



UNIVERSITE RENE DESCARTES PARIS V

**Faculté de Pharmacie Mastère Sciences de la Vie et de la Santé
– Droit, Économie et Marketing des Industries de Santé –
2012-2013**



L'Evaluation Médico-Economique LES SCHEMAS D'ETUDE

Pr. 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

Plan du Cours

■ **LES SCHEMAS D'ETUDES**

- *Pour la CT...*
- Pour le CEPS
- Pour la Réévaluation et la CEESP

■ **LES METRIQUES**

- Le traitement est-il cliniquement efficace ?
- Est-il utile pour le patient ?
- Combien ça coûte ?

■ **LES SIMULATIONS**

- Construire une représentation stylisée...
- Modèle déterministe classique
- Analyse de sensibilité probabiliste

■ **LA PRESENTATION DES RESULTATS**

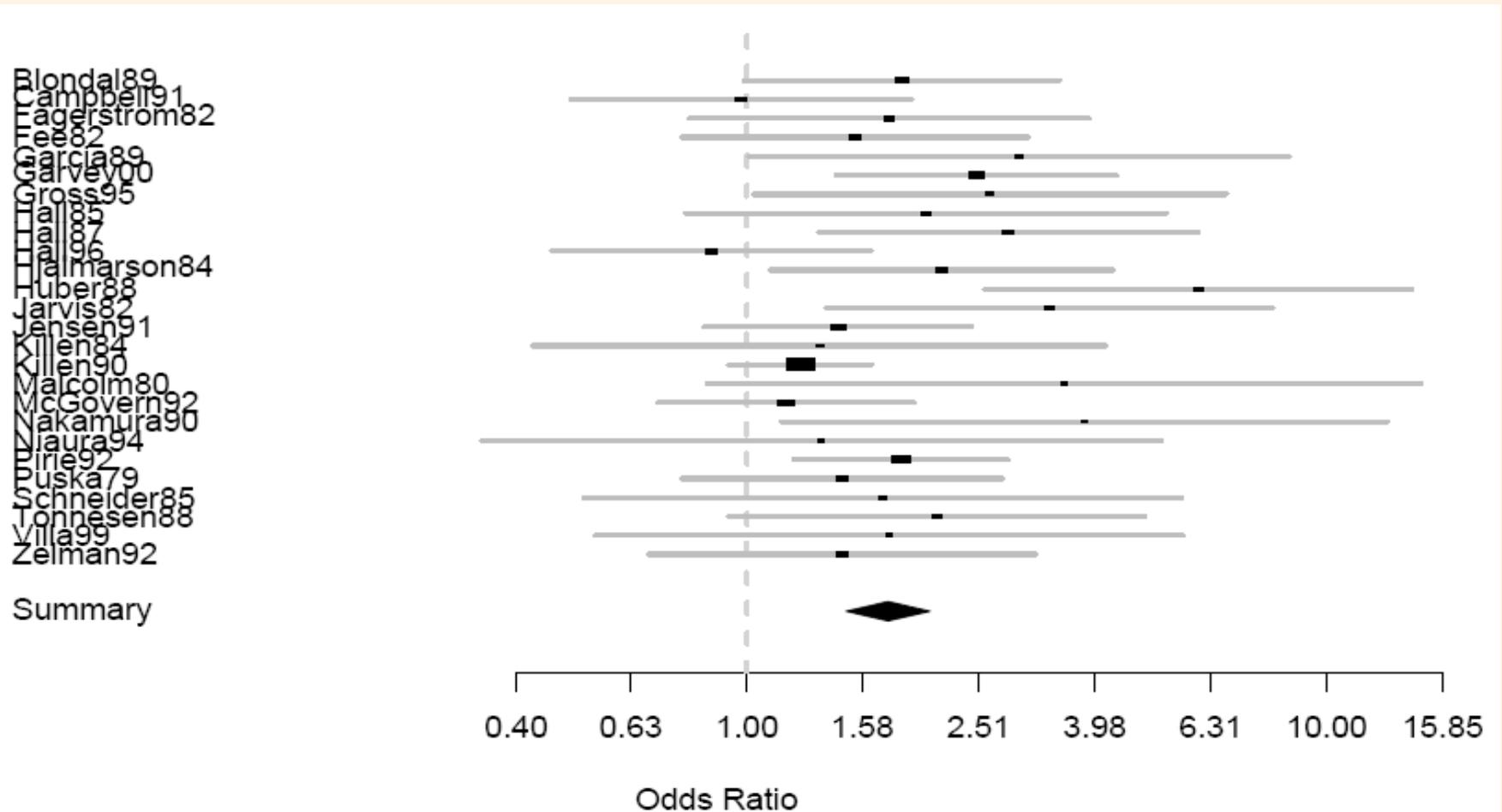
- L'amélioration de la qualité des soins
- Le retour sur investissement
- La maximisation de l'intérêt de santé publique

■ **COMMENT ECLAIRER LA DECISION POLITIQUE ?**

La Règle d' OR : Une Cible, Un Outil

1. Pour le passage en Commission de Transparence : *Meta-Analyses Multi-Traitements*
2. Pour le passage au comité économique : *exploitation des bases de données médico administratives et modèles d'impact.*
3. Pour la réévaluation par la HAS : mise en place de registres ou *d'Études Observationnelles Comparatives*
4. Dans tous les cas, un Impératif : Travailler sur des populations *comparables*, Une technique *le Score de propension.*

Pour la CT: les Méta-Analyses Multi-Traitements



Revue de Littérature

État des lieux des essais publiés sur les
principaux traitements de la PR.

Typologie des Revues Bibliographiques

Revue Systématique qualitative (7 étapes)

1. **Structuration de la question clinique** sur la base des critères PICOS
Population cible, intervention, comparateur, outcome, schéma d'étude
2. **définition ex ante des critères d'éligibilité** et de non éligibilité des études
3. **Identification des descripteurs** correspondants (CISMef, Emtree, Mesh ou autres) et Ecriture de l'équation de recherche
4. **Interrogation des bases** documentaires (*deux* au moins) sur la *période* 2000-2010
5. **Sélection sous END Notes**, des articles qui répondent aux critères d'éligibilité, fusion, sélection et présentation du diagramme de flux
6. **Evaluation** de la qualité des études (validité interne-externe)

7. **Extraction des données selon une grille standardisée**

Tables de données probantes

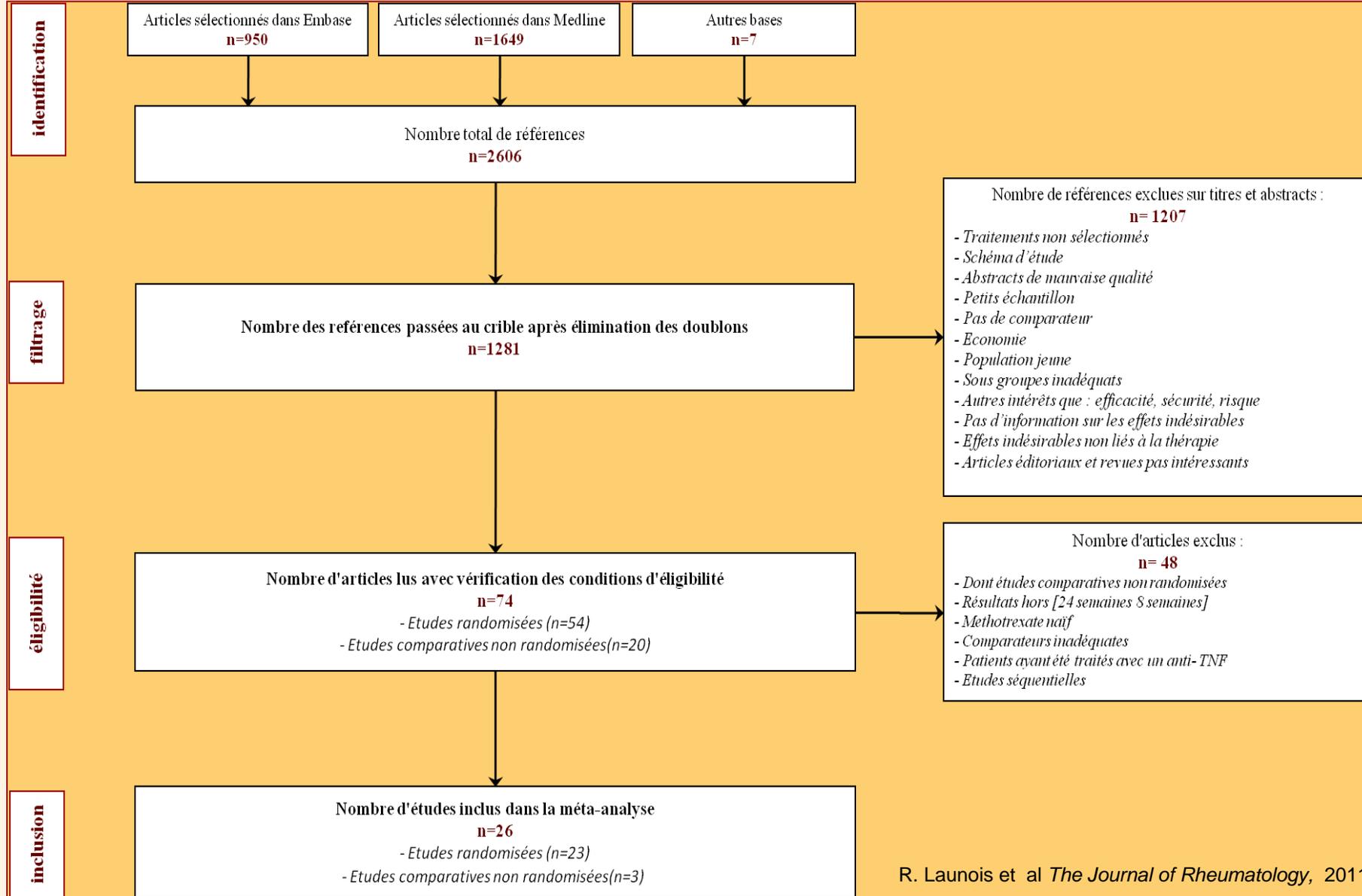
Revue systématique quantitative

1. Synthèse données probantes : MA, MCT, MHB
2. Estimation de l'hétérogénéité
3. Neutralisation des Biais : méta Régression
4. Vérification de la cohérence sur les boucles

Protocole d'Extraction

- **P**atients
 - de (2ème ligne), Souffrants de polyarthrite rhumatoïde active en cas de **réponse inadéquate aux traitements de fond**, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications)
 - Non éligibles: **patients naïfs** au méthotrexate (1er ligne), , **patients en échec d'un anti-TNF α** (3ème ligne),
- **I**ntervention : etanercept
- **C**omparateurs :
 - **TxT de 2ème ligne, anti-TNF**: adalimumab, infliximab, golimumab, et : tocilizumab IL6.
 - Non retenus: **inhibiteurs d'interleukines**: anakinra IL1 (marginal); **anti CD20** rituximab (3ème ligne); **immunodépresseur**: abatacept, (3ème ligne); **anti-TNF alpha** certolizumab pegol (2ème ligne),
- **O**utcomes :
 - **Efficacité**: ACR 20, et 50 à 24 semaines \pm 8
 - **Tolérance**: arrêts de traitement, effets Indésirables, infections
- **S**chémas d'étude
 - **Essais randomisés, Etudes observationnelles** avec comparateurs

Stratégie d'Identification



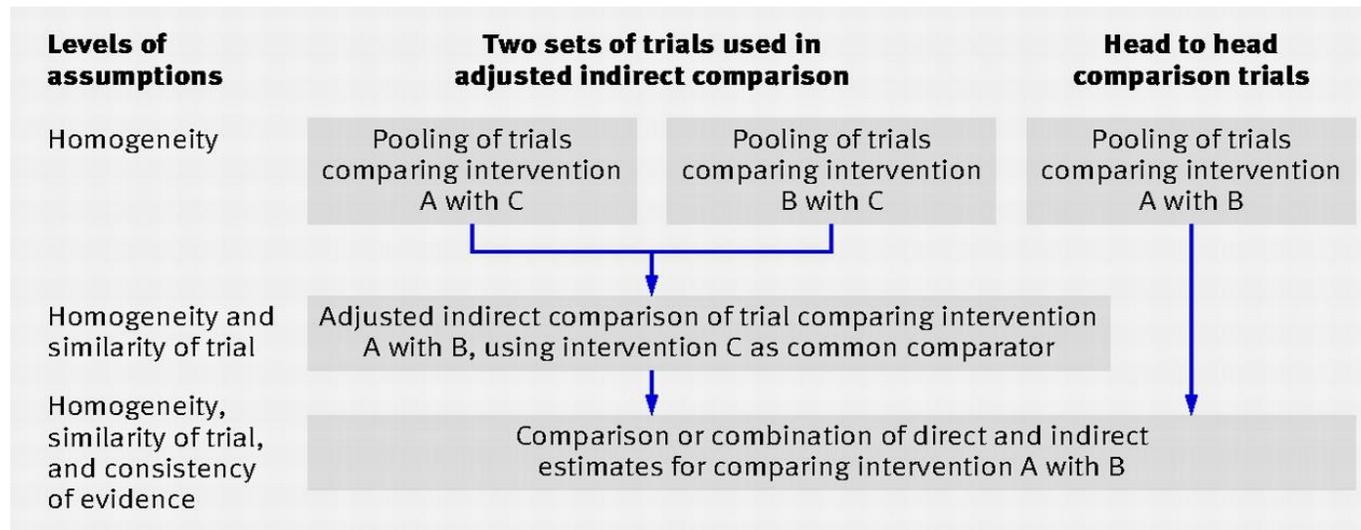
Synthèse Quantitative : Les Outils

- Comparaisons par paires
- Comparaisons indirectes ajustées sur un dénominateur commun
- Meta Analyse en Réseau
- Comparaisons multi-schémas d'étude

R.Launois. Journal d'Economie Médicale 2006 ; 24 (6): 213-228

Homogénéité, Similitude & Cohérence

Fig 1 Assumptions underlying adjusted indirect and mixed treatment comparison



Song, F. et al. *BMJ* 2009;338:b1147

Comparaison par paires

La Méta Analyse: Une Synthèse du Savoir

- C'est une **Technique statistique** qui permet de synthétiser les résultats d'essais indépendants,
- Elle fournit une **estimation de l'effet global moyen du traitement** en fonction du poids des différentes études,
- Sa validité est fonction de **la qualité de la recherche bibliographique**.

Format des Données

- Dans les articles, les données peuvent se résumer à un tableau de contingence. Par exemple, pour l'essai Moreland1999⁶ :

	Placebo	Étanercept
ACR 20 Oui	9	46
ACR 20 Non	71	32

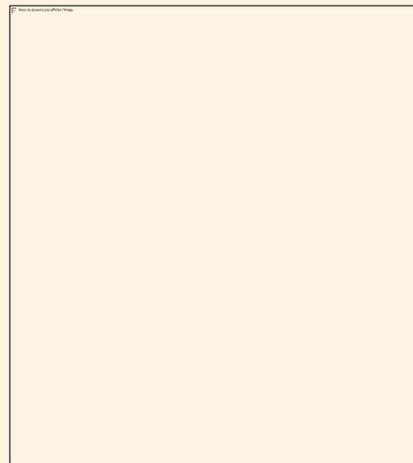
6 - Moreland LW et al. Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):478-86.

Repérage de la Quantité d'Effet

- Risque absolu [RA]
- Réduction absolue du Risque [RAR]
- Augmentation absolue du Risque [AAR]
- Risque Relatif [RR]
- Réduction du Risque Relatif : [RRR]
- Rapport des cotes [OR]
- Log de rapports de côtes [LogOR]
- Nombre de sujets à traiter [NST]
- Rapport de risques instantanés [HR]

Effet Global Moyen

- Soit Y_i l'effet du traitement dans l'essai i .
- Nous voulons estimer d , l'effet différentiel poolé du traitement dans tous les essais.
- On postule que $Y_i \sim \text{Normal}(d, V_i)$
- Estimation par la méthode de l'inverse de la variance:



→ Plus la variance v_i dans un essai est importante (faible précision), moins l'essai pèse sur l'effet poolé.

Hétérogénéité des Essais

- Si certains essais diffèrent (critères d'inclusion, processus de soin...), postuler un effet du traitement identique induit des biais.
- S'il existe des différences systématiques entre essais, on parle d'*hétérogénéité*.
- Il est possible de prendre en compte cette hétérogénéité en introduisant des *effets aléatoires*.

Choix d'Un Modèle d'Effets

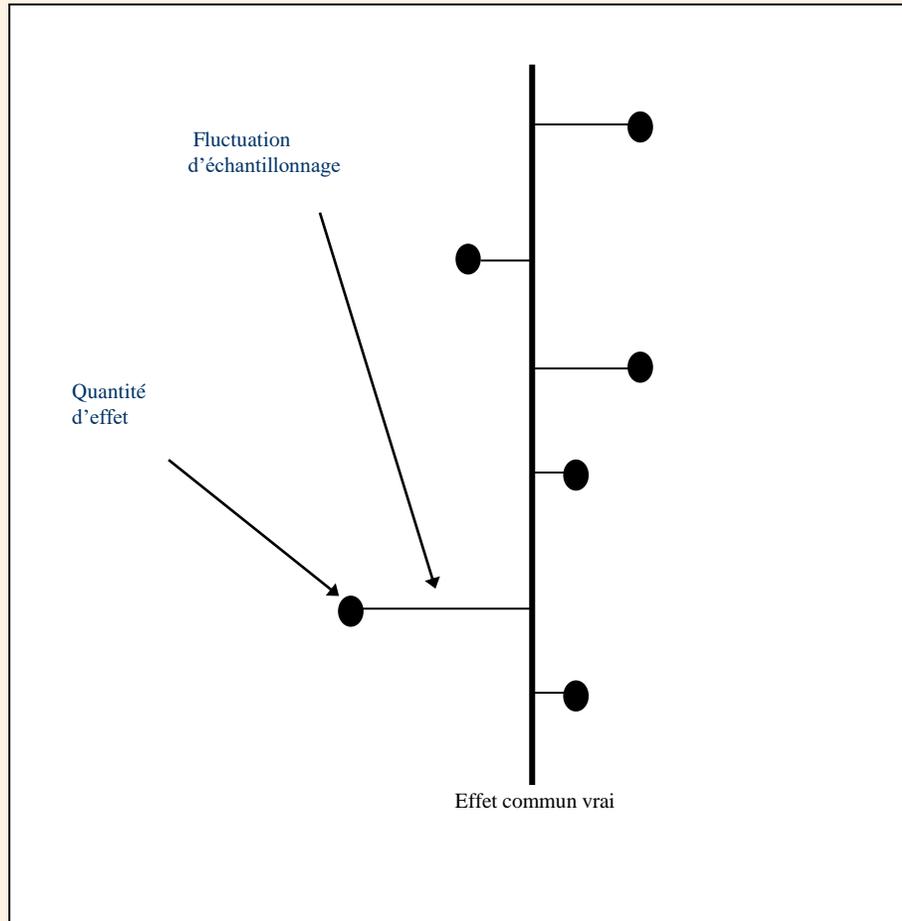
Les modèles à effets fixes: chaque essai estime le même effet (d) sous jacent, seule la variabilité liée à la fluctuation d'échantillonnage est prise en compte.

Les modèles à effets aléatoires: chaque essai estime un effet différent (d_i) mais les effets de chaque essai sont issus d'une même distribution de probabilités

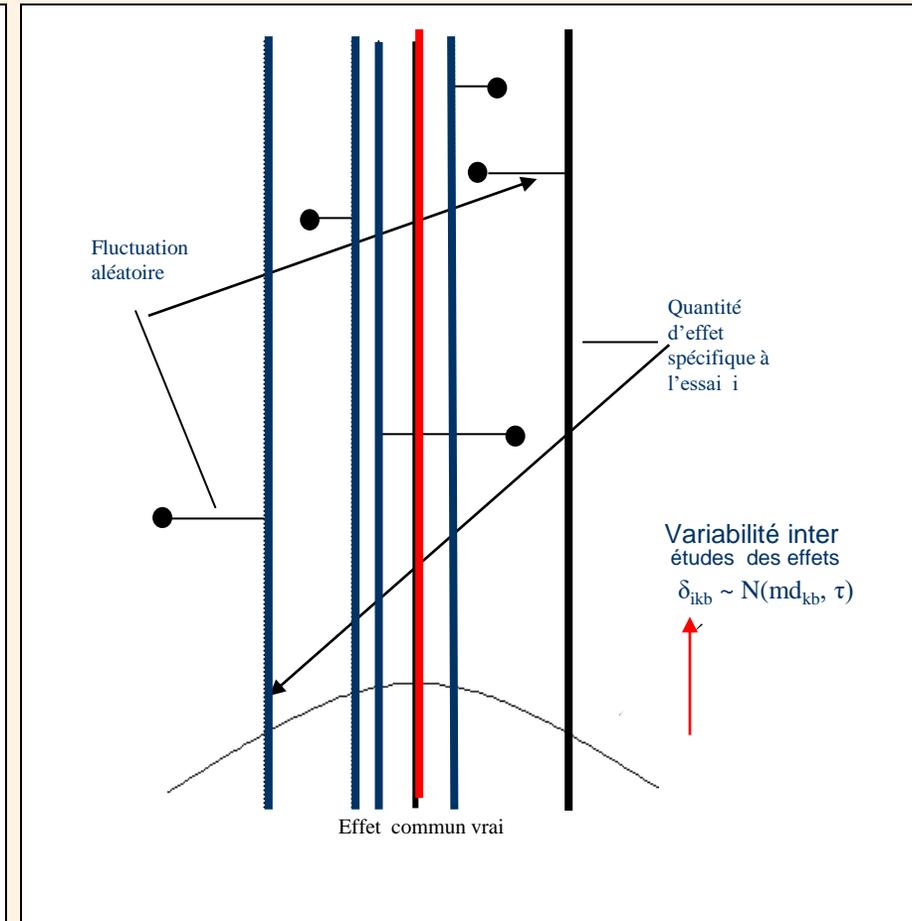
- Lorsque variabilité inter-études est faible, même estimation de l'effet global moyen ; sinon CI plus large

