SYNTHÈSE
© John Libbey Eurotext
Bull Cancer 2003 ; 90 (1) : 97–104

# L'évaluation socio-économique, une discipline entre recherche clinique et études observationnelles

## *Economic assessment, a field between clinical research and observational studies*

Robert LAUNOIS *

* Université Paris XIII, Faculté de médecine Léonard-de-Vinci, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny.
REES France, 28, rue d'Assas, 75006 Paris.
E-mail : reesfrance@wanadoo.fr Internet : http://www.rees-france.com

**Résumé.** Les études socio-économiques se proposent d'étudier l'impact différentiel des actions de santé dans un système de soins complexe qui est caractérisé par la dynamique interactive des comportements et la diversité des institutions. Les schémas actuels de collecte de l'information se prêtent mal à cette recherche rigoureuse de l'efficacité des traitements en situation réelle d'usage. Les essais randomisés s'efforcent de neutraliser toute interférence parasitaire qui pourrait compromettre la recherche d'un lien de causalité entre le traitement administré et le résultat obtenu. Leur méthodologie, qui érige la clause *ceteris paribus* en principe de bonnes pratiques, se prête mal à une analyse des comportements et des structures. Les enquêtes observationnelles partent des réalités de terrain pour les décrire de la manière la plus fidèle possible. Mais par définition, elles supposent que le cours naturel des choses ne soit infléchi par aucune intervention. L'absence de plan expérimental augmente la possibilité de biais et rend plus difficile la recherche des causalités. Ces enquêtes se prêtent mal à une recherche d'efficacité différentielle. L'analyse de décision et les études quasi expérimentales sont les deux outils à privilégier. Les modèles décisionnels permettent d'éviter les problèmes de validité externe qui s'attachent aux essais cliniques randomisés en associant aux paramètres qui en sont extraits des données d'observation tirées de la pratique courante. Les études quasi expérimentales ou pragmatiques reposent sur la réalité des comportements du prescripteur et des patients ; leur impact sur l'efficacité, la qualité de vie, le coût social de la maladie et des traitements peut être appréhendé dans les conditions normales d'usage. ▲

**Mots clés :** évaluation économique, plans d'expérience, modèle de Markov, analyse de sensibilité probabiliste.

***Abstract.*** *Health technology assessments propose to study the differential impact of health interventions in a complex care system which is characterised by the multitude of individual behaviours and the diverse nature of the institutions involved. Current systems for data collection lend themselves poorly to this rigorous analysis of efficacy of treatments in the actual situations where they are used. Randomised trials endeavour to neutralise any parasitic interference which could compromise testing for a causal relationship between the treatment administered and the result obtained. Their methodology which establishes the term* ceteris paribus *in the principle of good practice lends itself poorly to an analysis of individual behaviour. Observational studies are start from actual treatment situations to describe them as reliably as possible. By definition, however, these assume that the natural course of events is not deviated by any intervention. The absence of an experimental plan increases the likelihood of bias and makes it more difficult to test for causal relationships. They lend themselves poorly to testing for incremental efficacy. The two instruments to be preferred are decisional analysis and quasi-experimental studies. Decisional analysis help to avoid the problems of external validity associated with randomised clinical trials by associating parameters which are extracted from data obtained from everyday practice. Quasi-experimental studies or pragmatic trials are based on the reality of behaviour of the prescriber and his/her patients ; their impact on efficacy, quality of life social costs of the disease and of treatments may be identified under normal conditions of use.* ▲

***Key words:*** *economic assessment, study design, Markov model, probabilistic sensitivity analysis.*

Tirés à part : R. Launois.

L'évaluation économique d'un choix thérapeutique est loin d'être immédiate et ne saurait se limiter au coût d'acquisition des traitements. Elle ne peut se passer de la mise en œuvre de techniques spécialisées, de plus en plus précises et sophistiquées, qui ont fait de la socio-économie une discipline à part entière qui se différencie à la fois de la recherche clinique et de la recherche marketing.

On estime souvent que les essais cliniques randomisés (ECR) constituent l'étalon « universel » pour comparer l'efficacité des traitements et s'assurer de leur innocuité. La qualité de vie et la valeur des moyens mobilisés devraient même selon certains être étudiées exclusivement dans ce cadre rigoureux. Les essais cliniques contrôlés répondent aux questions relatives à l'efficacité potentielle du traitement : « Ce traitement est-il actif chez les patients auxquels il est administré ? ». Mais en pratique médicale courante, la question concrète qui se pose est de nature différente. Il s'agit de savoir « si le traitement a des chances d'être efficace lorsqu'il est proposé aux patients dans les environnements familiaux, sociaux et institutionnels très variés ». Les méthodes conçues pour mettre en évidence un lien de causalité (les essais cliniques randomisés et contrôlés) ne sont pas nécessairement adaptées à une telle analyse. La méthodologie des essais cliniques suppose une invariance des comportements et de l'environnement du système de santé. Or, la variabilité des résultats obtenus et les différences de coûts observées entre les traitements prescrits découlent justement de la dynamique des interactions entre les comportements des patients, celui des prescripteurs et les caractéristiques des produits étudiés. Les effets des comportements sur l'efficacité ne sont pas intégrés dans les essais, le défaut d'observance non plus. Les conséquences psychologiques et sociales de la maladie et de son traitement commencent à l'être.

