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

Medicen Paris 27 Septembre 2018

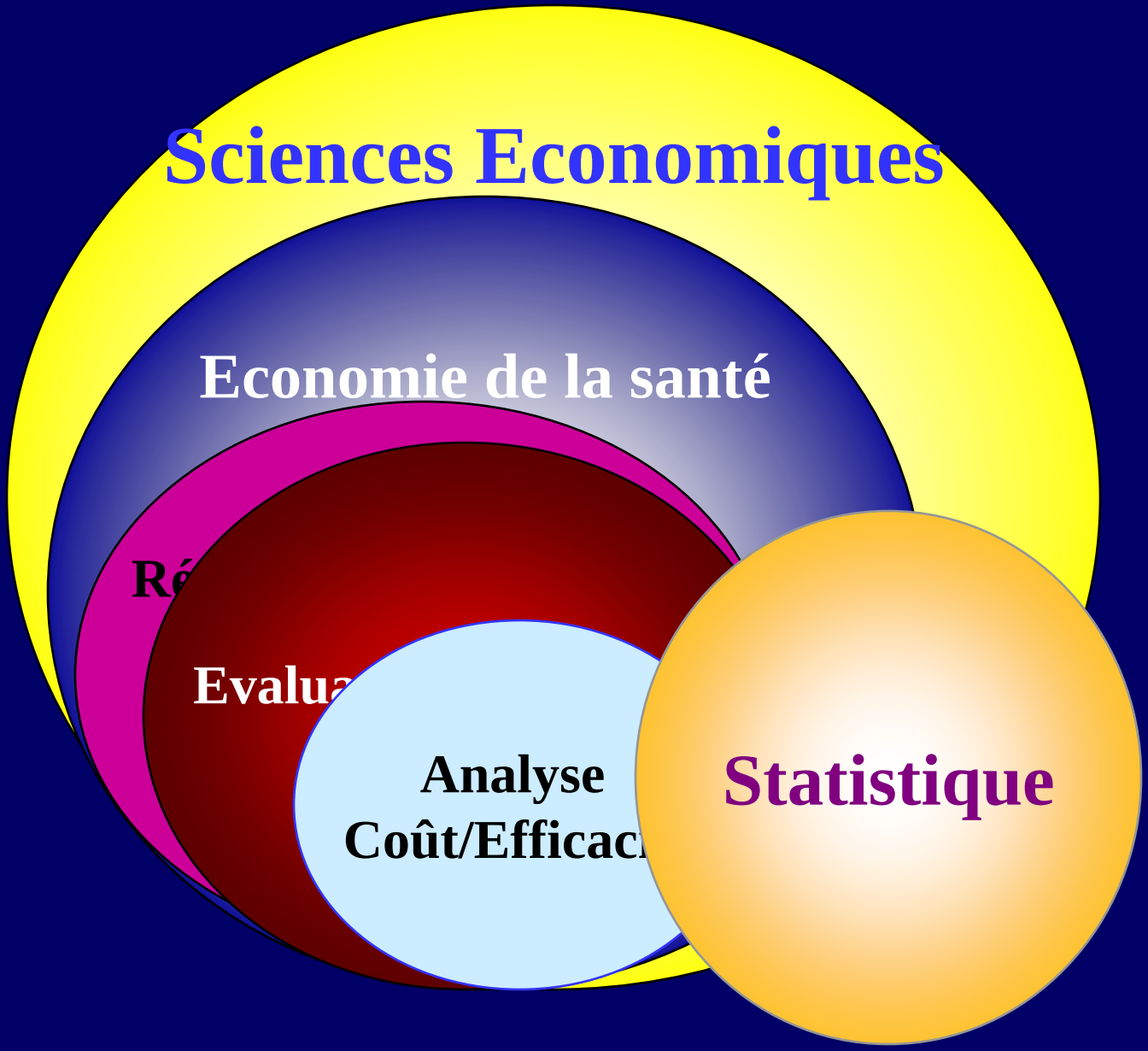
Evaluation médico-économique des stratégies diagnostiques et thérapeutiques

Pr Robert Launois

REES France : Réseau d 'Evaluation en Economie de la Santé
28, Rue d'Assas - 75006 PARIS - ☎ 01 44 39 16 90 – E-mail: launois.reesfrance@wanadoo.fr

http://www.rees-france.com

AME:Un Lien entre Science & Décision



On a mis Combien? Pour Obtenir Quoi ?

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

Taxonomie des Tests

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

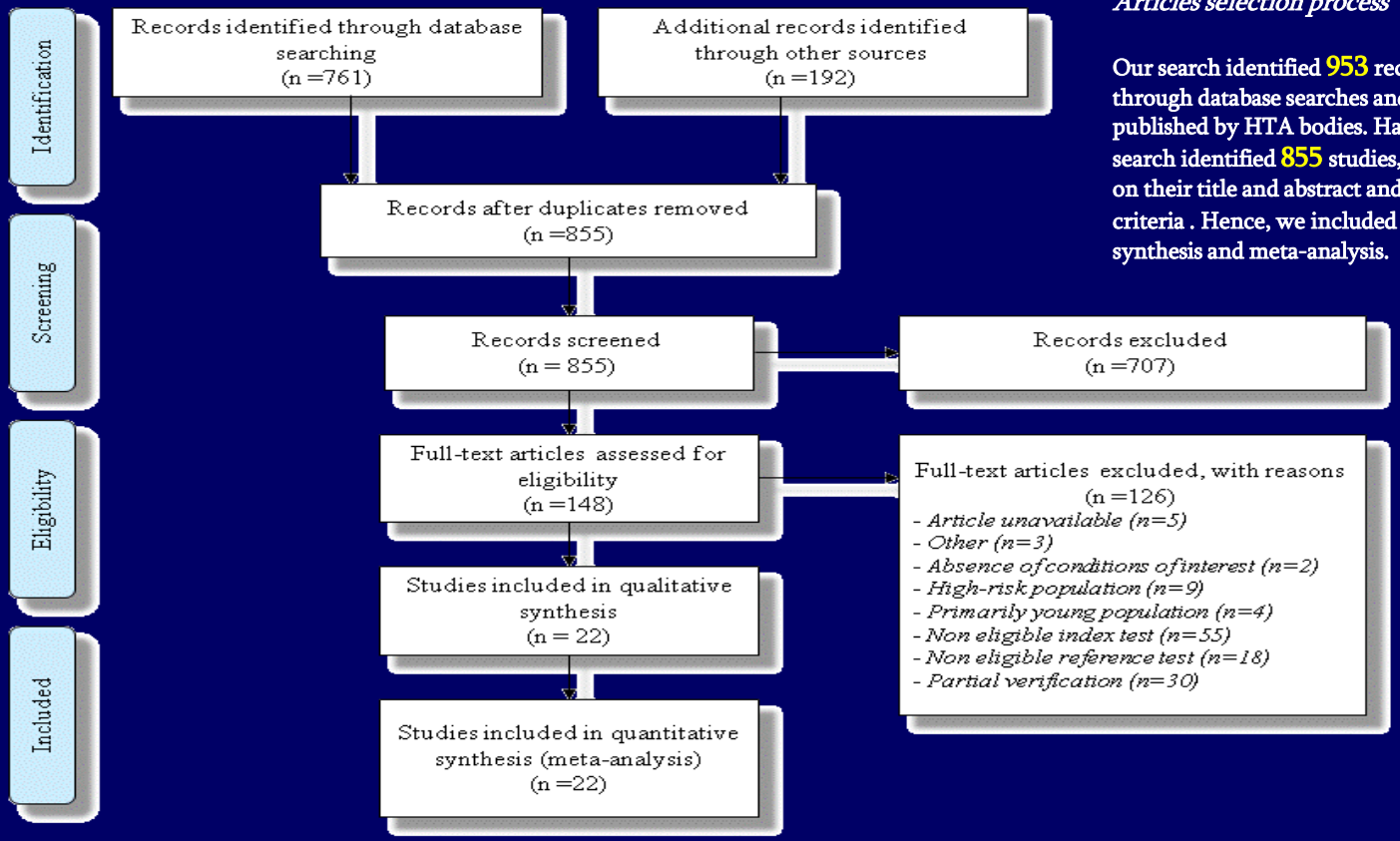
Les Indices d'Efficacité Diagnostique

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

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

The Evidence Base of Clinical Diagnosis – editor Andre Knottnerus 2002

Revue Systématique de la Littérature



Articles selection process

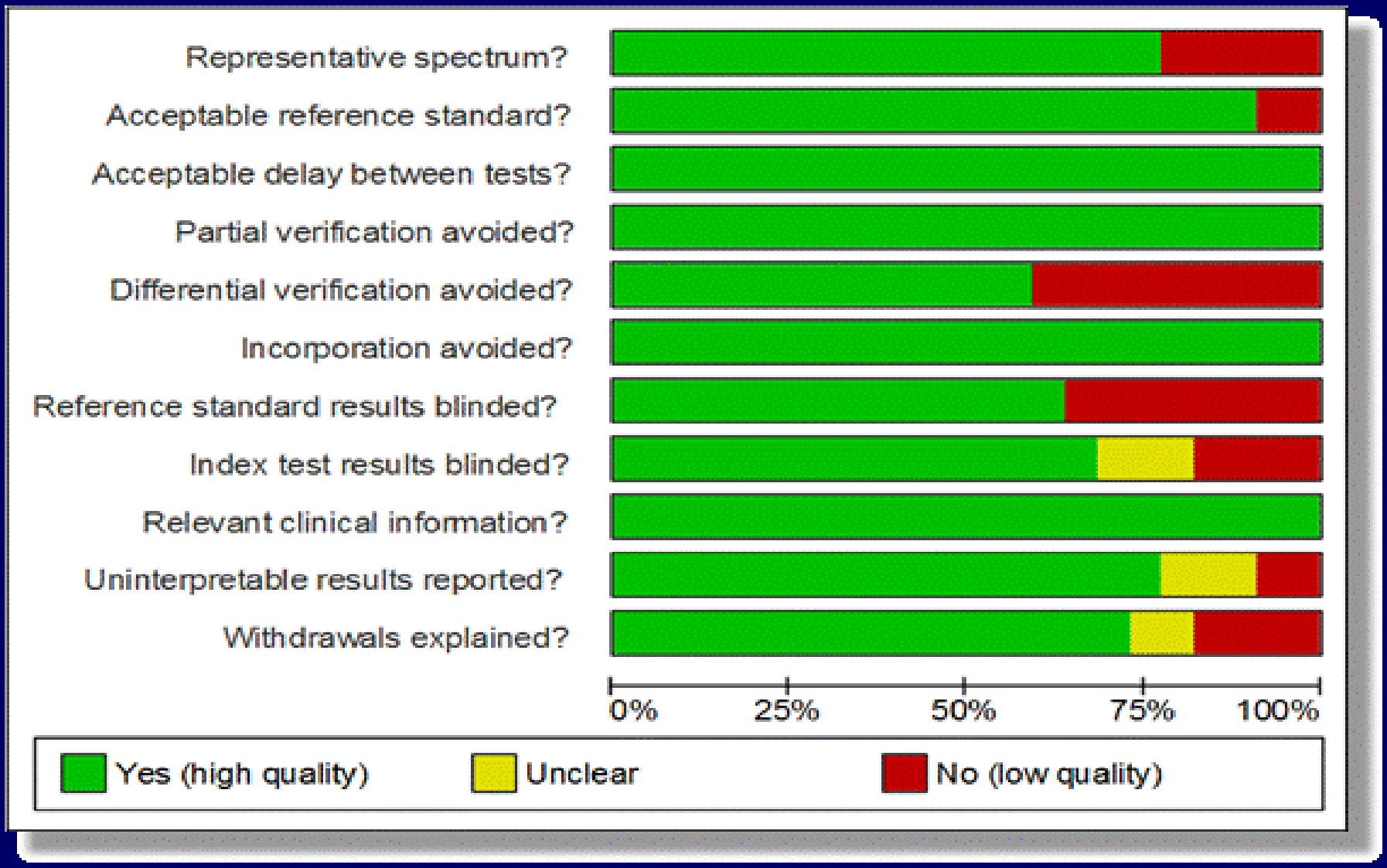
Our search identified 953 records: 761 of them were identified through database searches and an additional 192 through reports published by HTA bodies. Having removed all duplicates, our search identified 855 studies, of which 148 were relevant based on their title and abstract and 22 met predetermined selection criteria . Hence, we included 22 studies in the qualitative synthesis and meta-analysis.

Quality assessment using QUADAS

The total number of patients screened for advanced adenoma was 114,764 and the total number of patients screened for colorectal cancer was 174,469.

