

LA RENCONTRE AMGEN



Introduction aux études médico-économiques

Pr Robert LAUNOIS



L'AME : Un Lien entre Science & Prise De Décision

Sciences Economiques

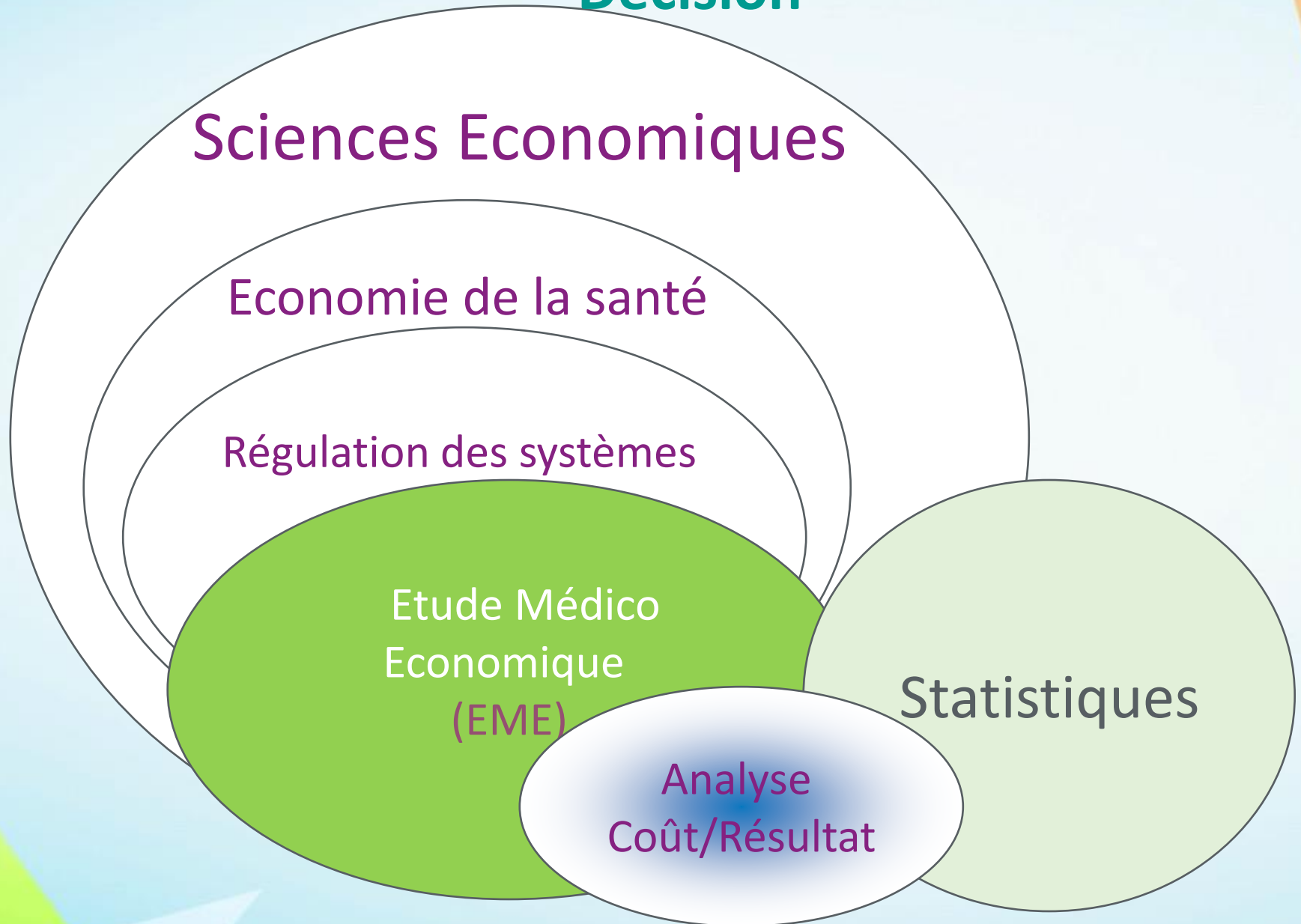
Economie de la santé

Régulation des systèmes

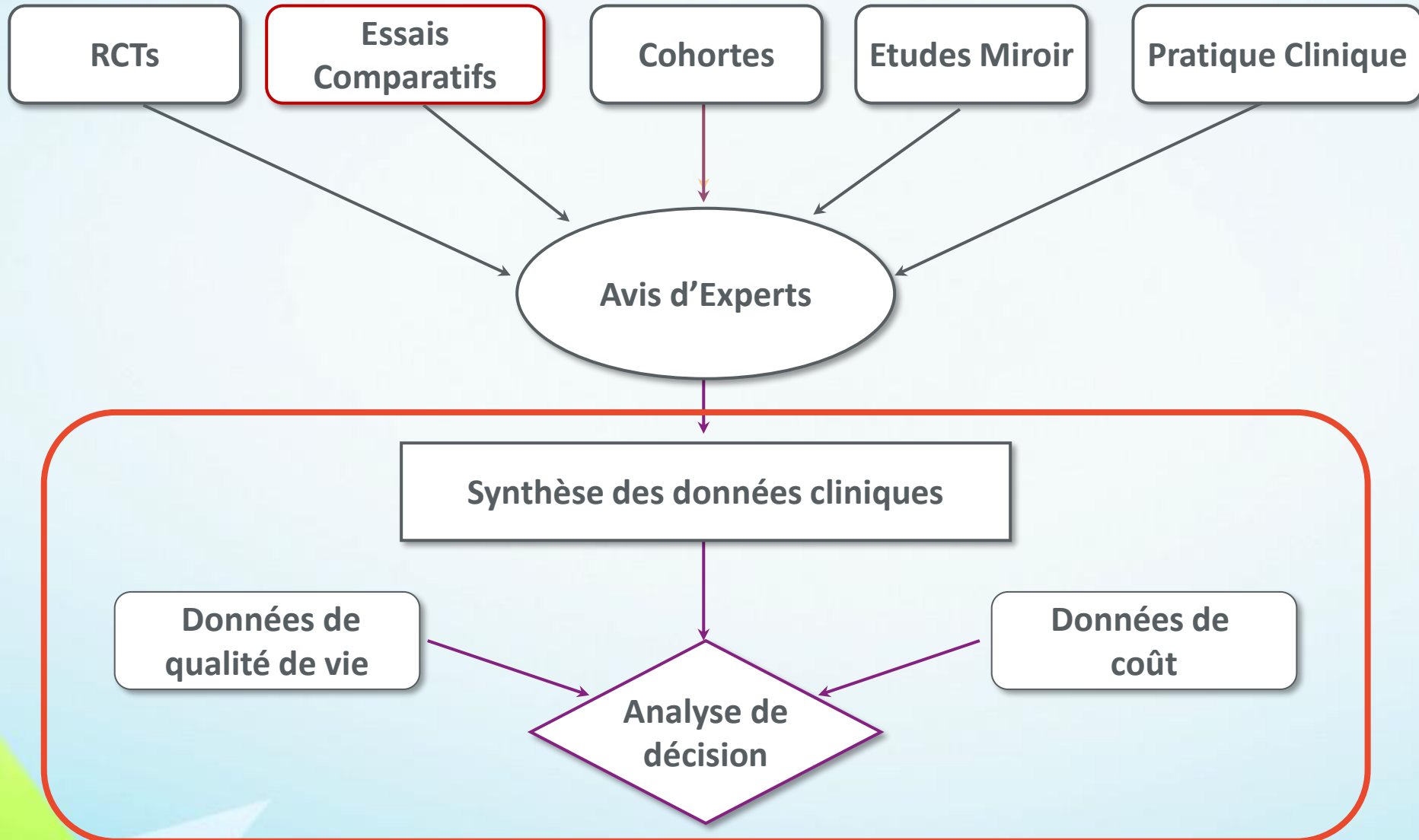
Etude Médico
Economique
(EME)

Analyse
Coût/Résultat

Statistiques



Ce Que les Études Médico-Economique Apportent En Plus



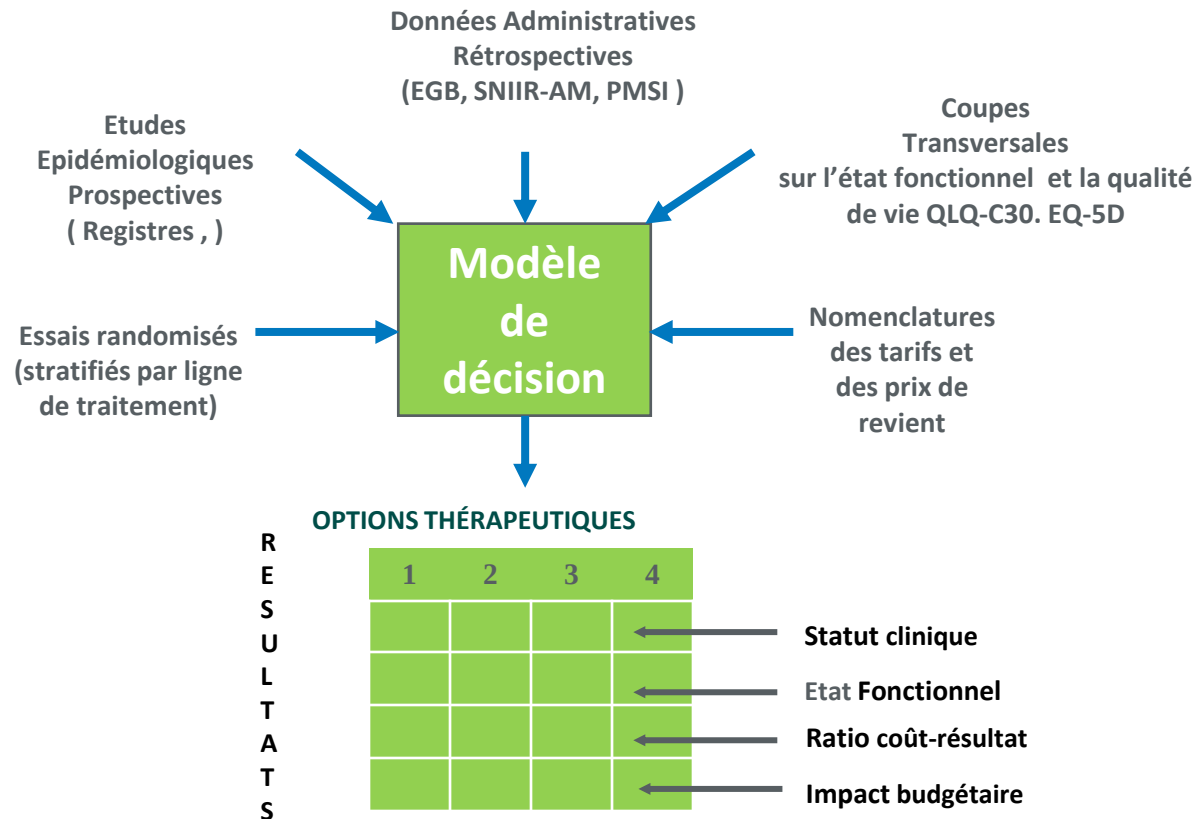
L'Essai Randomisé N'est Pas Le Vecteur Exclusif de L'Évaluation

