Alger, le 12 décembre 2015 Les Ateliers En Economie de la Santé



AMM Conditionnelles, Remboursements Temporaires, Etudes en Vie Réelle

Prof. Robert Launois

REES Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé

28, rue d'Assas 75006 Paris – France

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

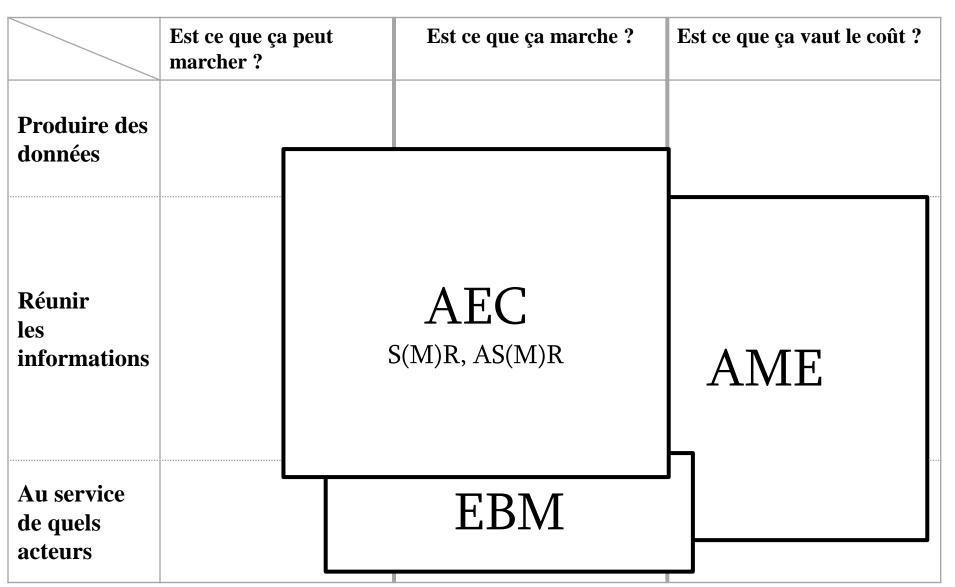
E-mail: reesfrance@wanadoo.fr - Web: www.rees-france.com





INTRODUCTION

Une Nouvelle Structuration de la Recherche



Adapté de Bryan Luce et al International Working Group for HTA advancement 2010

La Langue des Sigles

▼ AEC :Analyse de l'efficacité/de l'Effectivité Comparative.

- Eclairer les choix de toutes les parties prenantes sur la plus value thérapeutique des différents traitements les uns par rapport aux autres en situation expérimentale/ ou en situation réelle d'usage, abstraction faite de toute considération économique.
- Synonymes:(CE) comparative efficacy (SMR) Service médical rendu; (CER) comparative effectiveness research; (REA) relative effectiveness assessment, (ASMR) Amélioration du service médical rendu

AME: Analyse médico économique.

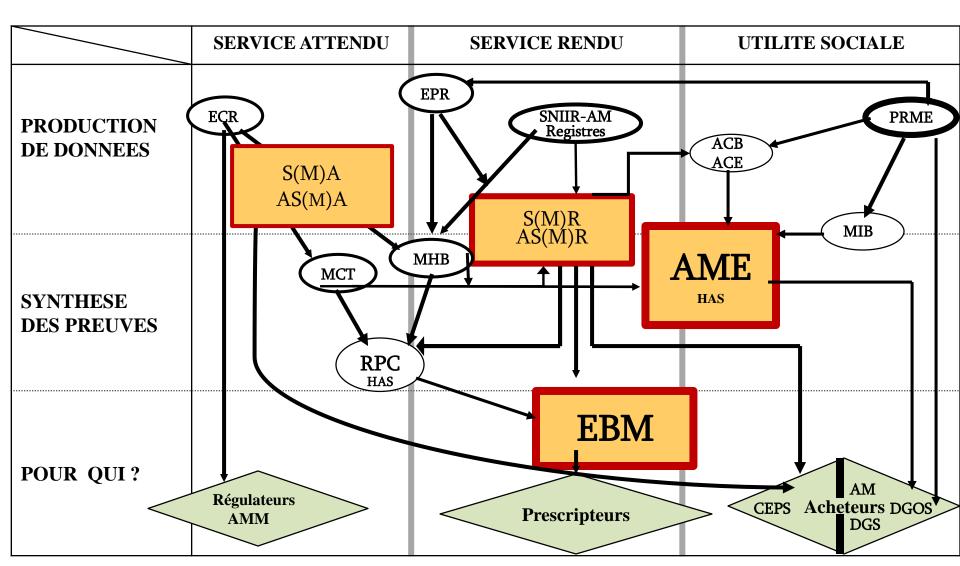
- Domaine multidisciplinaire d'analyse des politiques publiques, elle vise à éclairer les décisions en matière d'admission au remboursement et de prix, en prenant en compte toutes leurs répercussions et notamment leurs répercussions économiques ».
- Synonymes: (ACR) Analyse coût résultat intègre explicitement la Qol, (AME) Analyse médico-economique, (ETS) Évaluation des technologies de santé, (HTA) Health technologies Assessment,

EBM : Médecine Fondée sur les Preuves.

 Eclairer les décisions thérapeutiques des cliniciens pour la prise en charge individuelle des patients en mobilisant les meilleurs preuves disponibles issues de la recherche médicale

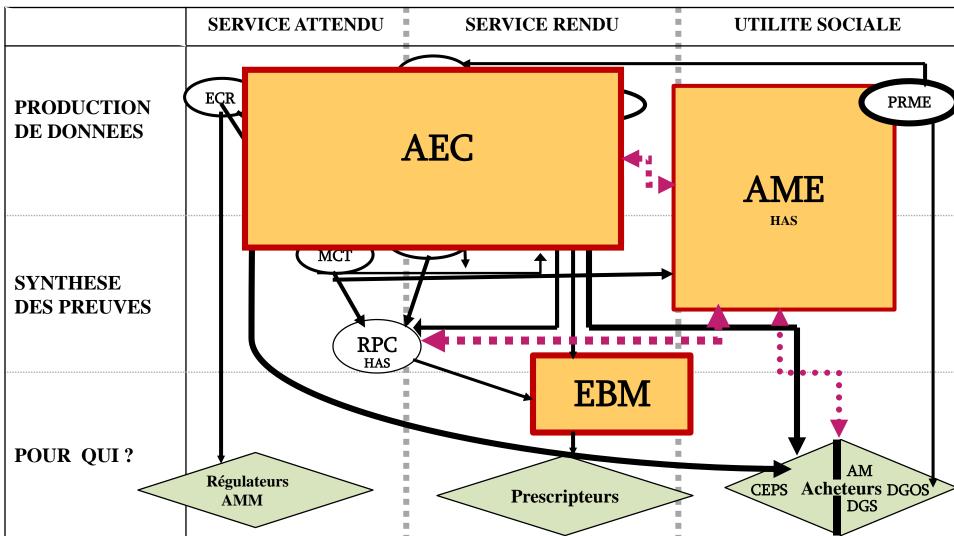


Déchiffrer le Génome des Etudes



AEC:Analyse d'effectivité comparée SR : Service Rendu; ASR : Amélioration du Service Rendu ; AME: Analyse Médico Economique;; ETS : Evaluation des technologies de santé ; MFP: médecine fondée sur les preuves ; ECR: essai controlé randomisé ; EPR essai pragmatique ramdomisé ; MTC : Meta-analyse Multitraitement ; MHB: Meta-analyse Hiérarchique Bayésienne ; RPC : Recommandations de pratique clinique; STIC (CED) : Conditional evidence development ; ACB : Analyse Coûts Bénéfices. ACE : Analyse Coût Efficacité ; MIB: Modèle d'Impact Budgétaire :; AMM: Autorisation de Mise sur le Marché, Relations controversées Adapté de Bryan Luce et al International Working Group for HTA advancement 2010

En Pointillés les Rôles Possibles Mais Controversés de l'AME



AEC: Etude Comparative d'Effectivité, SR : Service Rendu; ASR : Amélioration du Service Rendu ; AME: Analyse Médico Economique; ETS : Evaluation des technologies de santé ; MFP : médecine factuelle ECR: essai controlé randomisé ; EPR essai pragmatique randomisé ; MTC : Meta-analyse Multitraitement ; MHB: Meta-analyse Hiérarchique Bayésienne ; RPC : Recommandations de pratique clinique; STIC (CED) : coverage evidence development; ACB : Analyse Coûts Bénéfices. ACE : Analyse Coût Efficacité ; MIB: Modèle d'Impact Budgétaire : AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.

Relations controversées

Evaluer le Médicament Tout au Long de Son Cycle de Vie

- **Evaluation « ex ante » :** Modèles de prévisions des effets du traitement sur les variables de résultats, réalisés avant l'admission au remboursement et avant la fixation du prix
- Evaluation « ex post »
 - Données expérimentales : essais randomisés pragmatiques
 - Données non expérimentales ou quasi expérimentales : avec comparateur mais sans randomisation
- Audit encore appelé « évaluation normative »: visant à vérifier la réalisation des engagements pris dans le cadre du cahier des charges.





COMMENT ACCELERER LES PROCEDURES D'ENRIGISTREMENT

Efficacité vs Effectivité:

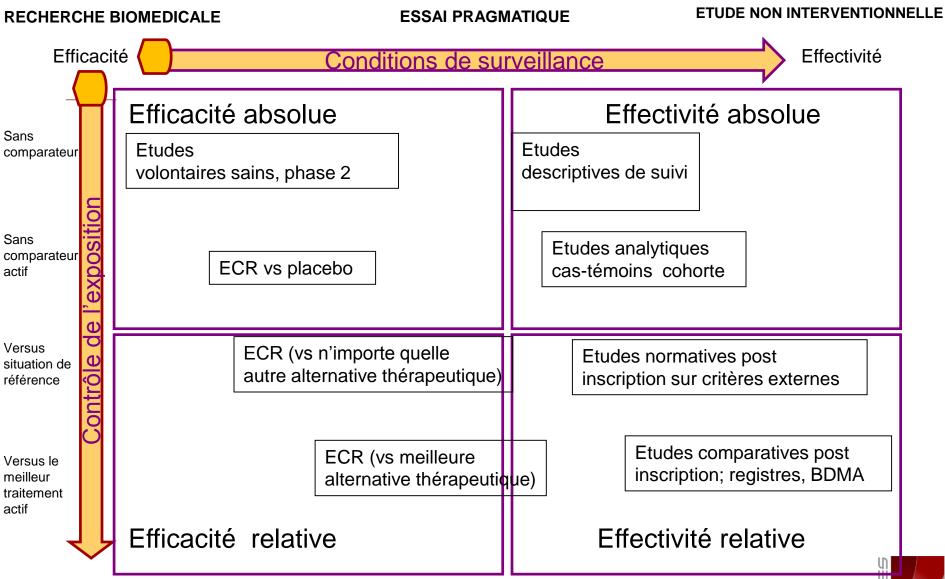
Une Clarification Nécessaire

• • •

- ➤ Efficacité expérimentale (efficacy) : une intervention qui fait plus de bien que de mal mesurée dans les conditions idéales.
- ➤ Effectivité clinique (effectiveness) une intervention qui [.] mesurée en vie réelle.
- ➤ Efficacité ou Effectivité absolue: une intervention [.] mesurée sans comparateur
- ➤ Efficacité ou Effectivité comparative: une intervention [.] mesurée par rapport aux autres alternatives thérapeutiques (l'ASMR)



Efficacité vs Effectivité



Ce qui Sépare le Point de vue des Instances d'Enrigistrement de Celui des Comités d Admission au Remboursement

- Le choix du comparateur : placebo vs comparateur actif
- La Transposabilité externe des conclusions
- Le recours à des critères de jugement intermédiaires
- L'utilisation de critères composites
- L'introduction d'échelles de qualité de vie
- La prise en compte des coûts