Modèles à Effets Fixes et Aléatoires

Méta à effets fixes



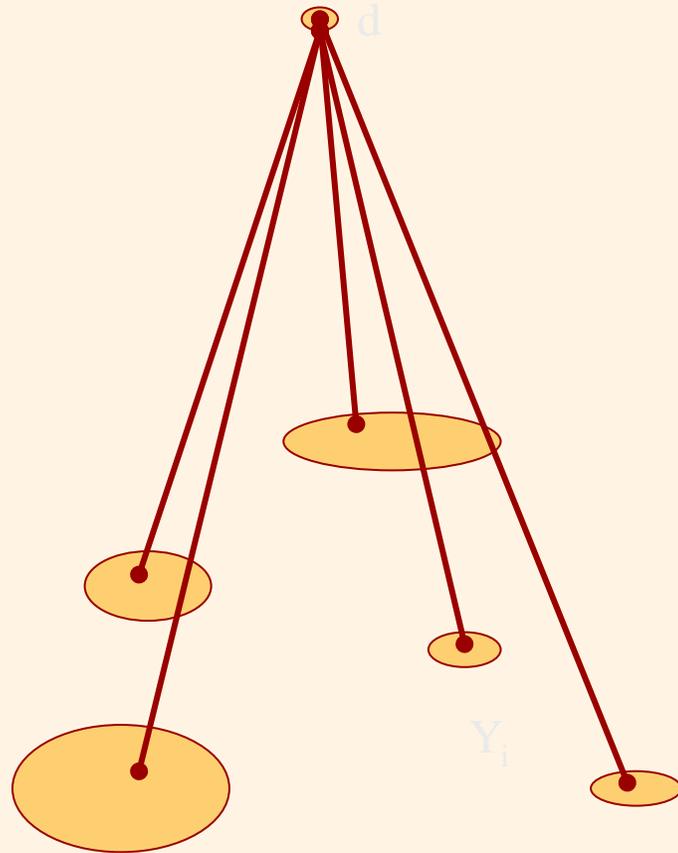
Méta à effets aléatoires



R.launois. LJournal d'Economie Médicale 2006 ; 24 (6): 213-228

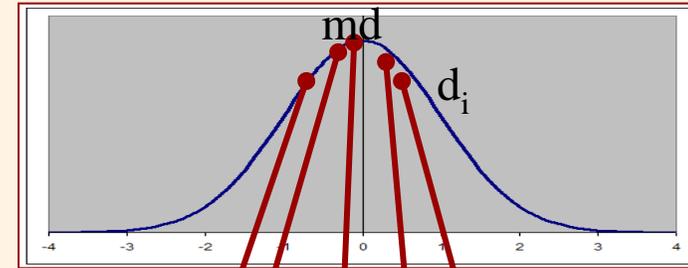
Modèles à Effets Fixes et Aléatoires

Méta à Effets fixes



$$Y_i \sim N(d, v_i^2), i = 1, \dots, k$$

Méta à Effets aléatoires



$$Y_i \sim N(d_i, v_i^2) \text{ et } d_i \sim N(md, \tau^2), i = 1, \dots, k$$

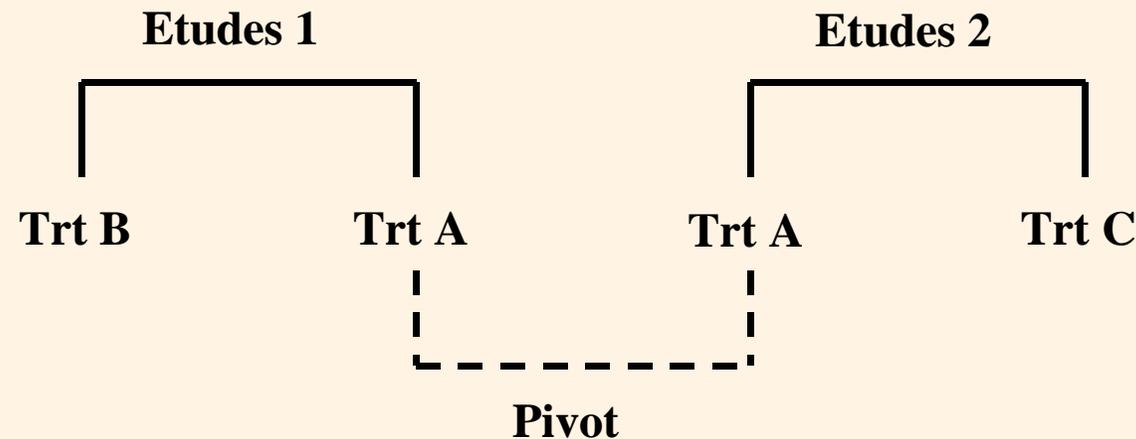
Comparaisons indirectes

Comparaisons Indirectes Naïves

- Mesure les risques à partir des valeurs absolues des effets des traitements relevées sur des bras extraits d'essais différents
- Pas de comparateur commun.
- La randomisation est brisée
- “ Raboutage ” à proscrire définitivement

Comparaisons Indirectes Ajustées

- L'objectif est de prendre en compte l'effet différentiel entre les traitements à partir d'un traitement de référence commun (pivot) à tous les essais disponibles.
- Avantages :
 - Permet la comparaison de traitements pour lesquels aucun essai en tête à tête n'existe.
 - Permet de mettre à profit l'information disponible indirectement.



- On peut alors calculer l'effet relatif du traitement A par rapport au traitement B.

Comparaisons Indirectes Ajustées

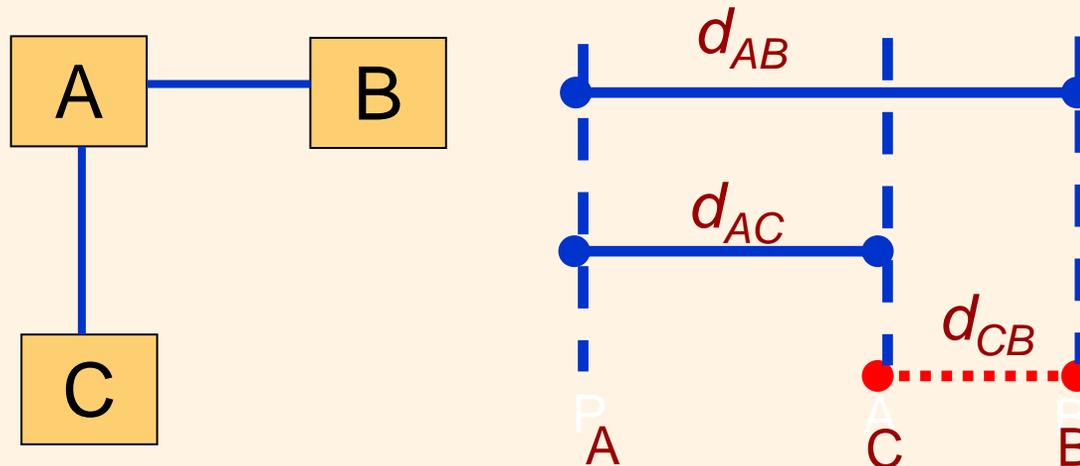
On recherche l'efficacité relative de B par rapport à C en l'absence d'essai les comparant en tête à tête. On peut les comparer indirectement en rapportant B et C à un comparateur pivot A par ex : B p/r à A , C p/r à A (le comparateur de référence est indicé en premier dans l'identification de l'odd ratio)

$$OR[CB] = [odds B / odds A] / [odds C / odds A]$$

$$OR[CB] = OR[AB] / OR[AC]$$

$$\text{Log } OR[CB] = \text{Log } OR[AB] - \text{Log } OR[AC]$$

$$d_{BC} = d_{AB} - d_{AC}$$



Pourquoi des Comparaisons Indirectes

- La plupart des essais réalisés pour obtenir l'AMM sont faits contre Placebo.
- Toute les études économiques comparent des traitements actifs.
- Il est irréaliste d'imaginer que l'on puisse disposer à court terme d'essais comparant les 4 ou 5 traitements les plus couramment utilisés simultanément.
- La littérature scientifique admet le bien fondé de leur utilisation (Song 2003, Cadwell 2005)

Méta Analyse en Réseau [MAR]

Comparaisons Directes et Indirectes

- Il est possible, par la méthode des Meta Analyse Multitraitement en anglais (Mixed Treatment Comparisons), de mélanger les données issues de comparaisons indirectes et directes..
- Hypothèse sous-jacente : les estimations indirectes et directes sont **cohérentes** (l'effet d'un traitement est le même quelle que soit la méthode d'estimation directe ou indirecte).
- Meta analyse Multitraitement (Lu et Ades 2004) offrent la solution qui permet d'associer inférence statistique, synthèse des données probantes et prise de décision
- La littérature scientifique admet le bien fondé de leur utilisation (Song 2003, Cadwell 2005)

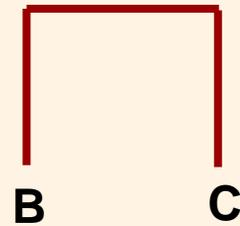
8 : Lu G et al. Stat Med. 2004 Oct 30;23(20):3105-24.

Intégration des Comparaisons Indirectes

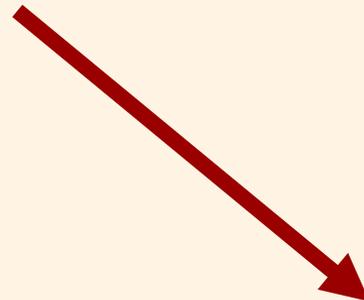
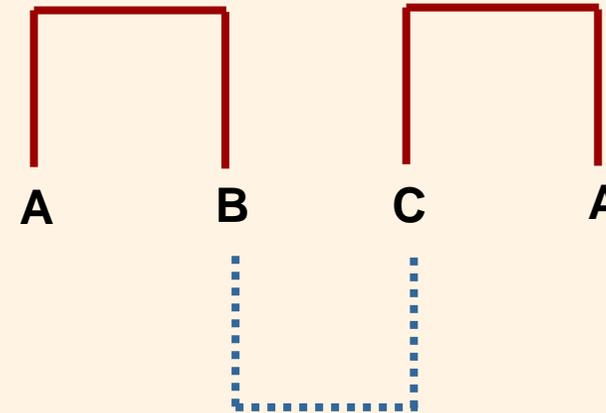
- Souvent, on dispose
 - i_1 essais comparant **directement** B et C
 - de i_2 essais comparant **B à A** ,
 - et de i_3 essais comparant **C à A** , Les traitements B et C sont comparés à un même groupe contrôle A.
- La méta analyse classique (comparaisons directes) est adaptée aux i_1 essais comparant les traitements B à C.
- Les Meta multitraitements mélangent
 - **Sources d'information directe** sur l'effet de B par rapport à C : les essais CB.
 - **Sources d'information indirecte** : les essais AB et AC.

Méta-Analyse en Réseau [MAR]

Comparaisons directes



Comparaisons indirectes



Mélange de preuves directes et indirectes

Toutes les Preuves Sont Mobilisées

A

B

Preuves directes

A

C

B

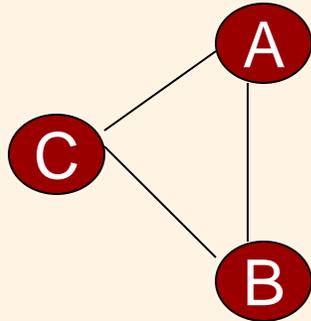
Preuves indirectes

A

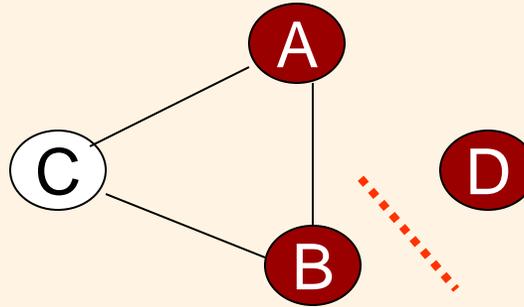
C

B

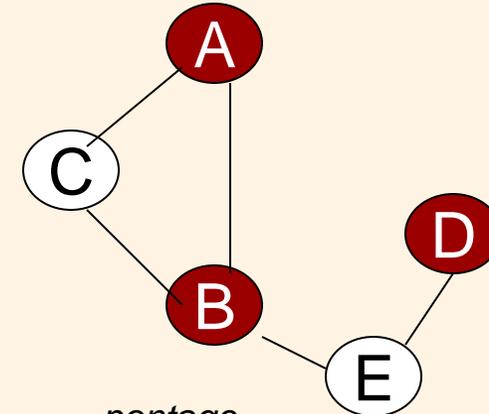
Mélanges de preuves



Mélange de preuves



Chaînage discontinu



pontage

 *ttx à évaluer*

 *ttx relais pour l'évaluation ttx cible*

Synthèse Multi - Paramétrique des Données Probantes

- A chaque variable on associe non pas **une valeur ponctuelle** mais une **distribution de probabilité**
- Les connaissances a priori de l'analyste sont actualisée à la lumière de l'observation **de chaque essai et des effets réellement** observés avec propagation de l'incertitude à travers le modèle
- **Les plages des valeurs possibles** de la quantité d'effet sont représentés **ex post** par **une fonction de distribution de probabilité**

Une Simple Mise à Jour des Connaissances

Les grandeurs incertaines sont codées à l'aide de trois distributions de probabilité

- **La distribution de probabilité a priori** : $P(\theta)$ = opinion sur les valeurs de θ dans la *population* avant le recueil des données.
- **La fonction de vraisemblance** : $P(Y|\theta)$ = la probabilité d'occurrence des **effets Y du txt** dans un *échantillon*, lorsque l'on tient pour vraie une forme donnée de la distribution des paramètres θ qui en commandent l'apparition
- **La distribution de probabilité a posteriori** : $P(\theta|Y)$ = opinion sur les valeurs possibles de θ une fois prises en compte l'information apportée par les données
- On peut estimer $P(\theta | Y)$ par certains algorithmes de calcul (\rightarrow BUGS).

Formule de BAYES

Loi a priori (connue) de θ

Vraisemblance du modèle (connue)

Loi a posteriori de θ

$$[\theta | \text{données}] = \frac{[\theta][\text{données} | \theta]}{\int_{\theta} [\theta][\text{données} | \theta] d\theta}$$

Terme indépendant de θ et souvent impossible à calculer analytiquement. Il peut être regardé comme une constante

$$[\theta | \text{données}] = k [\theta][\text{données} | \theta]$$



Les méthodes de Monte Carlo par Chaînes de Markov (MCMC) peuvent nous donner des tirages de $[\theta | \text{données}]$

Décision Statistique

■ Estimation Classique :

- Jugement sur les observations, à la lumière d'une hypothèse H_0 $P(\geq Y | d_{AB}=0)$. Contre intuitif
- *Si la probabilité d'obtenir un résultat au moins aussi extrême (ou plus extrême) que celui observé dans l'essai, en supposant vraie l'hypothèse nulle, est très petite : $< 5\% \rightarrow$ rejet de H_0 : on adopte A sans connaître l'intensité de l'effet**

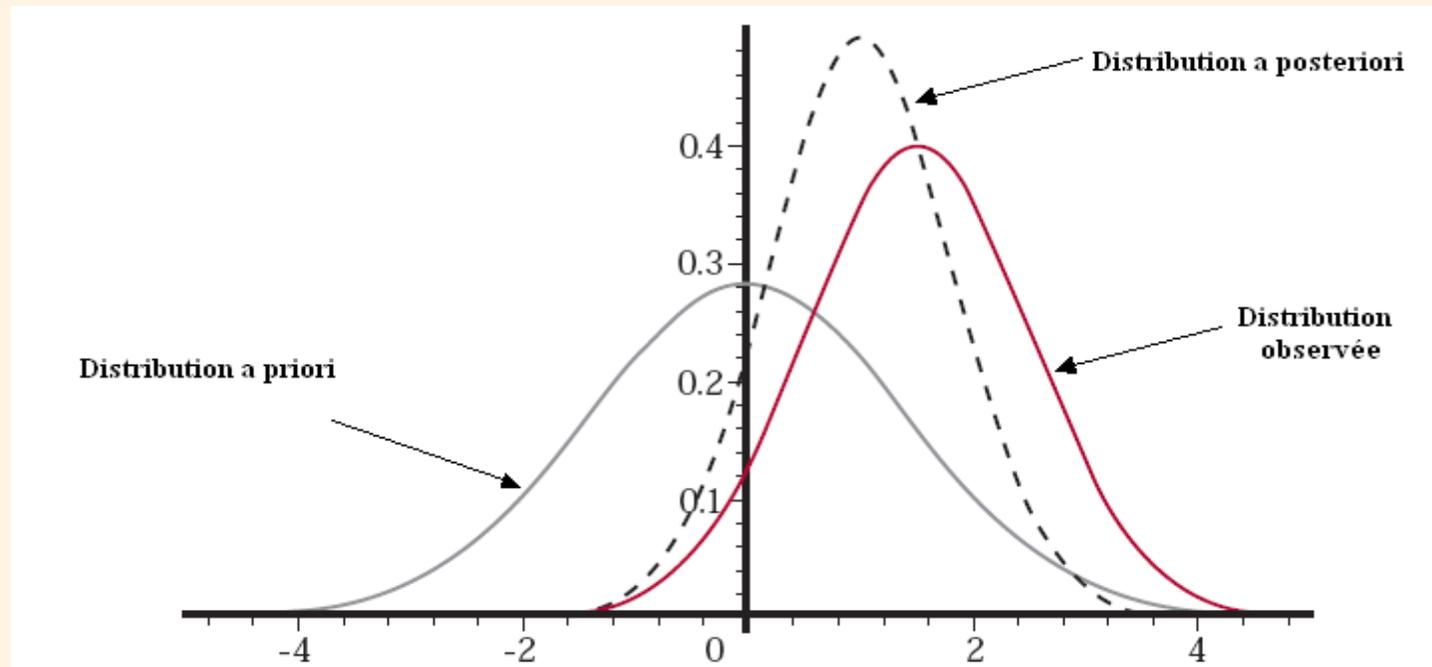
■ Estimation Bayésienne :

- Jugement sur l'hypothèse, à la lumière des observations : $P(d_{AB} > 0 | Y)$.
- *Si $P < 50\%$: absence de preuve, $50\% < P < 75\%$: faible niveau de preuve en faveur du traitement, $75\% < P < 95\%$: preuve modérée en faveur du traitement, $95\% < P < 99\%$: fort niveau de preuve en faveur du traitement, $P > 99\%$: très fort niveau de preuve)*

Source : Kass RE, Raftery AEL. J Am Stat Assoc. 1995;90:773-95.

L'Inférence a Posteriori sur les Valeurs Incertaines des Paramètres

- Le logiciel WinBUGS[®] permet d'introduire des distributions *a priori* sur les paramètres : possibilité de combiner les intuitions a priori avec les données issues des études



Modèle à Effet Fixe

- Nombre de succès r . L'indice i identifie l'essai, k le traitement :
 - $r_{ik} \sim \text{Bin}(p_{ik}, n_{ik})$
- Pour chaque essai i comparant le traitement k au traitement b du groupe contrôle : $\text{logit}(p_{ik}) =$
 - μ_i si $k = b$
 - $\mu_i + d_{bk}$ si $k \neq b$
- d_{bk} la quantité d'effet mesurée en log OR. d_{bk} n'est pas indicé en fonction de l'essai, on le postule égal pour tous les essais.
- Comparateur commun : Traitement A. Effets estimés : log OR d_{Ak} . Pour chaque essai comparant le traitement k au traitement b du bras contrôle on a :
 - $\text{logit}(p_{ik}) = \mu_i + d_{bk} = \mu_i + d_{Ak} - d_{Ab}$

Traduction BUGS

Le tableau de données est présenté sous la forme d'une ligne par traitement comparé dans un essai donné. Il faut identifier à quel essai correspond la ligne (variable s), et quel traitement servait de contrôle dans cet essai (variable b).

	s	t	n	r	b
Moreland1999	1	1	80	9	1
Moreland1999	1	2	78	46	1
Putte2004	2	1	110	21	1
Putte2004	2	3	113	52	1
Combe2006	3	2	103	76	3
Combe2006	3	4	50	14	3
Combe2006	3	5	101	75	3
Putte2004	2	3	113	52	1
Combe2006	3	2	103	76	2
Combe2006	3	4	50	14	2
Combe2006	3	5	101	75	2

model

```

{
for(i in 1:N){
  r[i] ~ dbin(p[i],n[i])
  logit(p[i]) <- alpha[s[i]]+beta[t[i]]-beta[b[i]]
}
beta[1]<-0
for(j in 1:NS){ alpha[j]~dnorm(0,0001)
for (k in 2:NT){ beta[k]~dnorm(0,001)
}
}

```

N=Nombre de bras comparés

s=identifiant de l'étude

t=identifiant du traitement

b=identifiant du comparateur dans l'essai

t₁ = Placebo, t₂ = Etanercept,
 t₃ = Adalimumab, t₄ = DMARD,
 t₅ = Etanercept

Distributions a priori
 pour les paramètres

NS=Nombre d'essais, NT=Nombre de traitements comparés

Modèle à Effets Aléatoires

- Il reprend le modèle précédent (effets fixes) :
 - $r_{ik} \sim \text{Bin}(p_{ik}, n_{ik})$.
 - $\text{logit}(p_{iD}) = \alpha_i$ (DMARD classique)
 - $\text{logit}(p_{iT}) = \alpha_i + \beta_i$
- β est maintenant indicé : on admet que l'effet du traitement puisse être différent entre les essais.
- Les effets spécifiques aux essais ont une distribution commune : $\beta_i \sim \text{Norm}(B, \sigma^2)$.
 - B est l'effet du traitement dans la population,
 - σ^2 la variance de cet effet entre les essais cliniques. Plus σ est élevé, plus l'hétérogénéité entre les études est grande.

Traduction BUGS

model

```
{  
for(i in 1:2){  
  rD[i] ~ dbin(pD[i],nD[i])  
  rT[i] ~ dbin(pT[i],nT[i])  
  logit(pA[i]) <- alpha[i]  
  logit(pT[i]) <- alpha[i]+beta[i]  
  alpha[i] ~ dnorm(0.0,1.0E-5)  
  beta[i] ~ dnorm(B,prec)  
}  
sigma ~ dunif(0,10)  
prec <- 1/(sigma*sigma)  
}
```

β est maintenant indicé...

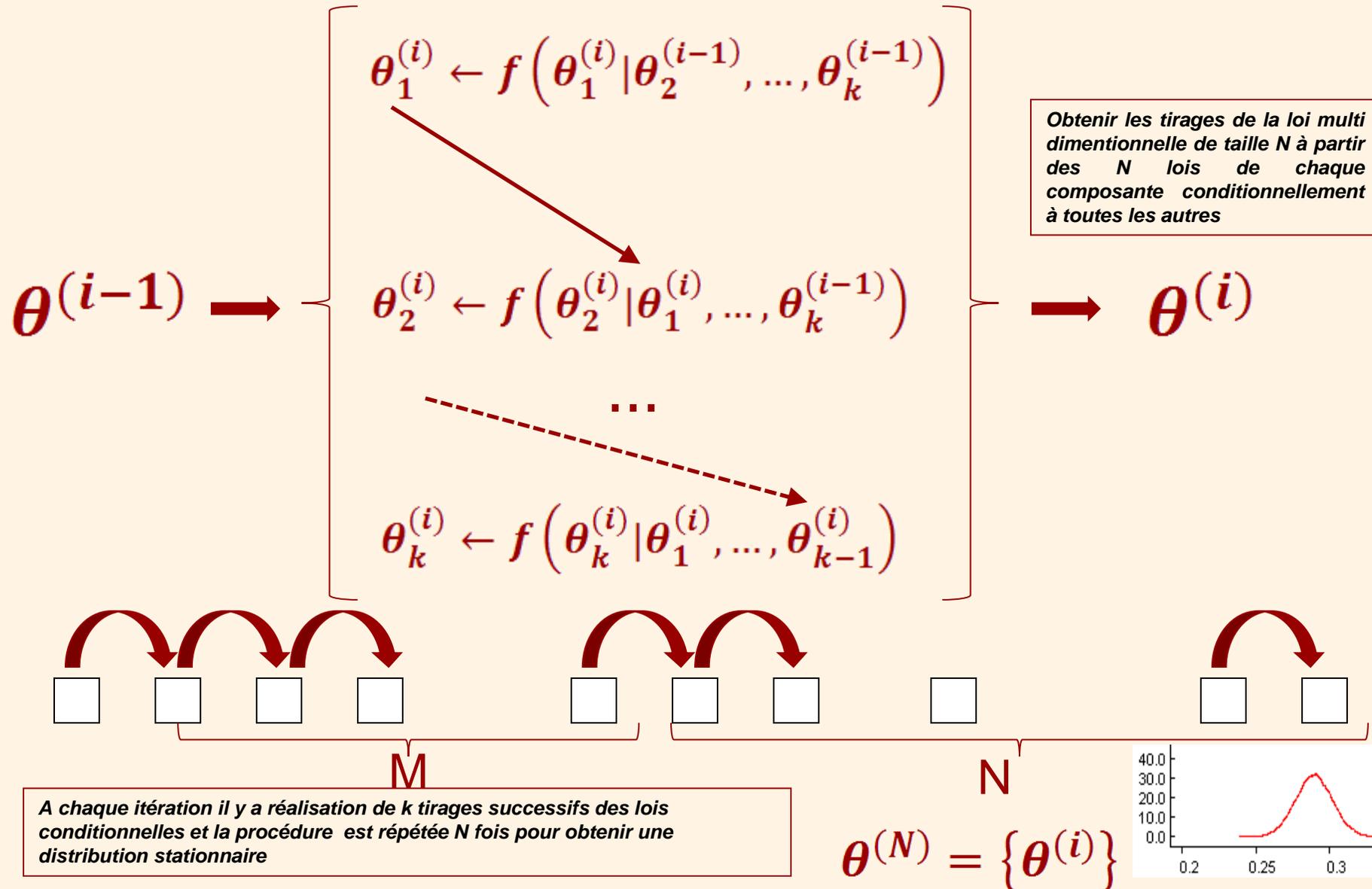


...et suit une loi normale.

