



# Présentation du calcul médico-économique à travers des outils biostatistiques et probabilités



# Exemples d'introduction



## Buts :

- ▶ évaluer la performance d'un traitement sur le plan médical et économique en même temps. (est-ce possible?)
- ▶ comparer, en prenant en compte l'aspect médical et économique, deux traitements sur une même pathologie.

# Exemples d'introduction

## Buts :

- ▶ évaluer la performance d'un traitement sur le plan médical et économique en même temps. (est-ce possible?)
- ▶ comparer, en prenant en compte l'aspect médical et économique, deux traitements sur une même pathologie.



## Chronologie de l'exposé :

- ▶ Définition des coûts et de l'efficacité
- ▶ Utilisation du PSM
- ▶ Comparaison de traitements
- ▶ Conclusions et pistes de travail



## Chronologie de l'exposé :

- ▶ Définition des coûts et de l'efficacité
- ▶ Utilisation du PSM
- ▶ Comparaison de traitements
- ▶ Conclusions et pistes de travail



## Chronologie de l'exposé :

- ▶ Définition des coûts et de l'efficacité
- ▶ Utilisation du PSM
- ▶ Comparaison de traitements
- ▶ Conclusions et pistes de travail



## Chronologie de l'exposé :

- ▶ Définition des coûts et de l'efficacité
- ▶ Utilisation du PSM
- ▶ Comparaison de traitements
- ▶ Conclusions et pistes de travail



On peut distinguer 3 types de coûts [Dru+05] :

- ▶ les coûts liés à la santé, au traitement :  $C_S$  (hospitalisation, équipement, etc...),
- ▶ les coûts du patient :  $C_P$  (transport, aménagement d'une chambre pour l'installation d'un appareil de dialyse, etc...),
- ▶ les autres coûts :  $C_A$  (soin à domicile, invalidité, etc...).



On peut distinguer 3 types de coûts [Dru+05] :

- ▶ les coûts liés à la santé, au traitement :  $C_S$  (hospitalisation, équipement, etc...),
- ▶ les coûts du patient :  $C_P$  (transport, aménagement d'une chambre pour l'installation d'un appareil de dialyse, etc...),
- ▶ les autres coûts :  $C_A$  (soin à domicile, invalidité, etc...).



On peut distinguer 3 types de coûts [Dru+05] :

- ▶ les coûts liés à la santé, au traitement :  $C_S$  (hospitalisation, équipement, etc...),
- ▶ les coûts du patient :  $C_P$  (transport, aménagement d'une chambre pour l'installation d'un appareil de dialyse, etc...),
- ▶ les autres coûts :  $C_A$  (soin à domicile, invalidité, etc...).



De manière générale on définit l'efficacité d'un traitement comme étant une amélioration d'un (ou plusieurs) critère(s) de santé que l'on note généralement  $E$ .

Par exemple l'efficacité d'un traitement peut être déterminée par :

- ▶ le nombre de mois de survie d'un patient
- ▶ le nombre de jours sans progression d'une maladie
- ▶ le pourcentage de cellules tumorales éliminées

**Problème** : l'efficacité d'un traitement peut être souvent difficile à évaluer à cause de biais.



De manière générale on définit l'efficacité d'un traitement comme étant une amélioration d'un (ou plusieurs) critère(s) de santé que l'on note généralement  $E$ .

Par exemple l'efficacité d'un traitement peut être déterminée par :

- ▶ le nombre de mois de survie d'un patient
- ▶ le nombre de jours sans progression d'une maladie
- ▶ le pourcentage de cellules tumorales éliminées

**Problème** : l'efficacité d'un traitement peut être souvent difficile à évaluer à cause de biais.



De manière générale on définit l'efficacité d'un traitement comme étant une amélioration d'un (ou plusieurs) critère(s) de santé que l'on note généralement  $E$ .

Par exemple l'efficacité d'un traitement peut être déterminée par :

- ▶ le nombre de mois de survie d'un patient
- ▶ le nombre de jours sans progression d'une maladie
- ▶ le pourcentage de cellules tumorales éliminées

**Problème** : l'efficacité d'un traitement peut être souvent difficile à évaluer à cause de biais.



De manière générale on définit l'efficacité d'un traitement comme étant une amélioration d'un (ou plusieurs) critère(s) de santé que l'on note généralement  $E$ .

