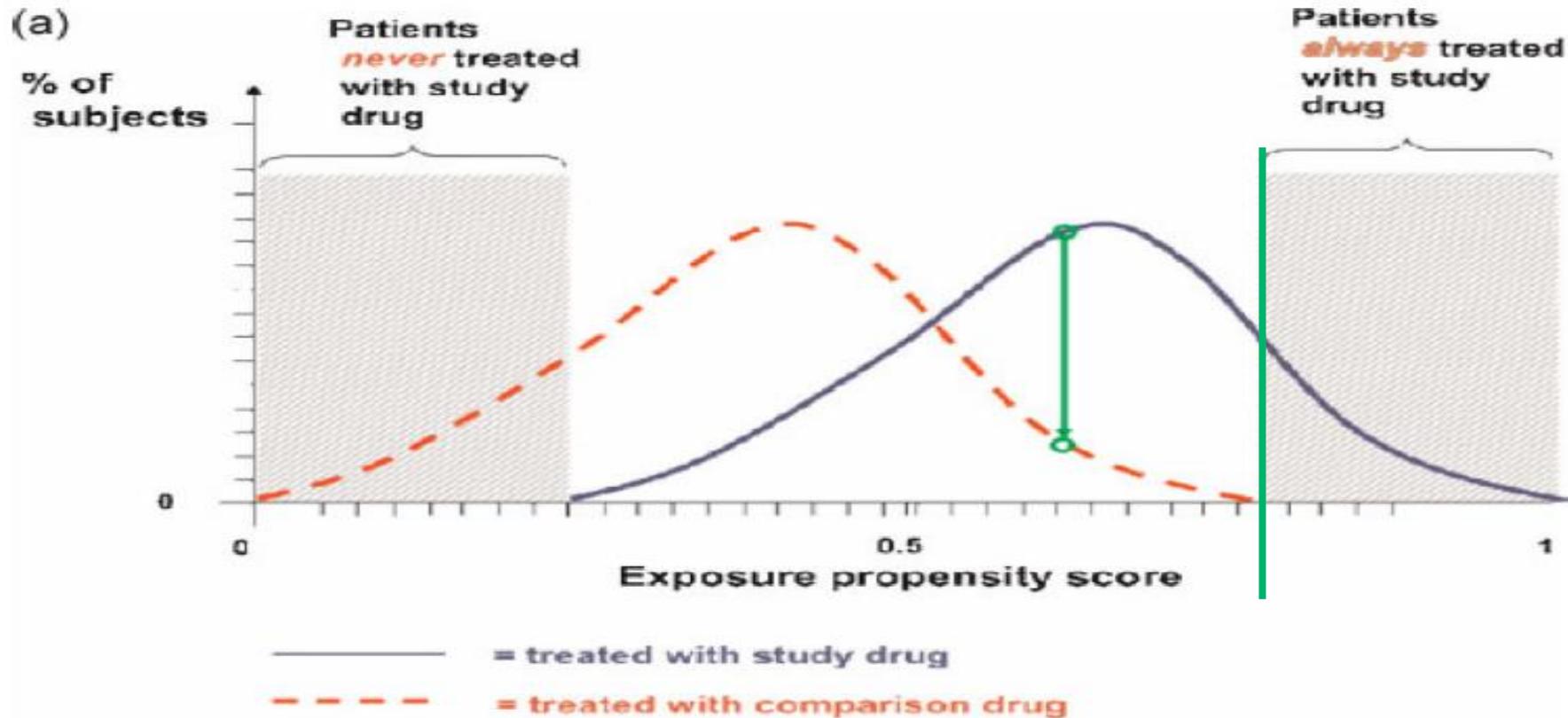
SPÉCIFICATION DU SCORE DE PROPENSION :

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 à l'aide du 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**.

DÉFINITION D'UNE RÉGION DE SUPPORT COMMUN



On élimine tous les **individus traités** ayant un **score de propension** supérieur au **maximum du score de individus non-traités** ainsi que tous les **individus non traités** ayant un score de propension inférieur au **minimum du score des individus traités**. Sinon on ne pourrait pas conditionner par rapport à $P(X)$.

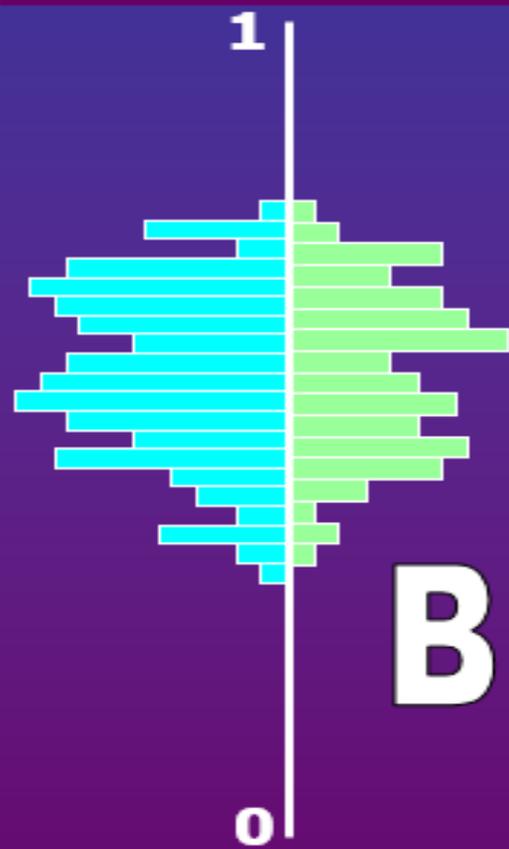
How Much Overlap In The Propensity Scores Do We Want?