- ▶ Comparaison impossible de toutes les options
- ▶ Vision tronquée du génie évolutif de la maladie
- ▶ Négation des réalités épidémiologiques locales
- ▶ **Scotomisation d'éléments décisifs** pour la prise de décision politique
 - ▼ Événements indésirables
 - ▼ Coûts, QdV, parcours
 - ▼ Informations autres que celles se rapportant à la taille des effets

Modéliser Pour Eclairer La Prise De Décision Sans La Gouverner

**Un moyen de décrire le génie évolutif
de la maladie pour chiffrer
« in silico » les besoins
d'une population virtuelle réaliste**

En Rassemblant Les Résultats Des Essais Et Les Données « Vie Réelle »



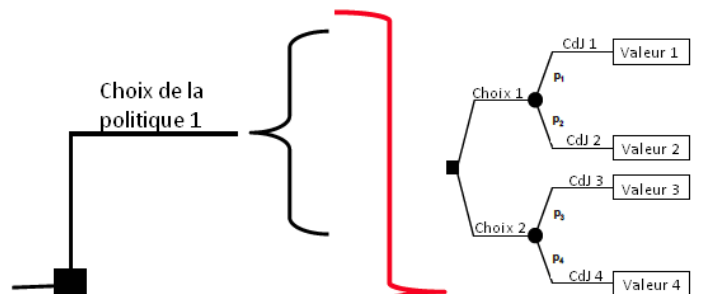
Exemple : Cancer De L'ovaire Avancé

	Revue narrative	Revue systématique exhaustive	Revue systématique rapide ciblée	Reco de bonnes pratiques	Biblio des experts	Avis d'experts	Travaux originaux
Quantité d'effet		1					
Histoire naturelle de la maladie			1				
Evénements indésirables			1				
Cm de ressources liée au ttx			1				
Cm de ressources liée aux EI					1		
Cm de ressources				1		2	
Données de coût	2			1	1		
Utilités		1					

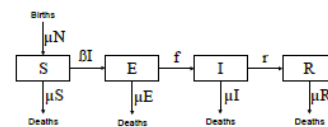
A Quoi Le Modèle Peut-Il Servir ?

- ▶ **Outil prédictif +++ : Élaborer des variantes prévisionnelles.**
Objectif : « passer d'une médecine de la réactivité à une médecine d'anticipation »
- ▶ **Outil normatif ++ : Fixer des règles de gestion** (Seuils pour fixer l'effort financier socialement acceptable)
- ▶ **Outil descriptif +/- : « Mimer » le génie évolutif de la maladie** en formalisant les connaissances et les hypothèses dans un cadre cohérent
- ▶ **Construire le modèle en fonction des besoins** de ceux dont il doit éclairer la prise de décision

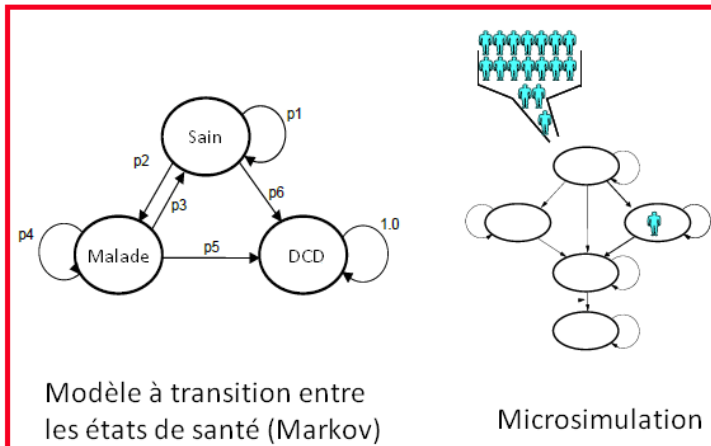
Une Multitude Des Modèles Possibles



Arbres de décision



Modèles dynamiques



Modèles à événements discrets,
Modèles individus centrés

$$v(h, l) = \text{Max}\{r(h, l), l + \lambda \sum_{l'} \sum_{h'} P(h', l' | h, l) v(h', l')\}$$

Optimisation mathématique

Les Modèles Couramment Utilisés Dans Le Cancer

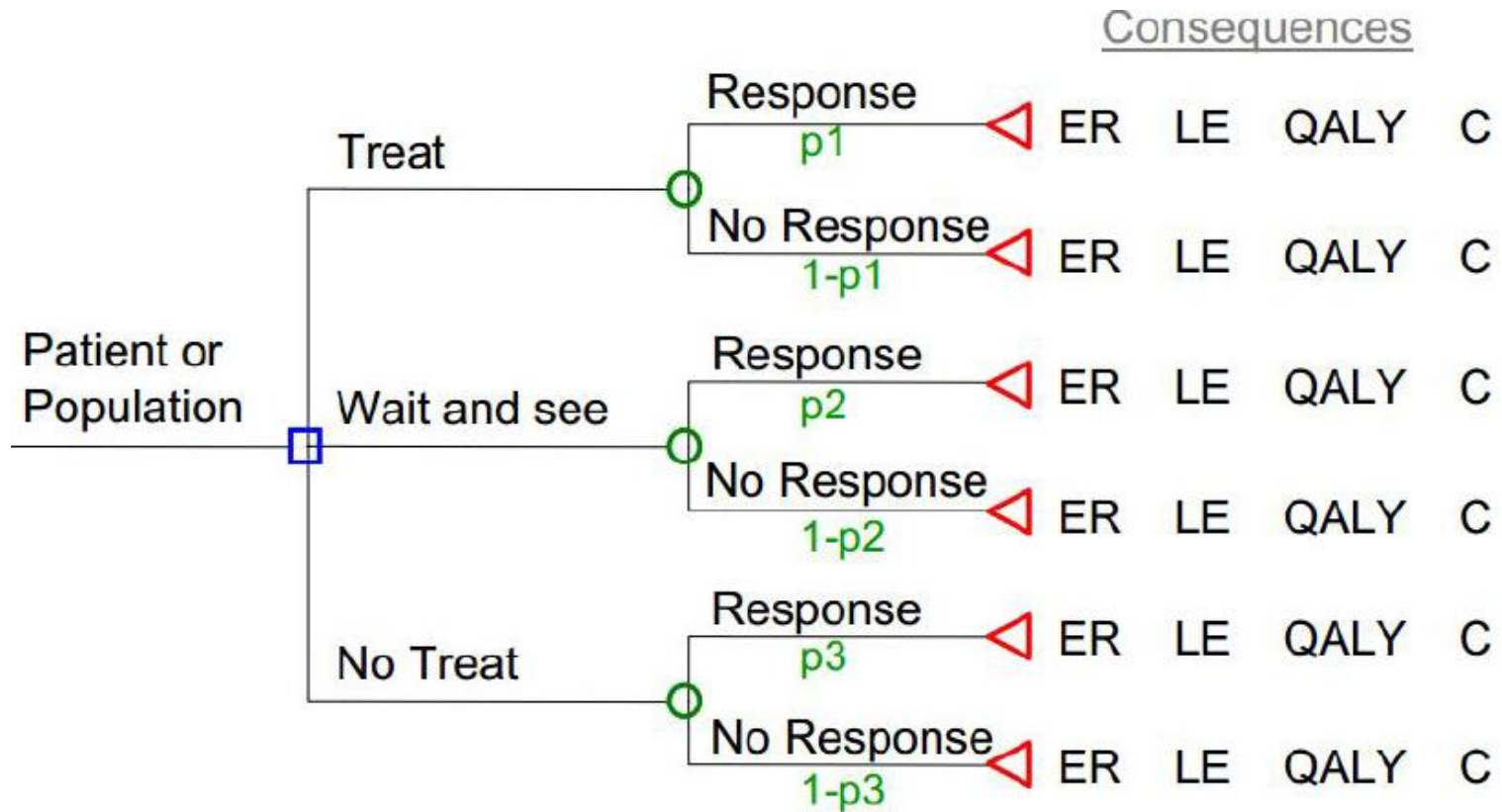
Arbre de
décision

Modèle
multi-états
agrégé

Modèle
multi-états
individus centrés

Simulation à
événements
discrets (SED)