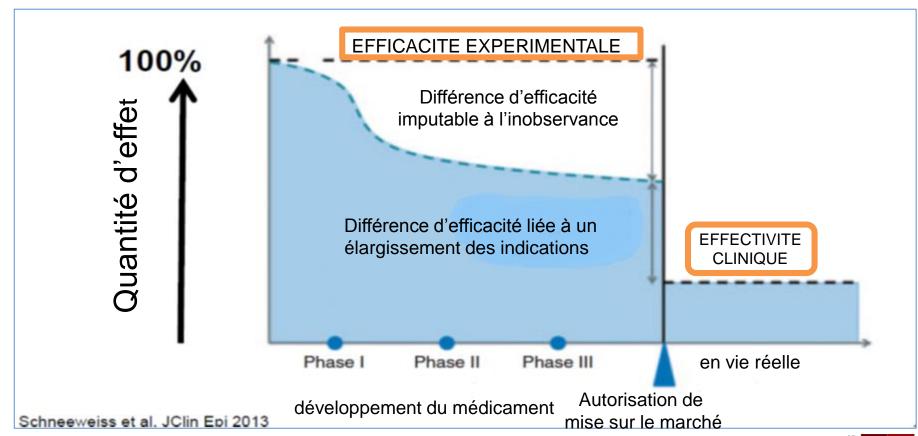
Les Raisons du Décalage

Efficacité
Expérimentale

Observance

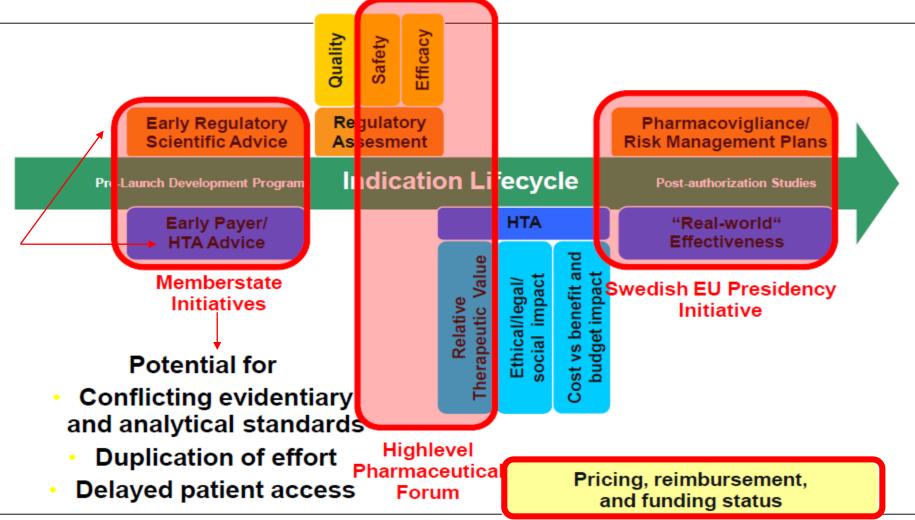
Analyse en sous groupes

Observationnelle





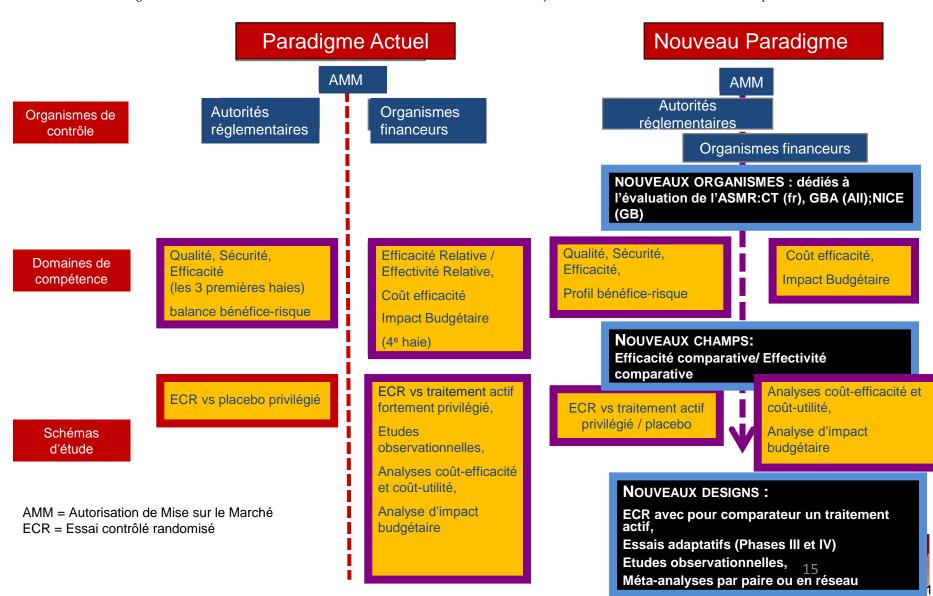
Pour Eviter les Doubles Emplois: Le Projet EUnetHTA





Créer une Synergie Entre les Autorités d'Enrigistrement et les Payeurs

Thomas Lönngren: Executive Director EMA Ministerial Conference "Innovation and Solidarity on Pharmaceuticals" Brussels -23 & 24 September 2010



Développer des Méthodologies Communes d'Evaluation de l'Efficacité Comparative

Autorisation de mise sur le marché: balance Bénéfice Risque

AEC : Analyse de l'Efficacité comparative

Agences HTA
Plus value
thérapeutique

AME: Analyse Médico Economique

rapport HLPF: « distinguer soigneusement [...] l'Analyse de l'Efficacité Comparative (AEC) et l'Analyse Coût Efficacité (ACE)».

« The REA (CER) paradigme »





Favoriser un Accès Rapide et Encadré à l'Innovation au delà des Leviers Existants

AMM Conditionnelle:

- ➤ Si le rapport bénéfice-risque est favorable sur des *critères de substitution*, dans des sous-populations, ou sur des *analyses intermédiaires*, mais qu'il convient de colliger des données complémentaires pour le confirmer
- ➤ Si *le bénéfice de santé publique est supérieur aux risques,* → mise à disposition du TxT avant que le dossier soit complet
- Ré-évaluation des données par le CHMP en fonction des données complémentaires

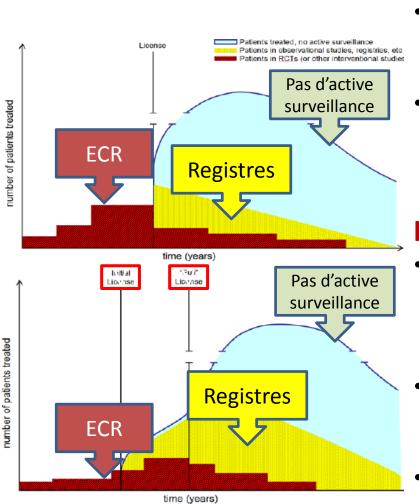
AMM sous circonstances Exceptionnelles

- Si indication rare ou petite population cible,
- Si état des connaissances scientifiques, et/où des considérations éthiques rendent difficile la collecte des données manquantes
- ▼ Instruction précoce Pour les médicaments présentant un intérêt de santé publique majeur



Le Projet Européen d'AMM Graduelle:

le Prolongement d'Un Mouvement déjà Amorcé



la situation actuelle:

- Avant l'AMM, ts les pts qui bénéficient de l'innovation participe à un essai ECR;
- Après AMM, les pts qui reçoivent le txt ne contribuent pas à la recherche de nouvelles preuves

l'autorisation graduelle de mise sur le marché:

- Le nombre de pts inclus dans les ECR diminue. Les ECR sont plus courts. Une AMM partielle est donnée
- Ceux qui ne sont pas inclus participent à des essais cliniques pragmatiques ou à des Registres.
 - Une AMM complète est accordée sur la base de ces nouvelles preuves colligées en vie réelle

12

Ce qui va Changer Avec la Création d'Autorisation de Mise sur le Marché Graduelle

- ▼ Obtention de l'AMM → Accès à l'innovation
- « Moment Magique » → Evaluation tout au long du cycle de vie
- ➤ Population importante → population restreinte
- ▼ ECR exclusivement → tout schéma d'étude
- **▼** Extrapolations → Suivi et surveillance
- ➤ Liberté de prescription → Gestion du risque



Evolution des Etudes Après Commercialisation

Bénéfices

ECR dans le cadre d'une AMM conditionnelle

Conditions imposées par le payeur:

Financement temporaire dédié

Effectivité clinique comparative (effectiveness)

Risques

Déclaration spontanée EIG

Surveillance active

EU: Plan de gestion des risques

Registres, Etudes

Observationnelles

Dossier Médical partagé

Essai pragmatiques

Evaluation globale de la balance Bénéfice Risque > Effectivité comparative: EU PAES

Aucune Approche N'est Capable de Répondre à Toutes les Questions

Revues, Comparaisons Indirectes, MTC

Modèles, Simulations

Essais Pragmatiques, Registres

BDMA, SNIIR-AM

Phase I Phase IIIb Phase IVa IVb

Recherches

- Identification des risques
- Surveillance des comparateurs
 - Profil d'efficacité et de tolérance en pratique quotidienne
 - -Arrêt de TrT, Switch, Association
- 1^{ére} études efficacité/Tolérance comparatives

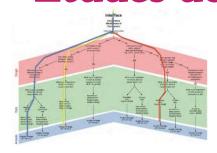
Evaluation clinique

- Modélisation épidémiologique
- Surveillance des comparateurs
- Design des protocoles de phase III et choix des bons comparateurs de l' AEC
- Dialogue précoce avec le payeur

Négociation prix et remboursement

- Modélisation P/R aux comparateurs
- Comparaisons indirectes, MTC
- Création de registres
- Exploitation séquentielle des BDMA

Le « Floutage » Progressif des Frontières Entre Etudes de Pré & de Post Commercialisation



La boite à outil pour faire remonter des données de

Faut il randomiser?



Preliminary Draft Methodology Report: "OurQuestions, OurDecisions: Standards for Patient---centered Outcomes Research. PCORI 2012 p 164

Faut-il conseiller une randomisation?

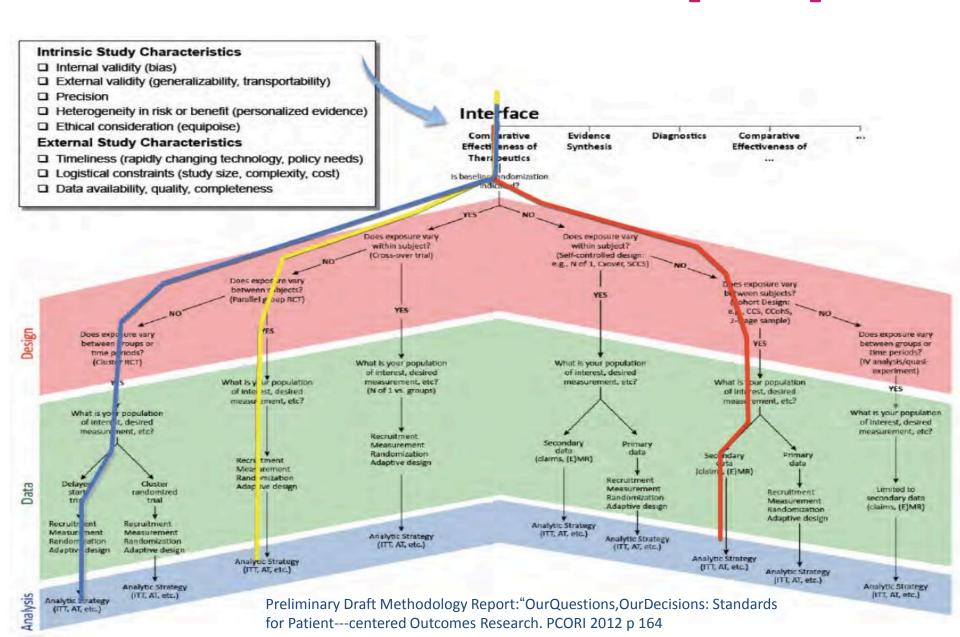
OUI- Choisir la randomisation quand:

- le risque initial de biais est élevé
- Le financement est disponible
- Le temps dont on dispose est conséquent

NON-Choisir une étude observationnelle quand:

- On recherche l'effectivité clinique en pratique médicale quotidienne
- Il existe de bonnes raisons de croire que les techniques statistiques mises en œuvre permettront de maitriser les bials

Les Standards du PCORI [2012]



Etudes Comparatives Non Randomisées

Etude de cas sans témoin

- Etude de cas croisés [Abréviation pcori diap précédente : Cxover crossover study]
- Etude de série de cas auto contrôlés où chaque individu est son propre témoin:
 [Abréviation pcori diap précédente : SCCS self Control Case Series] association entre exposition transitoire et survenue d'événement sans avoir recours à des témoins, permet de mesurer l'incidence relative d'un événement dans un intervalle de temps défini après un exposition au risque donné comparée à d'autres périodes d'observation

Etude cas témoin

- Étude cas témoins nichés dans une cohorte: [Abréviation pcori diap précédente :
 CCS Case Control Studies] cas: survenus dans une cohorte mère (et non dans la population); témoins: sujets de la cohorte qui ne présentent pas l'événement au moment du diagnostic des cas → équivalant à une étude cas témoin avec appariement sur la durée de suivi
- Etude cas Cohorte: [Abréviation pcori diap précédente : CCohS case cohrte study] constitution
 aléatoire d'une sous cohorte et sélection des témoins avant la date de survenue de l'événement
- **Etude de cohorte** prospective, Etude de cohorte rétrospective
- Base de données médico-administratives
- Dossier médical informatisé
- Etude quasi expérimentale
- Variable instrumentale



« Promesses Tenues vs Résultats Obtenus » Quels Critères de Jugement ds les Études Observationnelles?

Qu'est-ce Qu'est-ce Les objectifs qui se qui est le ont-ils été passe? mieux? atteints? **Etudes** Etudes **Etudes** comparatives normatives descriptives avec groupe sur critères de suivi contrôle externes

Admission au remboursement conditionnée aux résultats observés

Admission au remboursement conditionnée au recueil de données vie réelle

Le Point de vue Iconoclaste de Sir Michael Rawlins

L es 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 illusoires. 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

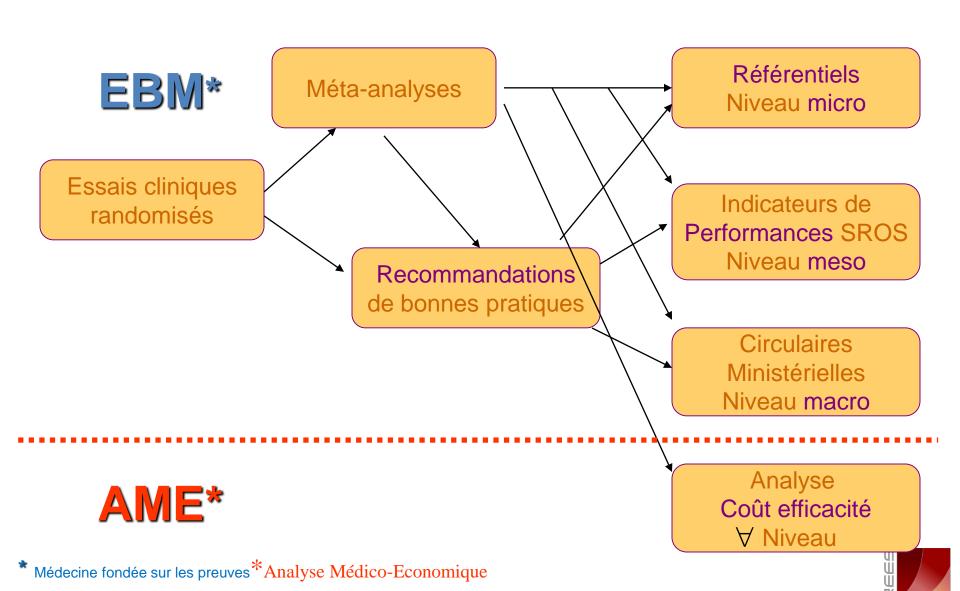




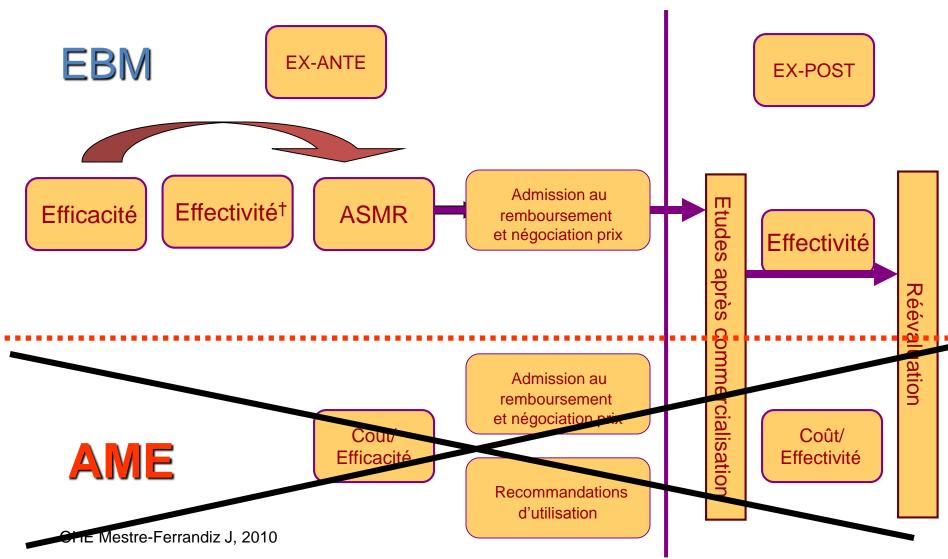


QUEL RÔLE POUR L'ANALYSE MÉDICO-ECONOMIQUE EN PRIMO INSCRIPTION ?