Source : Launois et al Bivariate/HSROC Meta-analysis European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2014

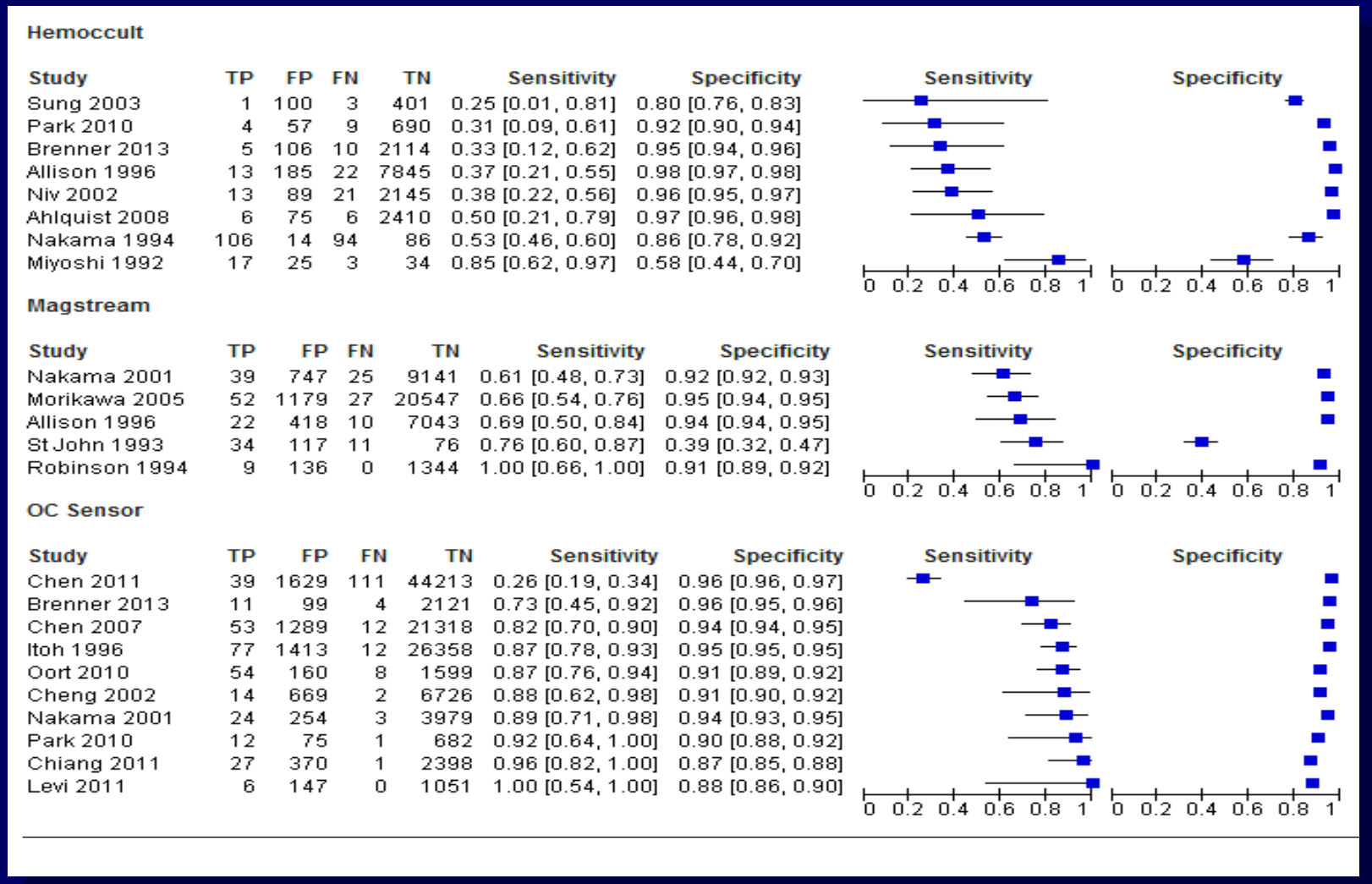
Appréciation de la Qualité des études Quadas



Analyse Descriptive

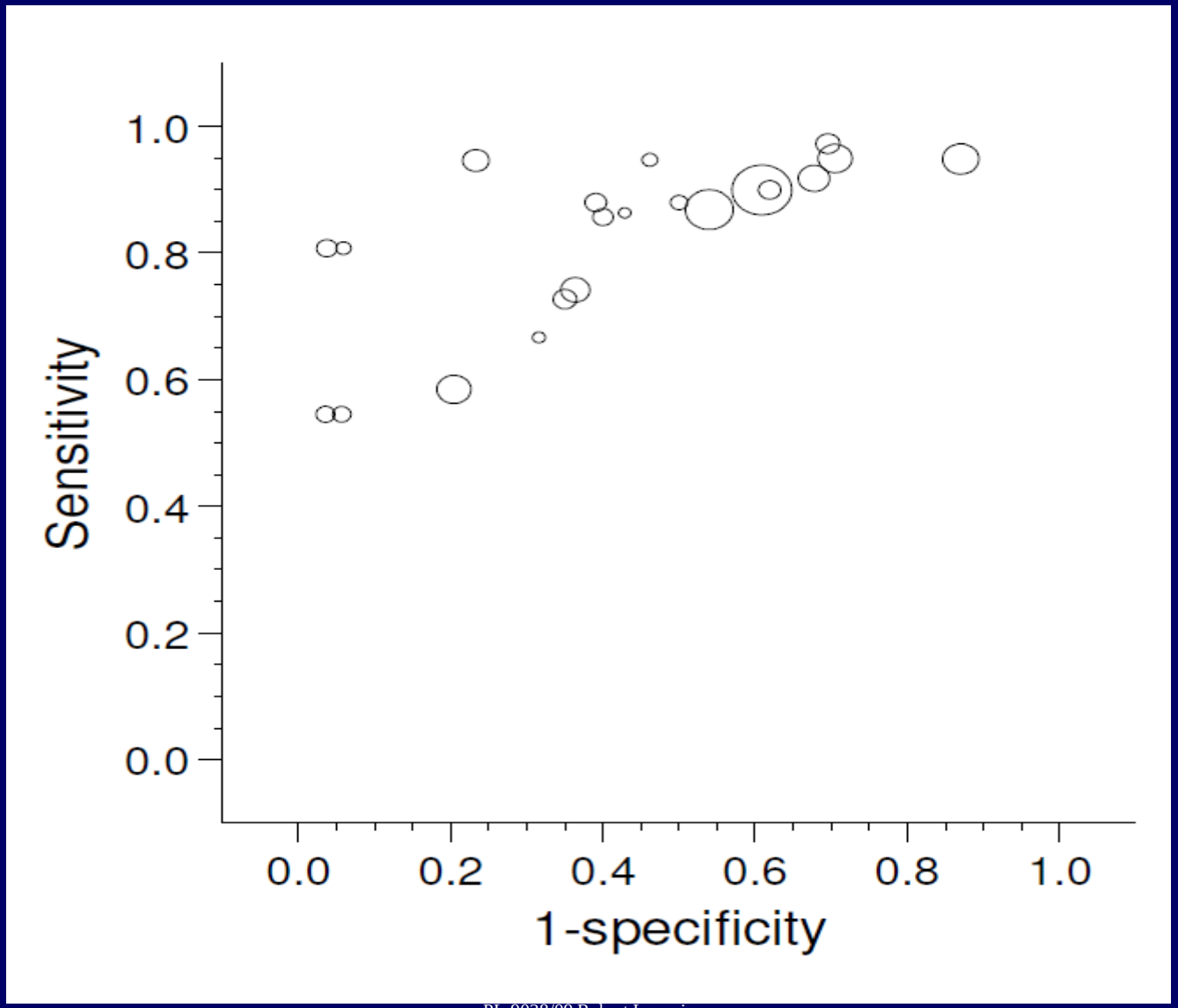
- Forest Plot
  - Coordonnées ponctuelles et CI
  - Présentation cote à cote des données poolées de Se et Sp
- Courbe de détection du signal (ROC curve)
  - Représentation de couples Se Sp pour # seuils
  - Illustration des surfaces de confiance par des bulles

Forest plot dans le dépistage cancer colorectal par tests guaic et immunologiques



Source : Launois et al Bivariate/HSROC Meta-analysis European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2014

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

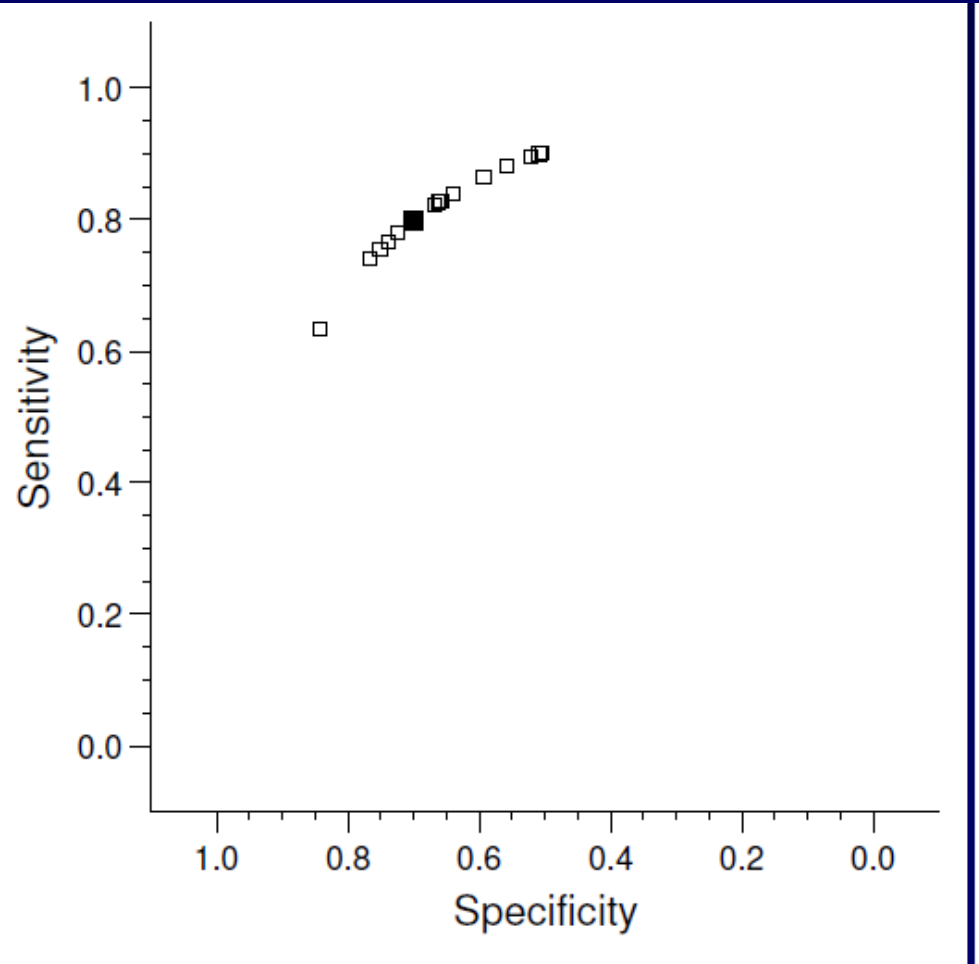


Origines de la Variabilité des Résultats

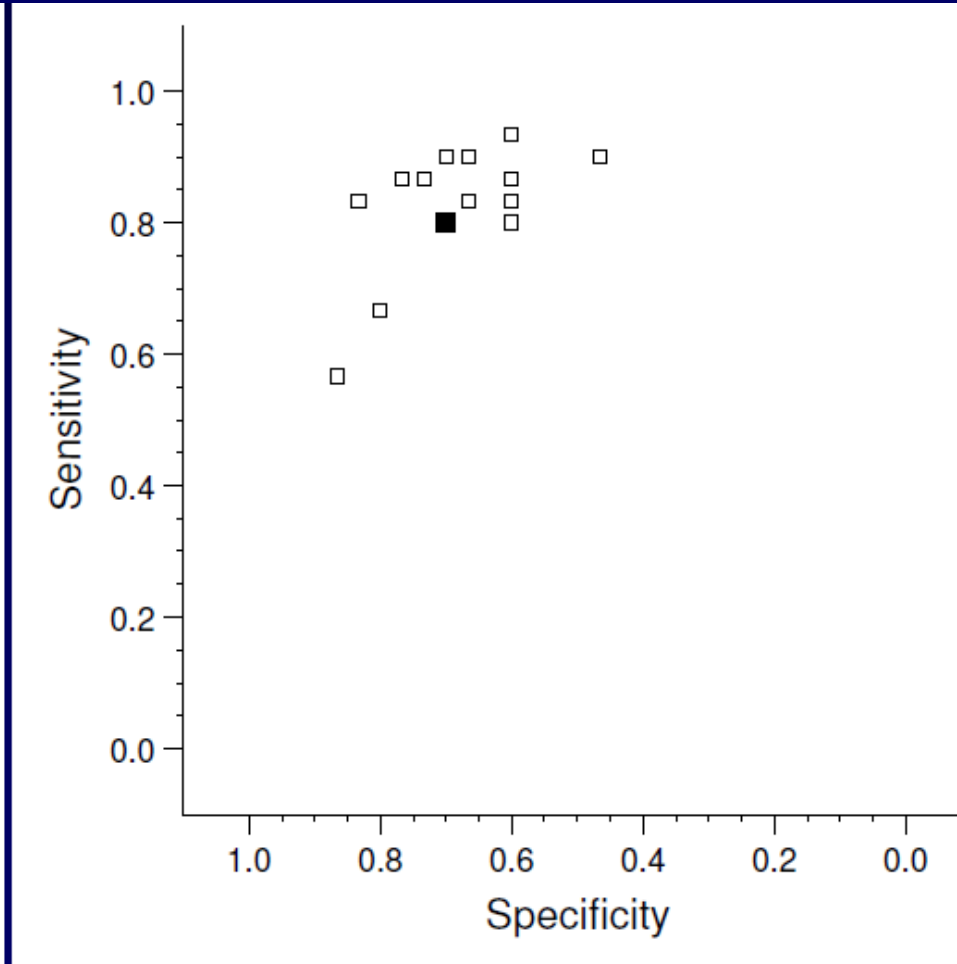
- Fluctuations d'échantillonnage
- Différences explicites
  - dans les seuils retenues
- Différences implicites
  - Liées aux investigateurs
  - Liées au matériel utilisé
- Biais et sous groupes

