

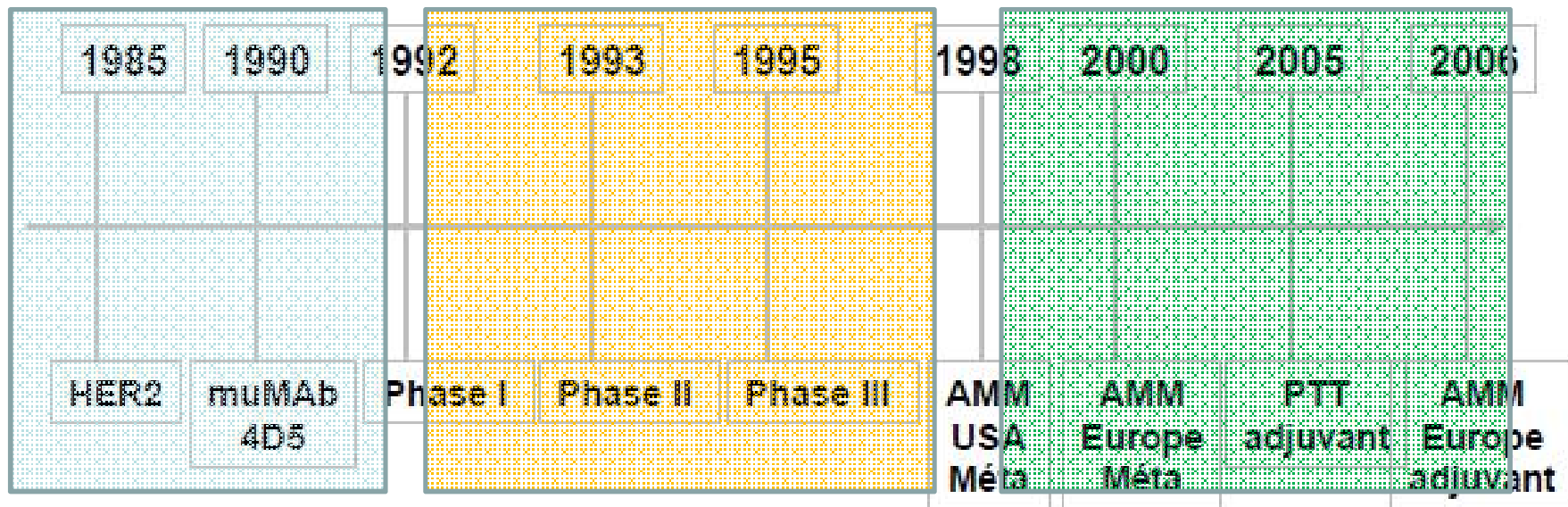
# Evaluation des Technologies de Santé en Cancerologie

ETS

# Les 4 Phases de l'Innovation en Cancérologie

- La phase recherche: l'élaboration d'un nouveau concept
- La phase de développement: preuve et validation du concept:
  - Démonstration d'un rapport bénéfice-risque satisfaisant
  - Confirmation, validation
  - Faisabilité technique et économique: ETS
- La phase de diffusion:
  - Appropriation par les utilisateurs (courbe d'apprentissage)
- La phase de maturité et de déclin

# Trastuzumab: de la découverte du récepteur à la validation et à l'analyse médico-économique



Science. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.

[Related Articles, Links](#)

**Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.**

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL.

## ETS: Pont entre la Validation; l'Intégration dans la Politique de Santé et l'Impact sur l'Organisation des Soins

- **Approche pluridisciplinaire évaluant systématiquement**
  - L'efficacité et la sécurité en pratique quotidienne
  - Le coût et le rapport coût/efficacité
  - L'impact organisationnel
  - Les implications sociales, légales, éthiques
- De l'application d'une technologie de santé validée, +++ agent, dispositif médical, procédure diagnostique ou thérapeutique
- à Trait d'union entre la médecine factuelle et la politique de santé

# ETS: un outil pour les décideurs en santé

- Approbation (agent, DM, ): qualité, efficacité, sécurité
- ETS 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

# ETS et Essais cliniques en Cancérologie

- 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)
- Néanmoins, ils s'effectuent en fonction de critères d'éligibilité qui ne permettent pas toujours la généralisation de leurs conclusions
- Les niveaux de preuve peuvent renforcer (ou infirmer) les conclusions d'essais cliniques
- 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.