Propensity to receive treatment



Not Treated Treated

Propensity to receive treatment



Not Treated Treated

Propensity to receive treatment



Not Treated Treated

ALGORITHMES POUR CHOISIR LES « CLONES »

- Les techniques d'appariement les plus souvent référencées dans la littérature scientifique sont :
 1. l'appariement avec le plus proche voisin (Nearest Neighbor Matching),
 2. l'appariement sous réserve du respect d'une valeur seuil donnée (Caliper Matching),
 3. l'appariement dans le cadre d'un périmètre défini par une valeur donnée de son rayon (Radius Matching)
 4. l'appariement par la fonction noyau (Kernel Matching)
- Aucune de ces techniques n'est parfaite, et le choix effectué repose sur un arbitrage entre biais et efficacité. Il n'y a aucun consensus dans la littérature sur la définition de la distance optimale entre les sujets et contrôles appariés.

UTILISATIONS DU SCORE DE PROPENSION

- ⑩ Protocole d'étude avec appariement sur le SP
 - Si le score $SP_{\text{Traitement}} = \text{le score } SP_{\text{Contrôle}}$ → Les sujets traités et les contrôles auront en moyenne les mêmes caractéristiques initiales
 - Contrôle du biais de recrutement
 - Moins de patients si SP trop dissemblables → perte de puissance

 - Analyse avec ajustement sur le SP
 - Moindre impact sur la taille de l'échantillon
 - Une seule variable d'ajustement

 - **Analyse avec stratification sur le SP**
- Le SP simule un essai randomisé en assurant la comparabilité des patients sur les variables observées.

VÉRIFICATION DE L'ÉQUILIBRE DE LA DISTRIBUTION DES CARACTÉRISTIQUES ENTRE LES GROUPES

- La comparabilité des populations peut être évaluée en mettant en œuvre l'une des techniques suivantes pour vérifier si l'appariement par le score de propension a permis d'associer à chaque individu traité, un contrefactuel non traité:
 1. estimation des différences moyennes standardisées
 2. comparaison des moments du premier ordre
 3. comparaison des moments d'ordre supérieur à un
 4. comparaison des interactions entre les facteurs de confusion
 5. graphiques illustrant la distribution de chaque facteur pronostique entre les unités traitées et les témoins
- Ces mesures évaluent si les variables qui prédisposent au choix du traitement (i.e. facteurs pronostiques) se distribuent de manière équilibrée entre les sujets traités et non traités.

Après Appariement, Mesurer les Différences Standardisées

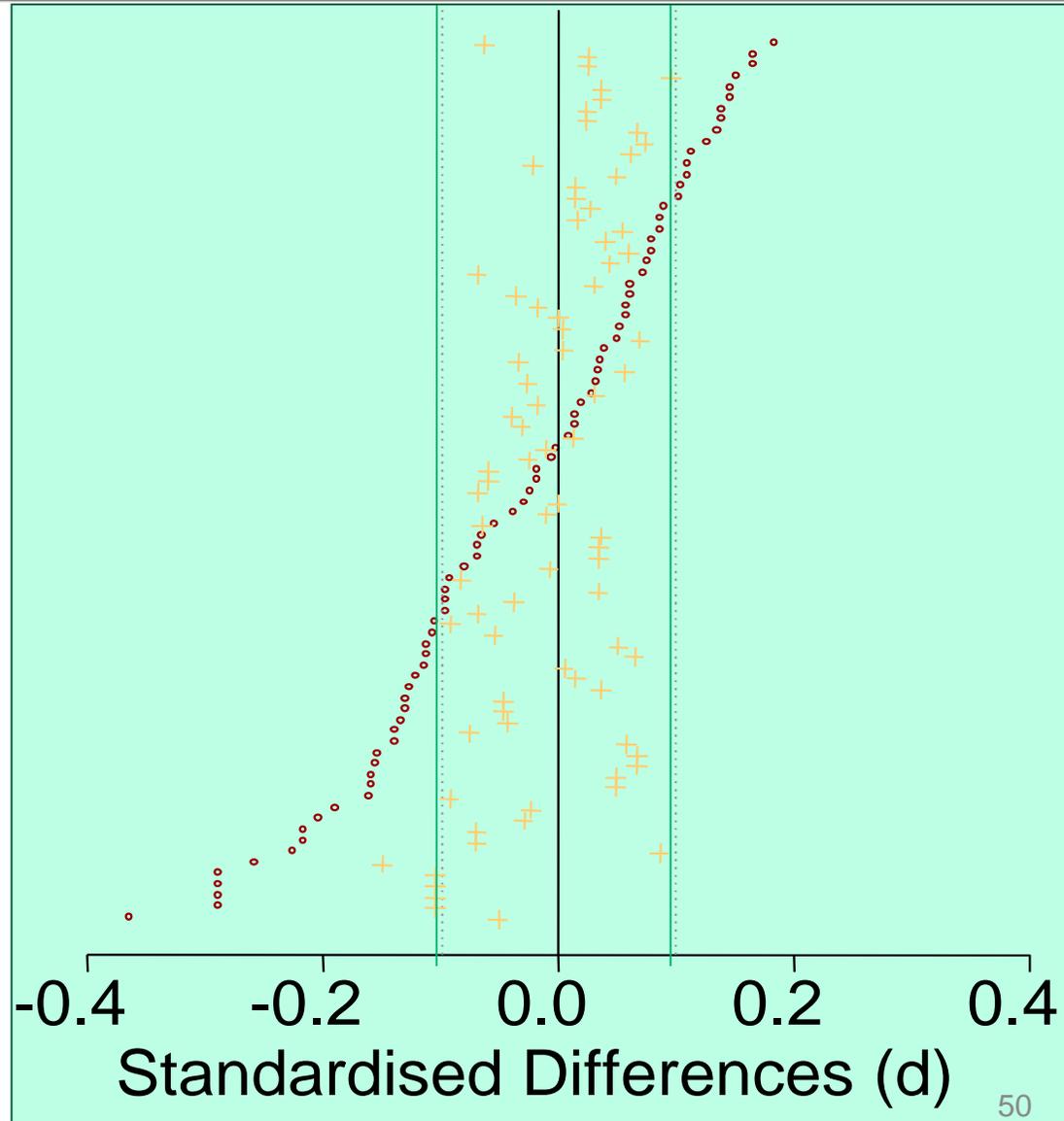
- Différences standardisées :

