

***LA SANTE MALADE DE SES COUTS ? LES SYSTEMES, LES  
RESEAUX ET LES ETABLISSEMENTS EN QUETE DE  
PERFORMANCE”***

***Giseh CMU Genève 26 29 aout 2018***

« Les faits ne sont pas des preuves »

Pr Robert Launois

Réseau d'évaluation en économie de la santé (REES), Paris

Résumé :

L'utilisation nouvelle des bases de données médico-administratives marque un tournant majeur dans l'évaluation médicale. Face aux limites des essais cliniques randomisés lorsqu'il s'agit de représenter fidèlement l'hétérogénéité et la complexité des prises en charge des patients en vie réelle, de plus en plus d'études observationnelles sont aujourd'hui réclamées par les payeurs comme outils d'aide à la décision. L'absence d'intervention permet de capter les pratiques de routine et de s'approcher de l'efficacité du traitement en vie réelle. En dépit de cette validité externe, les présences de biais et de facteurs de confusion sont autant de frein à la validité interne d'une étude observationnelle. Un schéma d'étude approprié et des techniques statistiques sont nécessaires pour les neutraliser et s'approcher d'une relation causale entre un traitement et un résultat clinique.

Abstract :

The new use of medico-administrative databases is a major change in the medical assessment field. Given the limits of the randomized clinical trials when it comes to accurately represent the

heterogeneity and complexity of medical care in a real world context, an increasing demand of observational studies comes from healthcare systems as decision tools. The lack of intervention generates real world data and assesses both the care and the outcomes of patients in routine practice. Despite this external validity, the bias and confounding factors are a challenge to the internal validity of observational studies. An appropriate study design and statistical methods are necessary to neutralize them and consider a causal relationship between a treatment and a clinical outcome.

Mots-clés : efficacité expérimentale, efficacité réelle, modèle observationnel

## 1 Introduction

Longtemps considéré comme le « *gold standard* » pour évaluer l'effet d'un traitement, les essais contrôlés randomisés (ECR) sont de plus en plus souvent complétés par des études observationnelles. Les études de terrain se proposent de vérifier que les résultats annoncés sont bien au rendez-vous, puisque rien ne garantit que les conclusions d'un essai soient transposables à toutes les situations cliniques. Faute de pouvoir généraliser les résultats des essais randomisés en pratique médicale quotidienne, les médecins de santé publique et les épidémiologistes ont recommandé d'exploiter les bases de données médico-administratives. Ces bases sont facilement accessibles, mobilisables à très court terme, pour un coût modeste. Elles sont par ailleurs représentatives parce qu'exhaustives et leur contenu reflète la réalité des pratiques. Tout biais de mémorisation ou de non-réponse est par définition exclu. En revanche, la démonstration du lien de cause à effet entre le traitement et les résultats obtenus est délicate compte tenu de la présence d'interférences parasites. En l'absence d'attribution aléatoire, le risque de biais est consubstantiel<sup>1</sup> aux études observationnelles.

Ces enquêtes d'observations sont appelées à être différenciées en fonction de leur contenu, selon qu'il s'agit d'études exploratoires ou comparatives.

Les études exploratoires sont conduites dans le cadre d'études non contrôlées monobras qui ne permettent pas de rechercher la moindre relation de cause à effet. En pharmaco-épidémiologie, une enquête sera alors dite descriptive si l'on peut affirmer que tout se serait passé de la même façon, s'il n'y avait pas eu d'étude. Les études comparatives sont conduites dans le cadre de l'épidémiologie analytique (cohorte : exposés non exposés) ou interventionnelle (quasi expérimentales<sup>2</sup> avec comparateurs, mais sans randomisation) dont les caractéristiques rendent possible la recherche d'effet causal.