# Les 4 Phases de l'Innovation en Cancérologie

- La phase recherche: l'élaboration d'un nouveau concept
- La phase de développement: preuve et validation du concept:
  - Démonstration d'un rapport bénéfice-risque satisfaisant
  - Ø Confirmation, validation
  - Faisabilité technique et économique: ETS
- La phase de diffusion:
  - Appropriation par les utilisateurs (courbe d'apprentissage)
- La phase de maturité et de déclin

# La Cancérologie Fondée sur Les Preuves

- Etape quasi-indispensable à l'évaluation médico-économique et au remboursement d'une innovation médicamenteuse
- Egaleme nt applicable à des stratégies de dépistage, diagnostiques et thérapeutiques
- Plus la stratégie est complexe plus les niveaux de preuve sont difficiles à obtenir

# Rappel des niveaux de preuve

(méthodologie des SOR de la FNCLCC 2003)

- **Niveau A** : il existe une ou des **méta-analyses** de bonne qualité ou **plusieurs essais randomisés** de bonne qualité dont les résultats sont **cohérents**.
- **Niveau B** : il existe des preuves de qualité correcte : **essais randomisés** (B1) ou **études prospectives ou rétrospectives** (B2), dont les résultats sont **cohérents** dans l'ensemble.
- **Niveau C** : les études disponibles sont **critiquables d'un point de vue méthodologique** ou leurs résultats **ne sont pas cohérents** dans l'ensemble.
- **Niveau D** : Il n'existe **pas de données**, ou seulement des **séries** de cas.
- **Accord d'experts** : il n'existe **pas de données** pour la méthode concernée, mais **l'ensemble des experts** est **unanime**

# Nécessité des études comparatives randomisées?

- 1) Fabriquer deux groupes de malades en tous points identiques ? **NON**
- 2) Eviter des biais de sélection ? **OUI**
- 3) Servir de base aux tests statistiques ? **OUI**
- L'essai randomisé est la seule façon de porter un jugement de causalité, c'est-à-dire d'affirmer que l'effet observé est bien dû au traitement et à lui seul.

# L'Etude Randomisée N'est pas Toujours Possible

- pathologies orphelines, et ceci tend à s'étendre aux sous groupes de cancers définis par une mutation d'un gène maitre
- C'est aussi le cas des études épidémiologiques, ou l'on cherche à étudier l'influence causale d'un facteur sur une maladie: on ne peut « randomiser » l'exposition à ce facteur
  - Études observationnelles prospectives (cohortes)
  - Etudes rétrospectives (cas - témoins)

**à niveau B 2** : Preuves de qualité « correcte » : études prospectives ou rétrospectives **non randomisées**, dont les résultats sont **cohérents**.

- études épidémiologiques bien conduites, qui par définition ne peuvent être randomisées.
- Etudes de cohortes, études cas-témoins menées sur un nombre suffisamment important de sujets, avec des hypothèses de recherche claires.
- Ex : THS et risque de cancer du sein

## **B1: preuves de qualité correcte: essais randomisés, résultats cohérents**

- Plusieurs essais bien conduits, mais de petite taille, et dont les résultats vont dans le même sens.
- Ou utilisation d'analyses de sous-groupes dans certains essais