Par exemple l'efficacité d'un traitement peut être déterminée par :

- ▶ le nombre de mois de survie d'un patient
- ▶ le nombre de jours sans progression d'une maladie
- ▶ le pourcentage de cellules tumorales éliminées

**Problème** : l'efficacité d'un traitement peut être souvent difficile à évaluer à cause de biais.



De manière générale on définit l'efficacité d'un traitement comme étant une amélioration d'un (ou plusieurs) critère(s) de santé que l'on note généralement  $E$ .

Par exemple l'efficacité d'un traitement peut être déterminée par :

- ▶ le nombre de mois de survie d'un patient
- ▶ le nombre de jours sans progression d'une maladie
- ▶ le pourcentage de cellules tumorales éliminées

**Problème** : l'efficacité d'un traitement peut être souvent difficile à évaluer à cause de biais.



On souhaite déterminer l'effet d'un traitement dans le cas de deux cohortes de patients lorsque l'étude n'est pas randomisée (ex. : tumeurs cérébrales).

**Problème**, deux types de biais sur le résultat peuvent apparaître :

- ▶ Biais de sélection des patients
- ▶ Biais dû aux caractéristiques des patients



On souhaite déterminer l'effet d'un traitement dans le cas de deux cohortes de patients lorsque l'étude n'est pas randomisée (ex. : tumeurs cérébrales).

**Problème**, deux types de biais sur le résultat peuvent apparaître :

- ▶ Biais de sélection des patients
- ▶ Biais dû aux caractéristiques des patients



On souhaite déterminer l'effet d'un traitement dans le cas de deux cohortes de patients lorsque l'étude n'est pas randomisée (ex. : tumeurs cérébrales).

**Problème**, deux types de biais sur le résultat peuvent apparaître :

- ▶ Biais de sélection des patients
- ▶ Biais dû aux caractéristiques des patients



On souhaite déterminer l'effet d'un traitement dans le cas de deux cohortes de patients lorsque l'étude n'est pas randomisée (ex. : tumeurs cérébrales).

**Problème**, deux types de biais sur le résultat peuvent apparaître :

- ▶ Biais de sélection des patients
- ▶ Biais dû aux caractéristiques des patients



**Exemple** : on veut évaluer l'effet d'un nouveau protocole par radiothérapie pour soigner les patients atteints d'une tumeur cérébrale. Or on remarque que pour la cohorte « test », le diamètre moyen des tumeurs est significativement plus élevé que pour la cohorte soignée par un protocole classique. Par conséquent le nouveau protocole « test » risque d'être sous-évalué par rapport au protocole classique.



- ▶ Comment faire lorsque il y a plusieurs facteurs de confusion à prendre en compte en même temps ?

Le but est de faire en sorte que les facteurs de confusion associés aux biais soient autant « présents » dans une cohorte que dans l'autre. Pour ce faire on va se ramener à deux sous-cohortes où les facteurs de confusion seront présents de manière équitable dans les deux cohortes en sélectionnant des patients bien spécifiques.



- ▶ Comment faire lorsque il y a plusieurs facteurs de confusion à prendre en compte en même temps ?

Le but est de faire en sorte que les facteurs de confusion associés aux biais soient autant « présents » dans une cohorte que dans l'autre. Pour ce faire on va se ramener à deux sous-cohortes où les facteurs de confusion seront présents de manière équitable dans les deux cohortes en sélectionnant des patients bien spécifiques.

- 
- Comment sélectionne t-on ces patients ?

Dans un premier temps on va exhiber tous les facteurs de confusion :

$$X_1, \dots, X_n.$$

Puis pour chaque patient ayant comme caractéristiques

$$(X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n),$$

on calcule

$$\mathbb{P}(T = 1 | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n),$$

où  $T$  est variable aléatoire qui vaut 1 si le patient est soigné par le traitement et 0 sinon.

- 
- ▶ Comment sélectionne t-on ces patients ?

