

Seminaire JGEM SFES CES

La Modélisation de l'Efficienc

Comment Construire Une Simulation Médico-Economique ?

Paris, 23 Janvier 2014

Quel Rôle pour l'Analyse Médico-Economique dans l'Evaluation de la Médecine Personnalisée

Robert Launois, Jean-Gabriel Le Moine, Lucia Fiestas-Navarrete,
Dominique Bégué

28, rue d'Assas

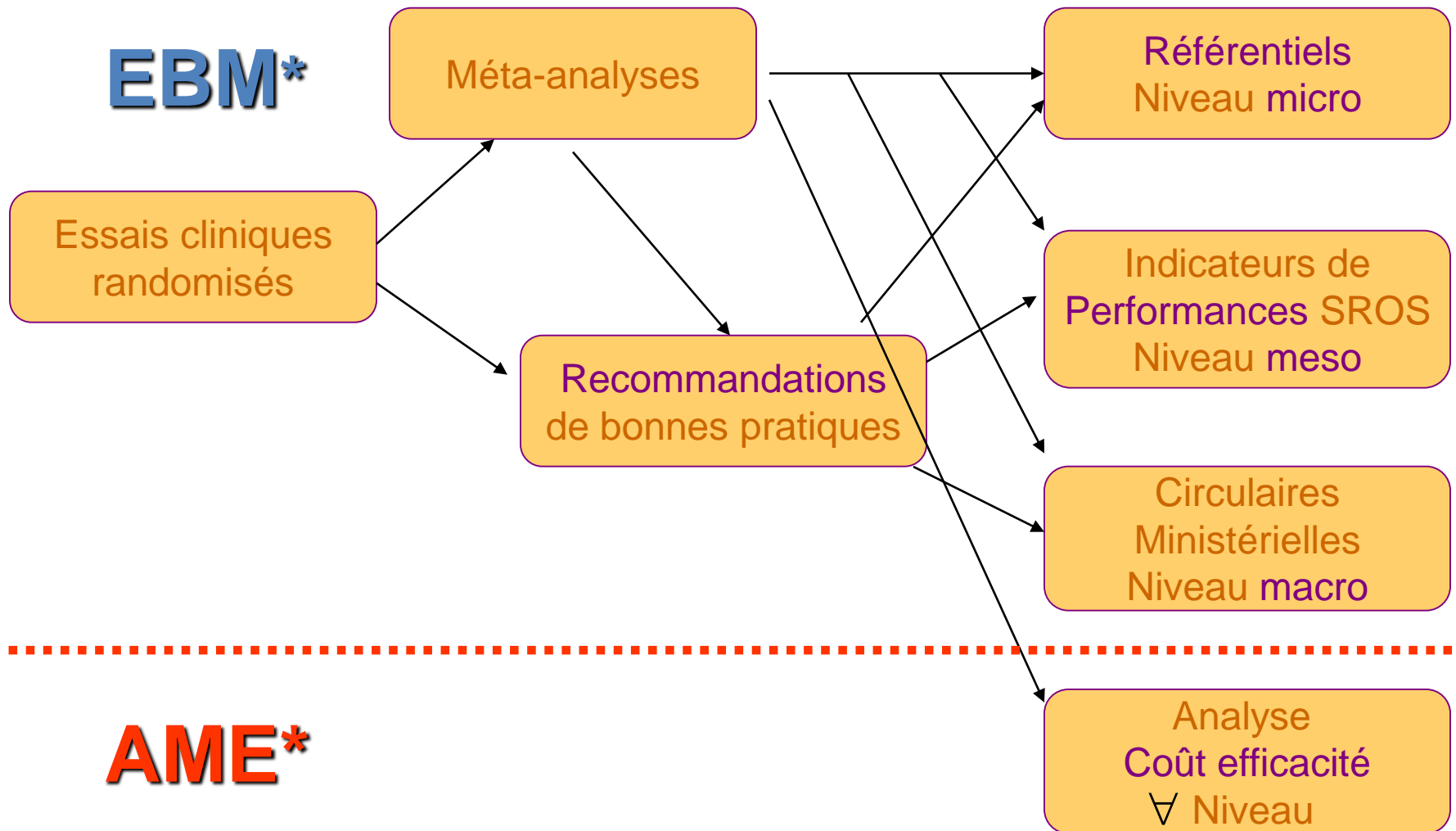
75006 Paris – France

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

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



De la Recherche Clinique à la Politique de Santé : EBM* vs AME*

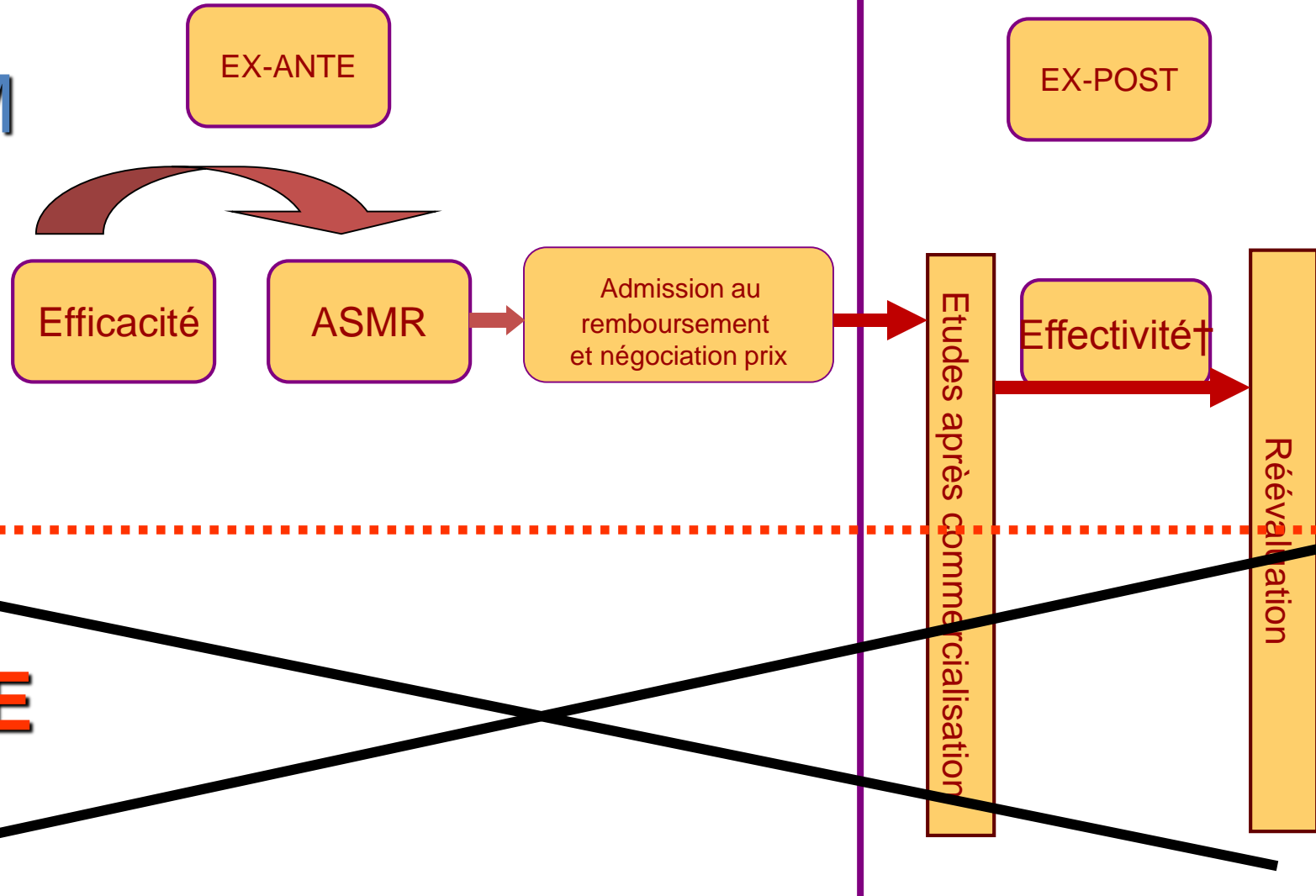