# Analyses de sous groupes

- **Augmentation du risque de faux positifs**

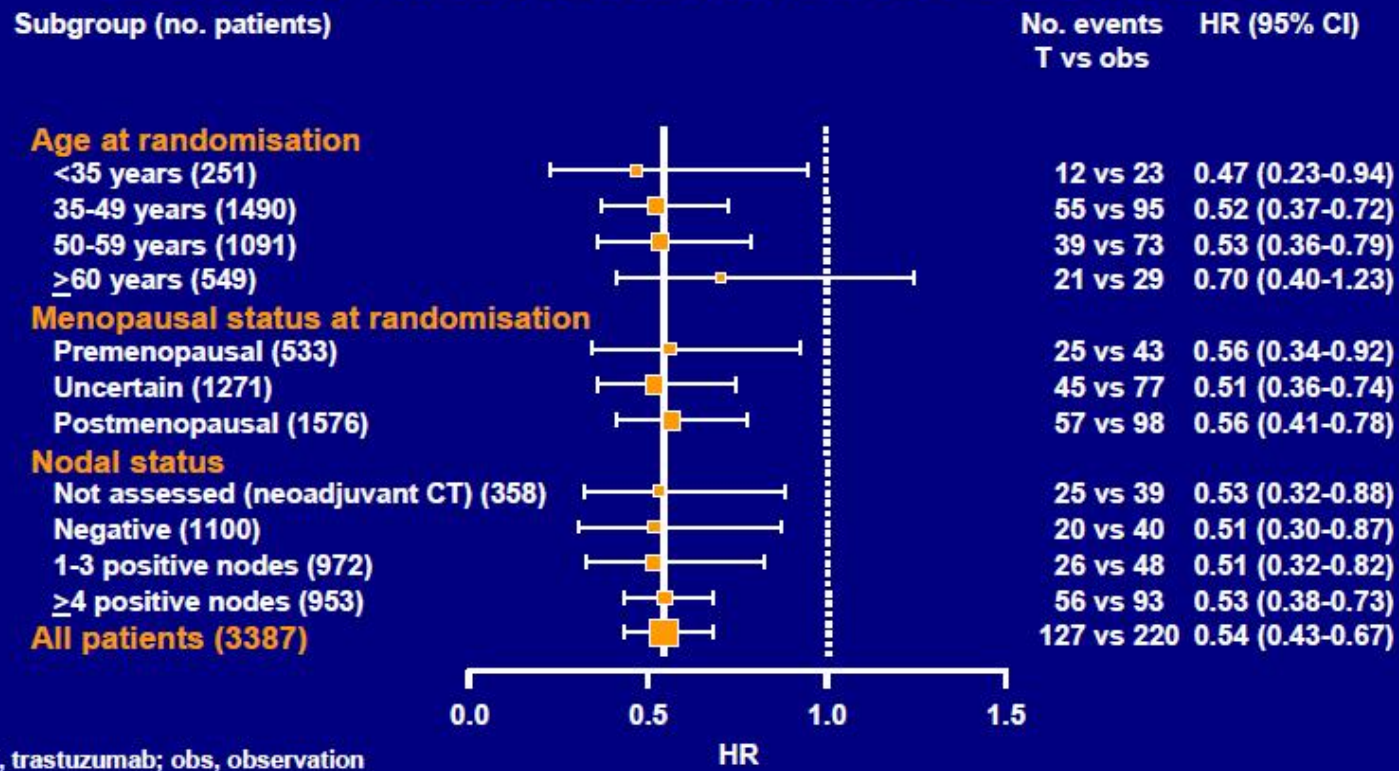
**Probabilité d'un faux positif pour 20 analyses de sous groupes au sein d'un essai globalement négatif,**