---

<sup>1</sup> D'autres appellations et acronymes recouvrent, à peu de choses près, les mêmes schémas d'études : *Comparative Effectiveness Research* ou CER aux Etats-Unis (Patient-Centered Outcomes Research Institute, 2012) ; *Relative Effectiveness Assessment* ou REA en Europe (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*, 2011)

La principale distinction entre les deux approches repose sur la présence ou non d'une hypothèse spécifiée *a priori*. Alors qu'une étude exploratoire se contente de décrire les pratiques ou de veiller au respect des recommandations sur la base d'un calcul d'effectif dont la seule finalité est d'améliorer la précision des intervalles de confiance, une étude comparative s'efforce d'atteindre une rigueur aussi proche que possible que celle qui est obtenue dans un ECR. Il convient donc d'émettre une hypothèse de la même façon que si les patients avaient été randomisés, et de calculer le nombre de sujets qu'il est nécessaire d'inclure pour espérer obtenir une valeur du « p » significative sur le critère de jugement principal de l'étude (Berger et al.

Les biais inhérents aux pratiques en vie réelle, dus à des facteurs observables ou non, sont potentiellement nombreux et doivent être identifiés et neutralisés..

## **2 Les faits ne sont pas des preuves**

L'existence de biais est inhérente aux études observationnelles. un biais désigne tout effet qui altère la représentativité des résultats. Le risque de biais peut survenir à toutes les étapes d'une étude non expérimentale, aussi bien au moment de sa mise en place (biais de sélection) qu'au moment de sa mesure (biais d'information) ou encore de son analyse (facteur de confusion): Colliger des données factuelles en situation réelle d'usage n'implique donc pas qu'un lien de cause à effet ait été scientifiquement démontré. Ce défaut de validité interne voire externe, conséquence de l'absence de randomisation, est imputable à la présence de facteurs confondants et de facteurs modifiants qui bien que distincts peuvent se renforcer mutuellement (Amzal et al. 2015).

### **2.1 Facteurs modifiant l'exposition au risque**

Le suivi des recommandations ou l'adaptation du traitement à la spécificité de chaque cas sont autant d'éléments susceptibles d'infléchir le comportement du médecin et de modifier l'exposition du patient au traitement. Un phénomène courant à prendre en considération lors d'une évaluation de l'efficacité en vie réelle tient à l'existence de biais d'indication. Très souvent celui-ci est observé lorsqu'un nouveau traitement est introduit sur un marché où d'autres traitements efficaces existent déjà. Dans cette situation, le nouveau traitement sera prescrit essentiellement aux patients qui ne répondent pas aux traitements actuels ou aux malades qui sont les plus sévèrement atteints. Un biais de sélection peut donc fausser les conclusions de l'étude en minimisant à tort l'effet du nouveau traitement.

### **2.2 Facteurs modifiant les effets du traitement**

Pour une exposition donnée, des différences entre les effets observés d'une intervention peuvent malgré tout survenir. Ces modificateurs d'effet peuvent être spécifiques aux études conduites en vie réelle ou non, et propres ou non à un pays donné. Les pratiques médicales ou les modalités de prescription du médicament dépendent des faits observés dans le pays où celles-ci ont été mises en œuvre, tandis que l'observance, , bien qu'elles fassent aussi l'objet d'études observationnelles donnent lieu aux mêmes constats dans tous les pays où elles sont conduites. Les caractéristiques socio- démographiques de la population sont des phénomènes intrinsèques, quel que soit le schéma d'étude mis en œuvre : expérimental ou observationnel, mais elles varient en fonction des pays étudiés. Tandis que, les propriétés d'un produit sont totalement indépendantes du schéma d'études retenu et sont universelles. Avant de démarrer l'analyse de données d'une étude observationnelle, il est important d'identifier ces modificateurs et de les caractériser.

### 3 Comment administrer la preuve de la causalité en vie réelle ?

#### 3.1 Méthodes statistiques

Deux types de facteurs peuvent potentiellement engendrer des biais les facteurs observables et les facteurs non observables.

##### 3.1.1 Neutralisation des biais dus aux facteurs observables

Les méthodes de régressions multiples permettent de déterminer l'association unique entre un traitement et un résultat, après prise en compte des autres variables explicatives présentes dans le modèle (telles que les caractéristiques du patient), on parle donc de résultats ajustés. Les variables pouvant potentiellement influencer le choix du traitement ou le résultat sont intégrées dans le modèle, et des proxys pertinents de variables manquantes peuvent aussi être utilisés.

