

L'Évaluation des Technologies de Santé: Présentation de REES

REES France

28, rue d'Assas

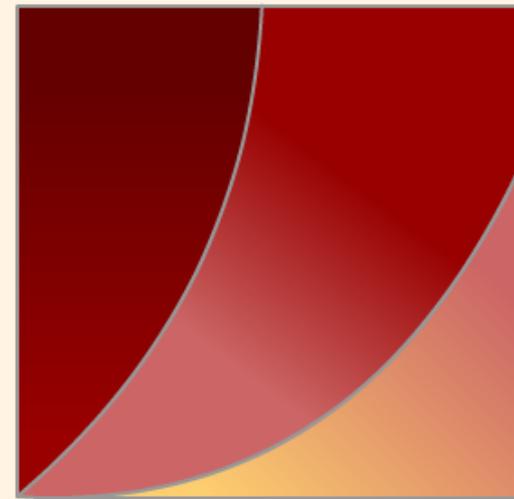
75006 Paris – France

Tel: +33 1 44 39 16 90 – Fax: +33 1 44 39 16 92

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



REES



Réseau d'Évaluation en
Économie de la Santé

Evidence-Based Economics

*Mettre à la disposition des entreprises un
argumentaire qui repose sur des faits*

Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé

REES c'est :

- Le Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé est un bureau d'études dédié à l'évaluation des technologies et des actions de santé.
- Son objectif : intensifier les liaisons entre la recherche universitaire, les industriels et l'administration du médicament, en mettant à la disposition des différents acteurs des techniques d'analyse et de suivi innovantes.
- Des moyens multidisciplinaires : la structure regroupe, sous la direction du Pr Robert Launois, des professionnels de l'évaluation : économistes, économètres, bio-statisticiens, informaticiens.

et c'est aussi :

- L'adjudication de nombreux marchés publics : **STIC, PHRC national, INCa, FAQSV.**
- Des études phares : observationnelles, longitudinales de longue durée, avec groupe contrôle.

ICEREA (14 services de réanimation PHRC 2006-2008) - Evaluation du Réseau MORPHEE (FAQSV 2004-2006) - INCA : coût du dépistage organisé cancer colorectal cancer du sein (2006) - DHOS : PREMISS (SFAR, SRLF, 85 services de réanimation ,1096 patients inclus 2002-2006). HER.ME.S (AP-HP, CRLCC, 12 services d'oncologie 2001 – 2005) – Réseau Asthme RESALIS (CPAM. Evreux, Alliance Médica 1998- 2002) – Réseaux Groupama Partenaire Santé (Mutualité Sociale Agricole, Groupama 1999-2001).
- Une indépendance reconnue
- Plus de 250 articles publiés dans des journaux à comité de lecture.

Agenda

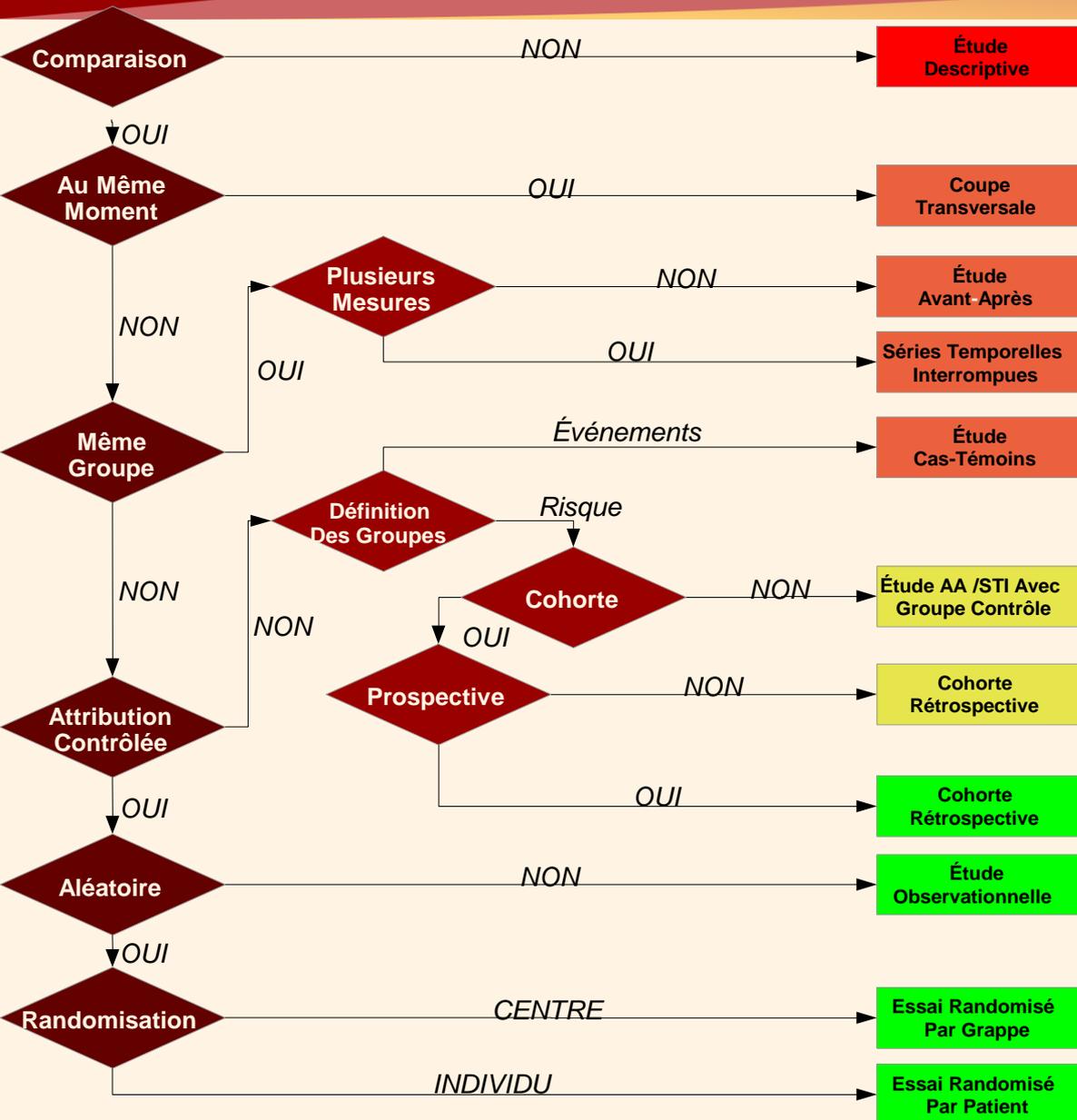
- Etudes d'efficacité réelle comparative
- Gestion des Biais de recrutement
- Modèles d'impact budgétaire
- Synthèse des données probantes
- Méta-analyse
- Comparaisons indirectes
- Approche Bayésienne
- Gestion de projet

Études d'Efficacité Comparative

Design d'Étude

Études Observationnelles

Schémas d'Étude



ABSENCE DE PREUVE

ADEQUATION FAIBLE DE LA PREUVE

ADEQUATION MODEREE DE LA PREUVE

ADEQUATION FORTE DE LA PREUVE

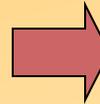
Études Observationnelles Prospectives

En Amont

Choix du
Design



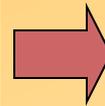
e-CRF



Monitoring

Analyse

Gestion des Données
Manquantes :
Imputation Multiple



Gestion des Biais de
Recrutement :
Score de Propension

Recueil Online

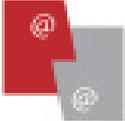
www.rees-research.com

- **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'Alsace - 75005 Paris, France
Tel: +33(0)1 44 26 16 90 - Fax: +33(0)1 44 26 16 92



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



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



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

Page

Save the page

Print CRF

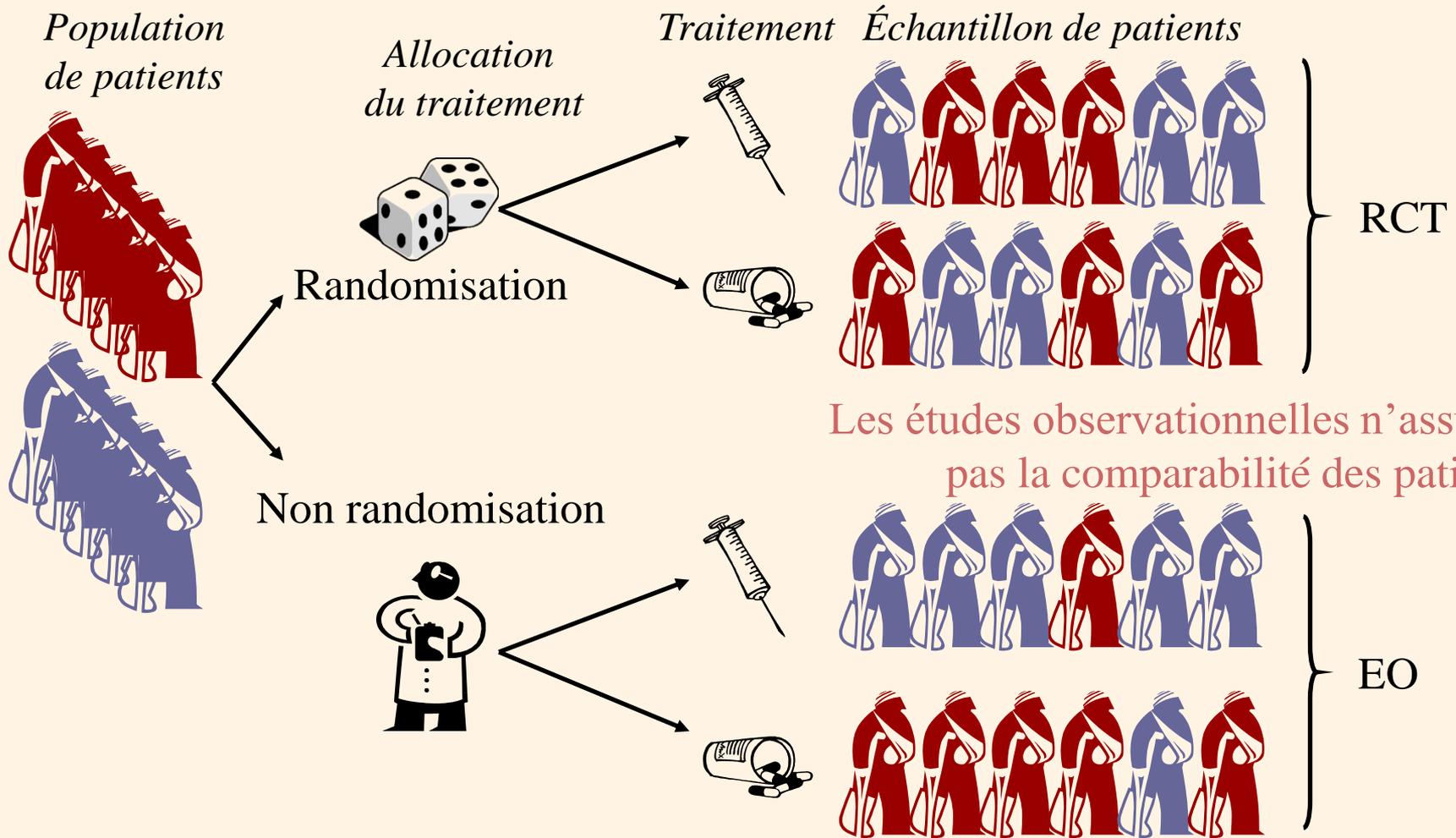
Field format

Run pre-tests

History

Gestion des Biais de Recrutement

Le Biais de Recrutement



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

Le Score de Propension

■ Définition :

- SP : Probabilité de recevoir le traitement innovant compte tenu des caractéristiques initiales = $P(\text{traitement} \mid \text{caractéristiques du patient})$
- Si $SP_{\text{Traitement}} = SP_{\text{Contrôle}} \rightarrow$ patients comparables

■ Usage :

- Échantillon 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**.