$$d = \frac{(x_{\text{traitement}} - x_{\text{contrôle}})}{\sqrt{\frac{S_{\text{traitement}}^2 + S_{\text{contrôle}}^2}{2}}}$$

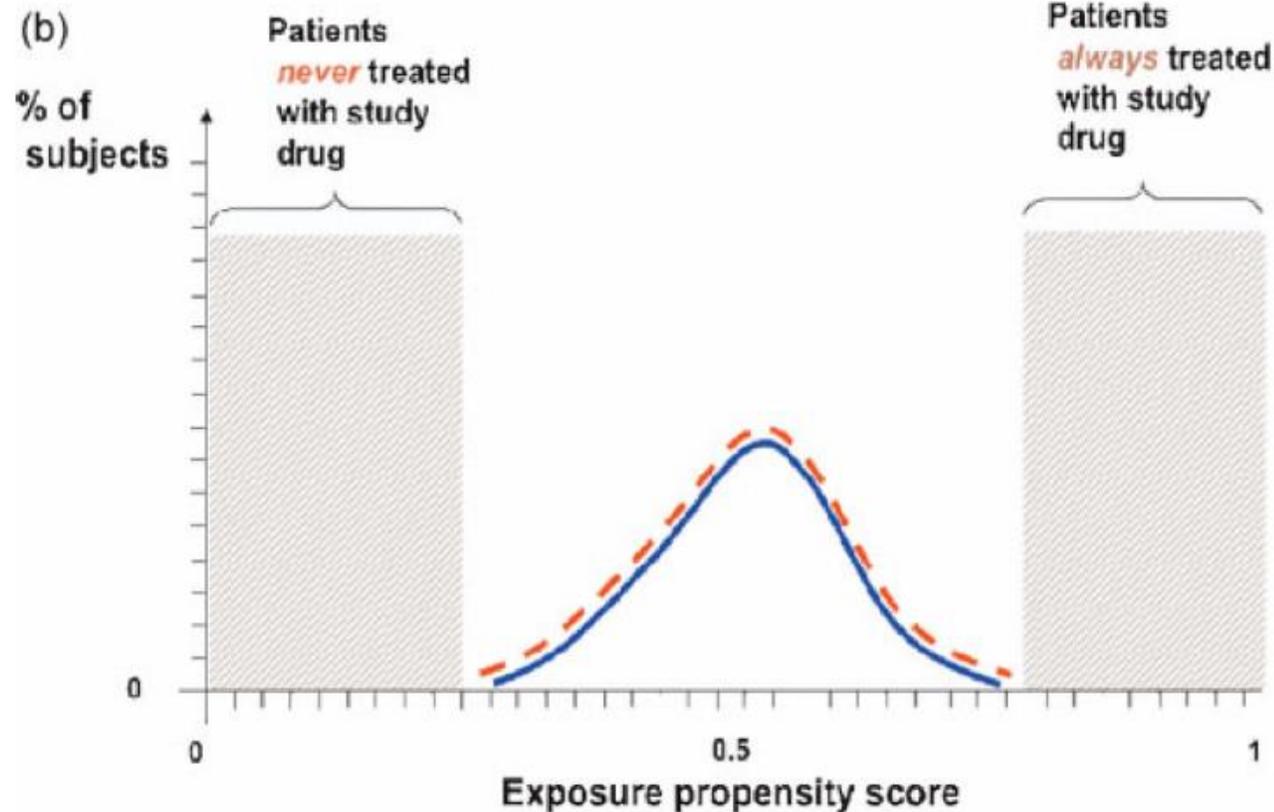
- $|d| > 10\%$ → déséquilibre entre les deux bras