Il existe, à côté des essais, de nombreuses enquêtes d'observation qui sont réalisées par les départements marketing des laboratoires. Elles s'intéressent aux plaintes des patients et aux conséquences psychologiques et sociales des traitements. L'enquête épidémiologique observationnelle est une approche dans laquelle le chercheur ne fait qu'observer une population, un phénomène, sans intervenir en quoi que ce soit sur le cours naturel des choses. En pharmacoépidémiologie, une enquête est qualifiée d'observationnelle si l'on peut affirmer que tout se serait passé de la même façon, s'il n'y avait pas eu d'étude (dosage et durée des traitements, modalités de prise en charge et de surveillance, risques encourus, etc.). Ces enquêtes essaient d'appréhender les effets des comportements médicaux et l'impact de l'observance sur l'efficacité. Elles s'efforcent d'identifier les trajectoires des patients dans le système de soins et de dénombrer leurs contacts avec les professionnels de santé ou les établissements. L'intérêt majeur des études observationnelles est qu'elles partent des réalités de terrain pour les décrire de la manière la plus fidèle possible. Les méthodes statistiques qui sont utilisées pour les analyser permettent d'identifier des groupes homogènes de patients en catégorisant les paramètres qui les différencient et de contrôler les facteurs de confusion qui pourraient biaiser leurs conclusions. Leur inconvénient majeur est qu'elles ne comportent pas de comparateur. L'absence de plan expérimental augmente la possibilité de biais et rend plus difficile la recherche des causalités.

Comment peut-on combler l'écart entre l'expérimentation et la vie ? Comment les analystes tentent-ils d'établir un lien entre le contexte toujours un peu artificiel dans lequel les essais cliniques se déroulent et la réalité d'une prise en charge au jour le jour ? Les conférences de consensus ont été un pas important dans la bonne direction, mais il est difficile, même pour des scientifiques confirmés, de synthétiser l'information qui leur est soumise en un laps de temps aussi court. Le plus souvent, ils sont exposés à des données contradictoires, présentées sous des formes hétérogènes, ne répondant pas toujours précisément au sujet de la conférence ou aux questions posées. L'analyse de décision et les études quasi expérimentales semblent ouvrir pour l'avenir des voies plus sûres. La première permet de prévoir les conséquences attendues d'un traitement avant sa diffusion. Les secondes sont nécessaires pour confirmer sa valeur pratique après que les praticiens aient intégré son emploi en routine, soit au minimum au bout de 2 ans.

## Avant le lancement d'une innovation, l'expérimentation en laboratoire

Les modèles d'analyse de décision, en reconstituant la complexité du système de santé dans des conditions parfaitement contrôlées, tentent de reproduire et de schématiser la diversité des attitudes et des choix auxquels le plan thérapeutique le mieux validé peut donner lieu. La dynamique des interactions entre cliniciens et patients y est mise en situation dans des contextes institutionnels variés. La réalité des comportements de prescription et d'observance et la diversité des modes de prise en charge sont intégrées dans l'analyse, ce qui produit de nouvelles données qui enrichissent les résultats des essais randomisés. Le modèle devient alors l'équivalent d'une soufflerie qui permet de tester *ex ante* en laboratoire les actions de santé sans risque politique et pour un coût restreint. Il rassemble, à partir de données qui sont toutes chiffrées, les pièces d'un puzzle intégrant le taux de prévalence de la maladie, les caractéristiques nosologiques des tests, l'efficacité des traitements, la sévérité des effets indésirables, la diversité des parcours dans le système de soins, l'ampleur des efforts qui sont déployés en faveur des malades et leurs coûts, ainsi que les préférences et les jugements de valeur de la personne traitée.

Les schémas d'administration des chimiothérapies sont aujourd'hui bien codifiés, mais le contexte dans lequel ils sont mis en œuvre varie en fonction des impératifs financiers locaux et des opinions diverses qui existent sur le meilleur moyen de garantir la sécurité due au malade. Le modèle reproduit la multiplicité de ces attitudes en créant autant de bras qu'il y a de modalités de prise en charge concevables au plan réglementaire (hospitalisation conventionnelle, hospitalisation de jour, consultation spécialisée dans le cadre d'une hospitalisation de jour, consultation externe) et de rythmes de surveillance possibles (passage à l'hôpital toutes les 3 semaines ou toutes les 6 semaines ou tous les 2 mois pour les chimiothérapies orales).

En associant les données issues des ECR et les données d'observation tirées des pratiques habituelles qui sont très souvent d'origine locale, le modèle intègre la diversité des pratiques et résout les problèmes de validité externe auxquels beaucoup d'essais sont confrontés. Paradoxalement, et contrairement à ce que laisse entendre le nom qu'il porte, le modèle est une représentation pragmatique de plans d'expérience qui sont beaucoup plus théoriques qu'il ne l'est.

### Construction de l'arborescence

Chacune des prises en charge peut être analysée par un processus de Markov [1-3] à arborescence cyclique où le passage d'une cohorte de patients se fait de façon répétitive dans un nombre défini d'états de santé mutuellement exclusifs. La durée des cycles de chimiothérapie mesurée en termes de semaines étant souvent différente d'un agent cytotoxique à l'autre, un commun dénominateur doit être choisi pour définir le pas de la simulation.

Réunir sur un même arbre de décision l'ensemble des éléments qui le définissent soulève de nombreux problèmes techniques. Quel est le nombre d'états de santé à retenir ? Comment arrêter les critères qui permettent de le définir ? Quels sont la nature, le rythme et la chronologie des événements morbides ? Quels sont les étapes et les *stop over* des parcours en boucle ? Autant de questions qu'une présentation visuelle aide puissamment à résoudre. Deux outils peuvent être utilisés : l'arborescence cyclique et le diagramme des états de Markov. Les schémas obtenus par la première méthode illustrent de façon ramassée comment le problème est traité par les logiciels de décision. Leur présentation dans une publication peut cependant consommer beaucoup d'espace, lorsque les événements cliniques qui expliquent le passage d'un état de santé à un autre ne sont pas simultanés dans une même période et répétitifs dans le temps, mais successifs et nouveaux. La technique des diagrammes de Markov peut alors se révéler utile puisqu'elle permet d'appréhender de manière panoramique la suite de la totalité des cycles thérapeutiques. Mais l'outil est beaucoup plus grossier. Aucun événement clinique n'y figure. Le maintien dans un état de santé donné est simplement indiqué par une flèche en demi-boucle sans qu'on en connaisse la durée.