Le paramètre d'hétérogénéité est également caractérisé par une distribution a priori (ici, uniforme).

En langage BUGS, les distributions sont définies par leur précision et non par leur variance.

MCMC : L'échantillonneur de GIBBs : Découper un Problème de Taille N en N Problèmes de Taille 1



Paramètres Estimés

- **Efficacité des traitements:** (moyenne, écart-type, intervalle de crédibilité à 95%) :
 - Les probabilités absolues de succès de chaque ttx k intégrant la valeur de base du critère de jugement sur le groupe contrôle des essais qu'ils ont en partage : [T] (i.e.le SMR).
 - L'efficacité relative des ttx k mesurée en log ORs $[d_k]$ par rapport à un comparateur pivot: «le numéraire » (i.e.l' ASMR).
 - les ORs des traitements les uns par rapport aux autres :
or [,] .
- **Classement des traitements :**
 - Probabilité pour chaque traitement k d'être le traitement le plus efficace par rapport à l'ensemble des traitements disponibles: best [,] ou d'être plus efficace qu'un autre traitement: psup [,].

Propriétés de la Distribution de Probabilité a posteriori $P(\theta|\text{données})$

L'estimation Bayésienne permet :

- **d'obtenir la loi jointe de l'ensemble des paramètres du modèle et donc de prendre en compte l'incertitude globale de l'ensemble des paramètres inconnus**
- **de représenter graphiquement les connaissances sur θ à l'issue de l'analyse**
- **de fournir une estimation ponctuelle de θ (moyenne, médiane ou mode de $P(\theta|\text{données})$),**
- **en le dotant un Intervalle de Crédibilité, tel que θ soit dans l'intervalle $[a;b]$ avec une probabilité $(1 - \alpha) \%$**
- **donner directement des estimations de probabilité : $P(\theta < 0)$ ou $P(\theta < -0.2)$ par exemple.**

Intérêt dans processus de décision ++

Le Plus des Meta Analyses en Réseau

Les Meta analyse en réseau sont adaptées au cas où :

- Il n'y a **pas de comparaison directe** entre deux traitements à évaluer.
- L'information directe existe, mais est **insuffisante** (peu d'essais). Il est intéressant de la compléter par l'information indirecte disponible.
- On ne s'intéresse pas qu'à un seul traitement, mais on cherche à en **classer k traitements** en fonction de leur efficacité.

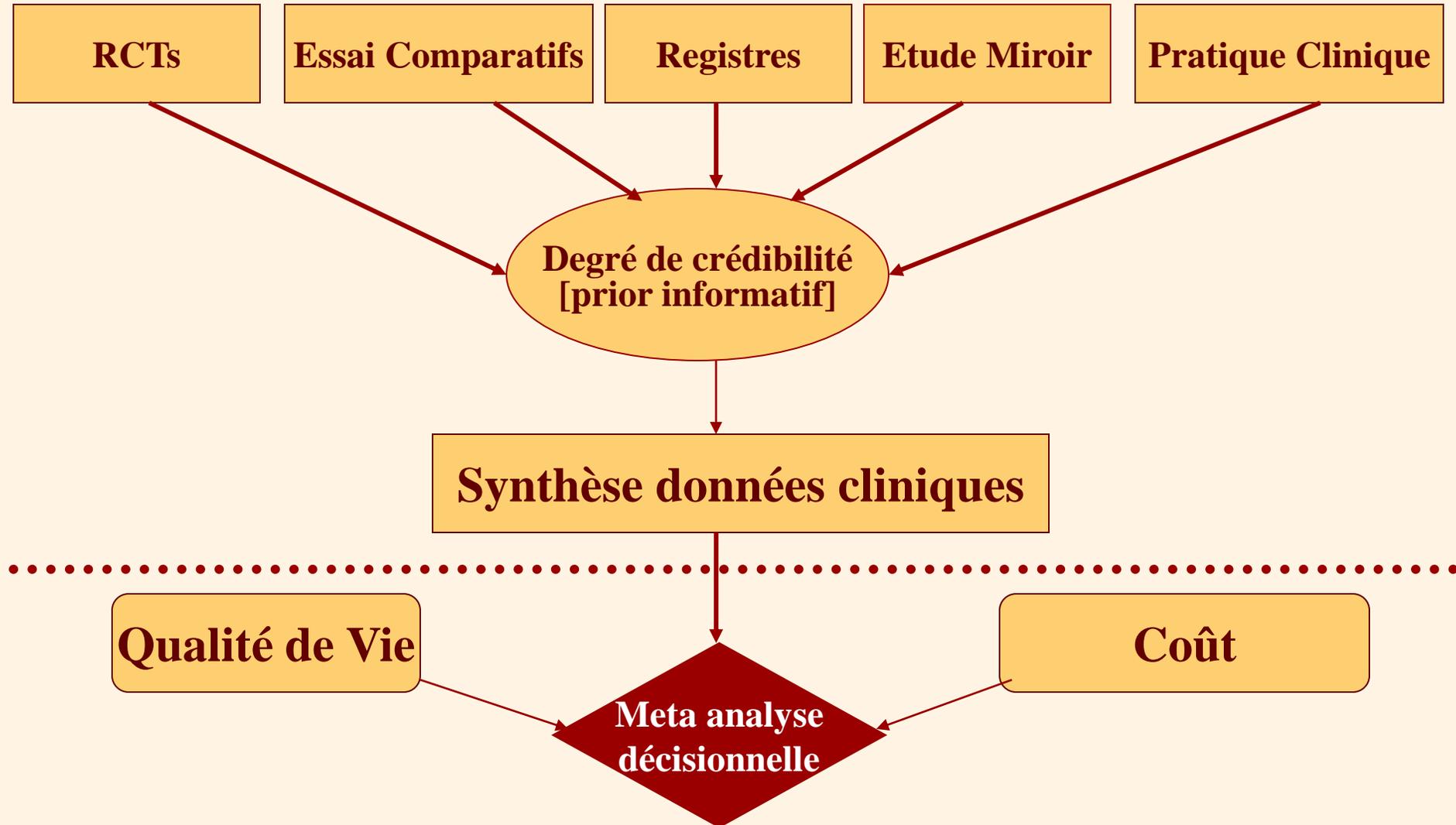


Méta-analyses avec mélanges des schémas d'étude

Les Essais Randomisés: des Outils Nécessaires Mais non Suffisants

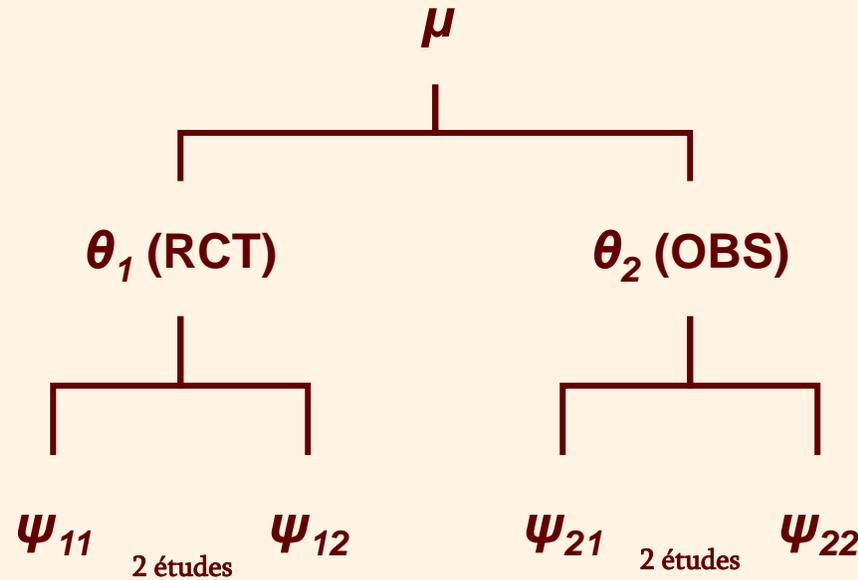
- Si l'essai randomisé est l'instrument **incontournable** de l'évaluation de l'efficacité relative des produits, il n'est pas le **bon vecteur** pour procéder à l'évaluation des technologies médicales
 - **Les essais randomisés se réduisent à une confrontation de 2 traitements en face face** . Les méta analyses présentent le même défaut. Ils ne permettent pas d'identifier les avantages et les inconvénients d'un nouveau traitement par rapport à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique existant.
 - Les essais randomisés **négligent les répercussions financières et psychologiques** des traitements mise en œuvre. Ils reposent sur une approche **partielle** du problème à traiter.
- Pour faire une bonne analyse de l'**efficacité réelle**, il faut mobiliser toute les preuves et pas seulement les meilleures

Intégration de Toutes les Sources d'Informations



Dans le Cadre d'une Analyse Multi-Niveaux

➤ **Modèle hiérarchique bayésien**



Combe 2006

Weinblatt 1999

Listing 2005

Dixon 2007

Effet commun d'Etanercept
estimé sur l'ensemble des études

Effet poolé d'Etanercept
estimé par type d'étude

Effet spécifique d'Etanercept
estimé dans chaque étude

➤ **Ajout d'une contrainte de biais sur les priors**

$$|\theta_{RCT} - \mu| \leq |\theta_{OBS} - \mu|$$

Ajout d'une **contrainte de biais** sur les priors
Les résultats des RCT plus proches de l'effet vrai que ceux des études OBS



Application : MAR dans la PR Pour des Patients en Échec à un anti TNF

Présentation des résultats

Programme de la Méta analyse

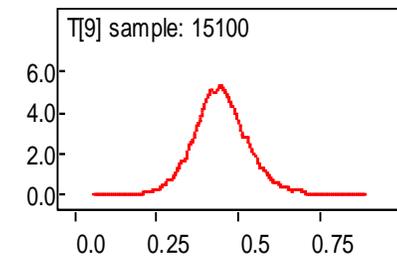
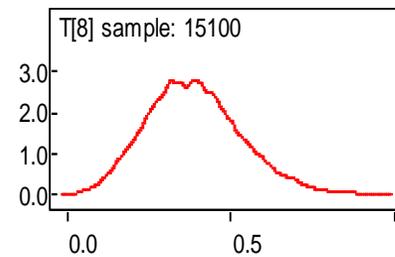
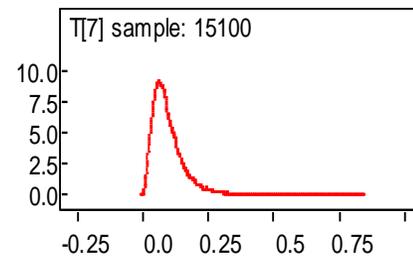
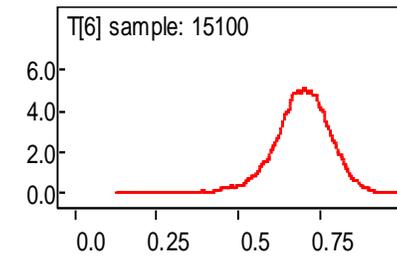
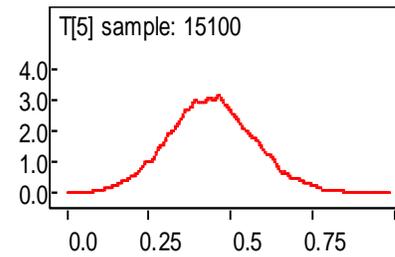
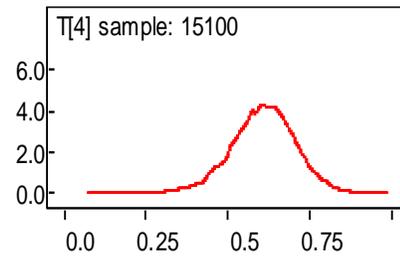
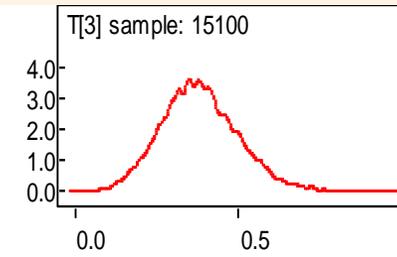
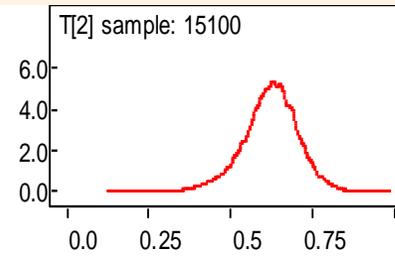
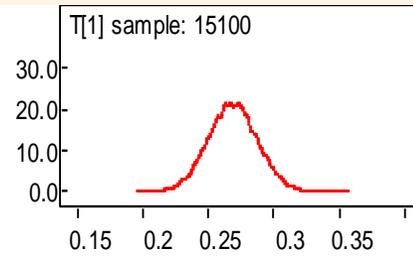
Multi Traitements: 9 traitements 16 essais

r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	r[,6]	n[,6]	r[,7]	n[,7]	r[,8]	n[,8]	r[,9]	n[,9]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	na[]
36	201	152	298	NA	1	1	2	NA	2												
34	122	66	122	NA	1	1	2	NA	2												
NA	1	29	40	15	40	NA	1	2	3	NA	2										
8	30	NA	1	NA	1	42	59	NA	1	1	4	NA	2								
NA	1	NA	1	141	217	NA	1	149	207	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	3	5	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	46	78	NA	1	9	80	NA	1	NA	1	5	7	NA	2
NA	1	NA	1	171	228	196	231	169	223	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	3	4	5	3
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	278	442	NA	1	NA	1	56	90	NA	1	5	8	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	141	239	NA	1	NA	1	86	165	NA	1	5	8	NA	2
59	200	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	131	207	NA	1	NA	1	NA	1	1	6	NA	2
NA	1	7	70	40	70	NA	1	7	8	NA	2										
9	62	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	45	67	NA	1	NA	1	NA	1	1	6	NA	2
NA	1	21	110	52	113	NA	1	7	8	NA	2										
18	88	NA	1	43	86	1	9	NA	2												
147	274	NA	1	219	351	1	9	NA	2												
NA	1	NA	1	NA	1	76	127	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	37	85	4	9	NA	2

Source: Programme WinBug



Distribution a Posteriori Taux ACR20 Obtenus Par 9 Traitements dans 16 Essais



Source: Programmation sous WinBUGS®



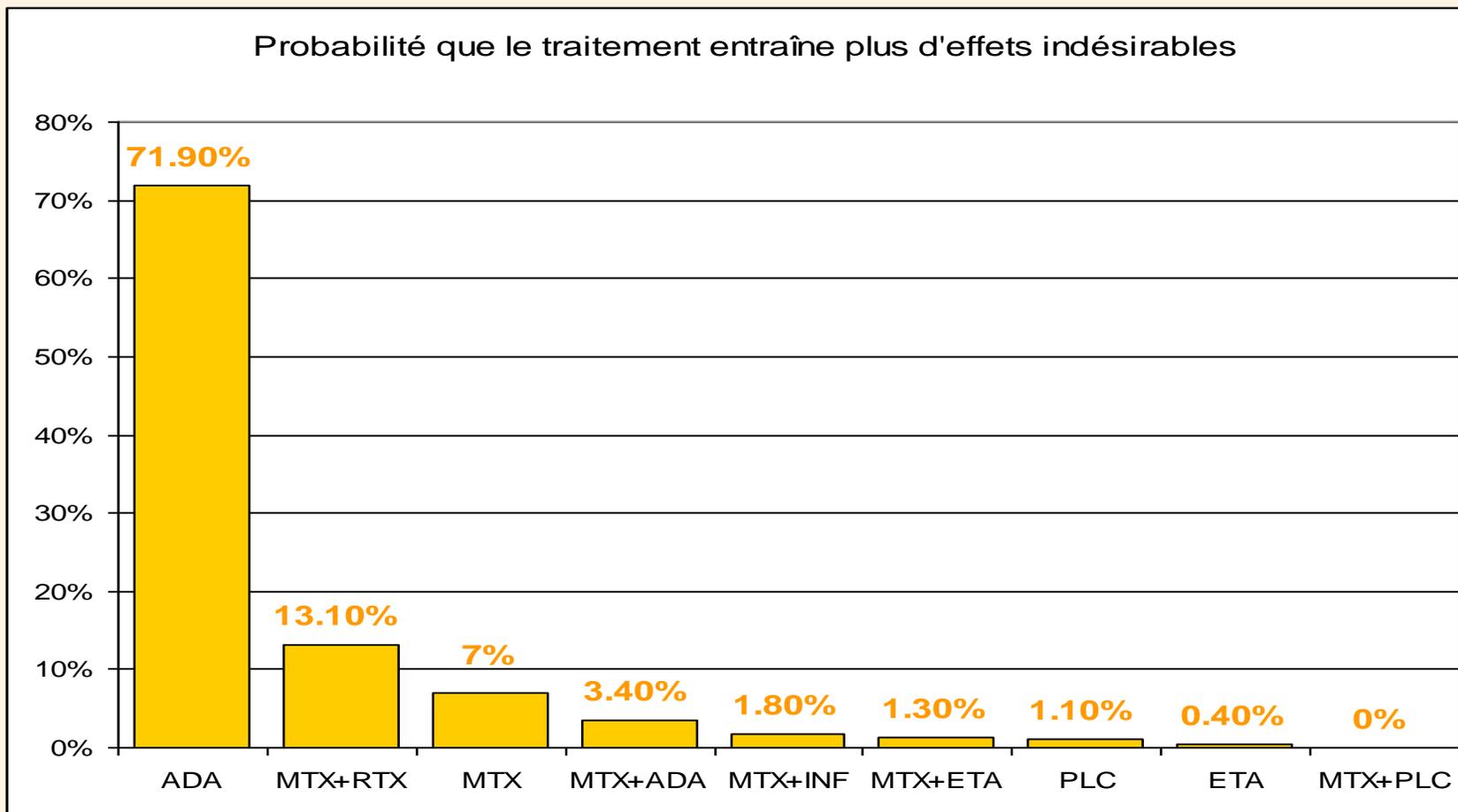
Pourcentage de répondeurs ACR20 et rapports de côtes

Traitement	Médiane	Percentile 2,5 %	Percentile 97,5 %
MTX+PLC	26,8 %	23,2 %	30,5 %
MTX+RTX ₁₀₀₀	62,5 %	42,9 %	78,3 %
MTX+ETA ₂₅	61,1 %	39,2 %	79,6 %
ETA ₂₅	44,0 %	18,5 %	72,3 %
MTX+ADA ₄₀	69,8 %	49,3 %	85,0 %
ADA ₄₀	38,1 %	12,8 %	70,5 %
MTX+INF _{3/8}	44,2 %	28,1 %	62,7 %
Monothérapies			
OR _{ETA/ADA}	0,78	0,37	1,61
Associations MTX			
OR _{RTX/ETA}	0,94	0,33	2,84
OR _{RTX/ADA}	1,39	0,44	4,79
OR _{RTX/INF}	0,48	0,17	1,39
OR _{ETA/ADA}	1,48	0,41	5,42
OR _{ETA/INF}	0,51	0,20	1,30
OR _{ADA/INF}	0,34	0,11	1,10

Source: Launois R. Joint Bone Spine 2008

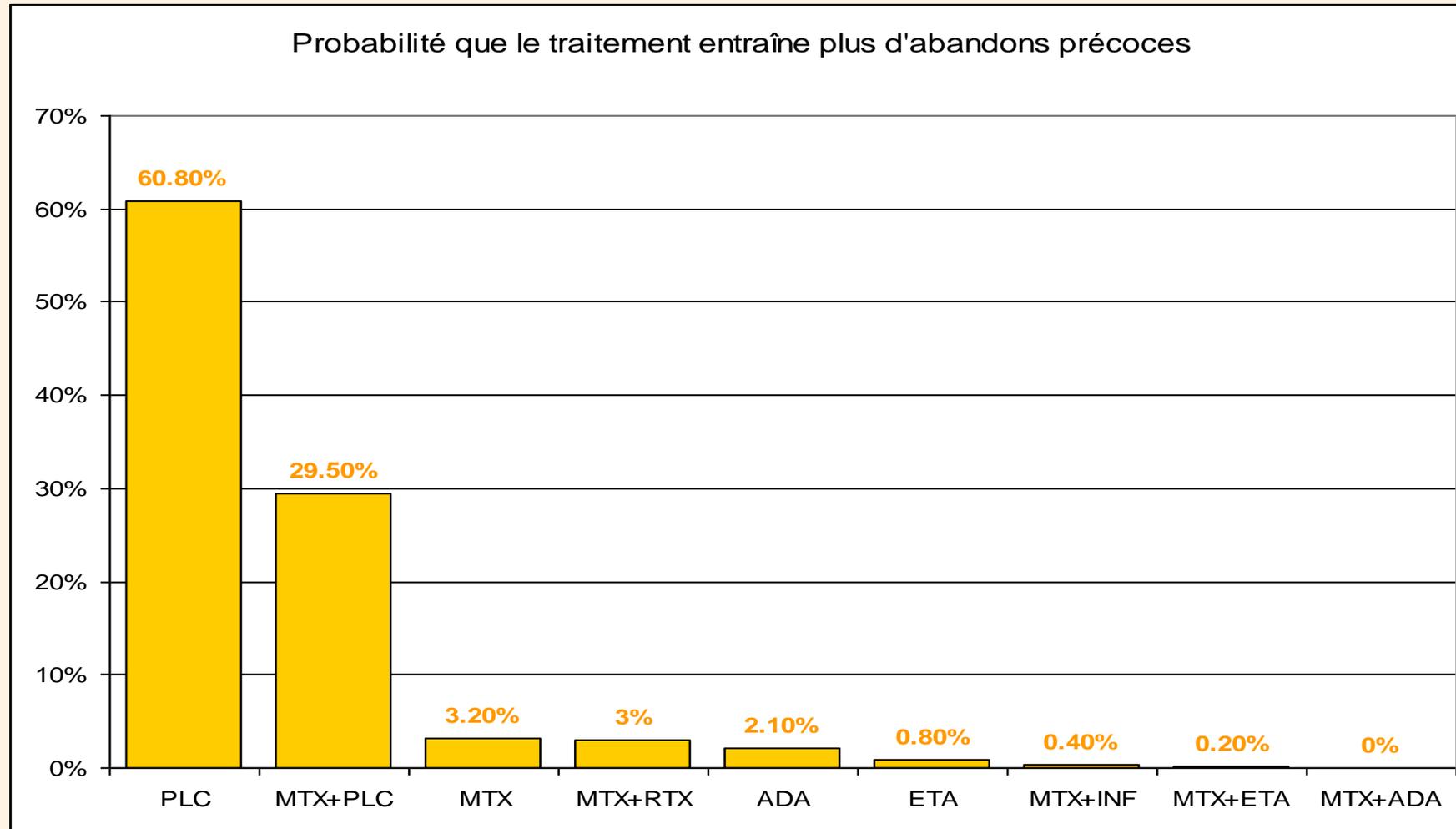
oLaunois R. Revue du Rhumatisme 2008; 75 : 1229-1236.