Origines des Variations

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



Corrélation négative parfaite entre Se et Sp
+ phénomène aléatoire



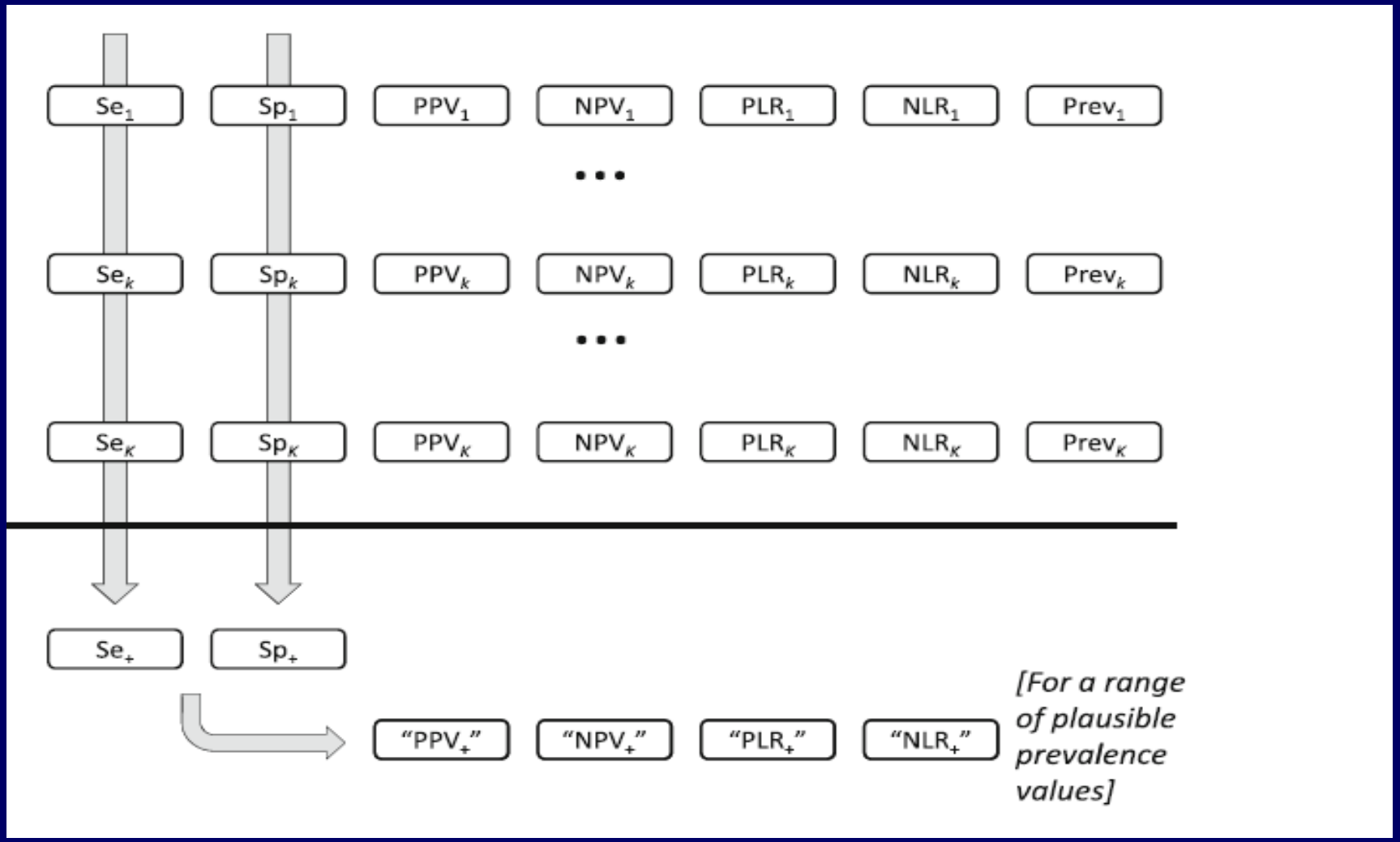
Modèle Statistique

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

Quels Résultats Synthétiser?

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

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



Choix de la Meilleure Méthode de MA

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

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

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

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

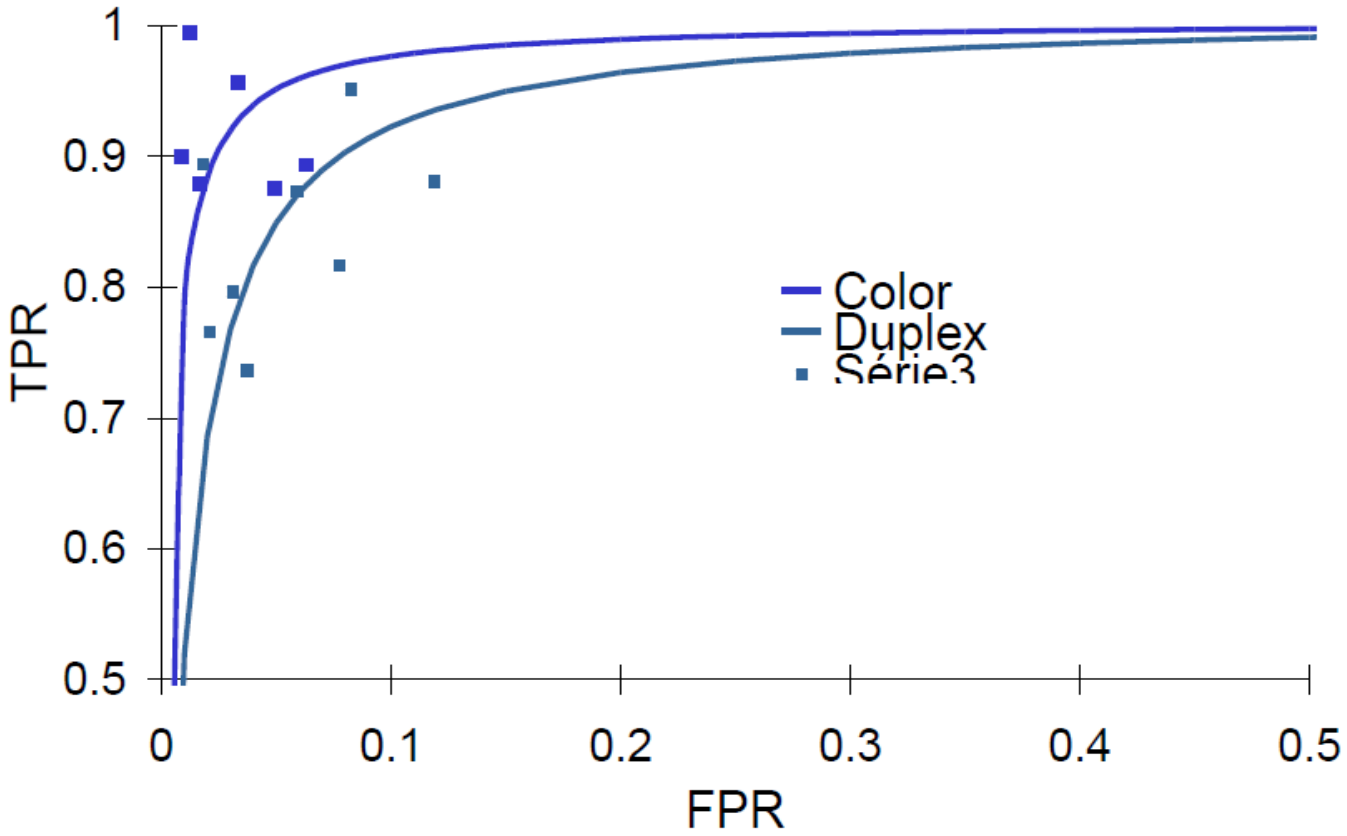
Rreima, J. B., Glas, A. S., Ruties et al. (2005) Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology.* 58, 982-90

Harbord, R. M., Deeks, J. J., Egger, et al (2007) A unication of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies.Biostatistics.8.239-251

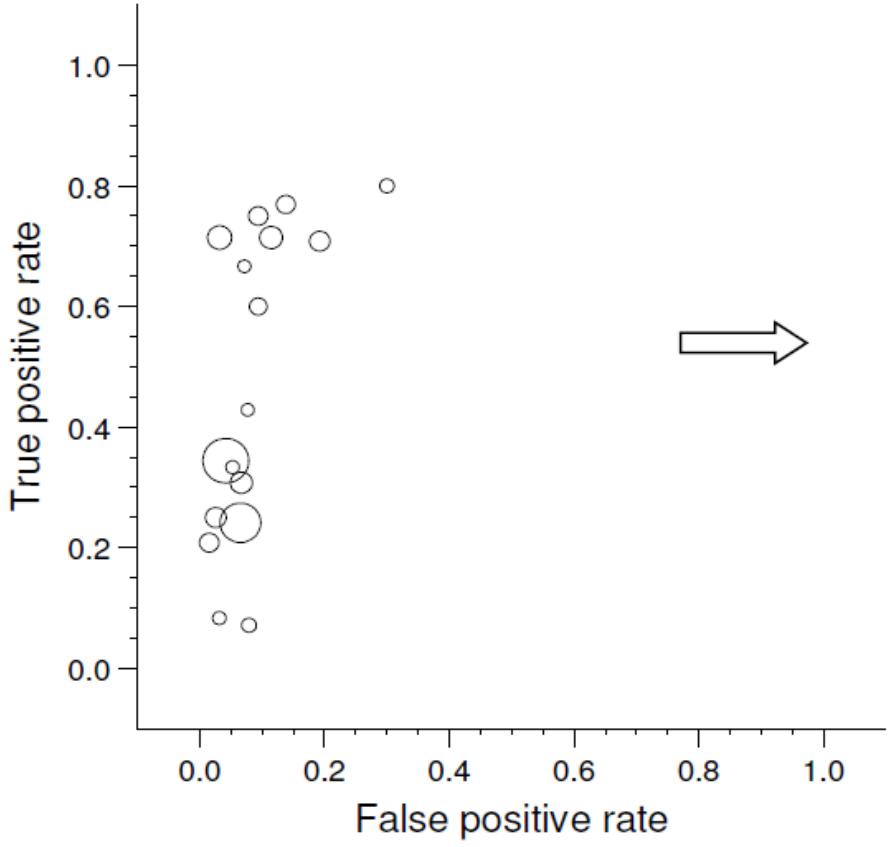
La « Summary ROC curve » de Moss et Littenberg