Arbre De Décision

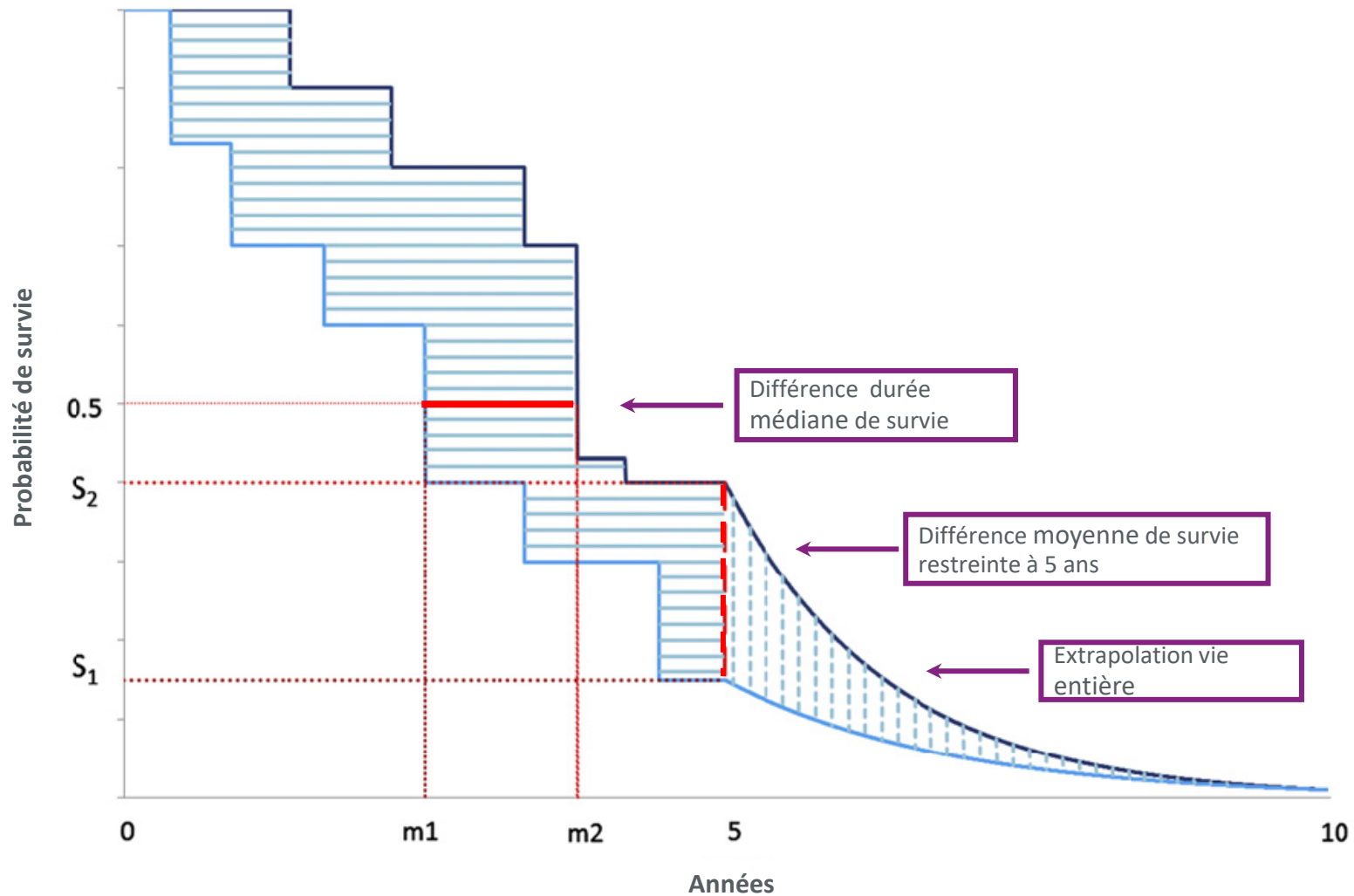


Modèle de Cohorte

	Bonne santé	Rechute	Décès	
T_1				$\sum \text{Survivants}$ $\sum QALY \quad \sum \text{€}$
T_2				$\sum \text{Survivants}$ $\sum QALY \quad \sum \text{€}$
T_i				$\sum \text{Survivants}$ $\sum QALY \quad \sum \text{€}$
T_n				$\sum \text{Survivants}$ $\sum QALY \quad \sum \text{€}$
	$\sum \text{Survivants}$ $\sum QALY \quad \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum QALY \quad \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum QALY \quad \sum \text{€}$	

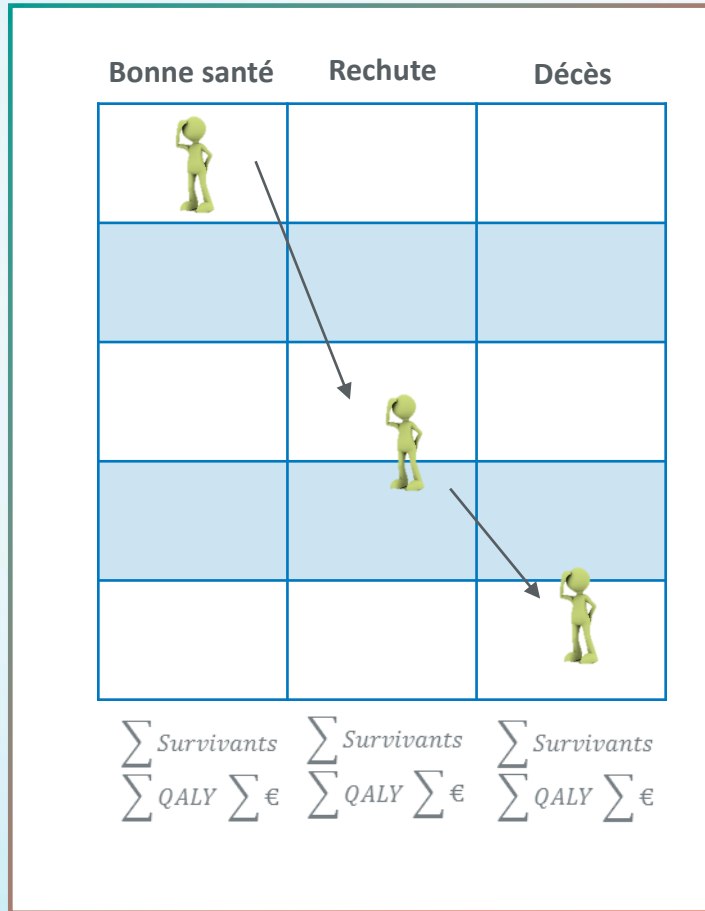
Modèle de Durée

Survie Vie Entière et Calcul des Différences





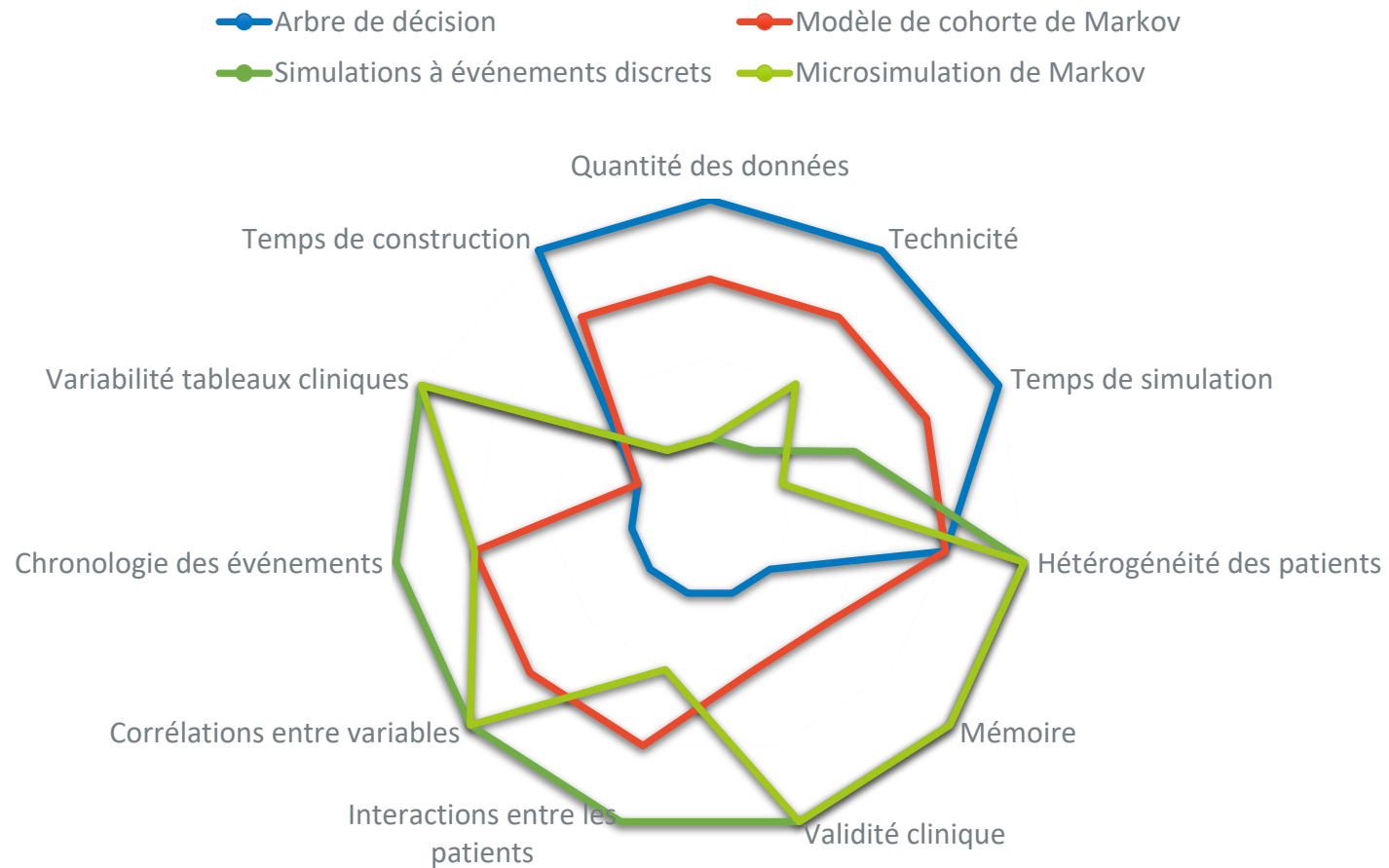
Simulation à Événements Discrets (SED)