L'arbre débute par un nœud de décision. Les branches qui en émanent représentent les options thérapeutiques mises en compétition. Le nœud de Markov, représenté par un cercle contenant la lettre M, signale l'usage d'un processus de Markov. Chacune des branches qui s'y rattache correspond à un état dit de Markov. Ces états peuvent être définis en termes cliniques ou selon les lieux de vie [4] ou les niveaux de dépendance [5]. En cancérologie, il est facile d'identifier les états en fonction de l'évolutivité de la maladie [6-8] : induction du traitement, rémission obtenue à la suite de son administration avec ou sans réduction de doses, échappement au traitement, sortie d'étude et décès. La situation des patients au début d'un cycle est conditionnée par l'apparition d'événements cliniques aléatoires dont un arbre de probabilité schématise les chances de survenue pour chacun des états initiaux sur lequel il se greffe. A chaque cure, les patients qui décèdent, qui entrent en progression ou qui sortent d'étude voient leur traitement interrompu tandis que les patients en rémission avec ou sans réduction de dose reçoivent une nouvelle cure de la même chimiothérapie jusqu'à progression.

L'effectif de patients passant d'un état clinique à un autre, d'un cycle à l'autre, est quantifié à l'aide d'un jeu de probabilités de transition calculées à partir des données de la littérature. À chaque état clinique, dans lequel passe le patient, sont associés un coût de prise en charge et un critère de résultats dichotomique, dont la valeur est égale à 1 chez les survivants ou les survivants sans récidive et 0 en cas de décès ou progression.

À l'issue de la simulation, le cumul des coûts permet de calculer et de comparer les coûts annuels de suivi par patient pour la collectivité des diverses options thérapeutiques, tandis que les temps cumulés de survie et de rémission peuvent éventuellement permettre d'évaluer le bénéfice thérapeutique de ces stratégies, selon deux critères possibles : la survie et le délai médian jusqu'à progression.

### L'analyse statistique raisonnée

Pour choisir les valeurs centrales des variables cliniques dans le cadre d'une comparaison indirecte, l'analyste est amené, comme le clinicien, à faire des choix entre des essais multiples dont les plans, les populations, les critères de jugement et les comparateurs sont bien souvent différents. La synthèse des informations pertinentes relève d'une « analyse statistique raisonnée » dont la démarche n'est pas sans rappeler le rôle et l'importance du jugement clinique dans la décision médicale. Il est, comme lui, à la croisée de l'objectivité et de la subjectivité dans ses choix. Là où le praticien s'efforce de tirer parti au mieux des connaissances existantes pour rendre le meilleur service à celui qui se confie à lui, l'analyste cherche à réaliser les combinaisons optimales à partir des données médicales disponibles pour prévoir les trajectoires de vie concevables et chiffrer leurs conséquences humaines, sociales et financières. Au centre des préoccupations de chacun, on retrouve la même recherche de faits chiffrés solidement étayés par un niveau de preuves de qualité, mais pour l'un, comme pour l'autre, l'incertitude est consubstantielle à leur activité. *In fine* leurs choix sont faits en conscience, ils reposent sur les principes d'autonomie et de responsabilité et la volonté de ne pas nuire. Dans sa petite étude phénoménologique de la décision médicale, L. Israël dresse le portrait du décideur ignorant qui s'abuse sur son propre savoir, du décideur prudent qui ne rêve que de sa tranquillité, du décideur imprudent qui cherche avant tout à éblouir, du décideur dépressif qui n'y croit plus, etc. Une telle peinture à charge pourrait tout aussi aisément avoir pour cible certains de nos économistes contemporains...

Pour chacune des options thérapeutiques possibles, les paramètres nécessaires à la modélisation de l'évolution clinique des malades doivent être extraits des essais de phase III publiés : taux de survie à un instant donné, taux de réponse ou de non-réponse (réponse partielle, réponse complète, stabilisation, progression) ; durée médiane de réponse et de survie sans progression ; incidence, nature et gravité des effets secondaires, cotés selon les échelles communes de toxicités de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) [9] ou du NCI-DTC (National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment). Si l'on divise la période d'observation d'un essai, telle qu'elle est déterminée par sa date de début et sa date de fin par l'unité de temps qui a été choisie par le modélisateur pour définir la longueur du cycle de Markov, alors on transforme toutes les incidences cumulatives ou les taux d'incidence cumulée mesurés sur les différents critères de l'essai en un produit de probabilités qui a exactement la même valeur lorsqu'il est développé, mais dont les composantes sont mesurées sur l'intervalle de temps qui a été choisi pour définir le « pas » de la simulation [10, 11]. Ces indicateurs d'efficacité par unité de temps sont communément appelés des probabilités de transition. Ils reposent par construction sur des faits prouvés (*evidence-based medecine*).

• *Probabilités de survie*

Les probabilités de décès et de récidives hebdomadaires sont obtenues à partir de la durée médiane de survie (SG) et du délai médian jusqu'à progression (TTP) publiés dans les essais en appliquant la méthode de Deale [12].

Son principe est simple. Dans un premier temps, on calcule le taux moyen de mortalité naturelle en population générale par tranche d'âge et par sexe, $\mu_{AS}$ à partir des données sur l'espérance de vie (EV) publiées par l'Insee par tranche d'âge.

$$\mu_{AS} = 1/EV$$

Dans un second temps, le taux de surmortalité spécifique de la maladie $\mu_D$ est déterminé par la différence entre le taux de mortalité observé $\mu_C$ dans un essai et le taux de mortalité naturelle relevé en population générale chez des individus homologues présentant les mêmes caractéristiques d'âge et de sexe.

$$\mu_D = \mu_C - \mu_{pop}$$

Finalement, le taux de mortalité estimé pour un type de patient donné $\mu_T$ est la somme du taux moyen de mortalité naturelle $\mu_{ASR}$ et du taux de mortalité spécifique $\mu_D$.

$$\mu_T = \mu_{AS} + (\mu_C - \mu_{pop})$$

Si la population des essais présente les mêmes caractéristiques que la population traitée, la formule se simplifie, les taux de mortalité $\mu_{AS}$ et $\mu_{pop}$ sont égaux et le taux de mortalité individuelle $\mu_T$ se confond avec le taux de mortalité globale $\mu_C$ observé en moyenne dans l'étude ou calculé à partir des durées médianes de survie observée.