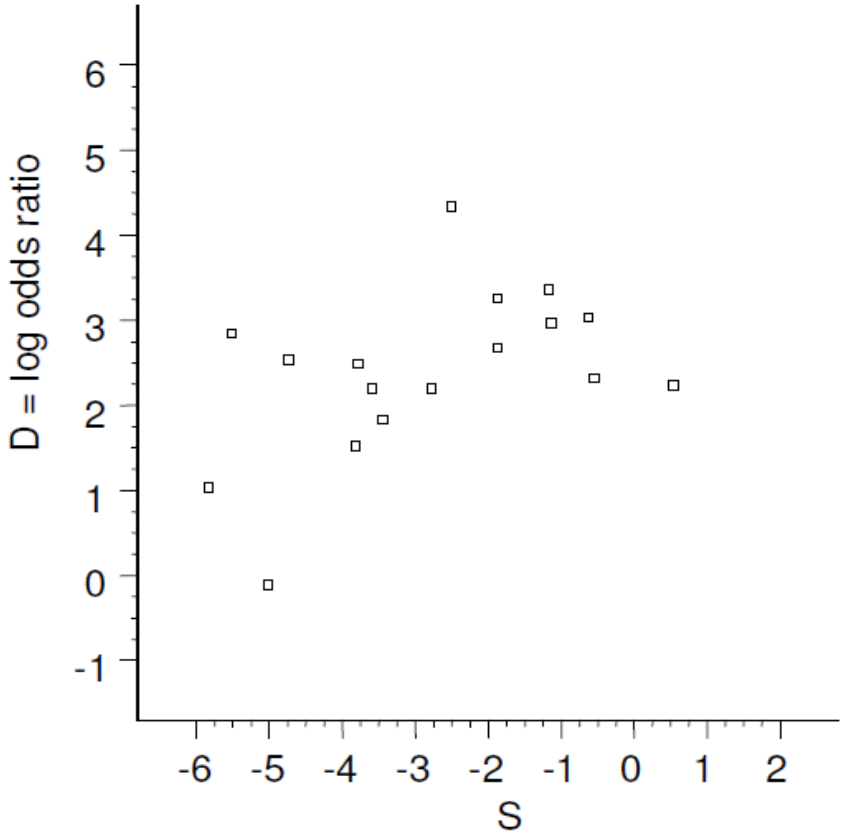
Moses Stat Med 1993

– Ajustement d ’une courbe pseudo ROC sur les points représentatifs des études



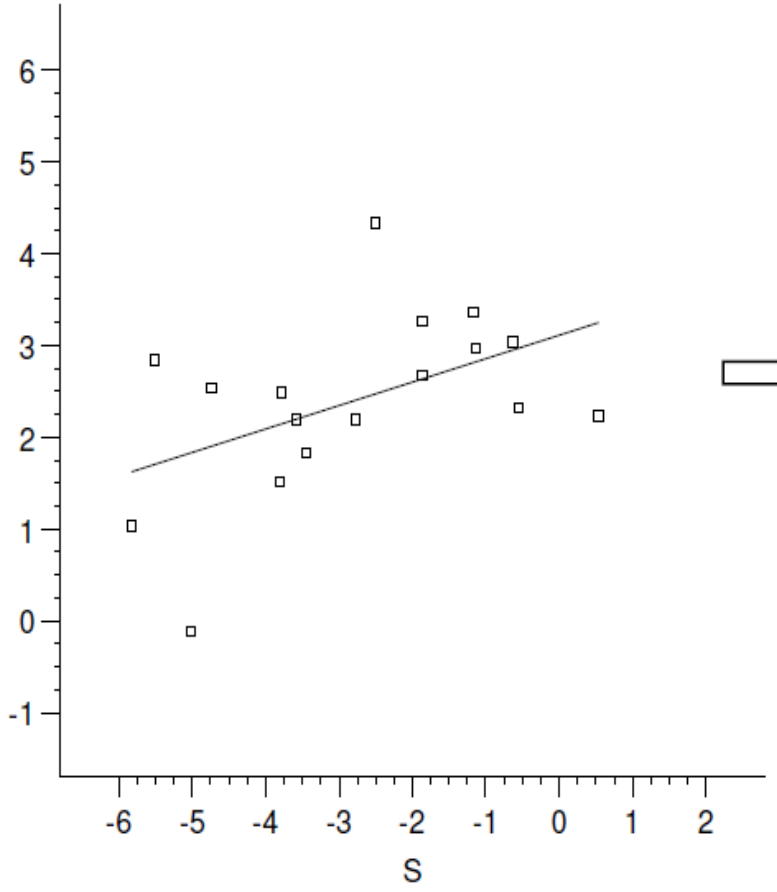
Transformation des variables TPR et FPR en leurs logits D et S



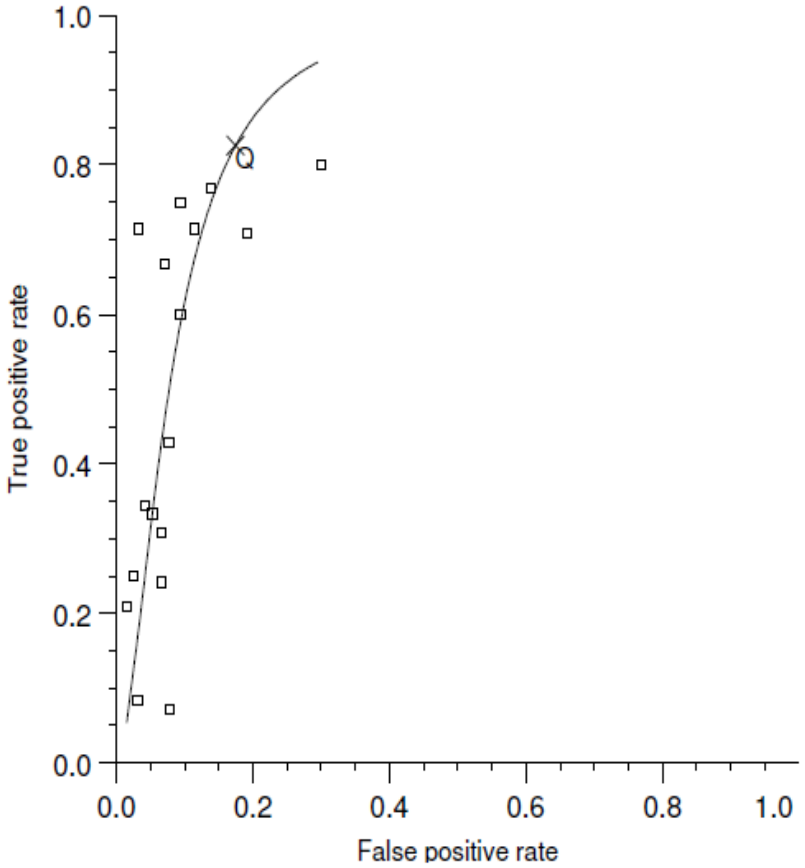


Régression linéaire et prise de L'anti log

Régression linéaire sur le couple S D = α + β S

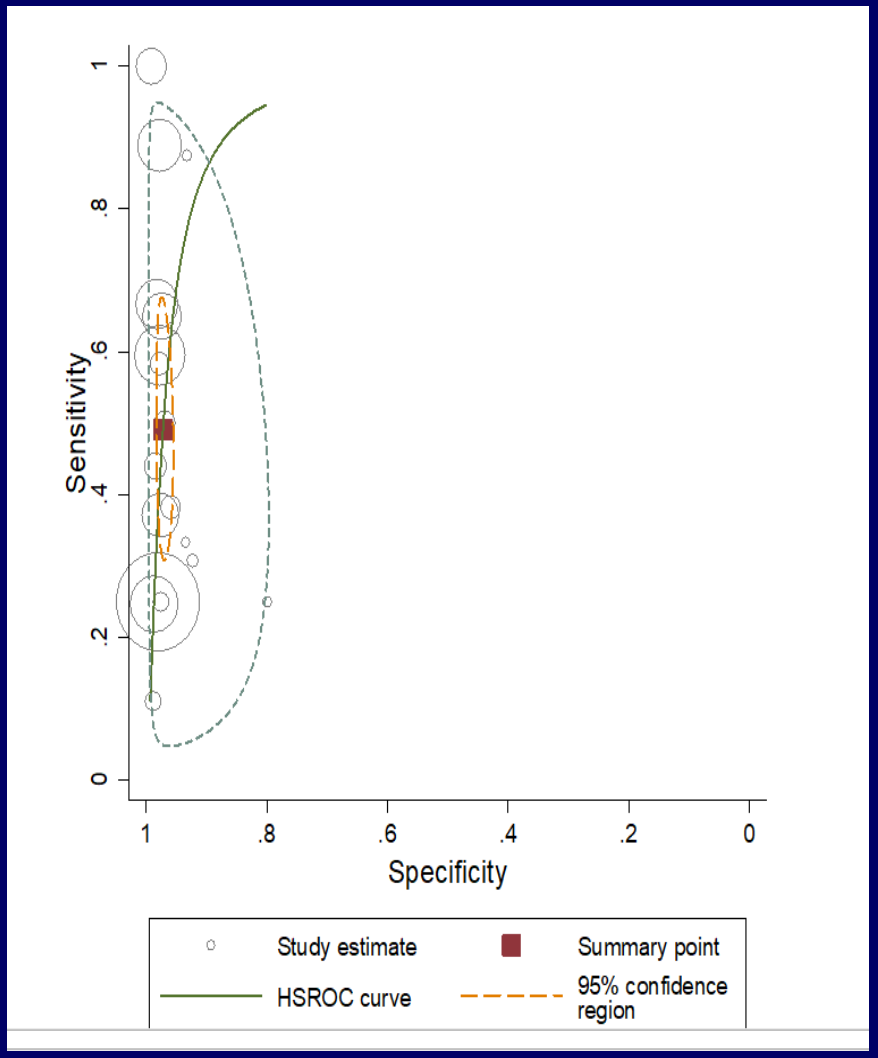


TPR = {1 + exp$^{-\alpha/(1-\beta)}$ [(1 – FPR) / FPR]$^{(1+\beta)/(1+\beta)}$ }$^{-1}$



Présentation des résultats : point, courbe, ellipse

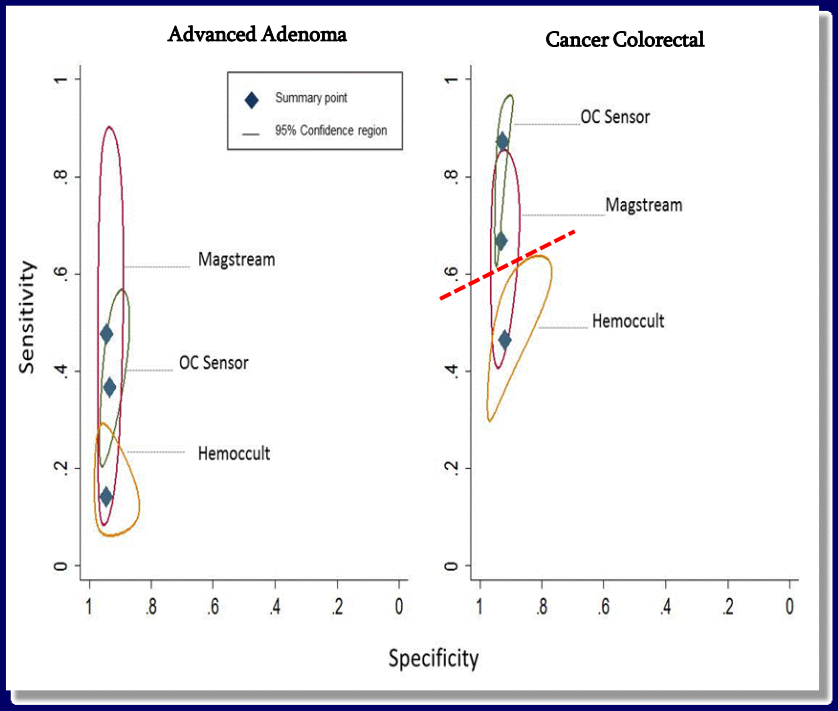
- *Les cercles ont pour coordonnées la sensibilité et la spécificité de l'Hémoccult non réhydraté dans chacune des études qui en étudient les performances tout stade de cancer confondu.*
- *Le carré (ou le losange selon les cas) représente la sensibilité et la spécificité globale des études poolés.*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



Launois 2012 Rapport Inca Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémoccult – NR – 3Prl pour la détection des cancers colorectaux

Analyse ROC bivariée à effet aléatoire

	Se	Sp	LR+	LR-	DOR
Screening modalities for advanced adenoma					
Hemoccult	0,142	0,946	2,612	0,908	2,878
Magstream	0,477	0,945	8,667	0,553	15,665
OC-Sensor	0,367	0,934	5,561	0,678	8,205
Screening modalities for colorectal cancer					
Hemoccult	0,474	0,92	5,944	0,571	10,400
Magstream	0,668	0,933	9,929	0,357	27,917
OC-Sensor	0,872	0,928	12,101	0,137	88,051