L'APPARIEMENT SUR LE SP RÉDUIT LES BIAIS

○ Avant appariement
+ Après appariement



ABSENCE DE DIFFÉRENCE OBSERVABLE APRÈS APPARIEMENT SUR LE SP



On élimine tous les individus traités ayant un score de propension supérieur au maximum du score de individus non-traités ainsi que tous les individus non traités ayant un score de propension inférieur au minimum du score des individus traités. Sinon on ne pourrait pas conditionner par rapport à $P(X)$.

ESTIMATION DE LA MOYENNE DES ECARTS

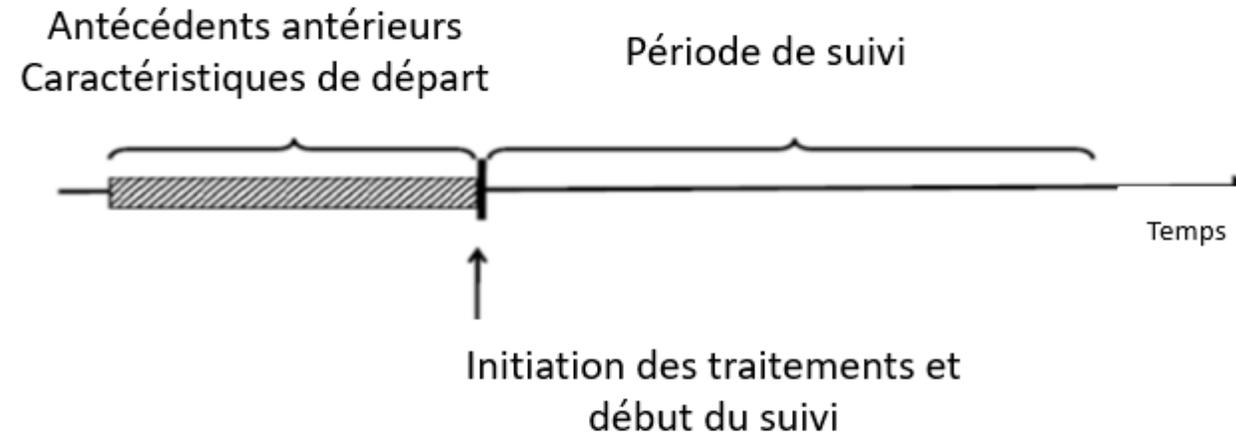
TRAITÉS/NON TRAITÉS

52

- L'effet moyen du traitement mesure la quantité d'effet d'une variable de traitement binaire sur le résultat.
- Ce résultat peut être estimé soit au niveau de la population totale, soit au niveau de la population traitée:
 - L'Effet Moyen du traitement dans la Population [EMP] est la quantité moyenne d'effet lorsque l'ensemble de la population reçoit le traitement.
 - L'Effet Moyen du traitement sur les traités [EMT] , est l'effet moyen du traitement uniquement sur les patients traités.
- Dans une étude observationnelle, le raisonnement doit être conduit exclusivement en termes de population traitée.