De la Recherche Clinique à la Politique de Santé : EBM* vs AME*



Procédures d'Accès au Marché du Médicament Remboursable en France [Avant 2012]





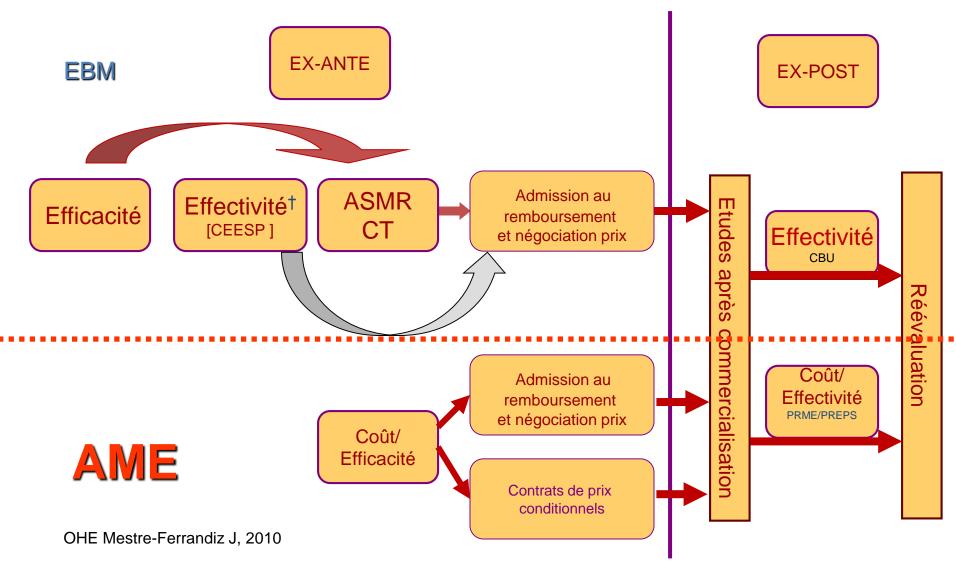


Le Discours Dominant des Années 2000

- « 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.

Procédures d'Accès au Marché du Médicament Remboursable en France [Après 2012]



†Effet attendu en situation réelle. *La méthode de la population virtuelle réaliste (PVR) permet de transposer les résultats des essais à la vraie vie

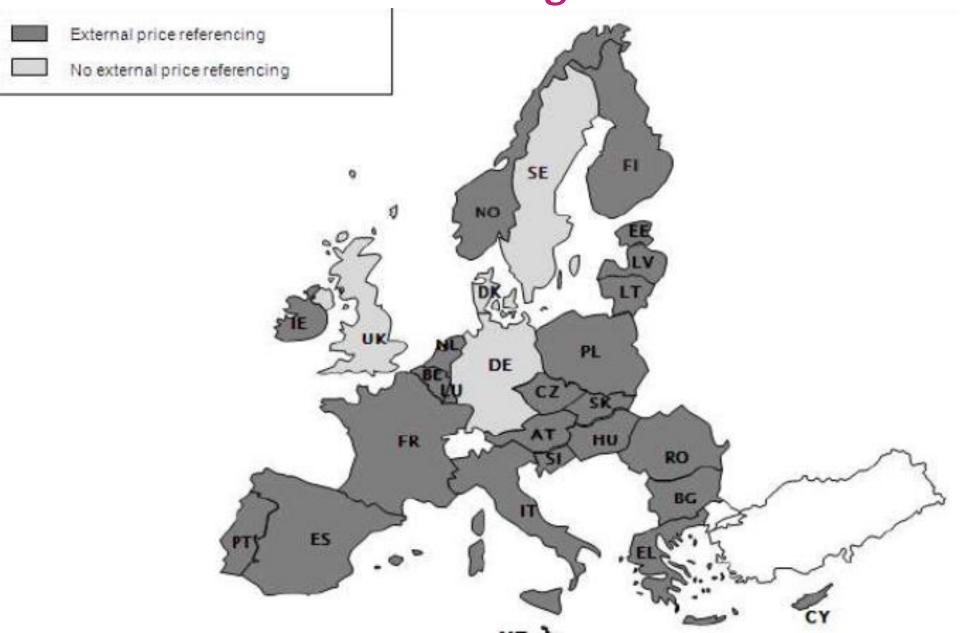


Les Règles Possibles de Fixation des Prix du Médicament

- ➤ Benchmarking international : référence aux prix payés par d'autres pays
- ➤ Utilisation à l'entrée sur le marché de références thérapeutiques internes fondée sur l'ASMR et une comparaison / aux prix des produits existants
- ➤ Contrôle indirect par le biais d'un taux de Retour Sur Investissement (RSI) à ne pas dépasser (GB jusqu'en 2014)
- ➤ Différenciation du prix en fonction de la valeur médico économique (ETS) utilisé de manière plus ou moins formelle dans la plupart des pays de l'OCDE
- Accord prix-volume, accord de partage des risques



En EU Quatre Pays Seulement N'ont pas Recours au Benchmarking Externe



Tous les Pays de l'OCDE - Sauf Un - Prennent en Compte l'Analyse Coût /Efficacité

	Structure et capacité	Prise en compte du rapport	ETS utilisée pour un nouveau médicament pour déterminer :		
		coût/efficacité et de l'impact budgétaire	La prise en charge	Le niveau de remboursement ou le prix	des recommandations
Allemagne	Oui	n.d.	Х	Х	
Australie	Oui	Oui	X	X	X
Autriche	Oui	Oui	X	X	
Belgique	Oui	Oui	X	X	X
Canada	Oui	Oui	X	X	X
Corée	Oui	Oui	X	X	
Danemark	Oui	Oui	X	X	X
Espagne	Oui	Oui		X	
Finlande	Oui	Oui	X	X	X
France	Oui	Non	X	X	
Grèce	Nor				
Hongrie	Oui	Oui	X		
Irlande	Oui	Oui	X		
Islande	Oui	n.d.	X		
talie	Oui	n.d.			
Japon	Oui	Oui	X	X	
Luxembourg	Nor	-			
Mexique ¹	Oui	Oui	X	X	X
Norvège	Oui	Oui	X		X
Nouvelle-Zélande	Oui	Oui	X	X	X
Pays-Bas	Oui	Oui	X	X	X
Pologne	Oui	Oui	X	X	
Portugal	Oui	Oui	X	X	X
Rép. slovaque	Oui	n.d.			
Rép. tchèque	Nor	-			
Royaume-Uni	Oui	Oui	X		
Suède	Oui	Oui	X	X	X
Suisse	Oui	Oui	X		
Turquie	Nor	-			

Contenu du Dossier Selon les Pays

Agonooo	Bénéfice clinique	Evaluation économique			Risques
Agences	Types de Preuves	Types d'étude	Indicateurs	MIB	EI
Canada (CDR/CED)	Essais Phase III	ACE (AMC, ACU)	,AVG, QALY	Non	Certains
Angleterre (NICE)	Toutes les preuves disponibles : Essais phase III, Phase II, Avis d'experts et patients	ACU (AMC, ACU)	QALY, AVG	Non	Certains
Australie (PBAC)	Essais Phase III, études ouvertes, Comparaisons indirectes	ACU, ACE, AMC (ACC,)	QALY, AVG	Oui	Certains
France (HAS)	Essais Phase III, Etudes post AMM, études observationnelles	Non (avant 2011)	Non (avant 2011)	Non (?) (avant 2011)	le Maximun
Suède (TLV)	Données d'essais utilisées mais rarement publiées	AMC (ACE, ACU, AC)	QALY, AVG	Non	Peu
Écosse (SMC)	Essais phase III	ACU (ACE, AMC,DES)	QALY, AVG	Oui	Certains

La Fin de l'Ere « Obscurantiste » Le Décret du 2 octobre 2012

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé

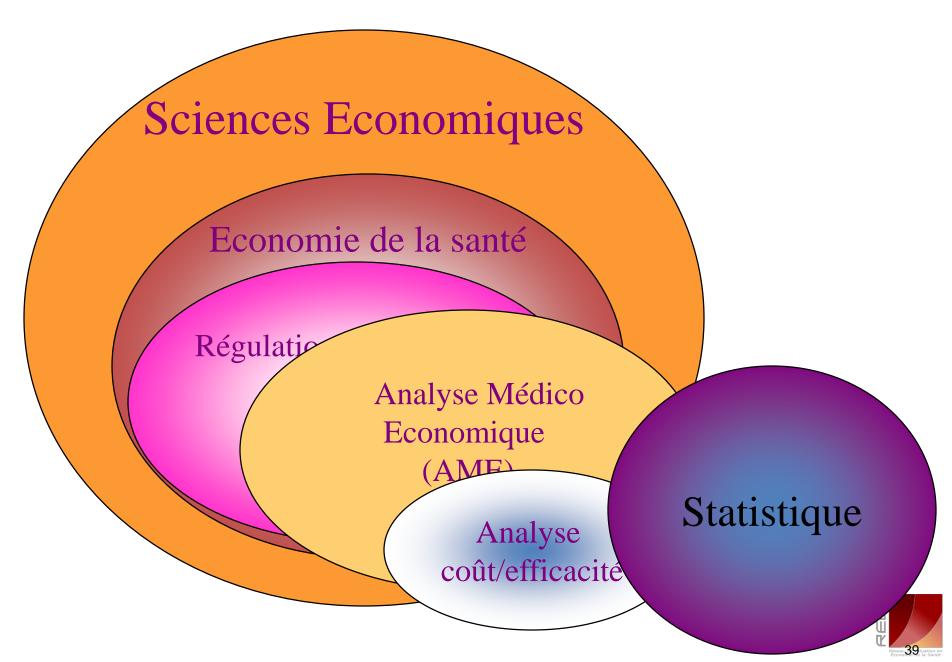
- « Art. R. 161-71-1. I. Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 165-1 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique, une évaluation médico-économique est requise lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :
- « 1° La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de l'article R. 163-18 et du 3° de l'article R. 165-11, est sollicitée par l'entreprise;
- « 2° Le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.
- « Dans ce cas, l'entreprise soumet à la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37, lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement, toute étude médico-économique relative au produit ou à la technologie concernée dont elle dispose et lui transmet, par voie électronique, les modèles ou données médico-économiques nécessaires à l'évaluation mentionnée au premier alinéa ainsi que les éléments prévus, selon le cas, aux articles R. 163-8, R. 163-10, R. 165-7 ou R. 165-10. L'entreprise adresse, concomitamment, une copie de ces éléments et données, par voie électronique, au comité économique des produits de santé.

Quand Peut-on Parler d'Evaluation Economique?

La confrontation des moyens et des résultats est elle systématique ?

		No	on	Oui	
		PAS D'EVALUATION		PAS D'EVALUATION	
	Non	Séries d'observations	Exercice de comptabilité	Etude monographique sur les moyens mobilisés	
Existe-t-il		cliniques	analytique	et les résultats obtenus	
un grou	pe	EVALUATION PARTIELLE		EVALUATION COMPLETE	
contrôle	Oui	Démanatuation	A	Decharaba da Paccaiana	
		Démonstration de l'efficacité relative des procédures	Analyse des coûts différentiels des procédures	Recherche de l'efficience	

L'AME: Le Lien entre Science & Décision



Efficience, De Quoi Parle-t-On?

- R. Du rapport entre les moyens mobilisés et les résultats obtenus
- Efficience technique : réalisation sans gaspillage, un objectif : à chaque combinaison d'intrants est associé l'extrant le plus élevé
- Efficience productive : Faire plus avec autant d'argent, faire autant avec moins (Définition en valeur et non plus en volume)
- Efficience allocative : Que faut il produire pour contribuer au mieux à l'amélioration de l'état de santé de la population ?

Un Questionnement Simple

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



Est-ce que « Ça » Vaut le Coût?

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

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\Delta Ct \pm \Delta Cct \pm \Delta Ccm}{\Delta E}$$

C : Coût médical total par patient traité

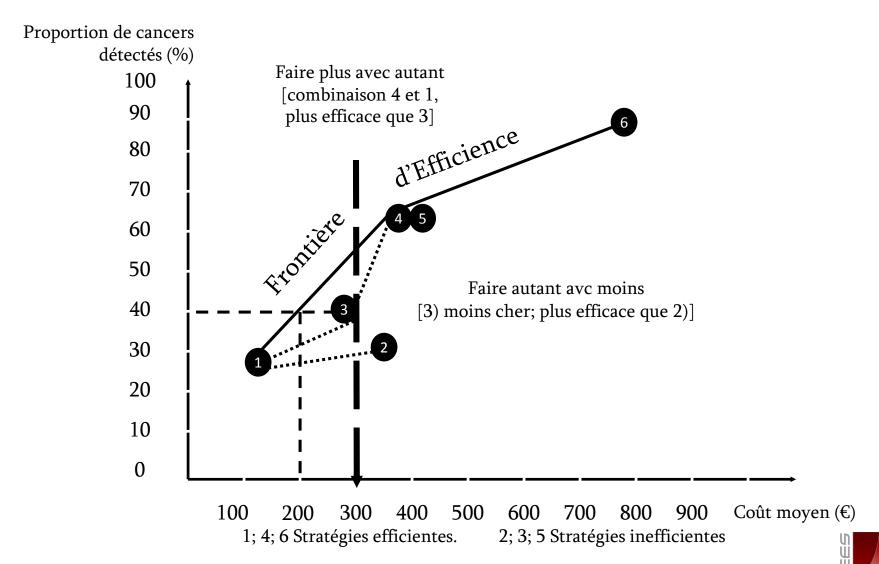
E : Efficacité totale

Ct : Coût du traitement

Cct : Coût des complications liées au traitement

Ccm : Coût des complications liées à la maladie

« Gagner en Efficience Ce n'est Pas Perdre Son Âme » Roselyne Bachelot-Narquin CNOM 22 octobre 2008



« Quand la Bonne Santé des Uns Fait la Mauvaise Santé des Autres »

Aimez son Prochain Comme soi-même « Mais Qui Est Mon Prochain ? »

Livre de L'Ecclésiaste Ch 3 v 26,27

Les gains de santé de ceux à qui on la redonne, sont ils supérieurs aux pertes de santé de ceux qui ne pourront y avoir accès, du fait des efforts déployés au bénéfice d'autres priorités sanitaires?

