



5^{ème} Journée Nationale des Innovations Hospitalières Bordeaux – 26 Juin 2014

Atelier 3 : Calcul du nombre de sujets nécessaires sur un critère médico-économique

Dr Sandra DAVID TCHOUDA

médecin méthodologiste, CHU de Grenoble

Aline MAILLARD,

biostatisticienne, USMR du CHU de Bordeaux



RAPPEL DE LA STRATÉGIE D'ANALYSE ET D'INTERPRÉTATION DES DONNÉES COÛT-EFFICACITÉ

Rappel stratégie d'analyse coût-efficacité (1)

Ratio coût-efficacité : $ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E}$

Bénéfice net incrémentiel monétaire : $BNI = \Delta E\lambda - \Delta C$

λ : ratio coût-efficacité seuil pour le décideur (= W willingness to pay)

Interprétation des données : l'intervention évaluée sera considérée comme coût-efficace ssi :

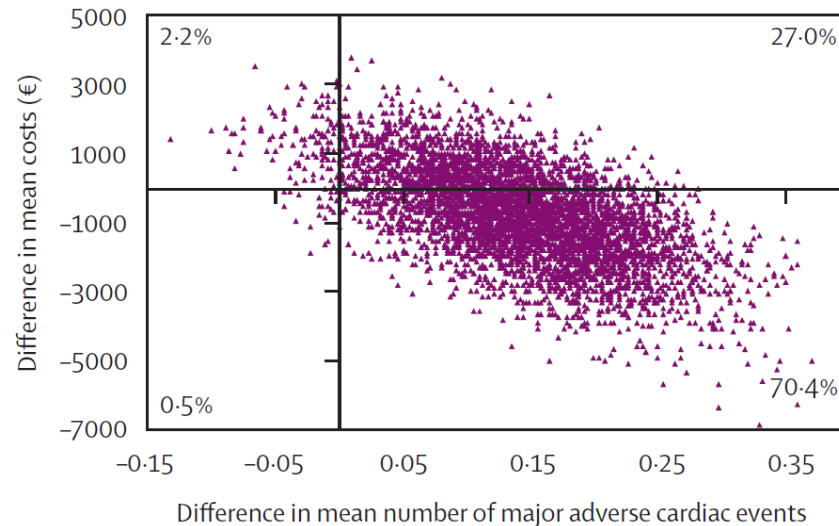
$$\Delta E > 0 \text{ et } \Delta C / \Delta E < \lambda \quad \Leftrightarrow \text{BNI} > 0$$

$$\text{ou } \Delta E < 0 \text{ et } \Delta C / \Delta E > \lambda$$

Rappel stratégie d'analyse coût-efficacité (2)

- ▲ Calcul des intervalles de confiance (prise en compte de l'incertitude)
 - ▲ Approximation normale (BNI)
 - ▲ Méthode paramétrique de Fieller (ICER)
 - ▲ Méthode non paramétrique par Bootstrap (pour ICER et BNI)

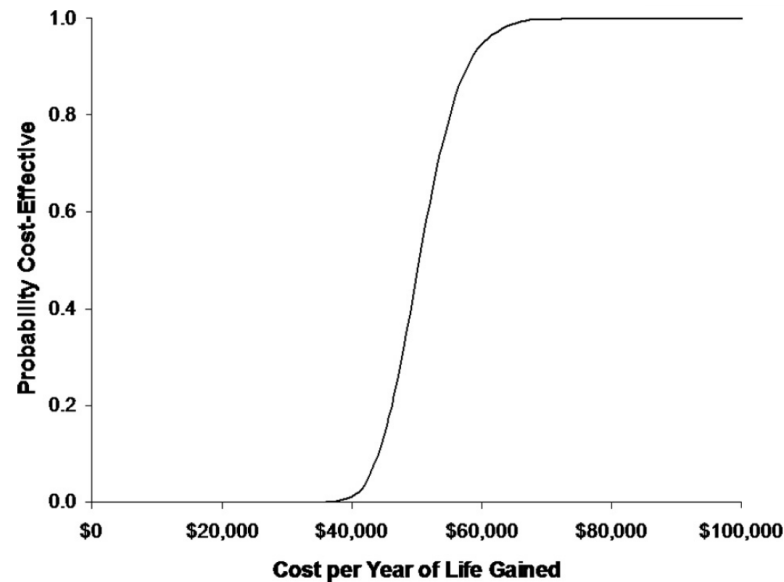
Figure 1. Plan cout efficacité



Réf: Brunner et al. , Cost-effectiveness of drug-eluting stents, 2007

Rappel stratégie d'analyse coût-efficacité (3)

- Analyse de sensibilité en faisant varier les paramètres (λ ou les coûts)
- Courbe d'acceptabilité du ratio coût-efficacité



Réf: Reynolds et al., Cost-Effectiveness of transcatheter aortic valve replacement, 2012

APPROCHE FONDÉE SUR LA PRÉCISION DU BNI



5^{ème} Journée Nationale des Innovations Hospitalières
Bordeaux - 26 Juin 2014



Approche fondée sur la précision du BNI (1)

