

5^{ème} Université d'été de Recherche et Evaluation en Cancérologie

Annaba, Hôtel Sabri du 22 au 25 septembre 2010

Pr. Larbi Abid



Sous le haut patronage d'Eurocancer, la **Société Méditerranéenne Francophone de Cancérologie (SMFC)**, présidé par le Pr. Michel Marty, a organisé la 5^{ème} Université d'été de Recherche et Evaluation en Cancérologie à l'hôtel Sabri de Annaba du 22 au 25 septembre 2010.

Cette université d'été a regroupé plus de 70 participants venant d'Algérie (Alger, Oran, Annaba, Tizi Ouzou, Blida, Constantine), de France, du Maroc et de Tunisie. Outre la diversité des origines, les participants (jeunes et moins jeunes) étaient pour la plupart d'entre eux des oncologues médicaux, des radiothérapeutes, quelques chirurgiens spécialisés en cancérologie ainsi que des biostatisticiens et des économistes de la santé, vu le thème de cette université.



Inauguration de l'université d'été par le SG de la wilaya de Annaba, les Prs. Michel Marty & Kamel Bouzid

Après l'inauguration de la journée par le Secrétaire Général de la wilaya de Annaba et le mot de bienvenue prononcé par les professeurs Michel Marty et Kamel Bouzid, les travaux ont débuté par des exposés le matin et un travail en ateliers les après-midi.

Au cours de la première journée, tour à tour, les Prs. Marty (Hôpital Saint Louis, Paris), Baffert (Institut Curie), Billon (Université Paris Dauphine), Lamri (Alger) et Asselain (Institut Curie) ont traité « de l'innovation diagnostique et thérapeutique à la cancérologie fondée sur les preuves, puis à l'évaluation des technologies de santé en cancérologie ; champs d'application » ; identification et prise en compte des coûts médicaux ; introduction aux STIC ; critères d'évaluation et de jugement , modèles de décision ; méthodes d'études.

Dans sa première conférence sur l'Evaluation **des Technologies de Santé en Cancérologie (ETS)**, le **Pr. Michel Marty** a rappelé les 4 phases de l'innovation en cancérologie (phase

recherche ; phase de développement ; phase de diffusion ; phase de maturité et de déclin). Cette ETS est un trait d'union entre la médecine factuelle et la politique de santé. Elle étudie la « valeur » de l'innovation (Efficacité clinique/service médical rendu: comment l'innovation se compare-t-elle aux alternatives existantes dans la vraie vie ; Cout-efficacité: ces améliorations sont elles en rapport avec les cout additionnels) devenant ainsi un outil pour les décideurs en santé. Les essais cliniques comparatifs sont un préalable indispensable à l'ETS: ils mesurent la performance diagnostique, thérapeutiques, voire d'une stratégie diagnostique et thérapeutique, ainsi que leur sécurité par rapport à un comparateur validé: ils valident l'innovation (au moins médicamenteuse). C'est la raison pour laquelle, s'agissant d'innovation médicamenteuse, et en dehors de quelques domaines thérapeutiques dont la cancérologie, deux essais thérapeutiques convergents sont réclamés pour l'enregistrement.

diffusion de l'innovation



Dans un système d'assurance-maladie universelle, les autorités de santé s'assurent de l'optimisation de l'emploi des ressources collectives: **évaluation médico-économique**. Elles doivent mettre en place les ressources nécessaires à la diffusion de l'innovation. Les Recommandations Pour la Pratique Médicale représentent une étape de plus vers la validation. L'innovation remet donc en cause la situation acquise : L'évaluation économique en santé permet donc de procéder à des réallocations des ressources. Le plus souvent, une innovation va se traduire par plus de dépenses pour plus de santé: le payeur doit donc décider comment il finance ce surcroît de dépenses dans sa contrainte budgétaire. Elle peut conduire à ne plus financer d'autres services moins « rentables » collectivement.

Quatre situations possibles de rapport cout-efficacité d'une innovation



La notion de « validation » d'une innovation n'est pas la même pour un médicament, une innovation chirurgicale, un dispositif médical innovant, une innovation en imagerie, un test biologique. Les essais ne peuvent à eux seul éclairer la décision politique et ne sont pas le seul vecteur de l'évaluation des technologies de santé. L'incorporation précoce d'une évaluation médico-économique est souhaitable. Les bases médico-administratives et les études observationnelles apportent des informations différentes.

Sabine Baffert de l'Institut Curie (Paris) a quant à elle présenté **une introduction aux études médico-économiques STICs (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses)**. Après avoir définie la technologie innovante « *techniques, médicaments, appareillages et procédures utilisées par les professionnels de santé dans la délivrance des soins aux individus et les systèmes dans lesquels les soins sont délivrés.* » [OTA, USA]. L'oratrice présentera les différentes problématiques soulevées et leur impact économique (forte innovations technologiques du secteur qui mobilisent d'importantes ressources ; techniques additives, substitutives, complémentaires par rapport à la référence), la complexité croissante de la médecine, avec une multiplicité d'informations médicales à traiter et le développement et diffusion rapide des technologies médicales, l'augmentation des contraintes économiques et le renforcement de la sécurité sanitaire incitant à accroître la vigilance (arbitrages inévitables : utilisation de critères de jugements) . En France, un programme national sur les STICs a été mis en place en 2000 par le ministère de la santé dont les objectifs sont : favoriser la diffusion et l'accès à l'innovation en accordant des crédits ; préciser les modalités optimales d'utilisation et de diffusion ; favoriser les échanges/consensus entre les équipes hospitalières ; aide à la décision pour les décideurs en santé. Les éléments pour l'élaboration d'une réponse STIC sont présentés (problème médical posé ; question économique posée ; choix d'un ou de critère(s) de jugement clinique(s) ; choix d'un plan expérimental : conséquence, coût-efficacité, coûts-utilité... prospectif randomisé, prospectif alterné, modélisation ; choix d'une méthode de recueil des données (minimale ou microcosting).