Par définition, la durée médiane de survie est l'intervalle de temps pendant lequel 50 % des malades n'ont pas eu le décès pour événement depuis le début de la chimiothérapie, ce qui signifie que 50 % en ont été les victimes. Le taux de mortalité par cycle $\mu$ est donc égal à – (Ln 0,5)/SG si l'on utilise la troisième variante de la méthode de Deale proposée par Beck et Pauker [12]. La proportion de patients survivants au terme d'un cycle s'élève à $\exp^{-\mu*1}$, la probabilité de décès pendant le cycle (pDécès) est égale à $1 - \exp^{-\mu*1}$. La probabilité de survie au cours du cycle (pSurvie) s'obtient en calculant son complément $1 - (1 - \exp^{-\mu*1})$.

Exemple : La durée médiane de survie globale chez 199 sujets traités avec la vinorelbine est de 31 semaines dans l'essai de Le Chevalier [13].

$$\mu = -\frac{1}{31} * Ln(0,5) = \frac{1}{31} * 0,693 = 0,0223$$

Le taux de mortalité hebdomadaire $\mu$ correspondant est de 0,0223. La probabilité de survie, sur la période d'observation d'une semaine, est de 0,977

$$pSurvie = 1 - \left(1 - \exp^{-\mu*1}\right) = 1 - (1 - 0,977) = 0,977$$

• *Probabilité de récidive*

Par définition, le temps médian jusqu'à progression est l'intervalle de temps pendant lequel 50 % des malades n'ont pas eu pour événement une progression ou un décès lié au cancer, depuis le début de la chimiothérapie, ce qui signifie que 50 % en ont été les victimes. Le taux de progression ou de décès par cycle ($\mu$) est donc égal à – (Ln 0,5)/TTP. A la fin du cycle, la proportion de survivants qui demeurent répondeurs est égale à $\exp^{-\mu*1}$. La probabilité de ne pas continuer (PNPC) le traitement pendant le cycle, du fait d'une progression ou d'un décès, est égale à $(1 - \exp^{-\mu*1})$. Pour calculer la probabilité de passer en progression (pD) sur le même intervalle de temps, il suffit de soustraire la probabilité spécifique de décéder d'un cancer de la probabilité de ne pas pouvoir continuer le traitement. La probabilité de récidive seule par cycle est donc égale à p(Récidive ou Décès) – pDécès, soit $pD = (1 - \exp^{-(Ln\ 0,5/TTP)*1}) - pDécès$.

Exemple : Le temps médian jusqu'à progression des patients traités avec vinorelbine seule est de 10 semaines chez 199 sujets éligibles de l'étude de Pierre [14]. La probabilité de ne pas continuer le traitement du fait d'une récidive ou d'un décès, par cycle, est de 0,066, tandis que la probabilité de récidive seule, par cycle, est de 0,0437 (0,066 – 0,0223).

• *Probabilité de sortie d'étude*

Les sorties d'étude observées dans les essais (DO) sont le plus souvent présentées en termes de taux d'incidence cumulative P(t0, t) entre le début et la fin de la chimiothérapie. La probabilité qu'un traitement puisse être arrêté à la suite d'une toxicité dans chacune des semaines qui suivent son administration est estimée en utilisant une forme simplifiée de la méthode actuarielle du calcul des probabilités cumulées. Si l'on suppose que la fréquence de survenue des toxicités est constante dans le temps, on peut passer d'une incidence cumulative observée pendant la durée du traitement à une incidence ponctuelle sur la semaine, en utilisant la formule suivante :

$$Pi = 1 - [1 - P(t0,t)]^{1/j}$$

t0 et t étant le début et la fin du traitement, j le nombre de périodes calendaires (semaines) contenues dans l'intervalle de suivi sous traitement des études publiées.

Exemple : Le Chevalier dénombre en 1994 [13] 16 patients ayant arrêté le traitement suite à des toxicités sévères sur 199 patients traités (8 %) en monothérapie avec de la vinorelbine pendant 15 semaines. La probabilité hebdomadaire correspondante pDO est égale à $1 - [1-0,08]^{1/15} = 5,5.10^{-3}$.

**Spécification des « vignettes de coûts »**

Le cadrage des coûts à prendre en compte dans toute évaluation économique doit correspondre aux préoccupations budgétaires de l'interlocuteur que l'on veut engager dans un projet de santé. Si les cliniciens s'intéressent naturellement aux conséquences de leurs choix thérapeutiques sur le poste « dépenses pharmaceutiques et consommables » de leur budget de service, ils ne peuvent ignorer les répercussions qu'ont leurs décisions sur l'équilibre financier des établissements et sur l'évolution de la consommation globale de biens et services médicaux. Tous les calculs doivent donc être faits en se plaçant du point de vue de la collectivité mais en adoptant une approche décomposée qui permet de répondre aux attentes de chacun.