Procédure d'Appariement



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



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

	T	C
H	4	2
F	1	3

Traitement : T

Contrôle : C



SP = 0.25

SP = 0.66

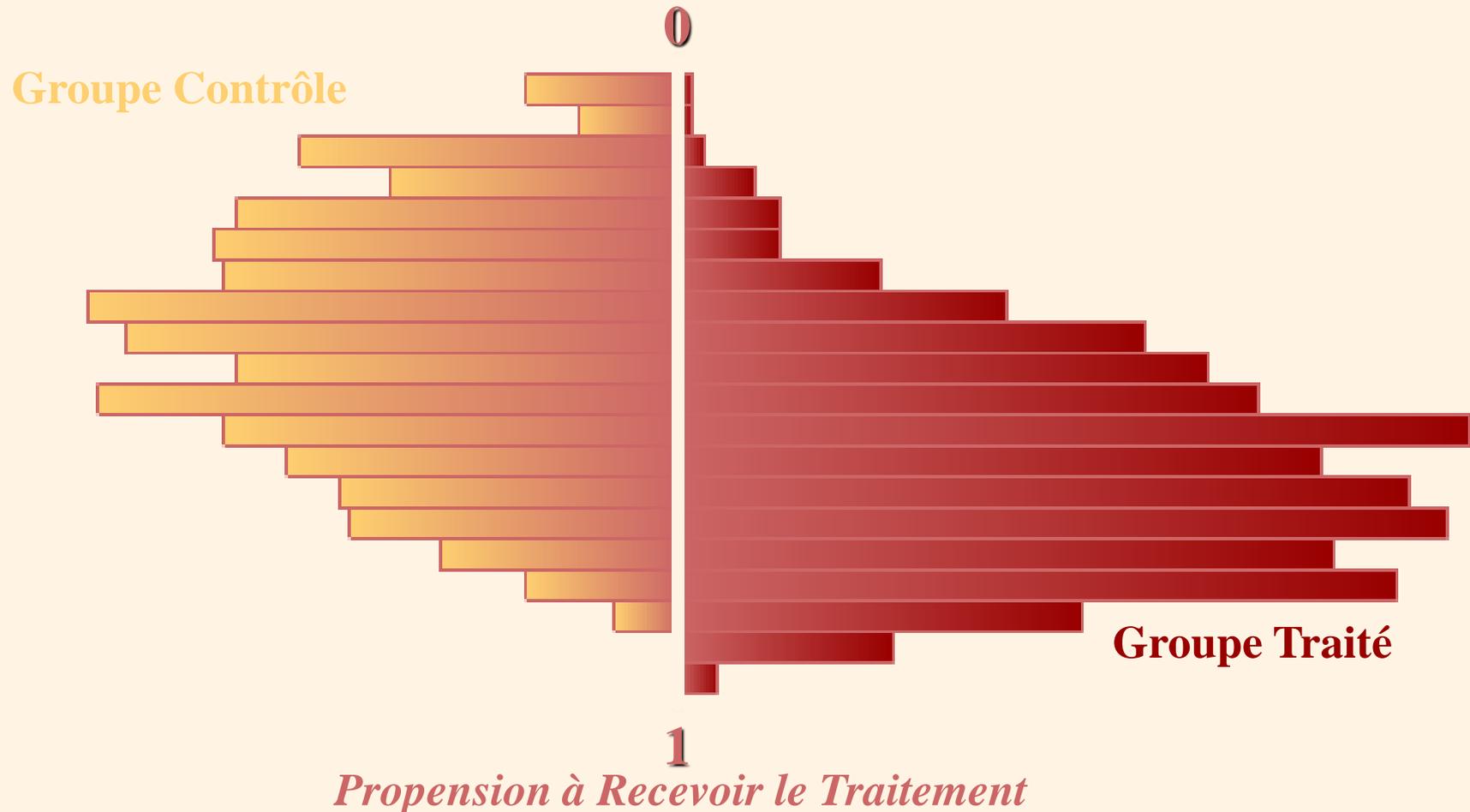
SP = 0.66

Appariement sur le SP



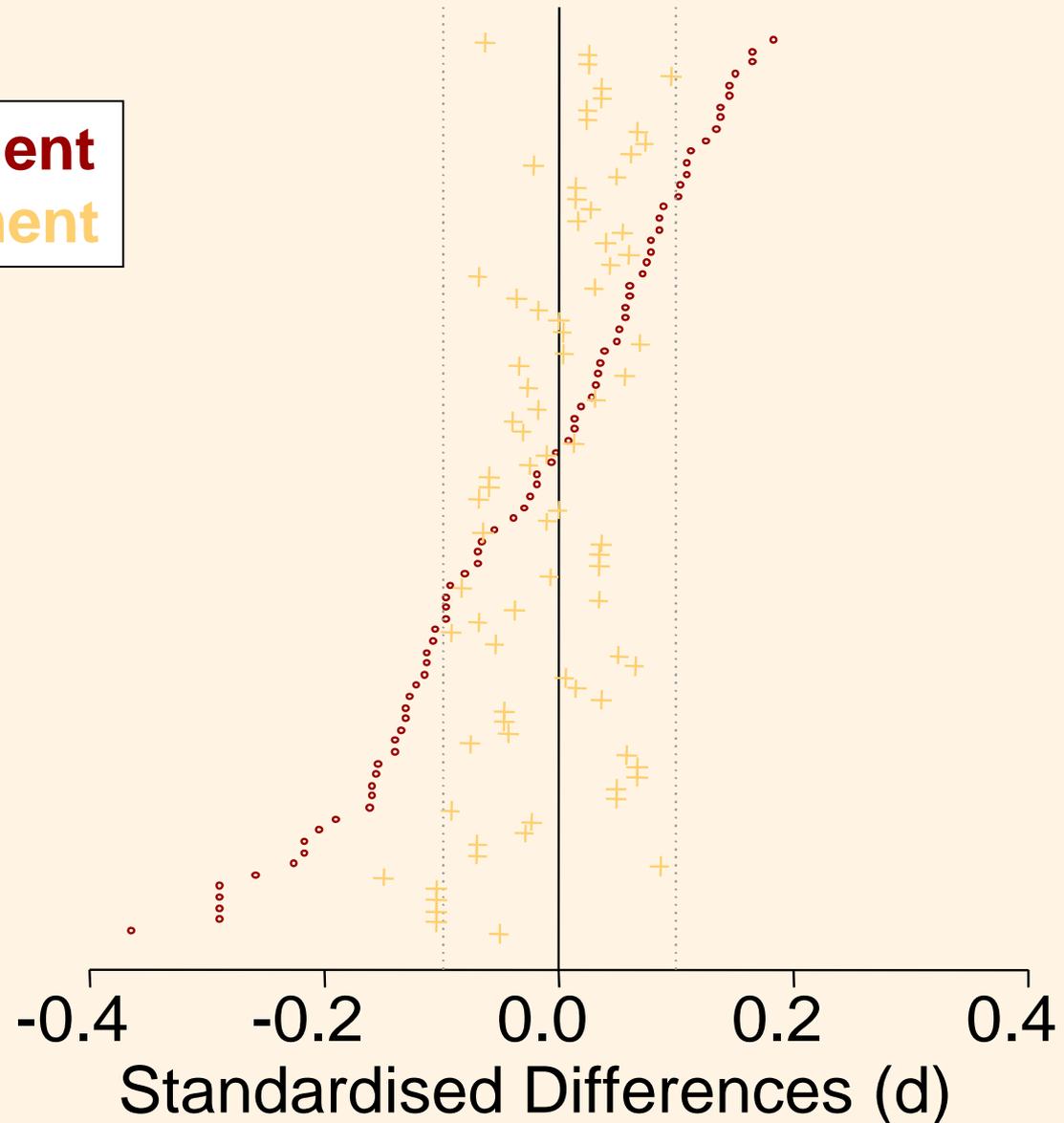
Biais de Recrutement dans PREMISS

Distribution du SP dans les groupes contrôle et traité



Réduction des Biais par Appariement

o Avant appariement
+ Après appariement



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 ($P = 0.024$).

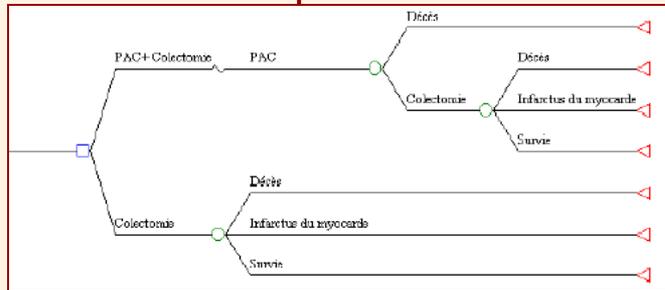
Conclusions: We found a significant effect of DA on ICU workload with both standard methods of adjustment and PS matching. This effect appeared mainly due to DA's effect on bleeding events. The analysis illustrated the usefulness of PS methods in the analysis of observational data, as it leads to conclusions 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.

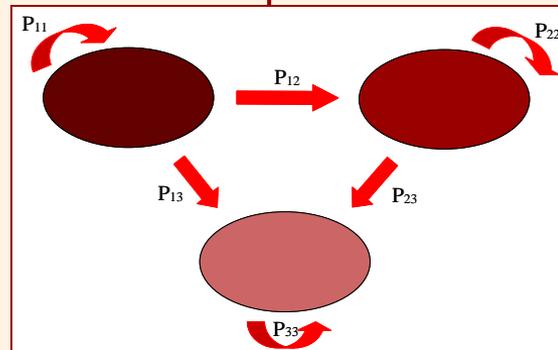
Modèles d'Impact Budgétaire

Modèles de Décision

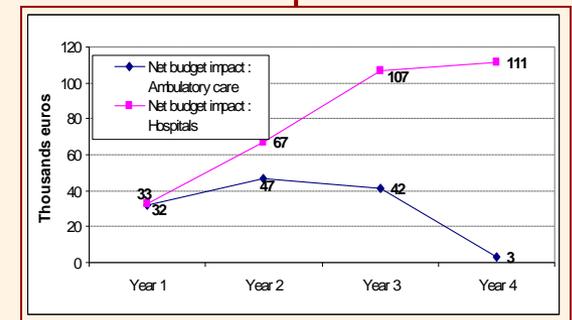
Synthèse de la Preuve



Arbre de décision



Modèle de Markov



Modèle d'impact budgétaire



Monte-Carlo, analyse probabiliste, courbe d'acceptabilité, VOI, etc....

Première Étape: Revue de Littérature

■ Protocole de Recherche :

- Bases bibliographiques (Medline, EMBASE...),
- Autres sources d'information (Registres d'essais, sociétés savantes...),
- Mots clé de recherche,
- Critères d'inclusion/exclusion des études,
- Critères de jugement,
- Stratégie d'extraction...

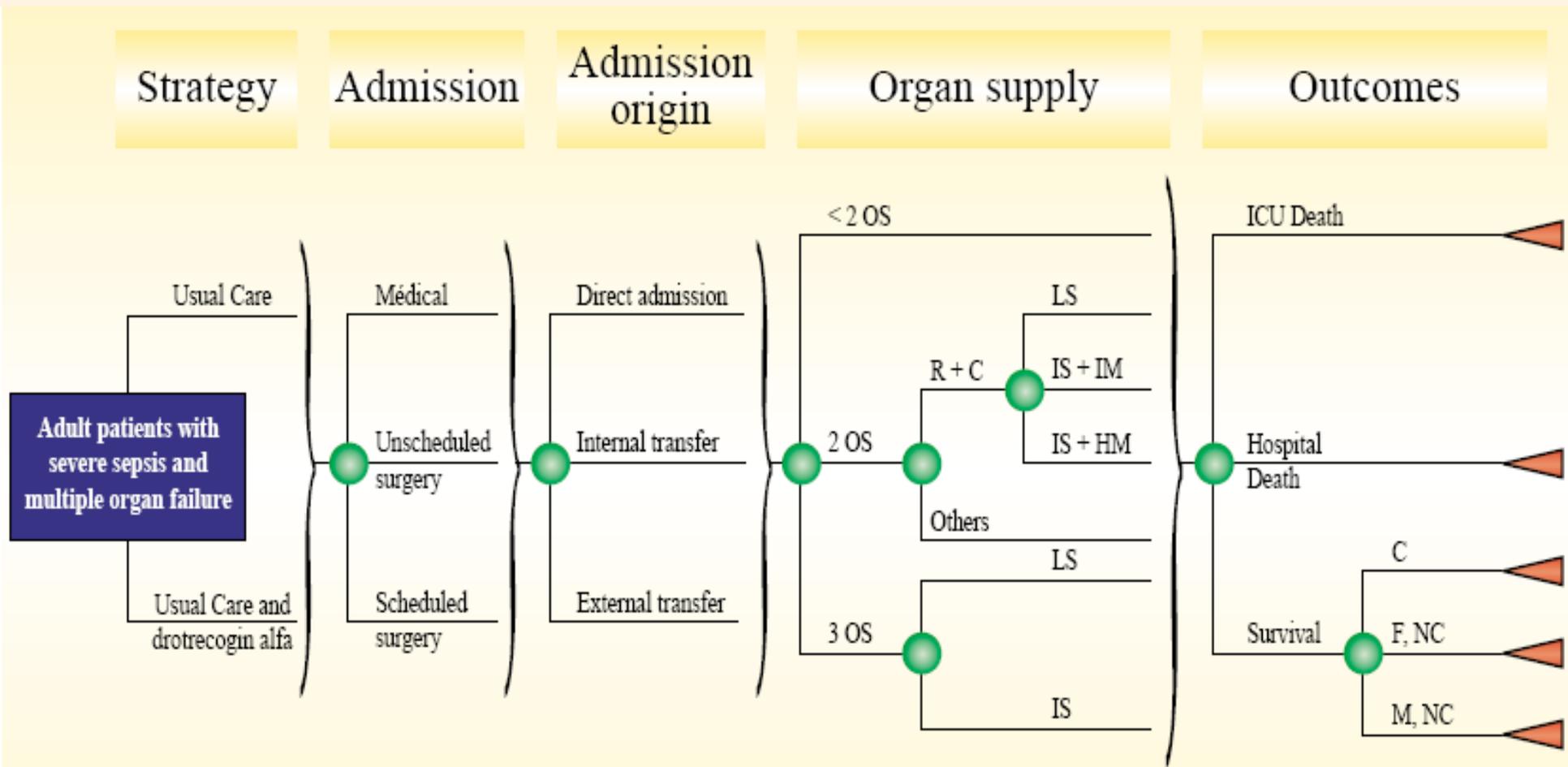
■ Recueil des données :

- Qualité de l'étude,
- Résultats de l'étude
- Contrôle qualité...

Seconde Étape : Méta-Analyse

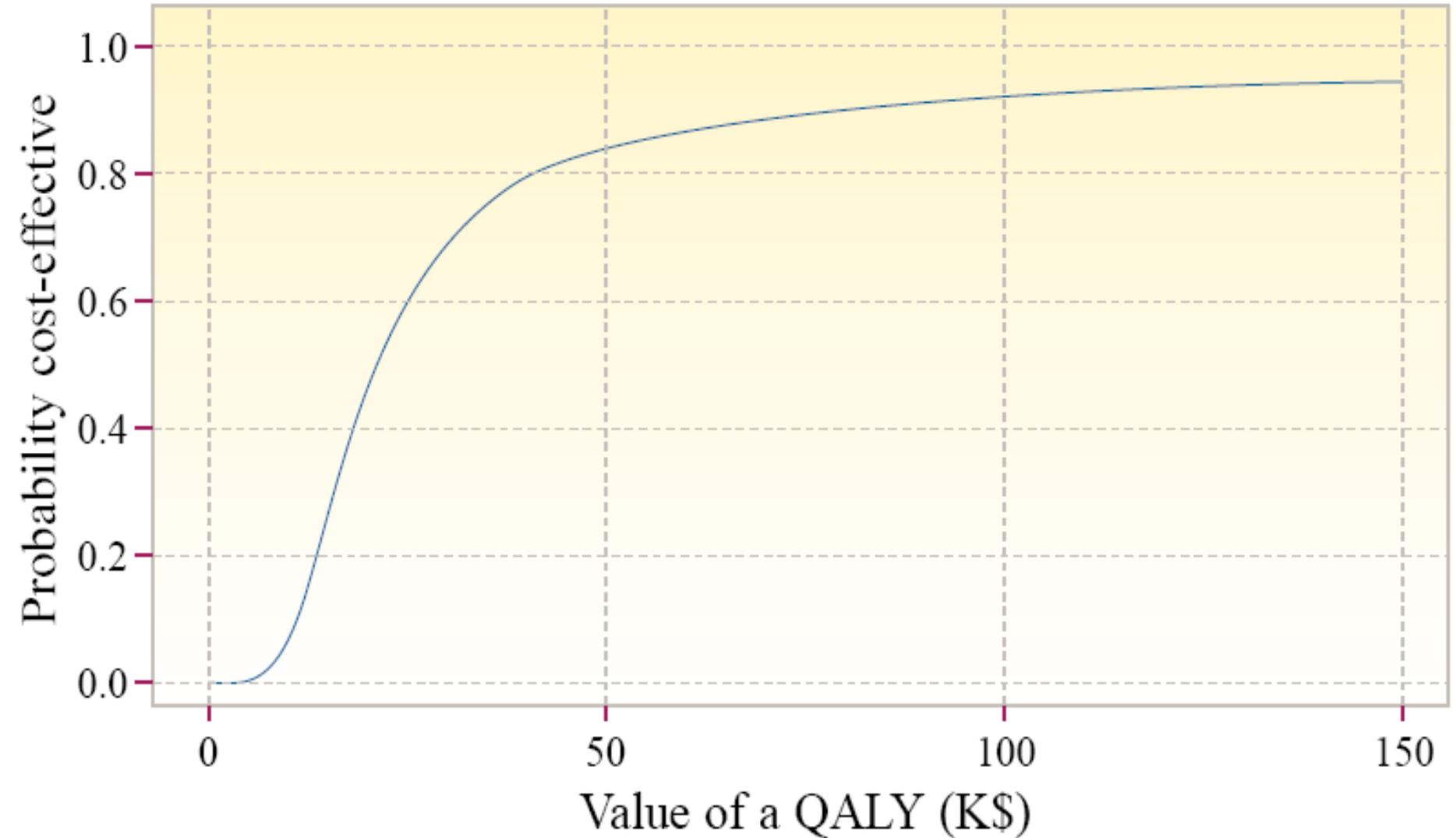
- Choix du Modèle :
 - Réseau de données,
 - Comparaisons directes, indirectes, les deux ?
 - Effets fixes, effets aléatoires ?
- Analyse :
 - Modèle baseline,
 - Analyses de sensibilité.
- Résultats
 - Estimation des effets poolés du traitement,
 - Probabilités d'efficacité, de supériorité (analyse Bayésienne).