Stéphane Billon de l'Université Paris-Dauphine traitera des **Critères d'évaluation médico-économique**. Pour l'orateur, la recherche en économie de la santé est un axe mal connu. Les objets de l'analyse économique comprennent d'une part **les coûts** et d'autre part les conséquences de **la mise en œuvre des programmes médicaux**. Les coûts considérés sont des **coûts d'opportunité**, qui représentent l'ensemble des ressources consommées par un programme médical et qui, du fait de leur immobilisation, ne sont plus disponibles pour une autre utilisation. « *Le coût d'opportunité d'une ressource correspond à ce qu'elle rapporterait dans l'utilisation la plus rémunératrice parmi toutes les stratégies réalisables* »(Bremond). Les études dites de médico-économie (ou d'évaluation économique des stratégies thérapeutiques) sont un complément utile des études d'évaluation proprement médicale. En ajoutant la prise en considération des **coûts** et **des bénéfices des stratégies thérapeutiques**, l'approche médico-économique entend participer à **l'amélioration de l'allocation des ressources** dans le domaine de la santé. L'établissement de ratios coût-efficacité ou coût-utilité de différents types d'interventions dans le domaine médical, peut en effet contribuer à cet objectif à différents niveaux de contrainte budgétaire. Les Processus décisionnels sollicitant ces études sont très divers : choix de stratégies de recherche ou de positionnement des produits pour l'industriel, choix des médicaments les plus efficaces pour le prescripteur, choix qui pourraient être opérés pour la fixation du prix et le remboursement des produits, etc... Toute évaluation économique des programmes de Santé suppose que l'on précise le **point de vue** adopté et l'objectif poursuivi.

- Les organismes payeurs (Assurance Maladie, hôpitaux...),
- Les professionnels de santé (prescripteurs hospitaliers ou libéraux),
- Les producteurs de biens de santé,
- Les patients
- La société toute entière.

Il n'y a pas de règle générale pour choisir une perspective de travail, cela dépend de l'objectif de l'étude. Dans la mesure où l'étude s'adresse à un décideur bien identifié, la perspective retenue doit être la sienne. Quelle que soit la perspective retenue, il convient de la justifier. On considère classiquement qu'il faut privilégier le point de vue de la collectivité, c'est-à-dire la perspective la plus globale. Compte tenu du fait que pour chaque perspective il

existe différentes méthodes de mesure des coûts et des résultats, il importe que pour une étude donnée soit(ent) précisé(s) le ou les point(s) de vue adopté(s) : incidence ou prévision budgétaire pour l'Assurance Maladie, l'hôpital,.. ou impact sur les dépenses totales de santé et sur la santé publique pour la Société. Quelle que soit la perspective retenue, il convient de la justifier. Il est recommandé qu'une évaluation pharmaco-économique comporte une partie descriptive préliminaire fournissant la synthèse des principaux éléments de connaissance (épidémiologie descriptive et modalités de prise en charge) de la pathologie concernée en termes de santé publique et le dépenses de santé. Cette partie peut être plus ou moins développée selon les besoins. Une évaluation économique étant comparative, il convient que le comparateur constitue une alternative vraisemblable à l'usage du programme évalué

- Produit ayant la même indication thérapeutique,
- Technologie substitutive (chirurgie, par exemple)
- « ne rien faire » quand il n'existe aucune alternative

Le meilleur comparateur est celui qui caractérise la pratique courante à laquelle le programme évalué est susceptible de se substituer. Il convient de rendre compte de la diversité des modes de prescription et traitement, plusieurs stratégies thérapeutiques pouvant en effet être envisagées. Le comparateur doit être choisi dans ce sens et les raisons du choix doivent être expliquées. On distingue classiquement 4 types d'études d'évaluation pharmaco-économique :

1. L'étude de minimisation des coûts,
2. L'étude coût-efficacité,
3. L'étude coût-utilité,
4. L'étude coût-bénéfice

Chacune de ces méthodes d'analyse possède son champ d'application et ses limites propres. Le type d'étude choisi doit être clairement énoncé et justifié en fonction du problème posé et doit être précisé en tête de l'étude. Il est de surcroît souhaitable que l'auteur donne sa définition du type d'étude qu'il a retenu. Les méthodes d'évaluation diffèrent les unes des autres par:

- Leurs objectifs spécifiques
- Leur contexte de mise en œuvre
- Les indicateurs économiques et médicaux qu'elles utilisent, notamment. l'expression des résultats (En termes monétaires, on parle alors de « bénéfiques » ou en unités physiques

Choisir la méthode d'évaluation la mieux adaptée au problème posé suppose une connaissance préalable:

- Du but de la démarche d'évaluation
- De l'environnement dans lequel elle s'inscrit
- Des données dont on dispose pour la réaliser