Dans un premier temps on va exhiber tous les facteurs de confusion :

$$X_1, \dots, X_n.$$

Puis pour chaque patient ayant comme caractéristiques

$$(X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n),$$

on calcule

$$\mathbb{P}(T = 1 | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n),$$

où  $T$  est variable aléatoire qui vaut 1 si le patient est soigné par le traitement et 0 sinon.



Cette probabilité s'appelle le score de propension d'appariement (**PSM** : **P**ropensity **S**core **M**atching) et a été introduit par Rosenbaum et Robin [RR83].

Tous les patients ayant le même score de propension sont alors échangeables d'une cohorte à l'autre.



- Comment calcule t-on ce score en pratique ?

Comme  $T$  une v.a. binaire on utilise généralement le modèle de régression logistique :

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_nx_n,$$

où  $p = \mathbb{P}(T = 1 | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n)$ .



- Comment calcule t-on ce score en pratique ?

Comme  $T$  une v.a. binaire on utilise généralement le modèle de régression logistique :

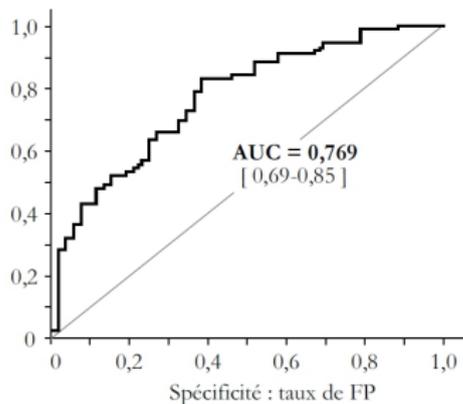
$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_nx_n,$$

où  $p = \mathbb{P}(T = 1 | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n)$ .

Généralement on valide ce modèle si l'aire (=AUC) sous la courbe ROC est assez grande :

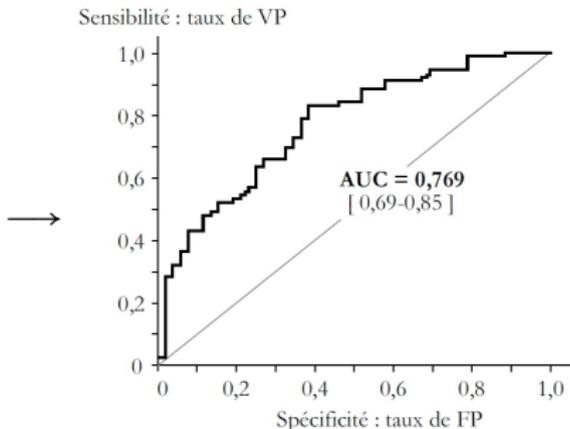
	A	B	C	D
1	T	Score p	TFP	TVP
2	0	0,80513493	0,17	0,00
3	1	0,76655646	0,17	0,25
4	1	0,71643172	0,17	0,50
5	0	0,5748541	0,33	0,50
6	0	0,51352126	0,50	0,50
7	1	0,32382033	0,50	0,75
8	1	0,32377264	0,50	1,00
9	0	0,20240268	0,67	1,00
10	0	0,08121159	0,83	1,00
11	0	0,06472538	1,00	1,00

Sensibilité : taux de VP



Généralement on valide ce modèle si l'aire (=AUC) sous la courbe ROC est assez grande :

	A	B	C	D
1	T	Score p	TFP	TVP
2	0	0,80513493	0,17	0,00
3	1	0,76655646	0,17	0,25
4	1	0,71643172	0,17	0,50
5	0	0,5748541	0,33	0,50
6	0	0,51352126	0,50	0,50
7	1	0,32382033	0,50	0,75
8	1	0,32377264	0,50	1,00
9	0	0,20240268	0,67	1,00
10	0	0,08121159	0,83	1,00
11	0	0,06472538	1,00	1,00