➤ Calcul du nombre de sujets nécessaires basé sur précision de l'intervalle de confiance du BNI et non sur un test statistique

$$➤ \text{Précision} = Z_{\alpha} \times \frac{\text{Variance}(BNI)}{\sqrt{n}}$$

➤ 2 paramètres nécessaires

➤ Variance du BNI

➤ Précision du BNI

Approche fondée sur la précision du BNI (2)

- **Avantage de la méthode** : basée sur ce qui va servir à prendre la décision et non sur un test statistique
- **Inconvénient** : 2 paramètres sont nécessaires (si la variance du BNI est inconnue, il vaut mieux poser des hypothèses conservatrices pour maximiser la taille d'échantillon)

Approche fondée sur la précision du BNI (3)

Exemple EFFITEL

- ▶ Comparaison de 2 modes de prise en charge des plaies pour les personnes en EHPAD : Télémédecine vs prise en charge habituelle
- ▶ $\Delta C = \text{Coût télémédecine} - \text{Coût prise en charge habituelle} = -168 \text{ €}$
- ▶ $\Delta E = 0,03$ (différence minimum QALY cité dans la littérature)
- ▶ $W = 20\,000 \text{ €}$ (seuil décideur, prix que la société est prête à payer pour une unité gagnée)

Approche fondée sur la précision du BNI (4)

Exemple EFFITEL

➤ BNI = $0.03 * 20000 + 168 = 768€$

➤ Précision voulue 200 €

➤ Ecart-type 1000 € (hypothèse conservatrice)

➔ 97 patients à recruter au total soit au moins 49 patients par groupe

APPROCHE BASÉE SUR L'ICER



5^{ème} Journée Nationale des Innovations Hospitalières
Bordeaux - 26 Juin 2014



Approche basée sur l'ICER (1)

▲ Formule « similaire » à celle clinique

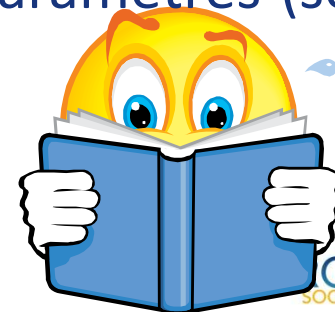
- ▶ basée sur les travaux de Glick et al.
- ▶ dérivée du théorème de Fieller, de la formule reposant sur l'estimation de l'IC paramétrique de l'INB et de la formule d'estimation des courbes d'acceptabilité paramétriques

▲ Avantage

- ▶ Ne requiert pas de données individuelles

▲ Inconvénient

- ▶ Nombreuses hypothèses : 8 paramètres
- ▶ Formule non intuitive pour certains paramètres (seuil max de disposition à payer)



Approche basée sur l'ICER (2) : théorie

 Formule :

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [sd_C^2 + (W \times sd_E)^2 - (2W\rho \times sd_C \times sd_E)]}{[(W \times \Delta E) - \Delta C]^2}$$

- ▶ ΔC : différentiel de cout
- ▶ ΔE : différentiel d'efficacité
- ▶ sd_E et sd_C : écart type pour chaque groupe du différentiel d'efficacité et du différentiel de cout respectivement
- ▶ W : disposition à payer maximale pour une unité d'efficacité gagnée (ICER seuil)
- ▶ α et β : risque d'erreur et défaut de puissance respectivement
- ▶ ρ : indice de corrélation entre le différentiel de cout et le différentiel d'efficacité

Approche basée sur l'ICER (3) : théorie

Similarité avec la formule de l'étude clinique :

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [sd_E^2]}{\Delta E^2}$$

risques

variance de l'effet

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [sd_C^2 + (W \times sd_E)^2 - (2W\rho \times sd_C \times sd_E)]}{BNI^2}$$

différence d'effet ²

Approche basée sur l'ICER (4) : théorie

➤ Différence avec la formule de l'étude clinique :

$$VarINB = sd_C^2 + (W \times sd_E)^2 - (2W\rho \times sd_C \times sd_E)$$

- **W** : disposition à payer maximale pour une unité d'efficacité gagnée (ICER seuil)
- **ρ** : indice de corrélation entre le différentiel de cout et le différentiel d'efficacité

Approche basée sur l'ICER (5) : en pratique

- ▶ Programme téléchargé sur <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stataprogs.htm>



University of
Pennsylvania
USA

▶ Research Overview

▶ Research Staff

▶ HSRU

HSRU Faculty

Presentations

Short Courses

Academic Courses

Stata Programs

Economic Eval in CT

Related Links

Stata Programs: Sample Size for Cost-Effectiveness Analysis

- "Immediate form" programs to estimate sample size and power when 1) the standard deviation of costs and the standard deviation of effects are common for two treatment groups (cess1i and cepow1i) 2) the sample size is common but the standard deviation of costs and the standard deviation of effects differ between two treatment groups (cess2i and cepow2i); and 3) the sample size differs but the standard deviation of costs and the standard deviation of effects are common for two treatment groups (cedssi and cedpowi). Also included is a log file that demonstrates use of the 6 programs. (last updated, 03/29/10)
 - [ssizeprg.do](#): Stata.do file (last updated 4/1/10)
 - [ssizeprglog.pdf](#): .log file (last updated 4/1/10)
- Lecture notes related to sample size for cost-effectiveness analysis
 - [SAMPSIZE.pdf](#)