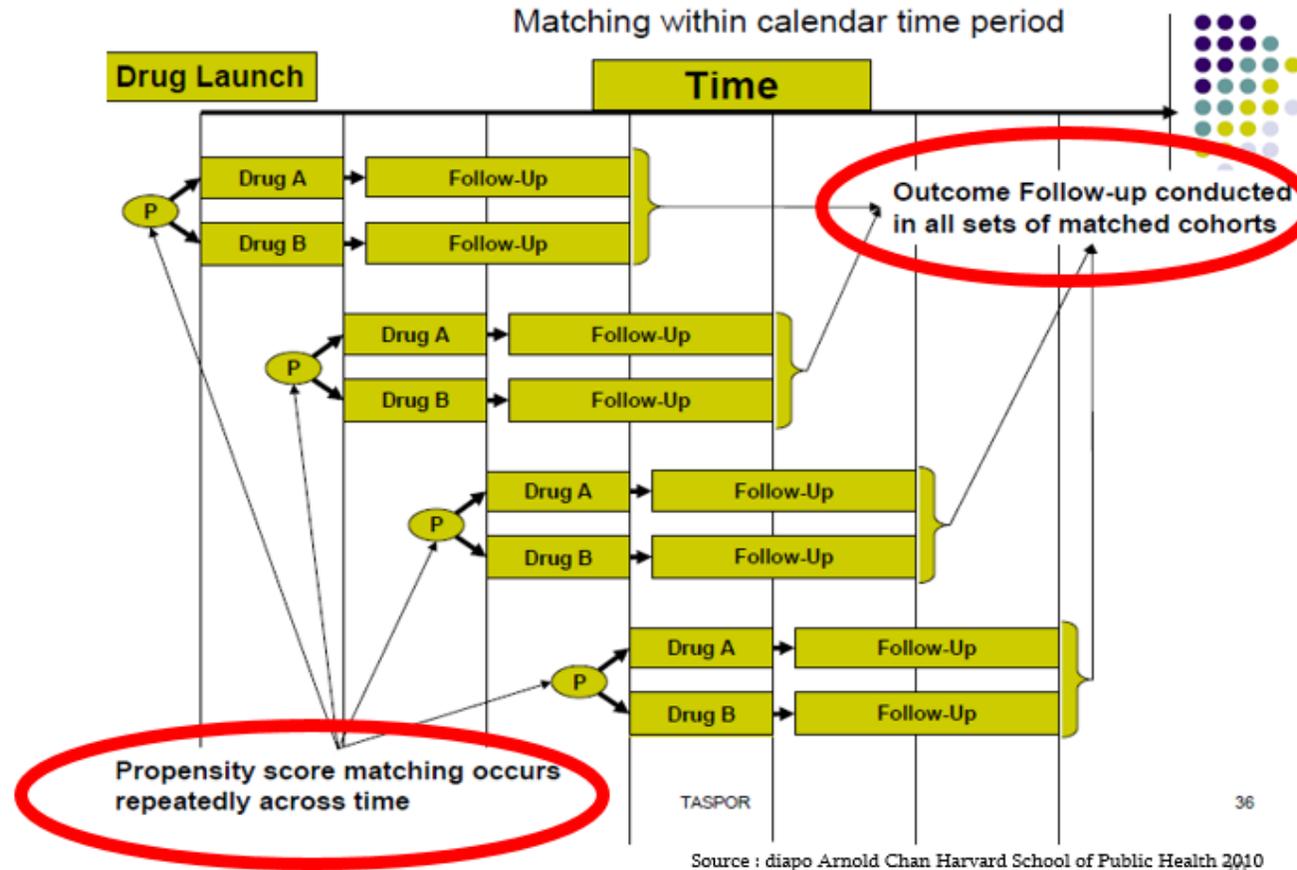
SCHÉMAS DE COHORTE SIMPLIFIÉ POUR L'ANALYSE LONGITUDINALE D'UNE BDMA*

53



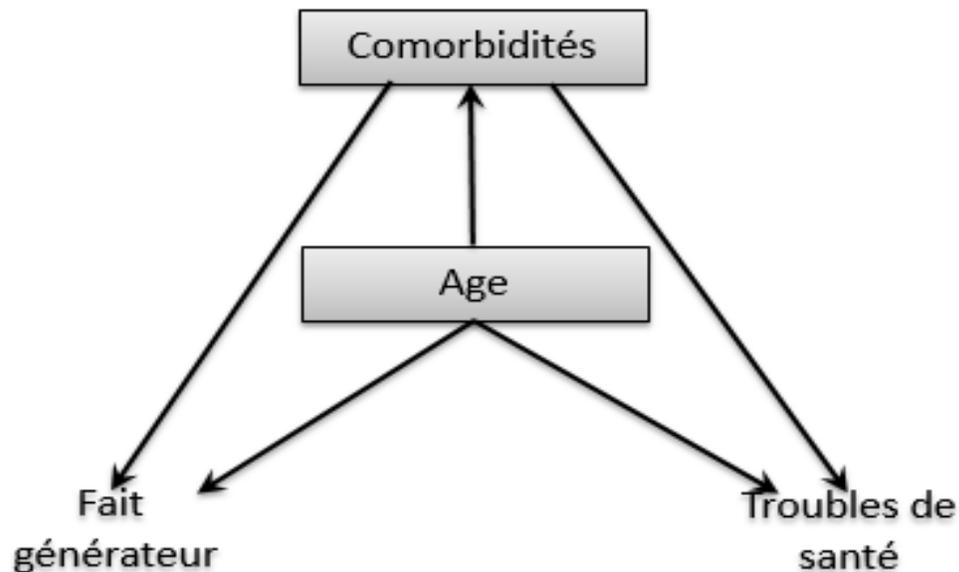
*Banque de données médico-administratives