L'appariement sur score de propension (SP) est une autre technique très répandue en pharmaco-épidémiologie. Elle répond à un problème propre à l'évaluation d'une intervention en vie réelle. Pour évaluer le lien de cause à effet qui existe entre un traitement et un résultat de santé pour un individu donné, il faudrait comparer le bénéfice que le sujet a retiré du traitement au résultat qui aurait été le sien s'il n'avait pas été traité ou s'il avait reçu un traitement différent. Cette comparaison entre une situation réelle et observée à une situation virtuelle et non observée, qualifiée de « contrefactuelle », est nécessairement une fiction. Il convient donc de constituer un groupe témoin qui soit aussi proche que possible de la situation contrefactuelle, de sorte à le rendre comparable avec le groupe traité. La démarche se fait en 3 temps (i) concevoir un *modèle d'exposition* en estimant *a priori* la probabilité des individus d'être traités ou non selon leurs caractéristiques observables à l'inclusion, représentée par le SP (ii) appairer les individus du groupe traité et du groupe témoin sur la base de leur SP (iii) Construire dans un troisième temps, un *modèle d'effet causal* en étudiant la différence moyenne observée sur le critère principal de jugement retenu entre les bénéficiaires du traitement et les non bénéficiaires présentant les mêmes scores de propension par quintiles.

Le risque de biais est neutralisé et l seul l'effet « propre » du traitement est pris en compte. De nombreuses raisons militent en faveur de l'appariement sur SP de préférence à l'utilisation des techniques de régression en pharmaco-épidémiologie (Glynn et al. 2006).

##### 3.1.2 Neutralisation des biais dus à des facteurs non observables

Le principal obstacle à la validité interne d'une étude non-interventionnelle provient de la difficulté à neutraliser les biais engendrés par les facteurs non mesurables, connus ou non.

###### 3.1.2.1 Le score de propension haute-dimension (SP-hd)

En intégrant des variables servant de substituts aux facteurs inobservables, le SP-hd offre une solution de choix dans la neutralisation des biais potentiels. Ainsi, des variables comme le nombre de consultations, le traitement prescrit ou les hospitalisations sont dépendantes de la facilité d'accès au soin, des habitudes de prescription du médecin, ou encore de la gravité de la maladie. Ces variables de substitution permettent d'ajuster le modèle sur ces facteurs inobservables. La publication de Garbe et al. (2013) montre l'efficacité de cette méthode qui a été utilisée pour comparer les effets secondaires associés à la consommation de Coxibs par rapport aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens classiques (AINS).

### 3.1.2.2 Les variables instrumentales (VI)

Le principe des VI est de recourir à un instrument qui imite le processus d'affectation d'un traitement dans le cadre d'un ECR. La validité de la méthode repose sur le respect des trois conditions rappelées par Ghabri S. et Launois R. (2014) (i) l'instrument doit être fortement corrélée avec le choix du traitement, (ii) il ne doit avoir aucune influence sur le résultat, (condition d'exclusion) (iii) il doit être totalement indépendant des éléments non mesurables qui sont susceptibles d'influencer le résultat (condition d'indépendance). Une comparaison empirique entre les techniques de régression, le SP et les VI réalisée par Stukel et al. (2007) a fait part d'une estimation par VI plus proche de celles obtenues lors des ECR.

### 3.1.2.3 La différence des différences

les éventuels biais dus aux facteurs non observables sont également maîtrisables par la mise en œuvre de cette technique. Il est difficile de conclure dans une étude avant après que les résultats observés avant et après l'introduction du traitement sont exclusivement dus à celui-ci lorsque d'autres facteurs non observables, qui ont pu évoluer au cours du temps, sont capables de les influencer. Le principe de la méthode est le suivant : un suivi initial est mis en place avant l'introduction du nouveau traitement puis répété après son introduction. Les mêmes observations sont relevées de façon homothétique sur le groupe témoin. On calcule la différence pour chacun des groupes avant et après et on soustrait de la différence qui a été observée sur le groupe expérimental, celle qui a été constatée sur le groupe témoin; ce qui permet d'éliminer l'évolution temporelle qui est supposée être la même dans les deux cas