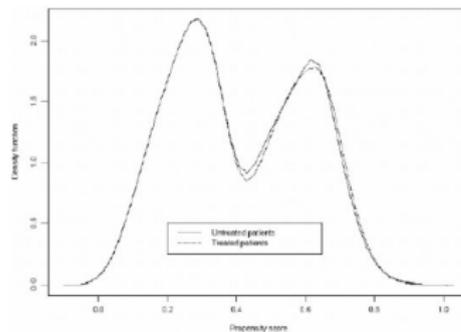
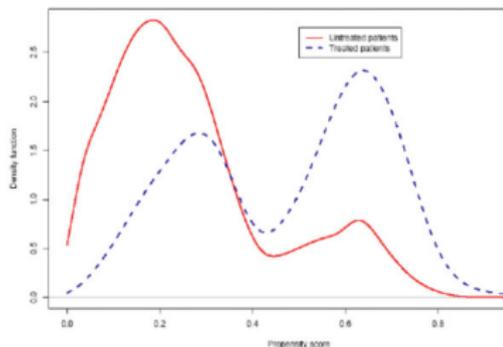




Valeur de l'AUC	Commentaire
$AUC = 0.5$	Pas de discrimination.
$0.7 \leq AUC < 0.8$	Discrimination acceptable
$0.8 \leq AUC < 0.9$	Discrimination excellente
$AUC \geq 0.9$	Discrimination exceptionnelle



Une fois le modèle logistique validé, on peut déterminer le score de propension  $p$  pour tous les patients des deux cohortes. Finalement on réunit, par paire, deux patients des deux cohortes si l'écart entre leur score de propension est le plus petit possible et s'il n'est pas plus grand qu'un seuil fixé :



## Voici un cas d'étude :

Patient characteristics of the two arms before and after PSM and the overall logistic and proportional hazards model evaluating the association of treatments and survival in adjusted samples.

Patient characteristics	Before PSM (unadjusted sample)			After PSM (adjusted sample)			Multi-analysis proportional hazards model survival (95% CI - adjusted sample)		
	SRS	SR	SD	SRS	SR	SD	HR	SE	P-value
Treat (n)	260(100)	113(100)		98(100)	98(100)		0.27	0.06	<0.001
Gender (n)							1.18	0.29	0.49
Female (%)	153(58.9)	59(66.7)	9.54	54(55.1)	48(49.0)	8.7			
Age groups (n)							0.67	1.45	0.85
<60 years (%)	156(60.0)	52(58.8)	20.24	54(55.1)	58(59.2)	-5.9			
Primary tumor sites (n)							1.26	0.33	0.38
Breast (%)	68(26.2)	28(31.6)	2.56	23(23.5)	19(19.4)	8.57			
Lung (%)	108(41.5)	52(58.8)	-6.45	47(48.0)	54(55.1)	-10.16			
Others (%)	84(32.3)	33(37.3)	5.16	28(28.6)	25(25.5)	5.49			
Number of brain tumors (n)							4.61	12.65	0.57
<2 tumors	136(52.3)	92(104.0)	-49.89	79(80.6)	80(81.6)	-2.36			
Extra-cranial metastasis (prior) (n)							2.03	0.84	0.08
No active (%)	77(29.6)	69(78.0)	-49.72	56(57.1)	57(58.2)	-1.48			
KPS (n)							2.48	10.03	0.82
<70	16(6.2)	6(6.8)	5.49	6(6.1)	6(6.1)	0.00			
RPA (n)							2.05	5.84	0.79
Class 1	44(16.9)	48(54.2)	-45.32	35(35.7)	31(31.6)	6.47			
Class 2	162(62.3)	59(66.7)	14.73	57(58.2)	61(62.2)	-6.03			
Class 3	15(5.8)	6(6.8)	3.10	6(6.1)	6(6.1)	0.00			
Propensity score							70.71	823.58	0.71

Note: ROC curve c-statistic = 0.731; SE, stands for standard error; HR, stands for hazard ratio.



Finalement on peut étudier les effets du traitement comme par exemple l'espérance de vie, le coût, etc...