Troisième Étape : Modèle



OS : Organ Supply • R+C : Respiratory and Circulatory supply • LS : Long duration supply • IS : low duration Supply • IM : low Mortality
 HM : Hight Mortality • C : comorbidities, as defined by the McCabe score • F/M, NC : Female/Male patients surviving without comorbidities

Courbe d'Acceptabilité



Didacticiel Exécutable sur CD



⇒ Introduction

- ↳ Objectifs
- ↳ Méthodes

⇒ Variables

- ↳ Unité de réanimation
- ↳ Paramètres d'efficacité
- ↳ Estimation des coûts

⇒ Résultats

- ↳ Impact clinique
- ↳ **Impact budgétaire**
- ↳ Coût par année de vie
- ↳ Coût par QALY

⇒ Limites

⇒ Terminer

- ↳ Bibliographie
- ↳ Quitter



Impact Budgétaire de l'introduction de Xigris®

Les conséquences budgétaires estimées de l'introduction de Xigris® dans votre unité sont les suivantes (nous vous invitons à consulter les limites de l'étude pour prendre connaissance des précautions à avoir lors de l'interprétation des résultats) :

Nombre de patients traités en un an avec Xigris® : 143

En unité de réanimation :

Coût d'acquisition moyen du médicament par patient : 8 002 €

Coût total annuel de Xigris® pour tous les patients traités : 1 144 299 €

Coût total de fonctionnement du service (estimé au prix de journée) : 9 015 500 €

Impact de Xigris® sur le budget total du service : 12.7 %

Au niveau de l'ensemble du séjour :

Coût unitaire des soins conventionnels seuls : 31 770 €

Coût unitaire des soins conventionnels avec Xigris® : 39 035 €

Différentiel de coût lié à l'emploi de Xigris® : 7 265 €

Interprétation des résultats

Didacticiel en Ligne

http://smbh7.smbh.univ-paris13.fr/cgi-bin/Version3/calculs.plx - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Evaluation des coûts et des ratios coût-efficacité

▼ **Type de coût :**

- Coût d'usage du médicament
- Coût en prix de journée
- Coût en GHM
- Coût sociétal

▼ **Type de ligne :**

- Coûts de première ligne
- Coûts de deuxième ligne
- Coûts totaux

▼ **Durée de suivi :** en semaines

NB : La durée de survie doit être compatible avec les durées médianes de survie choisies

▼ **Effectif attendu de patients pendant la durée de suivi :**

- Prévision budgétaire selon l'effectif attendu**
- Ratios Coût Efficacité**

Critères d'efficacité :

- Survie sans progression
- Survie globale

Résultats

Sélection de nouveaux protocoles

Didacticiel Excel

Microsoft Excel - Model_130605.xls

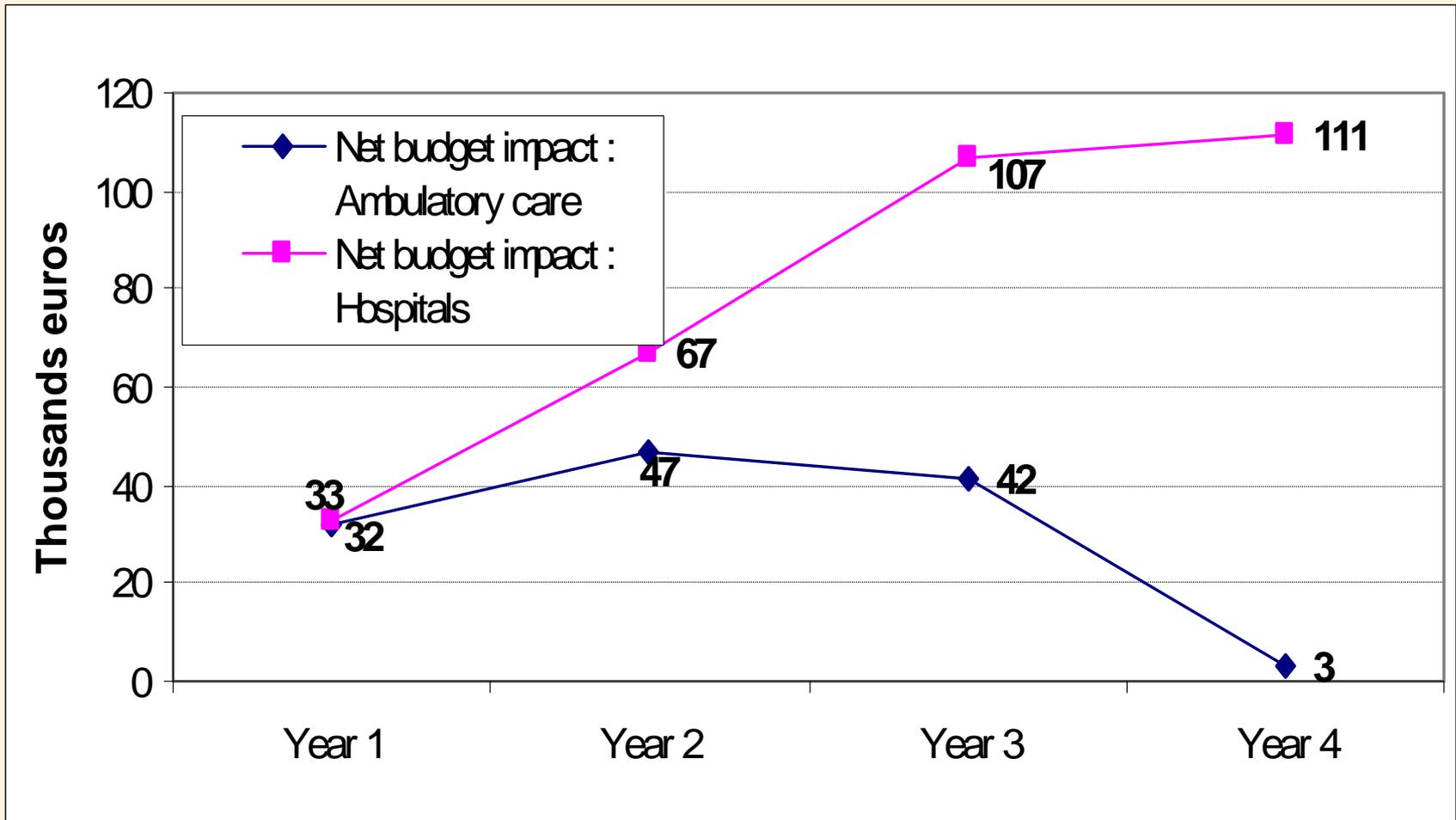
Fichier Edition Affichage Insertion Format Outils Données Fenêtre ?

C21 = =B21/100*HypolB6

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	IMPACT BUDGETAIRE DE L'INTRODUCTION DU PRODUIT B												
2													
3													
4	A	Année 1			Année 2			Année 3			Année 4		
5		%	Nbre Cy	Coût (m€)									
6	PHASE AIGUE uniquement	48			48			48			48		
7	Ville	20	1 968	53	20	1 870	50	20	1 776	48	20	1 687	45
8	Hôpital	28	2 832	94	28	2 690	89	28	2 556	84	28	2 428	80
9	PHASE AIGUE ET RETARDEE	52			52			52			52		
10	PHASE AIGUE EN VILLE	21	2 132	60	21	2 025	57	21	1 924	54	21	1 828	51
11	Phase retardée en ville	21	2 132	177	21	2 025	168	21	1 924	160	21	1 828	152
12	Phase retardée à l'hôpital	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	PHASE AIGUE A L'HOPITAL	31	3 068	116	31	2 915	110	31	2 769	105	31	2 630	99
14	Phase retardée en ville	23	2 332	194	23	2 215	184	23	2 104	175	23	1 999	166
15	Phase retardée à l'hôpital	7	736	81	7	700	77	7	665	73	7	631	69
16	TOTAL (€)			774			736			699			664
17													
18	A + B	Année 1			Année 2			Année 3			Année 4		
19		%	Nbre Cy	Coût (m€)									
20	PHASE AIGUE uniquement	48			48			48			48		
21	A + B	5	480		7	684		10	866		12	1 029	
22	Ville	2	197	17	3	280	24	4	355	31	5	422	37
23	Hôpital	3	283	26	4	404	38	6	511	48	7	607	56
24	A	43	4 320		41	3 876		38	3 466		36	3 087	
25	Ville	18	1 771	48	17	1 589	43	16	1 421	38	15	1 265	34
26	Hôpital	25	2 549	84	24	2 287	76	23	2 045	68	21	1 821	60
27	PHASE AIGUE ET RETARDEE	52			52			52			52		
28	A + B	5	520		8	741		10	939		13	1 115	
29	A avec Addition de B	4	364		4	371		3	282		1	111	
30	Phase aiguë en ville	1	149	7	2	152	7	1	115	6	1	46	2
31	Phase retardée en ville	1	149	18	2	152	19	1	115	14	1	46	6

Prêt NUM

Didacticiel Excel



Revue de Littérature

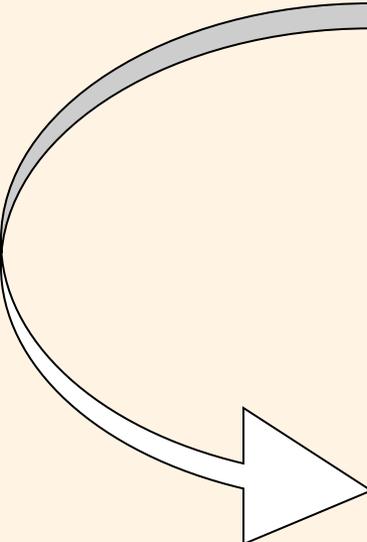
État des lieux des essais publiés sur les principaux traitements dans l'indication.

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.
- **Les mélanges de comparaisons de traitement** (Lu et Ades 2004) offrent la solution qui permet d'associer inférence statistique, synthèse des données probantes et prise de décision

Typologies des Revues

Revue Systématique qualitative

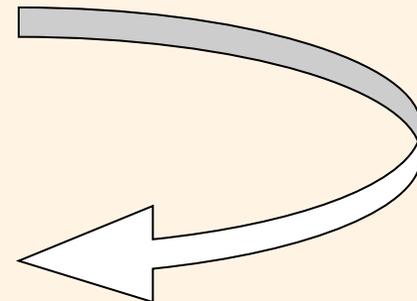
- 
- Définir la question posée
 - Expliciter les critères d'éligibilité : PICO Population, intervention, comparateur, outcome
 - Exploiter les bases documentaires
 - Sélectionner les articles pertinents
 - Apprécier la qualité de l'étude (validité interne-externe)

Extraction des données selon une grille standardisée

- Tables de données probantes

Revue systématique quantitative

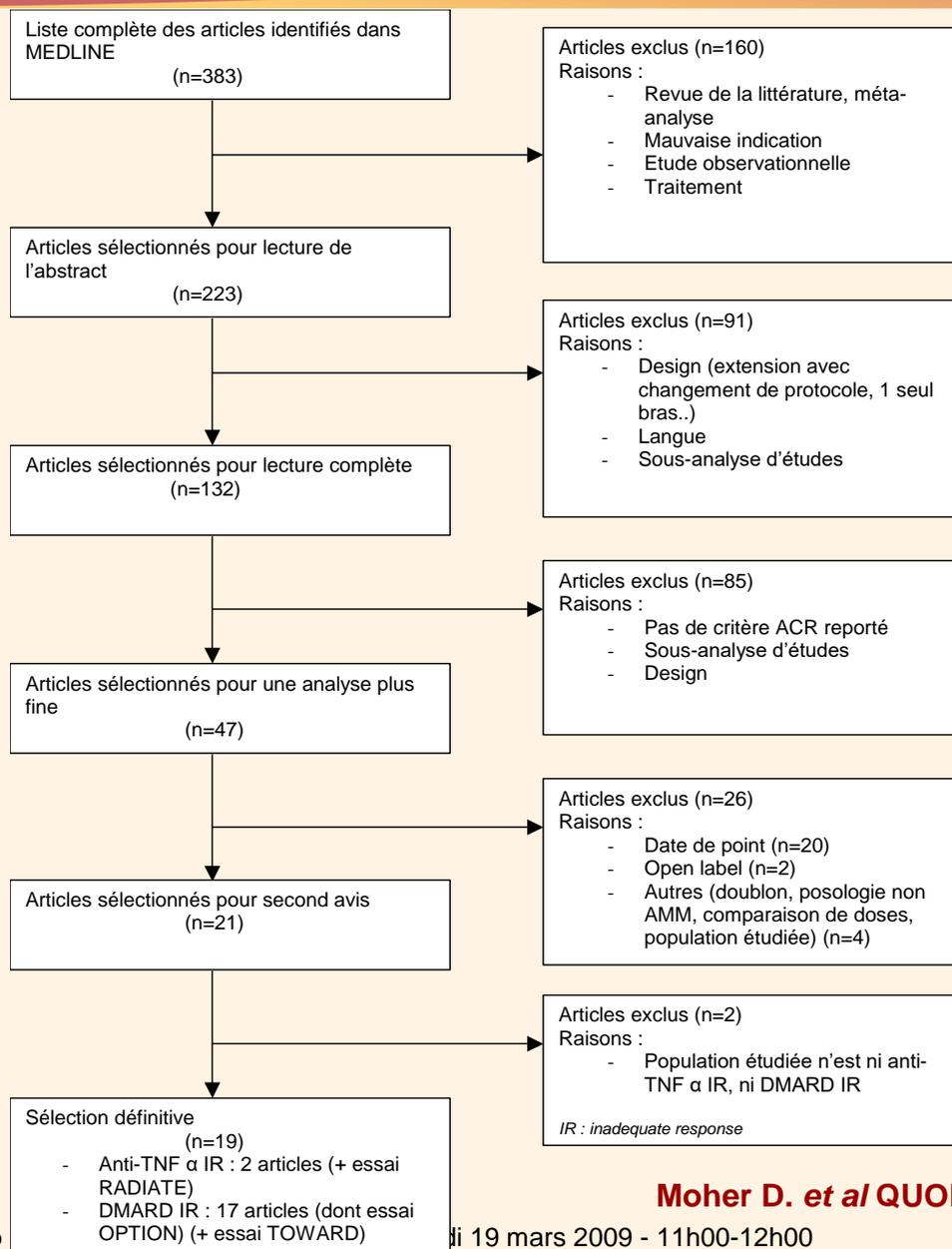
- Synthèse données probantes : méta, MCT
- Estimation de l'hétérogénéité
- Neutralisation des Biais



Algorithme d'Extraction

- L'algorithme de recherche sous MEDLINE est libellé de la façon suivante :
 - (arthritis rheumatoid AND (Randomized Controlled Trial [Publication Type] OR randomized Trial)) AND (infliximab OR tocilizumab OR anti-IL-6 receptor OR rituximab OR CD20 antibody OR Antibodies, Monoclonal OR adalimumab OR infliximab OR etanercept OR tumor necrosis factor receptor OR abatacept OR CTLA)
- Résultats
 - 383 articles ont été identifiés auxquels il faut rajouter les résultats des essais de phase III fournis par Roche concernant le tocilizumab.