Eviter la Cannibalisation des Priorités de Santé Publique

L'intérêt de santé publique net « ISPn », est défini en mettant en balance, d'un coté le bénéfice du nouveau traitement et de l'autre, l'utilité des services sanitaires auxquels il faudra renoncer pour en assurer la mise en place.

- IASP₁= E₁- [C₁ /
$$\lambda$$
] [λ = la valeur sociale de l'unité de résultat]

- L'intérêt de santé publique différentiel d'un nouveau traitement par rapport à un autre : « ISPd », est définie en mettant en balance
 - le surcroît de santé redonnée par la sélection d'un projet de santé de préférence à un autre [ΔΕ] et
 - Le surcroît de santé perdue par rapport au projet alternatif, $[\Delta C/\lambda]$, lorsque le renoncement aux soins, qui en est l'inévitable contrepartie, est plus important qu'il ne l'était avec celui-ci, du fait de l'accaparement de nouvelles ressources par l'innovation.

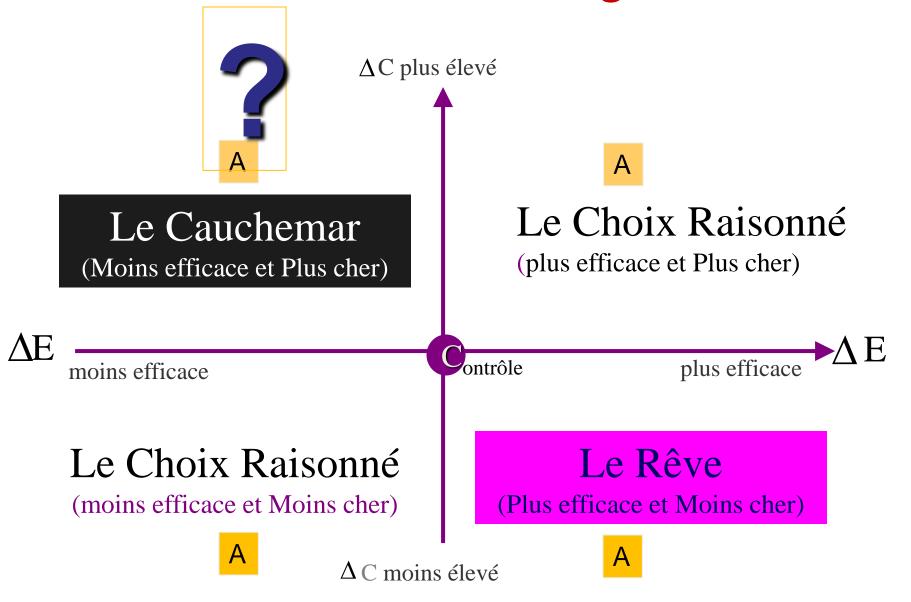
- IRSP=
$$\Delta E - [\Delta C / \lambda]$$
 [λ = la valeur sociale de l'unité de résultat]

l'Evaluation Economique au Service de la Santé Publique

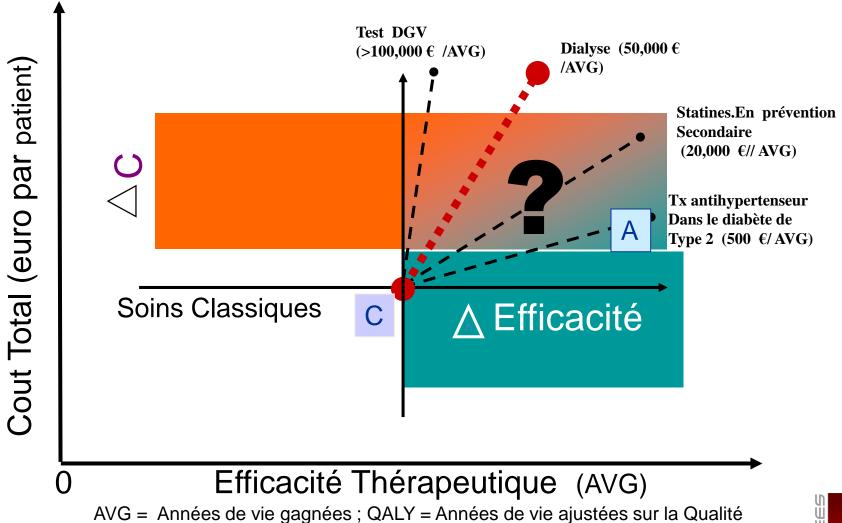
Défendre au mieux les intérêts des malades en sélectionnant les interventions qui offrent les meilleurs bénéfices thérapeutiques, humains et financiers par unité monétaire investie



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



A la Recherche d'un Critère de Référence Transnosologique



Valeurs de Références

Country	Authors	ICER threshold	
Explicit ICER thre	shold range		
UK	NICE	£20 000 - £30 000 per QALY	
Implicit ICER thre	shold values or ranges based on	past allocation decisions	
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] 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	
ICER threshold vo	llues or ranges proposed by indiv	iduals or institutions	
USA	Weinstein [2008]	\$50 000 per QALY	
USA	Braithwaite et al. [2006	\$109 000 - \$297 000 per QALY	
The	The Council fol 1998 blic	€80 000 per QALY	
Netherlands	Health and Health Care		
Canada	Laupacis et al. [2002]	CAN\$20 000 to CAN\$100 000 per QALY	
No ICER threshol	d values or ranges identified		
	Norway, Den Mark		

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







CONSTRUIRE UNE PAILLASSE VIRTUELLE

L'Analyse du Risque Dans les Évaluations Économiques

On souhaite:

- Représenter l'incertitude associé à l'ensemble des paramètres incertains
- ➤ Propager ces incertitudes dans le cadre d'un modèle numérique → pas de solution simple (ou connue) pour la loi de probabilité des sorties → recours à la simulation [les statistiques sont accumulées durant la

période de simulation pour évaluer les grandeurs d'intérêt à la fin de l'exécution du programme]

Analyser les résultats du modèle sur la grandeur d'intérêt incertaine de manière analogue à celles d'un modèle statistique (variance, intervalles de confiance) pour estimer la valeur qui serait la plus proche possible de la « vraie » valeur du paramètre inconnu

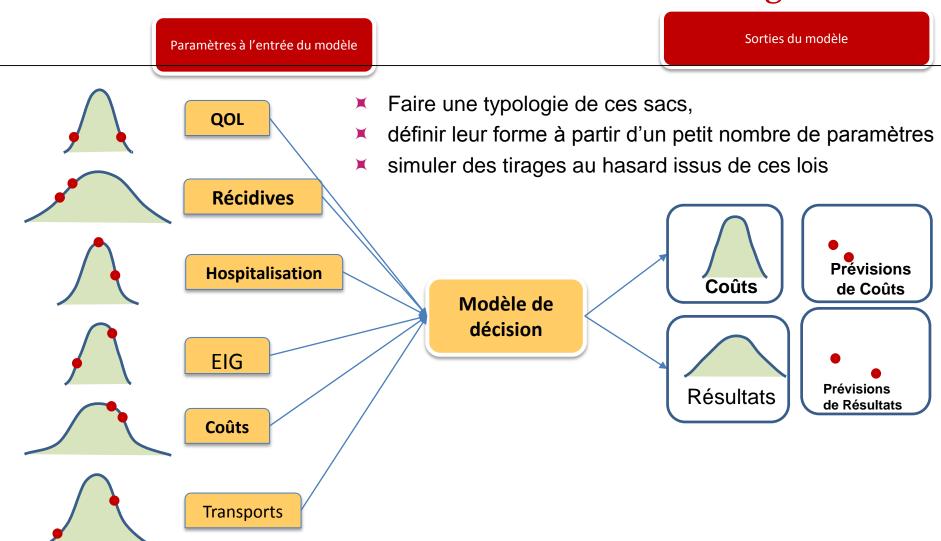
Incertitude et Simulation Numérique

- A chaque variable aléatoire utilisée, on associe non pas une probabilité moyenne mais une distribution de valeurs possibles associées à leur probabilité de survenue
- ➤ Pour une famille arrêtée de loi de probabilité, on caractérise la valeur de ses paramètres théoriques qui simule le mieux la réalité observée
- ➤ Après spécification de la loi de distribution de chaque variable, on tire au sort la réalisation de chacune d'entre elles et l'incertitude se propage dans tout le modèle.
- Le résultat d'une **analyse probabiliste des risques** est une distribution de probabilité.



Analyse de Sensibilité Paramètrique :

« Réunir les Incertitudes dans de Grands Sacs d'Ignorance »



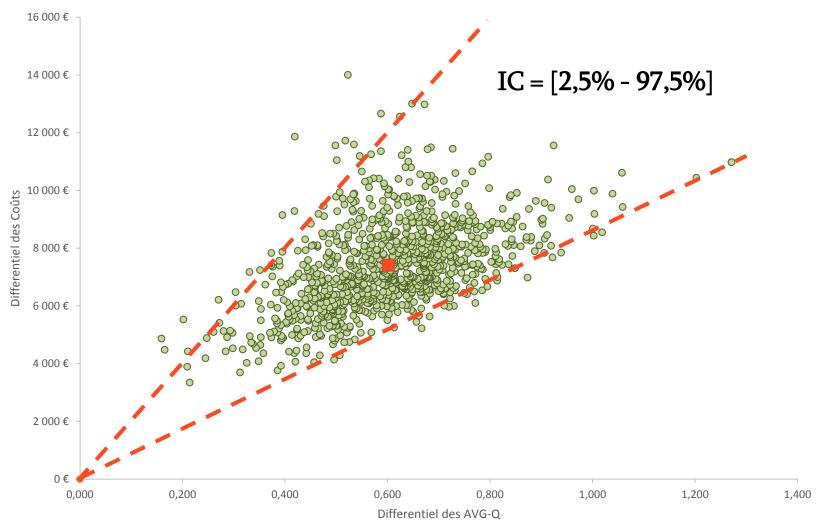


Estimation du RDCR par Mise en Oeuvre d'une Simulation Paramètrique de Monte Carlo

La technique du Monte Carlo est opérationnalisée en quatre étapes :

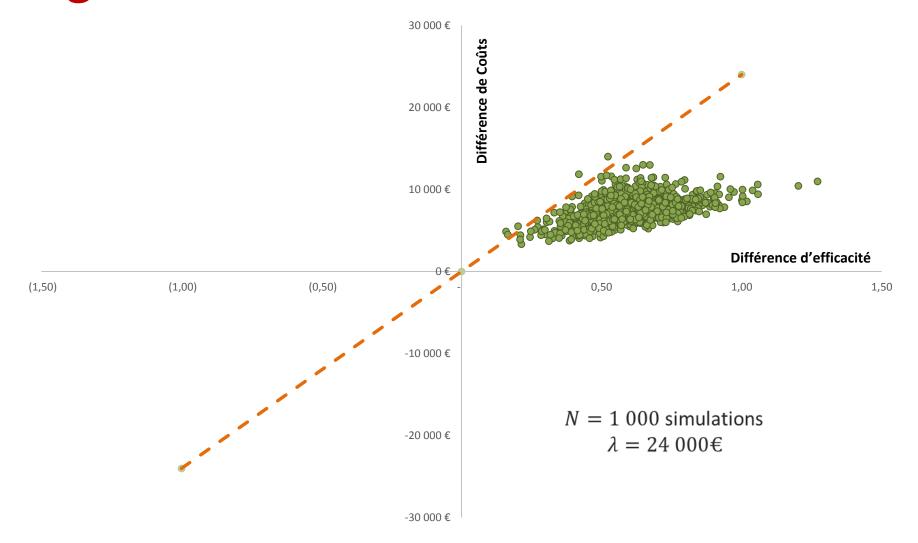
- Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique du groupe test et calcul du coût total et de l'efficacité totale
- 2. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique du groupe contrôle et calcul du coût total et de l'efficacité totale correspondantes
- 3. Calcul par différence du ratio différentiel coût résultat correspondant
- 4. Répétition de l'opération B fois pour obtenir une estimation de la distribution du RDCR dans le plan ACR

Intervalle de Confiance du RDCR : Méthode des Percentiles



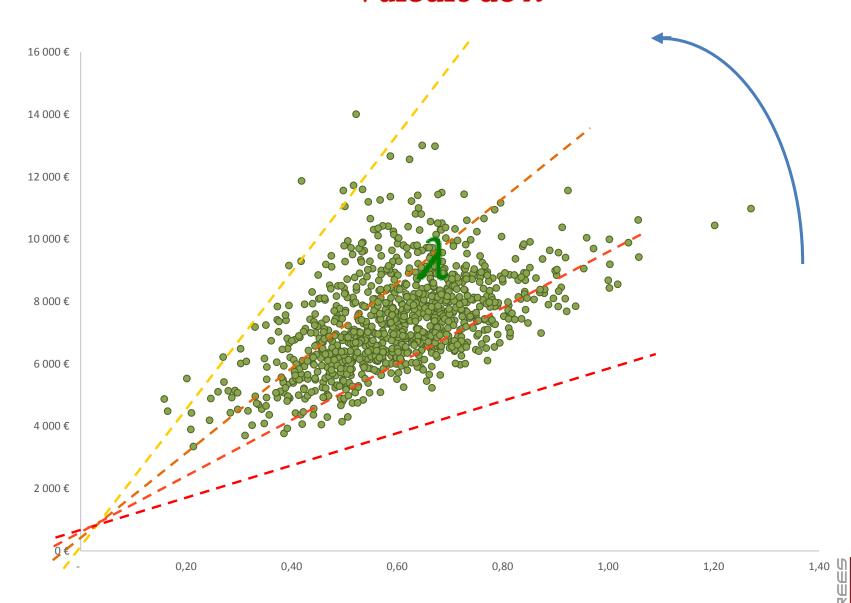


Nuage de Points sur le Plan Coût-Résultat





Proportion de Tirages Coût/Efficace Pour Différentes Valeurs de λ



Coût-Efficace?