L'analyste s'intéresse en premier lieu aux coûts médicaux directement rattachables à la mise en œuvre d'une chimiothérapie, à l'exclusion des coûts de personnels, des coûts logistiques et des coûts de structure qui ne sont pas susceptibles d'être affectés à court terme par les choix thérapeutiques [15-17]. Il prend en compte ensuite l'ensemble des coûts GHM (groupes homogènes de malades) qui préoccupent en priorité le directeur d'établissement. Pour renforcer la position de celui-ci dans ses négociations avec les autorités de tutelle, il s'efforce enfin de dépasser l'approche tarifaire en cherchant à estimer par le biais de « GHM aménagés » [18], quels pouvaient être les surcoûts ou les économies réelles associés à l'introduction d'une innovation. La rubrique « médicaments – consommables » qui est une des 17 composantes du GHM 681 « chimiothérapie ambulatoire » de l'en-

quête nationale de coûts, en est alors exclue pour être remplacée par les dépenses directement imputables à l'administration d'un agent cytotoxique donné.
Quel que soit le type de coût retenu dans l'analyse, il s'agit de coûts standard, c'est-à-dire de coûts fixés à l'avance ayant valeur de normes. Ces normes sont tout simplement extraites des documents officiels quand il existe une liste de coûts de référence GHM prédéfinis, où elles sont obtenues à dire d'experts, quand une estimation fine des quantités consommées et des prix unitaires négociés est souhaitée. Il ne s'agit donc pas de coûts constatés, mais de valeurs moyennes indépendantes de la spécificité des cas traités et constantes à court terme, dont l'utilité est essentiellement prévisionnelle.

### Classement des options thérapeutiques

Les options thérapeutiques sont comparées et classées, tout d'abord, à efficacité équivalente, en fonction de leurs coûts respectifs annuels de prise en charge.
Pour vérifier la validité des conclusions, le champ des possibles est systématiquement exploré. Les coûts des traitements sont modifiés à l'aide de coefficients multiplicateurs qui permettent de vérifier quelles augmentations ou diminutions de coûts sont susceptibles de remettre en cause le classement des options thérapeutiques à efficacité équivalente.
Les données d'efficacité publiées dans la littérature en termes de survie sans récidive sont ensuite intégrées dans une analyse coût/efficacité pour chaque comparateur.
Le remplacement d'une stratégie par une autre dans ce type d'analyse entraîne à la fois une différence de coût et une différence d'efficacité. Le quotient de ces différences définit le rapport coût/efficacité différentiel. Le classement des options thérapeutiques les unes par rapport aux autres est obtenu par application des algorithmes de dominance forte et faible. Une stratégie est fortement dominée par une autre, dès lors qu'elle est moins efficace et plus chère, ou plus onéreuse et d'une efficacité identique. Une stratégie est faiblement dominée si, et seulement si, le rapport coût/efficacité différentiel décroît lorsque le coût total du traitement augmente ; auquel cas il convient de l'éliminer et de recalculer les différences de coûts et d'efficacité qu'entraîne un nouveau choix thérapeutique par rapport à la dernière stratégie non dominée. En définitive, une stratégie est efficiente dès lors qu'il n'existe aucun procédé qui permette d'obtenir un résultat supérieur à un coût moindre.
Les valeurs des principaux critères de jugement clinique (durée médiane de survie et du délai médian jusqu'à progression) sont enfin arbitrairement modifiées pour identifier les seuils critiques en deçà desquels la supériorité affichée d'un produit par rapport à un autre cesserait d'être concevable, tant sur le plan médical que sur le plan budgétaire.

## Après le lancement d'une innovation, l'expérience grandeur nature

Les méthodes conçues pour mettre en évidence un lien de causalité ne sont pas forcément celles qui permettent de vérifier l'efficacité d'un traitement dans ses conditions normales d'usage. Les essais cliniques randomisés (ECR) sont menés dans des conditions définies de manière extrêmement rigoureuse par des protocoles qui prévoient le recrutement d'une population homogène de malades, une liste limitative des comorbidités admises et des traitements concomitants acceptés. Les périodes de suivi retenues sont relativement courtes et le nombre de malades recrutés restreint. De telles conditions constituent autant d'obstacles à la généralisation des résultats obtenus dans le cadre des ECR. De surcroît, il est bien souvent difficile de monter un essai comparatif en médecine de ville pour tester une organisation ou un traitement, car les organisations syndicales, même les plus innovantes, ne souhaitent pas procéder à ce type d'évaluation.
L'apparition de bases de données alimentées par les professionnels de santé est en train de bouleverser les méthodes d'évaluation, des schémas originaux de collecte de l'information et de nouveaux critères de jugement apparaissent.
De telles bases de données permettent d'étudier l'impact des décisions thérapeutiques sur des populations importantes, dont les caractéristiques sont plus proches de celles observées en population générale que ne le sont celles retenues au titre des critères d'inclusion des essais cliniques ; la validité externe des résultats obtenus en est améliorée d'autant. Ces banques de données peuvent être d'origine médicale (Resalis Cub-Réa), administrative (PMSI) ou être constituées à partir des demandes de remboursement adressées par les assurés sociaux aux organismes payeurs (SIAM). Elles fournissent des données sur les consommations médicales allant de la consommation des médicaments à celle des autres soins médicaux (consultations, examens biologiques, hospitalisations, etc.). Les données sont recueillies de façon rétrospective une fois que les décisions thérapeutiques ont été prises et que le traitement a été administré de sorte que ce recueil n'a aucune incidence sur le déroulement de la prise en charge clinique. Elles offrent donc la possibilité de mesurer en pratique réelle les conséquences des décisions individuelles. Tout comme dans un essai clinique, on peut comparer de façon longitudinale, sur une même période d'observation, les résultats obtenus sous différentes options thérapeutiques. La quantité d'informations disponibles dans les banques de données sur les caractéristiques démographiques des patients, les diagnostics, les modalités de remboursement, etc., varie d'une base à une autre. La qualité des données laisse souvent à désirer : elles peuvent être incomplètes ou imprécises, entachées d'erreurs administratives ou de codage du diagnostic. Il est indispensable de vérifier que ces erreurs sont bien distribuées de façon aléatoire entre les diverses options thérapeutiques. Dans la plupart des cas, les banques de données rétrospectives n'apportent pas de renseignements permettant de mesurer le résultat clinique, tels que les scores de sévérité des symptômes ou d'autres paramètres d'efficacité thérapeutique.
Pour démontrer l'efficacité d'une stratégie thérapeutique ou d'une organisation en pratique médicale quotidienne, il est nécessaire de compléter l'analyse des bases de données par la mise en place de plans quasi expérimentaux ou des essais pragmatiques. Le plan d'étude quasi expérimentale « avant après » à durée d'observation fixe est communément qualifié d'« étude miroir » puisqu'il consiste à comparer deux périodes d'une durée symétrique par rapport à une date d'intervention. Il y a bien un comparateur, les patients sont leur propre témoin avant et après l'intervention et le test de Wilcoxson apparié peut être mis en œuvre, il ne s'agit donc pas d'une étude observationnelle. Par contre, il n'y a pas de randomisation. L'essai pragmatique associe certaines caractéristiques des essais cliniques contrôlés et des études quasi expérimentales. Comme dans les premiers, les patients sont randomisés entre différents traitements et, à l'instar des seconds, ils font