TECHNIQUE LONGITUDINALE D'APPARIEMENT



IDENTIFICATION DES CRITÈRES DE SUBSTITUTION DANS LES BDMA

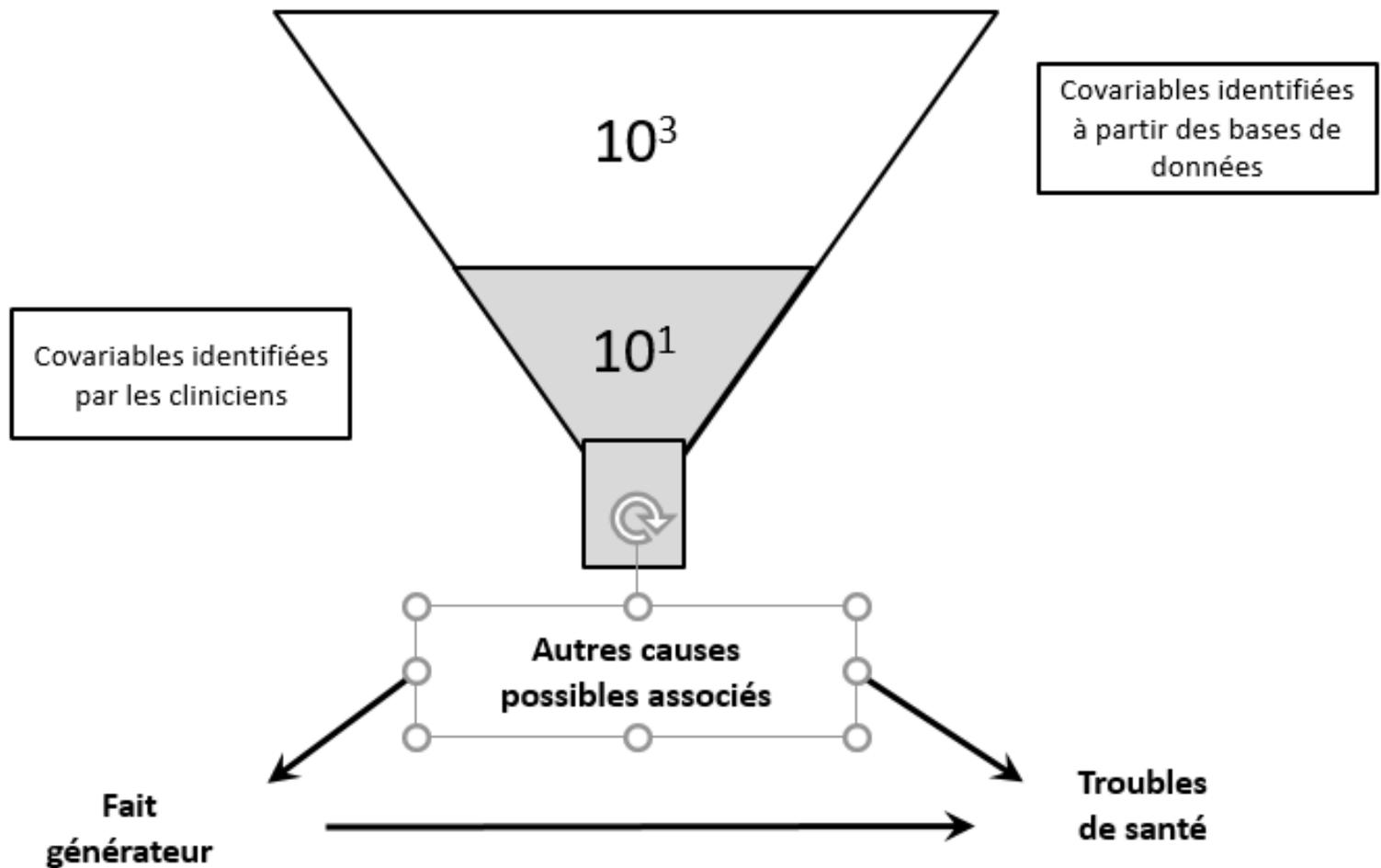
- ✦ Un facteur de confusion identifié et mesurable repéré dans une BDMA peut être utilisé comme critère de substitution pour représenter un ou plusieurs facteur (s) de confusion non mesurable(s)



Critère de substitution	Etat de santé
Utilisation de bouteilles d'oxygène	Santé très fragile
Diagnostic d'hypertension artérielle durant un séjour hospitalier	Pas trop mauvaise santé
Check-up annuel et coloscopie	Très observant
1 ^{ère} statine à 70 ans	Plutôt en bonne santé
Polymédication, nombreuses consultations	Plutôt en mauvaise santé

Plus il y a de critères de substitution mieux c'est

IDENTIFICATION DES COVARIABLES



GAIN EN CERTITUDE LORSQU'ON NEUTRALISE LE POIDS DES FACTEURS DE CONFUSION ASSOCIÉS



Coronary Heart Disease

Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients Using Clopidogrel With Proton Pump Inhibitors After Percutaneous Coronary Intervention or Acute Coronary Syndrome

Jeremy A. Rassen, ScD; Niteesh K. Choudhry, MD, PhD;

