

Valeur ajoutée relative basée sur les comparaisons indirectes

Giens 2008, TR 5

- Claire Le Jeunne
- Bertrand Xerri
- Cécile Rey-Coquais
- Jean-Michel Joubert
- Jean Delonca
- Martine Pigeon
- Michel Lièvre
- Patricia Perlès
- Florence Mahlberg-Gaudin
- Alexandre Barna
- Elisabeth Fauget
- Frédérique de Bels
- Amélie Moser
- Robert Launois
- Valérie Izard
- Pascale Jolliet
- Isabelle Giri
- Myriam Zylberman
- François Meyer
- Bruno Falissard
- Excusés : Michel Cucherat et Rima de Sahb

Plan

1. Problématique : évaluation de l'ASMR

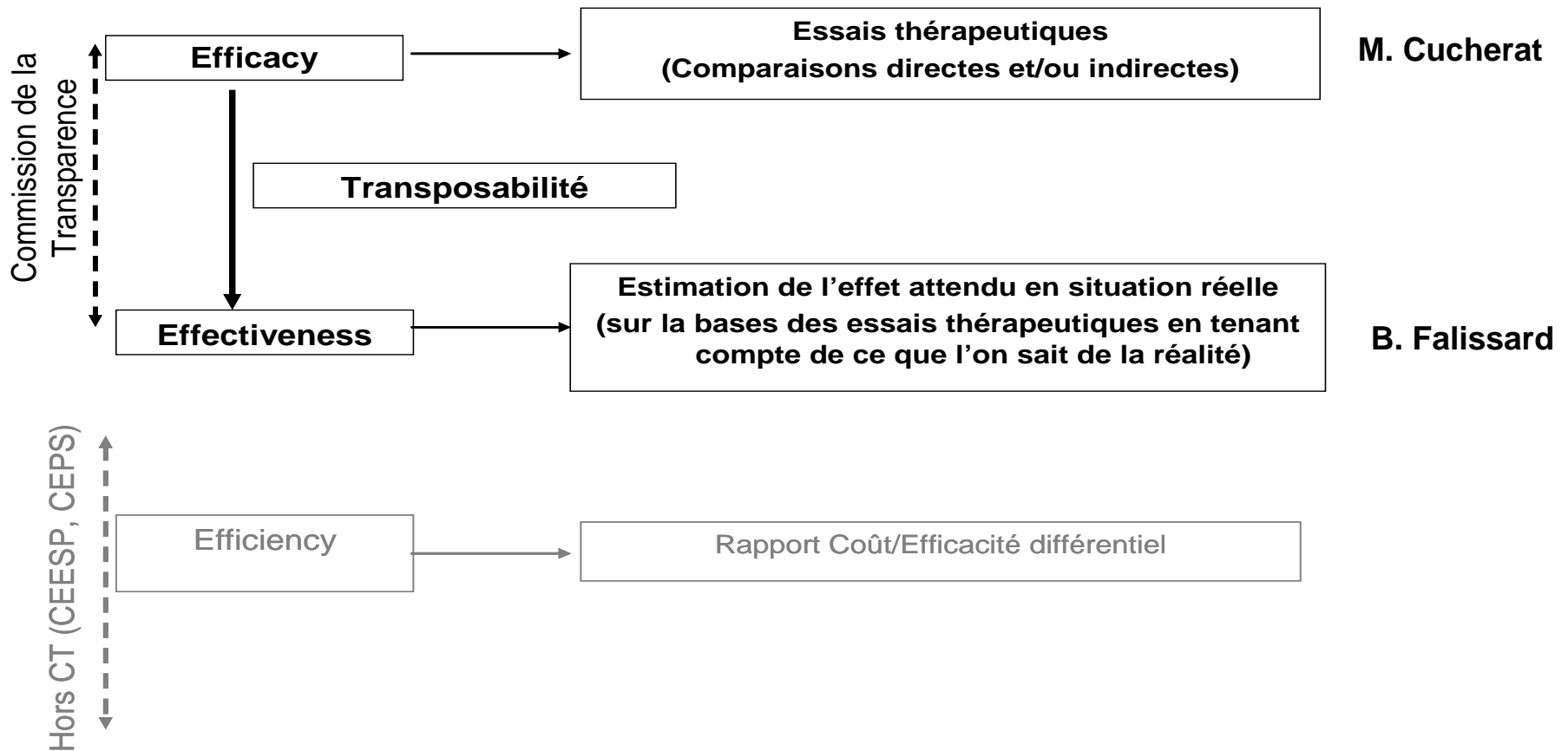
- Giens 2007 (TR 6) : *en analysant les avis de 2004 à 2007 : rareté des données comparatives directes → besoin de travailler sur les comparaisons indirectes*