Processus Itératif de Sélection



Moher D. et al QUOROM statement. Lancet 1999

Mesurer la Quantité d'Effet

■ Meta-analyse

- Modèle à effets fixes
- Modèle à effet Aléatoire
- Méta-analyse fréquentiste, Méta-analyse bayésienne

■ Comparaisons Indirectes

- Naïve
- Ajustée sur un comparateur commun
- Mélanges de comparaison de traitements

Principe de la Méta-Analyse

La Méta-Analyse

- **Technique statistique** pour synthétiser les résultats d'essais indépendants,
- Fournit une **estimation de l'effet du traitement** en fonction du poids des différentes études,
- Validité fonction de la qualité de la recherche bibliographique.

Principe

- 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:

$$d = \frac{\sum_i \frac{1}{v_i} Y_i}{\sum_i \frac{1}{v_i}}$$

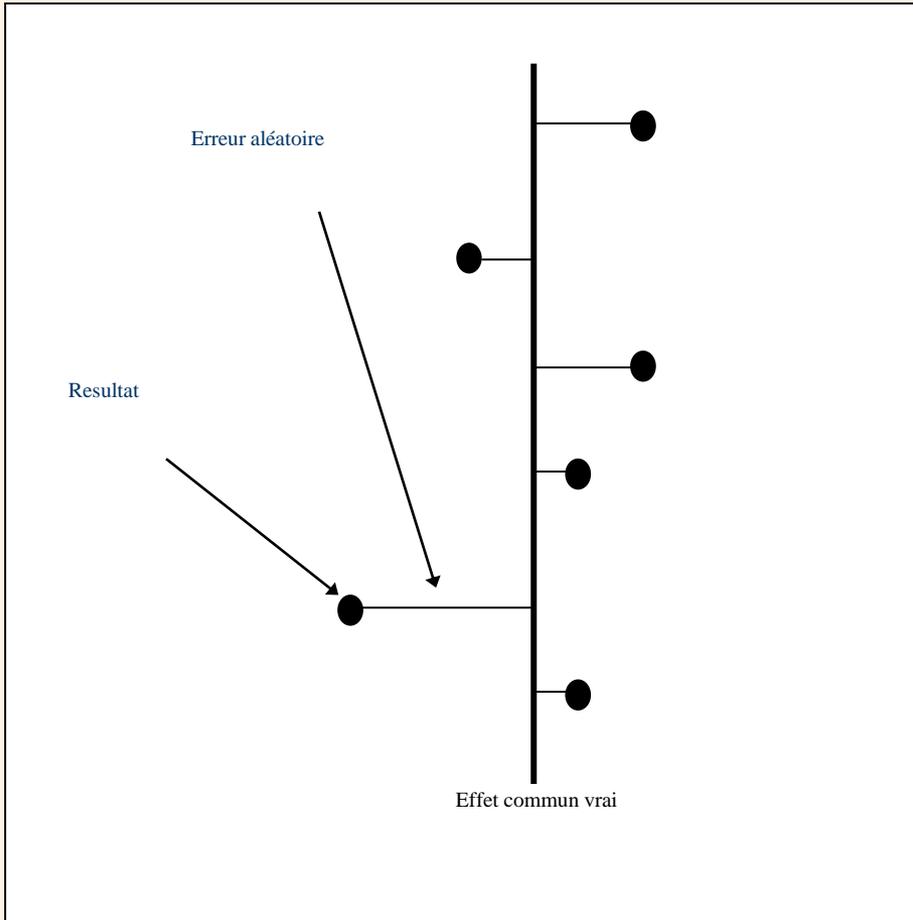
→ Plus la variance v_i dans un essai est importante (faible précision), moins l'essai pèse sur l'effet poolé.

Hétérogénéité des Essais

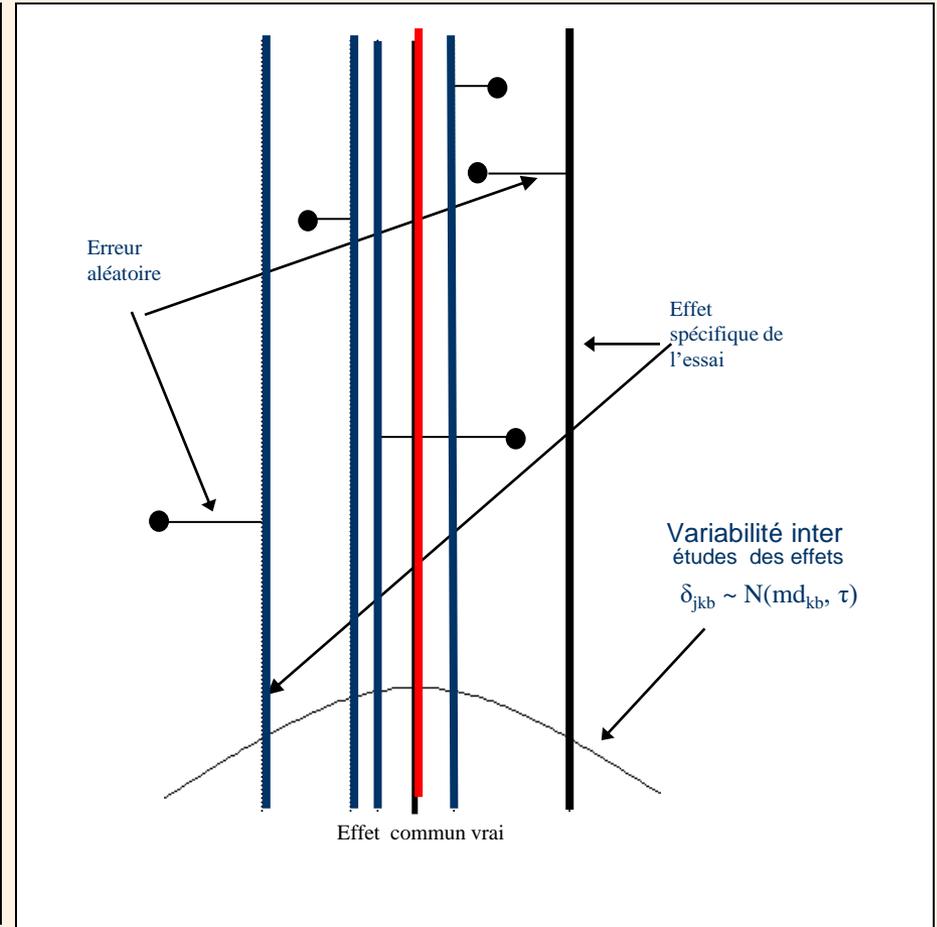
- Si certains essais diffèrent (critères d'inclusion, processus de soin...), postuler un effet du traitement identique induit des biais.
- S'il existe des différences systématiques entre essais, on parle d'*hétérogénéité*.
- Il est possible de prendre en compte cette hétérogénéité en introduisant des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

Modèles à Effets Fixes et Aléatoires

Méta à effets fixes



Méta à effets aléatoires



Intégration des Comparaisons Indirectes

Principe des méta analyse en réseau

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)

Plusieurs Traitements Disponibles

- La méta analyse classique (comparaisons directes) est adaptée à i essais comparant les traitements A à B.
- Souvent, on dispose de i_1 essais comparant A et B, i_2 essais A et C, i_3 essais B et C...
 - Sources d'information **directe** sur l'effet de B par rapport à C : les essais B vs C.
 - Sources d'information **indirecte** sur l'effet de B par rapport à C : les essais A vs B et A vs C.
- Souvent, tous les traitements disponibles sont comparés contre le même groupe contrôle (e.g. Placebo) et aucune comparaison directe entre eux n'existe.

Typologie des Comparaisons Indirectes

- **Comparaisons indirectes « naïves »**
 - On prend un bras dans deux essais différents et on les rapproche comme s'ils étaient issus d'un même essai
 - « Raboutage » à éviter
- **Comparaisons indirectes ajustées sur un dénominateur commun**
 - On travaille sur les différences d'effet par rapport à un comparateur commun, ce qui neutralise l'hétérogénéité des populations
 - On mesure l'efficacité relative plutôt que le bénéfice absolu
- **Mélange de comparaisons de traitements Méta analyse Bayésienne**

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
- A proscrire

Comparaisons Indirectes Ajustées

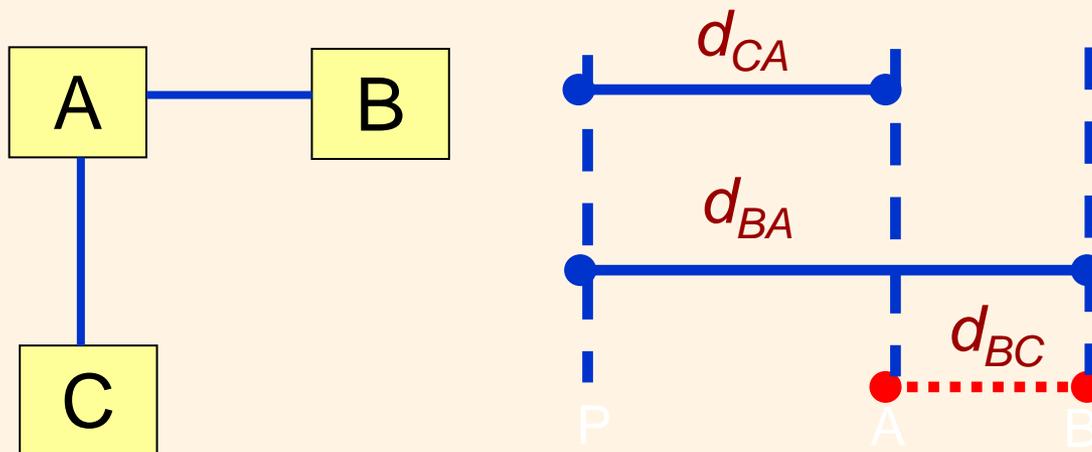
On recherche l'efficacité relative de B par rapport à C en l'absence d'essai les comparant en tête à tête. On peut les comparer indirectement en rapportant B et C à un comparateur pivot : A par ex B p/r à A , C p/r à A (le comparateur de référence est indiqué en second)

$$OR[BC] = [odd B / odd A] / [odd C / odd A]$$

$$OR[BC] = OR[BA] / OR[CA]$$

$$\text{Log } OR[BA] = \text{Log } OR [BA] - \text{Log } OR [CA]$$

$$d_{BC} = d_{BA} - d_{CA}$$



Utilisation Simultannée des Preuves Directes et Indirectes

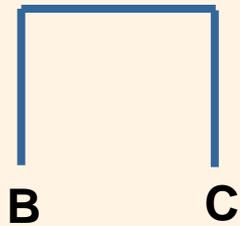
- Incorporation de toute l'information disponible dans une méta-analyse multi-traitements.
- Hypothèse sous-jacente : les estimations indirectes et directes sont **cohérentes** (i.e **non contradictoires**: l'effet d'un traitement est le même quelle que soit la méthode d'estimation).
- L'information apportée par une comparaison indirecte est toujours inférieure à celle issue d'une comparaison directe.

Méta analyse en réseau [MAR]

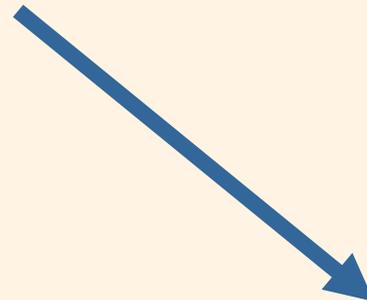
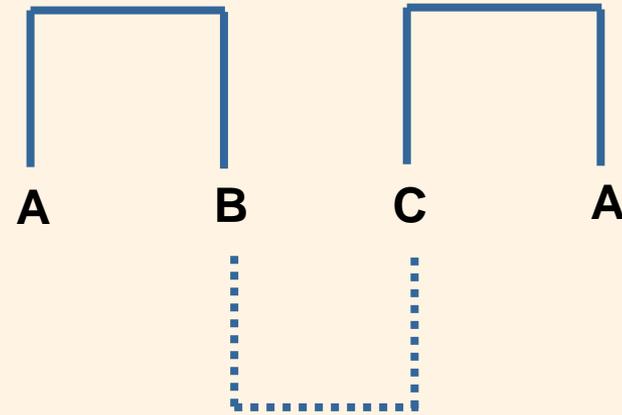
- Les MAR⁸ mélangent deux sources d'information :
 - Issues de comparaisons directes,
 - Issues de comparaisons indirectes.
- L'objectif étant d'employer toute l'information disponible dans le but de faire une méta-analyse multi-traitements.