* Médecine fondée sur les preuves * Analyse Médico-Economique

Procédures d'Accès au Marché du Médicament Remboursable en France

[Avant 2012]

EBM



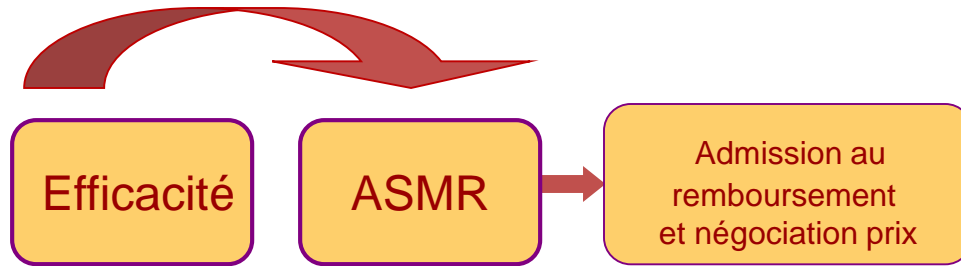
[†] Effet attendu en situation réelle

Procédures d'Accès au Marché du Médicament Remboursable en France

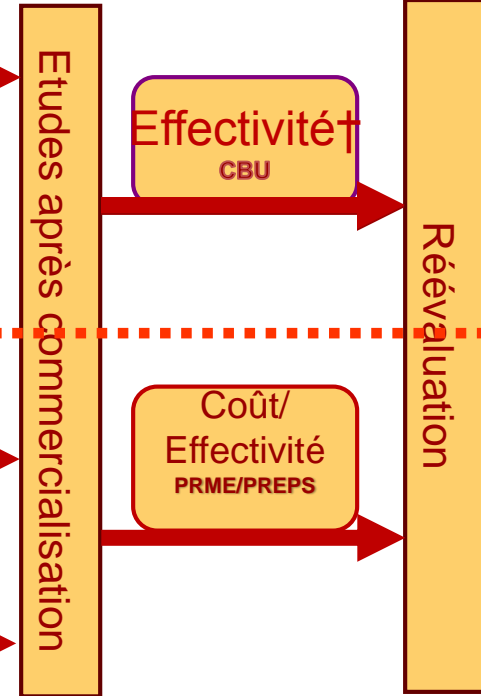
[Après 2012]

EBM

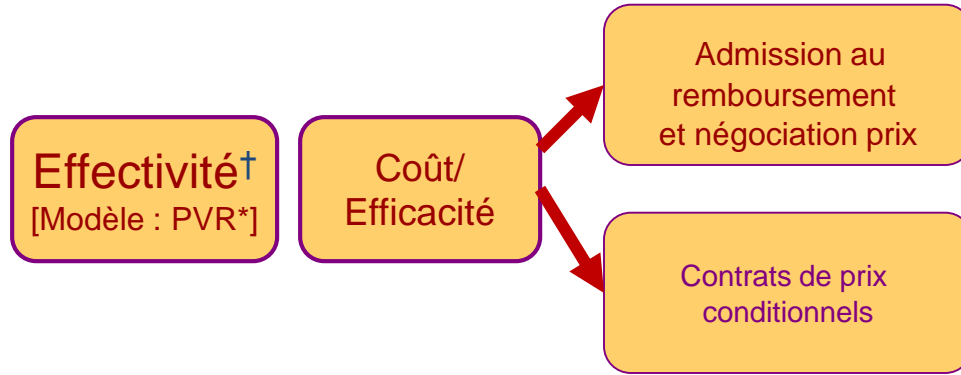
EX-ANTE



EX-POST



AME



†Effet attendu en situation réelle. * La méthode de la population virtuelle réaliste (PVR) permet de transposer les résultats des essais à la vraie vie