**25%**

- **augmentation du risque de faux négatifs !**

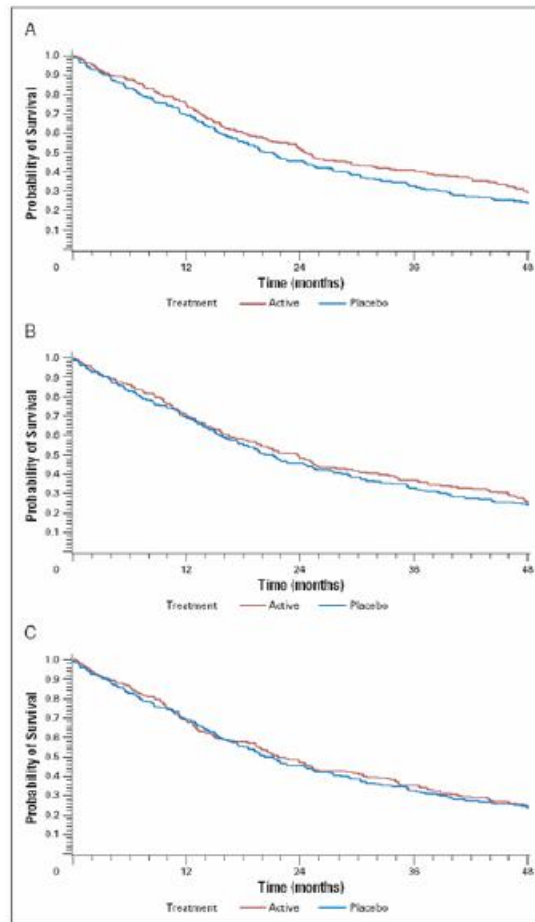
# Les analyses par sous-groupe peuvent contribuer à la robustesse de l'essai

## HERA: Exploratory disease-free survival subgroup analysis: 1 year trastuzumab vs observation



IE Smith Lancet 2007

# A l'Inverse, La Population Cible peut n'être pas totalement individualisée au début de l'essai



## Sélection sur un facteur prédictif

(A) Simulated phase III trial in which 100% of patients show a treatment effect; 200 active patients with median 27 months, 200 placebo patients with median 22 months.

(B) Phase III trial in which 50% of patients show a treatment effect; 100 active patients with median 27 months, 100 active patients with median 22 months, 200 placebo patients with median 22 months.