Illustration Graphique

Comparaisons directes



Comparaisons indirectes



META ANALYSE EN RESEAU

MAR Fréquentiste:

La Moyenne Pondérée Standardisée des Effets

Pour pooler des comparaisons directes avec des comparaisons indirectes, on peut utiliser la méthode de l'inverse de la variance :

$$d_{BA}^{(Poolé)} = \frac{\frac{1}{V(d_{BA}^{(I)})} d_{BA}^{(I)} + \frac{1}{V(d_{BA}^{(D)})} d_{BA}^{(D)}}{\frac{1}{V(d_{BA}^{(I)})} + \frac{1}{V(d_{BA}^{(D)})}}$$

(I) comparaisons indirectes; (D) comparaisons directes

MAR Bayésienne:

Synthèse Multi -Paramétrique des Données Probantes

- Approche par l'inverse de variance peu pratique (complexité ++ si nombre de comparaisons élevé)
- On lui préfère la **méthode MAR** (Comparaisons de Traitements Mixtes).
- A chaque variable on associe non pas un valeur ponctuelle mais une distribution de probabilité
- **Les connaissances a priori de l'analyste sont actualisée à la lumière de l'observation pour chaque effet et l'incertitude se propage dans le modèle**
- **Les plages des valeurs possibles de la quantité d'effet sont représentés ex post par une fonction de distribution de probabilité**

Conditions de Mise en Oeuvre

- Les caractéristiques des essais analysés doivent être proches :
 - Age, sexe ratio, performance statut
 - Stade de gravité
 - Schéma de l'étude, qualité méthodologique, durée du traitement
 - Comparateur commun en termes de dose, de durée
- La taille absolue des effets observés doit être proche

Le Plus Apporté Par les MAR

Les MAR sont adaptées au cas où :

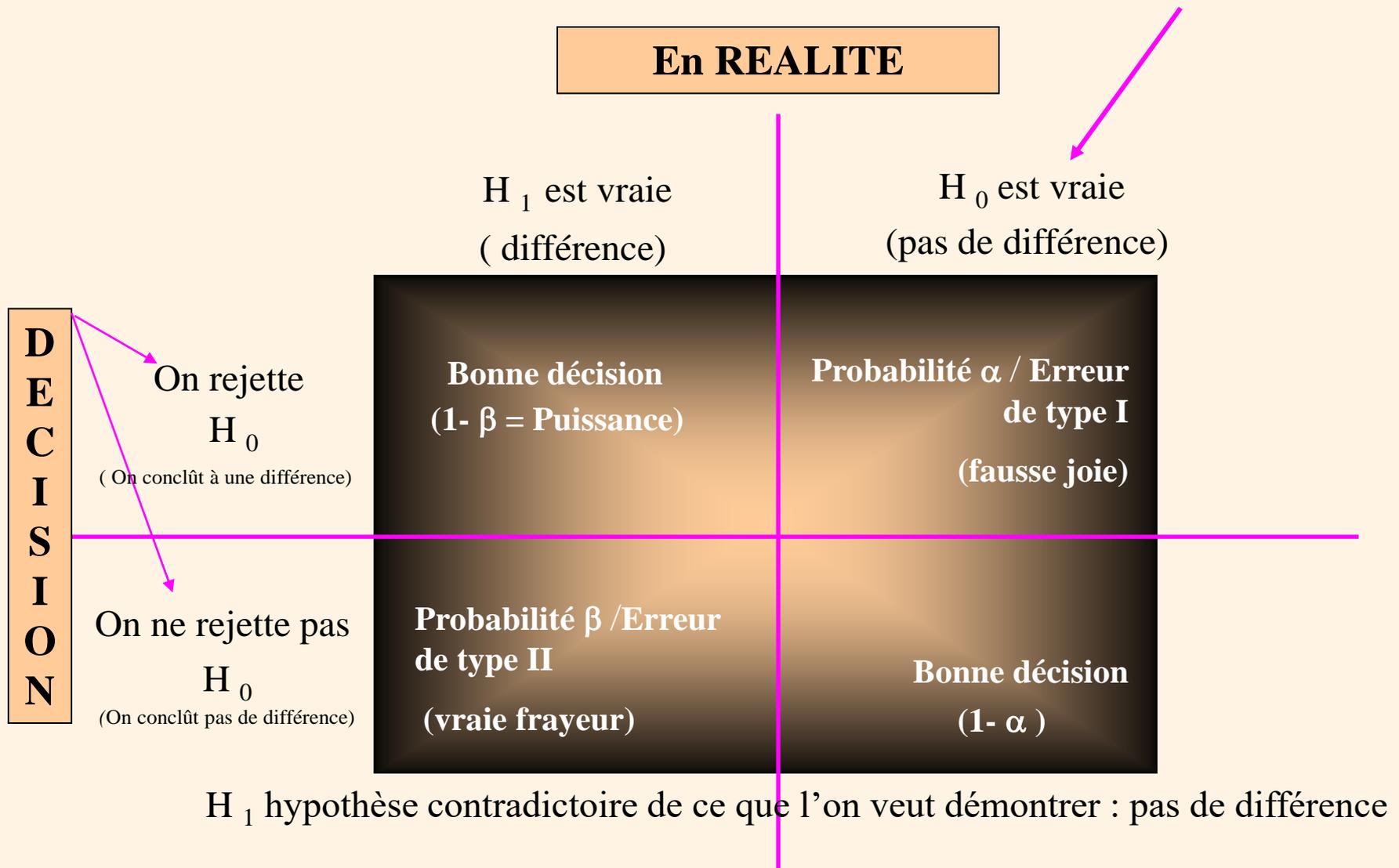
- Il n'y a **pas de comparaison directe** entre deux traitements à évaluer.
- L'information directe existe, mais est **insuffisante** (peu d'essais). Il est intéressant de la compléter par l'information indirecte disponible.
- On ne s'intéresse pas qu'à un seul traitement, mais on cherche à en **classer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

Inférences

Approche Statistique Classique

- Repose sur deux hypothèses en compétition :
 - $H_0 : d_{AB} = 0$ (pas d'effet du traitement),
 - $H_1 : d_{AB} \neq 1$ (effet du traitement).
- Deux risques d'erreur :
 - Rejeter H_0 alors que H_0 est vraie (erreur de type I)
 - Ne pas rejeter H_0 alors que H_1 est vraie (erreur de type II)
- Décision :
 - Calcul de la p-value, probabilité d'observer un résultat **au moins aussi impressionnant (ou plus impressionnant) que celui observé dans l'essai, en supposant que H_0 soit vraie,**
 - p-value $\sim P(\geq X|H_0)$ où X représente le résultat observé,
 - Si cette probabilité est petite (e.g. $< 5\%$), alors rejet de H_0 .

Les Risques de Conclusions Fausses



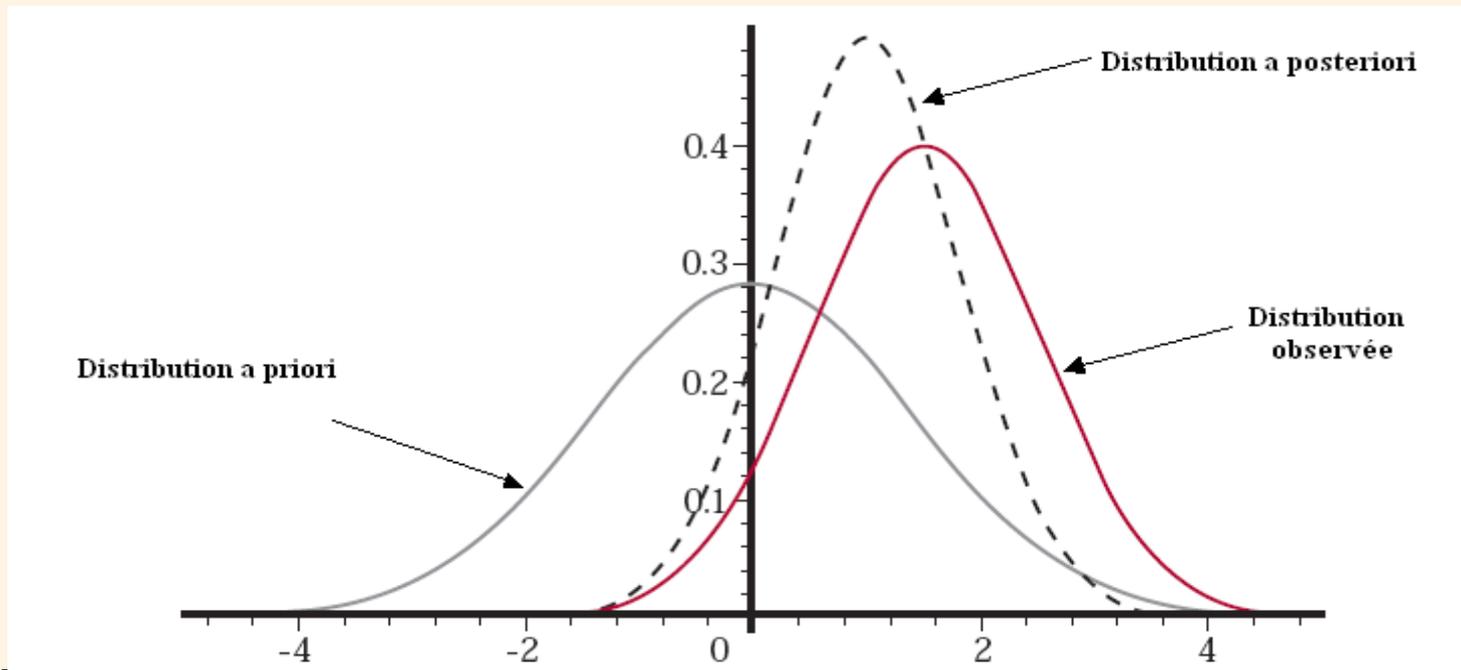
Approche Bayésienne : Une Simple Mise à jour des Connaissances

Données observées = Y . Paramètre à estimer = θ (e.g. $\theta = \text{OR}[BC]$).

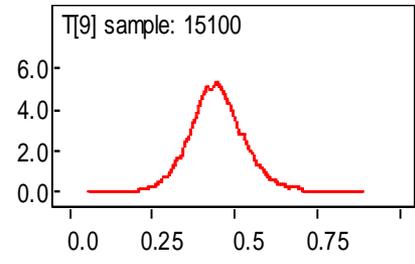
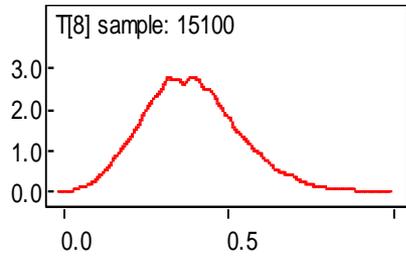
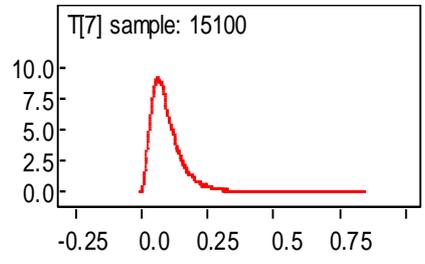
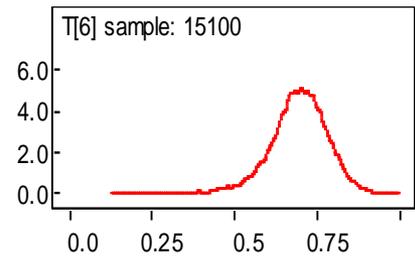
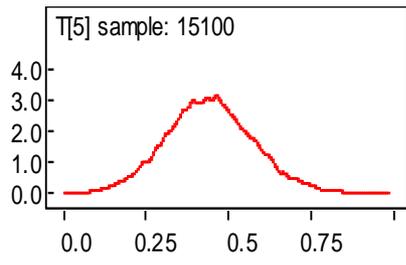
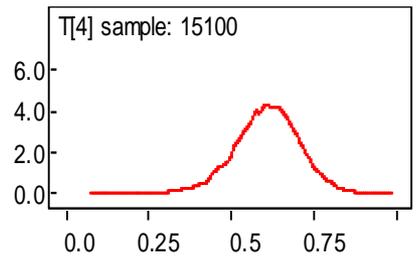
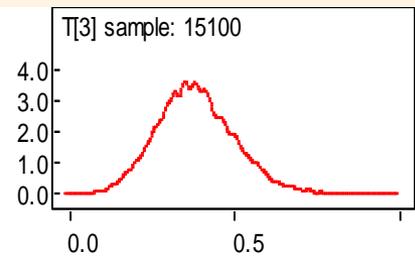
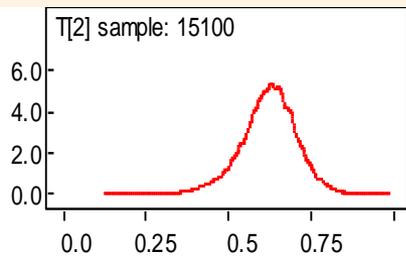
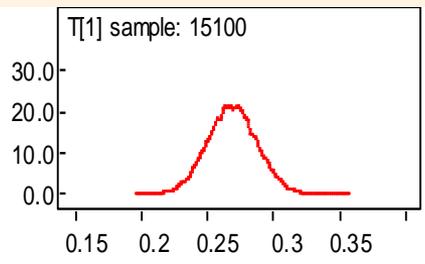
- **Connaissance a priori** = $P(\theta)$ = opinion sur la valeur de θ avant le recueil des données.
- **Vraisemblance** = $P(Y|\theta)$ = probabilité d'occurrence des données Y pour une valeur de θ donnée.
- **Connaissance a posteriori** $P(\theta|Y)$ = degré de preuve disponible sur l'existence d'un effet θ en fonction des connaissances précédemment disponibles sur θ et des données recueillies.

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 de l'étude menée



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



Source: Programmation sous WinBug



Décision Statistique

■ Estimation Classique :

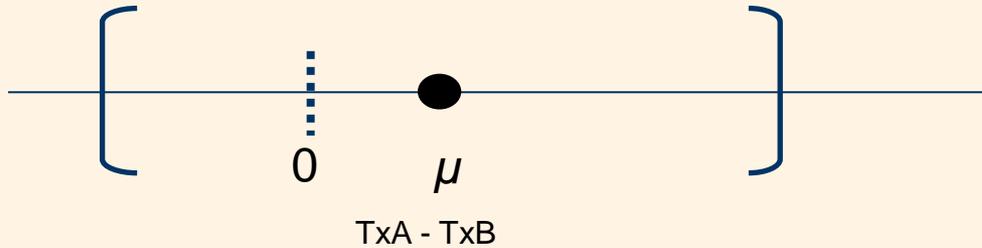
- p-value = $P(\geq Y | d_{AB}=0)$.
- p-value < 5% → rejet de H_0 en faveur de H_1 → différence « statistiquement significative », on adopte A.

■ Estimation Bayésienne :

- Probabilité d'efficacité = $P(d_{AB}>0|Y)$.
- On choisit l'hypothèse qui a la plus forte probabilité d'être vraie.
- Règles d'interprétation de Kass et Raftery* :
 - $P < 50\%$: preuve contre l'effet du traitement,
 - $50\% < P < 75\%$: faible niveau de preuve en faveur du traitement,
 - $75\% < P < 95\%$: preuve en faveur du traitement,
 - $95\% < P < 99\%$: fort niveau de preuve en faveur du traitement,
 - $P > 99\%$: très fort niveau de preuve.

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

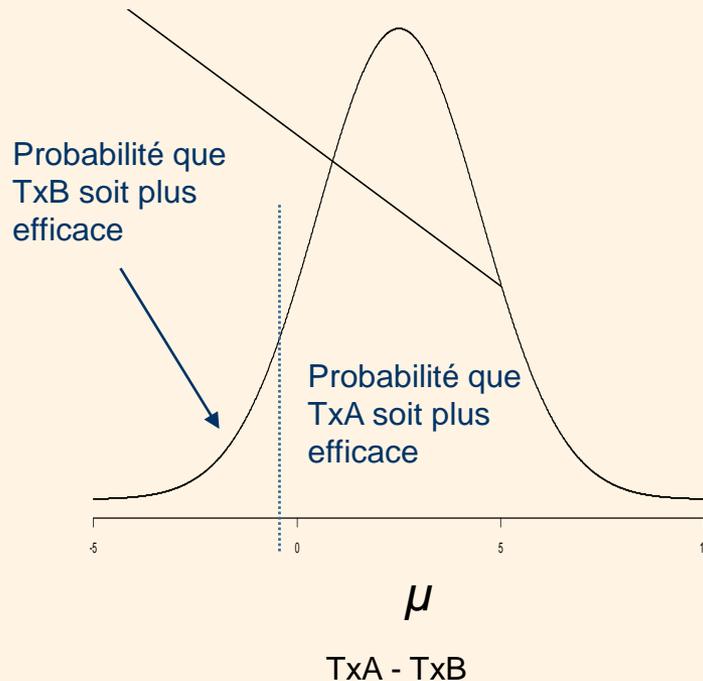
Règle Décisionnelle Bayésienne



Conclusion Fréquentiste :

Estimateur ponctuel (avec IC à 95 %)

« Pas de différence significative entre TxA et TxB »



Conclusion Bayésienne :

Estimation par une distribution de Probabilité

« 75 % de chance que le TxA soit plus efficace que le traitement TxB »

La Hiérarchisation des ASMRs

À partir des distributions a posteriori de l'efficacité des traitements, il est possible de calculer :

- La probabilité qu'un traitement T soit le meilleur par rapport à tous les traitements alternatifs disponibles, c'est à dire la probabilité qu'il soit plus efficace que tous les autres : $P(E[T] > E[A_1], \dots, E[A_8])$
- La probabilité qu'un traitement A soit plus efficace qu'un traitement B : $P(E[A] > E[B])$.