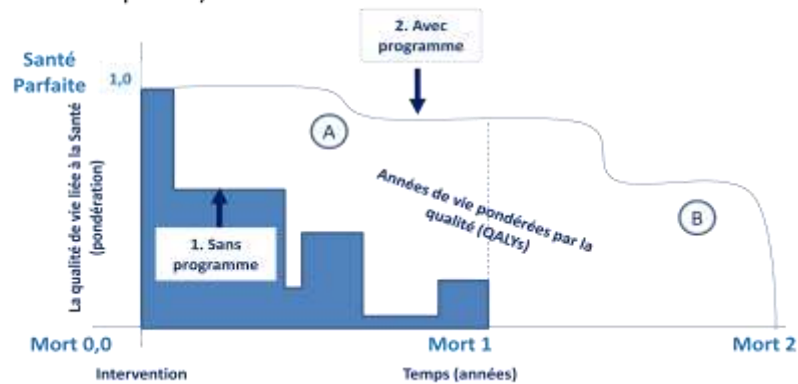
Les études de minimisation des coûts sont utilisées dans les cas où les stratégies comparées diffèrent uniquement par les coûts qu'elles mettent en œuvre. **Les études coût-efficacité** sont utilisées quand on cherche à déterminer la stratégie qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné ou inversement, lorsque l'on cherche à atteindre un objectif médical donné, au moindre coût. **Les études coût-utilité** constituent un cas particulier des études du type coût-efficacité concernant le résultat obtenu.

Comment mesurer la relation entre les coûts et l'utilité ?

Les études coût-utilité

Comment mesurer la relation entre les coûts et l'utilité ?

- Les QALY: ("Quality Adjusted Life Year " année de vie ajustée sur la qualité)



Sans intervention chirurgicale, la qualité de la vie liée à la Santé de l'individu se dégraderait selon le profil de Santé le plus bas et l'individu mourrait au temps « mort1 ». Avec une intervention chirurgicale, l'état de Santé de l'individu se dégraderait plus lentement, il vivrait donc plus longtemps et mourrait au temps « mort2 ». L'aire entre les deux courbes représente les QALYs gagnées par l'intervention. Elle peut-être divisée en deux parties. La partie A représente le nombre de QALYs gagnées du fait de la qualité et la partie B correspond aux QALYs gagnées du fait de l'amélioration en quantité (pondérée toutefois par la qualité).

Les études coût-bénéfice doivent permettre de déterminer si une nouvelle stratégie thérapeutique dégage un bénéfice net pour la société. L'analyse coût-bénéfice se distingue donc de l'analyse coût-efficacité en ce qu'elle implique que tous les coûts et toutes les conséquences de la stratégie évaluée soient exprimés en termes monétaires.

Chacune de ces méthodes d'analyse possède son champ d'application et ses limites propres. Le type d'étude choisi devrait être clairement énoncé et justifié en fonction du problème posé et devrait être précisé en tête de l'étude. Il est de surcroît souhaitable que l'auteur donne sa définition du type d'étude qu'il a retenu.

En matière de mesure des coûts, on distingue 3 types de coûts : Coûts directs ; Coûts indirects ; Coûts intangibles. On considère les coûts évités grâce au traitement comme une expression partielle des bénéfices.

Les coûts directs correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources consommées, liées à la prise en charge de la pathologie (*il s'agit de bénéfices si certains de ces coûts sont évités grâce à un traitement*) :

- **Les coûts directs médicaux**, qui recouvrent différents aspects tels que la consommation médicamenteuse, l'utilisation de ressources médicales (hospitalisation, consultations et visites de médecins, examens de laboratoires et explorations, coût du traitement des effets secondaires, etc.)
- **Les coûts directs non médicaux**, qui ont trait au transport du patient dans le cadre de sa prise en charge médicale, aux aides à domicile et aux soins fournis par des bénévoles, etc.

Les coûts indirects sont représentés par les pertes de productivité à un niveau macro-économique qui concerne: le patient, son entourage, Le temps de loisir perdu, par le patient et par son entourage.

Les coûts (bénéfices) indirects peuvent figurer dans une étude lorsque la stratégie thérapeutique ou la pathologie considérée le justifie. En tout état de cause, les motifs d'inclusion et de calcul de ces coûts seront justifiés, et leur résultat présenté séparément des coûts directs. A titre d'exemple, S. Billon prendra *"l'application à une stratégie de traitement adjuvant du cancer du sein"*.

En conclusion, l'orateur rappellera que : L'analyse médico-économique est un outil d'aide à la décision dont les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte dans lequel les stratégies médicales sont utilisées. Il convient de préciser quel est l'objectif décisionnel poursuivi : adopter une stratégie dans un référentiel local, décider du remboursement, évaluer l'impact budgétaire, organiser le parcours de soins La transposabilité à un contexte différent est possible sous réserve d'avoir accès au modèle d'analyse et de disposer des données nécessaires.

Bernard Asselain de l'Institut Curie, dans le cadre de *'Évaluation médico-économique, traitera des données à recueillir ? Quand ? en prenant l'exemple de l'essai thérapeutique.* Concernant le coût d'un médicament, La première étape est expérimentale : c'est la démarche de l'essai thérapeutique, de la phase I (évaluation de la toxicité) à la phase III (prouver la supériorité). La phase III a pour objectif d'obtenir l'enregistrement de la drogue, donc a priori son coût n'est pas encore connu. (Le niveau d'efficacité sert à évaluer le SMR et donc « négocier » le coût). Mais si la molécule a déjà l'AMM dans une autre indication, on pourra chercher à évaluer le rapport coût-efficacité, voir coût-utilité du nouveau traitement dès la phase III. Ensuite, cette évaluation pourra être complétée.

- A la demande des autorités de santé par un observatoire (demande de la HAS en France) : étude non interventionnelle vérifiant si les prescriptions réelles respectent les indications de l'AMM (et mesure de l'efficacité dans la « vraie vie »).

- Sous forme d'un STIC, programme de soutien aux innovations couteuses.