Accord Cadre LEEM CEPS

5 Décembre 2012

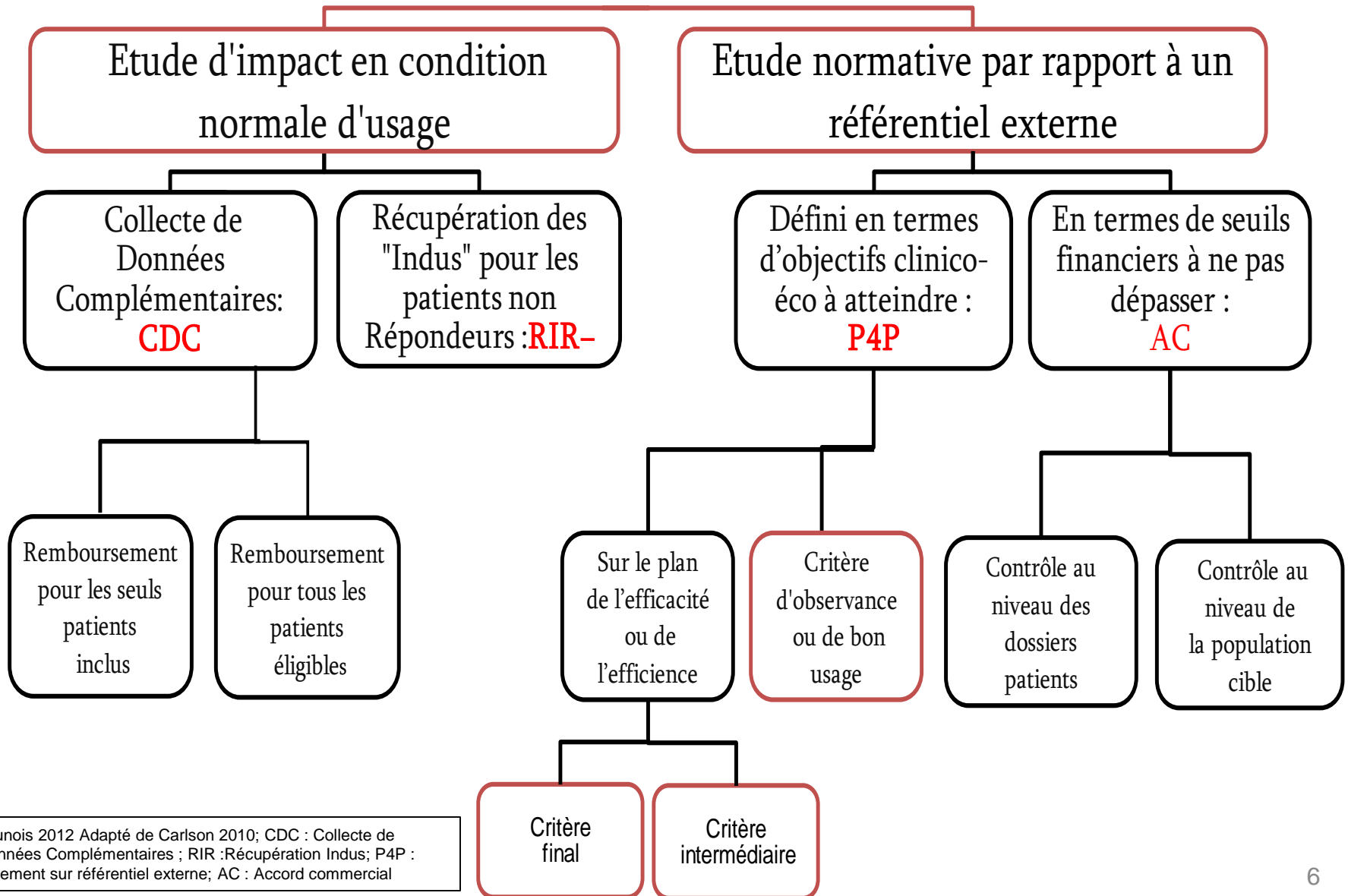
Article 10 ter :

Par exception aux modalités de fixation des prix de droit commun qui ne permettraient pas de trouver un accord, lorsque l'amélioration potentielle d'un médicament, notamment en termes de santé publique ne peut être pleinement démontrée lors des études cliniques préalables à l'AMM, et lorsque cette démonstration pourrait être apportée notamment par des études en « vie réelle », le comité peut proposer au laboratoire une fixation conditionnelle du prix de ce médicament.

L'amélioration attendue, notamment en termes de santé publique, devra être démontrée et qualifiée par une étude appropriée, attestée par des résultats précis afférents à des indicateurs arrêtés conventionnellement avec le laboratoire concerné