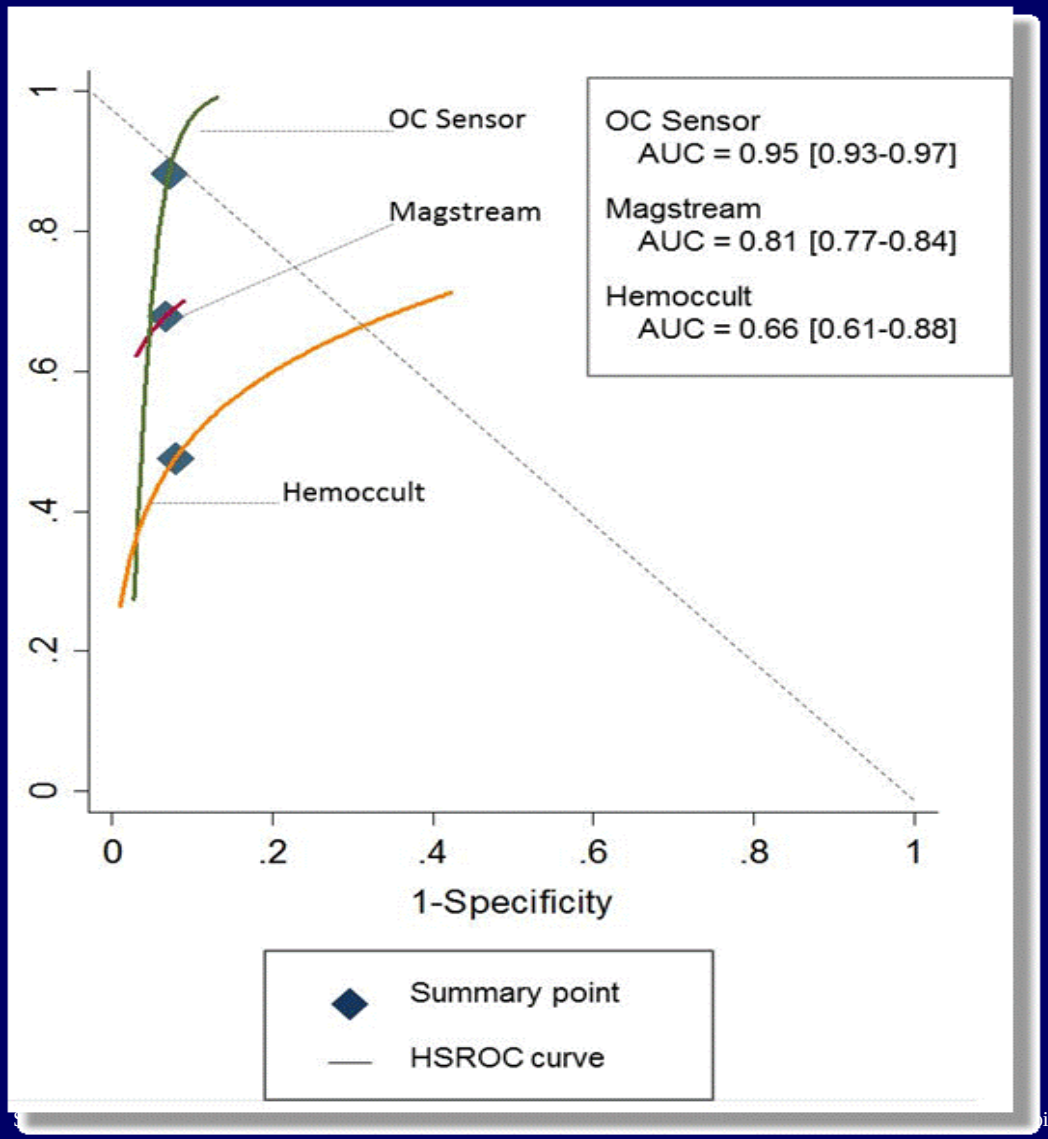


- OC Sensor has the best sensitivity among the three screening modalities analyzed for CRC screening.
- OC Sensor is the best performing test for CRC screening, as it has the highest LR+ (12.101) and lowest LR- (0.137).
- Patients presenting with colorectal cancer are 88 times more likely to have a positive test with OC Sensor than disease-free individuals (DOR: 88.051).

- We observe a clear difference in CRC screening between the sensitivity and specificity of OC Sensor compared to Hemoccult: OC Sensor is significantly more accurate than Hemoccult.
- We did not find strong evidence for differences in accuracy between Magstream and Hemoccult or between OC Sensor and Magstream.

Launois et al 2014 Bivariate/HSROC Meta-analysis European Journal of Gastroenterology & Hepatology

Analyse ROC bayésienne hiérarchique



- When used in CRC screening, the AUC analysis reveals that OC-Sensor has a high accuracy, Magstream a moderate accuracy and Hemoccult a low accuracy.

- Credibility intervals of the AUC show that OC Sensor's screening accuracy is significantly higher than that of Magstream and Hemoccult.

Analyse Clinique

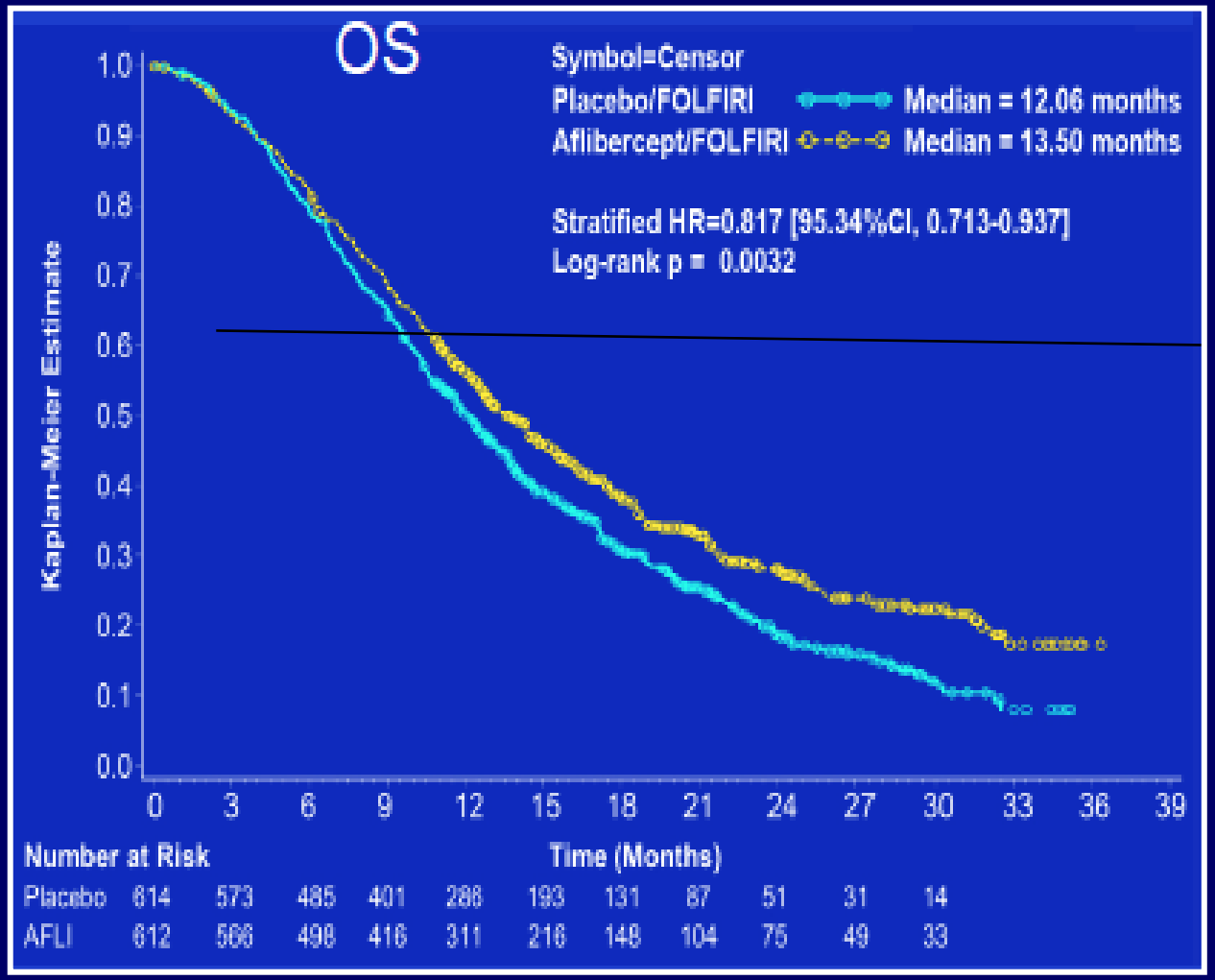
- Sources de données :
  - Pour le TxT évalués
  - Pour les comparateurs
- Extrapolation des courbes de survie
  - Familles des fonctions paramétriques
  - Validation statistique, visuelle, clinique

Les Indices d'Efficacité Thérapeutiques

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

Courbe de Kaplan-Meier (KM)