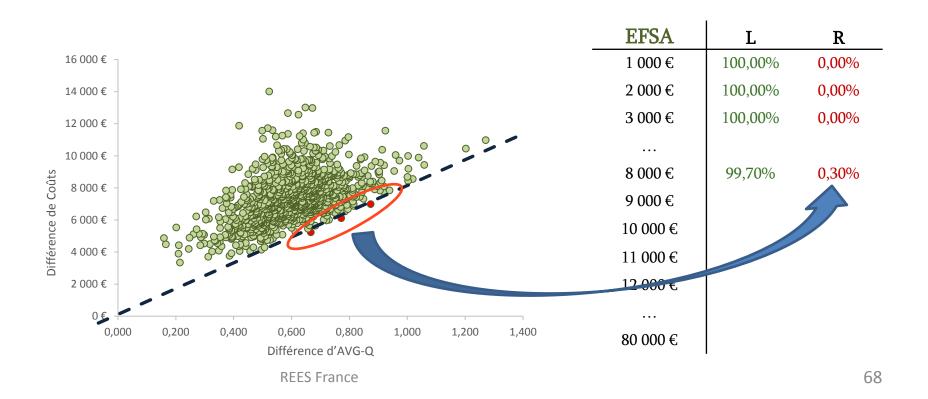
λ = 8 000 €

Simulations	RDCR	R est Coût-efficace
1	10 445€	0
2	14 833€	0
3	12 532€	0
• • •		
474	7 913€	1
• • •		
999	12 071 €	0
1000	14 491 €	0
Somme		3 69



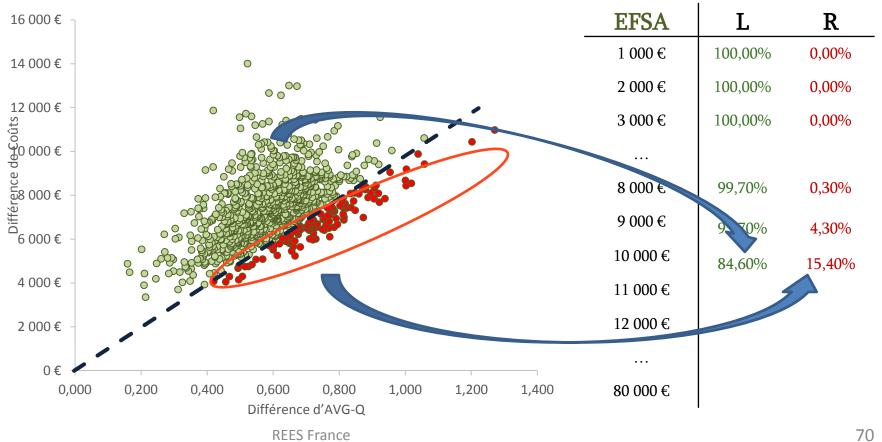
Efficience de l'Innovation en Fonction la Valeur de l'Effort Financier Socialement Acceptable

λ=8 000 €

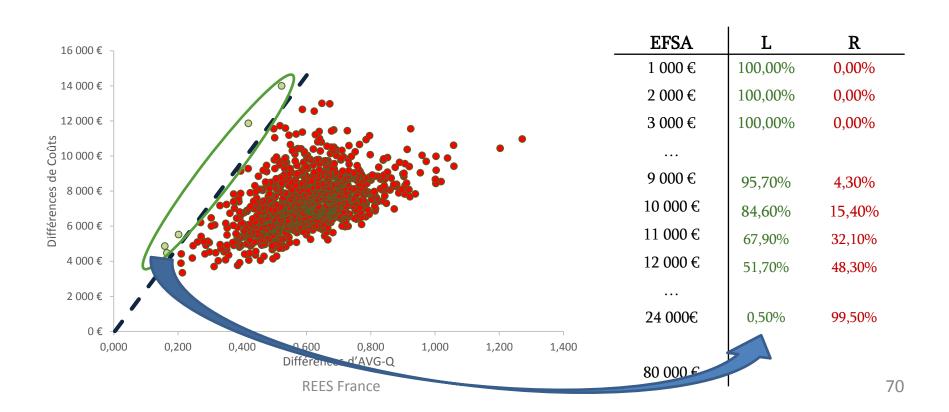


Efficience de l'Innovation en Fonction de la Valeur de l'Effort Financier Socialement Acceptable

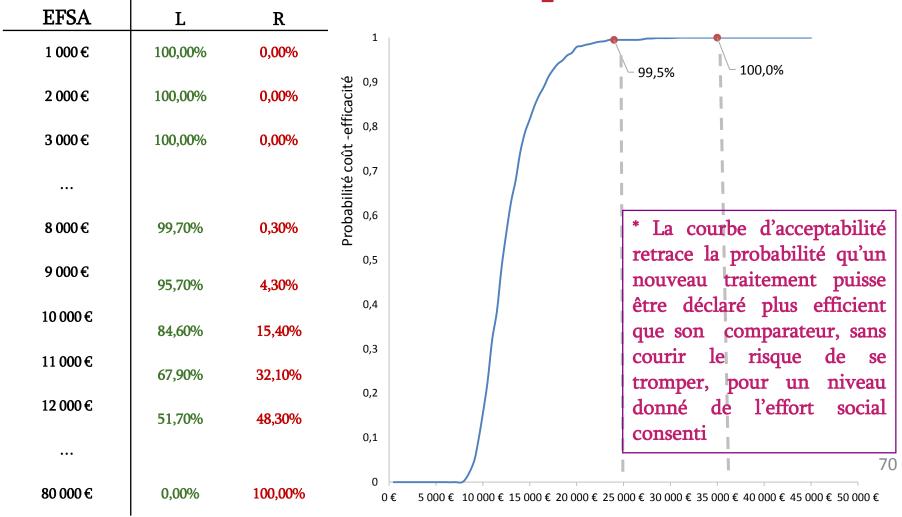
λ=10 000 €



Efficience de l'Innovation en Fonction la Valeur de l'Effort Financier Socialement Acceptable λ=24 000 €



La Courbe d'Acceptabilité : Quelle Est La Probabilité de Ne Pas se Tromper Dans Ses Choix?



Effort financier socialement acceptable

Nouvelle Métrique: Bénéfice Monétaire Net

- Réalisation de N (1000) expérimentations
- 2. Choix d'une plage de niveaux d'effort financier socialement acceptable (λ_i)
- 3. Calcul du Bénéfice Monétaire Net (BMN) = $\lambda_i * QALY-Coût$
- 4. Identification de la stratégie qui maximise le BMN à chaque expérimentation
- 5. Sommation des cas gagnants sur l'ensemble des simulations



Estimation du BMN à Partir des densités de Probabilité, **Monte Carlo**

3-70	L				
N° tirage	QALYs	Coût	QALYs	Coût	RDCR
1	1,27	6 925,44	1,94	13 929,52	10 445 €
2	2,49	11 161,39	3,15	20 884,48	14 833 €
3	2,89	9 992,23	3,41	23 998,71	26 812 €
4	0,81	4 730,33	1,56	11 180,91	8 608 €
5	1,65	6 773,71	2,24	15 138,95	14 134 €
6	2,16	8 605,70	2,82	18 339,09	14 704 €
7	1,26	6 502,00	1,85	13 954,19	12 643 €
8 9	1,14	4 441,84	1,72	11 717,84	12 577 €
	1,29	5 931,33	2,05	15 173,46	12 134 €
	•••		•••		
Moyenne	1,37	6 450,08	1,97	13 858,99	12 718 €

$$BMN_i = E_i * \lambda - C_i$$
$$\lambda = 24\ 000 \in$$

	В	MN	m
L		R	- Traitement optimal
_	23 646 €	32 736 €	R
	48 600 €	54 609 €	R
	59 256 €	57 787 €	L
	14710€	26 244 €	R
	32 815 €	38 653 €	R
	43 130 €	49 284 €	R
	23 691 €	30 385 €	R
	22 849 €	29 458 €	R
	24 967 €	34 006 €	R
	 Tnait		imala –
i B		${m ement}$ ${m opti}$	rmute = R



Simulation Numérique

	EFSA (λ_i)	Proportion de La (%)	cas gagnants Ri (%)	BMN La	BMN Ri	prob Max BMN
_	1000	100,00%	0,00%	-5082,55	-11889,5	100,00%
	2000	100,00%	0,00%	-3710,64	-9916,236	100,00%
	3000	100,00%	0,00%	-2338,73	-7942,967	100,00%
	4000	100,00%	0,00%	-966,812	-5969,698	100,00%
	5000	100,00%	0,00%	405,1024	-3996,429	100,00%
	6000	100,00%	0,00%	1777,016	-2023,16	100,00%
	7000	100,00%	0,00%	3148,93	-49,89143	100,00%
	8000	99,70%	0,30%	4520,844	1923,377	99,70%
	9000	95,70%	4,30%	5892,758	3896,646	95,70%
	9500	90,90%	9,10%	6578,715	4883,281	90,90%
	11500	61,60%	38,40%	9322,543	8829,818	61,60%
	12000	51,70%	48,30%	10008,5	9816,453	51,70%
	12500	44,00%	56,00%	10694,46	10803,09	56,00%
	13000	37,10%	62,90%	11380,41	11789,72	62,90%

 $BMN \ d'un \ Traitement = \lambda_{i*} \ AVG-Q \ moyen - Coût \ moyen$

Proportion de cas gagnants pour $\lambda_i = X$

Nombre des cas (Traitement est optimal)

Nombre total de simulations (1000)

Frontière Multi Options des Choix Appropriés $\{si \mid le \mid BMN \mid Lc > au \mid BMN \mid Ri \Rightarrow incrire \mid la \\ proba que se soit \mid le \mid Lai \qquad qui \mid Max \mid BMN \\ sinon inscrire \mid la proba de \mid Ri \}$

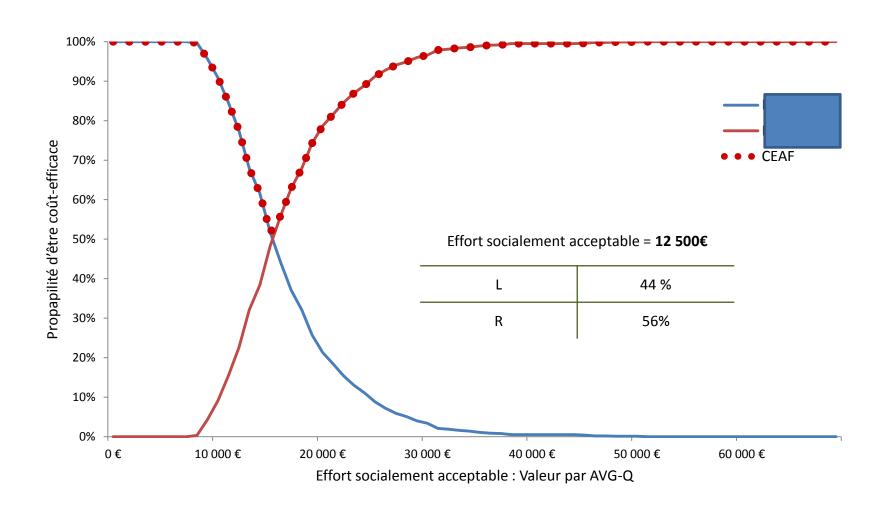


Construction de La Frontière des Choix Multioption Appropriés

- 1. Des tirages successifs sont effectués à partir des distributions de probabilité des différents paramètres du modèle;
- 2. L'intervention optimale pour un niveau d'effort financier socialement acceptable donné est celle qui maximise le bénéfice monétaire net (BMN)
- 3. Cette opération est répétée pour toutes les valeurs de l'effort socialement acceptable comprises entre 0€ et 200 000 € par année de vie gagnée → 1Courbe d'acceptabilité
- 4. Les traitements sont mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, les courbes qui représentent leur probabilité respective de dégager un bénéfice monétaire net, se superposent verticalement les unes par rapport aux autres et leur sommation verticale est égale à l'unité.
- 5. Lorsque le choix du traitement qui contribue le plus à améliorer l'état de santé de la population, se porte sur une autre stratégie, «les points de retournement » permettent de classer les RDCR des différents traitements les uns par rapport aux autres,
- 6. La borne inférieure de la fourchette de valeur pour laquelle un traitement est considéré comme optimal correspond au RDCR de ce traitement, et la borne supérieure indique du RDCR du traitement qui lui est immédiatement supérieur en termes d'efficience.
- 7. Cette probabilité de défendre l'intérêt de santé publique sans risquer de se tromper est représentée par la proportion des résultats des simulations qui maximise la valeur marchande du bénéfice collectif pour différents niveaux de l'effort socialement acceptable. Son complément correspond à la probabilité de faire un mauvais choix.



Frontière d'Acceptabilité





Efficience !!! Efficience !!!