Exemple de MAR Bayésienne

- Chimiothérapies en 1^e ligne du cancer du poumon non à petites cellules,
- 27 essais identifiés, 19 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.

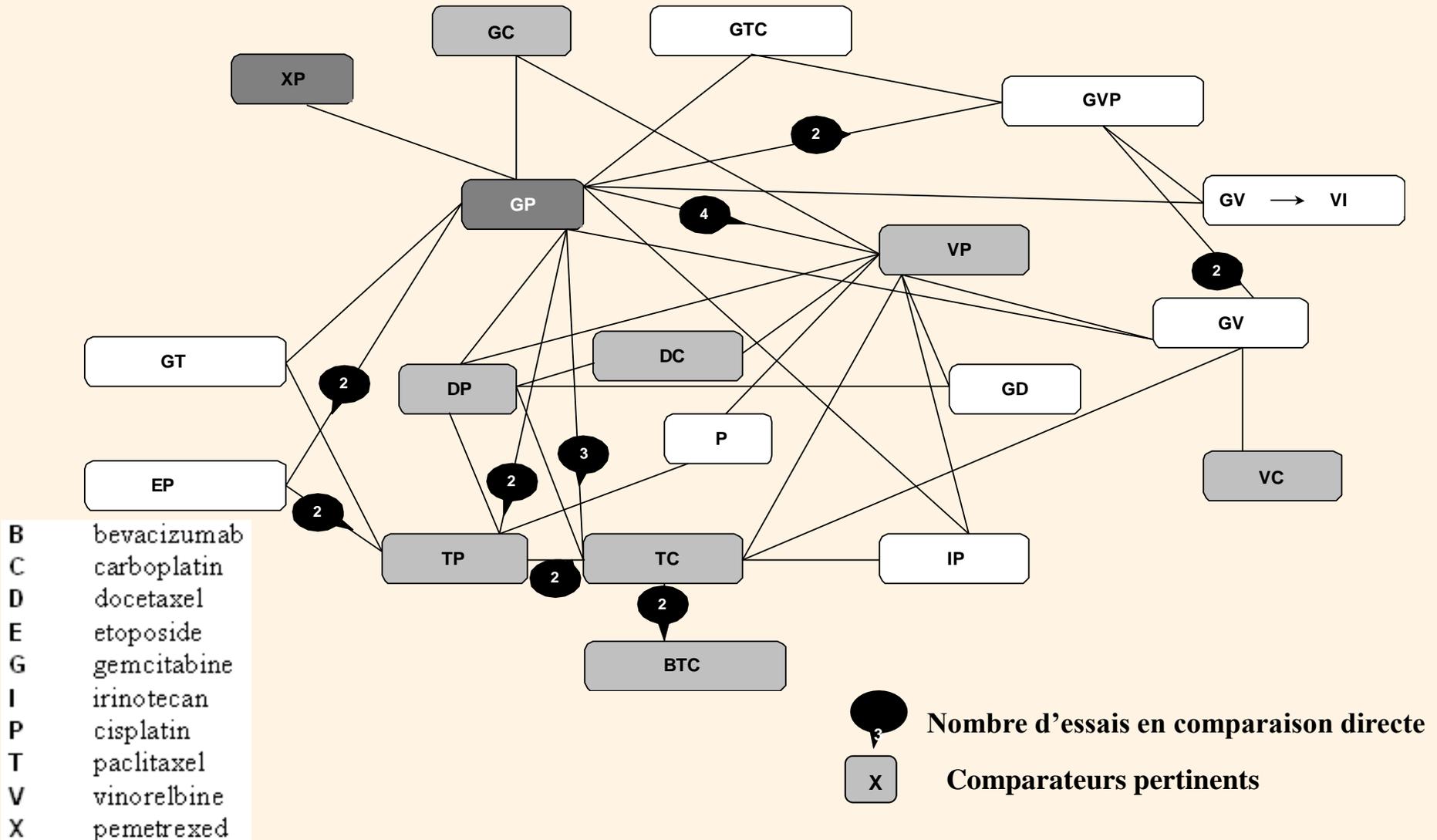
Essais & Population Etudiée

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

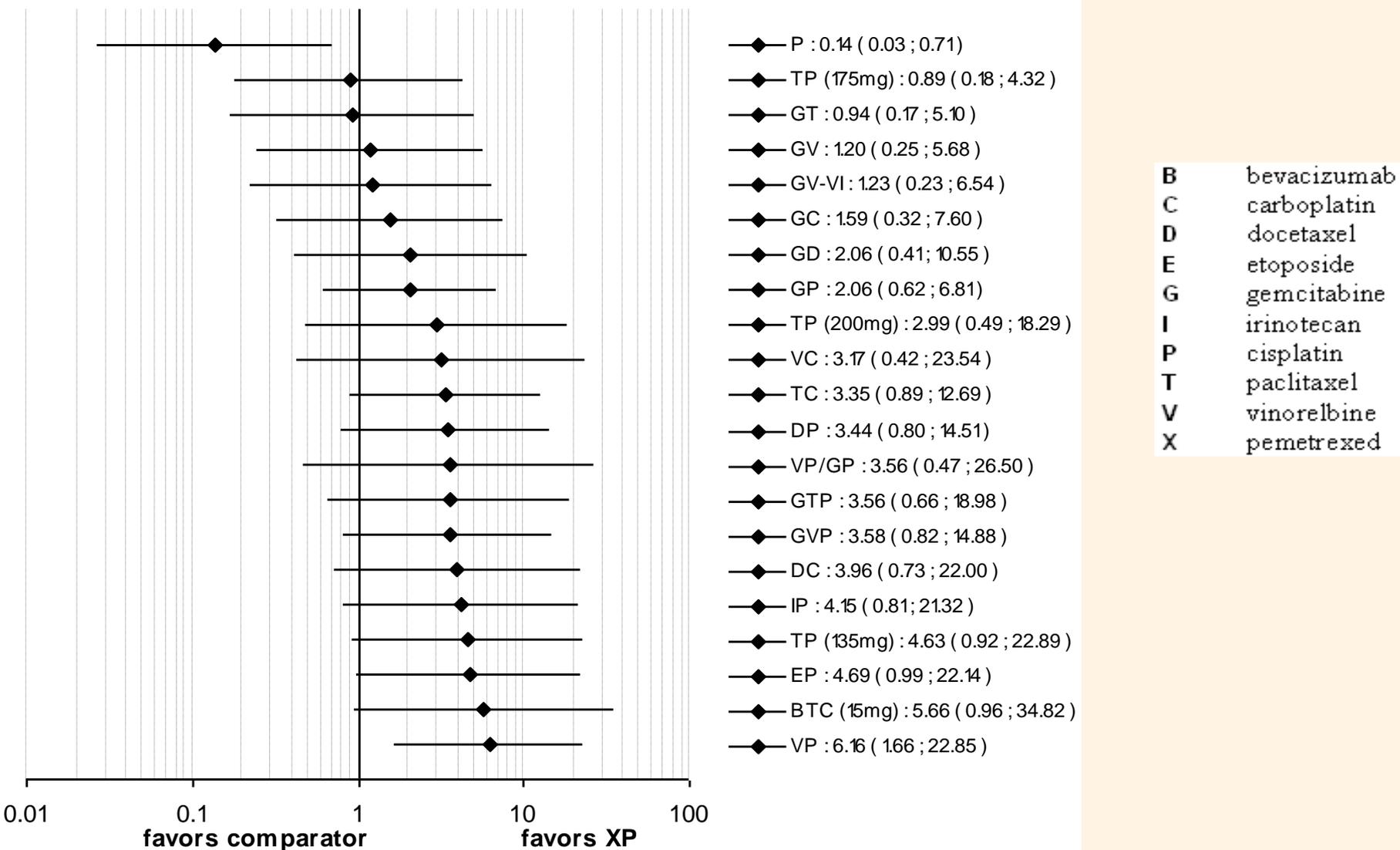
14,060 patients

Construction du Réseau de Preuves

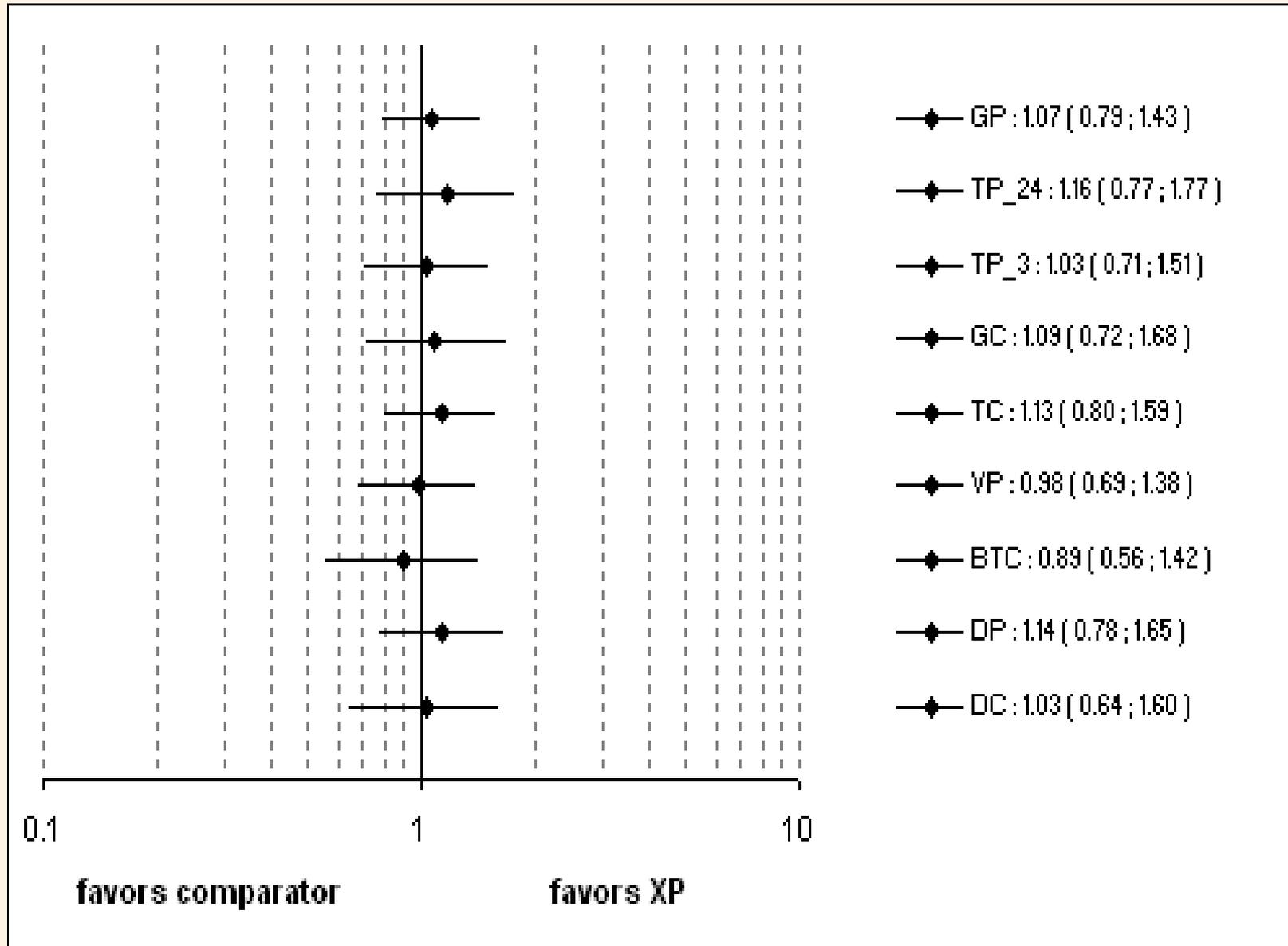


Mélanger les Comparaisons pour Situer l'Innovation: Neutropénie fébrile sévère

[Exemple: RR de neutropénie fébrile sévère grade 3-4 en première ligne métastatique du CBNPC]



Survie Globale (RR)



Probabilité de Supériorité de XP

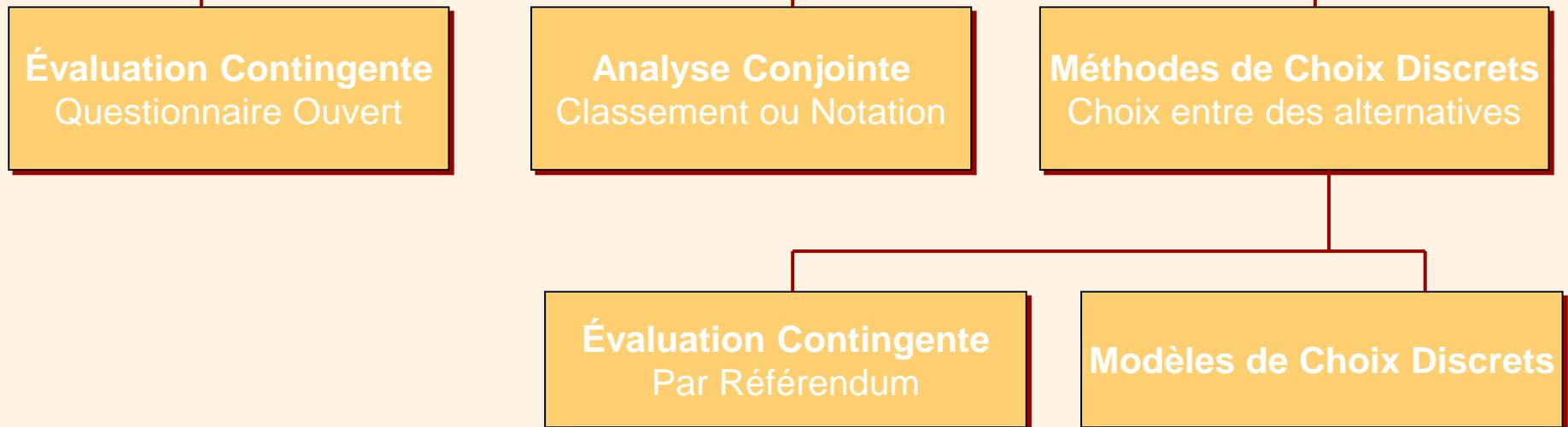
Traitement	P(RR>1)
TC (Pac/Cb)	81%
TP_24 (Pac/Cis sur 24h)	80%
DP (Doc/Cis)	80%
GP (Gem/Cis)	71%
GC (Gem/Cb)	66%
...	...