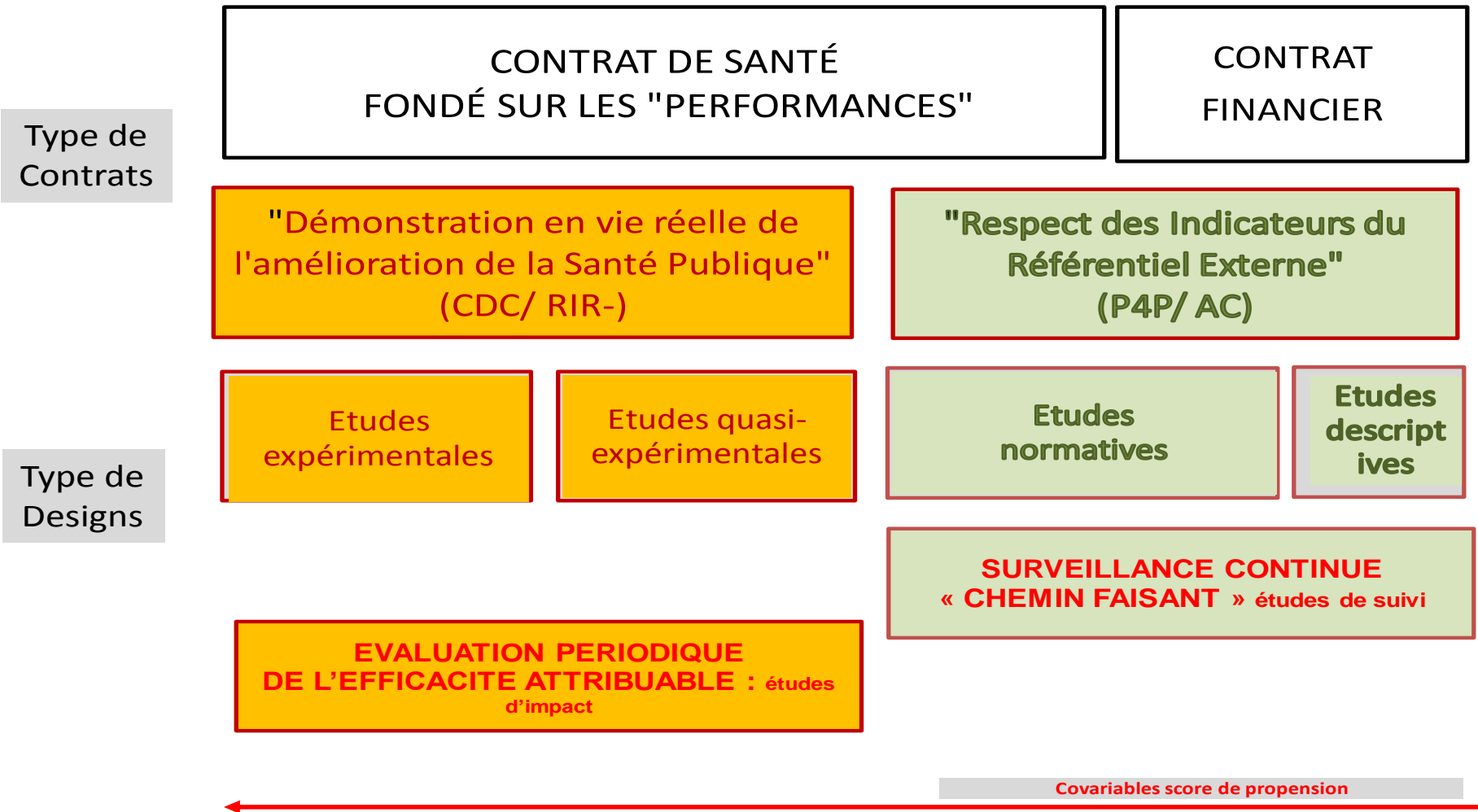
Au terme de l'étude et après validation des résultats de celle-ci par la HAS, et du degré d'atteinte des résultats attendus, le prix peut être modifié, à la hausse ou à la baisse, en fonction des résultats observés.

Proposition de Prix Conditionnels



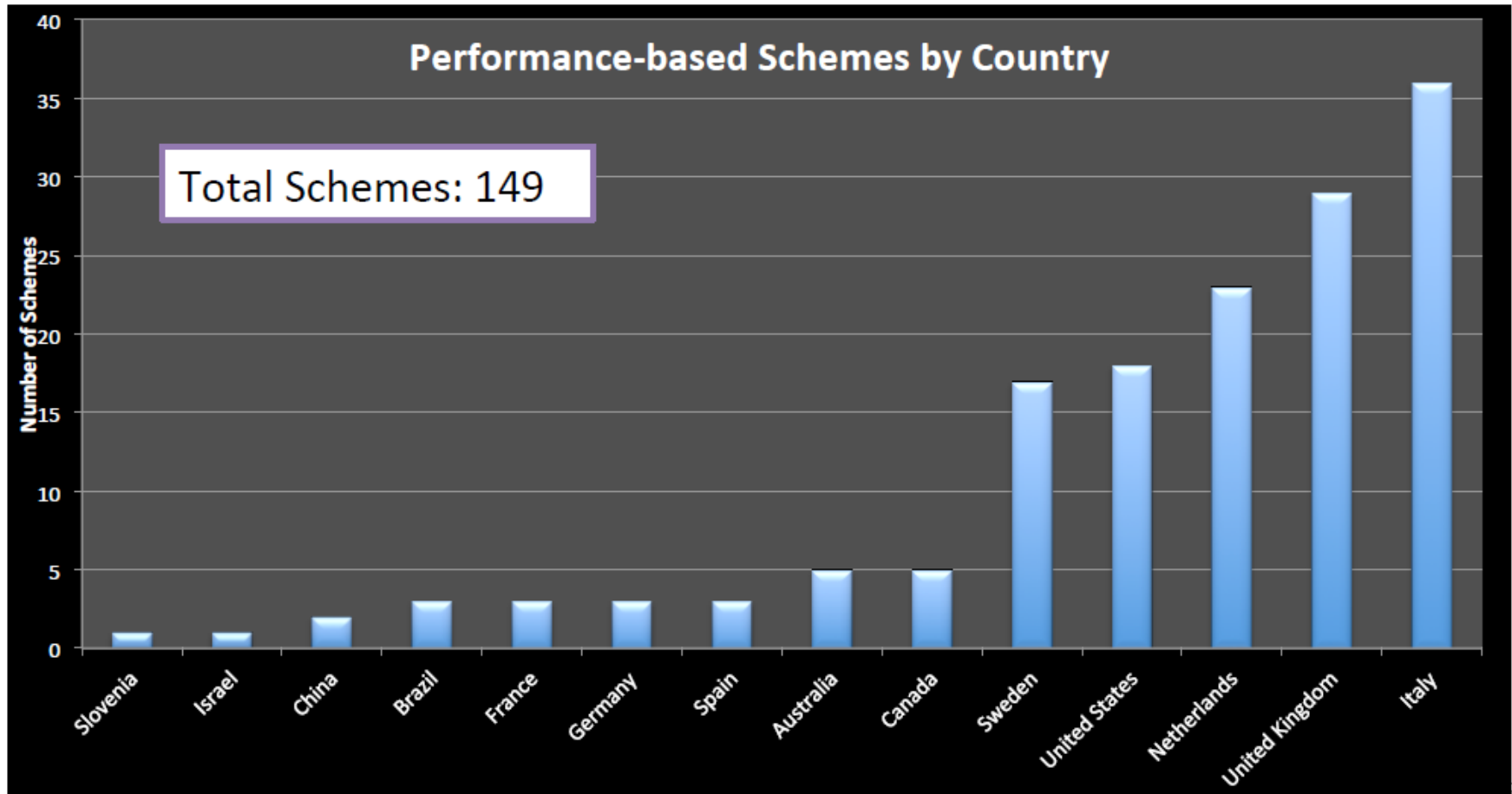
Launois 2012 Adapté de Carlson 2010; CDC : Collecte de Données Complémentaires ; RIR :Récupération Indus; P4P : Paiement sur référentiel externe; AC : Accord commercial