**Définition** : Soit  $T_0$  un traitement « générique » et  $T_1$  un traitement alternatif. Posons  $C_0$  (resp.  $C_1$ ) le coût moyen du traitement  $T_0$  (resp.  $T_1$ ) par patient et  $E_0$  (resp.  $E_1$ ) l'efficacité moyenne par patient pour  $T_0$  (resp.  $T_1$ ). On définit l'**ICER** (**I**ncr**e**mental **C**ost-**E**ffectiveness **R**atio) entre  $T_0$  et  $T_1$  par la quantité suivante :

$$ICER_{T_0 \rightarrow T_1} = \frac{\Delta_C}{\Delta_E} := \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0}.$$

Soit  $T_2$  un autre traitement alternatif. On dira que  $T_1$  est coût-efficace par rapport à  $T_2$  si :

$$ICER_{T_0 \rightarrow T_1} \leq ICER_{T_0 \rightarrow T_2}.$$



**Définition** : Soit  $T_0$  un traitement « générique » et  $T_1$  un traitement alternatif. Posons  $C_0$  (resp.  $C_1$ ) le coût moyen du traitement  $T_0$  (resp.  $T_1$ ) par patient et  $E_0$  (resp.  $E_1$ ) l'efficacité moyenne par patient pour  $T_0$  (resp.  $T_1$ ). On définit l'**ICER** (**I**ncr**e**mental **C**ost-**E**ffectiveness **R**atio) entre  $T_0$  et  $T_1$  par la quantité suivante :

$$ICER_{T_0 \rightarrow T_1} = \frac{\Delta_C}{\Delta_E} := \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0}.$$

Soit  $T_2$  un autre traitement alternatif. On dira que  $T_1$  est coût-efficace par rapport à  $T_2$  si :

$$ICER_{T_0 \rightarrow T_1} \leq ICER_{T_0 \rightarrow T_2}.$$



**Exemple** : Vuong et al. [Vuo+13] ont étudié deux traitements contre les Glioblastomes (tumeurs cérébrales de grade IV) :

- ▶ traitement par radiothérapie stéréotaxique (SRS) : 260 patients
- ▶ traitement par résection chirurgicales (SR) : 113 patients

Après avoir utilisé le score de propension ils obtiennent :

- ▶  $(C_{SRS}; E_{SRS}) = (9964\text{€}; 18,4 \text{ mois})$
- ▶  $(C_{SR}; E_{SR}) = (11647\text{€}; 13 \text{ mois})$

D'où

$$ICER_{SR \rightarrow SRS} = \frac{9964 - 11647}{18,4 - 13} \approx -3740 \text{ €/LYG.}$$

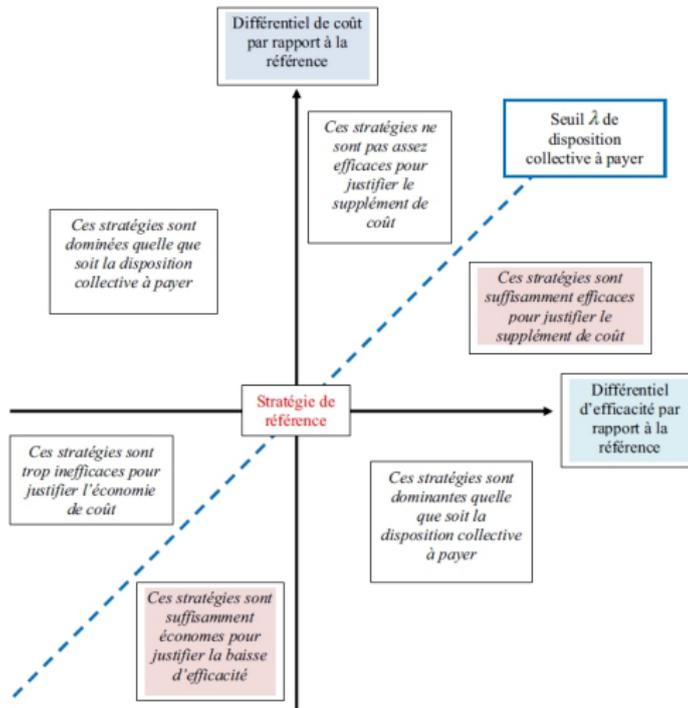
**(LYG : Life Years Gained)**



L'ICER est également un outil qui sert à la gestion d'un budget, **non extensible**, englobant plusieurs domaines. En effet si l'efficacité est mesurée dans une même unité, le décideur peut comparer (du point de vue médico-économique) deux traitements alternatifs associés à des pathologies distinctes en comparant leur ICER.