L'essai thérapeutique représente une situation « contrôlée » : le traitement, le suivi des patients sont parfaitement définis dans le protocole. Ce sont en général de grandes études (2000 patientes pour le PACS 01). Cela permet une estimation précise des coûts et de leur variance. Mais en fait, l'essai randomisé n'est pas planifié pour mesurer précisément l'efficacité : il a la puissance requise pour espérer montrer une différence « significative », c'est-à-dire un intervalle de confiance du risque relatif de l'effet traitement qui ne contienne pas la valeur 1. Seules les méta-analyses permettent de se faire une idée précise de l'efficacité réelle du traitement, avec un intervalle de confiance réduit.

En conclusion, Bernard Asselain précisera que L'essai thérapeutique contrôlé est souvent la première étape de l'évaluation médico-économique; S'il est avant tout construit pour mesurer l'efficacité d'une nouvelle stratégie, il peut déjà donner une idée des ressources à mobiliser pour la diffusion de l'innovation. Il sera souvent complété après AMM par un observatoire des pratiques et un suivi budgétaire. Les STICs, souvent randomisés, complètent cette évaluation en post AMM, que ce soit pour les médicaments ou pour les techniques, qui font moins souvent l'objet d'une évaluation par un essai contrôlé.

Sabine Baffert reviendra pour traiter l'Évaluation **médico-économique de la technique du ganglion sentinelle (GAS) comparée au curage axillaire (CA) dans les cancers du sein opérables d'emblée.** En 2004, les hypothèses étaient que : Le prélèvement des Ganglions Axillaires Sentinelles (**G.A.S.**), Est faisable (**Taux de détection**), Apporte la même information que le curage axillaire (**Taux de Faux Négatifs**), Entraîne une moindre morbidité que le curage (**Morbidité du GS**). La technique du GAS, alternative au curage a pour indications : T<2cm, infiltrant, unifocale, en place ; NO axillaire ; sans traitement néo adjuvant ; Courbe d'apprentissage multidisciplinaire effectuée. Sur le plan Technique, il s'agit d'une Méthode de détection combinée ; Coupes sériées, coloration HES + IHC

Une Étude prospective, multicentrique (16 centres), observationnelle, comparative, non-randomisée, de type coût-conséquence est réalisée. Comparaison de la technique innovante GAS (+/- CA) versus CA. 1 250 inclusions prévues (940 GAS et 310 CA) sur 1 an. Les Critères d'évaluation : Coûts associés à chacune des stratégies ; Conséquences des traitements sur la qualité de vie ; Morbidités associées à chaque stratégie.

3 points de vue adoptés :

Hôpital (coût hospitalier pré-thérapeutique, coût de l'intervention initiale et de l'hospitalisation, coût du suivi hospitalier)

Assurance-maladie (coût lié au remboursement des CS et examens en médecine de ville et coûts liés aux versements d'indemnité de travail)

Collectivité (ensemble des ressources mobilisées indépendamment du mode de financement, coûts directs et indirect de la prise en charge)

3 périodes étudiées entre la date du diagnostique préopératoire jusqu'à un mois après le dernier acte chirurgical:

Phase préopératoire

Phase d'intervention (et de réinterventions axillaire) et d'hospitalisation

Phase de suivi

Les méthodologies utilisées pour le calcul des coûts étaient : Microcosting (personnel, consommables) ; Grosscosting (coûts d'hospitalisation pour chirurgie initiale) ; Échelle Nationale des Coûts (coûts des hospitalisations pour complications) ; Comptabilité analytique.

Les Coûts hospitaliers (coût thérapeutique et coût des complications) proches entre les stratégies: 3776€ pour GS vs. 3868€ pour CA, $p=0.62$. Seulement 16% (132/817) des patientes du groupe GS ont des réinterventions axillaires pour un ganglion axillaire métastatique. Les patientes ayant bénéficié d'une détection de ganglion sentinelle par examen extemporané, sans curage, engendrent un coût significativement inférieur au coût observé pour les patientes ayant eu un curage (2 971€ vs 3 337€, $p=0.002$).



Mme S. Baffert, Pr. L. Mignot & Dr. P. de Cremoux.

En après-midi, un travail interactif en atelier s'est déroulé. Les participants, après s'être scindé en 3 groupes, devaient réaliser une étude médico-économique de 3 sujets :

1. Evaluation des traitements néoadjuvants dans le cancer du sein.
2. Evaluation des traitements de première ligne dans le cancer du colon.

3. Stratégie d'utilisation de la recherche de mutation de l'EGFR, application à la décision thérapeutique dans les formes avancées.

C'est ainsi que les participants, avec l'aide des formateurs, devaient procéder à l'étude du problème, confectionner un diaporama de synthèse qu'ils devaient présenter en assemblée générale.