Trois constituants :

- ▶ **L'entité de modélisation est la personne malade.** Les caractéristiques socio démographiques et cliniques du sujet sont uniques. Par comparaison, les modèles de Markov se donnaient pour objet d'étudier les paramètres cliniques moyens d'un groupe.
- ▶ **Les événements :** tous les phénomènes de morbi-mortalité qui sont susceptibles de survenir au cours du temps.
- ▶ **Le temps :** dans les modèles de Markov ou les micro-simulations de Markov le temps est découpé en tranches égales et fixes (les pas de la simulation). Dans les SED , les tranches ne sont plus égales mais conditionnées par la date de survenue de l'événement (un peu comme dans un Kaplan Meir)

Forces et Faiblesses des Types de Modèles

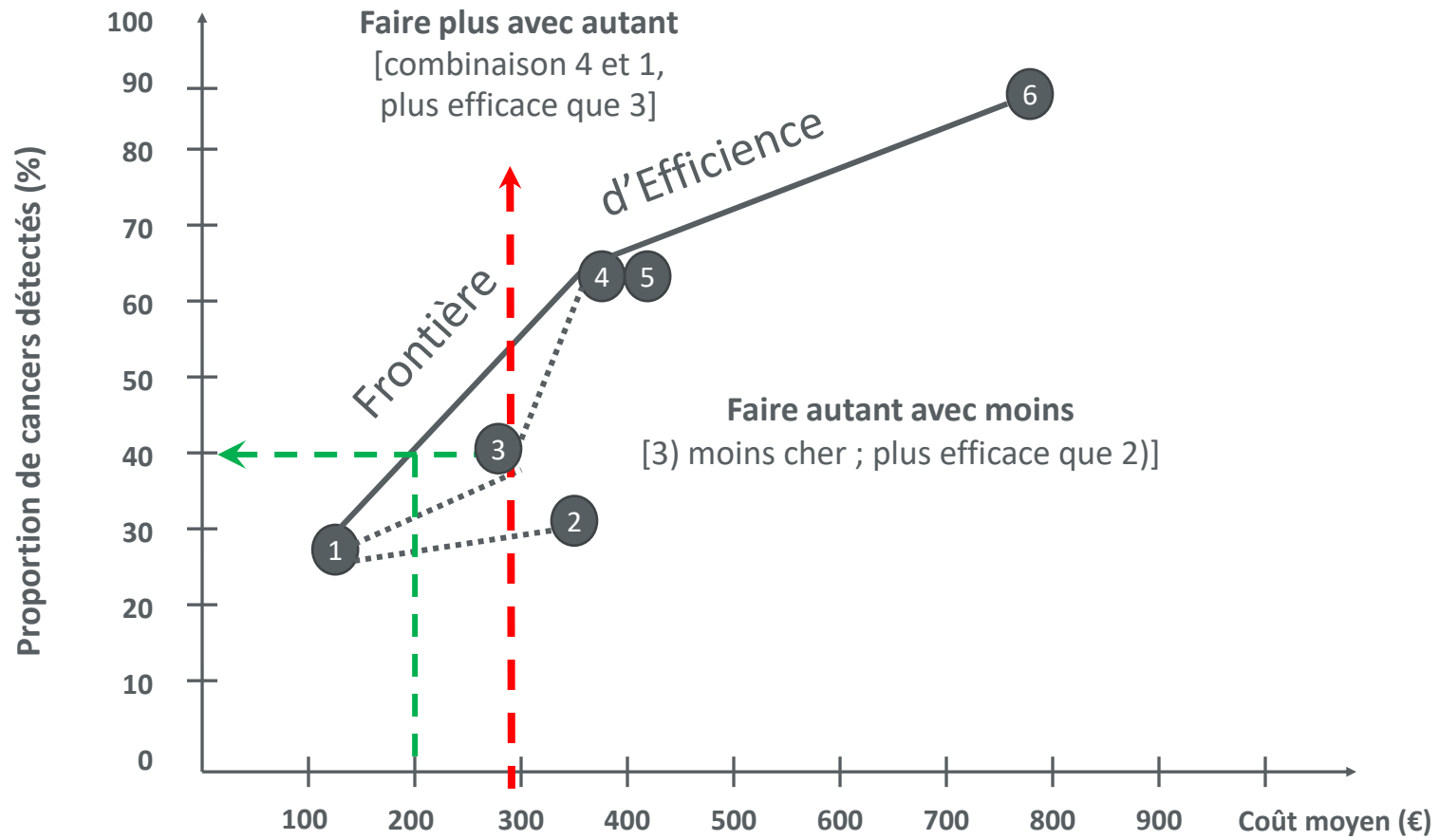


Efficiency, de Quoi Parle-t-on?

R. Du rapport entre les moyens mobilisés et les résultats obtenus

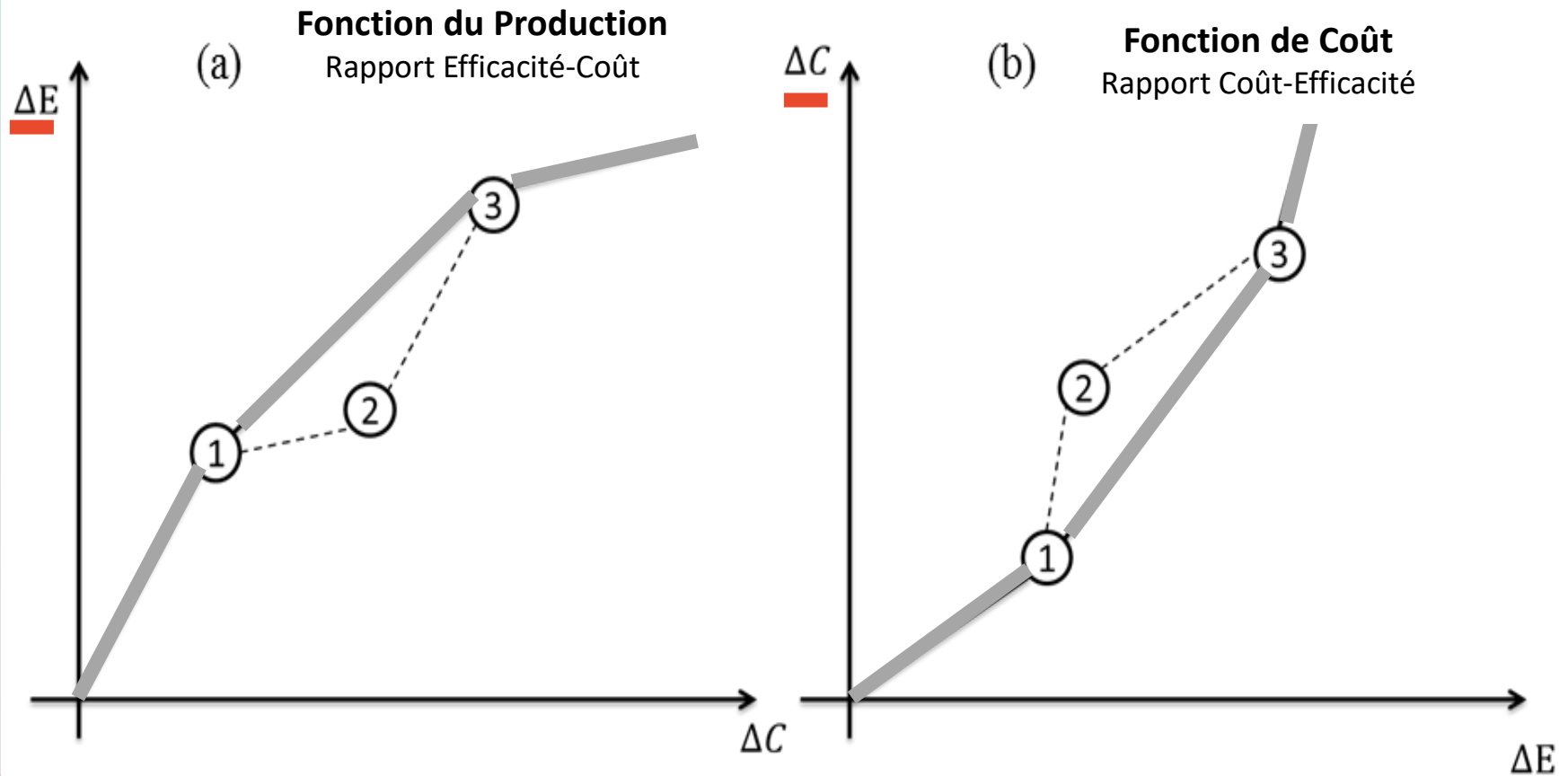
- ▶ **Efficiency technique** : Réalisation sans gaspillage, un objectif : à chaque combinaison d'intrants est associé l'extrait le plus élevé
- ▶ **Efficiency productive** : Faire plus avec autant d'argent, faire autant avec moins (Définition en valeur et non plus en volume)
- ▶ **Efficiency allocative** : Que faut-il produire pour contribuer au mieux à l'amélioration de l'état de santé de la population ?