La recherche de l'efficience 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'efficience 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)







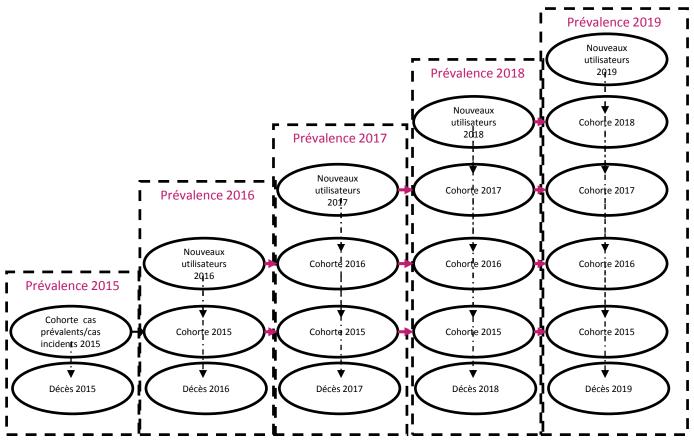
COMMENT ACCELERER LA FIXATION DU PRIX? LES MODÉLES D'IMPACT BUGÉTAIRE

L'Evaluation Médico-Eco au Cœur de la Négociation Avec le CEPS

- Fin du référencement automatique aux prix européens
- Transmission des études médico-économiques initiées par les industriels à la CEESP pour validation
- Transmission des mêmes documents en parallèle au CEPS
- Transmission de :
 - l'avis de la CT au CEPS avec le niveau d'ASMR
 - L'avis de la CEESP au CEPS
- ➤ Arbitrage CEPS avis médico technique, médico économique → contrat de prix conditionnel



A la Base: Un Raisonnement Multicohorte





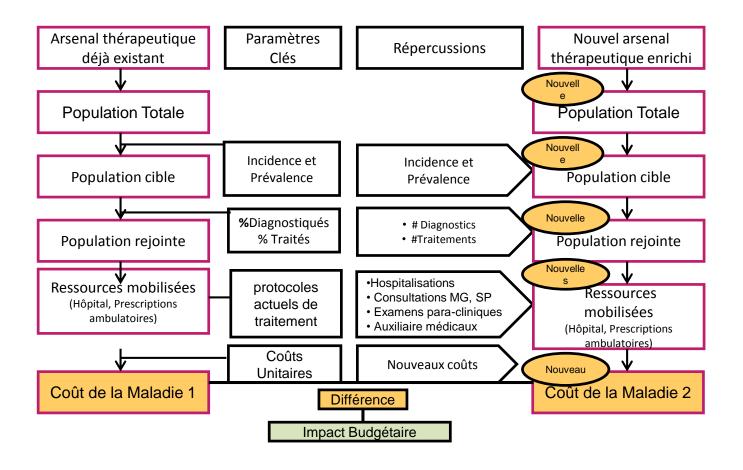
Source: R Launois et al. « L'évaluation des technologies médicales: les protocoles de deuxième génération » JEM 2006



La Spécificité des BIM

	AIB	Analyse coût efficacité
Perspectives	Acheteurs	Collectivité/Société
Rationnel	Conséquences financières	Rendement sanitaire
ÉPIDÉMIOLOGIE	PRÉVALENCE	INCIDENCE
Modélisation	Multicohorte fermée/ouverte	Cohorte simple
Fenêtre Temporelle	Court Terme	Vie Entière
DYNAMIQUE POPULATIONNELLE	ENTREES/ SORTIES	VARIABLE OMISE
DYNAMIQUE DU MARCHÉ	Tx PENETRATION	VARIABLE OMISE
DYNAMIQUE ÉVOLUTIVE MALADIE	BDMA	RCT, BDMA
Etats de santé	VARIABLE OMISE	QALYs
Coût	Impact annuel et cumulé	Coûţ Direct
Actualisation	NON	4%

Anticiper les Conséquences Financières de La Fixation du Prix





Les Choix Structurants du Modèle

- ➤ **Objectif**: comparer les dépenses prévisionnelles mises à la charge de l'assurance maladie avant et après l'introduction de R sur le marché des médicaments remboursables
- ➤ **Durée** : 5 ans
- Principe: Association de la prévalence à l'incidence de la population de patients
- âgée de plus de 18 ans, ayant présenté au moins deux épisodes antérieures d'EHC
- Comparateurs: L(situation sans R) vs R + L
- Perspective des coûts: assurance maladie (pas de reste à charge, pathologie classée en ALD)
- Données: Source: PMSI, essais 3001 et 3002, étude de Toulouse

Population Cible Annuelle

	2016	2017	2018	2019	2020
Population incidente EHC en France [1]	1 049	1 054	1 060	1 065	1 071
Population prévalente EHC en France [2]	11 987	7 821	5 325	3 831	2 938
Population cible EHC [1]+[2]	13 036	8 876	6 385	4 896	$\sqrt{4009}$
Décès en fin d'année pop EHC 40%	5 214	3 550	2 554	1 958	1 603
Survivants en fin d'année	7 821	5 325	3 831	2 938	2 405

^{*}La population cible d'une année correspond au nombre de survivants hérités (# de cas prévalent) de la période précédente [2] plus des cas incidents de l'année en cours [1] . Par exemple en 2017, 8 876=7 821 + 1 054



COMMENT ACCELERER LA FIXATION DU PRIX? LES CONTRATS D'ACCES AU MARCHE

Rationnel du Pacte de Confiance

- 1. Mise en place d'un système d'information : registres
- 2. Evaluation en temps réel par rapport à un référentiel virtuel
- 3. Confrontation valeurs cibles escomptées/valeurs réalisées
- Les études économique des primo-inscription et de réévaluation deviennent ± superfétatoires
- 5. Obsolescence de l'efficience grâce à la médecine personnalisée
- 6. Maintien du prix facial
- Confidentialité des rabais
- Clause de revalorisation du prix du médicament si Δ perf. observée
- Pacte de confiance Industriels/ CEPS

Typologies des Accords de Prix Conditionnels (R Launois)

Obligations juridiques	CONTRATS DE SANTE		CONTRATS FINANCIERS	
Objectifs	Consolidation des preuves en vie réelle	Garantie de bonne fin : efficacité/efficience	Bon usage des fonds publics	
Type de contrats	CED (US) /PRME†(FR)	P4P [‡]	APV*	
Schéma d'étude	Études Comparatives	Références Externes	Valeurs cibles/ rabais remises	
Type d'analyses	EVALUATION	AUDIT/SUIVI		



L'Accord Cadre du 5 Décembre 2012 Art 10 ter : Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament

Proposition de Prix Conditionnels dont la pérennisation est subordonnée

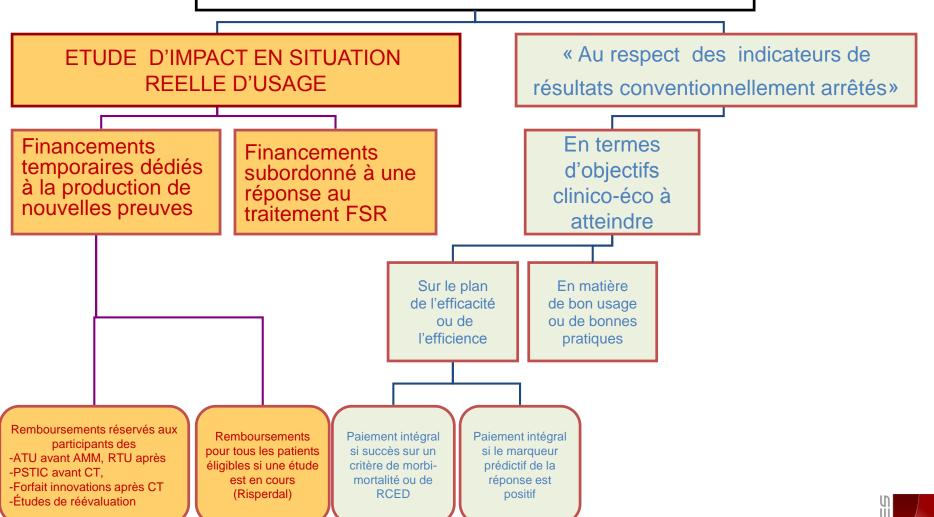
« A la démonstration en vie réelle d'une Amélioration en termes de santé publique » étude d'Impact **Financements Financements** temporaires dédiés subordonné à une à la production de réponse au nouvelles preuves traitement Remboursements réservés aux Remboursements participants des pour tous les patients -ATU avant AMM, éligibles si une étude -PRME avant CT. est en cours -Forfait innovations après CT (Risperdal) Etudes de réévaluation

« Au respect des indicateurs de résultats conventionnellement arrêtés» Étude de suivi



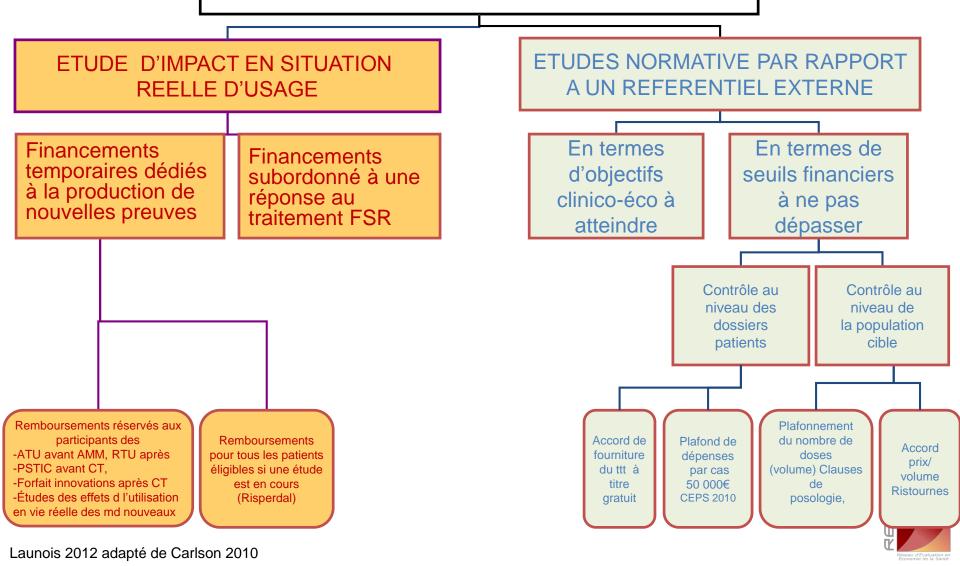
L'Accord Cadre du 5 Décembre 2012 Art 10 ter : Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament

Proposition de Prix Conditionnels dont la pérennisation est subordonnée



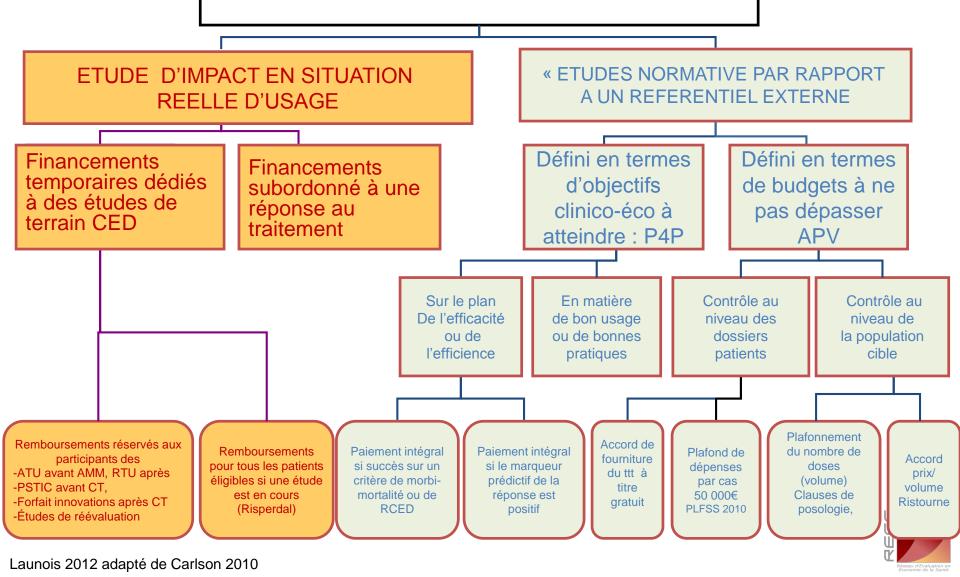
L'Accord Cadre du 5 Décembre 2012 Art 10 ter : Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament

Proposition de Prix Conditionnels dont la pérennisation est subordonnée

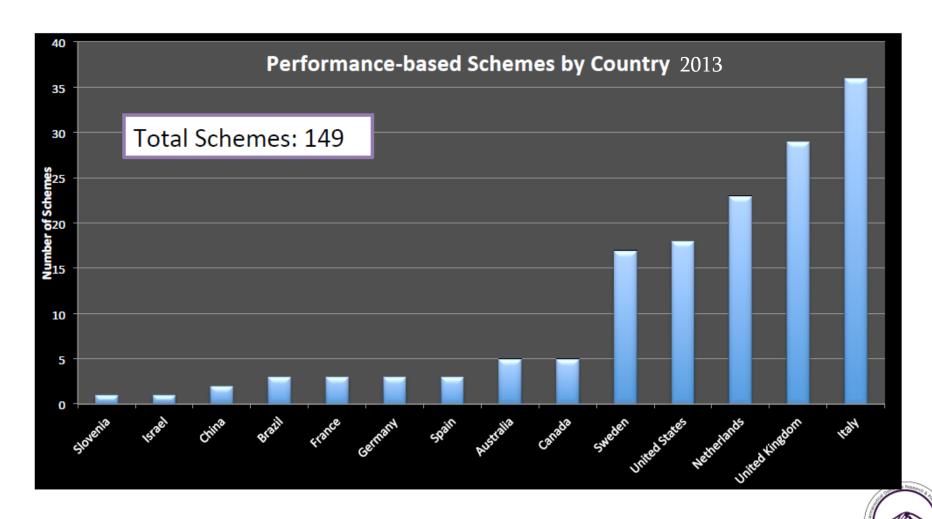


L'Accord Cadre du 5 Décembre 2012 Art 10 ter : Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament

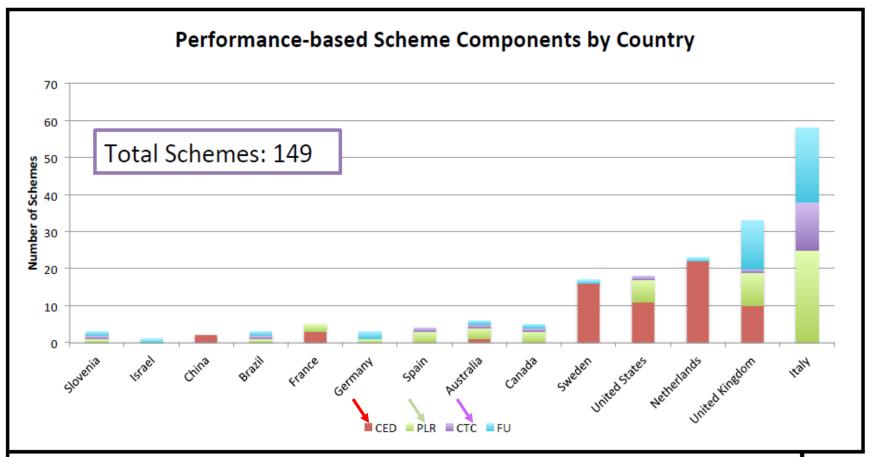




Performance-based schemes by country



Performance-based scheme types by country



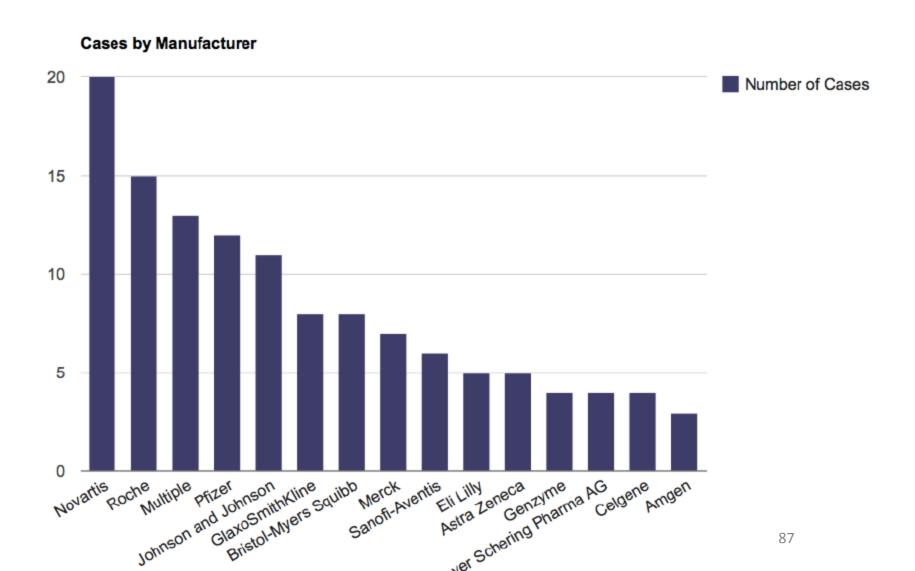
CED: Coverage with evidence development; CTC: Conditional treatment continuation; PLR: P4P Performance linked reimbursement; FU: Financial or utilization based agreements
*Note: Multiple schemes had multiple performance-based components