l'objet d'une observation dans les conditions de prise en charge habituelle. Ces études présentent deux avantages : d'une part, elles permettent d'établir un lien de causalité entre l'emploi des traitements et les résultats médicaux et économiques obtenus, d'autre part, l'analyse qui en est faite repose sur la réalité des comportements du prescripteur et des patients.

L'acceptabilité d'un nouveau dispositif est un élément fondamental de sa réussite. On ne peut s'en tenir à des résultats purement cliniques. Si l'on veut remettre le patient au cœur du système de santé, il convient d'utiliser des indicateurs de qualité de vie et de satisfaction au regard desquels ceux-ci sont à même d'apprécier les mérites des innovations institutionnelles qui leur sont proposées. C'est pourquoi l'analyse coût/efficacité doit être complétée par une analyse d'impacts multivariée appelée parfois analyse coût-conséquences utilisant des échelles spécifiques de qualité de vie, ainsi qu'un indicateur de satisfaction. La politique actuelle est, à partir d'une approche centrée sur le patient, de connaître et de comprendre comment celui-ci est pris en charge, quelle est son évolution clinique et quelles ressources sont mobilisées pour le traiter. Seule une prise en compte globale de la maladie permet de prendre en considération les aspects multifactoriels qui conditionnent les modalités évolutives de l'affection et les caractéristiques multidimensionnelles à travers lesquelles elle s'exprime.

## Dans tous les cas, un impératif : l'analyse de sensibilité probabiliste

Les estimations fournies par un modèle ou par une étude expérimentale sur l'efficacité, les coûts et les conséquences de la pathologie sont entachés d'incertitude, puisque leurs conclusions dépendent pour l'un des hypothèses adoptées [19] et pour l'autre du contexte dans lequel l'expérience a pris place [20, 21]. Les utilisateurs de ces analyses ont donc besoin d'informations complémentaires pour savoir comment les conclusions de l'analyse pourraient être modifiées si les hypothèses ou les données d'observation étaient changées.

C'est le rôle qui est imparti à l'analyse de sensibilité, qui permet d'identifier les paramètres critiques, c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'influence sur les résultats. Quand la valeur attribuée à une variable affecte grandement ses conclusions, l'analyse est dite « sensible » à cette variable.

Une analyse de sensibilité peut être conduite de plusieurs manières [22]. La méthode la plus simple est l'analyse de sensibilité univariée, où l'on modifie une par une les valeurs de chaque variable en gardant la valeur des autres fixes. Cette méthode permet l'identification des variables auxquelles les conclusions sont sensibles. L'analyse de sensibilité de type seuil consiste à faire varier la valeur d'une variable jusqu'à atteindre le point où l'alternative choisie n'apparaît plus comme préférable aux autres alternatives évaluées. Elle est particulièrement utile si l'on cherche à définir des groupes cibles d'un traitement à partir des valeurs d'une certaine variable. Les analyses de sensibilité multivariées consistent à faire varier simultanément les valeurs de plusieurs variables. Les valeurs attendues sont alors calculées pour chaque combinaison de valeurs des variables sujettes à l'analyse. Ces trois formes de l'analyse de sensibilité classique présentent des limites :

– Le nombre de variables que l'on peut explorer simultanément est assez faible. L'interprétation d'une analyse de sensibilité où l'on fait varier trois paramètres simultanément est déjà assez malaisée d'interprétation. Pour les modèles incluant un grand nombre de paramètres, une analyse de sensibilité complète est ardue.

– Les variables non sujettes à variation sont considérées comme constantes. Par conséquent, les conclusions d'une analyse de sensibilité pour un groupe de variables donné ne sont valables que pour une combinaison donnée de valeur des variables restantes.

– L'analyse de sensibilité classique ne tient en outre pas compte du fait que certaines valeurs d'une variable sont plus probables que d'autres. Il est parfois difficile lors d'une analyse de sensibilité de tenir compte des corrélations entre les variables.

Pour toutes ces raisons, les analyses de sensibilité ponctuelles sont aujourd'hui périmées [23]. Seules les analyses probabilistes sont acceptées par les comités de lecture des revues internationales. On peut entre autres utiliser des techniques de Monte Carlo pour construire n échantillons de *bootstrap* et déterminer expérimentalement la distribution recherchée. Il existe plusieurs types de simulation de Monte Carlo [24].

– La *simulation de Monte Carlo de premier ordre* consiste à tirer au hasard le devenir d'un patient. Le patient va se déplacer dans l'arbre, en fonction de la probabilité de survenue de chaque événement, jusqu'à atteindre un nœud terminal. En tirant au hasard le devenir d'un grand nombre de patients, les valeurs attendues des coûts et de l'efficacité auront la même moyenne que celles obtenues en repliant l'arbre. Dans une simulation de premier ordre, il n'existe aucune incertitude sur les valeurs choisies pour caractériser les paramètres de l'arbre. Les résultats permettent juste de déterminer la probabilité de survenue de chacun des événements décrits dans l'arbre et d'obtenir un écart-type pour les conséquences étudiées.