Correspondance Contrats/Designs

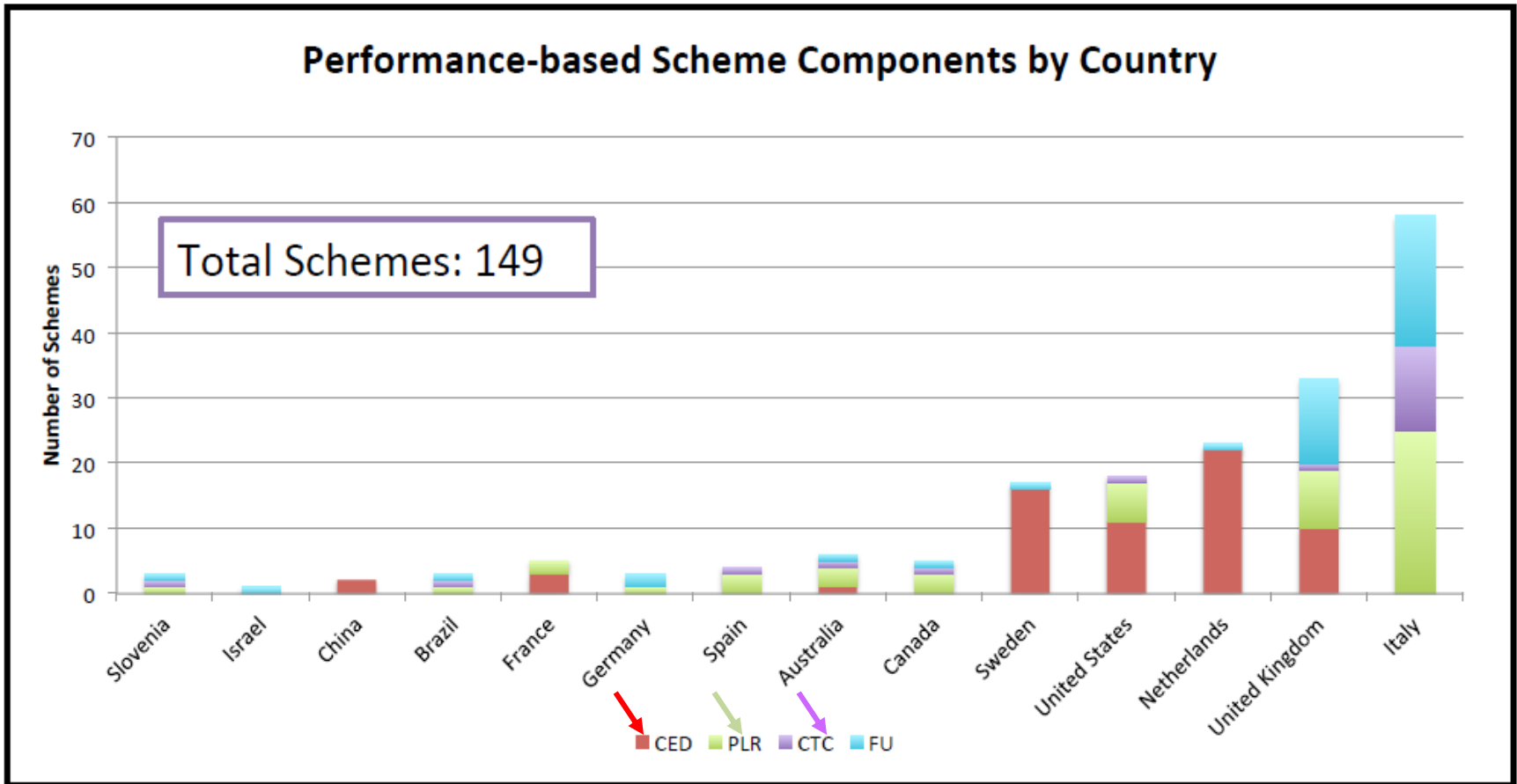


CDC : Collecte de Données Complémentaires ; RIR : Récupération « Indus » sur les Non Répondeurs ; P4P : Paiement sur référentiel externe ; AC : Accord Commercial