2. Méthodes possibles

- Efficacy (Efficacité expérimentale) : Synthèse quantitative sur la base des résultats des essais cliniques
- Effectiveness (Efficacité dans la pratique) :
 - Modélisation, dires d'experts

Problématique

Giens 2007 (TR 6) : « en analysant les avis de 2004 à 2007 : rareté des données comparatives directes → besoin de travailler sur les comparaisons indirectes »



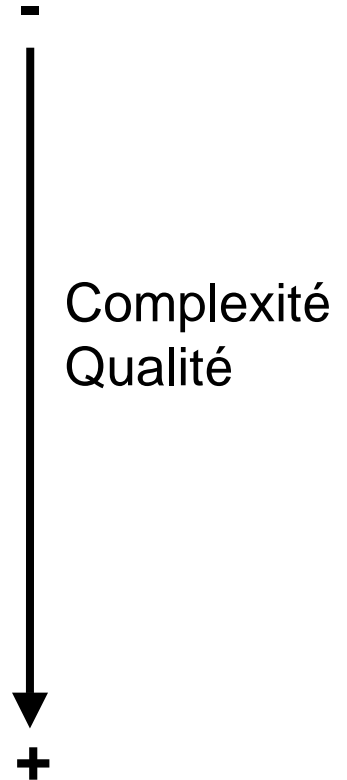
Préalable : Méthodologie de la constitution de la base des données documentaires

- Recueil systématique des données (essais randomisés)
- Sélection des essais selon des critères prospectifs
- Explicitation des choix
- Extraction des données