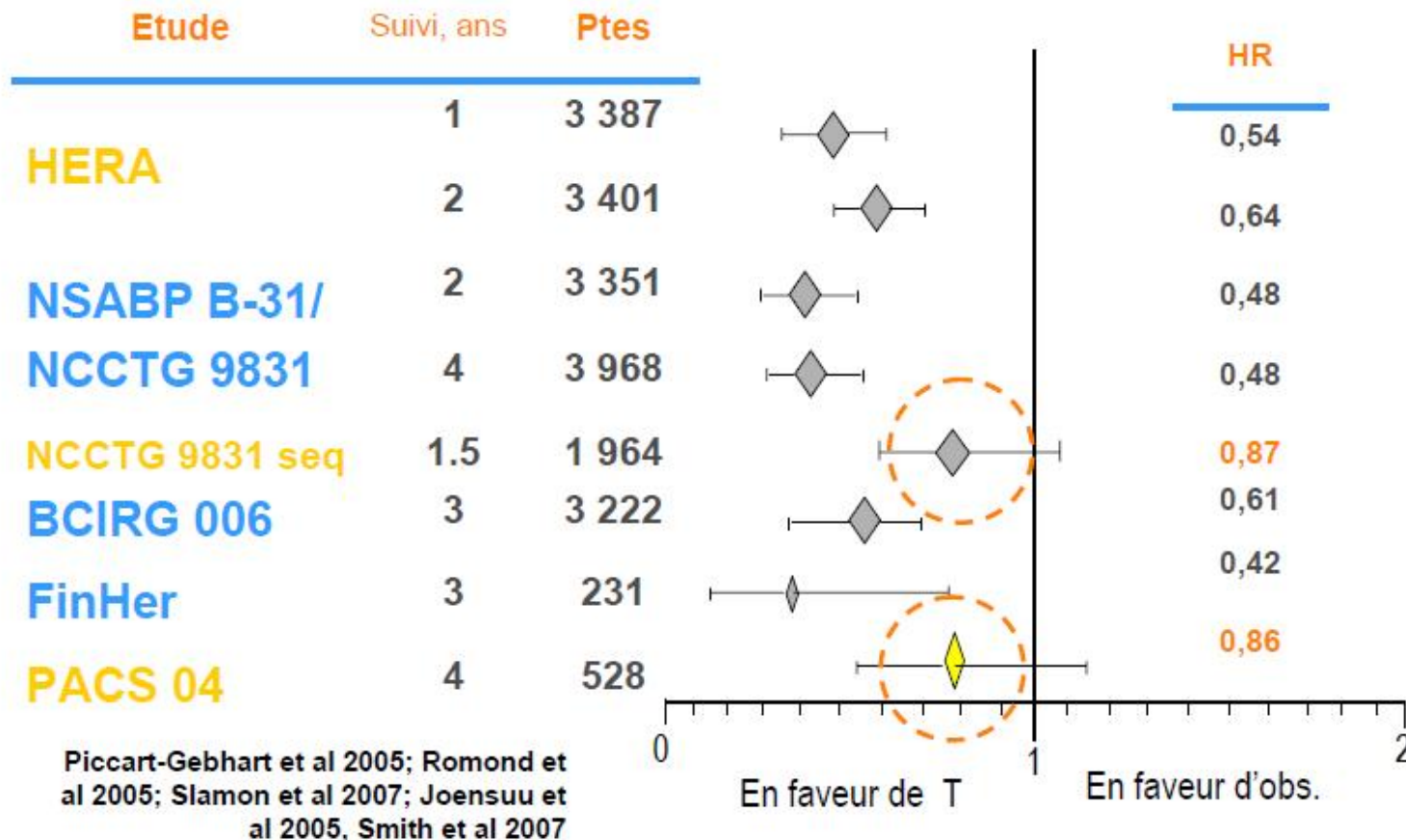
(C) Phase III in which 25% of patients show a treatment effect; 50 active patients with median 27 months, 150 active patients with median 22 months, 200 placebo patients with median 22 months. Without patient selection, a potentially active new therapy could be missed.

Mark D. Pegram,  
*J Clin Oncol* 2005 23:1776-1781.

# Le niveau A

- Plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
- Une ou des méta-analyses « de bonne qualité » (++) sur données individuelles)

# Trastuzumab adjuvant dans les cancers du sein localisés HER2+ve



M. Spielmann et al. SABCS 2007, abstract 72

# Méta-analyse sur données individuelles (M.A.P.) vs méta-analyse sur données de la littérature (M.A.L.)

*MRC Cancer Trials Office of Cambridge (L.S Stewart et M. Parmar)*

## Données des cancers de l'ovaire

	Données Individuelles (M.A.P)	Données Littérature (M.A.L)
<b>Essais</b>	<b>11</b>	<b>8</b>
<b>Patients</b>	<b>1329</b>	<b>877</b>
<b>Risque Relatif</b>	<b>0.93</b>	<b>0.71</b>
<b>p</b>	<b>0.3</b>	<b>0.027</b>
<b>Différence de survie à 30 mois</b>	<b>2.5%</b>	<b>7.5%</b>
<b>Recul médian</b>	<b>(6.5 ans)</b>	<b>(3.5 ans)</b>

Surestimation de l'effet traitement par méta-analyse sur données de la littérature possiblement du fait d'essais négatifs Non publiés