Performance-based schemes by country



Performance-based scheme types by country



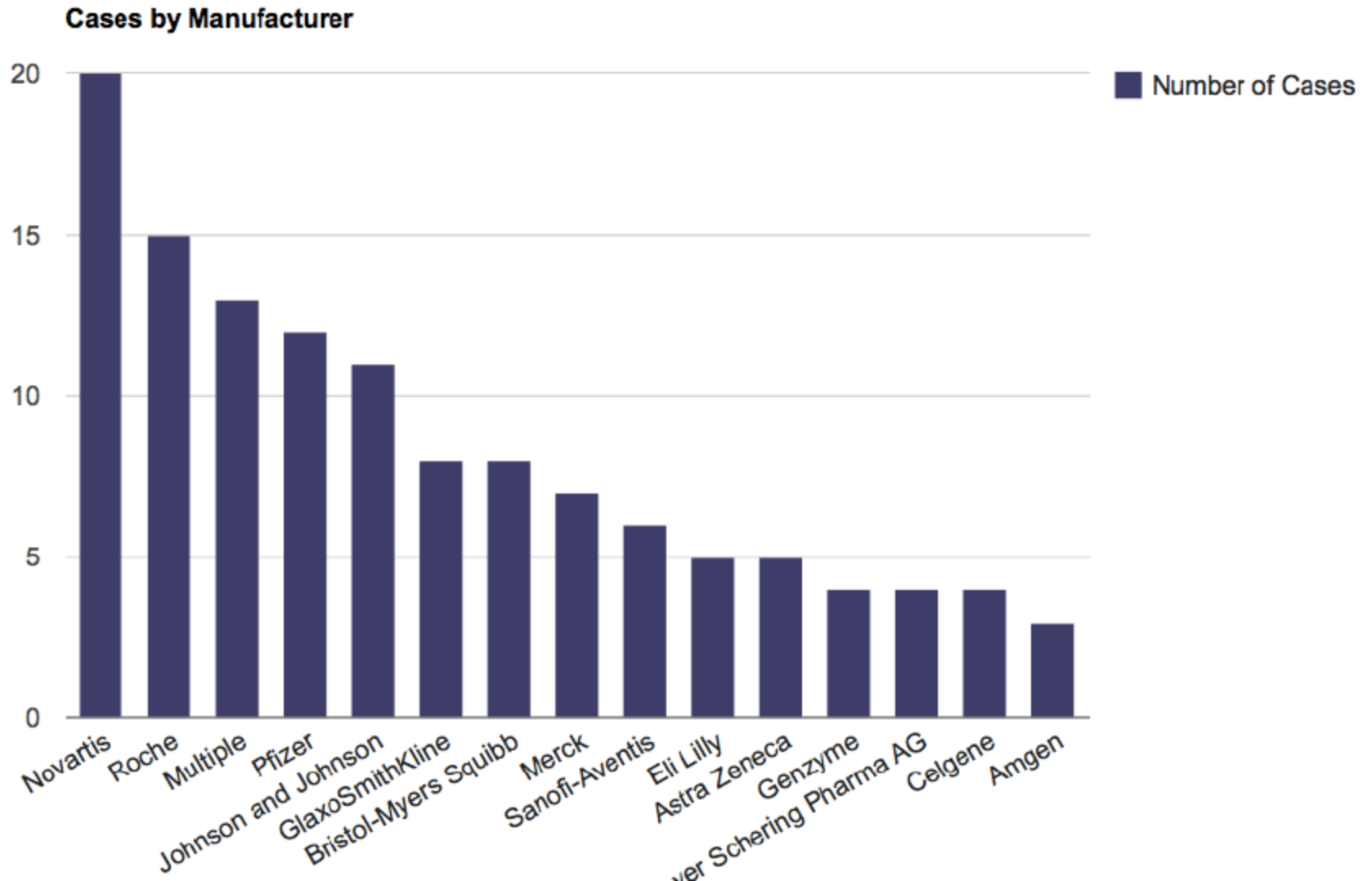
CED: Coverage with evidence development; CTC: Conditional treatment continuation; PLR: P4P Performance linked reimbursement; FU: Financial or utilization based agreements

*Note: Multiple schemes had multiple performance-based components

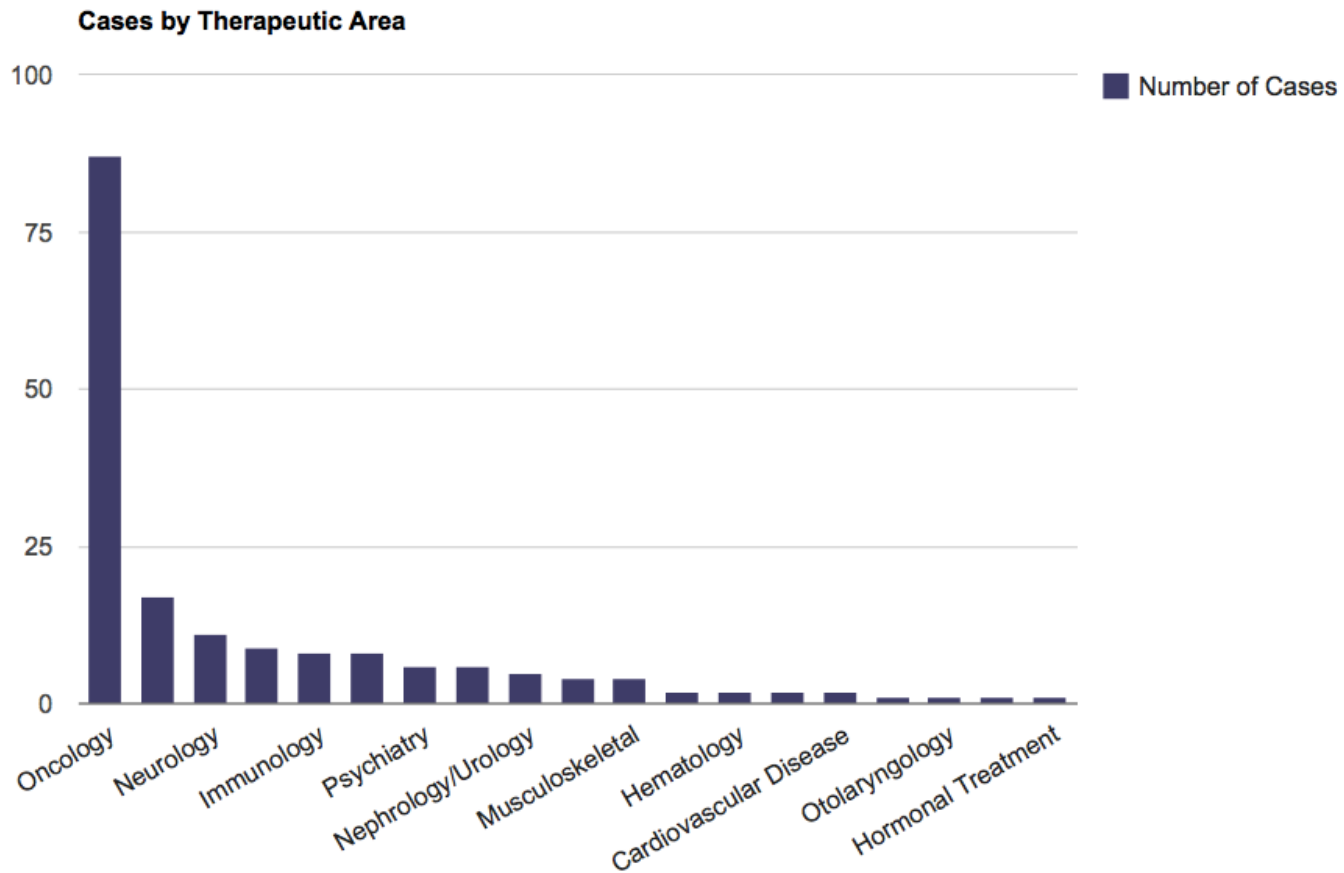
CED : Collecte de Données Complémentaires ; **PLR** = Paiement sur référentiel externe; **CTC** = Récupération des « Indus »; **FU** = Accord commercial/Remises