Probabilité d'observer un taux d'Effets Indésirables sous chacun des TxT Supérieur à Celui de Tous les Autres



Source: Launois R. Joint Bone Spine 2008

Probabilité de relever un Taux d'abandon Précoce sous chacun des TxT supérieur à Celui de Tous les Autres



Source: Launois R. Joint Bone Spine 2008

**Application : MAR Pemetrexed
Cisplatine vs Autres Chimio de
1^{ère} Ligne dans le CBNPC**

Présentation des résultats

Exemple de MAT/MCT Bayésienne

- Chimiothérapies en 1^e ligne du cancer du poumon non à petites cellules,
- 29 essais identifiés, 21 traitements à comparer,
- Traitement d'intérêt : combinaison Pemetrexed-Cisplatine (XP),
- Critères de jugement : survie globale, survie à un an, temps jusqu'à progression, taux de réponse, toxicité.

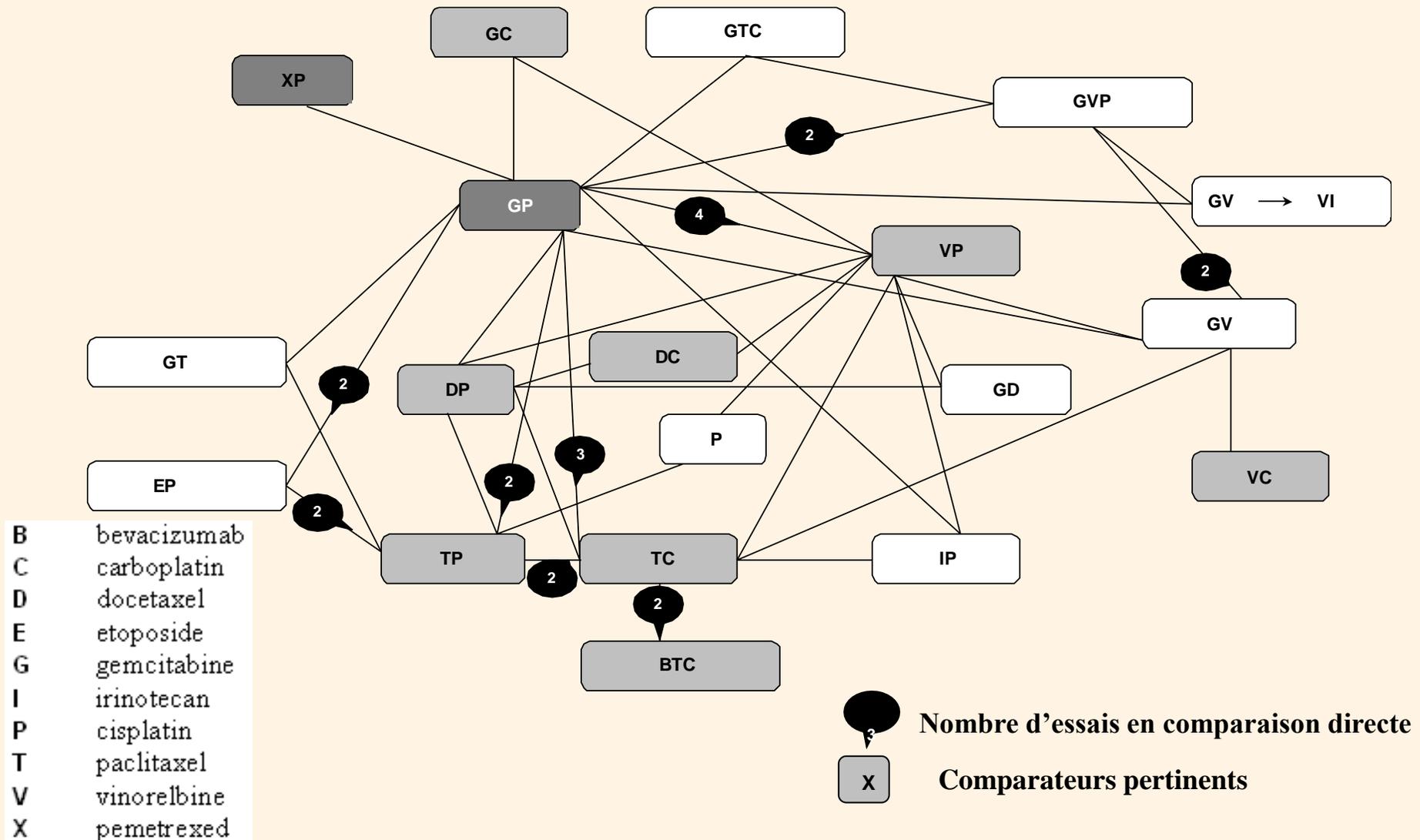
Essais & Population Etudiée

name	Publication year	number of patients
Study H3E-MC-JMDB	2007	1,725
Alberola	2003	557
Belani	2005	369
Bonomi	2000	574
Cardenal	1999	133
Comella	2001	343
Esteban	2006	114
Fossela	2003	1,218
Gatzmeier	2000	414
Gebbia	2003	278
Gridelli	2003	501
Johnson	2004	98
Katakami	2006	131
Laack	2004	214
Lilenbaum	2005	165
Manegold	2007	1,037
Martoni	2005	272
Ohe	2007	581
Pujol	2005	311
Rosell	2002	618
Sandler	2006	773
Scagliotti	2002	607
Schiller	2002	1,155
Smit	2003	458
Tan	2005	316
Thomas	2006	99
Wozniak	1998	415
Zatloukal	2003	176
Kelly	2001	408

29 essais

14,060 patients

Construction du Réseau de Preuves

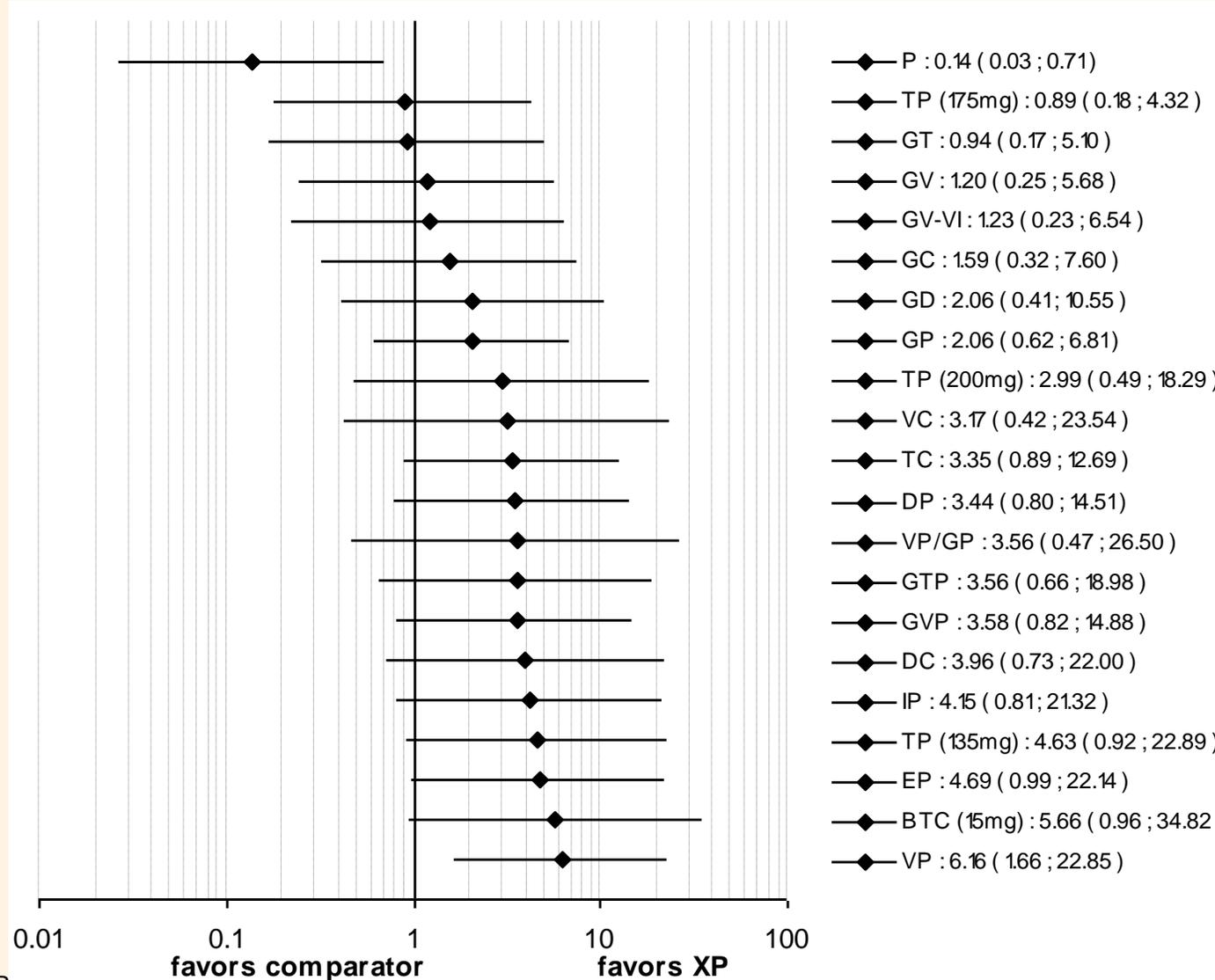


Indices Thérapeutiques Retenus

- **Efficacité des traitements:** (moyenne, écart-type, intervalle de crédibilité à 95%) :
 - Les probabilités absolues de succès de chaque ttx k par rapport à la valeur initiale du critère de jugement adopté sur l'ensemble des essais où ils ont été mis en oeuvre : [T] (i.e.le SMR).
 - L'efficacité relative des ttx k mesurée en log ORs $[d_k]$ par rapport à un comparateur pivot: «le numéraire » (i.e.l' ASMR).
 - les ORs des traitements les uns par rapport aux autres :
or $[,]$.
- **Classement des traitements :**
 - Probabilité pour chaque traitement k d'être le traitement le plus efficace par rapport à l'ensemble des traitements disponibles: best $[,]$ ou d'être plus efficace qu'un autre traitement: pbest_c $[,]$.

Mélanger les Preuves Directes et Indirectes pour Situer l'Innovation

Exemple: OR de neutropénie fébrile sévère grade 3-4 en première ligne métastatique du CBNPC
XP au dénominateur



29 Essais, 21 Traitements

B	bevacizumab
C	carboplatin
D	docetaxel
E	etoposide
G	gemcitabine
I	irinotecan
P	cisplatin
T	paclitaxel
V	vinorelbine
X	pemetrexed

Probabilité que les comparateurs présentent un rapport de risque de décès supérieur à 1 par rapport à XP

Traitement	P(HR>1) HR définit en occurrence de décès ; traitement expérimental [XP] au dénominateur
TC (Pac/Cb)	81%
TP_24 (Pac/Cis sur 24h)	80%
DP (Doc/Cis)	80%
GP (Gem/Cis)	71%
GC (Gem/Cb)	66%
...	...

Références Sur les Méthodes MCT's/MHB

****Ades AE, Welton N, Lu G. Introduction to mixed treatment comparisons. MRC Health Services Research Collaboration 2006**

Ades AE. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. *Stat Med* 2003;22:2995–3016

Ades AE, Claxton K, Sculpher M. Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. MRC Health Service Collaboration 2004

****Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997;50:683-91**

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;7:177-188

Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005 Jul;9(26):1-134.

Hasselblad V. Meta-analysis of multitreatment studies. *Med Decis Making* 1998;18:37–43

Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996;15:2733–49

Launois R, Payet S, Francesconi C, Riou-França L, Boissier MC « Budget impact of rituximab after failure of one or more TNF α inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis in France ». *Joint Bone Spine* 2008, Vol 75 : 688-695.

****Launois R., Payet S., Riou-França L., Le Lay K., Francesconi C., Devaux M., Quémener A., Lootvoet E. « L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération » Journal d'Économie Médicale 2006, Vol. 24, n° 5 : 213-228**

**** Lu G, Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons » *Statistic in Medecine* 2004; 23 : 3105-3124**

Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313–24

***McCarron E, Pullenayegum E, Thabane L, Goeree R, Tarride JE, The importance of adjusting for potential confounders in Bayesian hierarchical models synthesising evidence from randomised and non-randomised studies : an application comparing treatments for abdominal aortic aneurysms, *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10:64**

**** Prevost TC, Abrams KR, Jones DR, Hierarchical models in generalized synthesis of evidence : an example based on studies of breast cancer screening, *Statistics in Medecine* 2000;19:3359-3376**

****Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement *Ann Intern Med* August 18, 2009 151:264-269**

***Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS: The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995, 123:A12-3.**

****Song F., Loke Y., Walsh T., & al “ Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating health care interventions: survey of published systematic reviews”*BMJ* 2009;338 :338 1147**

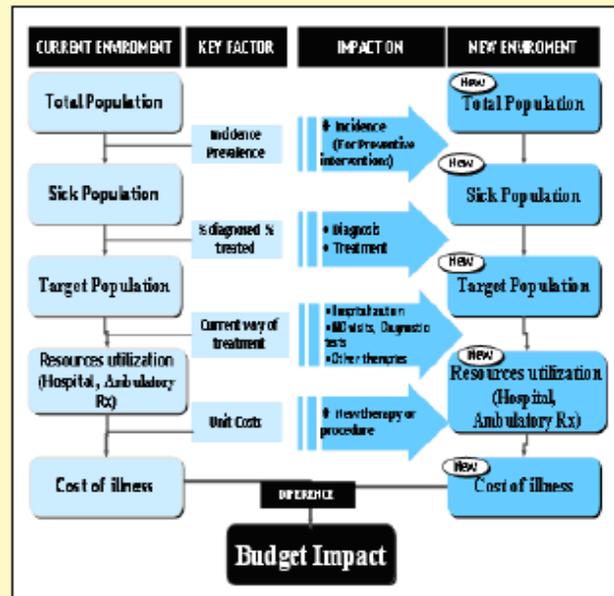
Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002 ;21 :1559-73

Pour le CEPS: les Bases de Données Médico Administratives



Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis

Task Force lead by Jo Mauskopf / Sean Sullivan / Dan Mullins



RECOMMENDATIONS FOR INPUTS AND DATA SOURCES

Six key elements requiring inputs for BIA framework:

- Size and characteristics of affected population
- Current intervention mix without the new intervention
- Costs of current intervention mix
- New intervention mix with the new intervention
- Cost of the new intervention mix
- Use and cost of health condition and treatment-related health care services

Les outils du SNIIR-AM

Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

Un accès organisé par grands domaines :

- **Architecture :**



Datamarts

- **Les outils :**

Outils requêteurs (SPSS, SQL+, SAS), mais aussi analyses statistiques complexes (*multidimensionnel, datamining*)

Données Anonymes et Agrégées

les datamarts du SNIIR-AM

■ Contenu

Le Datamart « offre de soins », inclut par exemple...

- *Tableaux de démographie, d'activité et d'honoraires des professionnels de santé libéraux*
- *Tableaux de bord du codage de la pharmacie,*
- *Tableaux de bord sur le codage de la biologie,*
- *Bases de données individuelles par professionnel (en cours de mise en production)*

■ Les accès autorisés à ce jour

- *Organismes d'assurance maladie*
- *Etat et services déconcentrés (Ministères, DRESS, ARH)*
- *Les agences ou équivalents (InVS, AFSSAPS, HAS, HCAM, INCA)*
- *Les professionnels de santé et les URML*
- *Certains organismes de recherche (INSERM, IRDES, CNRS, CETAF)*

Source Philippe Ricordeau

Données Anonymes et Individuelles

l'entrepôt du SNIIR-AM

■ Composantes

- *L'entrepôt inter-Régimes*
- *L'entrepôt national Régime général (ERASME national)*
- *L'échantillon de bénéficiaires au 1/100 : (500 000 personnes; actuellement uniquement Régime général; à terme échantillon inter-Régimes); depuis 2003 (échantillon pérenne)*

■ Contenu

- *Données de remboursement*
- *Codes CIM 10 pour les patients en ALD et en invalidité*
- *Chaînage avec PMSI (RSA)*
- *Codages médicament, biologie, actes (CCAM), dispositifs*
- *Anonymes (patients)*
- *Nominatives (professionnels de santé et établissements)*

■ Les accès autorisés à ce jour

- *L'entrepôt inter-Régimes : pas d'accès CNAMTS en routine*
- *L'entrepôt national Régime général (ERASME national) : accès CNAMTS en routine (demande CNIL pour l'Etat, les agences, les chercheurs)*
- *L'échantillon au 1/100 : accès autorisé y compris pour l'Etat, les agences, les chercheurs*

Source Philippe Ricordeau

Données Nominatives Individuelles

ERASME Régional

- *Réparties dans les entrepôts régionaux,*
- *Identifiant en clair du bénéficiaire*
- *Données du seul Régime général (hors sections locales mutualistes comme la MGEN, les fonctionnaires, etc)*
- *Pas de chaînage PMSI,*
- *Pas de chaînage en routine avec les ALD,*
- *Historique de 24 mois glissants*
- *Accès réservé aux **utilisateurs de l'assurance maladie***

Source Philippe Ricordeau

Les Apports de la Base SNIIR-AM

- **Les Données sont :**

- *Quasi exhaustives* sur tous les Régimes de l'Assurance Maladie en médecine de ville et hospitalisation ; effectifs immenses
- *Individuelles et anonymisées* par bénéficiaires
- *Médicalisées* et codées de manière structurée:
 - ALD et PMSI Codés en CIM10,
 - Les actes, les médicaments, les produits codés selon les nomenclatures CCAM, CIP, LPP

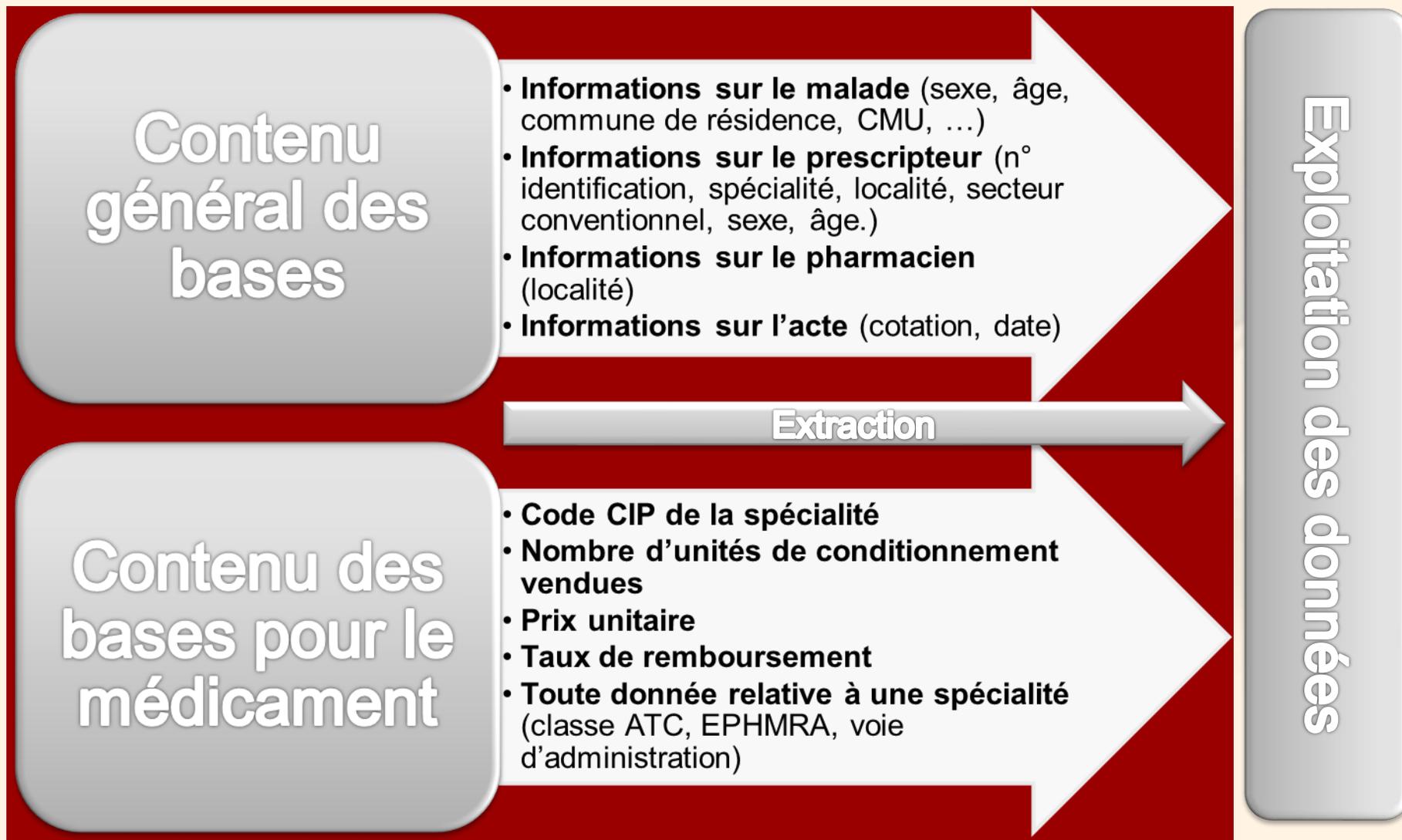
- **Elles permettent :**

- *De chaîner les données de remboursement* : avis CNIL favorable pour chaînage médecine de ville et hospitalisation → Suivi des parcours de soins des malades et connaissance des coûts
- *Ex* : Enquête expérimentale sur le coût du cancer en Bourgogne - Ecole des Mines de Paris, Toute enquête post- AMM , Parcours du patient avant, après un événement médical : acte/médicament.
- *De constituer des échantillons* sans avoir à retourner aux personnes → Cohorte de longue durée paramétrables sur différents thèmes

Quelle Procédure Pour les Industriels?