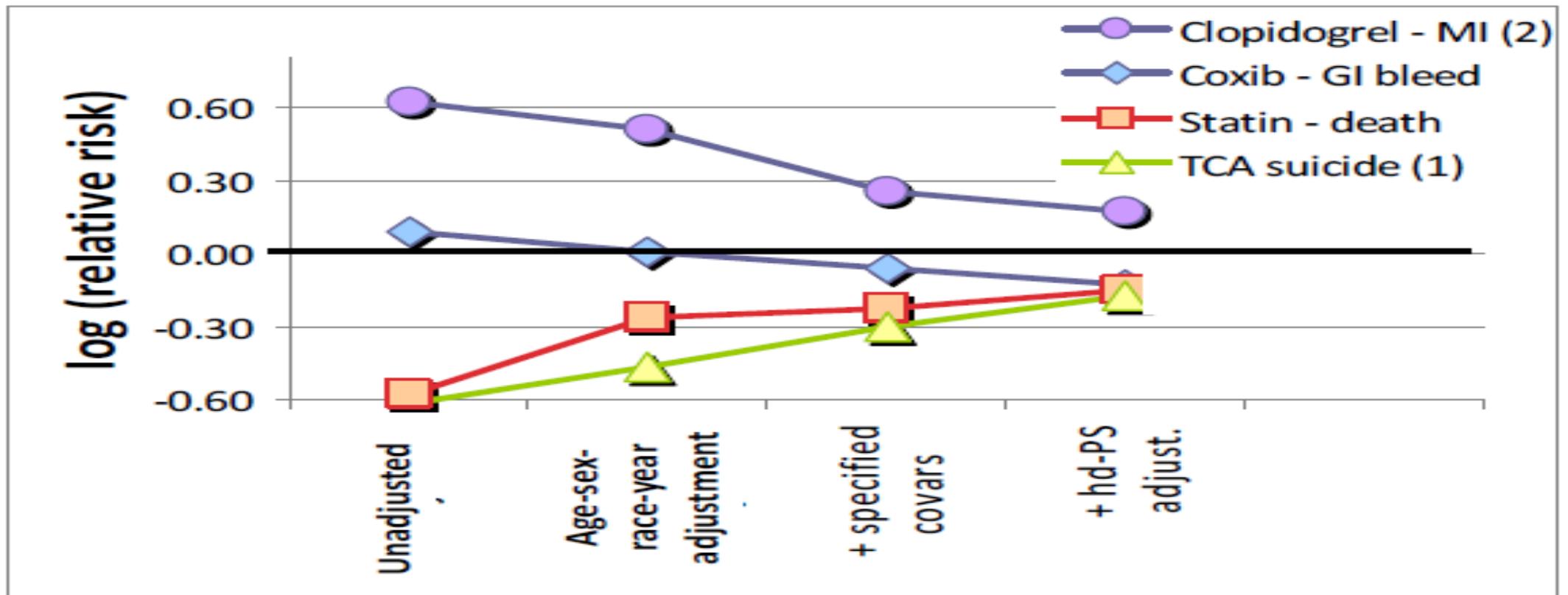
Jerry Avorn, MD; Sebastian Schneeweiss, MD, ScD

(*Circulation*. 2009;120:2322-2329.)

Outcome	Within-center analyses			
	British Columbia [†] (n = 19 979)	Pennsylvania (n = 41 76)	New Jersey (n = 3998)	Horizon (n = 3451)
Myocardial infarction hospitalization				
Cumulative risk analysis (odds ratios)				
Number of events (risk) among PPI users	135 (6.2%)	48 (3.6%)	41 (3.2%)	21 (2.6%)
Number of events (risk) among non-users	669 (3.8%)	85 (3.0%)	64 (2.4%)	46 (1.7%)
1 Crude	1.87 [1.49, 2.35]	2.03 [1.16, 3.56]	1.32 [0.74, 2.36]	1.21 [0.62, 2.33]
2 Adjusted by shareable variables	1.66 [1.32, 2.09]	2.12 [1.21, 3.71]	1.25 [0.70, 2.22]	1.18 [0.61, 2.27]
3 Adjusted by shareable and private variables	1.34 [1.06, 1.71]	1.99 [1.11, 3.56]	1.19 [0.65, 2.17]	0.75 [0.37, 1.54]
4 Adjusted by decile of universal PS	1.35 [1.07, 1.71]	2.11 [1.16, 3.81]	1.22 [0.67, 2.21]	0.88 [0.45, 1.72]
5 Adjusted by decile of hd-PS	1.28 [1.00, 1.63]	1.95 [1.03, 3.70]	1.05 [0.56, 1.98]	0.78 [0.38, 1.59]

CONSÉQUENCES DE LA NEUTRALISATION IMPARFAITE DES « AUTRES CAUSES POSSIBLES DES ENNUIS DE SANTÉ »

Performance of different adjustment procedures, including hd-PS adjustment



POUR CONCLURE, LE POINT DE VUE ICONOCLASTE DE SIR MICHAEL RAWLINS

Les essais contrôlés randomisés (ECR), longtemps considérés comme le «gold standard» de la preuve, ont été mis sur un piédestal qui n'est pas mérité. Leur place au sommet des «hiérarchies» de la preuve est inappropriée; et ces hiérarchies sont elles-mêmes illusoire. Les ECR devraient être replacés dans un cadre plus vaste où toutes les données probantes disponibles seraient exploitées.