CED, : Collecte de Données Complémentaires PRME ; PLR=: Paiement sur référentiel externe P4P; CTC =Récupération des « Indus »; FU = Accord commercial/Remises APV:

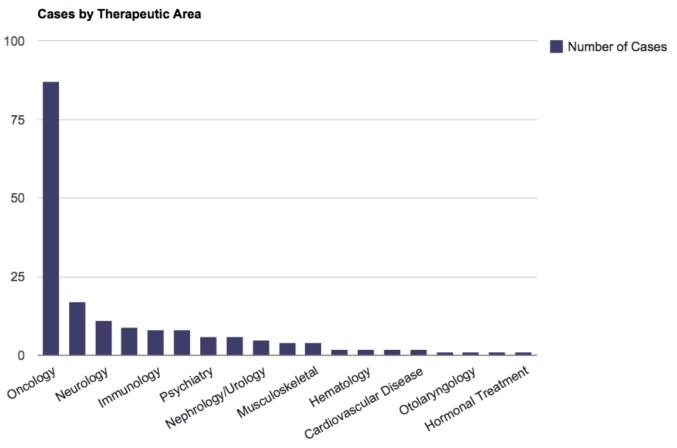




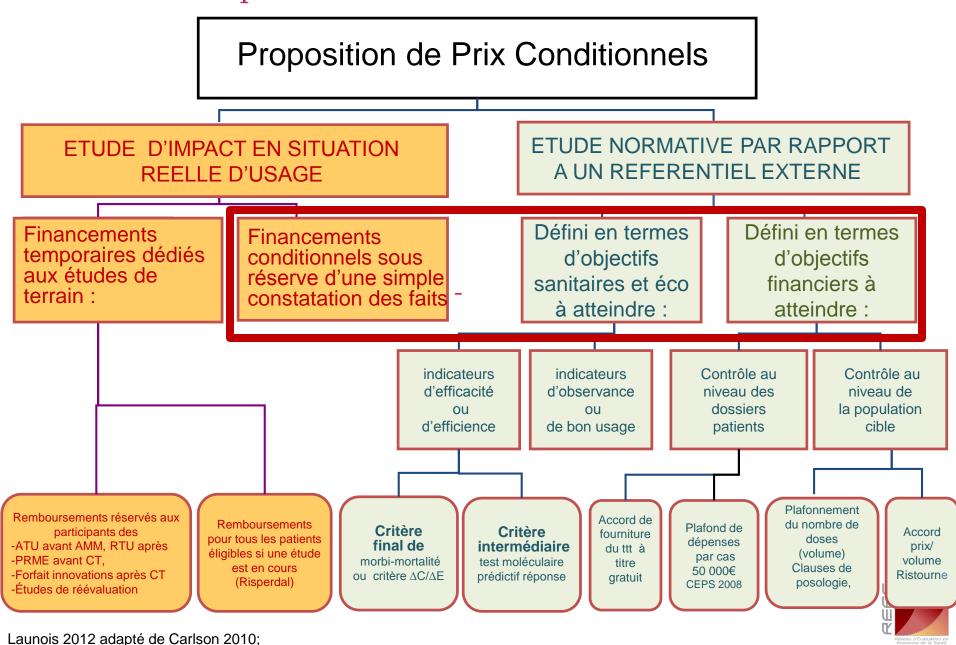
Cases by Manufacturer



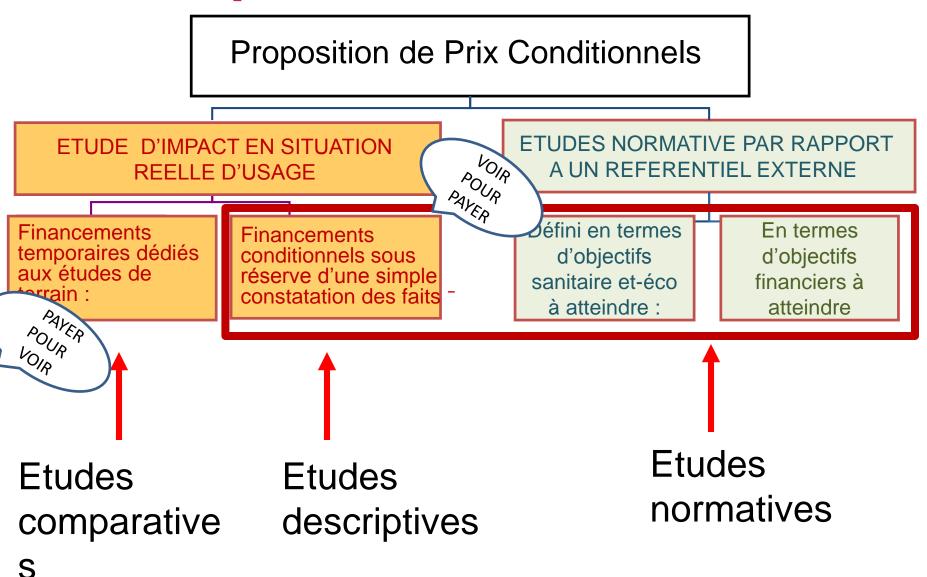
Cases by Therapeutic Area



L'Accord Cadre du 5 Décembre 2012 Art 10 ter : Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament



L'Accord Cadre du 5 Décembre 2012 Art 10 ter : Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament





Correspondance Contrats/Designs

Type de Contrats

Contrats de partage de risque fondés sur les résultats

Contrats Financiers

Financement temporaire dédié

Paiement sur référentiel externe (P4P)

Accords Commerciaux (APV)

Type de Designs

Etudes expérimentales

Etudes quasi expérimentales

Etudes normatives

Etudes descrip tives

EVALUATION PERIODIQUE DE L'EFFICACITE ATTRIBUABLE :

(CED)

études d'impact

EVALUATION CONTINUE « CHEMIN FAISANT » études de suivi

Covariables score de propension

Force des Evaluations Expérimentales

- Dans les essais randomisés en double insu et avec groupe contrôle, trois conditions permettent d'établir une relation causale :
 - L'affectation aléatoire garantit la comparabilité des populations entre les deux groupes, le groupe verum et le groupe placebo, en neutralisant les caractéristiques personnelles observables et non observables des patients inclus dans chacun d'entre eux,
 - Le placebo garantit la comparabilité des effets des traitements puisque chacun d'entre eux est confronté à la même situation de référence.
 - Le double insu garantit la comparabilité des comportements : les effets blouse blanche, les effets patient, les effets structure sont neutralisés.
- Dans ces conditions les différences qui apparaissent entre les deux groupes, « ceteris paribus », sont exclusivement dues au traitement. Le rapport de cotes ne mesure pas une association mais exprime réellement une quantité d'effet, le lien de cause à effet est démontré.

Biais des Etudes Non Expérimentales

- ➤ En l'absence de Randomisation, comment être sur que le changement observé dans l'évolution de la maladie soit du au traitement?
- Les biais sont consubstantiels aux études de post-inscription : biais de sélection, biais temporels, biais de prescription sélective... entre autres
- Les différences au départ entre groupe expérimental et groupe témoin peuvent expliquer la raison pour laquelle nous avons à l'arrivée des résultats différents
- 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

Limites Des Etudes Normatives

- Des registres : pour quoi faire ? Sur quelle population? avec quel suivi?
- ➤ Des KPI contractualisés mais sur quelle base? aucun précédent dans la vie réelle
- Comment séparer le bon grain de l'ivraie pour appréhender « l'efficacité attribuable » du TT en vie réelle ?
 - Pour estimer l'effet propre du traitement (i.e «l'impact») il convient de neutraliser les autres facteurs qui auraient pu contribuer au changement de l'état de santé observé,
 - il faut construire un comparateur aussi proche que possible du « contrefactuel » i.e de la situation qui n'existe pas.
 - ➤ Et déterminer dans quelle mesure, la différence entre l'état de santé des sujets qui bénéficient du TT et l'état de santé qui aurait pu être le leur, s'ils n'en avaient pas bénéficié, est directement et exclusivement attribuable au TT
- les études prospectives multicentriques à un bras avec référentiel externe →
 aucune information sur un éventuel lien de cause à effet: apologue du passage
 clouté dans une impasse et Accident Voie Publique (AVP)

L'Avenir :Les Etudes Econométriques «Comparatives en Vie Réelle»

- ➤ Eviter d'utiliser les mêmes critères de jugement intermédiaires dans l'AMM conditionnelle et les contrats de Prix conditionnel
- ▼ Rechercher « l'efficacité attribuable » du TxT en vie réelle et non les KPI [le degré de réalisation d'objectifs contractuels prédéfinis est ± entaché de biais]
 - pour estimer l'effet propre du traitement (i.e «l'impact») il convient de neutraliser les facteurs de confusion qui auraient pu contribuer au changement de l'état de santé observé,
 - ce qui implique le choix d'un comparateur aussi proche que possible du « contrefactuel » i.e de la situation qui n'existe pas.
 - pour déterminer dans quelle mesure, la différence entre l'état de santé des sujets qui bénéficient du TT et l'état de santé qui aurait pu être le leur, s'ils n'en avaient pas bénéficié, est directement et exclusivement attribuable au TxT
- L'estimation de l'effet propre du traitement passe par des études économétriques
 - Score de propension
 - Différence de différences
 - Régressions sur discontinuité
 - Variables instrumentales



Les Missions Confiées à la CEESP par l'Accord Cadre de 2012

- Les prix peuvent être révisés à la demande de l'entreprise ou à celle du comité lorsque des données nouvelles apparaissent notamment... en ce qui concerne l'analyse médico-éco (art 4 p 5)
- En cas de dépôt de prix, Le laboratoire doit avoir recueilli un avis médicoéco permettant au CEEPS d'établir les conditions de son efficience (art 7e p 9)
- En cas de déclaration de prix des médicaments hospitaliers jugée trop élevé, le CEPS pourrait s'y opposer à la lumière de l'avis médico-éco de la CEESP (art 8d p12)
- Validation par la HAS des études demandées dans le cadre d'une fixation conditionnelle de prix (art 10^{ter} p15)
- ➤ Validation des études faisant l'objet d'une clause conventionnelle entre le CEPS et la HAS entendue comme la CT et/ou la CEESP (art 11 p 15)



Take Home Message

LES ÉVALUATIONS PAR RAPPORT A UN REFERENTIEL EXTERNE DITES A 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

Take Home Message [cont.]

EVALUER « L'EFFICACITE ATTRIBUABLE » COMPARATIVE

- Une étude de terrain ne permet jamais de rattraper un protocole qui est erroné dans sa conception,
- ➤ Le choix d'une technique d'évaluation doit dépendre de la question posée et non de nos préférences méthodologiques,
- ➤ La construction d'un système de suivi doit accompagner la mise en place de toute étude, qu'il y ait évaluation de « l'efficacité attribuable » ou non,
- Les études « d'efficacité attribuable » sont particulièrement utiles pour évaluer des innovations thérapeutiques jamais testées en usage clinique courant.
- Les estimations, expérimentales ou non, de « l'efficacité attribuable » en usage clinique courant, reposent toutes sur l'analyse d'un groupe témoin observé sur le terrain



Sélection Bibliographique

Austin P. An introduction to propensity-score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. Multivaraite behavioral research. 2011;46(3):399-424.

Behaghel L. « Lire l'économétrie » Collection repéres. 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.

Cling J, Razafindrakoto M, Roubaud F. L'évaluation d'impact des politiques publiques : enjeux, méthodes, résultats. Paper presented at: Les Journées de Tam Dao2008.

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 Reconstuction 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., SykoraK, 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, àl'opposé du partage de risque; Annales Pharmaceutiques Françaises 2013/09; 71(5) : 291-301

Payet S, Riou França 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.

Rosembaum P. et Rubin D., Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods. American Statistician. 1985:, 39: 35-39.

Riou-França 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 Supl 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.