« Gagner en Efficience Ce n'est Pas Perdre Son Âme »



1; 4; 6 Stratégies efficaces. 2; 3; 5 Stratégies inefficaces

Frontières d'Efficiency



« La Fin du Tout Politique » l'Apologue des Transporteurs

- ▶ Eclairer la conduite de l'action avant toute décision de préemption;
- ▶ La question à poser : celle du retour sur investissement;
- ▶ Le mort marginal vaut 80 000€ à la SNCF, et 800€ sur la route;
 - ▼ En réduisant les crédits de la SNCF il y aurait un mort de plus
 - ▼ En les réaffectant à la sécurité routière, il y aurait 100 vies humaines épargnées. Gain net 99 morts évités
- ▶ La personne malade du service du second étage, est un individu statistique pour le chef de service du troisième.

Est-ce que « Ça » Vaut le Coût ?

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

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\Delta C_t \pm \Delta C_{ct} \pm \Delta C_{cm}}{\Delta E}$$

C : Coût médical total par patient traité,

E : Efficacité totale,

C_t : Coût du traitement,

C_{ct} : Coût des complications liées au traitement,

C_{cm} : Coût des complications liées à la maladie,

Δ : Différence de Coût ou d'Efficacité

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



A

Le Cauchemar

(Moins efficace et Plus cher)

ΔC plus élevé

A

Dilemme

(plus efficace et Plus cher)

ΔE

moins efficace

C

contrôle

ΔE

plus efficace

Dilemme

(moins efficace et Moins cher)

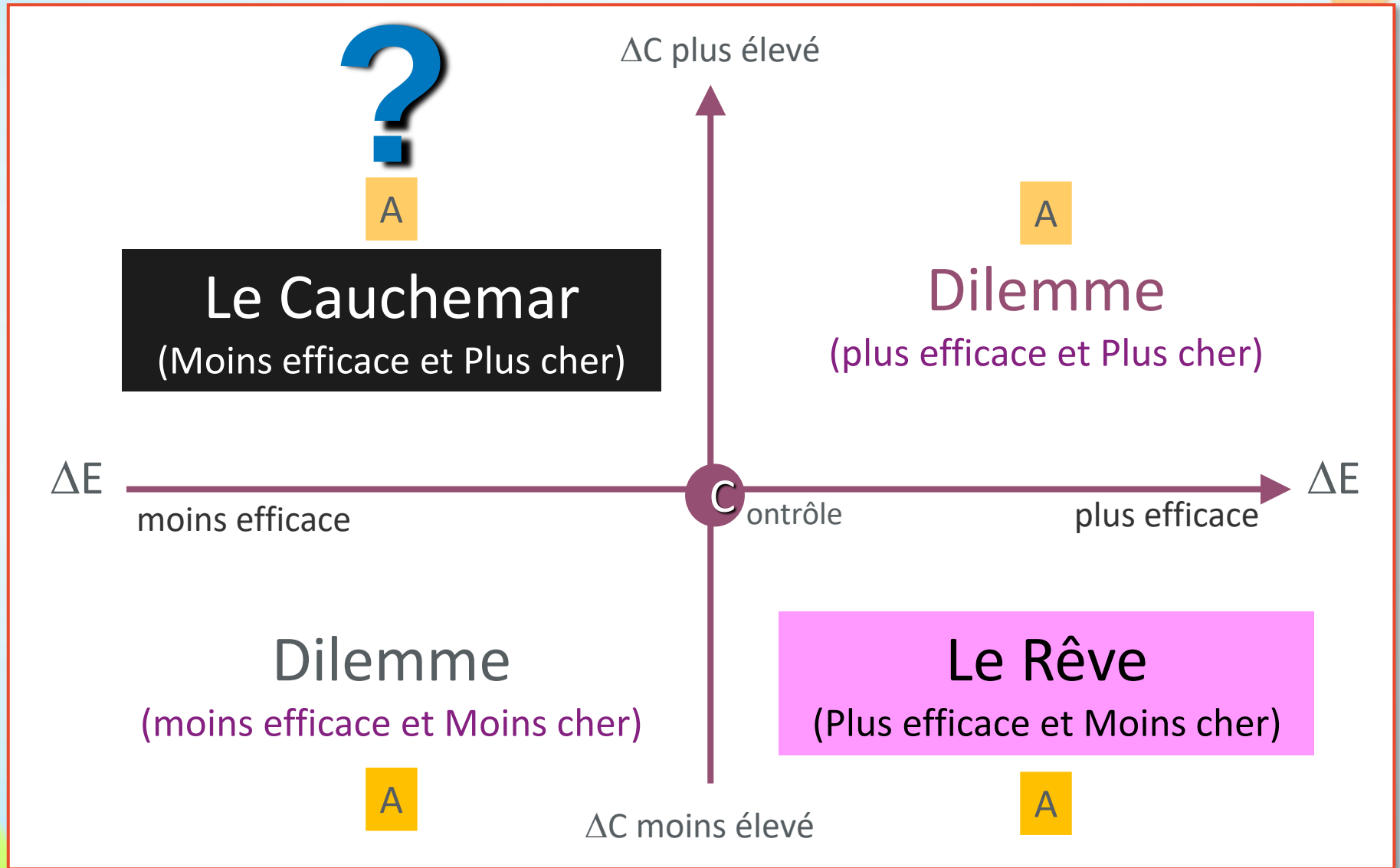
A

ΔC moins élevé

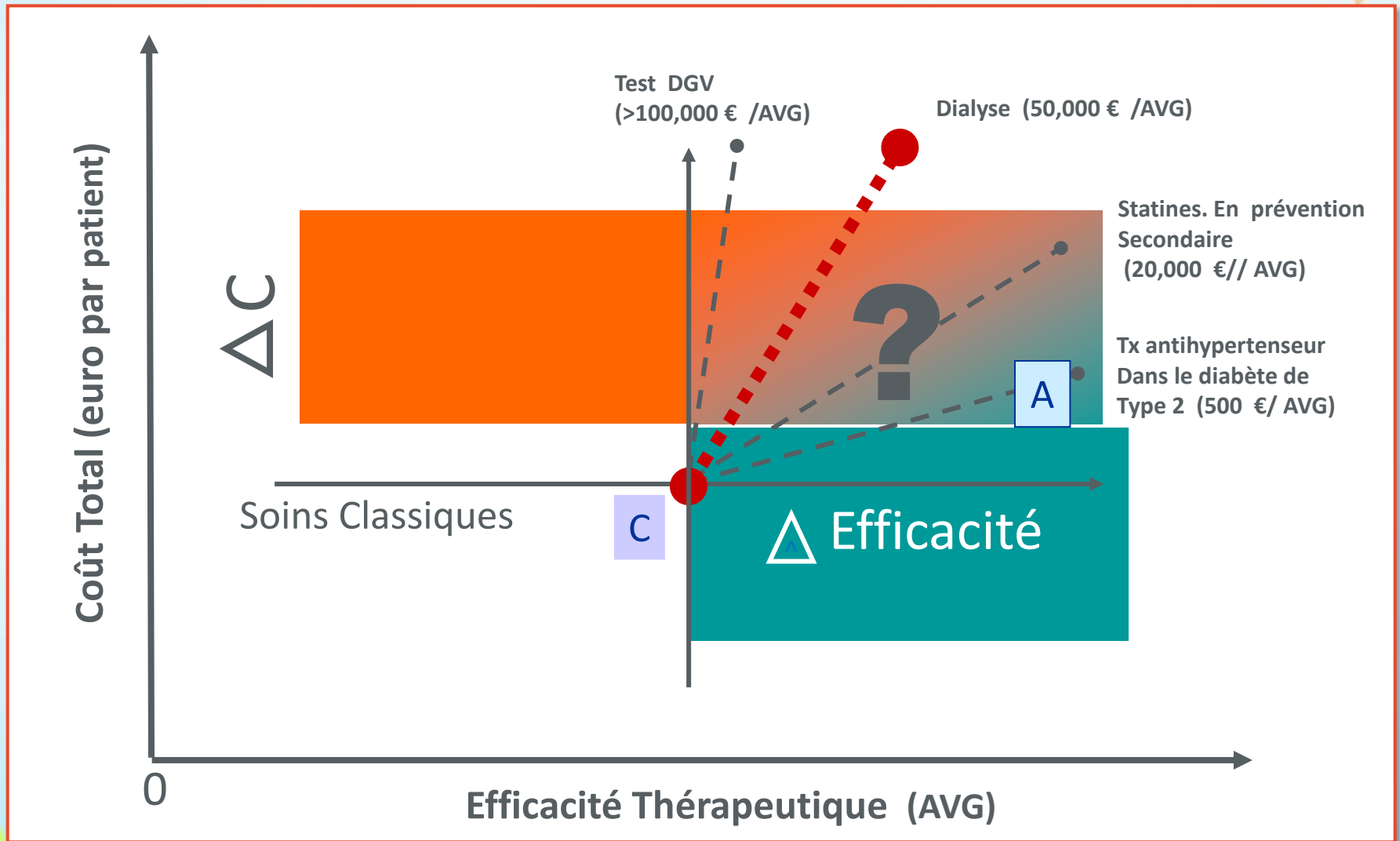
Le Rêve

(Plus efficace et Moins cher)

A



A la Recherche d'un Critère de Référence Transnosologique



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

Tableau de Présentation des Résultats

Horizon temporel = 2 ans

Traitement	Coût C	ΔC	Résultat R	ΔR	RDCR : $\Delta C/\Delta R$
TxT A	5690 €		0,926		0
TxT B	8 281 €	2 591€	1,090	0,164	15 817 €

Horizon temporel = 5 ans

Traitement	Coût C	ΔC	Résultat R	ΔR	RDCR : $\Delta C/\Delta R$
TxT A	9 186 €		1,743		0
TxT B	16 432 €	7 245€	2,202	0,459	15 781 €

Horizon temporel = 10 ans

Traitement	Coût C	ΔC	Résultat R	ΔR	RDCR: : $\Delta C/\Delta R$
TxT A	12 181€		2,462		0
Txt B	25 164 €	12 983 €	3,272	0,810	16 030 €