– La *simulation de Monte Carlo de second ordre* consiste à attribuer à chacune des variables de l'arbre une distribution bien définie. Une loi de probabilité se caractérise par des paramètres : la loi normale par exemple se caractérise par une moyenne $\mu$ et un écart-type $\sigma$. Afin d'estimer les paramètres d'une loi à partir de données observées, plusieurs méthodes sont possibles. Celles qui utilisent le maximum de vraisemblance où les moindres carrés sont inutilisables quand on ne dispose pas de données individuelles. Les méthodes basées sur les moments sont par contre accessibles : il s'agit, à partir de caractéristiques observées dans l'échantillon (moyenne, variance, médiane, quantiles, coefficient d'asymétrie...), de calculer les paramètres de la loi en question. Une fois que chaque variable est caractérisée par une distribution, on simule n réalisations de chacune des lois par Monte Carlo et on calcule les espérances d'efficacité et de coût de chaque stratégie à partir de ces réalisations. On obtient ainsi un échantillon de n valeurs d'efficacité et de coût qui est accessible à tous les traitements statistiques connus. Dans une simulation de second ordre, l'incertitude sur les variables est donc prise en compte.

– La *simulation de Monte Carlo de troisième ordre* consiste en un mélange de la première et de la seconde stratégie. Le cheminement d'un patient sera déterminé comme lors d'une simulation de premier ordre, mais à partir de probabilités tirées au hasard comme lors d'une simulation de second ordre.

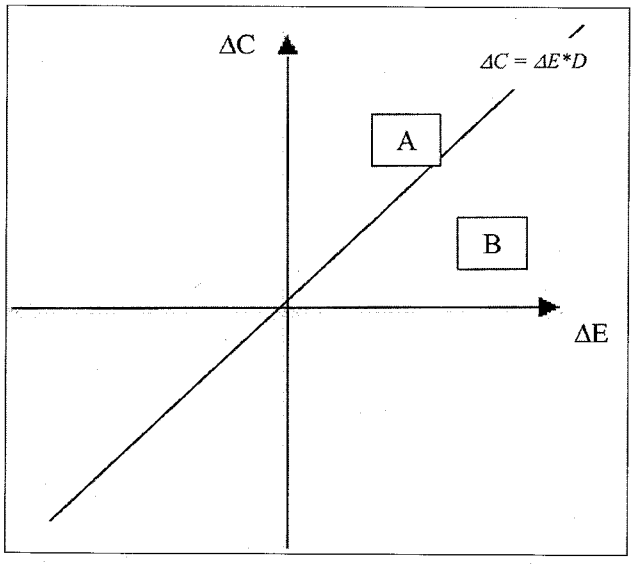


Figure . **Acceptabilité des stratégies thérapeutiques en fonction de la disposition à payer de la société.**

Le logiciel TreeAge® permet d'effectuer les trois types de simulation.

Pour déterminer si une stratégie est acceptable quand elle est située dans la région du plan coût/efficacité où il existe un dilemme entre mieux et plus cher, il faut s'intéresser à la disposition à payer de la collectivité. C'est à cette dernière de décider du montant maximal qu'elle est disposée à investir pour gagner une unité d'efficacité supplémentaire (mesurée en vies, en années de vie ou en années de vie ajustées par la qualité) additionnelle. On nommera D cette valeur.

La région du quadrant coût/efficacité correspondant aux stratégies dominantes est définie par l'inéquation *(figure)* :

$$D^* \Delta E - \Delta C > 0$$

Toute stratégie située au-dessus de la droite (zone A) est rejetée, toute stratégie située en dessous (zone B) est considérée comme acceptable [25].

Le choix d'une stratégie par rapport à une autre est donc conditionné par trois inconnues : ΔE, ΔC et D. Les valeurs des deux premiers paramètres dépendent du modèle élaboré et de sa fiabilité. La disposition à payer de la société peut-elle être considérée comme une donnée exogène, sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer ? Afin de rendre compte de la valeur de ces conclusions, il aura donc recours à une courbe d'acceptabilité [26-29] du ratio coût/efficacité. Cette courbe donne en fonction de D la probabilité pour que le traitement évalué soit accepté, c'est-à-dire que le point (ΔE, ΔC) appartienne à la région d'acceptabilité du traitement.

Les disponibilités à payer de la société pour gagner des années de vie supplémentaires peuvent être appréhendées par les ratio coût/efficacité d'interventions déjà mises en place dans le but de sauver des vies. Une revue de 587 interventions rapportait en 1995 des valeurs de ratio allant de l'intervention strictement dominante à des interventions coûtant plus de 10 $\$_{93}$ par année de vie sauvée. Les ratio médians étaient de 42 000 $, soit près de 48 021,44 € [30].

## Conclusion

Chaque type d'étude offre des avantages spécifiques et a sa place dans les différentes phases qui caractérisent le cycle de vie d'une innovation thérapeutique. Au moment de la mise sur le marché, on ne dispose que de données prévisionnelles quant aux bénéfices médicaux et économiques attendus d'un traitement. Les essais cliniques randomisés de phase III et des méta-analyses sont alors les seules sources d'informations disponibles. Les modèles d'analyse de décision font appel à une somme plus importante de données provenant de plusieurs études. Ils peuvent tenir compte de la réalité du comportement des acteurs dans leur exercice médical quotidien, ce qui permet de généraliser les résultats obtenus dans les essais cliniques contrôlés.