- Application d'une méthode statistique
 - Analyse de sensibilité

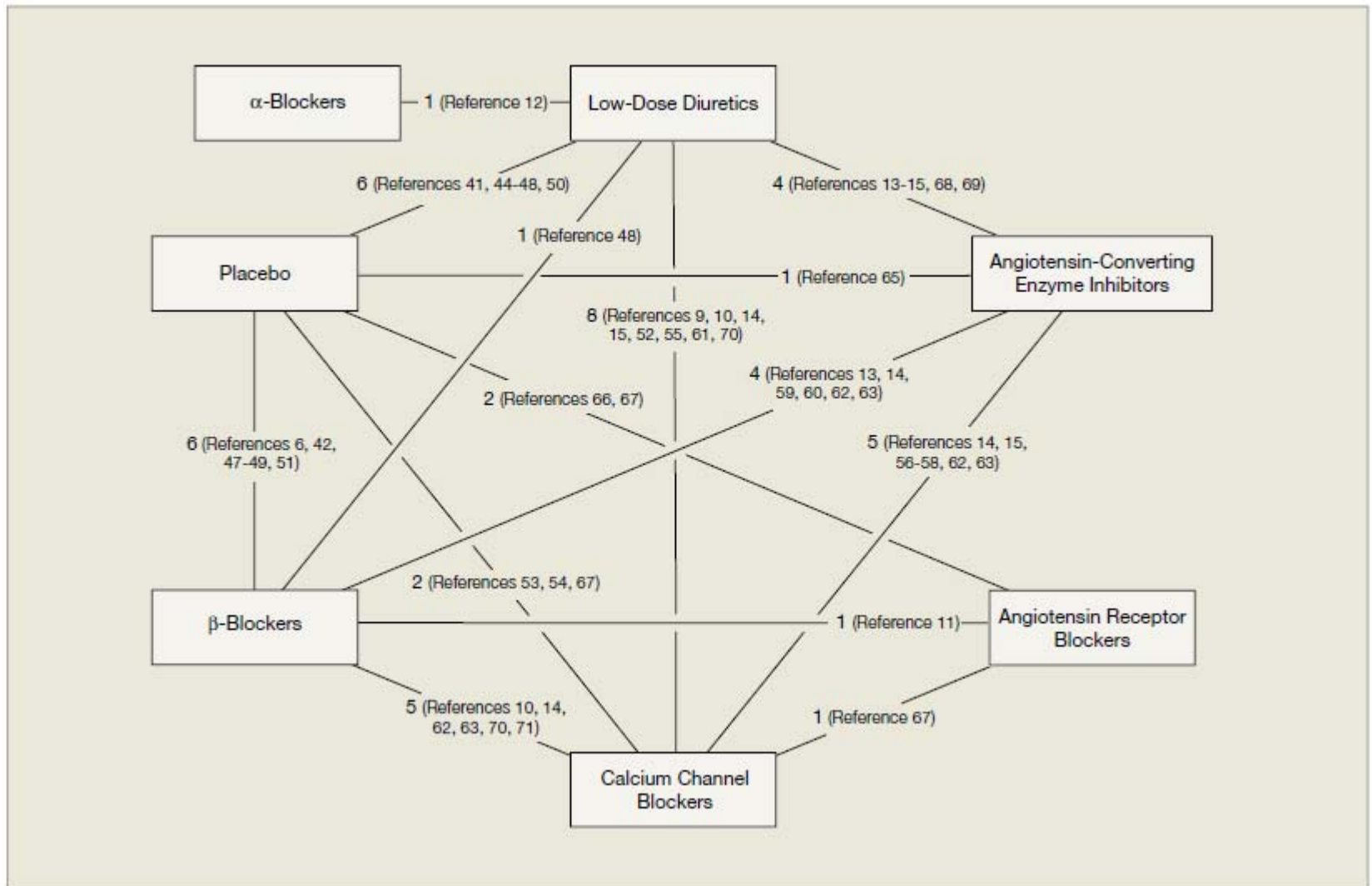
Efficacy : Méthodes statistiques de comparaisons indirectes

- ~~Pseudo comparaisons indirectes~~
- Comparaison des tailles d'effet : avec les IC
- Comparaison indirecte ajustée
- Métaregressions et mélanges de comparaisons (directes et indirectes)
- Approche bayésienne avec comparaison en réseaux



Contrainte : nécessité de l'exhaustivité des essais repris dans la comparaison indirecte ou dans les mélanges

Un exemple, les méta analyses en réseaux



Limites des comparaisons indirectes

- Différences entre les essais
 - patients
 - autres temps, autres lieux
 - sélection des patients pour B étant donné qu'un traitement efficace existe
 - contextes
 - temps calendaire
- Dans les conditions des essais B, le traitement A aurait-il donné les mêmes résultats que ceux obtenus dans les essais A
- Nombre d'études nécessaires (4 minimum?)

Reco 1 : En pratique, dans quels cas peut – on recourir aux comparaisons indirectes dans la constitution du dossier de CT?

Essai comparatif disponible

oui

non

• Soit un essai de supériorité,
Soit un essai de non infériorité de bonne qualité avec un comparateur adapté

- Ou Mauvais comparateur
- Ou essai de faible qualité ou avec des biais

Comparaisons indirectes inutiles

Places des comparaisons indirectes

Littérature abondante, pathologies prévalentes :
→ Méthodes bayésiennes, comparaisons en réseau

• Littérature peu abondante:
Si homogénéité (critères de jugement, méthodes et patients inclus):
→ comparaison indirecte avec ajustement
Sinon → rien de possible (pas de tableau de comparaison de tailles d'effet)

Effectiveness : Efficacité dans la pratique

- Trois approches :
 - Un débat : Qaly
 - Technique utilitariste fondée sur des révélations de préférences de la population)
 - Estimations entâchées d'une marge d'erreur de mesure et de possibles inconsistances
 - Intéressante pour une perspective de santé publique macroscopique, mais pas pour comparer finement des produits de santé
 - Modèles d'effet
 - Étude de l'hétérogénéité des réponses au traitement en fonction des caractéristiques des patients → transposabilité
 - Dires d'experts
 - Absence de transparence sur les motivations des jugements rendus