Cases by Manufacturer



Cases by Therapeutic Area



Rationnel du Pacte de Confiance

1. Mise en place d'un système d'information : registres
2. Evaluation en temps réel par rapport à un référentiel virtuel
3. Confrontation valeurs cibles escomptées/valeurs réalisées
4. Les études de primo-inscription et de réévaluation deviennent \pm superfétatoires
5. Obsolescence de l'efficience grâce aux sciences omic
6. Maintien du prix facial
7. Confidentialité des rabais
8. Clause de revalorisation du prix du médicament si Δ perf. observée
9. Pacte de confiance Industriels/ CEPS

Force des Evaluations Expérimentales

- ✦ Dans les essais randomisés en double insu et avec groupe contrôle, trois conditions permettent d'établir une relation causale :
 - **L'affectation aléatoire garantit la comparabilité des populations** entre les deux groupes, le groupe verum et le groupe placebo, en neutralisant les caractéristiques personnelles *observables et non observables* des patients inclus dans chacun d'entre eux,
 - **Le placebo garantit la comparabilité des effets** des traitements puisque chacun d'entre eux est confronté à la même situation de référence .
 - **le double insu garantit la comparabilité des comportements** : les effets blouse blanche, les effets patient, les effets structure sont neutralisés.
- ✦ Dans ces conditions les différences qui apparaissent entre les deux groupes, « *ceteris paribus* », sont exclusivement dues au traitement. **Le rapport de cotes ne mesure pas une association mais exprime réellement une quantité d'effet**, le lien de cause à effet est démontré.

Limites Des Etudes Normatives

- ✦ **Des registres : pour quoi faire ?** Sur quelle population? avec quel suivi?
- ✦ **Des KPI contractualisés mais sur quelle base?** aucun précédent dans la vie réelle
- ✦ **Comment séparer le bon grain de l'ivraie** pour appréhender « *l'efficacité attribuable* » du TT en vie réelle ?
 - Pour **isoler l'effet propre** du traitement (i.e «l'impact») il convient de neutraliser les autres facteurs qui auraient pu contribuer au changement de l'état de santé observé,
 - il faut **construire un comparateur** aussi proche que possible du « contrefactuel » i.e de la situation qui n'existe pas.
 - Et déterminer dans quelle mesure, la différence entre l'état de santé des sujets qui bénéficient du TT et l'état de santé qui aurait pu être le leur, s'ils n'en avaient pas bénéficié, est **directement et exclusivement attribuable** au TT
- ✦ les **études prospectives multicentriques à un bras avec référentiel externe** → aucune information sur un éventuel lien de cause à effet: apologue du **passage clouté dans une impasse** et Accident Voie Publique (AVP)

L'Avenir : Les Etudes Econométriques

« Comparatives en Vie Réelle »

- ✦ L'estimation de l'effet propre du traitement par des études micro-économétriques
 - Scores de propension
 - Différences de différences
 - Variables instrumentales
 - Régressions sur discontinuités
- ✦ Les malfaçons des *comparaisons intuitives* ou les « contrefactuels contrefaits »
 - Les études avant/après : biais temporel
 - Les études avec et sans : biais de sélection

Take Home Message

LES ÉVALUATIONS PAR RAPPORT A UN REFERENTIEL EXTERNE DITES A LA PERFORMANCE NE PERMETTENT PAS :

- de savoir, **comment et pourquoi** l'évolution du cours naturel de la maladie a été **infléchi** suite au traitement,
- d'être certain, que **les changements** observés dans l'état de santé des patients sont **directement et exclusivement attribuables** à la mise en œuvre du traitement innovant,
- **D'évaluer l'efficacité comparative des traitements alternatifs.**

Et ceci, p.c.q d'autres facteurs peuvent avoir une influence sur le résultat

Take Home Message [cont.]