Après que l'autorisation de mise sur le marché a été accordée, les informations d'utilisation en pratique courante s'accumulent et les études rétrospectives des bases de données médico-administratives permettent d'évaluer les résultats obtenus par le traitement quand celui-ci est mis en œuvre dans un système de santé complexe. Elles offrent alors un moyen efficace de vérifier si les résultats promis sont bien au rendez-vous puisque rien ne dit que les conclusions d'un essai soient généralisables à toutes les situations cliniques et à tous les systèmes de santé. Elles permettent également de faire apparaître des tendances dans les consommations ou les résultats qui devront ultérieurement faire l'objet de vérifications statistiques dans le cadre d'études quasi expérimentales ou d'essais pragmatiques prospectifs randomisés.

Les études médico-économiques se proposent d'évaluer l'impact du comportement des acteurs et de la diversité des pratiques sur les résultats obtenus. Elles accordent une attention toute particulière aux interactions qui existent dans un système de santé complexe entre une technologie nouvelle, les professionnels qui l'utilisent et les patients qui en bénéficient. Elles essaient de mettre à jour toutes les interférences parasitaires que les essais cliniques s'efforcent de neutraliser, ce qui requiert des outils et des instruments spécifiques de collecte de l'information. L'impact des comportements sur l'efficacité, la qualité de vie, le coût social de la maladie et des traitements peut dès lors être appréhendé. ▼

## Références

1. Beck RJ, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Medical Decision Making* 1983 ; 3 : 419-58.

2. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making* 1993 ; 13 : 322-38.

3. Launois R, Croutsche J.J, Mégnigbêto A, Le Lay K, Portafax C. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale* 1999 ; 17 : 343-61.

4. Launois R, Schulenburg M, Knapp M, Toumi M. Cost-effectiveness of sertindole versus olanzapine or haloperidol : a comprehensive model. *Int J Psychiat Clin Pract* 1998 ; 2 (Suppl 2), S79-S86.

5. Launois R, Mégnigbêto AC, Lelay K, Présenté G, Giroud M, Durand I, *et al.* L'accident vasculaire cérébral en France : efficacité et coût des unités neuro-vasculaires par rapport aux soins conventionnels. *A paraître.*

6. Launois R, Reboul-Marty J, Bonneterre J. Evaluation médico-économique de la chimiothérapie de deuxième ligne dans le cancer du sein métastatique : comparaison du docétaxel, du paclitaxel et de la vinorelbine. *Bull Cancer* 1997 ; 84 : 709-21.

7. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonneterre J. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer : docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *PharmacoEconomics* 1996 ; 10 :504-21.

8. Launois R. Approche socio-économique. Cancer colorectal métastatique : actualités et perspectives. Congrès de Monaco du 5 octobre 1996. *Référence Oncologie Médicale* 1997 ; 1 : 12-4.

9. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981 ; 47 : 207-14.
10. Kleinbaum DG, Kupper LL, Mogenstern H. *Principles and quantitative methods : epidemiologic research.* London : Lifetime Learning Publications 1982, 529.
11. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities : confusion and suggestions. *Medical Decision Making* 1994 ; 14 : 52-8.
12. Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE. A convenient approximation of life expectancy (the « Deale »): II. Use in medical decision making. *Am J Med* 1982 ; 73 : 889-97.
13. Le Chevalier T. Randomized study of vinorelbin and cisplatin vs vindesine and cisplatin vs vinorelbin alone in advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 360-7.
14. De Pierre. Vinorelbin vs vinorelbin plus cisplatin in advanced non small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 37-42.
15. Launois R, Portafax C, Perrocheau G. Cancer du côlon – Chimiothérapie de seconde ligne : les enjeux. *Le Moniteur Hospitalier* 1999 ; 112 : 18-24.
16. Launois R. Les études médico-économiques sur Internet : le cancer du côlon métastatique. *Hospitalisation Nouvelle* 2001 ; 284 : 27-8.
17. Launois R, Portafax C, Le Lay K, Perrocheau G. Internet pharmacoeconomic studies in metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2001 ; 38 : 63-77.
18. Launois R. Un coût, des coûts, quels coûts ? *Journal d'Economie Médicale* 1999 ; 17 : 77-82.
19. Detournay B, Planes A, Vochelle N, Fagnani F. Cost-effectiveness of a low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Pharmacoeconomics* 1998 ; 13 (Pt I) : 81-9.
20. Lamure M, Dansette GY, Sapede C, Thuriez A, Jirou-Najou JL, Duru G. Evaluation économique du déremboursement d'un mucolytique : un modèle de simulation en situation pragmatique. *Journal d'Economie Médicale* 1995 ; 13 : 153-69.
21. Briggs A, Gray A. The distribution of health care costs and their statistical analysis for economic evaluation. *J Health Serv Res Policy* 1998 ; 3 : 233-45.
22. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000 ; 17 : 479-500.
23. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russel LB. Recommandations of the panel on cost-effectiveness in health and medecine. *JAMA* 1996 ; 276 :1253-8.
24. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. *Med Decis Making* 1985 ; 5 : 157-77.
25. Launois R, Riou-França L, Guidet B, Aergerter P, Huet X, Meshaka P, *et al.* Cost effectiveness analysis of drotrecogin alfa (activated) as a treatment for severe sepsis in hospitalised patients. Abstract ESICM Barcelona. *Intensive Care Medicine* 2002 ; 28 (supp. 1) : n° 624 p. S161.
26. Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FFH. Costs, Effects and C/E ratios alongside a clinical trial. *Health Economics* 1994 ; 3 : 309-19.
27. Willan AR, O'Brien BJ. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios : an application of Fieller's theorem. *Health Economics* 1996 ; 5 : 297-305.
28. Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Problems with interval estimates of the incremental cost-effectiveness ratio. *Med Decis Making* 1999 ; 19 : 9-15.
29. O'Hagan A, Stevens JW, Montmartin J. Inference for the cost-effectiveness acceptability curve and cost-effectiveness ratio. *Pharmacoeconomics* 2000 ; 17 : 339-49.
30. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Gelb Safran D, Siegel JE, Weinstein MC, *et al.* Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Society for Risk Analysis* 1995 ; 369-90.