Utilité Sociale des Traitements

*Disposition à Payer,
Analyse d'Utilité Multicritères*

Valeur Économique d'Usage

Méthodes de Préférence Déclarée

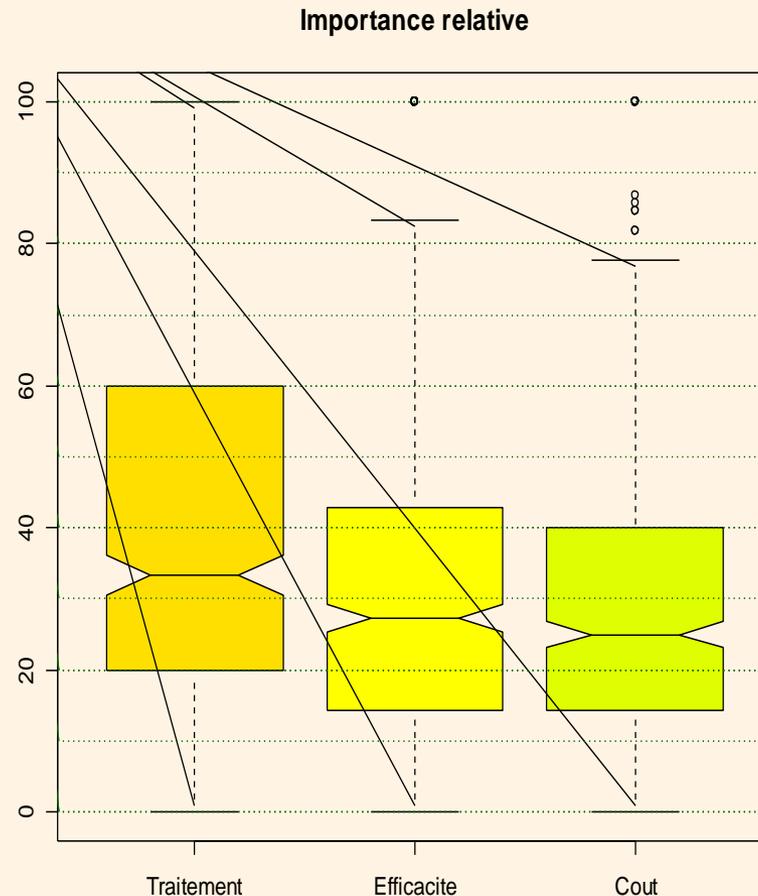


Analyse Conjointe

- Étude de l'utilité d'un traitement de l'incontinence
- Méthode par notation (la + simple) :
 - Nature du traitement (chirurgie/médicament)
 - Efficacité (Probabilité de succès de 60/95 %)
 - Coût (Remboursé / 45 € non remboursés)
- 4 questions :

Traitement	1	2	3	4
Nature	Chirurgie	Chirurgie	Médicament	Médicament
Efficacité	60 %	95 %	95 %	60 %
Coût	0 €	45 €	0 €	45 €
Note	__	__	__	__

Choix entre Chirurgie et Médicament



En moyenne, la nature du traitement compte pour 40 % de l'utilité totale, l'efficacité pour 31 % et le prix pour 29 %.

Utilité Multicritères : Étude DEQUASUD

- Une décision à prendre : doit-on soigner les usagers en médecine générale conventionnelle (option A) ou en réseau RMS (option B) ?
- Plusieurs objectifs à atteindre dans la démarche de soins : gérer le sevrage, responsabiliser le patient, l'inscrire dans une démarche de soins...
- Il faut hiérarchiser les objectifs.

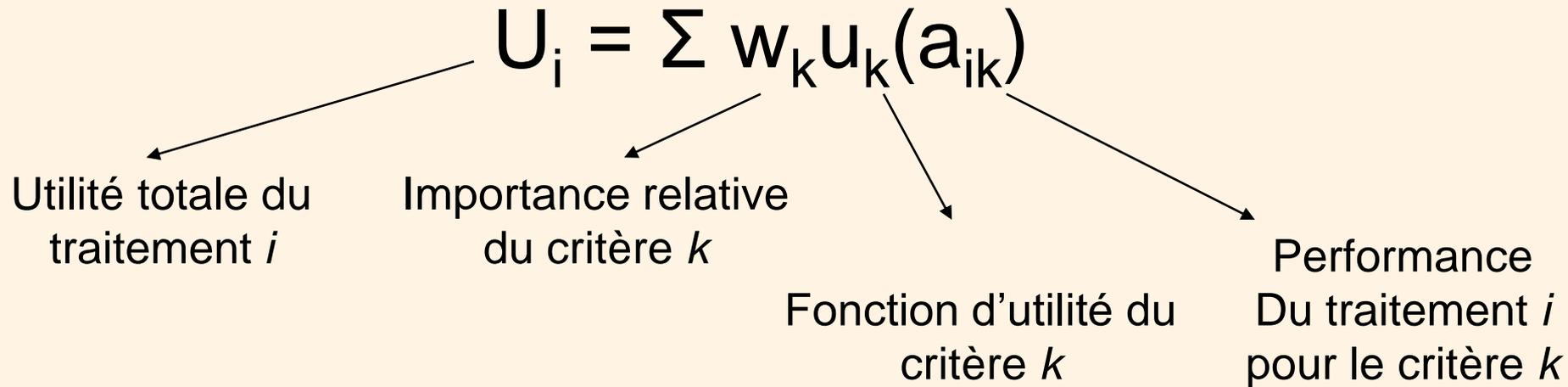
L'Évaluation Multi-Attributs

1. Définir le(s) problème(s)
2. Définir les comparateurs
3. Identifier les parties prenantes
4. Identifier les critères (qu'est ce qui est important ?)
5. Définir l'importance relative des critères (quel critère compte plus que quel autre ?)
6. Estimer la performance des comparateurs

Identification des Critères

- Leur nombre est limité (charge cognitive)
 - Recommandations : 8 maximum
- Identification par entretiens qualitatifs avec les parties prenantes :
 - A. Accessibilité du médecin,
 - B. Accès à des professionnels non médicaux,
 - C. Maîtriser sa consommation,
 - D. Négocier sa prescription,
 - E. Continuité des liens,
 - F. Réactivité du médecin,
 - G. Effectuer le dépistage du VHC,
 - H. Changer de vie.

Modèle d'Utilité Additive



Implique de déterminer :

- L'importance relative de chaque critère, w_k
- La fonction d'utilité associée aux outcomes possibles du critère, $u_k()$
- Les performances de chaque traitement i pour chaque critère k , a_{ik}

Calcul de l'Utilité

w_k : 7 comparaisons des 8 critères 2 à 2 :

Q38. Cochez d'abord le critère qui est plus important que l'autre à vos yeux. Ensuite, indiquez combien de fois ce critère est plus important. S'il est plus que 5 fois plus important que l'autre, précisez de combien.

a. Pour vous, quel critère est le plus prioritaire ?

- a.** Avoir accès à un médecin généraliste ayant l'expérience des addictions et des questions de substitution
- b.** Avoir accès à un psychologue ou à un travailleur social

b. Combien de fois ce critère est-il plus important que l'autre ?

- 1 2 3 4 5 >5 : | ... |
- Aussi ...fois plus important (que l'autre critère)
important

$u_k()$: Échelles VAS :

Q45. À quel point ces situations sont satisfaisantes à vos yeux ?

Mettez un trait oblique sur chaque échelle, pour indiquer le degré de satisfaction que vous auriez dans chacune des situations suivantes (0 : pas du tout satisfait ; 10 : satisfaction maximum).

Exemple :

Cet exemple traduit une faible satisfaction (proche de zéro).



a. Je peux très facilement avoir accès à un médecin généraliste ayant l'expérience des addictions et des questions de substitution.

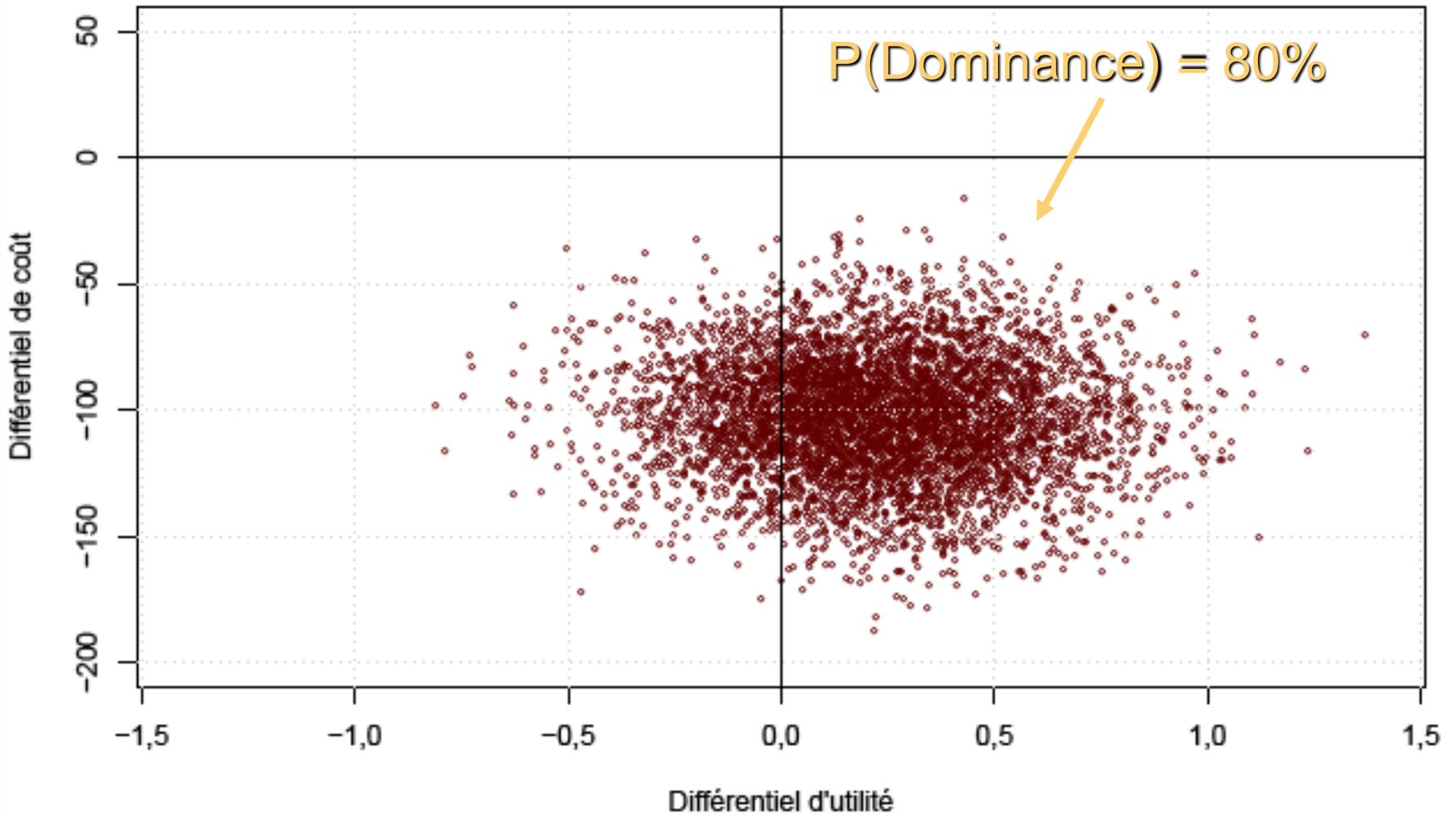


Performances Brutes

Critère	w_k	RMS		Conventionnel	
		$u_k(a_{ik})$	$w_k u_k(a_{ik})$	$u_k(a_{ik})$	$w_k u_k(a_{ik})$
Accès Pros	6%	8.88	0.56	7.12	0.45
Continuité	7%	9.15	0.63	9.00	0.62
Négociier	10%	7.98	0.81	7.45	0.75
Dépistage	10%	6.96	0.71	7.15	0.73
Réactivité	14%	9.09	1.29	8.68	1.24
Maîtrise	15%	5.28	0.79	4.89	0.73
Accès Méd	16%	6.67	1.05	6.83	1.07
Changer	22%	9.06	1.95	8.39	1.81
Total* Σ	100%	-	7.76	-	7.35

* La somme finale prend en compte le fait que certains patients ne sont pas concernés par le dépistage ou la réactivité (et les valeurs manquantes).

Évaluation Coût-Utilité



Le Partenariat REES pour la Gestion de Projets

*Expertise, Multidisciplinarité, Créativité,
Souplesse, Réactivité, Convivialité*

Déroulement d'une Enquête

Phase 1

- Rédaction du cahier des charges
- Répartition des tâches et planning
- Recrutement des centres investigateurs
- Information de ces derniers sur les objectifs de l'étude
- Conception du questionnaire
- Validation du questionnaire

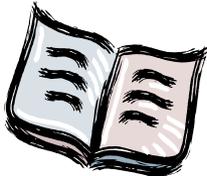
Phase 2

- Recrutement des patients
- Mise en place des outils de pilotage adaptés au suivi stratégique et à l'évaluation régulière des objectifs fixés
- Saisie des questionnaires