- **Pour les données agrégées** : Avis du COPIIR (Comité de pilotage Inter régimes) qui décide
 - Extraction par les services
 - Accès temporaire limité

- **Pour les données individuelles** : Demande d'accord
 - Relève de l'IDS (Institut des Données de Santé), au titre du chapitre X de loi du 6 janvier 1978, L'IDS définit son propre dossier type d'avis pour les demandes d'accès.
 - Le comité technique de l'IDS a déjà retenu les critères suivants : La charge de travail liée à l'accès aux données du SNIIRAM côté CNAMTS (extraction....). La méthodologie, la qualité technique et scientifique de l'étude, le respect d'une charte de déontologie



SNIIR-AM : Les Exploitations Possibles

- **Suivi des consommations de certains médicaments :**
 - Prévalence
 - Incidence
- **Vérification de bon usage en conditions réelles d'emploi :**
 - Respect de l'AMM
 - Adaptation des prises en charge aux recommandations
 - Respect de la réglementation
- **Décompte des switch d'un médicament par un autre**
- **Identification les pratiques dangereuses**
- **Repérage des pratiques inutiles et des doubles emplois**
- **Suivi de pathologies traceuses :**
 - Connaissances de l'évolution des effectifs de patients traités
 - Connaissance des coûts pour l'assurance maladie
 - Parcours de soins des malades
- **Articulation avec des enquêtes de terrain**

Analyse Coût Efficacité vs Impact Budgétaire

Budgétaire

Coût-efficacité	Impact budgétaire
C vs N	$(O + C) \text{ vs } (O + C + N)$

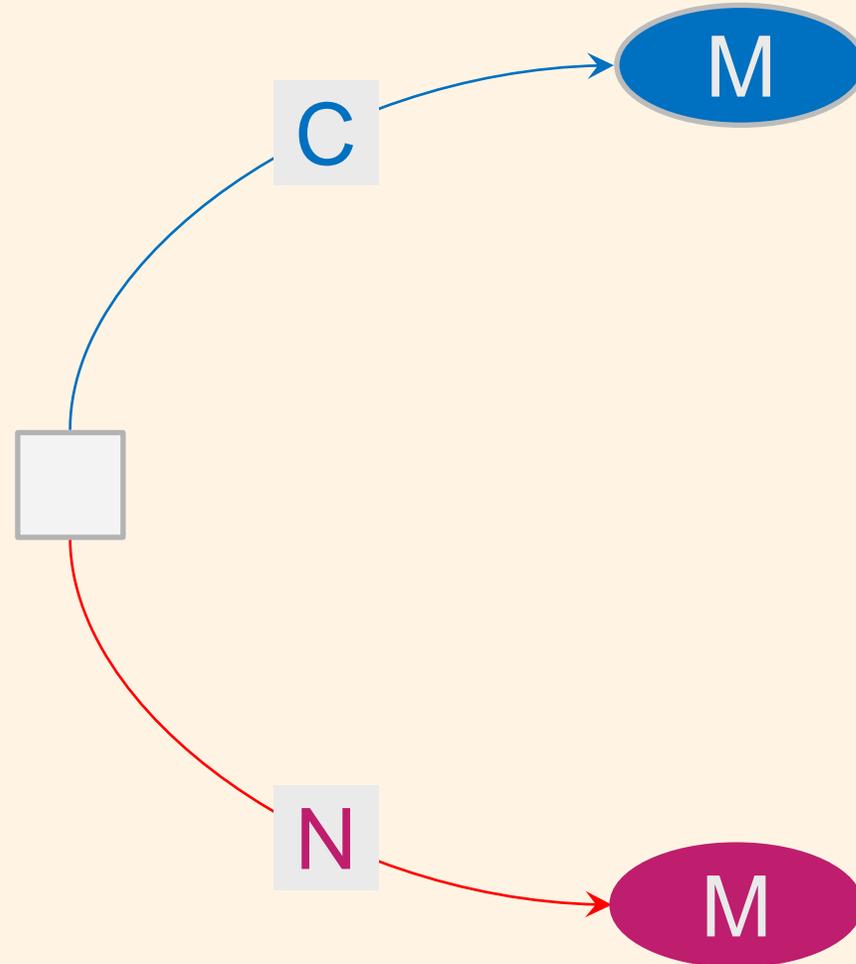
Adapté de Ethgen. Cohort, Multi-cohort or Population Model? Why, When and How? ISPOR 2011

Des Approches Radicalement Différentes

	AIB- Risque sharing	Analyse coût efficacité
Perpectives	Acheteur	Assurances/Société
Rationnel	Risque financier	ICER < λ
Épidémiologie	Prévalence	Incidence
Modélisation	Multi cohorte fermée/ouverte	Cohorte simple
Fenêtre temporelle	Court terme	Vie entière
Dynamique populationnelle	Rôle clé (volume)	Variable omise
Dynamique du marché	Substitution /addition	Variable omise
Dynamique maladie	RCT, BDMA	RCT, BDMA
Etats de santé	NON	QALYs
Coût	Prix*volume*RSA	Direct indirect
Actualisation	NON	4%

Ratio Différentiel Coût-Efficacité

$$\text{RDCE} = \frac{C_N - C_C}{E_N - E_C}$$



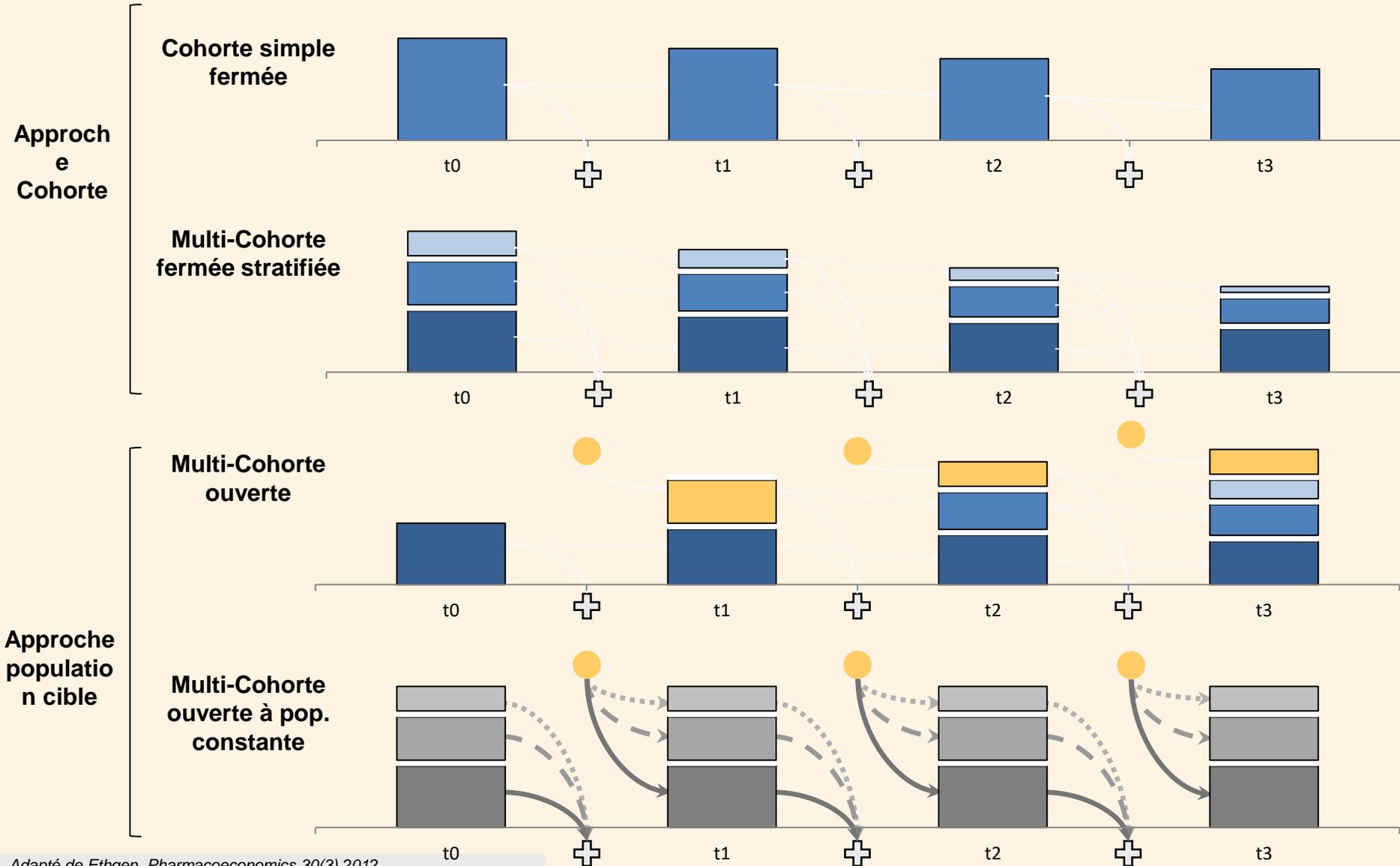
Adapté de Ethgen. Cohort, Multi-cohort or Population Model? Why, When and How?
ISPOR 2011

Choix du Type de Modèle Economique

- Arbre de décision
- Modèle de simulations
 - Microsimulation de Monte Carlo[‡] sans effet externe
 - Modélisation à événements discrets sans effet externe
 - Modèles dynamiques avec effets externes (herd effect)
- Modèle de Markov
 - À cohorte simple et fermée : analyse coût-efficacité
 - Multi-cohorte ouvert : Impact budgétaire

[‡] Monte Carlo d'ordre 1

Cohorte Simple vs Multicohorte



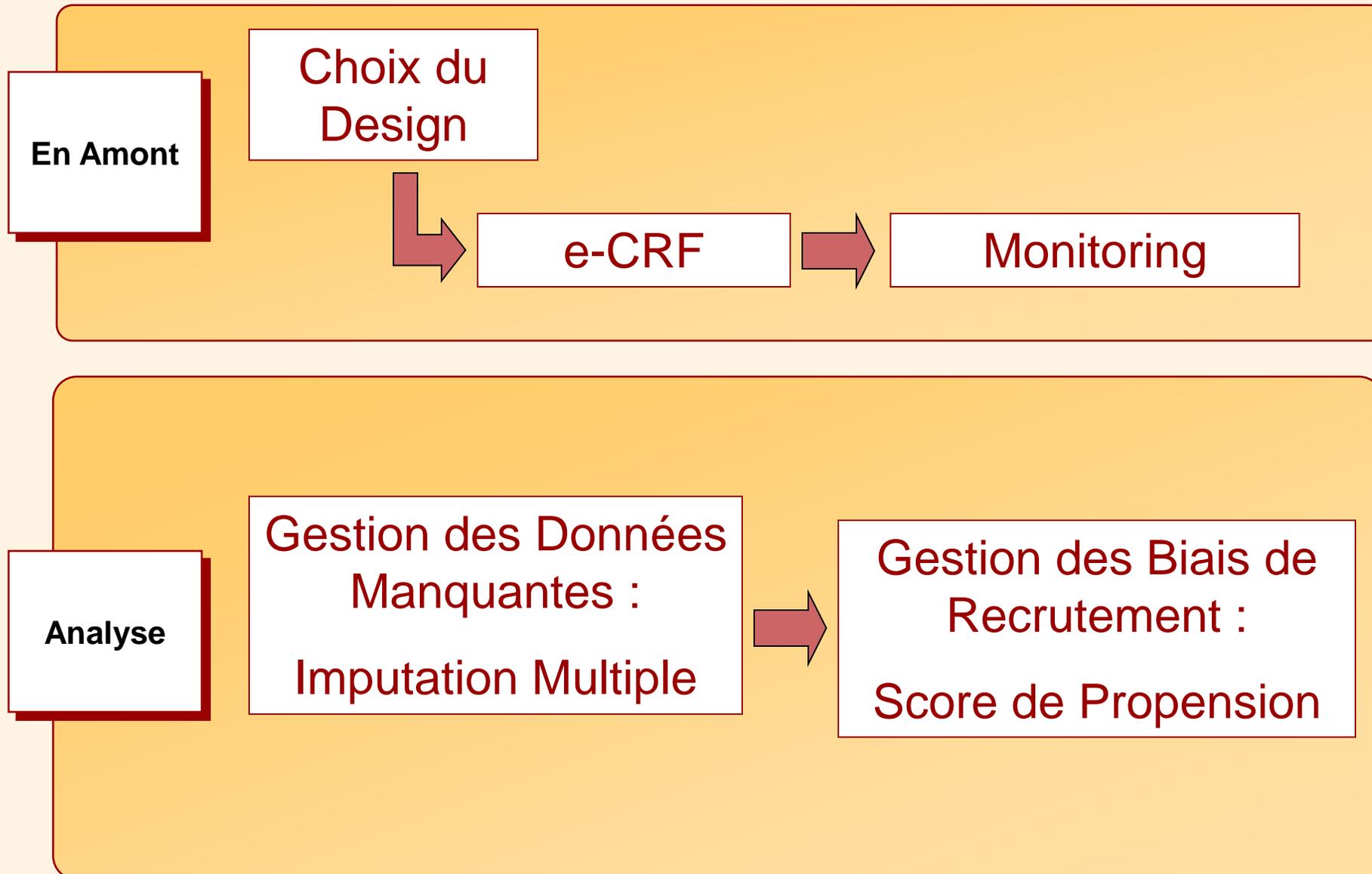
Sélection Bibliographique

- ++ Annemans L. Budget impact analysis. *Pharmaco-economics : from theory to practice* 2009.
- CES. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Paris: Collège des économistes de la santé; 2008.
- CES. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé - Recommandations méthodologiques. Paris: Collège des économistes de la santé; 2003.
- Cohen JP, Stolk E, Niezen M. Role of budget impact in drug reimbursement decisions. *J Health Polit Policy Law*. Apr 2008;33(2):225-247.
- ++ **HIQA. Guidelines for the Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority; 2010.**
- HAS (Haute Autorité de Santé). Polyarthrite Rhumatoïde : Synthèse des recommandations. Recommandations professionnelles, septembre 2007
- Huang E, Esraïlian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. Oct 15 2007;26(8):1147-1161.
- ++ **Launois R., Avouac B., Berenbaum F., Blin O., Bru I., Fautrel B., Joubert J.-M., Sibilia J., Combe B., Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment bayesian meta-analysis, The Journal of Rheumatology, 2011 May;38(5):835-45**
- ++ **Launois R, Payet S, Saldenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. Dec 2008;75(6):688-695.**
- ++ Launois R, Payet S, Riou Franca L, et al. L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération. *Journal d'Économie Médicale*. 2006;24(5).
- Launois R, Payet S. Évaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récives. *Neuropsychy news*. 2003;2(5):209-221.
- ++ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. Oct 30 2004;23(20):3105-3124.
- Maravic M « Economic impact of rheumatoid arthritis (RA) biotherapies in France » *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2010;77(6):546-51.
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. Sep-Oct 2007;10(5):336-347.
- Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. Feb 2005;5(1):65-79.
- Mauskopf J. Meeting the NICE requirements: a Markov model approach. *Value Health*. Jul-Aug 2000;3(4):287-293.
- ++ **Mauskopf J. Prevalence-based economic evaluation. Value Health. Nov 1998;1(4):251-259.**
- NICE. Developing costing tools - Methods guide. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
- Niezen MG, de Bont A, Busschbach JJ, Cohen JP, Stolk EA. Finding legitimacy for the role of budget impact in drug reimbursement decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. Jan 2009;25(1):49-55.
- ++ **Orlewska E, Gulacsi L. Budget-impact analyses: a critical review of published studies. Pharmacoeconomics. 2009;27(10):807-827.**
- Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health*. Jan-Feb 2004;7(1):1-10.
- Shaya T, Mullins CD, Wong WC. Clinical, Epidemiological, and Economic Dimensions of Formulary Decision Making: PART 2 of 2. *ISPOR connections*. 2003;9(1):1.
- Shaya T, Mullins CD, Wong WC. Clinical, Epidemiological, and Economic Dimensions of Formulary Decision Making: PART I of 2. *ISPOR connections*. 2002;8(5):1.

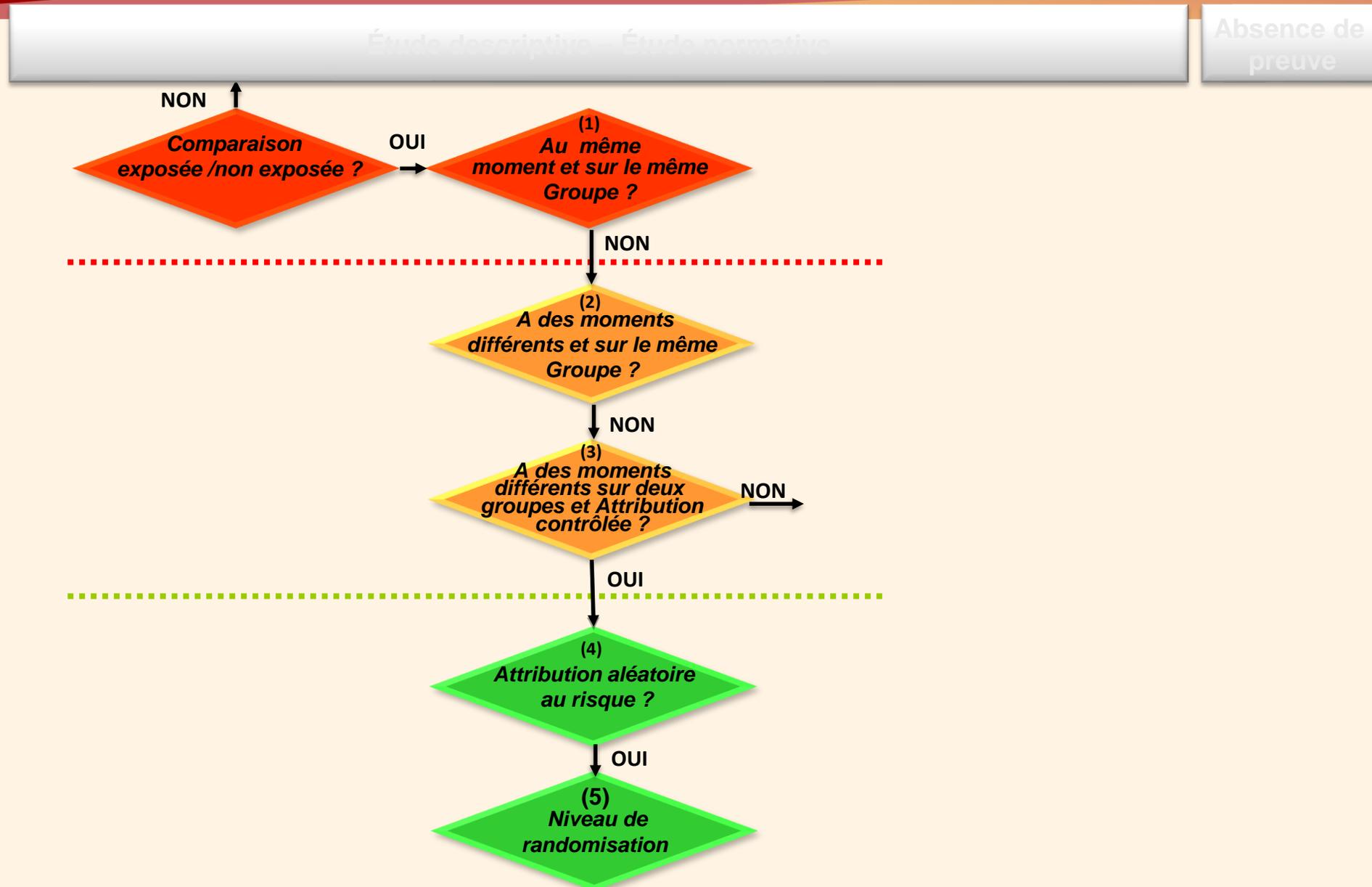
Pour la Réévaluation : Effectivité et Efficience Comparative dans la Vraie Vie