Auditoire lors de la séance inaugurale

Lors de la 2^{ème} journée de cette université, **Stéphane Billon** a présenté **Les instruments de l'Évaluation médico-économique**. Il existe un consensus sur la méthode. La recherche de consensus entre les différents acteurs concernés vise à normaliser les pratiques méthodologiques en vue d'assurer :

1. la crédibilité des résultats, grâce à la transparence des méthodes et des sources de données ainsi que grâce à des analyses de sensibilité,
2. la qualité des études par le choix et la mise en œuvre des techniques les plus appropriées à chaque cas,

La comparabilité des résultats obtenus par le choix d'indicateurs de coût et de résultat dont le contenu aura été rigoureusement précisé. Les études pharmaco-économiques peuvent être réalisées au cours des différentes étapes de la vie d'un produit, mais le plus souvent au cours des phases II à IV. Lors d'une demande de renouvellement d'inscription, les pouvoirs publics sont très attachés à une confirmation ou à une mise à jour des résultats pharmaco-économiques obtenus avant la mise sur le marché. Les critères de jugement à utiliser peuvent être différents. Les études qui précèdent la mise sur le marché s'appuient, par nécessité, sur les essais cliniques de phase II et III. Lors de la réinscription, l'évaluation portera principalement sur l'utilisation du produit en pratique médicale courante. En France, les résultats obtenus peuvent être utilisés dans différents contextes : pour une décision stratégique de développement du produit, lors de la première demande de remboursement et/ou d'une réinscription, etc. Il convient de préciser le stade de développement du produit et les limitations qui en découlent quant à la portée de l'étude. L'horizon temporel de l'étude doit être justifié en fonction de l'histoire naturelle de la maladie et de la disponibilité des données.

Les données épidémiologiques et surtout les modes de prises en charge médicale et sociale peuvent être extrêmement variables selon les pays. De même, le recueil des données, les coûts pris en compte et leur valorisation dépendent largement du contexte national dans lequel s'inscrit l'étude. Si les données internationales d'épidémiologies, d'efficacité ou de ressources consommées sont utilisées, il convient de justifier la transposabilité de ces données.

La variabilité des indicateurs de résultat dépend du but de l'étude, du type de l'étude, de la nature des données disponibles, des indications du produit figurant dans l'AMM, etc. On retiendra principalement quatre variantes: **l'efficacité, La qualité de vie, L'utilité, La**

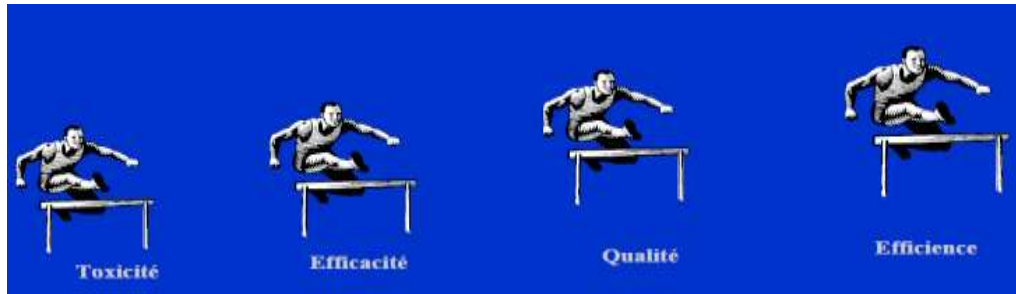
disposition à payer. On évoquera ensuite l'expression qui en est proposée par des indicateurs synthétiques.

Les études cliniques mesurent l'efficacité expérimentale (efficacy) au sens où leurs résultats sont obtenus dans des protocoles expérimentaux ou dans des situations de prescription contrôlée. C'est l'efficacité liée à un usage courant (effectiveness), « en routine » qui intéresse le décideur. Dans la mesure du possible, pour les études de pharmaco-économie, on privilégiera l'efficacité en situation réelle par rapport à l'efficacité théorique. Il est conseillé de privilégier l'efficacité finale dans les études de pharmaco-économie. Si on ne dispose que d'indicateurs d'efficacité intermédiaire (surrogate end points), il est nécessaire, autant que possible, d'estimer, par voie de modélisation, la relation existant entre ceux-ci et l'efficacité finale (final end points). Lorsque l'efficacité s'exprime par un indicateur unique, il est conseillé de justifier cette solution et d'explicitier les dimensions de l'efficacité non prises en compte. Lorsque plusieurs indicateurs sont retenus, les modalités de leur combinaison éventuelle seront exposées. Si l'indicateur exprime un nombre d'événements évités, il convient de préciser sur quelle durée ce résultat est obtenu. On préférera le nombre d'années de vie ou d'espérance de vie gagnées ou nombre de décès évités. Ces années de vie pourront être actualisées ou non, mais la solution devra être justifiée dans toute la mesure du possible. De même, la qualité de vie de ces années gagnées devrait être caractérisée par un indicateur approprié. Il convient de distinguer la notion de qualité de vie de celle d'utilité. La première se réfère à des échelles psychométriques, souvent multidimensionnelles. La seconde se réfère aux choix et aux préférences des agents, et s'exprime au moyen d'indicateurs synthétiques. Cependant, ces choix et ces préférences pourront s'appuyer sur des états de santé définis grâce à des mesures de qualité de vie. La construction d'un indicateur unique d'efficacité, combinant à la fois des critères de jugement cliniques et des mesures de qualité de vie, ne constitue pas un véritable indicateur d'utilité. La prise en compte des utilités a une signification différente de la mesure technique du résultat du traitement. Elle exprime sur celui-ci la vision des individus (patients, population générale) et constitue un autre critère d'aide à la décision, qui peut être particulièrement justifié dans certaines pathologies et/ou interventions thérapeutiques.

Parmi les différentes méthodes de révélation des préférences sur les états de santé caractérisés par leur qualité de vie et leur durée, les échelles visuelles analogiques doivent être utilisées avec précaution, en raison des problèmes que suscite leur interprétation. La méthode des loteries et le marchandage-temps paraissent donc plus appropriés avec des qualités et des limites différentes de l'une de l'autre. Les raisons qui auront conduit à retenir une méthode plutôt que l'autre devront donc être explicitées dans les études d'évaluation. L'utilisation de la disposition à payer dans l'évaluation pharmaco-économique se situe encore à l'état expérimental. Dans tous les cas, le recours à cet outil devra être justifié.