Les études observationnelles - lorsque leurs résultats sont interprétés avec précaution - sont à même d'être une source importante de preuves quant aux avantages et aux inconvénients des interventions thérapeutiques

Bibliographie sélective

- Austin P. An introduction to propensity-score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate behavioral research*. 2011;46(3):399-424.
- Behaghel L. « Lire l'économétrie » Collection repères. La découverte. Paris 2012
- Brodaty T, Crépon B, Fougère D. Les méthodes micro-économétriques d'évaluation et leurs applications aux politiques actives de l'emploi. *Economie et prévision*. 2007;177(1):93-118.
- Buxton MJ. Problems in the economic appraisal of new health technology: the evaluation of heart transplants in the UK. In: Drummond MF. *Economic appraisal of health technology in the European Community*. Oxford Medical Publications, 1987:103-18.
- Cling J, Razafindrakoto M, Roubaud F. L'évaluation d'impact des politiques publiques : enjeux, méthodes, résultats. Paper presented at: *Les Journées de Tam Dao 2008*.
- Crépon B, « L'apport des expérimentations dans l'évaluation de l'impact des dispositifs publics », *Informations sociales*, 2008/6 (150) : 56-67.
- Duflo E. L'approche expérimentale en économie du développement. *Revue d'économie politique*. 2009:691-726.
- Fougère D; Expérimenter pour évaluer les politiques d'aide à l'emploi : les exemples anglo-saxons et nord-européens *Revue Française des affaires sociales*;2000 : (1) : 111-144
- Fougère D. Les méthodes économétriques d'évaluation. *Revue Française des affaires sociales*. 2010;1-2:105-128,
- Galdemar V., Gilles L, Simon MO, Performance, efficacité, efficience:: Les critères d' évaluation des politiques sociales sont-ils pertinents?;2012. CREDOC n299
- Givord P. Méthodes économétriques pour l'évaluation de politiques publiques. Paris: INSEE;2010.
- Heckman J. Building bridges between structural and program evaluation approaches to evaluating policy. Cambridge: National Bureau of economic research;2010.
- Hempel K, Fiala N; Measuring success of youth livelihood interventions; Washington DC.:The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2012
- Khandker SK, GB; Samad, HA. Handbook on Impact Evaluation: Quantitative Methods and Practices. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2009
- Gertler PM, S; Premand, P; Rawlings, LB; Vermeersch, CMJ. Impact Evaluation in Practice. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2010
- Kurth T, Sonis J. Assessment and control of confounding in trauma research. *J Trauma Stress*. Oct 2007;20(5):807-820.
- Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol*. Feb 1 2006;163(3):262-270.
- Kusek JZ, Rist RC; Vers une culture de résultats: Dix étapes pour mettre en place un système de suivi et d'évaluation axé sur les résultats.; Washington, DC:The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. 2004
- Little RJ, Rubin DB. Causal effect in clinical and epidemiological studies via potential outcomes : concepts and analytical approaches. *Annu. Rev. Public Health*. 2000;21:121-145.
- Mamdani M., Sykora K, Ping Li, T Normand SL., & al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding *BMJ* 2005;330:960-2
- Megerlin F Médicaments innovants et prix conditionnels : le contrat de performance, à l'opposé du partage de risque; *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2013/09; 71(5) : 291-301
- Payet S, Riou Françoise L, Launois R, Le Lay K, Vallet B, Dhainaut JF, et le groupe PREMISS « Evaluation coût-efficacité de la drotrecogine alfa comparée à la prise en charge conventionnelle dans le traitement du sepsis sévère en pratique réelle » *Journal d'Economie Médicale* 2007, Vol. 25, n° 2 : 75-91
- Rassen JA, Brookhart MA, Glynn RJ, Mittleman MA, Schneeweiss S. Instrumental variables I: instrumental variables exploit natural variation in nonexperimental data to estimate causal relationships. *J Clin Epidemiol*. Dec 2009;62(12):1226-1232.
- Rosebaum P. et Rubin D.,. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods. *American Statistician*. 1985 ;, 39: 35-39.
- Riou-François L., Payet S., Le Lay K., Launois R. « Use of the propensity score method for recruitment bias reduction in observational studies/ application to the estimation of Drotrecogin Alfa's impact on intensive care units workload » 2006. *ISPOR Connections* Vol.12(1) : 8-10
- Rubin, DB. 1974. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology* 66: 688-701.
- Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. Apr 2005;58(4):323-337.
- Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. May 2006;15(5):291-303.
- Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther*. Aug 2007;82(2):143-156.
- Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. Jul 2009;20(4):512-522.
- Schneeweiss S, Gagne JJ, Glynn RJ, Ruhl M, Rassen JA. Assessing the comparative effectiveness of newly marketed medications: methodological challenges and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther*. Dec 2011;90(6):777-790.
- Seeger JD, Kurth T, Walker AM. Use of propensity score technique to account for exposure-related covariates: an example and lesson. *Med Care*. Oct 2007;45(10 Suppl 2):S143-148.
- Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci*. Feb 1 2010;25(1):1-21.
- Stuart EA, Marcus SM, Horvitz-Lennon MV, Gibbons RD, Normand SL. Using Non-experimental Data to Estimate Treatment Effects. *Psychiatr Ann*. Jul 1 2009;39(7):41451.*

- » **Adresse:** REES France
28, rue d'Assas
75006 Paris, France
- » **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- » **Email:** launois.reesfrance@wanadoo.fr
- » **Web:** www.rees-france.com