Valeurs de Référence

Country	Authors	ICER threshold
Explicit ICER threshold range		
UK	NICE [2004]	£20 000 - £30 000 per QALY 
Implicit ICER threshold values or ranges based on past allocation decisions		
Australia	Henry et al. and the PBAC [2005]	AU\$69 900 per QALY
New Zealand	Pritchard et al. and PHARMAC [2002]	NZ\$20 000 per QALY
Canada	Rocchi et al. and the CDR [2007]	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		
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		

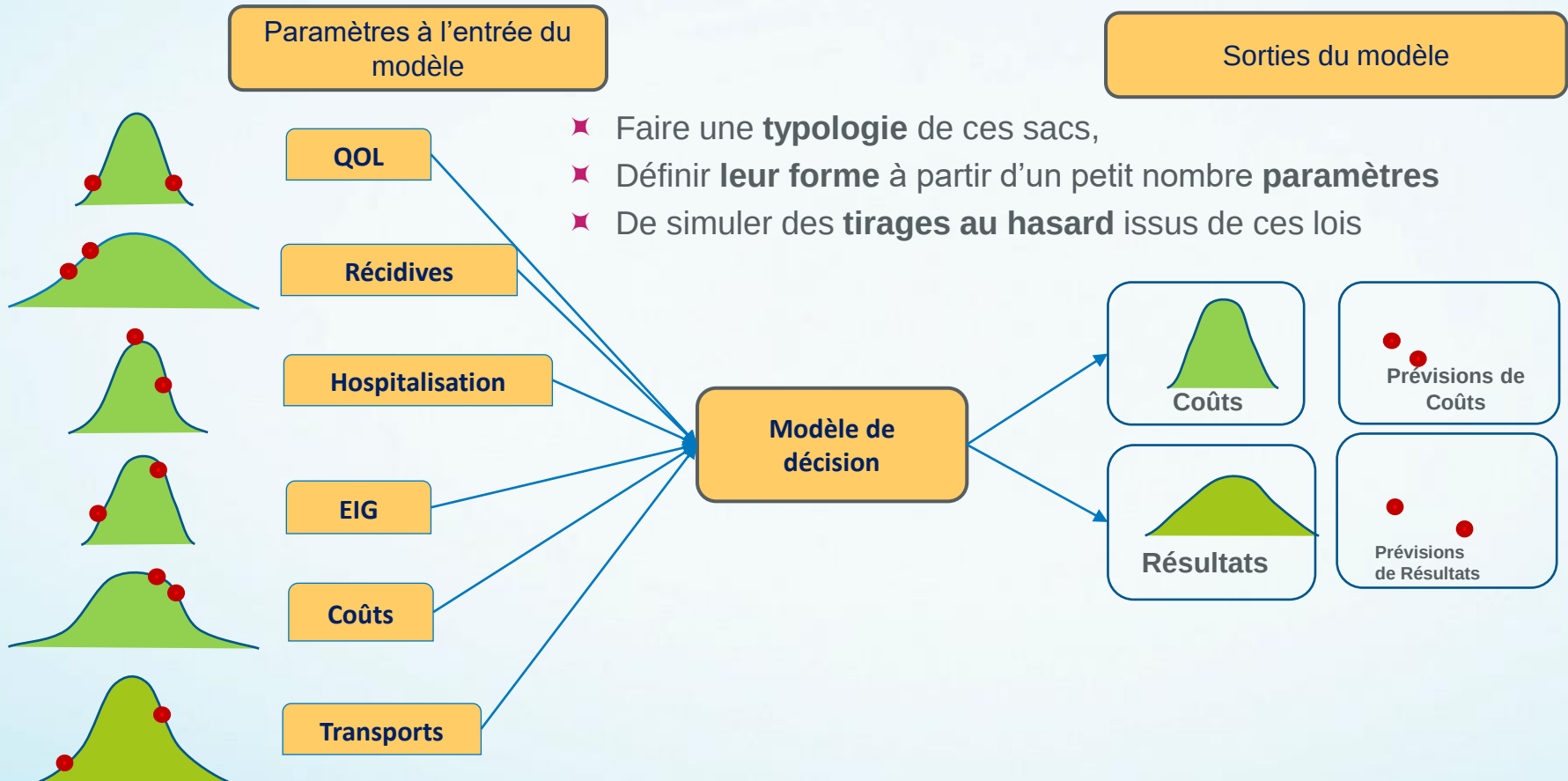
CDR: Common Drug Review; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC: Pharmaceutical Management Agency.

Les Rapports Coût-Résultat Publiés

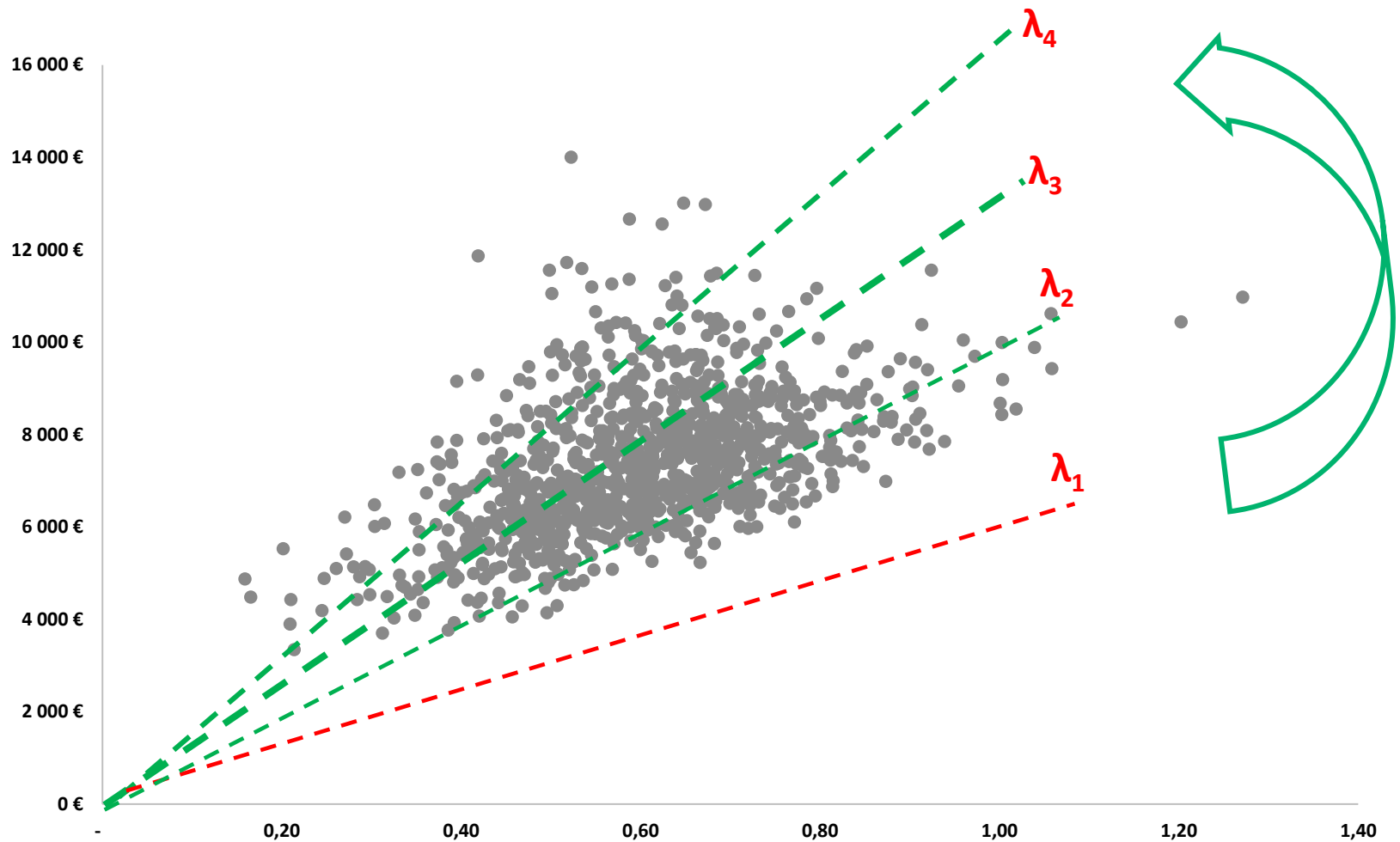
[Coût 2 004 €]