La modélisation est une technique parfaitement recevable pour l'évaluation des stratégies thérapeutiques dans toutes les situations d'information imparfaite ou inadaptée ou problème étudié. Elle peut permettre d'effectuer tant l'évaluation des coûts que celle des résultats. Encore faut-il que les hypothèses et les estimations sur lesquelles repose le modèle soient explicitées, documentées et que leur robustesse soit vérifiée par des analyses de sensibilité. Le modèle quant à lui devra être validé tant du point de vue interne (cohérence avec les données) que d'un point de vue externe (adéquation des résultats du modèle aux évolutions observées).

L'évaluation économique elle est souvent intégrée au dispositif d'évaluation :



L'Analyse d'Impact Budgétaire (AIB) trouve sa source dans les limites pratiques de l'évaluation économique (EE). Elle se présente comme une analyse complémentaire de l'évaluation économique. L'AIB traite d'un problème différent de celui de l'EE : Affordability Vs Efficiency ; L'acceptabilité ou accessibilité financière. Il s'agit d'estimer l'incidence financière, sur le budget d'un acteur, de l'introduction d'une stratégie thérapeutique. Ce critère de la capacité à payer correspond à l'ajout d'une 5ème haie, documenté à travers l'Analyse d'Impact Budgétaire (AIB), en usage dans différents pays : Australie (PBAC), Canada, USA, Angleterre, Pays-Bas, Pologne...



Dans toute analyse de sensibilité, il convient d'identifier et de justifier les variables-clefs, et de justifier leur valeur initiale et leur intervalle de variation. Il est souhaitable de réaliser une analyse de sensibilité sur plusieurs paramètres à la fois. On privilégiera cependant l'analyse bi ou tri-dimensionnelle pour une meilleure lisibilité (quand trop de paramètres varient en même temps, les résultats deviennent ininterprétables). De plus, la présentation des résultats d'une étude en termes de coût et d'effet d'un traitement peut être éventuellement assortie d'une étude des distributions statistiques et notamment, des intervalles de confiance correspondants.

Les questions que l'on doit se poser en commençant une étude...

1. Qui a besoin de cette étude et pourquoi ?
2. Comment sommes-nous parvenus aux options considérées ?
3. Que savons-nous de l'efficacité des options proposées ?
4. Que savons-nous des coûts probables des options proposées et de leur mode de financement ?
5. Comment mener à bien cette évaluation ?
6. Comment les résultats de l'évaluation seront-ils diffusés ?

L'orateur proposera l'étude de 2 cas : Evaluation économique greffée sur un essai clinique sur l'ostéoporose et l'étude critique d'un poster.

Alexia Savignoni, toujours dans le cadre des **analyses de données groupées, traitera des méta-analyses et des méta-régressions**. À la différence d'une simple revue de la littérature, la **méta-analyse est** méthode permettant de **combiner** les résultats d'un ensemble d'expériences distinctes mais similaires afin d'en réaliser la **synthèse**, de façon **exhaustive** et **quantitative**. Elle répond à un problème : Comment réaliser l'analyse d'un **ensemble** d'essais thérapeutiques menés indépendamment portant sur le **même domaine** et posant une thérapeutique **similaire** ? Son **Objectif est de déterminer le sens et l'importance** de l'effet d'un traitement par rapport à un autre.

Le principe d'une méta-analyse est d'augmenter la puissance statistique de la recherche ; améliorer la précision de l'estimation de l'effet traitement ; lever le doute en cas de résultats discordants. Le risque est de regrouper des informations différentes : patients différents ; traitements différents ; des critères différents ; des essais de qualité différente. Cependant, **Une méta-analyse même de très bonne qualité ne remplacera cependant jamais un essai thérapeutique de très grande taille** : Hétérogénéité des **critères d'inclusion** ; Hétérogénéité des **traitements comparés** ; Hétérogénéité des **reculs** ; **Problème d'exhaustivité** des essais recensés.

La méta-régression permet d'évaluer si certaines covariables peuvent expliquer tout ou partie de l'hétérogénéité de l'effet traitement retrouvé entre les études (recherche un lien entre l'effet du traitement et certaines caractéristiques des patients, ce que ne fait pas la méta-analyse) → Faire le lien entre la taille de l'effet traitement et les caractéristiques de l'étude.

Le **Pr. Hamouda Bousen** du CHU de l'Ariana (Tunisie) rapportera **l'expérience tunisienne de dépistage du cancer du sein en Tunisie**. Actuellement 2000 nouveaux cas par an → incidence de 25 à 29/100000 ; de loin le 1^{er} Cancer de la femme ; 30% des Cancers féminins ; Incidence brute (2003) de 28 cas/100.000 F ; Moyenne d'âge au diagnostic : 50,7 ans.

Le **Dr. Patricia de Cremoux** de l'Institut Curie, traitera de **l'Évaluation des Technologies de Santé en cancérologie, Application à la mise au point d'un test Biologique Diagnostique** en prenant comme exemple d'application : Amplification de HER2 / cancers du sein ; Mutations de l'EGFR dans les cancers bronchiques non petites cellules ; Mutations de KRAS dans les cancers colorectaux.



Pause-café

Le **Pr. Rahal** de l'Institut Salah Azaiz de Tunisie et le **Dr. Chetibi** du CHU Annaba traiteront de l'évaluation **des stratégies chirurgicales (chirurgie ouverte versus chirurgie mini-invasive)**. Après un tour d'horizon sur les pratiques de la coelioscopie dans les cancers digestifs, gynécologiques et urologiques, les auteurs concluent que la coelioscopie occupe actuellement une place dans la chirurgie des cancers mais nécessite d'un apprentissage, avec une maîtrise et une expertise en chirurgie ouverte ; savoir se convertir à temps ; bénéfiques sur les suites opératoires ; résultats carcinologiques ; notion coût direct-coût global.