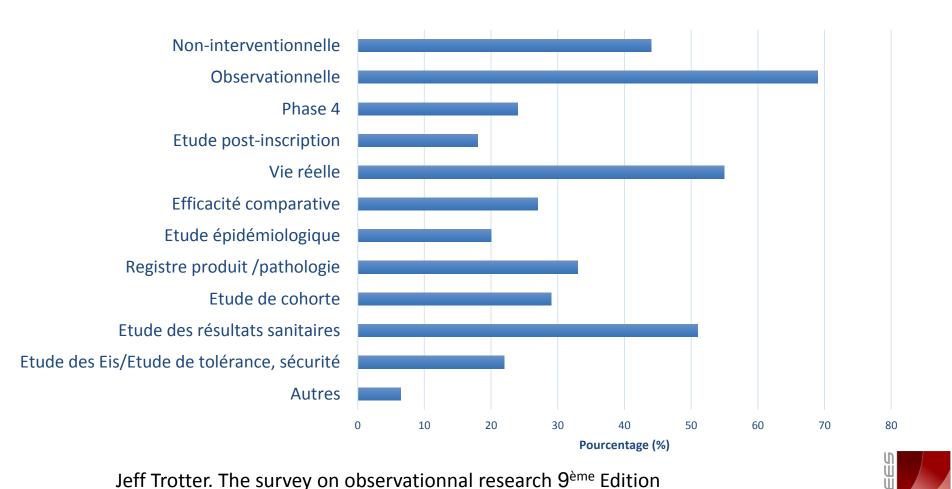
Stuart EA, Marcus SM, Horvitz-Lennon MV, Gibbons RD, Normand SL. Using Non-experimental Data to Estimate Treatment Effects. Psychiatr Ann. Jul 1 2009;39(7):41451.*



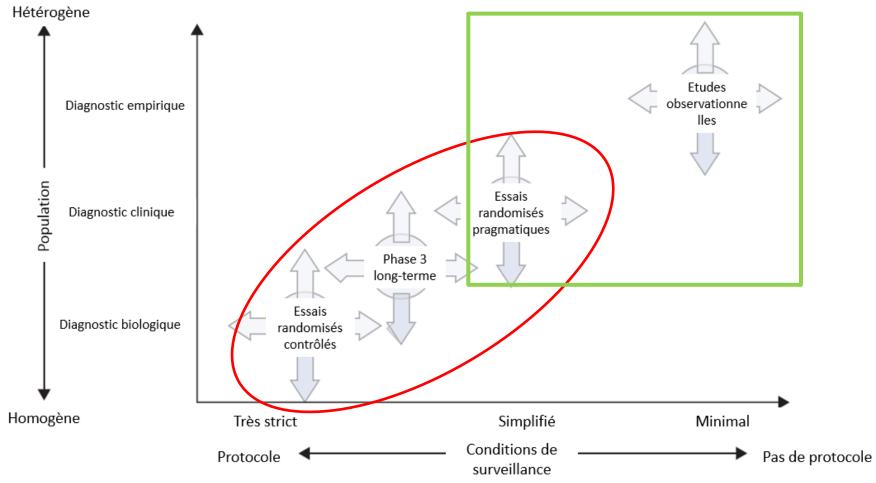


QUEL ROLE POUR LES ETUDES DE SUIVI EN VIE REELLE

Une Multitude d'Appellations Qui Dissimule Mal la Confusion des Esprits



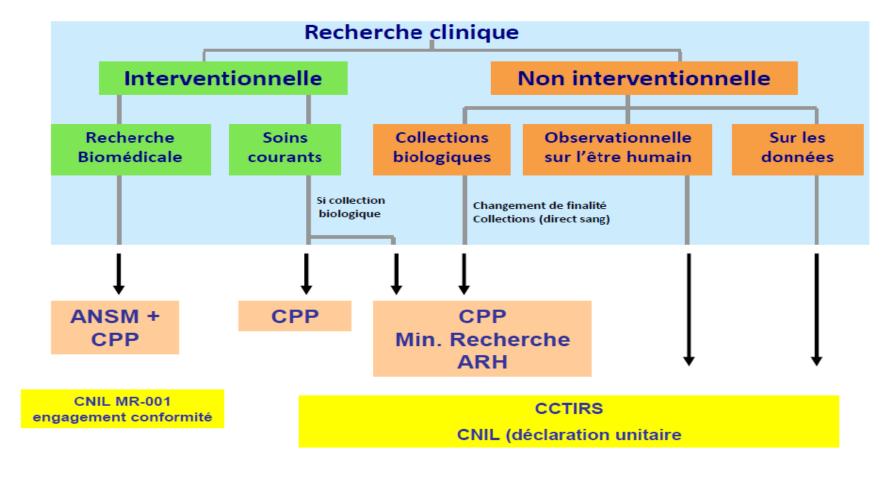
Différencier les Schémas d'Etude en Fonction de leur Contenu





Classification des Recherches

(Loi Huriet 1988 + révision 2004 Loi Santé Publique





Deux Approches Complémentaires

	RECHERCHES	ETUDES		
	BIOMEDICALES	OBSERVATIONNELLES		
Perspective	Centrée sur la Maladie	Centrée sur le Malade		
Objet	Le Médicament	La prise en charge globale		
Méthodes	Méthode Expérimentale	Méthode Observationnelle		
Fondements théoriques	Les Sciences Fondamentales	Les Sciences du Comportement		
Critères de	Efficacité dans les conditions	Effectivité en pratique		
jugement idéales		courante		
Analyse	Mécanismes de la Maladie	Conséquences de la Maladie		

Le Préalable aux Etudes en Vie Réelle : la Création de *RICHESS*

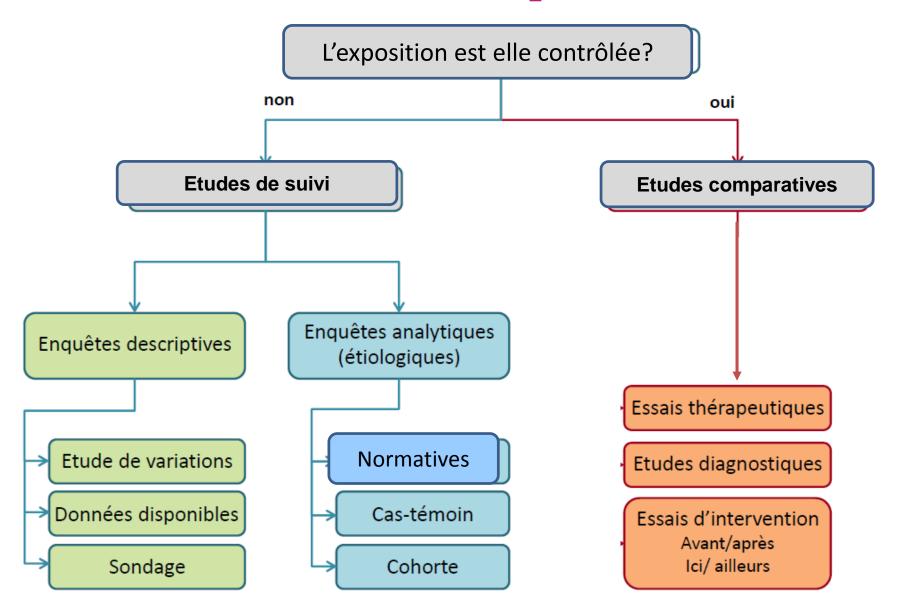
L'exercice d'une médecine plus globale repose sur la constitution de

Recueils d'Informations Cliniques, Humaines, Économiques et Sociales en Santé

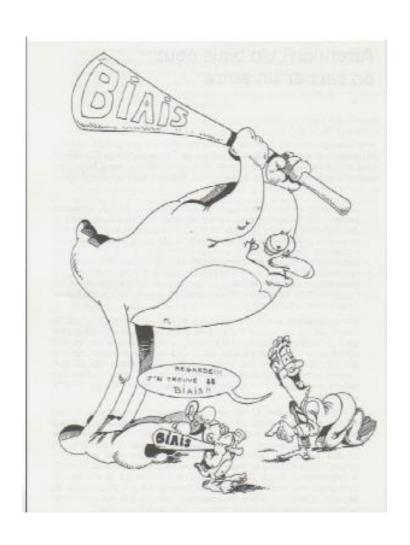
Dans le cadre de la pratique médicale quotidienne



De Quelles études Observationnelle Parle-t-On? Etude de Suivi ou Etude Comparative, Il Faut Choisir



La Chasse aux Biais



Les Biais: Un Risque Inhérent à la Nature Des Etudes Observationnelles

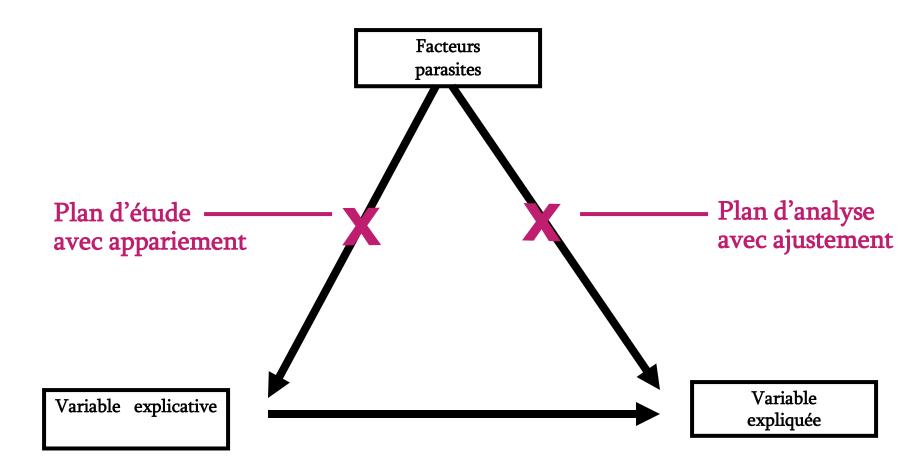
- Un biais, c'est une erreur systématique qui introduit un écart entre la valeur estimée des variables d'intérêt et leur vraie valeur, ce qui entraîne une interprétation erronée du résultat.
- Un facteur de confusion est un mélange d'effets (effet propre du traitement et effet de population) qui biaise l'interprétation des résultats de l'étude parce que l'association simultanée du facteur tiers: l'effet de population
 - avec l'exposition (i.e le programme, le traitement)
 - et avec la survenue de l'événement

fait croire faussement que le facteur d'exposition (l'effet propre du traitement) est le fait générateur de la survenue de l'événement. Ex cheveux gris /infarctus /age

Un Impératif : Travailler sur des Populations Comparables

- On peut légitimement imaginer dans le cadre d'une étude observationnelle que ceux qui bénéficient d'une prise en charge spécifique
 - présentent des caractéristiques particulières
 - qui sont autant de facteurs de risque,
 - Et que ces caractéristiques auraient joué en leur défaveur,
 - même s'ils n'avaient pas reçu le traitement.
- ➤ Si ce traitement s'avère néfaste, on doit s'attendre a ce qu'ils subissent de son fait un préjudice encore plus grand que celui qui eut été le leur, si ce traitement ne leur avait pas été prescrit → Le VRAI préjudice de santé est surestimé.
- La tâche de l'évaluateur est donc de reconstituer un groupe contrôle à partir du groupe socialement constitué, en sélectionnant des individus ressemblants autant que possible à ceux du groupe auxquels le traitement a été administré.

Appariement a priori ou Ajustement a posteriori





L'Appariement Direct de Toutes Les Facteurs de Confusion Est Impossible

- ➤ 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
- $> 10*2*2**2^5*5 = 102 400$ appariements possibles



Le Score de Propension Permet d'Exprimer Tout les Facteurs de Confusion par un Scalaire

- Définition :
 - > Score de Propension SP : Modélise le processus selon lequel le médecin a une propension à choisir le ttx en fonction des caractéristiques initiales du patient (les covariables ou les facteurs de confusion)
 - > = Probabilité pour un sujet de recevoir le traitement étudié, quel que soit le groupe dont il relève, compte tenu des paramètres cliniques ou biologiques qu'il présente initialement = P(traitement | caractéristiques du patient)
 - Si le score SP_{Traitement} = le score SP_{Contrôle} → Les sujets traités et les sujets non traités auront, aux fluctuations d'échantillonnage près, les mêmes caractéristiques

initiales.
La randomisation est assurée par les covariables plutôt que par un processus aléatoire d'affectation

Spécification du Score :

- Rassembler le plus grand nombre d'informations possibles sur les caractéristiques cliniques initiales des patients;
- 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(Traitement | Caractéristiques intiales)
 - A l'aide d'une fonction logistique :

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

- 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.



Comment Identifier les Déséquilibres Initiaux Entre les Groupes

➤ Calcul des p-value *Chi* tests (pour des variables dichotomiques) où *t* tests pour les variables continues à proscrire : Majore l'importance du déséquilibre en fonction de la taille de l'échantillon. La diff. peut être statistiquement significative avec grd échantillon sans l'être cliniquement

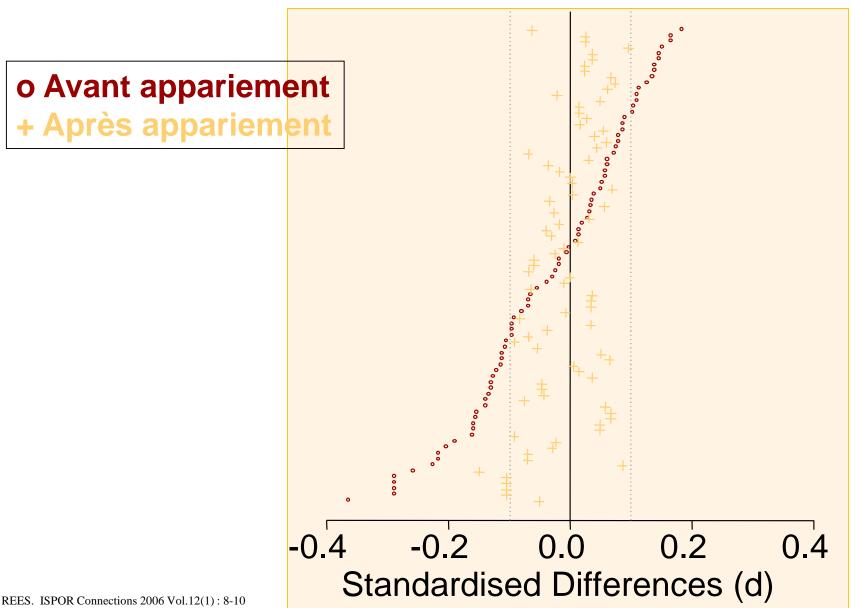
▼ → recours aux différences standardisées :

$$d = \frac{\left(\frac{X_{traitement} - X_{contrôle}}{X_{contrôle}}\right)}{\sqrt{\frac{S_{traitement} + S_{contrôle}}{2}}}$$

▼ |d| > 10 % → déséquilibre entre les deux bras



L'Appariement sur le PS Réduit les Biais



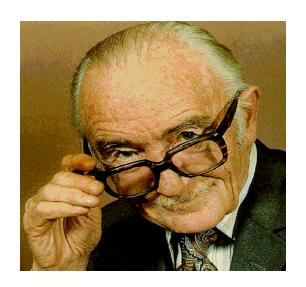


Modalités de Mise en Oeuvre Possibles

- ➤ Protocole d'étude avec **appariement** sur le SP
 - 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, cinq strates permettent d'éliminer 90% des biais.

Dans les trois cas, le SP simule un essai randomisé en assurant la comparabilité des patients sur les variables observées.

CONCLUSION



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 sont désormais à prendre impérativement en compte