EVALUER « L'EFFICACITE ATTRIBUABLE » COMPARATIVE

- La construction d'un **système de suivi doit accompagner la mise en place de toute étude**, qu'il y ait évaluation de « l'efficacité attribuable » ou non,
- Le choix d'une technique d'évaluation doit dépendre de la question posée et **non des préférences méthodologiques**,
- Une **étude** de terrain ne permet jamais de rattraper un **protocole qui est erroné dans sa conception**,
- Les études « d'efficacité attribuable » sont particulièrement utiles pour évaluer des innovations thérapeutiques **jamais testées en usage clinique courant**.
- Les estimations, expérimentales ou non, de « l'efficacité attribuable » en usage clinique courant, **reposent toutes sur l'analyse d'un groupe témoin observé sur le terrain**

Sélection Bibliographique

- Austin P. An introduction to propensity-score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate behavioral research*. 2011;46(3):399-424.
- Behaghel L. « Lire l'économétrie » Collection repères. La découverte. Paris 2012
- Brodaty T, Crépon B, Fougère D. Les méthodes micro-économétriques d'évaluation et leurs applications aux politiques actives de l'emploi. *Economie et prévision*. 2007;177(1):93-118.
- Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. 2010 Aug;96(3):179-90
- Cling J, Razafindrakoto M, Roubaud F. L'évaluation d'impact des politiques publiques : enjeux, méthodes, résultats. Paper presented at: Les Journées de Tam Dao 2008.
- Crépon B, « L'apport des expérimentations dans l'évaluation de l'impact des dispositifs publics », *Informations sociales*, 2008/6 (150) : 56-67.
- Duflo E. L'approche expérimentale en économie du développement. *Revue d'économie politique*. 2009;691-726.
- Fougère D; Expérimenter pour évaluer les politiques d'aide à l'emploi : les exemples anglo-saxons et nord-européens *Revue Française des affaires sociales*;2000 (1) : 111-144
- Fougère D. Les méthodes économétriques d'évaluation. *Revue Française des affaires sociales*. 2010;1-2:105-128,
- Galdemar V., Gilles L, Simon MO, Performance, efficacité, efficience:: Les critères d' évaluation des politiques sociales sont-ils pertinents?;2012. CREDOC n299
- Givord P. Méthodes économétriques pour l'évaluation de politiques publiques. Paris: INSEE;2010.
- Heckman J. Building bridges between structural and program evaluation approaches to evaluating policy. Cambridge: National Bureau of economic research;2010.
- Hempel K, Fiala N; Measuring success of youth livelihood interventions; Washington DC.:The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2012
- Khandker SK, GB; Samad, HA. Handbook on Impact Evaluation: Quantitative Methods and Practices. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2009
- Gertler PM, S; Premand, P; Rawlings, LB; Vermeersch, CMJ. Impact Evaluation in Practice. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2010
- Kurth T, Sonis J. Assessment and control of confounding in trauma research. *J Trauma Stress*. Oct 2007;20(5):807-820.
- Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol*. Feb 1 2006;163(3):262-270.
- Kusek JZ, Rist RC; Vers une culture de résultats: Dix étapes pour mettre en place un système de suivi et d'évaluation axé sur les résultats.; Washington, DC:The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. 2004
- Little RJ, Rubin DB. Causal effect in clinical and epidemiological studies via potential outcomes : concepts and analytical approaches. *Annu. Rev. Public Health*. 2000;21:121-145.
- Mamdani M., Sykora K, Ping Li, T Normand SL., & al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding *BMJ* 2005;330:960-2
- Megerlin F Médicaments innovants et prix conditionnels : le contrat de performance, à l'opposé du partage de risque; *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2013/09; 71(5) : 291-301
- Payet S, Riou França L, Launois R, Le Lay K, Vallet B, Dhainaut JF, et le groupe PREMISS « Evaluation coût-efficacité de la drotrecogine alfa comparée à la prise en charge conventionnelle dans le traitement du sepsis sévère en pratique réelle » *Journal d'Economie Médicale* 2007, Vol. 25, n° 2 : 75-91
- Rassen JA, Brookhart MA, Glynn RJ, Mittleman MA, Schneeweiss S. Instrumental variables I: instrumental variables exploit natural variation in nonexperimental data to estimate causal relationships. *J Clin Epidemiol*. Dec 2009;62(12):1226-1232.
- Rosebaum P. et Rubin D.,. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods. *American Statistician*. 1985 :, 39: 35-39.
- Riou-França L., Payet S., Le Lay K., Launois R. « Use of the propensity score method for recruitment bias reduction in observational studies/ application to the estimation of Drotrecogin Alfa's impact on intensive care units workload » 2006. *ISPOR Connections* Vol.12(1) : 8-10
- Rubin, DB. 1974. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology* 66: 688-701.
- Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. Apr 2005;58(4):323-337.
- Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. May 2006;15(5):291-303.
- Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther*. Aug 2007;82(2):143-156.
- Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. Jul 2009;20(4):512-522.
- Schneeweiss S, Gagne JJ, Glynn RJ, Ruhl M, Rassen JA. Assessing the comparative effectiveness of newly marketed medications: methodological challenges and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther*. Dec 2011;90(6):777-790.
- Seeger JD, Kurth T, Walker AM. Use of propensity score technique to account for exposure-related covariates: an example and lesson. *Med Care*. Oct 2007;45(10 Supl 2):S143-148.
- Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci*. Feb 1 2010;25(1):1-21.
- Stuart EA, Marcus SM, Horvitz-Lennon MV, Gibbons RD, Normand SL. Using Non-experimental Data to Estimate Treatment Effects. *Psychiatr Ann*. Jul 1 2009;39(7):41451.*

Conclusions :

« la Santé, C'est Plus Que Le Médicament »

- Les entreprises du médicaments ne sont **plus maîtres** de la valeur de leurs produits
- Nécessité de passer d'un modèle marketing et commercial de masse à un **modèle différencié de création de valeur** pour les patients, les médecins et les financeurs
- En dernier ressort les arbitres sont les payeurs dont les **décisions de couverture et de prix conditionnent** la prescription → nécessité de comprendre le point de vue des organismes financeurs
- Dépasser le seul intérêt thérapeutique pour appréhender sous le terme de valeur, **l'ensemble des bénéfices** du traitement
- Prendre en **compte la totalité du parcours de soins** en termes de qualité et de rapport coût/qualité dans le **cadre d'études d'efficacité attribuable**

BACK UP