Exemple du cancer colorectal



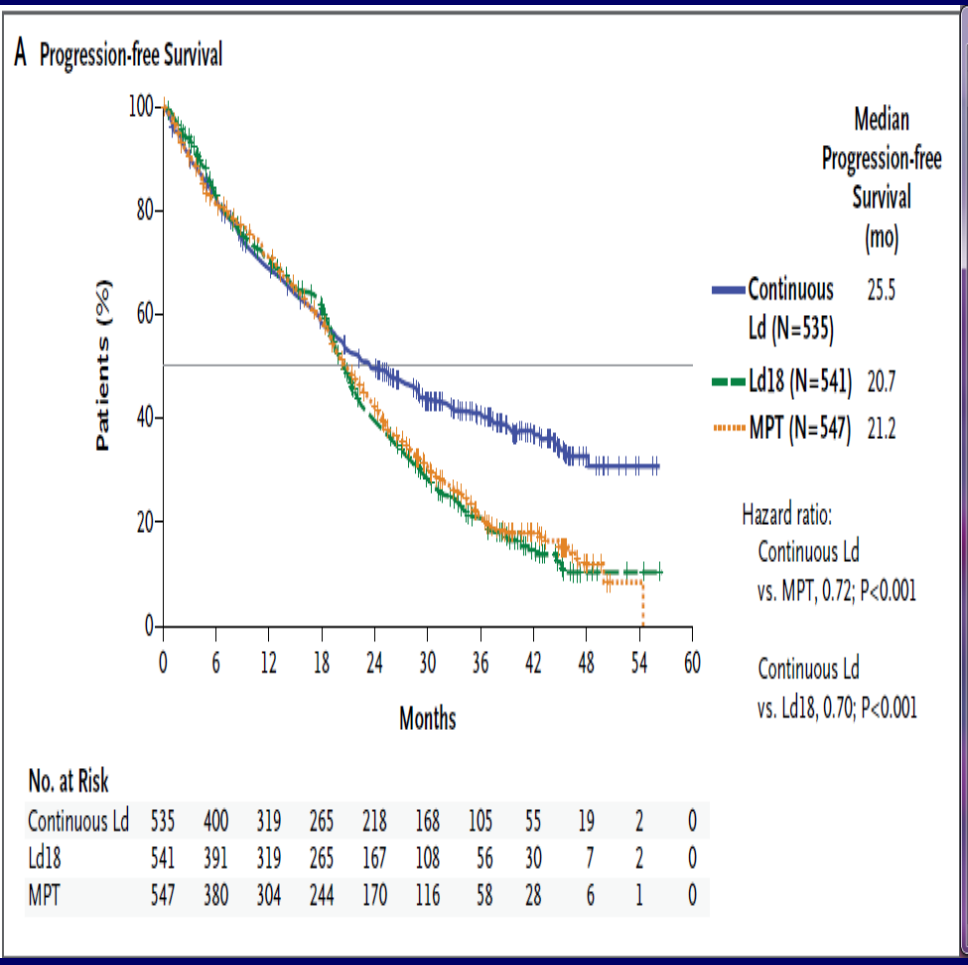
Durée Mediane SG

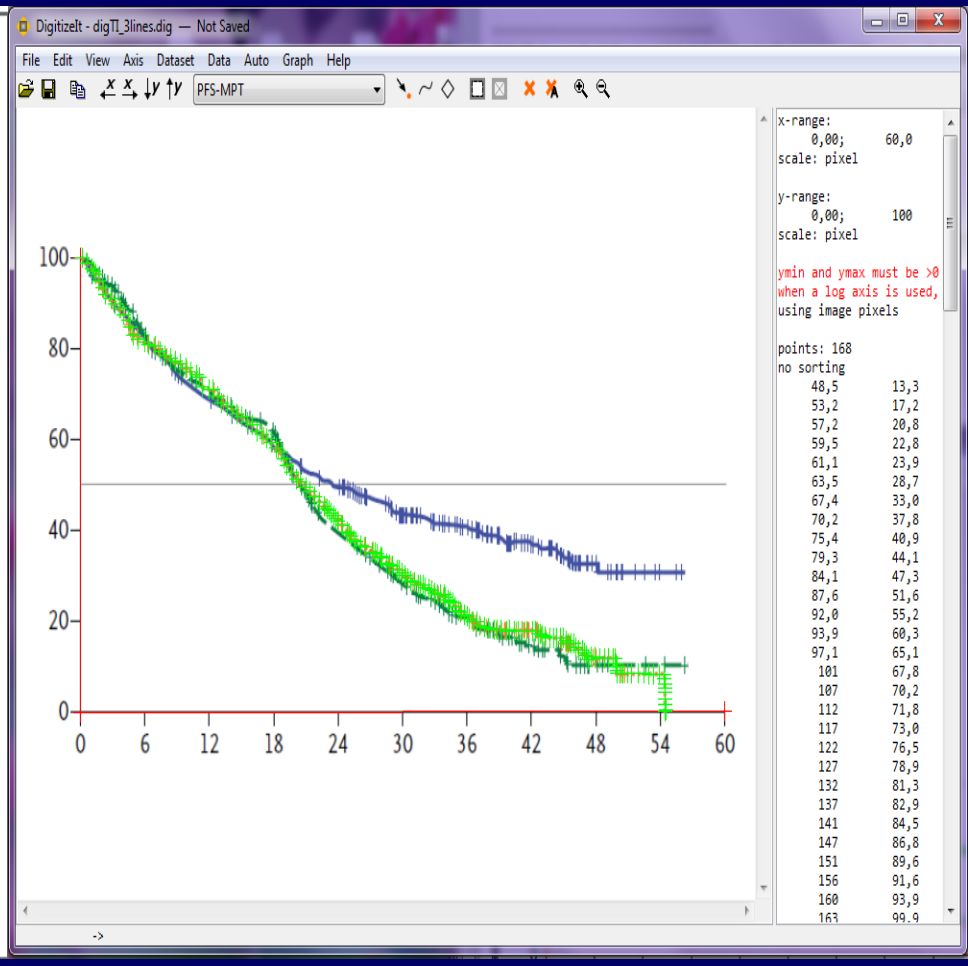
- reflète le moment où la P(survie)=50%
- observée pendant l'étude : pas d'hypothèse sur la survie à long terme au delà de la période de suivi
- approche pragmatique
- mais peut ne pas reflèter le bénéfice complet du produit