Études Observationnelles Prospectives

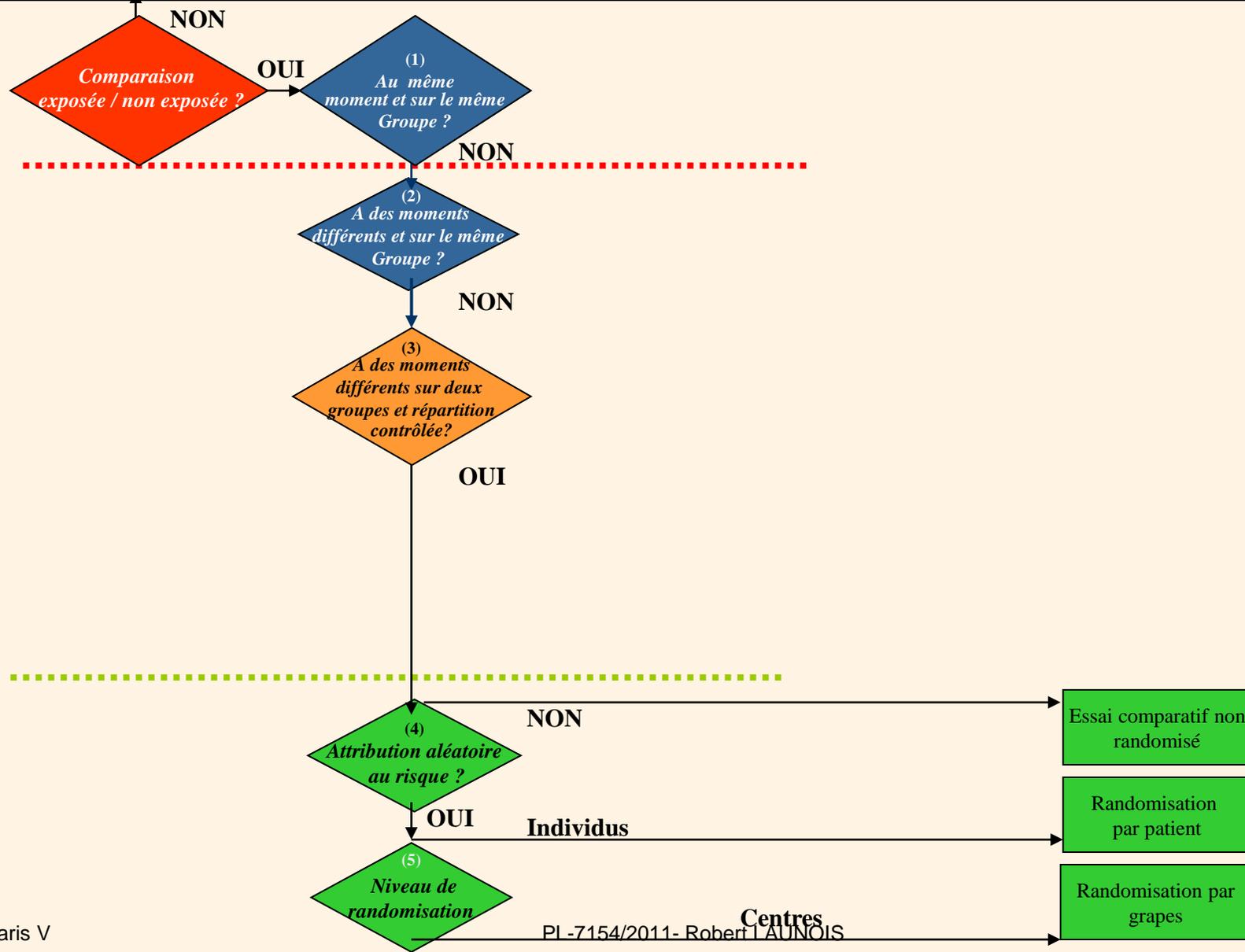


Le Choix d'un Design: Les Bonnes Questions



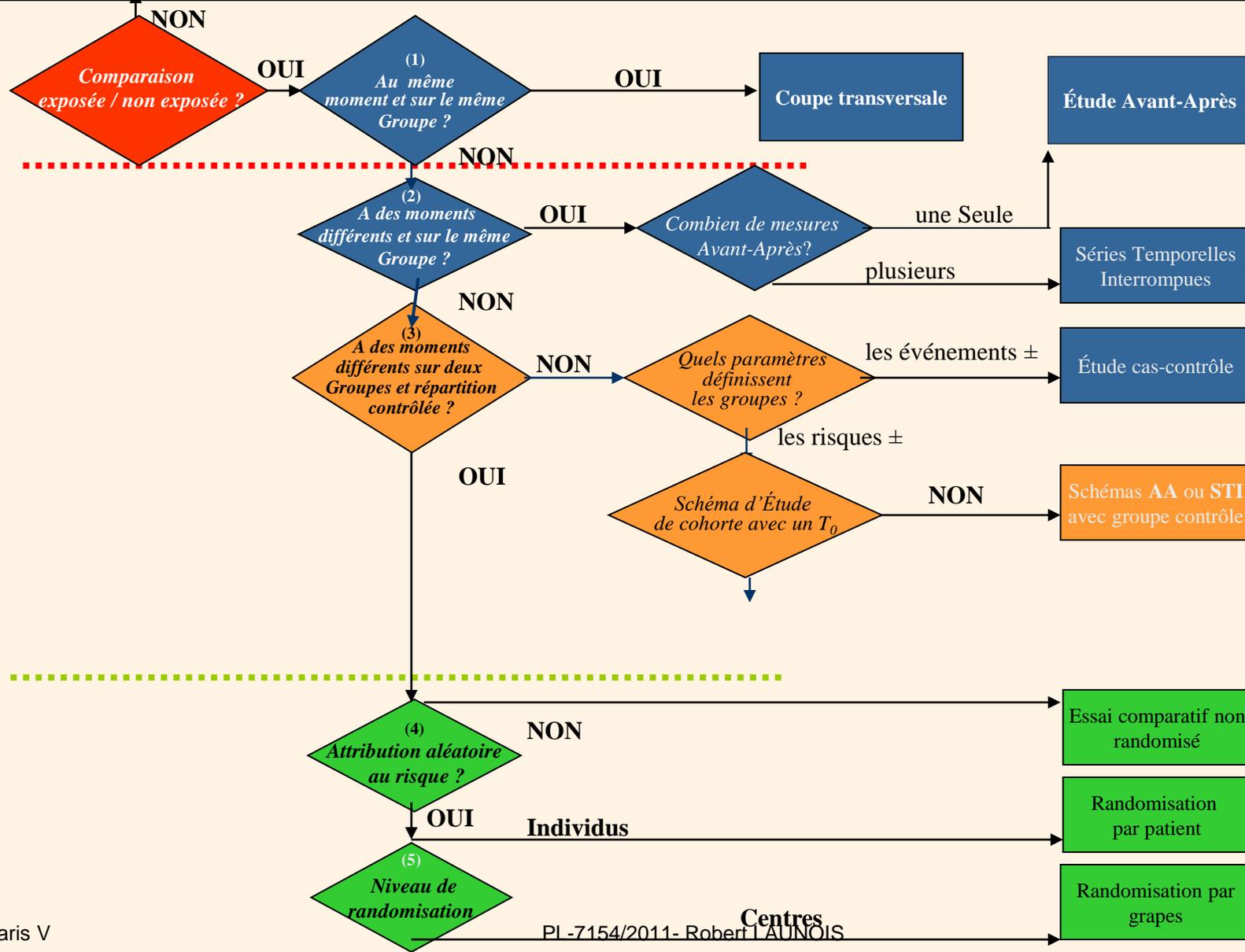
Algorithme de Classification des Etudes

Étude descriptive–Étude normative



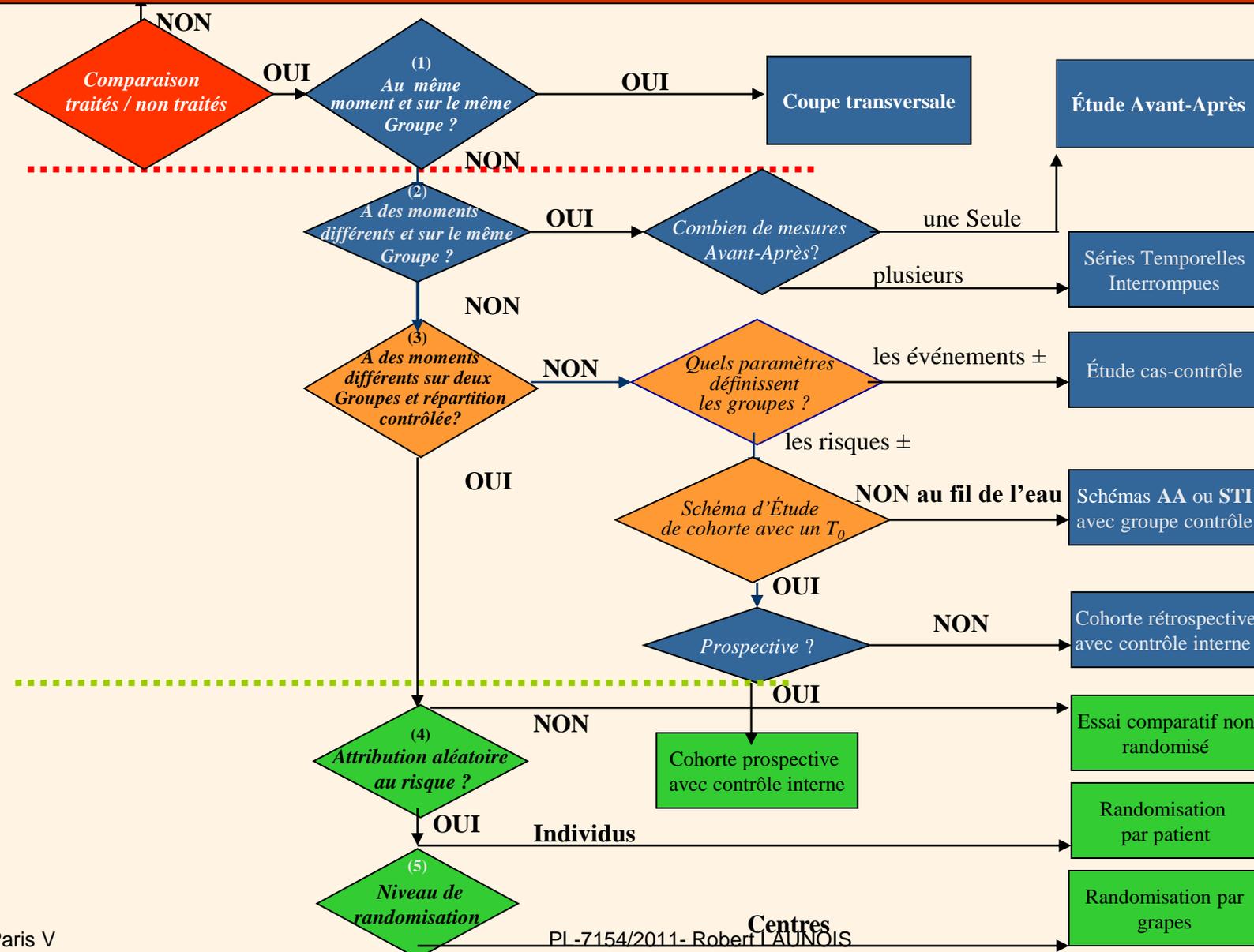
Algorithme de Classification des Etudes

Étude descriptive–Étude normative

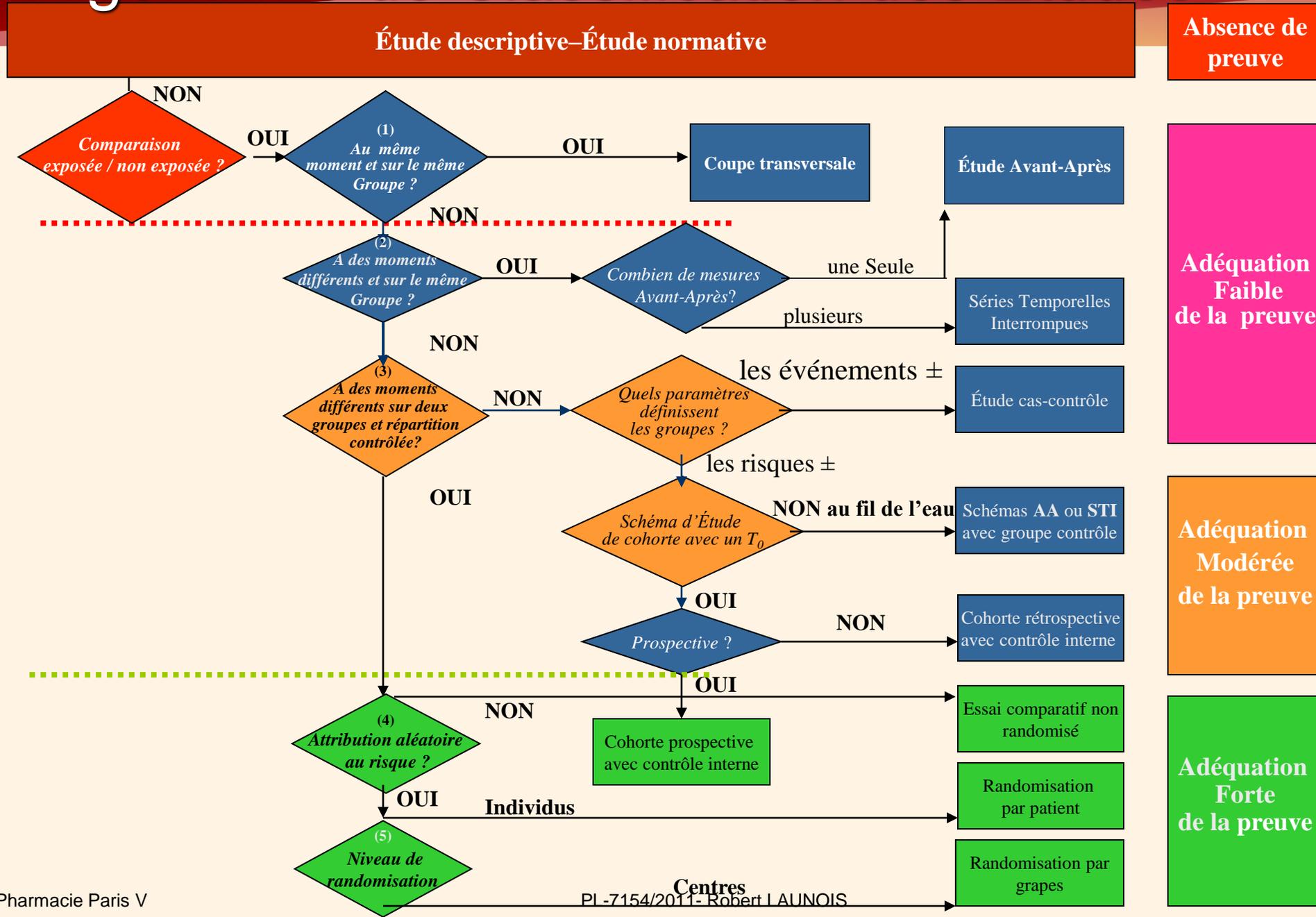


Algorithme de Classification des Etudes

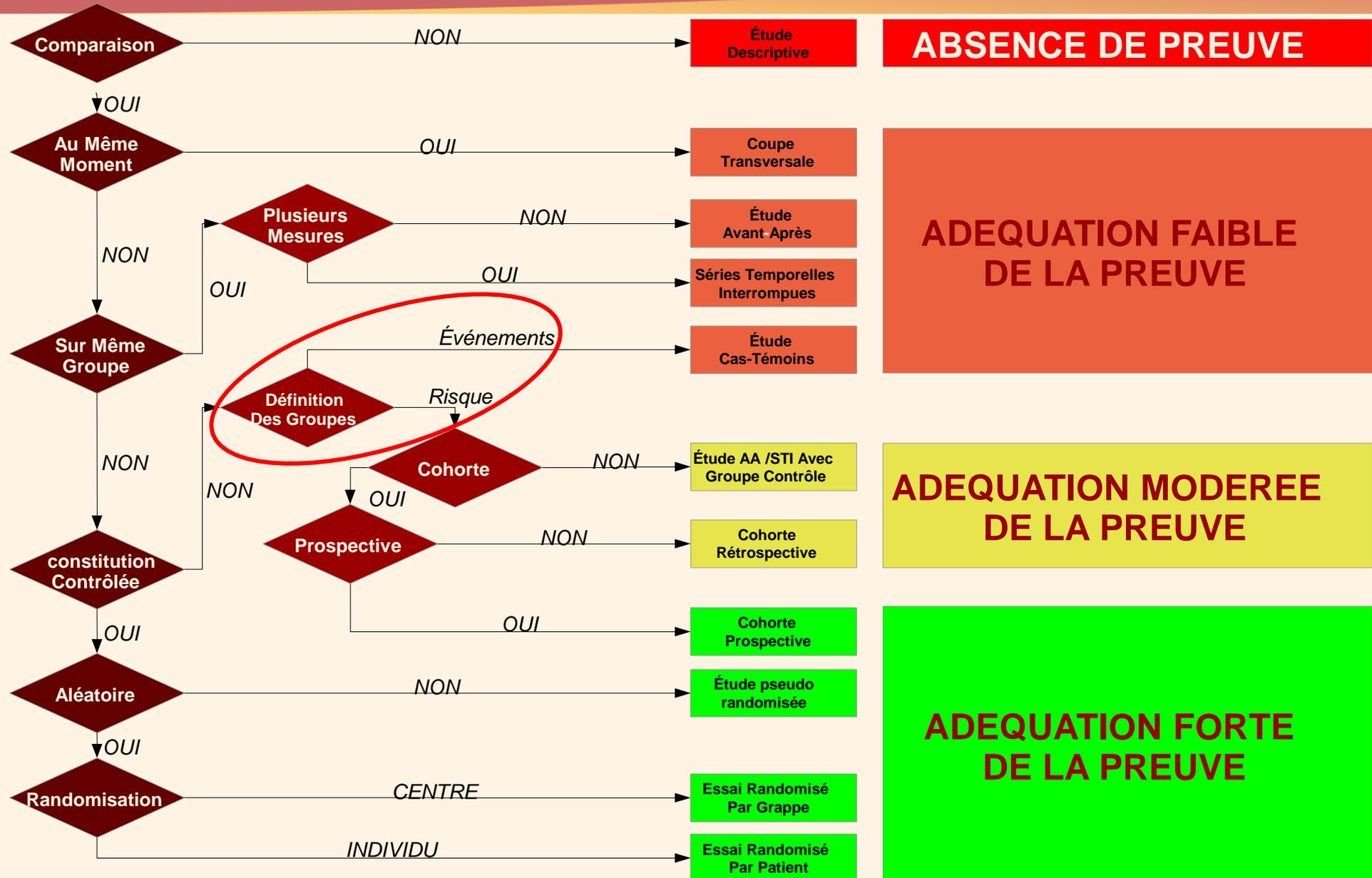
Étude descriptive–Étude normative



Algorithme de Classification des Etudes



Schémas d'Étude



Recueil Online

www.rees-research.com

- **Outil interactif** permettant de colliger de façon décentralisée des informations médicales et économiques,
- Avec des « **contrôles** » sur un certain nombre de champs, immédiats lors de l'enregistrement des interfaces, et différés au fur et à mesure du remplissage de la base de données,
- **Sécurisé** : authentification de l'utilisateur, accès restreint à ses dossiers patients, données indirectement nominatives.

Recueil Online

CRFonLINE 5.5.40.5

CLINSIGHT

CONNECT...

Study :

Type : Investigator

Login :

Password :

[Forgot password?](#)

[SSL certificate](#)

© 2005 Clinsight All rights reserved.

Connect

L'Étude TEEP

Etude ouverte, multicentrique, contrôlée, non randomisée, d'évaluation du traitement endoscopique de l'emphysème pulmonaire (TEEP) en pratique pneumologique courante



REES France
25, rue d'Assas - 75006 Paris, France
Tél: +33(0)1 44 26 16 50 - Fax: +33(0)1 44 26 16 52



**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**



TEEP
traitement endoscopique
de l'emphysème pulmonaire



Welcome

LIONEL FRANCA - FRANCALIO
Role: Investigator
Last connection: 30/07/2008 12:55
IP address: 82.123.146.107
Password expires in: 30 days
Study REES0001 - TEEP - STIC Emphysème -
LIONEL FRANCA



Email



Personal Directory



User Details



HELP



Log off



News



Study Documents



Contact



Patients Overview



Inclusion curve



0 Pending Query



0 comment



Contact technical support

L'Étude TEEP

Patient 99002 -
Section Sélection - Page Examen Clinique

Pensez à valider vos réponses en tapant sur la touche « Entrée » de votre clavier.

Identifiant patient 99002DUPJE

Au vu des données saisies à la page précédente, ce patient reste éligible.

Examen clinique

Examen le jour de la visite

Si non : Date de l'examen (JJ/MM/AAAA)

Poids kg

Taille cm

Indice de masse corporelle (BMI) 29.33 kg/m²

Le patient reste éligible.

Pression artérielle Systolique mmHg
Diastolique mmHg

Pouls bpm

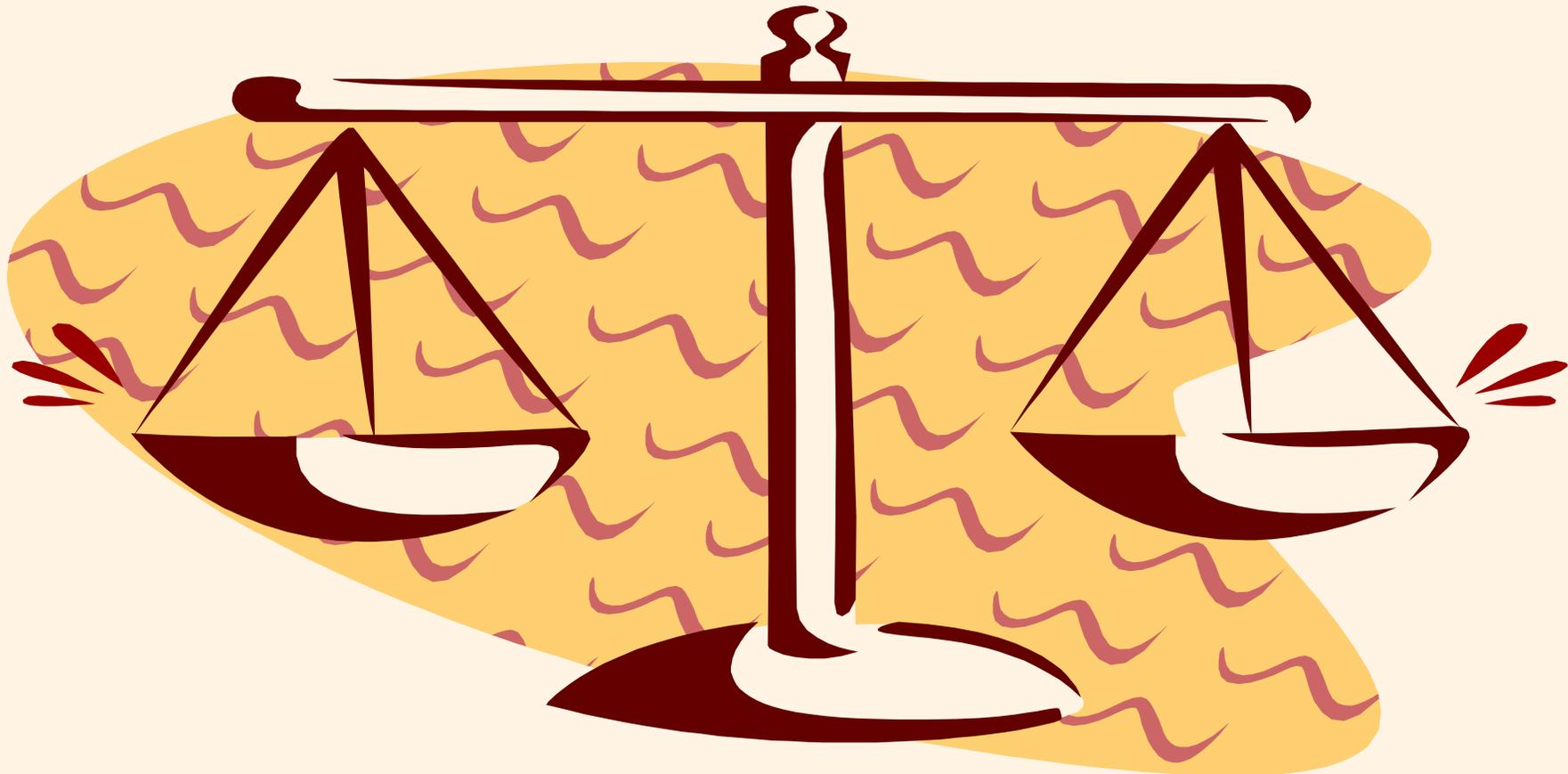
Fréquence respiratoire /min

Température °C

LIONEL FRANCA
CRF
Visites
Section
Sélection
Page
3 - Examen Clinique

Save the page
Print CRF
Field format
Run pre-tests
History

**Dans Tous Les Cas, Un Impératif
Travailler Sur Des Populations
Comparables**



L'Imputabilité Individuelle : un Idéal Inaccessible

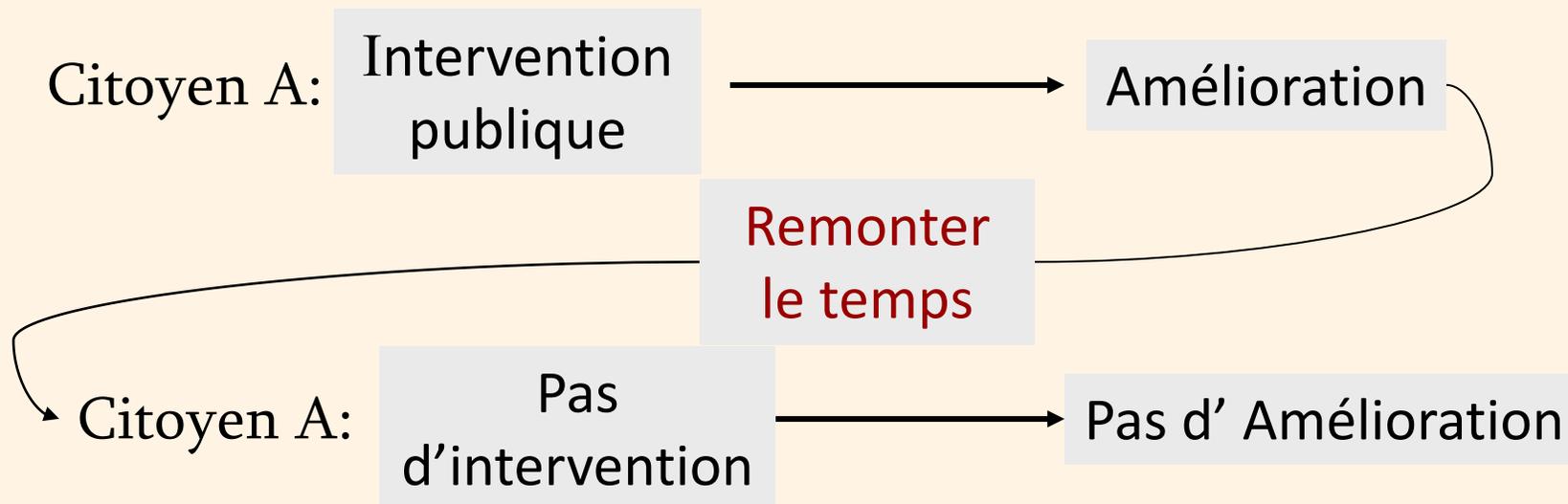
- **Objectif** : évaluer pour chaque individu i , le lien de cause à effet
 - Entre l'intervention T_i (**programme**, traitement) et,
 - Le résultat Y_i (indice thérapeutique d'efficacité)
- **l'effet causal** (ΔE_i) du traitement sur le résultat pour **un** bénéficiaire du programme doté est égale à

$$\Delta E_i = (Y_{i1} | X_i, T_i = 1) - (Y_{i0} | X_i, T_i = 0)$$

- Y_{i1} correspond au bénéfice que le sujet i a retiré de la mise en place du programme, ce que l'on indique par la variable $T=1$: $(Y_{i1} | X_i, T_i = 1)$
 - Y_{i0} correspond au résultat qui aurait été obtenu si le programme n'avait pas été mis en oeuvre, ce que l'on indique par la variable $T=0$: $(Y_{i0} | X_i, T_i = 0)$
 - X_i symbolise les caractéristiques observables des bénéficiaires
- Y_{i0} **est dit contrefactuel** parce que hypothétique. L'estimation de l'effet causal individuel est impossible : un seul des deux résultats potentiels est observé

le même sujet, ne peut pas au même instant, être bénéficiaire et non bénéficiaire d'un traitement ou d'une politique publique

Principe du Raisonnement *Contrefactuel*



Effet Causal Moyen Populationnel

- Une situation contrefactuelle ne peut être estimée qu'en calculant la différence ΔE^{TT} entre le niveau de santé moyen $E(Y_{i1})$ des participants ($T=1$) et celui $E(Y_{i0})$ des non participants au programme ($T=0$)

$$\Delta E^{TT} = E(Y_{i1} | X_i, T_i = 1) - E(Y_{i0} | X_i, T_i = 0)$$

Avec le retrait et l'ajout de $(.)$, il vient

$$\Delta E^{TT} = E(Y_{i1} | X_i, T_i = 1) - E(Y_{i0} | X_i, T_i = 1) + E(Y_{i0} | X_i, T_i = 1) - E(Y_{i0} | X_i, T_i = 0)$$
$$\Delta E^{TT} = \underbrace{E(Y_{i1} | X_i, T_i = 1) - E(Y_{i0} | X_i, T_i = 1)}_{\Delta^{TT}} - \underbrace{E(Y_{i0} | X_i, T_i = 1) - E(Y_{i0} | X_i, T_i = 0)}_{B^{TT}}$$