**Définition :** la **disposition à payer**  $\lambda$  est la quantité (plafond) exprimée en coût/efficacité que les décideurs se fixent pour passer d'un traitement « générique » à un traitement alternatif/prometteur.





- ▶ améliorer les résultats lorsqu'il y a peu de données à l'aide d'outils simples (chaîne de Markov, etc...), notamment pour des études cliniques sur des pathologies rares (ex : glioblastomes (2% des tumeurs primitives), maladies génétiques rares, etc...)
- ▶ réussir à inférer au mieux les résultats sur les coûts et conséquences via des outils probabilistes (Analyse Bayésienne, etc...)
- ▶ les études médico-économiques dépendent du système de santé du pays (adaptation difficile)



- ▶ améliorer les résultats lorsqu'il y a peu de données à l'aide d'outils simples (chaîne de Markov, etc...), notamment pour des études cliniques sur des pathologies rares (ex : glioblastomes (2% des tumeurs primitives), maladies génétiques rares, etc...)
- ▶ réussir à inférer au mieux les résultats sur les coûts et conséquences via des outils probabilistes (Analyse Bayésienne, etc...)
- ▶ les études médico-économiques dépendent du système de santé du pays (adaptation difficile)



- ▶ améliorer les résultats lorsqu'il y a peu de données à l'aide d'outils simples (chaîne de Markov, etc...), notamment pour des études cliniques sur des pathologies rares (ex : glioblastomes (2% des tumeurs primitives), maladies génétiques rares, etc...)
- ▶ réussir à inférer au mieux les résultats sur les coûts et conséquences via des outils probabilistes (Analyse Bayésienne, etc...)
- ▶ les études médico-économiques dépendent du système de santé du pays (adaptation difficile)

# Futur et conclusions

- ▶ en plein développement depuis deux petites décennies :

PubMed

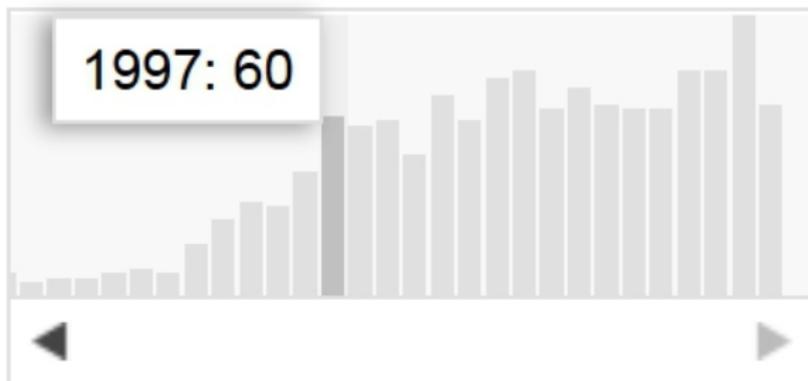
## Results by year



# Futur et conclusions

- ▶ études peu nombreuses en France :

## Results by year



# Futur et conclusions

- ▶ l'analyse médico-économique permet de répartir au mieux les ressources monétaires au service de la qualité de vie humaine (en quelque sorte elle permet de mieux guérir sans être médecin 😊)

# Références I



Michael F. Drummond et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3<sup>e</sup> éd. Oxford University Press, 2005. url :

<http://www.amazon.fr/Methods-Economic-Evaluation-Health-Programmes/dp/0198529457/>.



PAUL R. ROSENBAUM et DONALD B. RUBIN. “The central role of the propensity score in observational studies for causal effects”. In : *Biometrika* 70.1 (1983), p. 41–55.

eprint : <http://biomet.oxfordjournals.org/content/70/1/41.full.pdf+html>. url : <http://biomet.oxfordjournals.org/content/70/1/41.abstract>.



Duong Anh Vuong et al. “Comparing the cost-effectiveness of two brain metastasis treatment modalities from a payer’s perspective : Stereotactic radiosurgery versus surgical resection”. In : *Clinical neurology and neurosurgery* 115.3 (mar. 2013), p. 276–284. url : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030384671200265X?showall=true>.