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

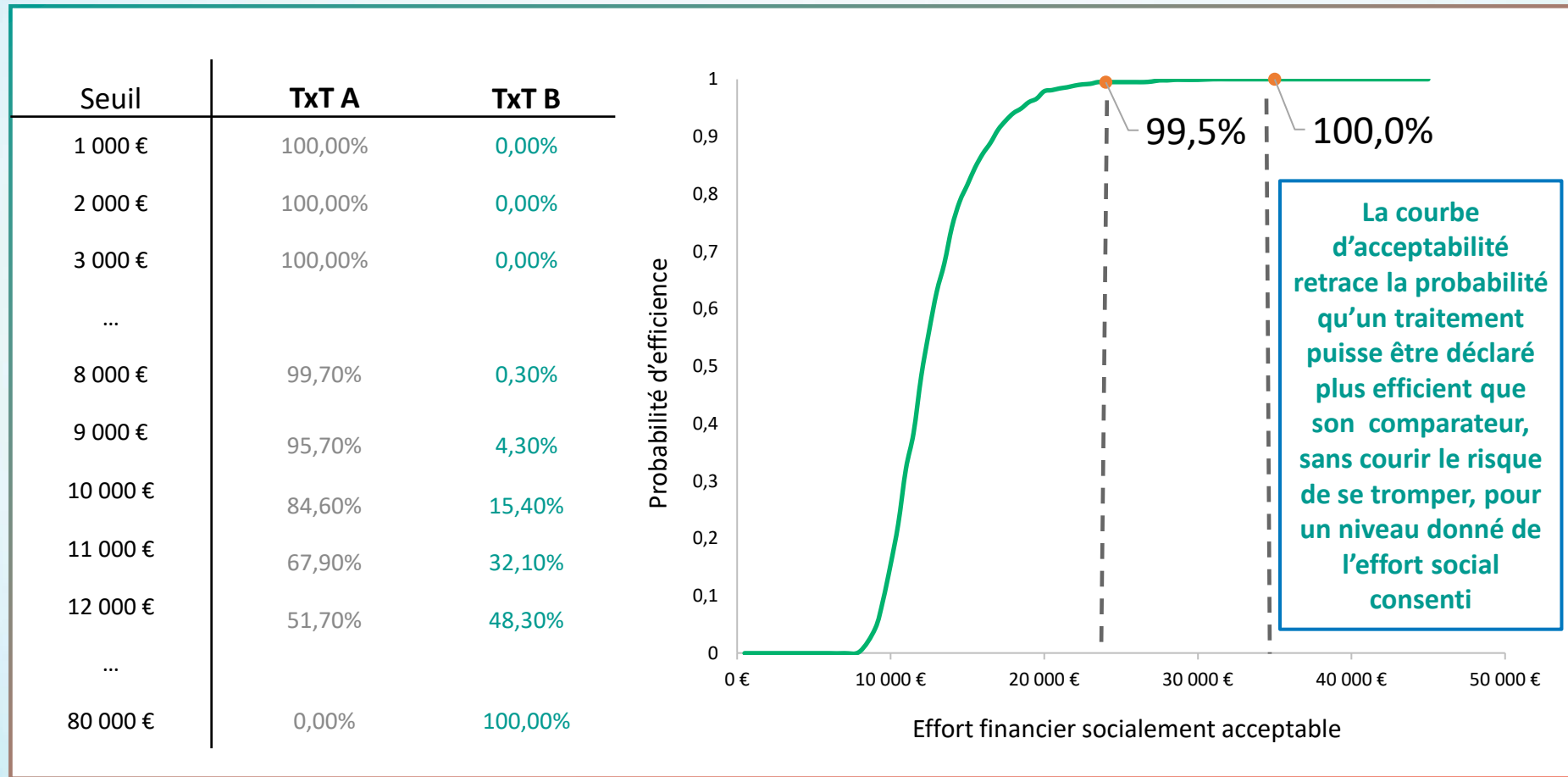
Réunir les Incertitudes Dans de « Grands Sacs d'Ignorance »



Proportion De Tirages Coût/Efficace Pour Différentes Valeurs De λ



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



La santé gagnée excède-t-elle la santé perdue ?

Définitions et liste des acronymes

- ▶ BNS : Bénéfice net sanitaire $= E - C/\lambda$
- ▶ BNM : Bénéfice net monétaire $= \lambda * E - C$
- ▶ BN : Bénéfice net $= BNM_i - BNM_j$
- ▶ BNI : Bénéfice net incrémental $= \Delta BNM_i - \Delta BNM_j$

- ▶ $\overline{BNS}$: Bénéfice net sanitaire moyenné après n tirages
- ▶ $\overline{BNM}$: Bénéfice net monétaire moyenné après n tirages
- ▶ $\overline{BNI}$: Bénéfice net incrémental, moyenné après n tirages

Raisonner en termes de maximisation du bénéfice net monétaire moyenné $\overline{BNM}$ ou du bénéfice net incrémental moyenné $\overline{BNI}$ donne les même résultats pcq le nombre de variables indicatrices décomptées est le même dans les 2 cas (Launois JGEM 2016)

Raisonner En Termes d'Etat de Santé Général de la Population

- ▶ **Bénéfice net sanitaire** $\overline{BNS}$ **est** égal aux gains de santé qu'entraîne l'innovation pour la population (E) moins les pertes de santé (C/λ) qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires.

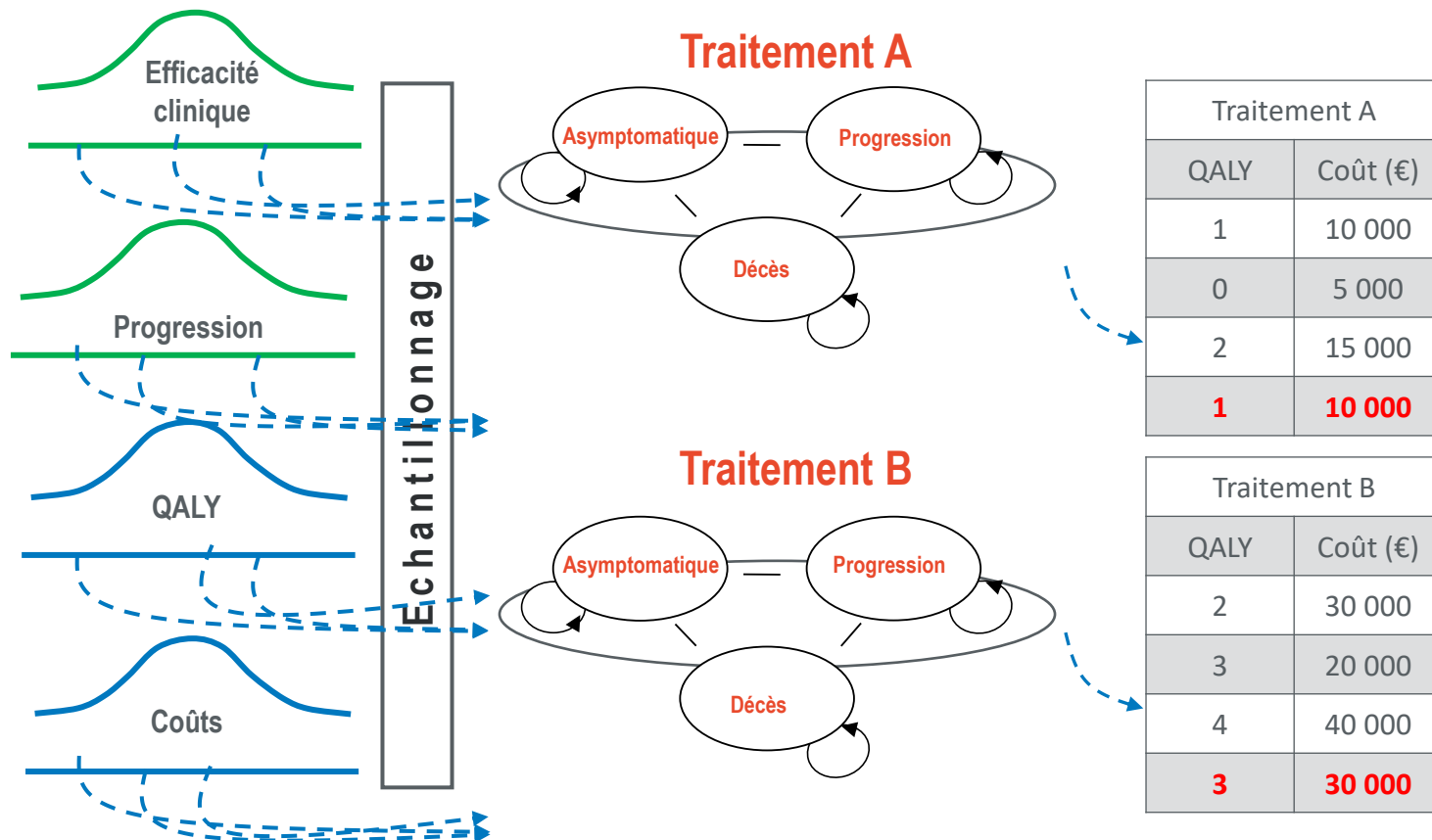
$$\overline{BNS} = E - C/\lambda \quad (\text{ex: } \Delta C/\lambda = 100\,000/20\,000 \rightarrow 5\text{Qalys perdus})$$

- ▶ **Bénéfice net monétaire** $\overline{BNM}$ **est égal** à l'efficacité (E), de l'innovation, valorisée sur la base d'un niveau donné de l'effort financier socialement acceptable (λ) déduction faite des dépenses qu'il faut engager pour l'obtenir (C)

$$\overline{BNM} = \lambda * E - C$$

- ▼ λ -> l'effort financier, socialement acceptable de l'innovation
- ▼ $\lambda * E$ -> la traduction de l'efficacité clinique en valeur monétaire
- ▼ C -> le coût de la mise en oeuvre

Le Traitement B Est-il Efficient Par Rapport Au Traitement A ?



Comment Eviter la Cannibalisation des Priorités de Santé Publique?

Traitement A	
QALY	Coût
1	10,000 €
0	5,000 €
2	15,000 €
1	10,000 €

Traitement B	
QALY	Coût
2	30,000 €
3	20,000 €
4	40,000 €
3	30,000 €

► Le Ratio Différentiel Coût Résultat paraît-il raisonnable ?

$$RDCR = \frac{\text{Surcoût B-A}}{\text{Surcroît B-A QALYs}} = \frac{20,000 \text{ €}}{2 \text{ QALYs}} = 10,000 \text{ € par QALY}$$

Pour un effort socialement acceptable de 20,000 € par QALY gagné, B est efficient

► Le bénéfice pour la collectivité est-il avéré, lorsqu'il est mesuré ?