Effectiveness : Efficacité dans la pratique

- Proposition HAS : la méthode REAL: méthode de comparaisons indirectes et directes pondérées par un modèle d'effet via dires d'experts
 - Sur la base de critères d'efficacité **binaires**
 - 4 questions à propos des résultats de l'essai (efficacité, voire tolérance) :
 - Perte de confiance (variance) due à des faiblesses méthodologiques
 - Perte de confiance (variance) due à des problèmes de transposabilité
 - Perte/gain d'efficacité dans la vraie vie due à des problèmes de transposabilité
 - Perte/gain d'efficacité sur le long terme

Real : une question

Question 1 : À partir de votre appréciation des faiblesses méthodologiques potentielles de l'essai, cochez le segment ci-dessous en fonction de la perte de confiance que vous avez pour l'estimation de l'efficacité relative Re observée dans l'essai. »

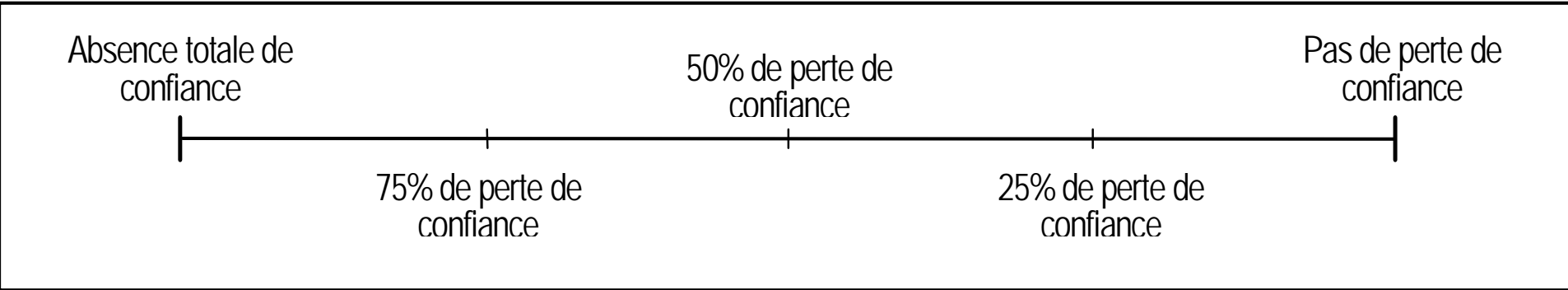
Absence totale de confiance

50% de perte de confiance

Pas de perte de confiance

75% de perte de confiance

25% de perte de confiance



Reco 2 : quand et comment la Commission de la Transparence devrait recourir à une méthode type Real?

- Pour quels dossiers et quand le faire?
 - Tout le temps : un outil comme REAL permet d'apprécier la transposabilité (qu'il existe ou non des études comparatives de supériorité directe)
 - (Sauf quand il n'existe pas de données cliniques)
- Comment cette évaluation devrait elle être rendue?

Idéalement :

- Les experts présentent leurs rapports, s'expriment sur les 4 questions de l'outil;
- Puis les membres de la CT, y compris les suppléants (pour minimiser les biais d'expertise) remplissent le questionnaire par voie électronique

- En pratique, démarrage par une phase pilote :
 - Qui?
 - Uniquement les experts (3 experts minimum)
 - Appropriation de l'outil par la Com
 - Quels dossiers : ceux pour lesquels les entreprises sollicitent une ASMR

 - NB : Pré requis dans les dossiers : tableau de résultats sur le critère le plus cliniquement pertinent exprimé sous forme binaire
- (Si le critère le plus cliniquement pertinent n'est pas disponible sous forme binaire, demander à la CT son accord sur le choix du critère alternatif binaire)

Conclusions : Et l'ASMR dans tout ça?

Pas de révolution, mais :

- Une tentative de rationalisation de la détermination de l'ASMR
- Et plus de transparence...