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

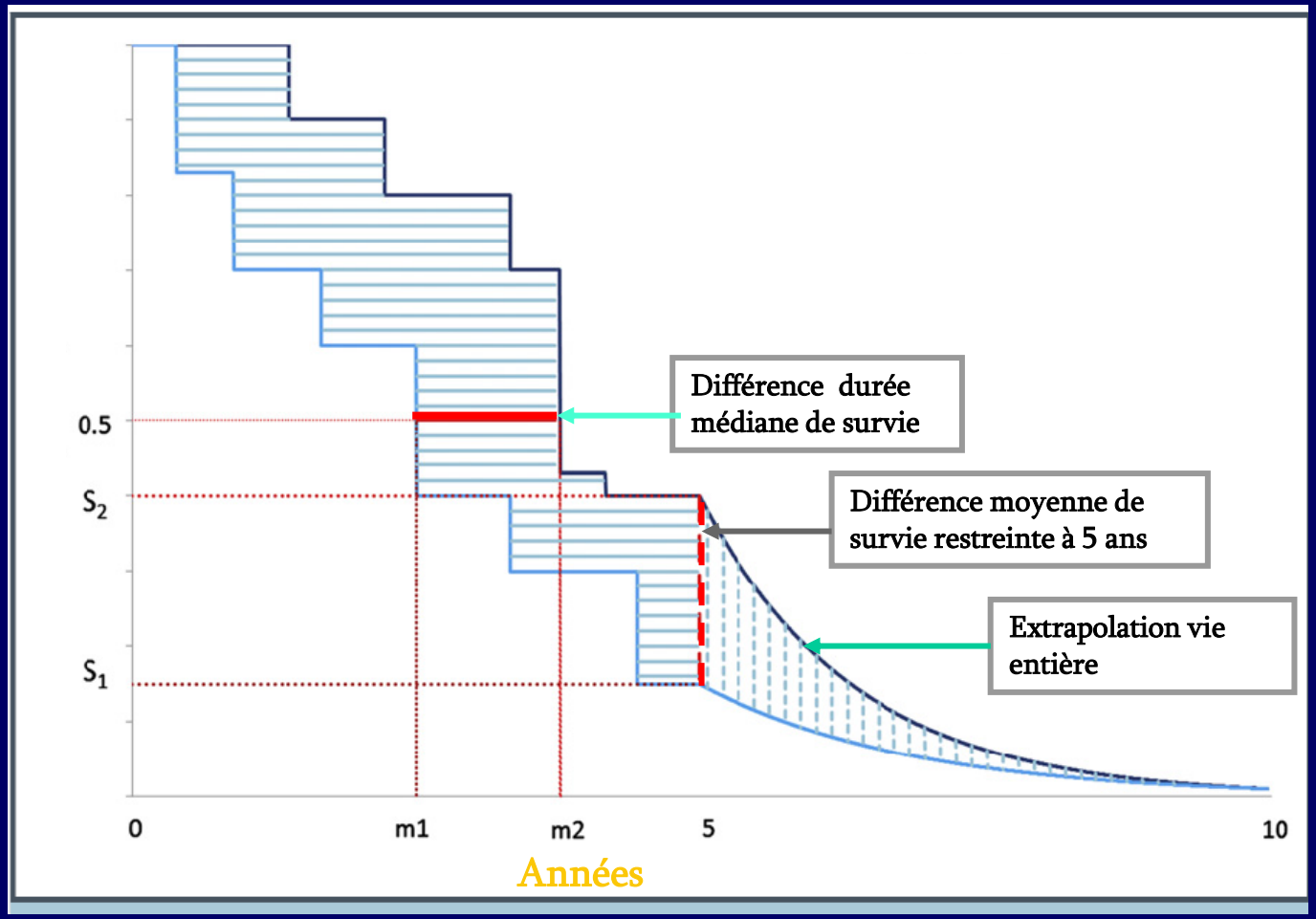
Van Cutsem, JCO 2012

Numérisation des Courbes de Survie Sans Progression



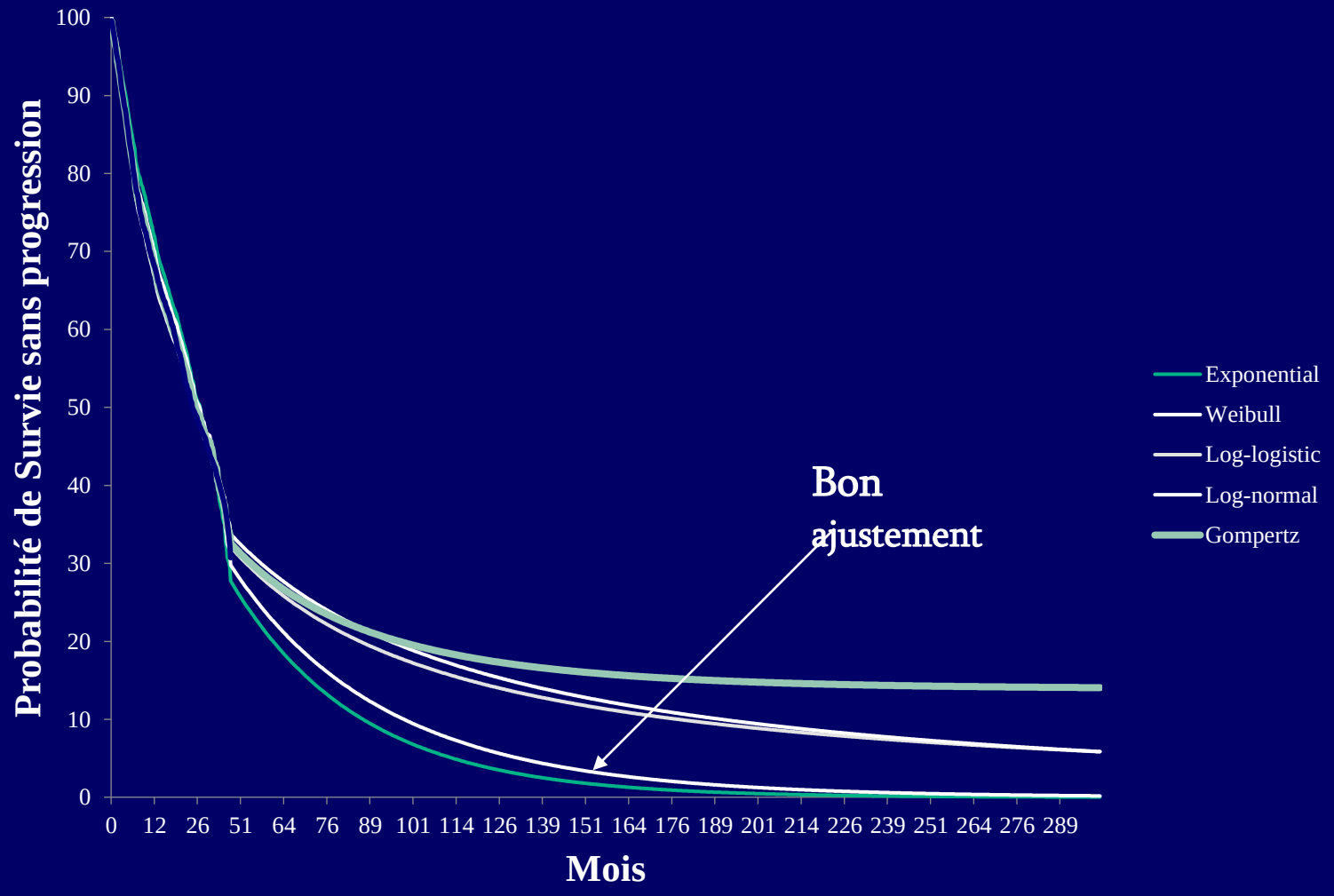


Extrapolation Survie Globale Vie Entière et Calcul des Différences

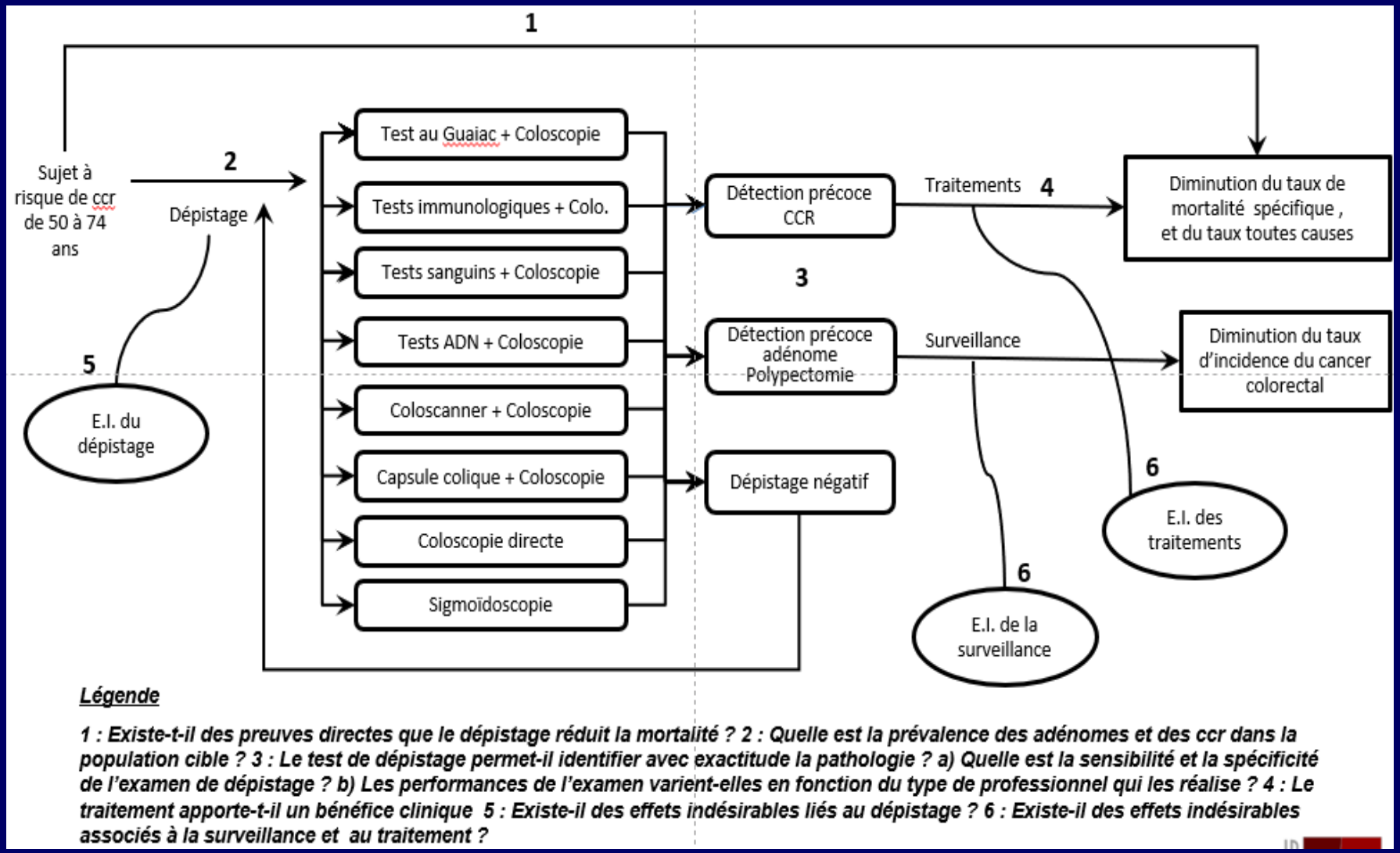


Source Davies Briggs 2012

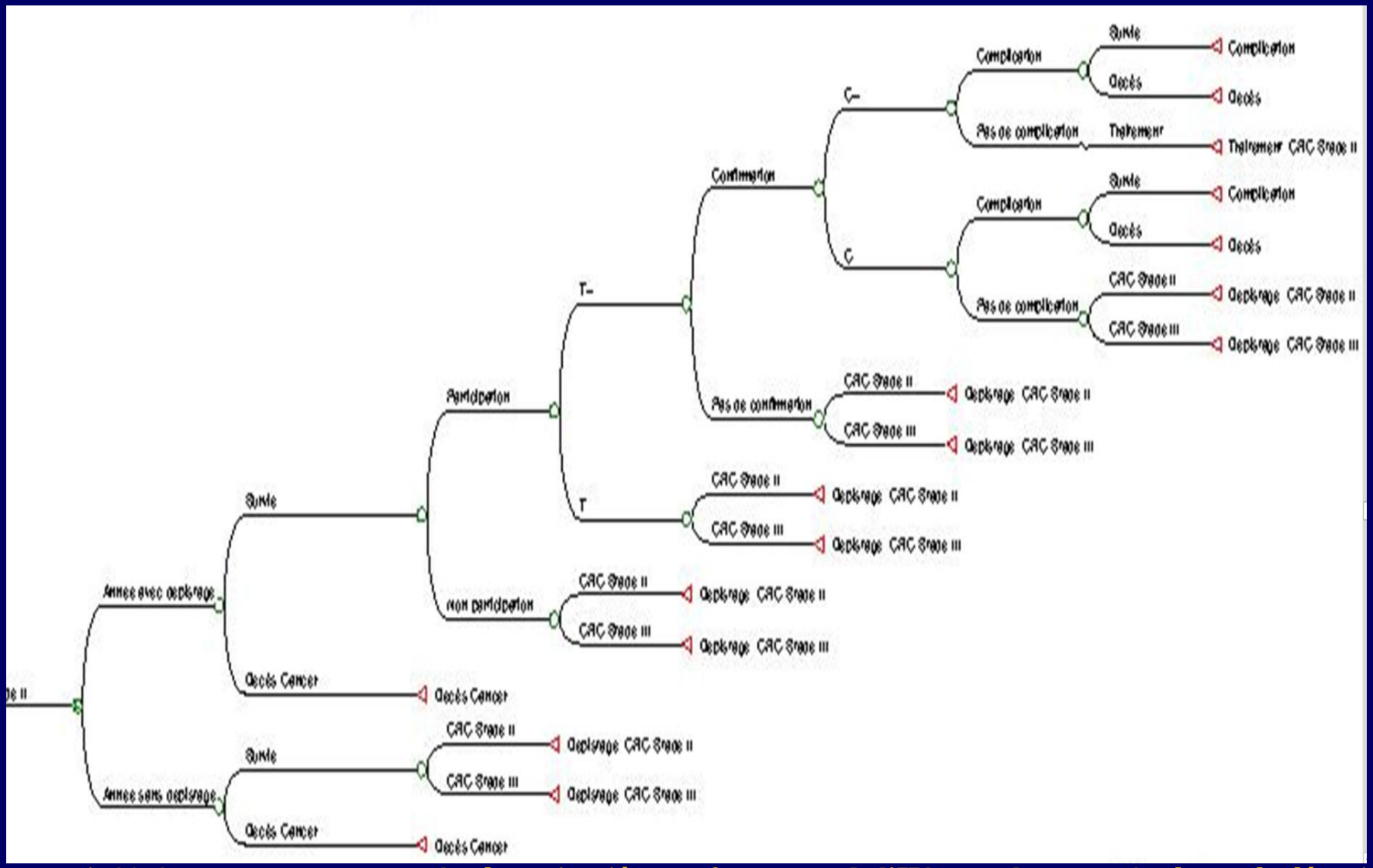
Ajustements Paramétriques (SSP)



Articulation test diagnostique et devenir clinique

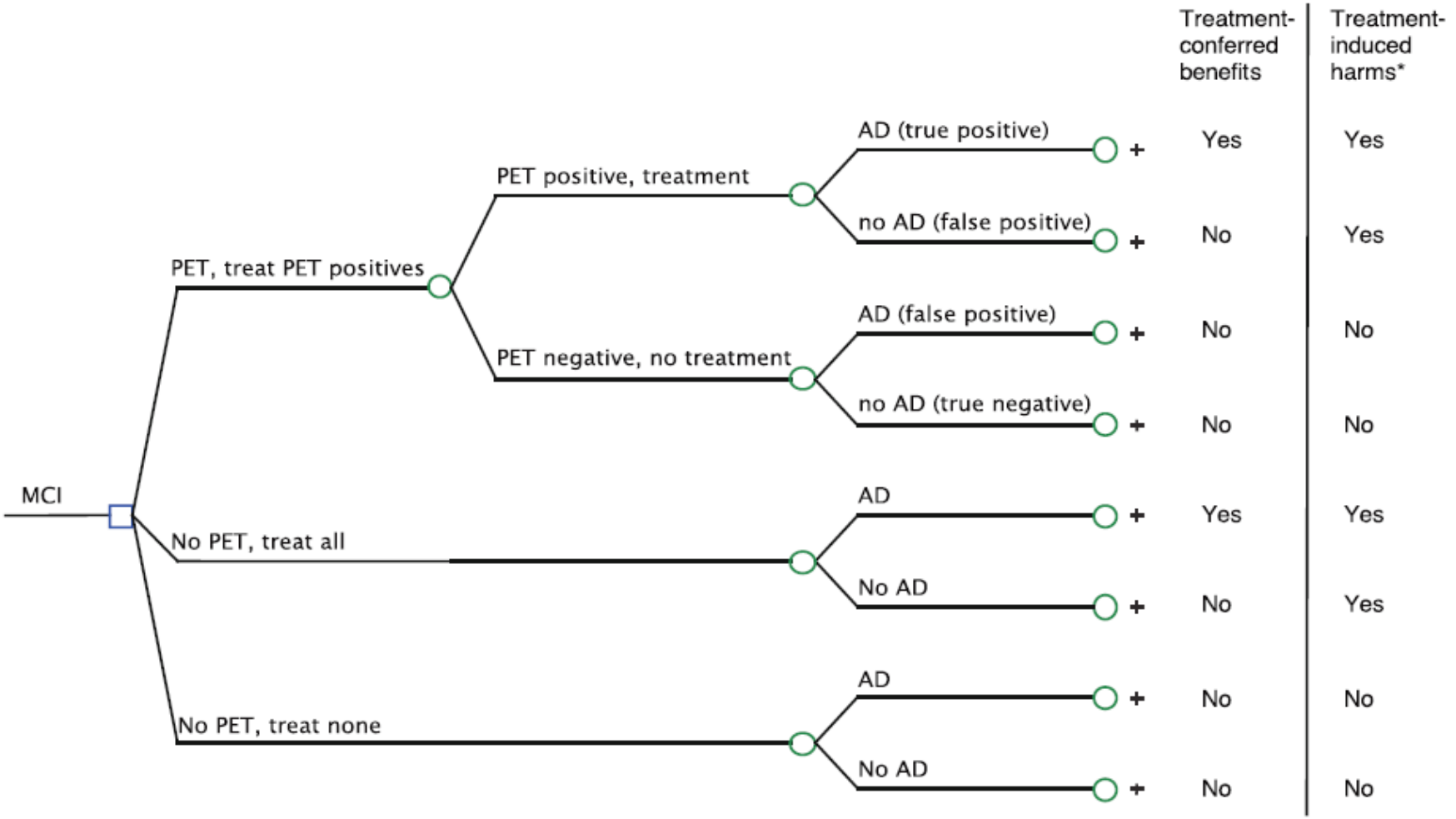


Articulation test diagnostique et devenir clinique



Launois 2012 Rapport Inca Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémoccult – NR – 3Prl pour la détection des cancers colorectaux

Articulation test diagnostique et devenir clinique



Présentation des Résultats Médico Economique

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

« La Fin du Tout Politique »

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

Est-ce que « Ça » Vaut le Coût?

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

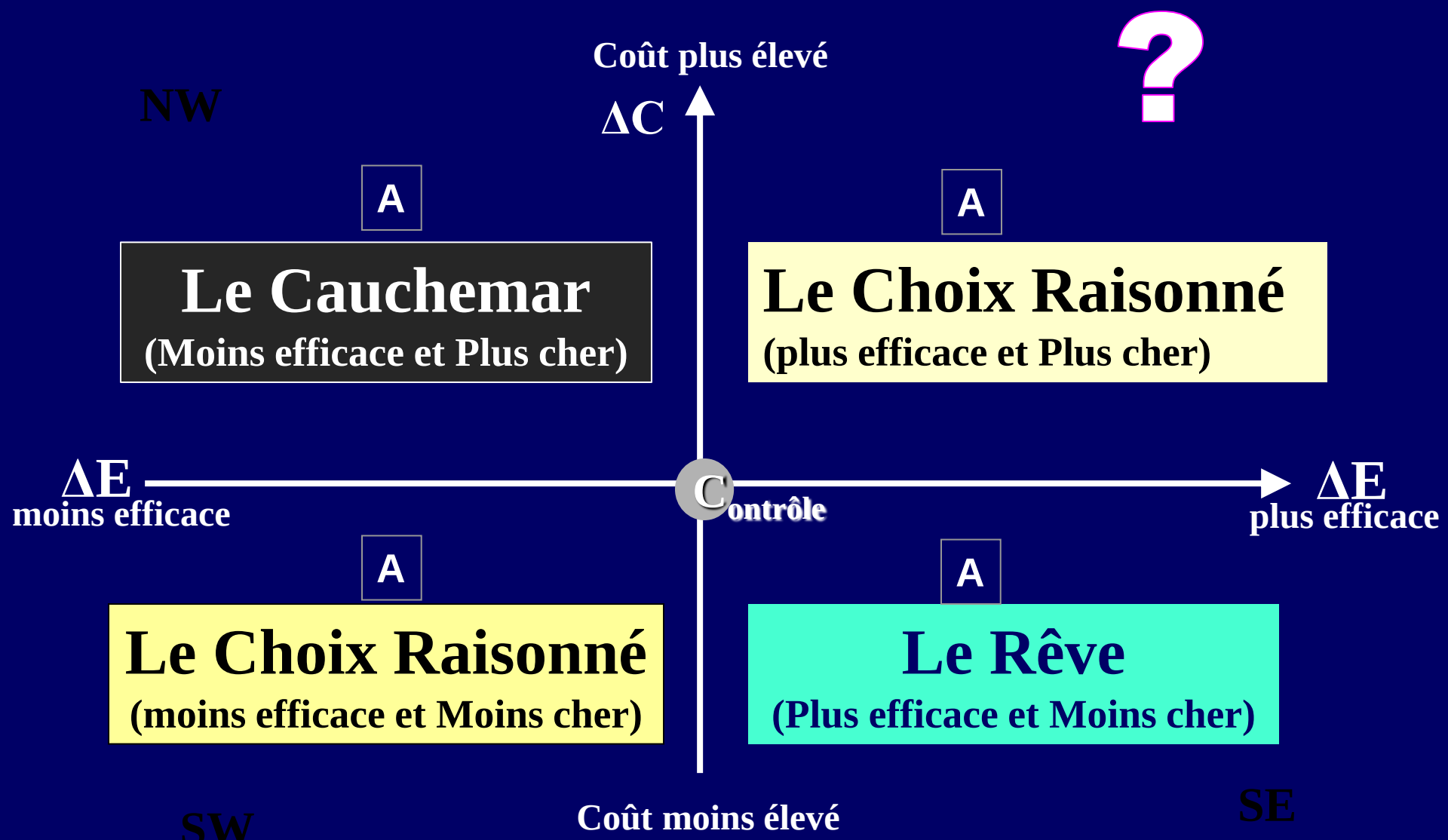
$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\Delta Ct + \Delta Cct - \Delta Ccm}{\Delta E}$$