- En termes de Bénéfice de Santé moyen $\overline{BS}$ calculés sur 3 tirages

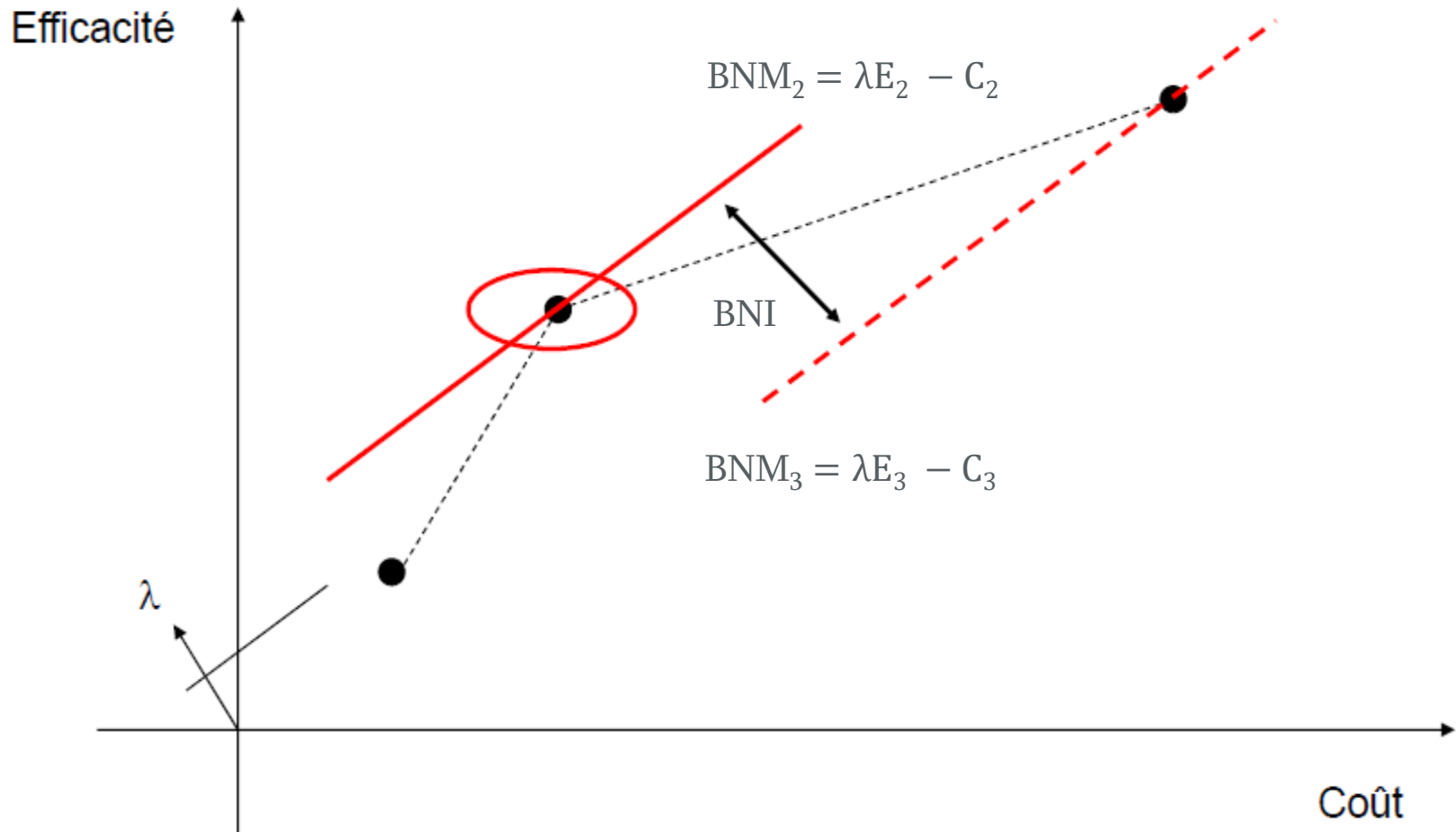
$$\overline{BNS} = 2 - \frac{20,000 \text{ €}}{20,000 \text{ €}} = 2 - 1 = 1 \text{ QALY}$$

- En termes de Bénéfice Monétarisé moyen $\overline{BM}$ calculé sur 3 tirages

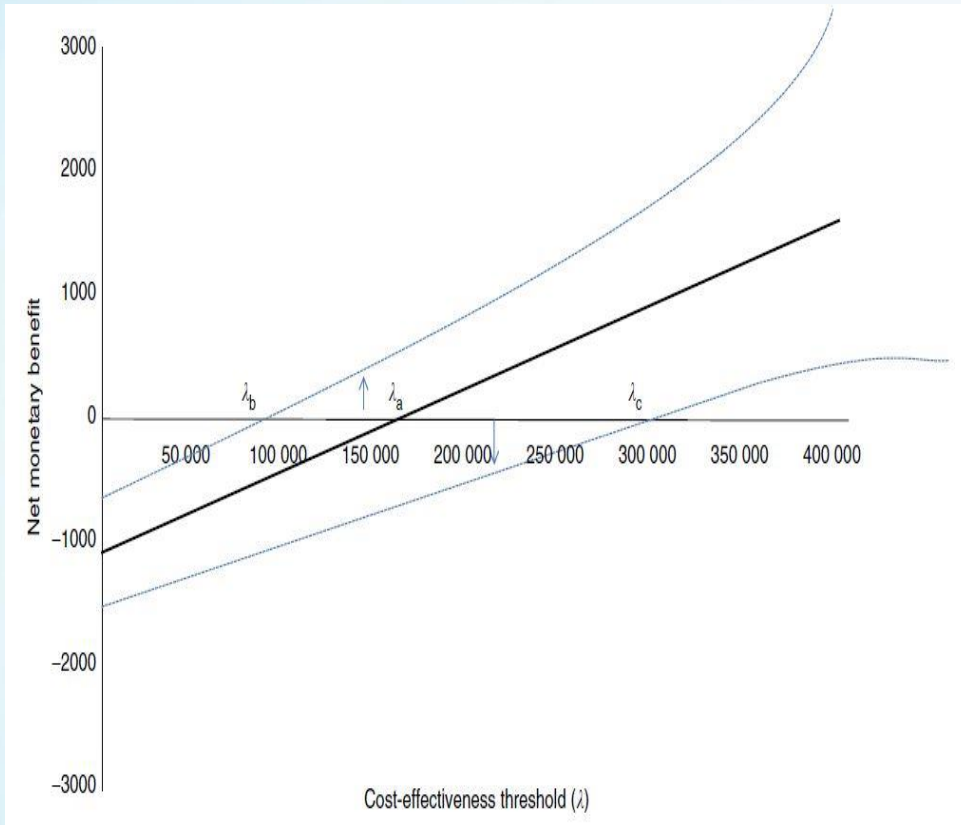
$$\overline{BNM}^{\dagger} = 2 \times \text{€}20,000 - 20,000 \text{ €} = 20,000 \text{ € i.e 1 QALY}$$

[†] La traduction en € de la différence moyenne d'efficacité clinique entre les traitements B et A exprimée en QALY's déduction faite de la différence du coût moyen entre les traitements B et A calculées, toutes les deux sur 3 cycles, mesure la valeur sociale nette du traitement pour la collectivité i.e l'Intérêt de Santé Publique

Maximiser le Bénéfice Net Monétaire



Bénéfice Net Incrémental et Incertitude



Sources : Fenwick E. Economic Evaluation, Uncertainty in. In: Encyclopedia of Health Economics [Internet]. Elsevier; 2014. p. 224-31.

Pour des valeurs de l'effort socialement acceptable supérieures à λ_a , la nouvelle intervention doit être adoptée dans la mesure où le $BNM > 0$ ce qui signifie que les gains de santé de la nouvelle intervention sont supérieurs aux gains de santé de la seconde. Pour des valeurs inférieures à λ_b , la décision de rejeter la nouvelle intervention n'est entachée d'aucune incertitude : Cette intervention n'est pas efficace par rapport de l'ancienne. Il en va de même, pour les valeurs supérieures à λ_c . Au-delà de λ_c la décision est dépourvue de toute ambiguïté : la nouvelle intervention est coût efficace. Enfin, pour des valeurs comprises entre λ_b et λ_c , la décision prise demeure incertaine.

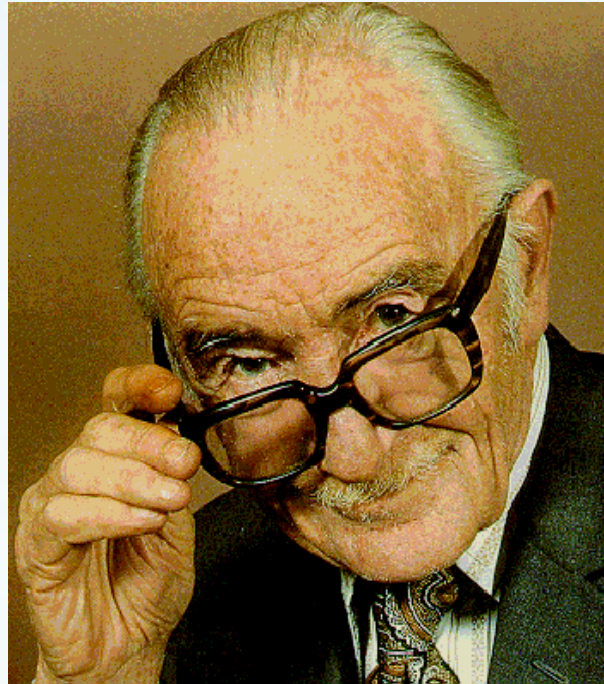
« Quand la Bonne Santé des Uns Fait la Mauvaise Santé des Autres »

Aimez son Prochain Comme soi-même « Mais Qui Est Mon Prochain ? »

Livre de L'Ecclésiaste Ch 3 v 26,27

Vérifier, grâce aux études médico-économiques, si l'amélioration de l'état de santé de la population due à l'innovation est supérieure au risque qu'elle puisse contribuer à la dégrader, en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires

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 sont désormais à prendre impérativement en compte