Le **H. Haddad** du CHU Ibn Roch de Casablanca, traitera des **Paramètres d'évaluation des innovations en radiothérapie: Application à la planification de l'équipement**. Il rappellera que l'évaluation permet d'établir un état des lieux des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ; d'aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins. Depuis la découverte des rayons X, l'objectif était d'obtenir un contrôle local, mais avec les basses énergies, il était impossible de traiter des tumeurs semi-

profondes et profondes. L'avènement du cobalt a permis d'obtenir grâce à des rayons Gamma d'une énergie de 1,25 Mev un meilleur rendement en profondeur. L'accélérateur linéaire a constitué la véritable innovation dans la mesure où il donne naissance à des photons multi-énergétiques qui permettent de traiter des tumeurs profondes et des électrons qui permettent de traiter les tumeurs superficielles. *La radiothérapie était initialement bidimensionnelle (2D) avec des champs coplanaires opposés ou perpendiculaires avec un maximum de 4 champs.* Arc-thérapie, Cyberknife et tomothérapie représentent des thérapeutiques innovantes qu'il faudra évaluer.



Mrs. S. Billon, T. Henni & A. Thiery-Vuillemin.

Le **Pr. Tewfik Henni** (La Réunion, France) abordera **l'Introduction d'une innovation médicamenteuse en onco-hématologie: application au Myélome**. Au-delà de son impact sur la mortalité le myélome multiple de part ses comorbidités associées réduit fortement la qualité de vie du patient (capacité fonctionnelle, fatigue, dépression liée à la douleur). Il fera par la suite une étude comparative sur les traitements conventionnels et les traitements intensifs avec une analyse des coûts des séquences thérapeutiques, des coûts en fonction de la survie etc.

Le **Dr P de Cremoux** abordera pour terminer cette *séance* **l'Introduction d'une innovation diagnostique et thérapeutique en Oncologie : exemples de l'EGFR et des antiEGFR** .



A. Savignoni, L. Lamri, B. Asselain.

Les jeunes oncologues ayant participé aux ateliers présenteront également leurs travaux qui seront l'objet d'un débat très riche avec des propositions de mise en application sur le terrain de 2 de ces travaux au cours de l'année à venir dans les 3 pays maghrébins.



Débat avec la salle

Pour le groupe chargé de **l'évaluation médico-économique (minimisation des coûts) de la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) dans les cancers du sein opérables localisés** (travail rapporté par le **Dr. Rym Khelifi-Touhami** du service d'onco-hématologie d'Annaba). Pour ce groupe de travail, le schéma de l'étude est une étude de minimisation des coûts randomisée, comparative (néoadjuvant versus adjuvant) réalisée du point de vue de l'assurance maladie (tous les coûts médicaux directs). Les critères d'inclusion devraient être : tumeur unifocale, >3 et $< \text{ou} = 7$ cm ; Ganglions N0 N1 ; Tumeurs ne pouvant bénéficier d'un traitement conservateur d'emblée, patiente dont l'âge est compris entre 18 et 70 ans. Les critères de non inclusion sont : Tumeurs fixées ; Multifocalité ; T4d ; N2 N3 ; Métastatiques d'emblée. Un bilan d'extension préthérapeutique doit être réalisé. Dans le bras CNA, la classification de Chevalier sera utilisée. En cas de non réponse, les patientes seront opérées. La surveillance sera clinique, morphologique et biologique, tous les 3 mois les 2 premières années puis tous les 6 mois pendant 5 ans. Les critères de jugements seront : les coûts médicaux directs (hospitalisation, imagerie, biologie, coûts des médicaments, chirurgie, radiothérapie et examen anatomopathologique) ainsi que les délais de la chirurgie et de la radiothérapie.

Pour l'analyse, il faudra déterminer la stratégie la moins coûteuse, analyser en terme d'utilité : prise en compte de l'ensemble des critères pour fonder une décision. Le nombre de patientes pour avoir une puissance suffisante pour détecter une différence de coûts entre les deux stratégies de l'ordre de 3000 euros, avec l'hypothèse que l'écart type individuel des coûts serait de l'ordre de 10 000 euros, implique d'inclure 1600 patientes (2x800).

Il s'agit d'une étude faisable dans un contexte maghrébin basée sur une stratégie commune, validée et estimée.

Pour l'atelier ayant en charge **la stratégie d'utilisation de la recherche de mutation d'EGFR, application à la décision thérapeutique dans les formes avancées de cancers bronchiques**, rapporté par le **Dr. Badaoui Aicha** du CHU Tizi Ouzou, les questions qui se posent sont : Quelle est la **cible** du traitement par les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase de l'EGFR? EGFR? KRAS? A **quel niveau**? Expression Protéique? Altérations du gène? Amplification du gène? Mutations du domaine TK de l'EGFR ou de KRAS? **Faisabilité** des analyses en clinique ; Quelle **prédiction** du biomarqueur à la réponse au traitement?

La Faisabilité des analyses en clinique suppose :

- 1- Matériel tumoral fixé (attention au Bouin)
- 2- Cellularité tumorale ($>50\%$) macrodissection
- 3- Lames blanches ou copeaux (adjacents à lame cellularité)
- 4- Analyses

- 1 ou 2 étapes (*soit recherche mutations soit statut muté vs wt puis identification de la mutation*)

- duplicate indépendant
- si possible 2 techniques indépendantes
- si NI, redemande matériel pathologiste.