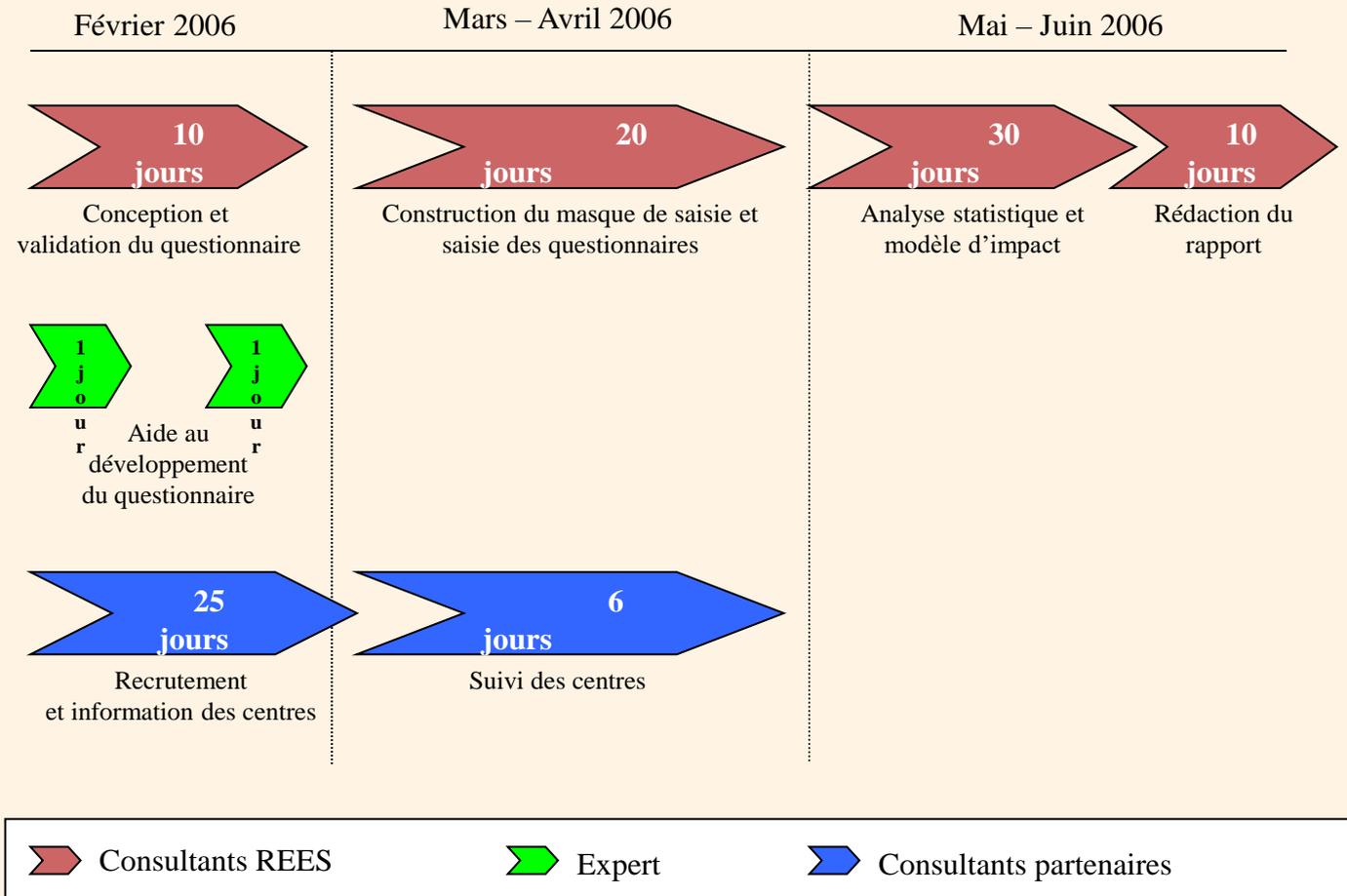
Phase 3

- Analyse statistique de la base constituée
- Implémentation d'un modèle d'impact budgétaire et organisationnel
- Rédaction du rapport
- Présentation des résultats
- Communications (publication, congrès)

Moyens Mis en Oeuvre

	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Entretiens avec les centres investigateurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus de 120 centres à contacter • Un objectif de 60 centres participants • Des entretiens aussi bien par téléphone que par mail 	<ul style="list-style-type: none"> • 60 déplacements dans les centres pour vérifier le bon déroulement des inclusions • Vérification du bon remplissage des questionnaires 	
Questionnaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Rencontre avec des experts en PR pour la conception • Recherches bibliographiques sur la consommation de ressources en ville et à l'hôpital des patients atteints de PR 	<ul style="list-style-type: none"> • Construction d'un masque de saisie • Double saisie des questionnaires pour garantir la qualité des données étudiées 	
Analyses statistiques & rédaction du rapport 		<ul style="list-style-type: none"> • Premières réflexions sur la forme du modèle d'impact 	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse de la base • Implémentation du modèle • Validation par le laboratoire et experts • Rédaction du rapport

Calendrier de l'Étude



REES France

28, rue d'Assas

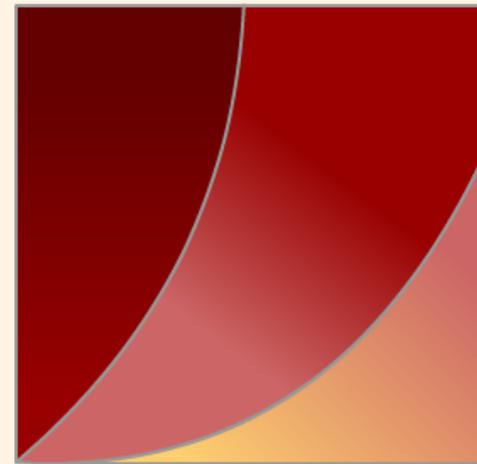
75006 Paris – France

Tel: +33 1 44 39 16 90 – Fax: +33 1 44 39 16 92

E-mail : reesfrance@wanadoo.fr

Web : www.rees-france.com

REES



*Réseau d'Évaluation en
Économie de la Santé*

- Une équipe **réactive**, à l'écoute de ses interlocuteurs.
- Des **instruments** de collecte de l'information **performants**.
- Des **outils** statistiques et économiques **de pointe**.
- Une **diffusion scientifique des résultats** en choisissant les TIC les plus adaptées.

Bases de données rétrospectives de l'Assurance maladie:

Valorisation des BDD AM

L'outil de l'UNCAM : le SNIIR-AM

Finalités	Champ couvert	Identifiants		Chaînage données médicales		Utilisateurs
		Bénéficiaire	PS	ALD	PMSI	
Connaissance des dépenses	- Exhaustif sur France entière inter-régimes sur un historique 2 ans + année en cours. - Echantillon(s) sur un historique pouvant aller jusqu'à 20 ans.	Oui mais anonymes	Oui en clair selon habilitation ou anonyme	Oui + codes CIM 10	Oui	- Régimes - Etat - PS, URML - Organismes de Recherche - UNPS - Universités
Régulation :						
Offre de Soins						
Consommation de Soins						
Santé Publique						

*** Accès via une infrastructure sécurisée (Portail + annuaire LDAP + autorités compétentes)**

Valorisation des BDD AM

L'outil de l'UNCAM : le SNIIR-AM

Finalités	Champ couvert	Identifiants		Chaînage données médicales		Utilisateurs
		Bénéficiaire	PS	ALD	PMSI	
Connaissance des dépenses	- Exhaustif sur France entière inter-régimes sur un historique 2 ans + année en cours. - Echantillon(s) sur un historique pouvant aller jusqu'à 20 ans.	Oui mais anonymes	Oui en clair selon habilitation ou anonyme	Oui + codes CIM 10	Oui	- Régimes - Etat - PS, URML - Organismes de Recherche - UNPS - Universités
Régulation :						
Offre de Soins						
Consommation de Soins						
Santé Publique						

*** Accès via une infrastructure sécurisée (Portail + annuaire LDAP + autorités compétentes)**

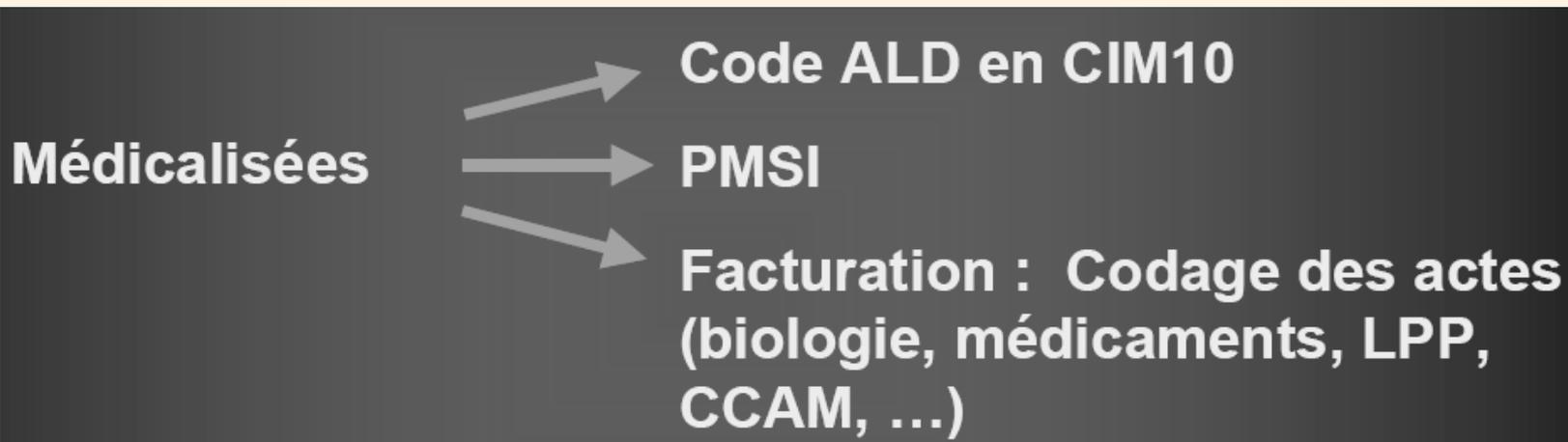
Architecture de la Base

un seul entrepôt : national, organisé en 8 datamarts

- *dépenses de santé*
- *offre de soins*
- *consommation de soins*
- *pathologies et traitements*
- *prévention / éducation*
- *filières et réseaux*
- *AT/MP*
- *qualité des données*

Caractéristiques des Données

- Exhaustives sur tous les Régimes de l'Assurance Maladie en médecine de ville et hospitalisation;
- Individualisées par bénéficiaires anonymes.
- Chaînées : avis CNIL favorable pour chaînage intra médecine de ville et intra hospitalisation.



Utilisations Possibles

- **Chaînées** → **parcours du patient**
- **permettant des échantillons sans retour aux personnes**
 - **cohorte sur longue période**
 - **paramétrables sur différents thèmes**

Valorisation des BDD AM

Des requêtes peuvent être appliquées sur l'entrepôt de données pour répondre à la demande sous réserve accord CNIL.

Exemple :

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.

EPIBAM : échantillon généraliste (1/100 de la population) sur des données individuelles anonymes bénéficiaires.

Valorisation des BDD AM

Les outils du SNIIR-AM (2)

- Les outils :

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

Les Accès

accès différenciés en fonction de l'acteur :

- tous les acteurs (AM) de la régulation
 - *locaux,*
 - *régionaux,*
 - *nationaux : caisses nationales.*
- les services de l'État y compris les agences
- les URML
- chaque professionnel de santé
- les organismes de recherche (laboratoires, universités)

Conditions Pour L'Industrie

Commission d'habilitation composée de représentants du COPIIR (Comité de Pilotage Inter Régime) : avis du COPIIR si demande de données agrégées.

COPIIR décide :

- **soit accès temporaire limité**
- **soit requête par Assurance Maladie**

Accès données individuelles = demande d'accord CNIL chapitre X loi du 6 janvier 1978 + passage par équipe de recherche (laboratoires).

Les Textes

Ces demandes relèvent de l'IDS, au titre du chapitre X de loi du 6 janvier 1978, et des articles 3.4 et 4.5 de l'arrêté du 20/06/2005. L'IDS définit son propre dossier type d'avis pour les demandes d'accès aux données du SNIIRAM relevant de sa compétence. Le comité technique de l'IDS a déjà proposé les critères suivants :

- L'intérêt, la nature et la pertinence des données sollicitées dans le cadre d'une demande d'avis pour traitement d'informations ou constitution d'échantillons à partir des données du SNIIRAM ;
- 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 : Données utilisées

- **Informations sur le malade (sexe, âge, commune de résidence, CMU, .).**
- **Informations sur le prescripteur (n° identification, spécialité, localité, secteur conventionnel, sexe, âge.).**
- **Informations sur le pharmacien (localité).**
- **Informations sur l'acte (cotation, date).**

Les Informations sur le Médicament

- **Code CIP de la spécialité**
- **Nombre d'unités de conditionnement vendues**
- **Prix unitaire**
- **Taux de remboursement**
- **Toute donnée relative à une spécialité (classe ATC, EPHMRA, voie d'administration).**

Utilisations

- **Connaître la fréquence d'utilisation de certains médicaments : prévalence, incidence**
- **Connaître les conditions réelles d'utilisation :**
 - **respect AMM**
 - **respect de recommandations (RMO)**
 - **réglementation**
- **Articulation avec enquête de terrain**
- **Connaître les pratiques dangereuses**
- **Connaître les pratiques inutiles, redondance, Association**

Valorisation des BDD AM

Les 15 premiers principes actifs remboursés

Rang des principes actifs remboursés en 2002	Rang des principes actifs remboursés en 2001	Principe(s) Actif(s)	Produits	Montant remboursé année 2002 (en millions d'euros)	Evol. 2002/2001 (en %)	Unités prescrites en 2002 (en millions)	Evol. 2002/2001 (en %)
1	1	Omeprazole	Mopral/Zoltum	354	5,9	12,4	3,3
2	2	Pravastatine	Elisor/Vasten	238	26,6	8,8	29,6
3	3	Atorvastatine	Tahor	206	11,7	8,1	18,0
4	4	Paracétamol	Doliprane/Efferalgan/Dafalgan etc ...	196	9,9	137,4	10,9
5	6	Clopidogrel	Plavix	182	36,8	3,2	36,3
6	5	Simvastatine	Zocor/Lodales	153	0,1	6,3	10,8
7	16	Salmeterol + Fluticasone	Seretide	148	84,3	2,9	83,0
8	8	Lansoprazole	Lanzor/Ogast	133	22,8	7,1	25,1
9	9	Insuline humaine	Insulatardajmuline/Mixtard Novolet	109	3,0	3,2	- 0,6
10	13	Paroxetine	Deroxat	103	10,8	10,6	11,3
11	23	Interferon Beta-1A	Avonex/Rebif	99	46,0	0,1	42,5
12	14	Dextroprodoxyphene + Paracétamol	Di-antalvic + génériques	97	5,7	48,4	7,7
13	10	Trimetazidine	Vastarel + génériques	96	- 4,2	11,8	3,9
14	11	Fluoxetine	Prozac + génériques	93	- 5,2	8,7	- 3,3
15	15	Amlodipine	Amlor	93	13,4	5,6	4,5
		Total des 15 1^{ers} principes		2 308	15,1	275	10,6
		Tous produits		11 387	5,5	1 848	1,8

Valorisation des BDD AM

**Fréquence d'utilisation des psychotropes :
(Taux annuel d'un remboursement en 2000)**

	Hommes	Femmes	Total
Psychotropes	17,3 %	31,3 %	24,5 %
Anxiolytique	11,6 %	22,9 %	17,4 %
Antidépresseurs	5,7 %	13,4 %	9,7 %
Hypnotiques	6,4 %	11,1 %	8,8 %
Neuroleptique	2,5 %	3,0 %	2,7 %
Sevrage alcool	0,7 %	0,3 %	0,5 %
Lithium	0,1 %	0,2 %	0,1 %

Valorisation des BDD AM

Suivi de pathologie

RESULTS: Costs (1)

Average cost of reimbursements to diabetic patients

	<i>Average amount per patient (in euros)</i>	
	1998	2000
Out-patient primary care for...	2.042	2.270
Doctors' fees	320	329
Medications	971	1.077
Lab. Tests	102	110
Nursing care	272	301
Med. Equipment	154	222
Transportation	74	86
Others	149	145
Hospital Stays	1.638	1.644
Total	3.680	3.914

Valorisation de l'EPIBAM

Formation des prix des médicaments

échantillon (1/100: 620 000 personnes) permanent inter-régime des bénéficiaires de l'assurance maladie (EPIB-AM) alimenté mensuellement :

- suivi de la consommation de certains médicaments ou de certaines affections de longue durée et/ou simulations.
- expérimentation et validation entre 2004 et début 2005.
- exploitation de la composante «Régime Général» en 2005
- premières exploitations tous régimes en 2006.