## 3.2 Les modèles observationnels transposables en vie réelle (MOTVR)

Une étude passerelle permet d'appliquer les résultats des études à des populations différentes de celles dans lesquelles ils ont été recueillis. Sa construction repose sur trois éléments : (i) un modèle simulant le devenir de la population étudiée (ii) des données issues des ECR ou de registres pour identifier les effets intrinsèques attribuables au produit, quel que soit le pays où il est prescrit (iii) une étude en vie réelle pour documenter les caractéristiques sociodémographiques de la population cible et le rôle que jouent les facteurs modifiant l'exposition et l'effet du traitement. Une telle approche permet simultanément de jeter un pont entre l'efficacité expérimentale estimée dans le cadre des ECR et l'efficacité en vie réelle évaluée dans les conditions normales d'usage et d'extrapoler les résultats de l'essai au-delà de sa durée, en utilisant toutes les données disponibles et en les intégrant dans des modélisations *ad hoc*. De cette façon, des résultats obtenus sur une population donnée peuvent être extrapolés dans l'espace et dans le temps en tenant compte des caractéristiques spécifiques de la population ou du pays d'intérêt. Cette possibilité d'extrapolation réduit le nombre d'études à mettre en place pour les industriels.

## 4 Conclusion

Les schémas de ces études conduites en vie réelle n'obéissent pas à un modèle unique. Leurs plans d'expérience sont différents selon les objectifs qu'ils se proposent d'atteindre aussi bien dans leurs définitions des populations d'intérêt que dans celles des fenêtres temporelles à retenir pour leur suivi. Lorsqu'il s'agit de s'assurer que les recommandations de bonnes pratiques établies par les autorités sont respectées, il convient de mettre en œuvre, pendant un laps de temps limité, une étude

observationnelle descriptive réalisée sur l'ensemble de la population concernée. Des données à plus long-terme seront au contraire mobilisées dans le cadre d'une étude observationnelle sans comparateur pour recenser l'ensemble des effets indésirables, sur toute la population concernée. La recherche d'une efficacité en vie réelle exigera la mise sur pied d'une étude observationnelle quasi expérimentale à court et moyen terme sur un échantillon plus restreint représentatif de la population. La mise en place des grandes bases de données médico-administratives révolutionne les méthodes d'évaluation. L'automatisation de leurs modalités d'exploitation permettra dans un proche avenir de mettre à la disposition des acteurs du système de soins, des informations comparatives non biaisées sur l'efficacité et l'efficience, quasiment en temps réel et de façon peu onéreuse.

## 5 Références bibliographiques

- Amzal B. (2015)**, « Comparative Effectiveness from Real-World Evidence », dans Olivier Ethgen et Ulf Staginnus, *The Future of Health Economics*, Taylor & Francis Group.
- Berger M.L., Dreyer N., Anderson F., Towse A., Sedrakyan A., Normand S.-L. (2012)**, « Prospective Observational Studies to Assess Comparative Effectiveness: The ISPOR Good Research Practices Task Force Report », *Value Health*, 15, 217–230.
- Ferrières J., Dallongeville J., Rossignol M., Bénichou J., Caro J.J., Getsios D., Hernandez L., Abenhaim L., Grimaldi-Bensouda L. (2016)**, « Model-observational bridging study on the effectiveness of ezetimibe on cardiovascular morbidity and mortality in France: A population-based study », *J. Clin. Lipidol.*, 10, 1379–1388.
- Garbe E., Kloss S., Suling M., Pigeot I., Schneeweiss S. (2013)**, « High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 69, 549–557.
- Ghabri S., Launois R. (2014)**, « Évaluation quasi-expérimentale des interventions médicales : méthode des variables instrumentales, Quasi-experimental evaluation of medical interventions : instrumental variables method », *J. Gest. Déconomie Médicales*, 32, 371–388.
- Glynn R.J., Schneeweiss S., Stürmer T. (2006)**, « Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology », *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 98, 253–259.
- Launois R., Ghabri S., Navarrete L.F., Le Moine J.-G., Ethgen O. (2014)**, « Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament », *Rev. Fr. Aff. Soc.* (4) 156–178.
- Stukel T.A., Fisher E.S., Wennberg D.E., Alter D.A., Gottlieb D.J., Vermeulen M.J. (2007)**, « Analysis of Observational Studies in the Presence of Treatment Selection Bias: Effects of Invasive Cardiac Management on AMI Survival Using Propensity Score and Instrumental Variable Methods », *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 297, 278–285.