- Cette différence (ΔE^{TT}) entre participants et non participants a deux explications
 - **l'effet spécifique du programme** ou du traitement : (Δ^{TT})
 - **l'effet population (B^{TT}) qui résulte des différences préexistantes entre les niveaux de santé initiaux (Y_{i0}) de ceux qui ont participé à l'expérimentation ($T=1$), et de ceux qui n'y ont pas participé ($T=0$), Les deux populations ne sont pas identiques : (B^{TT}) mesure le biais de sélection**
- Ceux qui oublient le biais de sélection, attribuent à tort, l'intégralité de l'effet total (ΔE^{TT}) à la politique mise en œuvre (Δ^{TT}) alors qu'une partie ne lui est aucunement imputable. Si on oublie de soustraire le biais de sélection (B^{TT}), on surestime « la quantité d'effet »

Quantité d'Effet vs Association

- Les populations des groupes ainsi constitués sont elles comparables ?
- OUI par randomisation → Quantité d'effet mesurée par La réduction des risques absolus (RRA), La réduction risques relatifs (RRR), odds ratio (OR) etc...
- NON si le groupe de test et le groupe de contrôle ne sont pas au départ des substituts parfaits. **La situation moyenne des individus qui ont reçu le traitement n'aurait pas été la même en l'absence de traitement que celle des individus n'ayant pas reçu le traitement → association**

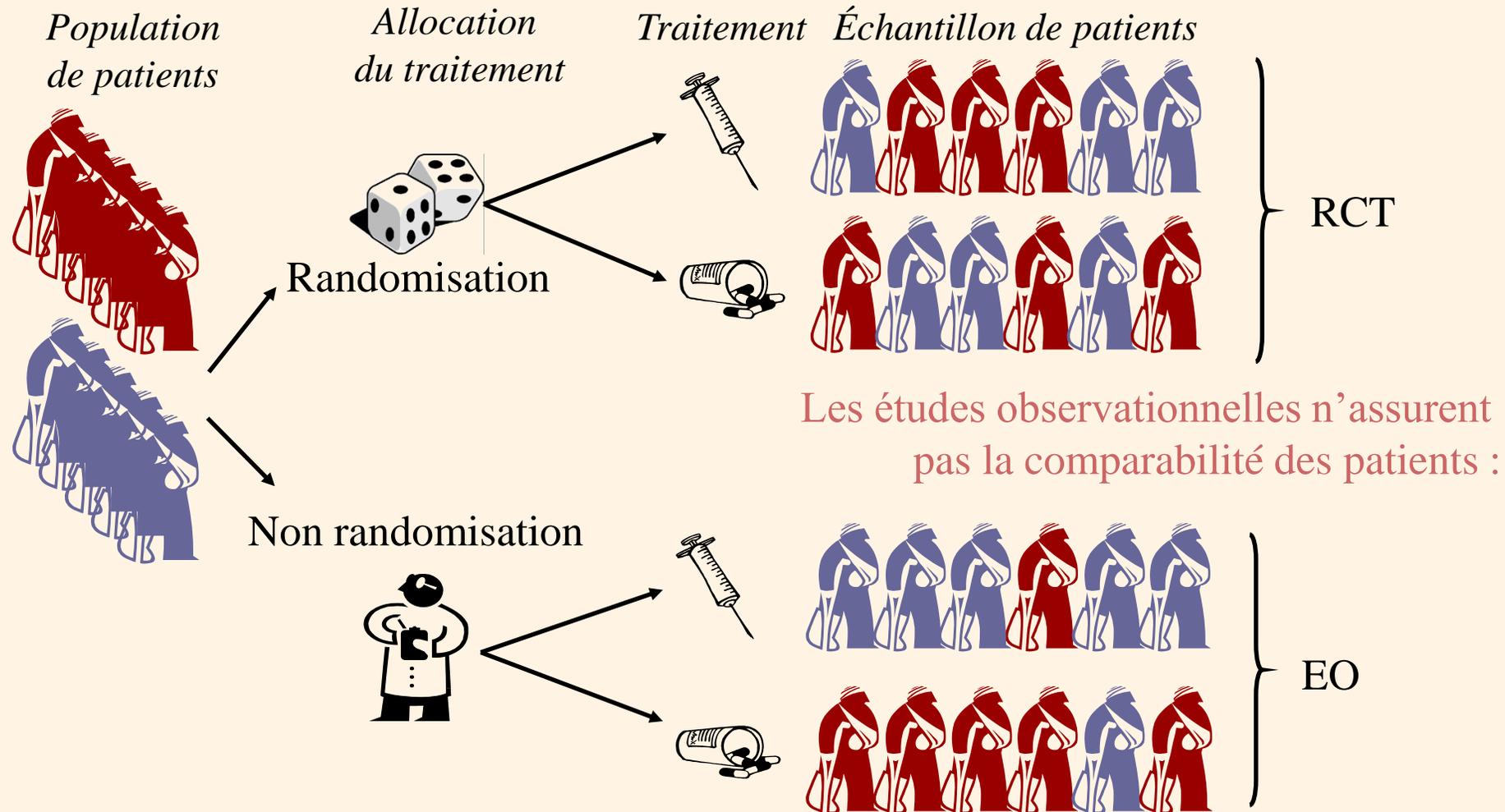
Force des Evaluations Expérimentales

- 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.

Evaluations Non expérimentales, Biais et Facteurs de confusion

- 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* (facteur tiers et facteur d'exposition) qui biaise l'interprétation des résultats de l'étude parce que *l'association simultanée du facteur tiers*
 - avec l'exposition (i.e le programme, le traitement)
 - et avec la survenue de l'événementfait croire faussement que le facteur d'exposition est le fait générateur de la survenue de l'événement. Ex cheveux gris /infarctus /age

Le Biais de Recrutement

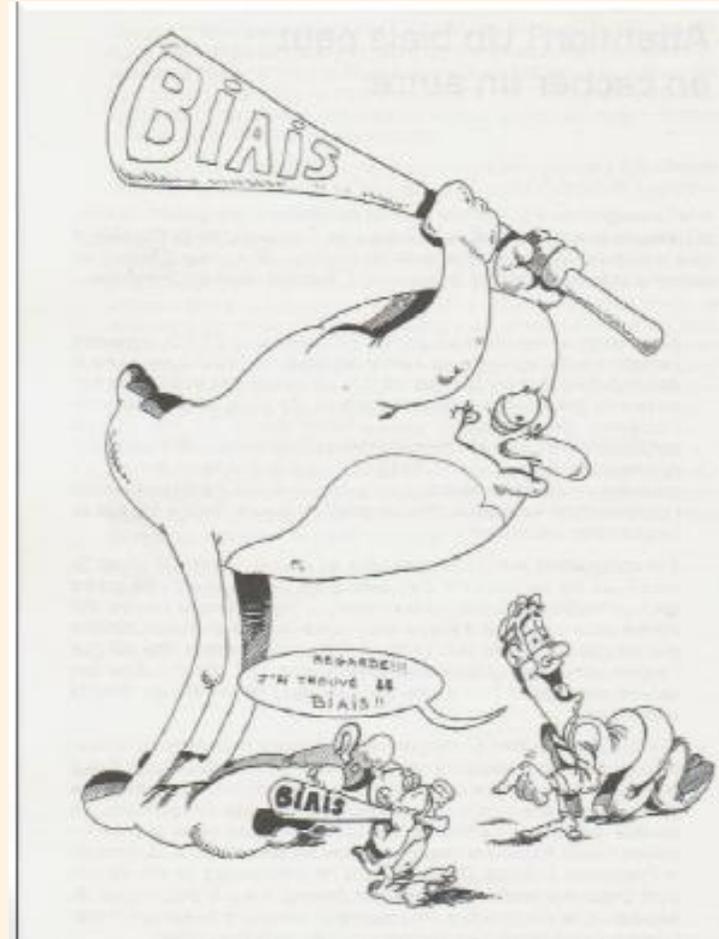


Biais de recrutement : les patients sont sélectionnés selon certaines caractéristiques corrélées à leur devenir.

Le Biais d'Indication

- Les différences observées dans la survenue des événements peuvent ne pas être liées au choix thérapeutique mais aux raisons pour lesquelles ce choix a été fait
 - Les traitements ne sont pas prescrits au hasard
 - l'indication du médecin est posée en raison des caractéristiques **observables** cliniques, fonctionnelles ou comportementales des patients. Or ces paramètres sont autant de facteurs pronostics de l'évolutivité de la maladie
 - l'indication est sélectionnée par le médecin sur la base de facteurs de risque subtils (par ex le désir d'apporter une réponse à une souffrance psychologique ou sociale) qui sont autant de facteurs parasites **inobservables**
- Biais d'indication: il convient de **distinguer et d'isoler l'effet des caractéristiques observables ou inobservables des sujets de l'effet du traitement sur le critère de jugement**

La Chasse aux Biais



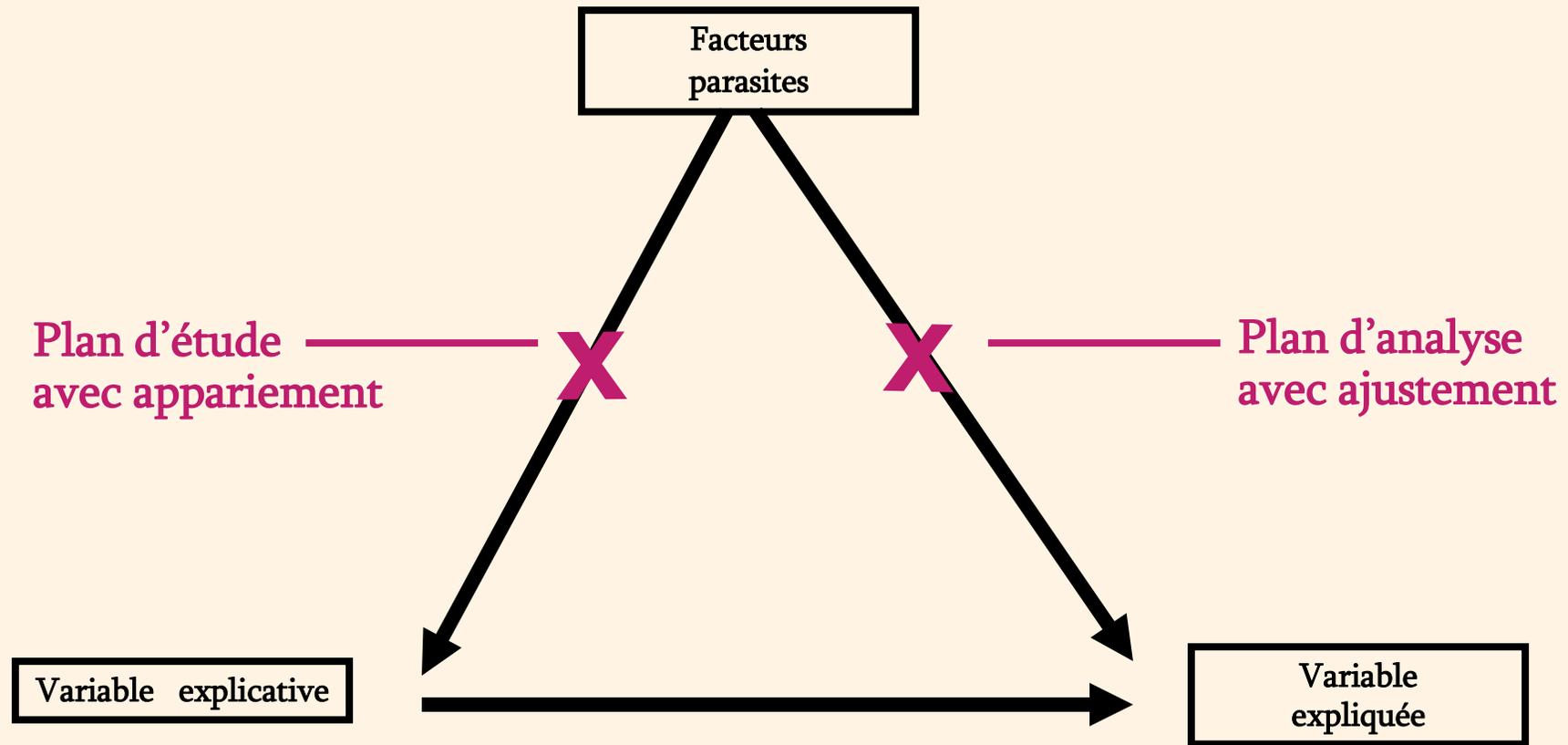
Un Impératif : Travailler sur des Populations Comparables

- 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 à 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.

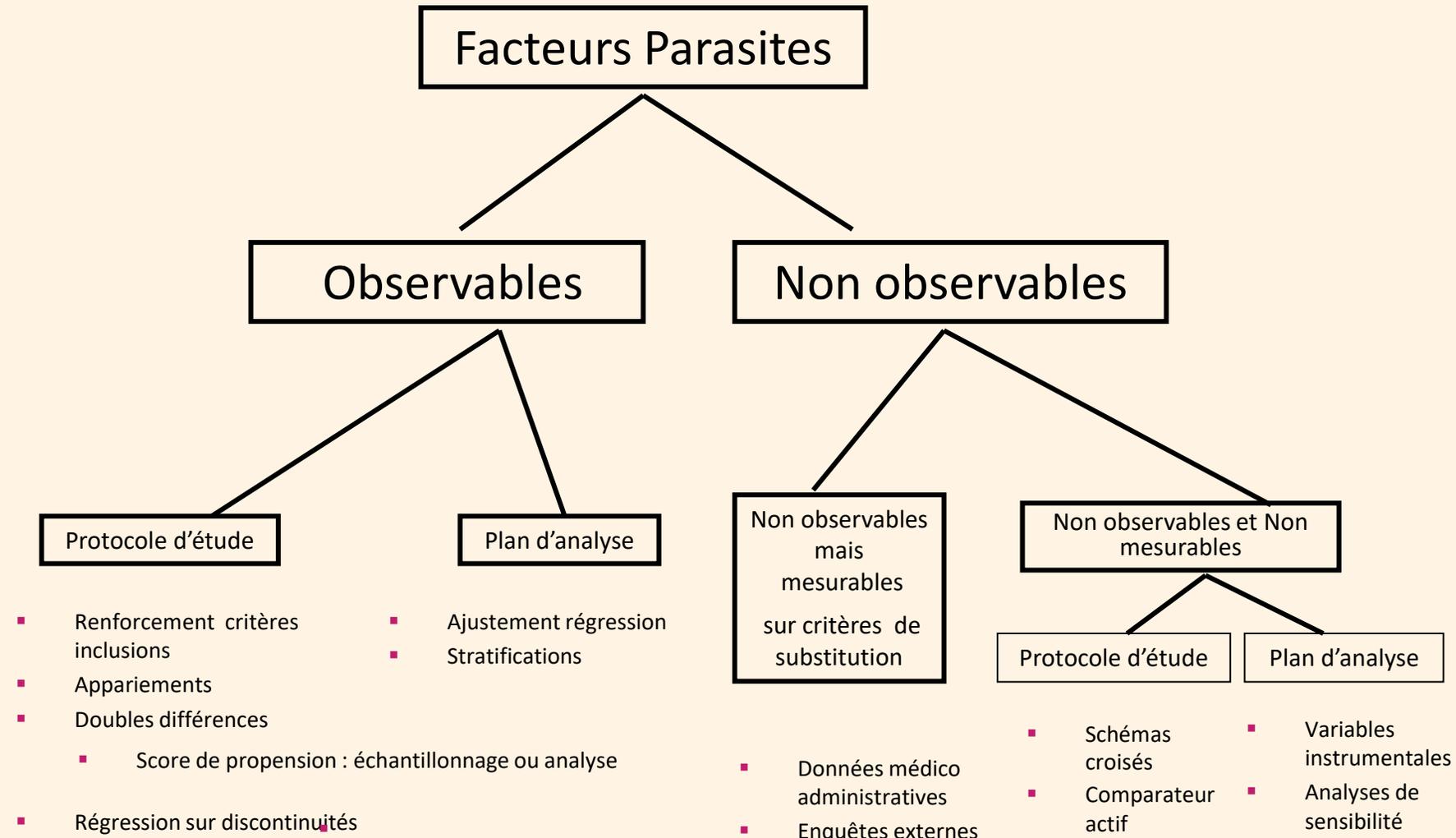
Deux Approches Pour Circonscrire et Exclure « les Autres Causes Possibles du Dommage » (les Biais)

- Modéliser *a priori* la relation entre les caractéristiques observables du patient et l'exposition à un traitement (score de propension)
- Modéliser *a posteriori* la relation entre les caractéristiques observables du patient et la survenue observée des événements (analyse multivariée)

Appariement *a priori* ou Ajustement *a posteriori*



Une Grande Diversité d'Outils



L'Appariement Exhaustif Sur Les Caractéristiques Observées 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
- $10 * 2 * 2^5 * 2^5 * 5 = 102\ 400$ appariements possibles

Appariement sur la Base d'un Résumé Unidimensionnel des Caractéristiques : le Score de Propension

- Définition :
 - SP : Probabilité pour un sujet de bénéficier du traitement étudié, quel que soit le groupe dont il relève, en fonction des caractéristiques initiales qu'il présente = $P(\text{traitement} \mid \text{caractéristiques du patient})$
 - Si le score $SP_{\text{Traitement}} = \text{le score } SP_{\text{Contrôle}} \rightarrow$ Les sujets traités et les contrôles auront en moyenne les mêmes caractéristiques initiales
- Usage :
 - **Protocole d'étude** avec **appariement** sur le SP
 - Contrôle du biais de recrutement
 - Moins de patients si SP trop dissemblables \rightarrow perte de puissance
 - **Analyse** avec **ajustement** sur le SP
 - Moindre impact sur la taille de l'échantillon
 - Une seule variable d'ajustement
 - **Analyse** avec **stratification** sur le SP
- Le SP **simule un essai randomisé** en assurant la comparabilité des patients sur les variables **observées**.

Opérationnalisation de la Méthode SP

1. Rassembler le plus grand nombre d'informations possibles sur les caractéristiques cliniques initiales des patients;
2. Modéliser la probabilité que les malades soient amenés à recevoir le traitement en fonction des caractéristiques initiales qu'ils présentent à l'aide du Score de Propension (SP);

➤ SP = P(Traitement | Caractéristiques initiales)

➤ A l'aide d'une fonction logistique :

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

3. Les groupes de patients dont les scores de propension sont similaires sont considérés comparables.

→ Le SP **simule un essai randomisé** en assurant la comparabilité des patients sur les variables **observées**.

Procédure d'Appariement



$$SP_H = P(T|Homme) = 4/6 = 0.66$$



$$SP_F = P(T|Femme) = 1/4 = 0.25$$

Groupe test : T

	T	C
H	4	2
F	1	3

6
4

Groupe contrôle : C



SP = 0.25

SP = 0.66

SP = 0.66

Appariement sur le SP



Mesurer la “Quantité” de Biais Avant et Après Appariement

SP

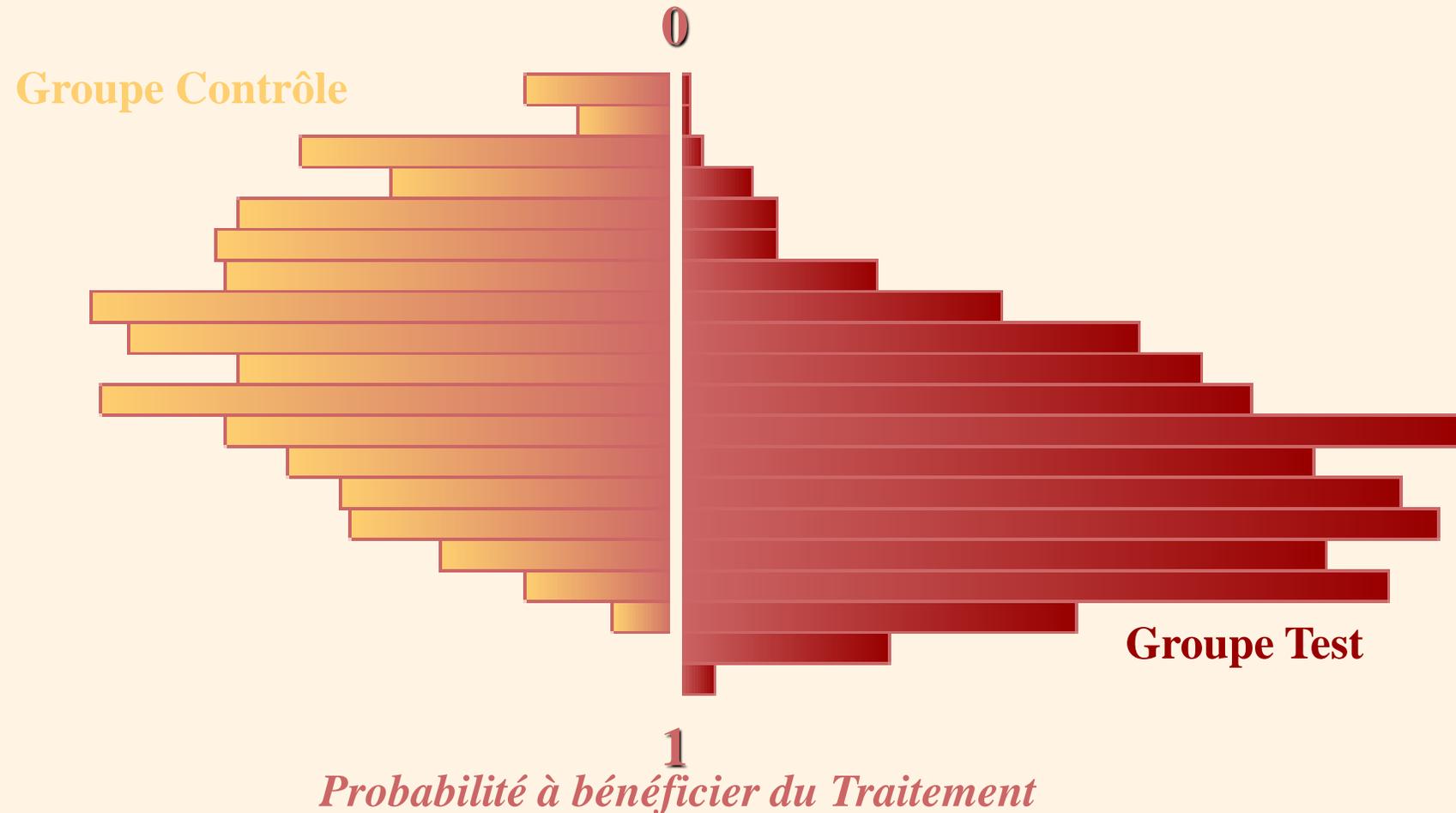
- Inconvénients de la p-value χ tests (pour des variables dichotomiques) où t tests pour les variables continues :
 - Majore l'importance du déséquilibre en fonction de la taille de l'échantillon. La diff. peut être statistiquement significative avec grd échantillon sans l'être cliniquement
- → Différences standardisées :