Problématiques: qu'en est-il du seuil d'acceptabilité?

- Détermination des seuils d'acceptabilité
- La valeur du seuil n'est pas une **propension à payer** mais un **coût d'opportunité à substituer** une nouvelle technologie dans un portfolio
- Détermination des seuils d'acceptabilité (OMS): inférieurs à la valeur du PIB par tête*
- La valeur correspondante pour les pays européens serait de l'ordre de 25°000€
- En pratique: l'ordre de grandeur du seuil souvent utilisé est autour de 50°000€

Pour le Maghreb?

- Seuil d'acceptabilité: 2 x PIB par habitant (=5000 Euros)
- Coût d'opportunité?
- Patients éligibles aux TKI selon épidémiologie:
- Non fumeurs: 5-10%
- Femmes:14%
- ADK: 40%



Travail en atelier

Concernant le 3^{ème} atelier ayant à répondre à **l'évaluation médico-économique des thérapies ciblées dans les cancers colorectaux (CCR) métastatique non réséqué**, le CCR est le 2^{ème} ou 3^{ème} cancer, tous sexes confondus au Maghreb, 50% ont une présentation ou une évolution M+ => soit environ 5500 cas/an . Les CCR M+ non résécables/réséqués sont incurables. OS médiane: **17-20 mois** avec **chimiothérapie** exclusive optimale ; **20-22 mois** avec association avec **TMC** en 1^{ère} ligne.

Possibilité d'associer à une chimiothérapie « classique » l'un ou l'autre des TMC avec un bénéfice en **DFS** et **OS**

- AcMO anti VEGF (bevacizumab)
- AcMO anti EGFR (panitumumab/cetuximab) en l'absence de mécanisme de résistance démontré (mutation Kras..... Braf, PI3K)
- Bénéfice de 3 mois en OS pour l'une ou l'autre des associations
- Pas de comparaison directe entre les 2 attitudes

Il y a un manque de données publiées sur l'impact des thérapies ciblées dans la pratique quotidienne. S'il y a un bénéfice individuel, se pose la question à l'échelle de la collectivité.

Coût très élevé des TMC

- LV5FU2 : 32,16 € per cycle and 396 € for 6 months
- FOLFOX 6 (Oxa. 100 mg/m² + LV5FU): 336, 66 € per cycle and 4040 € for 6 months.

- FOLFIRI (CPT 11 180 mg/m² + LV5FU): 646, 41 € per cycle and 7757 € for 6 months.
- Bevacizumab (5 mg/kg/15 j) + FOLFIRI: 1767, 24 € per cycle and 21200 € for 6 months.

Les dépenses de santé par habitant au Maghreb sont faibles < 200 € par an. A l'échelle Maghreb : le coût de prise en charge d'un CCR en phase métastatique représente 10% budget total de santé / habitant pour **un** cancer à une phase **non**-curable.

- Cout/bénéfice insuffisant ? Surcoût important pour un bénéfice de quelques mois
- Problème d'Inégalité d'accès aux soins pour les populations.

La question à laquelle le groupe de travail veut répondre est : le Coût d'un mois de vie gagnée chez des patients définitivement en situation palliative ? Pour cela deux stratégies ont été retenue : une **Stratégie innovante** (Toutes les 1ères lignes reçoivent du bévacizumab) et une **Stratégie classique** (pas de thérapies ciblées ; Uniquement chimiothérapies à base de 5FU / Oxaliplatine / Irinotecan). Les critères d'inclusions : CCR métastatique non réséqués ; Vierge de tout ttt systémique de 1ere ligne métastatique ; Espérance de vie attendue > 6 mois ; Bilan biologique correcte.

Il s'agit d'une étude coût/efficacité, Prospective, comparative, non-randomisée ; Observationnelle avec appariement (OMS, âge, sexe, Anémie, CSP, > 1 site métastatique) ; Multicentrique (6 Maroc, 5 Algérie, 3 Tunisie). Analyse impact budgétaire échelon national.

Les objectifs de l'étude : Primaire (Cout d'un mois de vie gagné avec thérapie ciblée), Secondaires (Profil de tolérance, Impact budgétaire de l'introduction d'une thérapie ciblée en 1ere intention, OS / PFS).

Les critères de jugement : Critères d'efficacité (OS ; PFS ; Profil de toxicité) Critères économiques (Coûts des prises en charge dans chaque stratégie (molécule, bilans, soins, gestion complications)

Horizon temporel : le recueil données : Au J1 de la première administration du traitement ;

Temps d'inclusion : 12 mois ; Durée du suivi : 3 ans après inclusion.

Financement : état

Budget de l'étude

- ARC
- Investigateurs
- Méthodologiste
- Economiste
- Impression des CRF, frais annexes

Adhésion et recrutement potentiel des centres participants.

Après un débat entre les groupes de travail sur les modalités de réalisation de ces trois études avec les différents biais possibles, en particulier pour cette dernière étude (observationnelle et non randomisée) sur l'évaluation de la thérapie ciblée dans les CCR non réséqués, les participants ont débattus des thèmes de la prochaine université d'été qui se déroulera à Tunis.

Un accent a été mis sur le renforcement de la SMFC par l'adhésion qui peut se faire au niveau national en remplissant le formulaire d'adhésion disponible sur le site de la SMFC, à remettre au Pr. Assia Bensalem, trésorière adjointe de la Société.



Diner de clôture de l'université d'été



Photo de groupe de fin de l'université d'été