C : Coût médical total par patient traité
E : Efficacité totale
Ct : Coût du traitement
Cct : Coût des complications liées au traitement
Ccm : Coût des complications liées à la maladie

Tableau de présentation des résultats

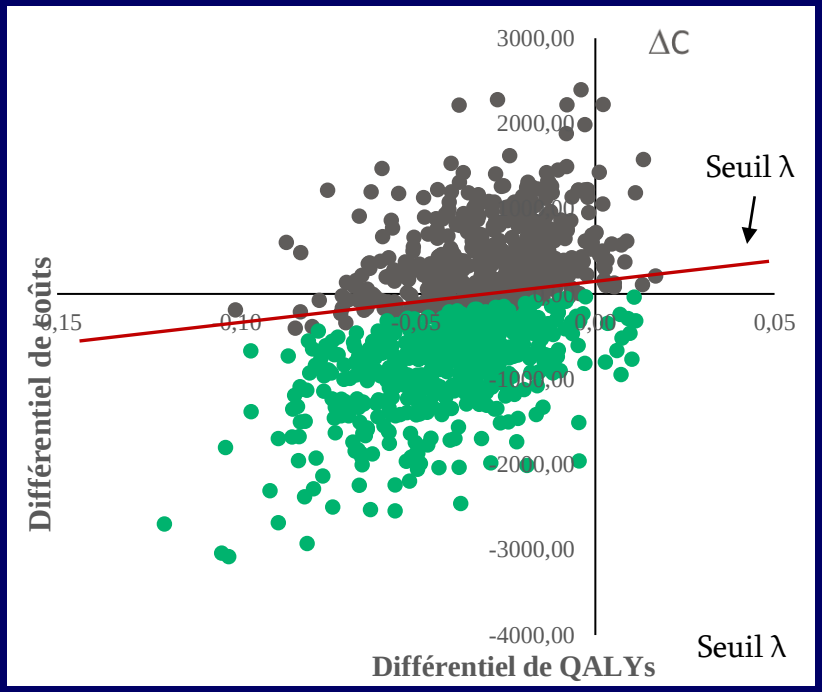
Classement	Traitement	Coût	ΔC	Résultat	ΔR	RDCR
1	Traitement 1	5690 €	-	0,926	-	0
2	Traitement 2	8 281 €	2 591€	1,090	0,164	15 817 €

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

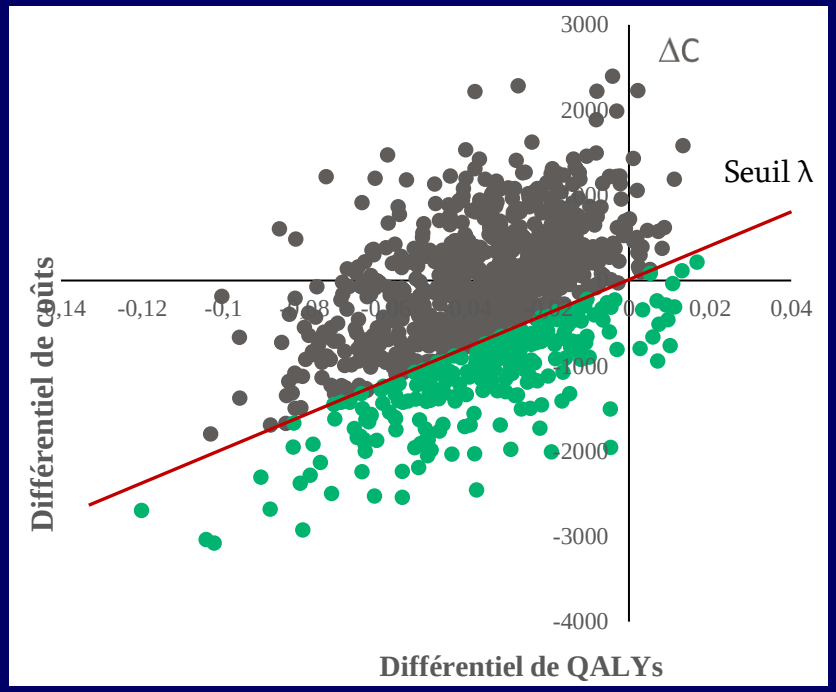


Variantes sur le niveau λ d'effort financier socialement acceptable

Seuil λ = 5 000€

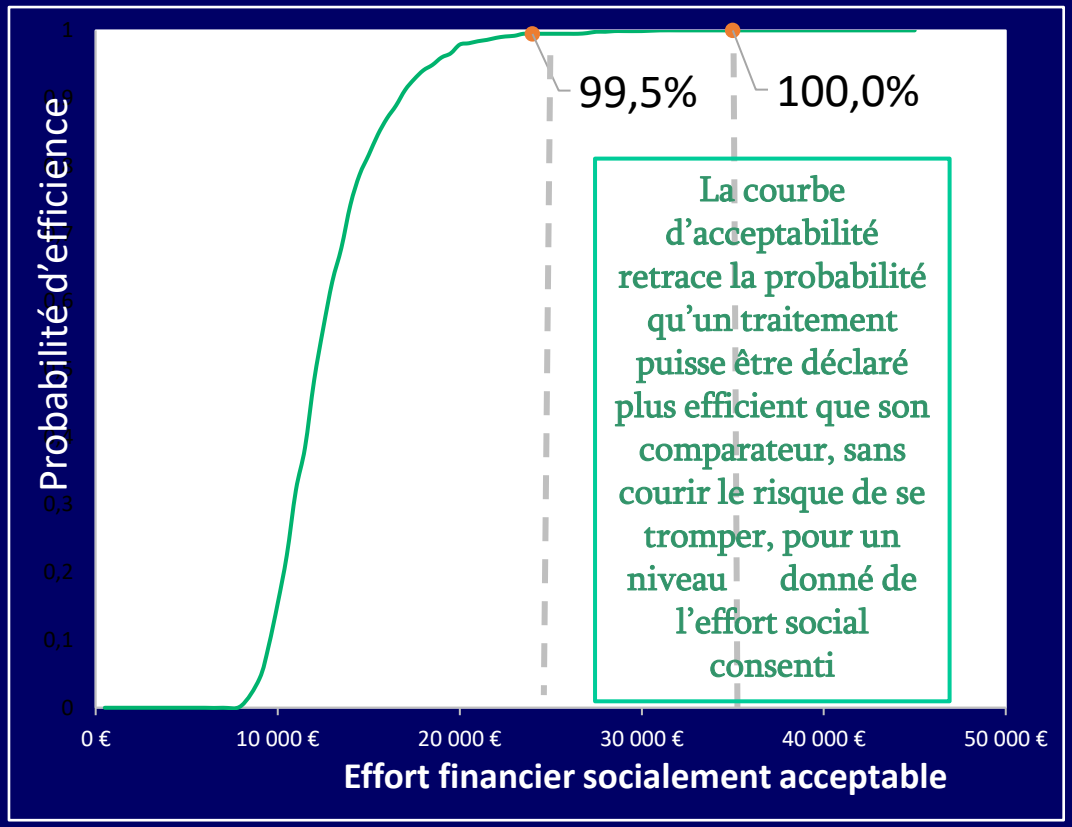


Seuil λ = 20 000€



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

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

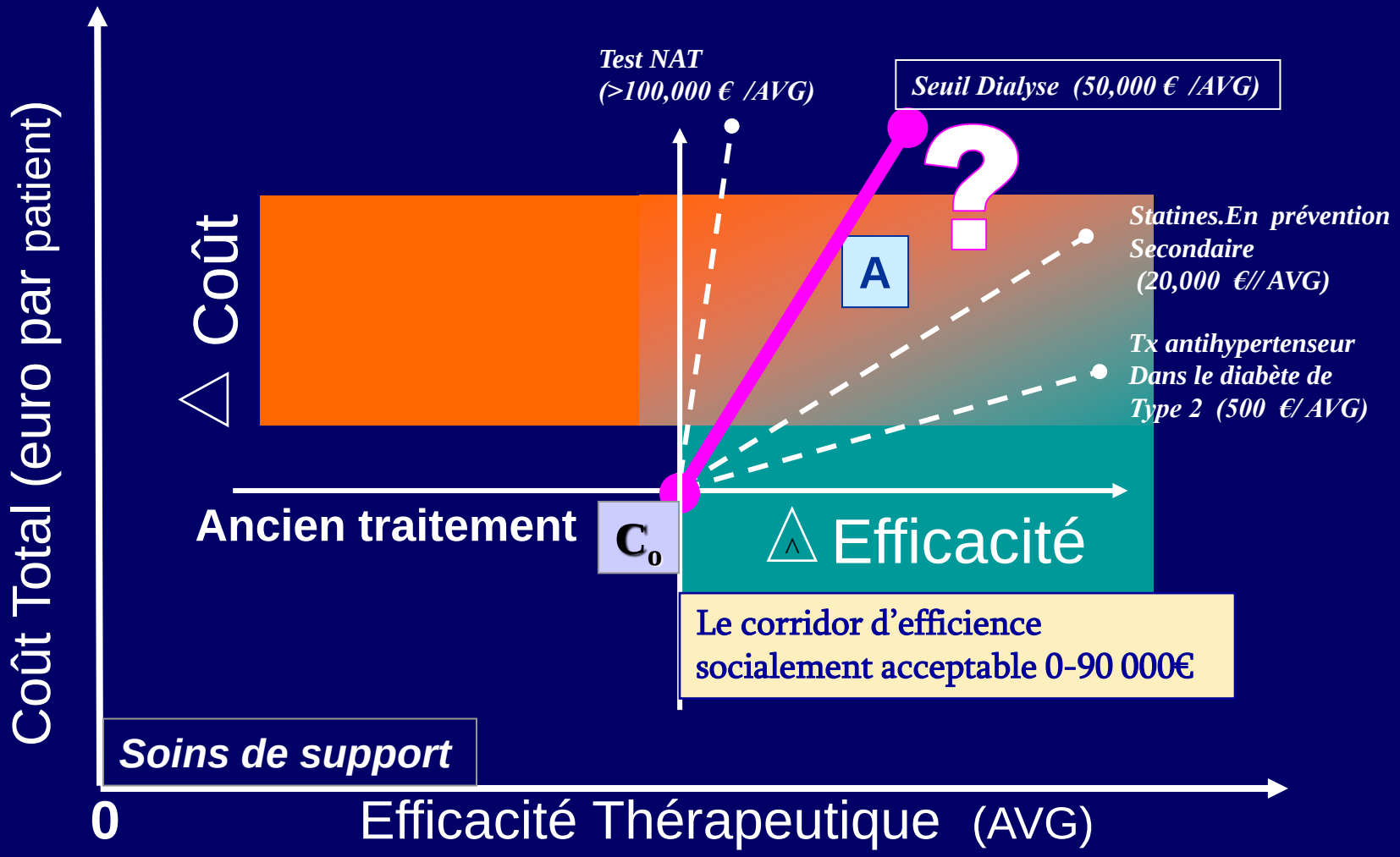


Les Rapports Coût-Efficacité Publiés

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

Source : Health Technology Assessment 2007 Mitmann JNCI 2009

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



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

Valeurs de Références

Country	Authors	ICER threshold
Explicit ICER threshold range		
UK	NICE	£20 000 - £30 000 per QALY
Implicit ICER threshold values or ranges based on past allocation decisions		
Australia	Henry et al. and the PBAC	AU$69 900 per QALY
New Zealand	Pritchard et al. and PHARMAC [2004]	NZ$20 000 per QALY
Canada	Rocchi et al. [2005] and the CDR [2002]	Range of acceptance: dominant to CAN$80 000 per QALY Range of rejection: CAN$31 000 to CAN$137 000 per QALY
ICER threshold values or ranges proposed by individuals or institutions		[2007]
USA	Weinstein [2008]	$50 000 per QALY
USA	Braithwaite et al. [2006	$109 000 - $297 000 per QALY
The Netherlands	The Council for Public Health and Health Care [1993]]	€80 000 per QALY
Canada	Laupacis et al. [2002]	CAN$20 000 to CAN$100 000 per QALY
No ICER threshold values or ranges identified		
Finland, Sweden, Norway, Denmark France		

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

CONCLUSION

Archibald Cochrane

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