Approche basée sur l'ICER (6) : exemple ACE

Étude Stabilot (greffe d'ilots de Langhérans chez des patients DT1 «instable»)

- ▶ ΔC : 69000 € par an \pm 50000 (sd_C)
- ▶ ΔE : 240 hypoglycémies par an \pm 120 (sd_E)
- ▶ α et $1-\beta$: 0,05 en bilat et 0,8 respectivement
- ▶ ρ : oscillant entre 1 et 0,1 (corrélation positive)
- ▶ W : 30€ par hypoglycémie évitée
 - ▶ (basé sur le cout annuel d'un patient DT1 instable non greffée et le nombre moyen d'hypoglycémies correspondantes)

↳ Difficulté : travailler sur un critère d'efficacité autre que la survie

▶ Résultats : 12 et 14 patients par groupe

Approche basée sur l'ICER (7) : exemple ACU

🏹 Problématique ACU (Étude Stabilot) :

- 🏹 C : 69000 € par an \pm 50000 (sd_C)
- 🏹 E : 0.06, hypothèse la plus défavorable (0,82-0.75, Beckwith 2012) avec un ET à 0,01
- 🏹 α et puissance : 0,05 en bilat et 0,8 respectivement
- 🏹 ρ : 0,1 à 1 (pas d'influence)
- 🏹 W : entre 20000€ et 200000€ (influence minime)

🏹 Résultats : 9 à 13 patients par groupe

🏹 Résultats ACU : Problème du court terme

Approche basée sur l'ICER (8) : EFFITEL

EFFITEL

 C : -168€ ± 1000€

 E : 0,03 ± 0,05

 α et puissance : 0,05 en bilat et 0,8
respectivement

 ρ : 0,1

 W : 20 000€

 Résultats : 48 patients par groupe

AUTRE APPROCHE NON EXPLORÉE



5^{ème} Journée Nationale des Innovations Hospitalières
Bordeaux - 26 Juin 2014



➤ Approche bayésienne globale (Glick 2011)

➤ Nécessite des données individuelles

➤ ...

Table ronde

🏹 Q1 Discussion sur les méthodes proposées

🏹 Q2 autres méthodes à explorer ?

🏹 Q3



5^{ème} Journée Nationale des Innovations Hospitalières Bordeaux - 26 Juin 2014

Atelier 3 : Calcul du nombre de sujets nécessaires sur un critère médico-économique SYNTHÈSE

Dr Sandra DAVID TCHOUDA

médecin méthodologiste, CHU de Grenoble

Aline MAILLARD,

biostatisticienne, USMR du CHU de Bordeaux



Approche fondée sur la précision du BNI (1)

➤ Calcul du nombre de sujets nécessaires basé sur précision de l'intervalle de confiance du BNI et non sur un test statistique

➤ Précision = $Z_{\alpha} \times \frac{\text{Variance}(BNI)}{\sqrt{n}}$

➤ 2 paramètres nécessaires

➤ Variance du BNI

➤ Précision du BNI

Approche basée sur l'ICER (1) : théorie

 Formule :

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [sd_C^2 + (W \times sd_E)^2 - (2W\rho \times sd_C \times sd_E)]}{[(W \times \Delta E) - \Delta C]^2}$$



- ▶ ΔC : différentiel de cout
- ▶ ΔE : différentiel d'efficacité
- ▶ sd_E et sd_C : écart type pour chaque groupe du différentiel d'efficacité et du différentiel de cout respectivement
- ▶ W : disposition à payer maximale pour une unité d'efficacité gagnée (ICER seuil)
- ▶ α et β : risque d'erreur et défaut de puissance respectivement
- ▶ ρ : indice de corrélation entre le différentiel de cout et le différentiel d'efficacité

Table ronde

- ▀ Disponibilité ou fiabilité des méthodes : finalement peu débattu
 - Difficulté à baser le calcul du NSN sur test statistique (2^{ème} approche)*
 - Formule de Glick a un effet rassurant pour les décideurs mais pas les méthodologistes

- ▀ Idées débattues :
 - Hypothèses quand pas d'études sur le sujet
 - Absence de valence médico éco dans le PHRC
 - $W \Rightarrow$ l'utilisation des QALY pas excès ? (seul critère d'efficacité consensuel)
 - QALY ne représente pas la pratique des médecins: difficile à comprendre par les cliniciens
 - Contrainte budget et capacité de recrutement dans les appels d'offre
 - Quid du CPP si le NSN médico éco $>$ NSN clinique ?
 - Problème de l'interprétation du coût par QALY dans les études diagnostiques ou l'impact thérapeutique est incertain

Pistes de développement proposée

-  Etude médico éco avec analyse intermédiaire = > mais le critère doit être évalué précocement d'où l'intérêt du médico éco dans le PHRC (d'autant plus que effort est faible pour rajouter les données médico éco)
-  Calcul du NSN basé sur l'incertitude (intervalle de confiance du NSN ou analyse sensibilité)