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

Biais de Recrutement

Distribution du SP dans le groupe contrôle et le groupe test



L'Appariement sur le PS Réduit les Biais

o Avant appariement
+ Après appariement

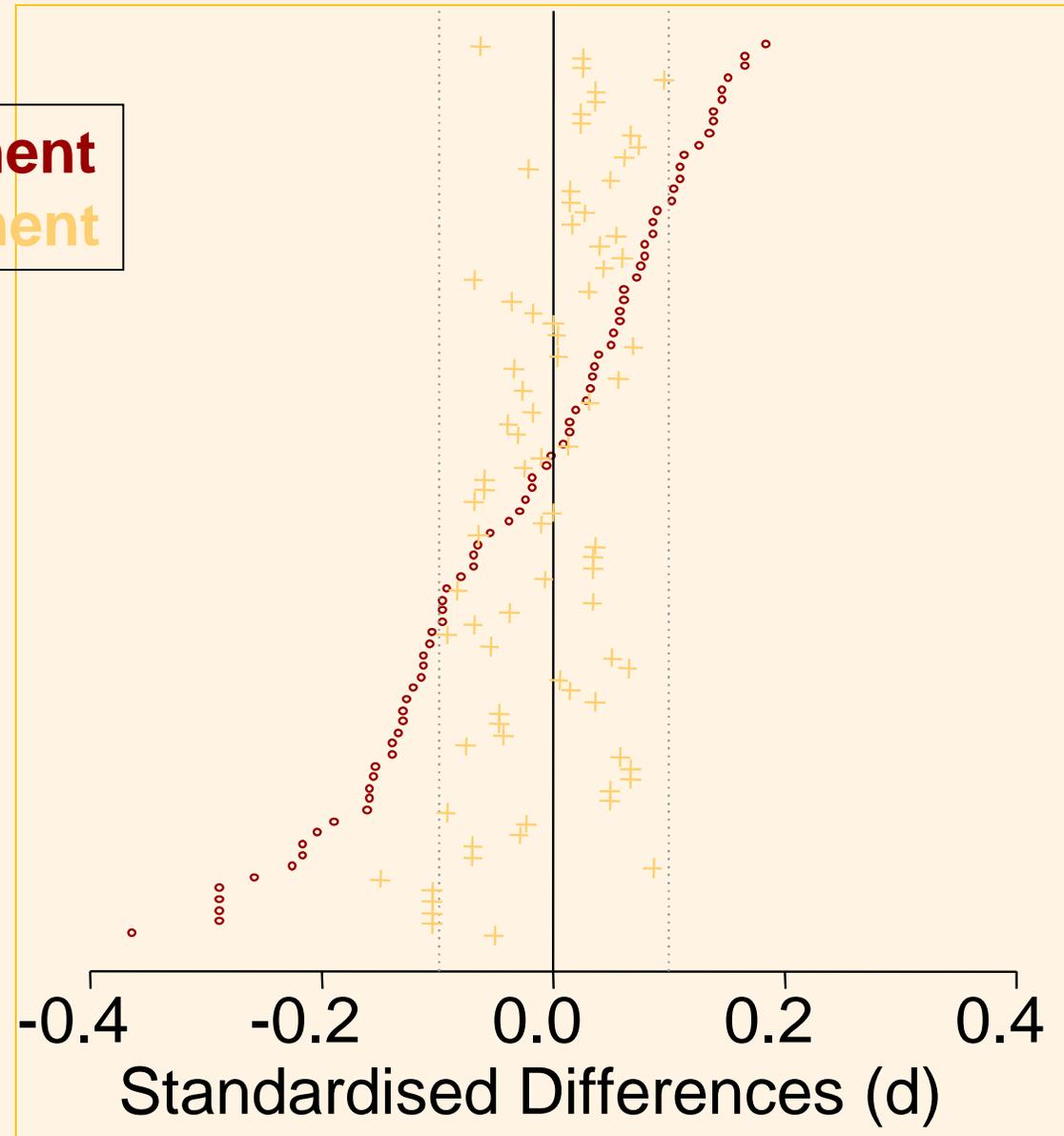
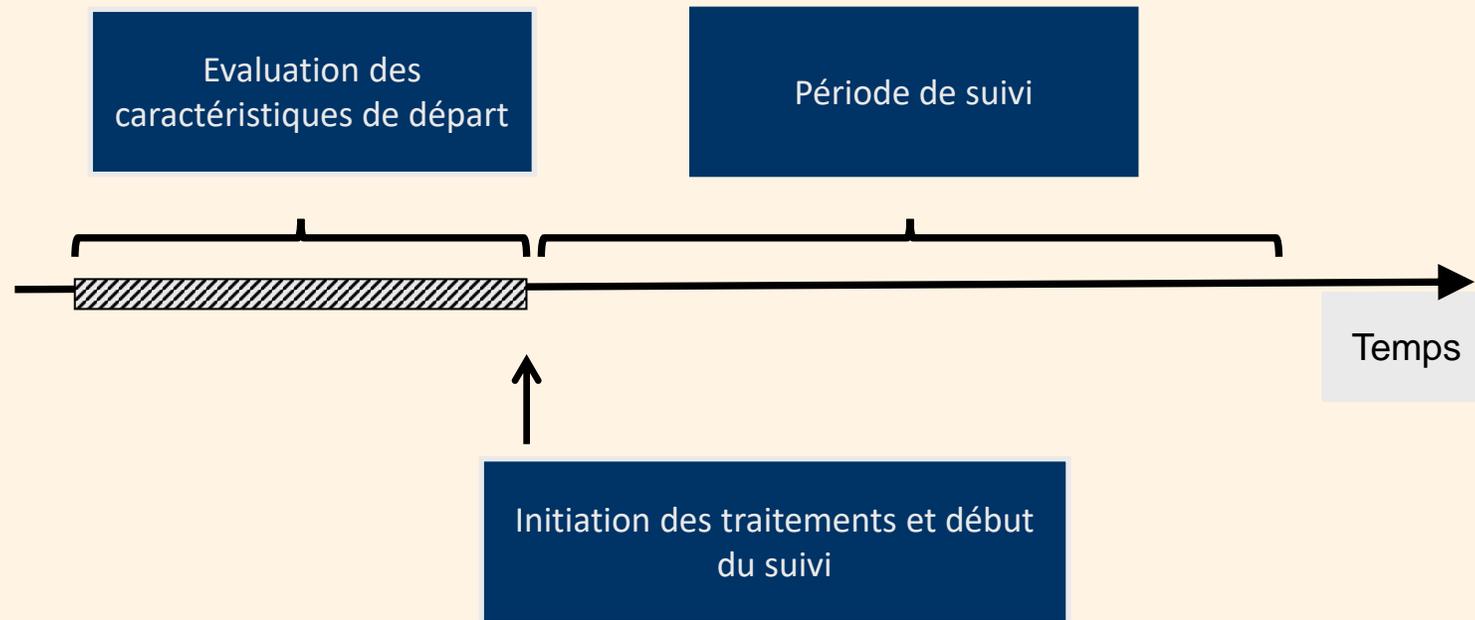
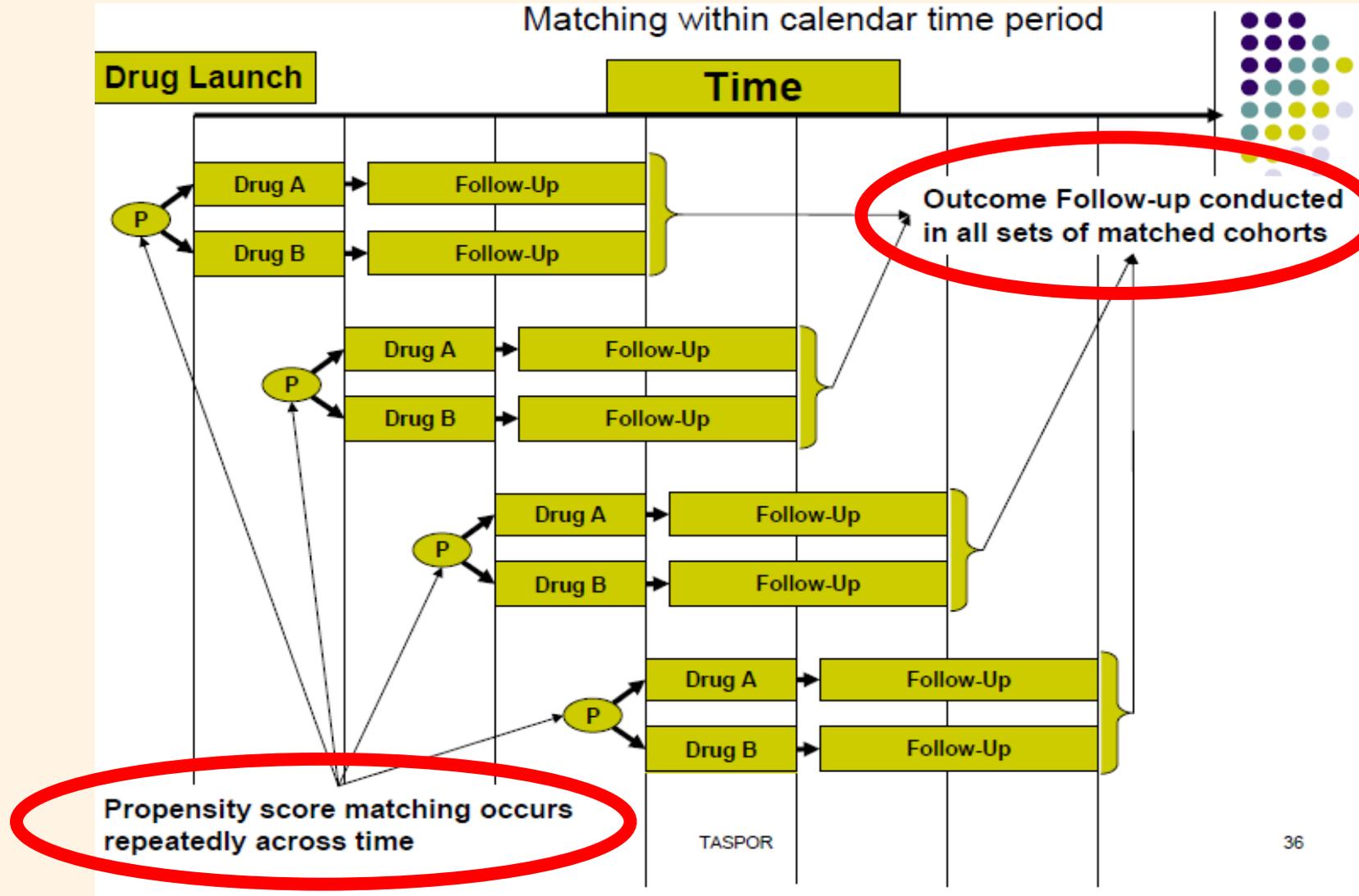


Schéma Simplifié de Cohorte pour l'Analyse Longitudinale

BDMA*

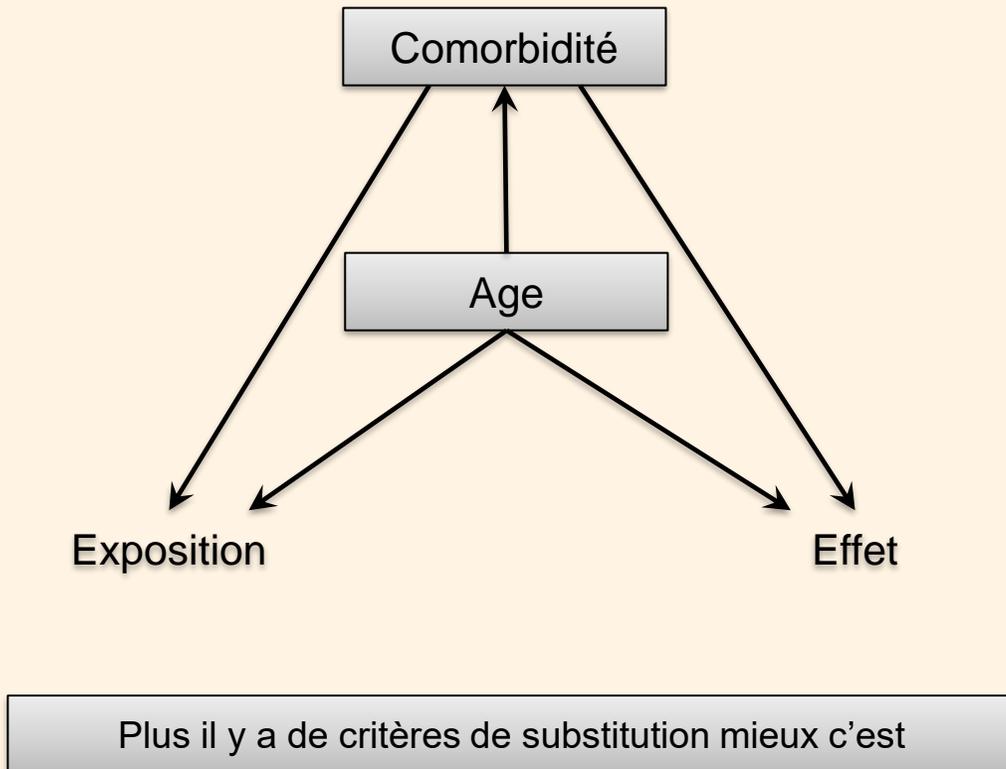


Technique Longitudinale d'Appariement



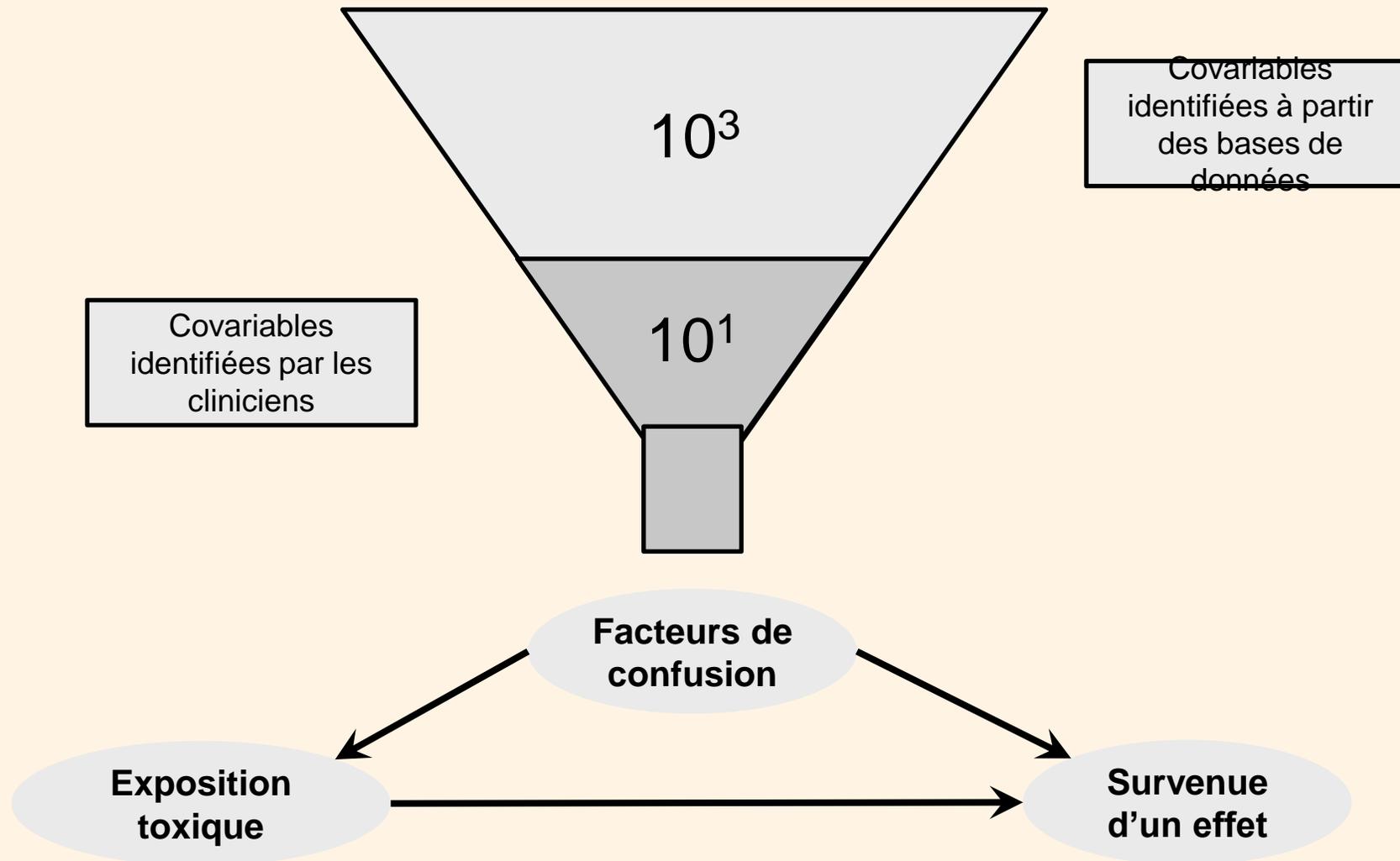
Identification des Critères de Substitution dans les BDMA

- Les facteurs de confusion identifiés à travers les dépenses reconnues et remboursées sont autant de critères d'évaluation de l'état de santé



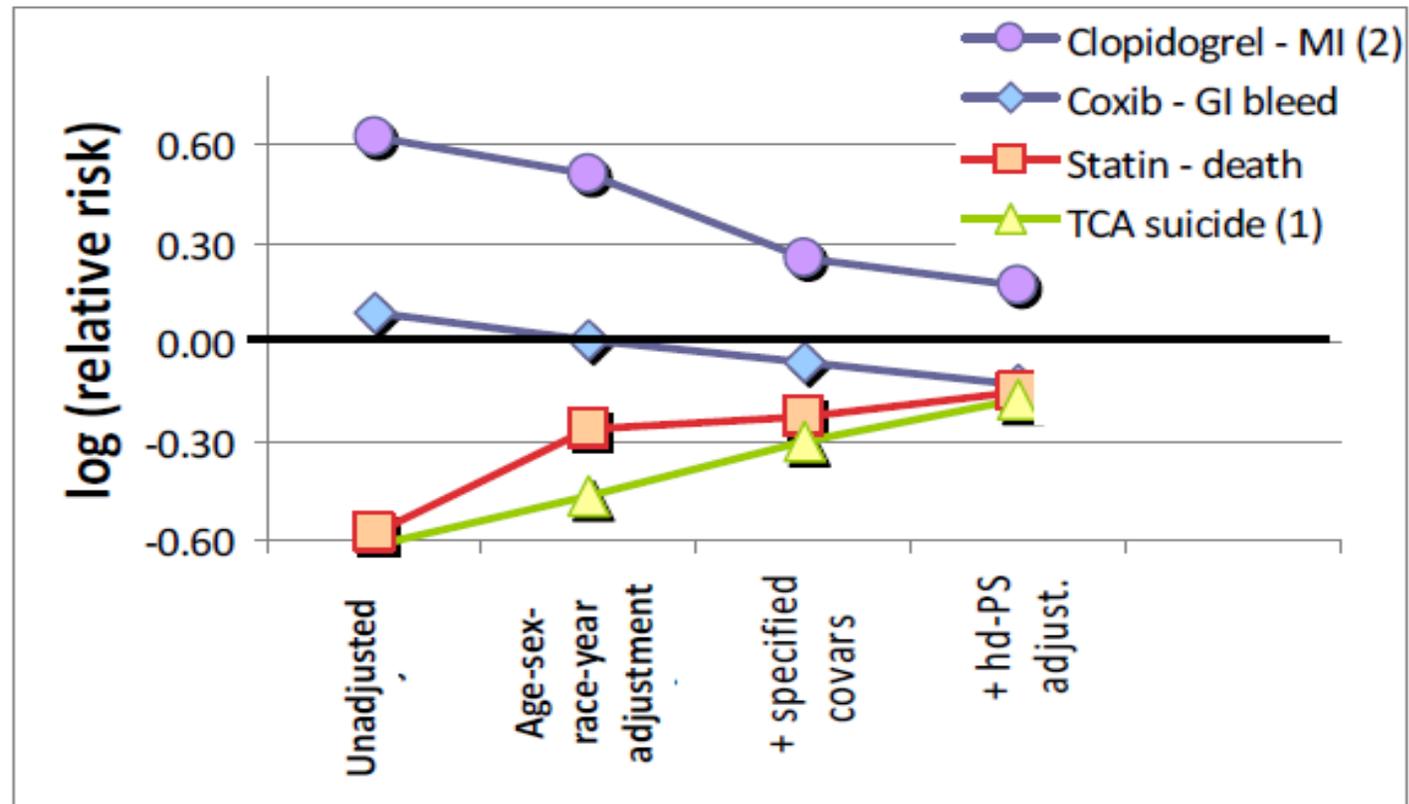
Critère de substitution	de	Etat de santé
Utilisation de bouteilles d'oxygène	de	Santé très fragile
Diagnostic d'hypertension artérielle durant un séjour hospitalier		Pas trop mauvaise santé
Check-up annuel et coloscopie		Très observant
1 ^{ère} statine à 70 ans		Plutôt en bonne santé
Polymédication,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

Proportion de l'Origine des Covariables



Techniques d'Ajustement et Estimation de la Quantité d'Effet Vraie

Performance of different adjustment procedures, including hd-PS adjustment



Coronary Heart Disease

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

Jeremy A. Rassen, ScD; Niteesh K. Choudhry, MD, PhD;
Jerry Avorn, MD; Sebastian Schneeweiss, MD, ScD

Outcome	British Columbia (n=10 391)	RR (95% CI)			P for Heterogeneity
		Pennsylvania (n=4176)	New Jersey (n=3998)	Pooled* (n=18 565)	
Primary end point					
MI hospitalization or death					
Unadjusted	1.90 (1.47–2.46)	1.96 (1.34–2.88)	1.26 (0.85–1.88)	1.74 (1.44–2.10)	0.19
Age/sex-adjusted	1.69 (1.30–2.20)	2.01 (1.37–2.96)	1.18 (0.79–1.75)	1.62 (1.34–1.96)	0.15
Multivariate-adjusted	1.33 (1.01–1.75)	1.71 (1.14–2.56)	0.97 (0.64–1.47)	1.32 (1.08–1.61)	0.16
PS-adjusted†	1.22 (0.92–1.61)	1.69 (1.09–2.63)	1.08 (0.70–1.68)	1.22 (0.99–1.51)	0.31

Exemple d'Analyse

Volume 11 • Number 7 • 2008
VALUE IN HEALTH

Drotrecogin Alfa's Impact on Intensive Care Workload in Real Life Practice: A Propensity Score Approach

Lionel Riou França, MS, Stéphanie Payet, MS, Katell Le Lay, MS, Robert Launois, PhD

REES France, Paris, France

ABSTRACT

Objectives: To estimate the impact of drotrecogin alfa (DA) on intensive care workload in an observational study while illustrating the use of propensity score (PS) matching to control for recruitment bias.

Methods: PREMISS is a prospective, multicenter pre-post study. Its goal was to evaluate DA in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure. Inclusions took place before (control patients) and after (DA-treated patients) the drug's market authorization. Workload was measured in euros using the French classification of medical procedures. It was compared between the groups via random effects gamma regression using two techniques: 1) regression adjusting for the patients' initial characteristics on the whole population; and 2) PS matching. A structural equation model was used to explore the pathways leading to a workload increase.

Results: Drotrecogin alfa is estimated to increase intensive care unit (ICU) workload by 20% ($P = 0.045$) according to

the multivariate model and 34% ($P = 0.002$) according to the PS-matched one. In the structural equation model fitted, only DA's direct effect on the occurrence of bleeding events reaches significance ($P = 0.024$).

Conclusions: We found a significant effect of DA on ICU workload with both standard methods of adjustment and PS matching. This effect appeared mainly due to DA's effect on bleeding events. The analysis illustrated the usefulness of PS methods in the analysis of observational data, as it leads to conclusions similar to the traditional multivariate regression approaches while avoiding making too many adjustments, allowing focusing on the treatment effect.

Keywords: drotrecogin alfa, gamma regression, intensive care, observational studies, propensity score, random effects, workload.