# Biomarqueurs, et tests diagnostiques: **Niveaux de preuve (LOE)**

## **4/ Hypothèse biologique [LOE 4-5]**

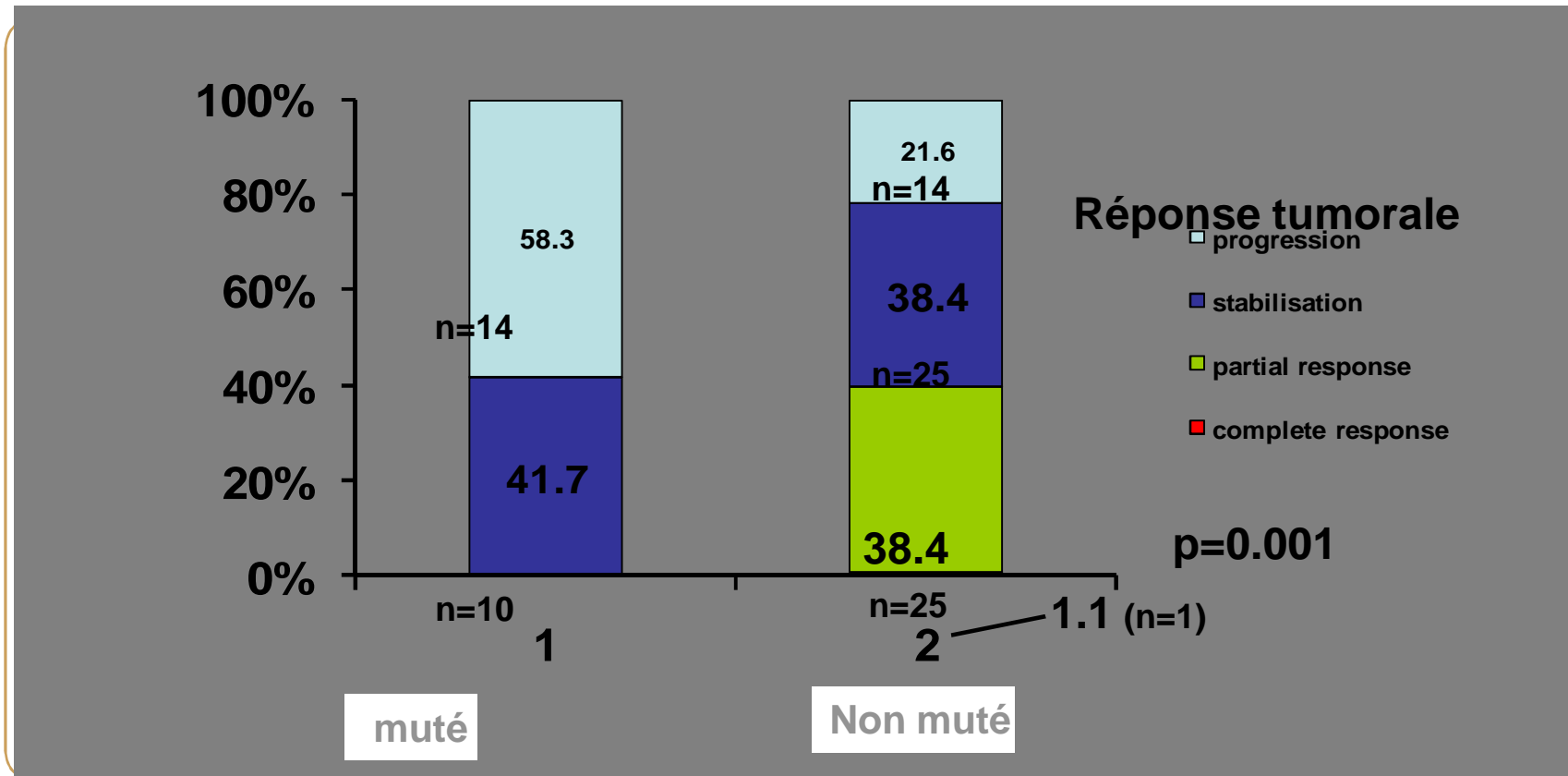
- Ø *Méthode d'analyse simple, standardisée et reproductible*
- Ø *Corrélation avec des paramètres établis*
- Ø *Analyses statistiques des données*
- Ø *Optimisation des seuils permettant de distinguer haut risque et bas risque, répondeurs/non répondeurs*

## **3/ (facteur indépendant dans analyses uni- t multivariées) [LOE 3]**

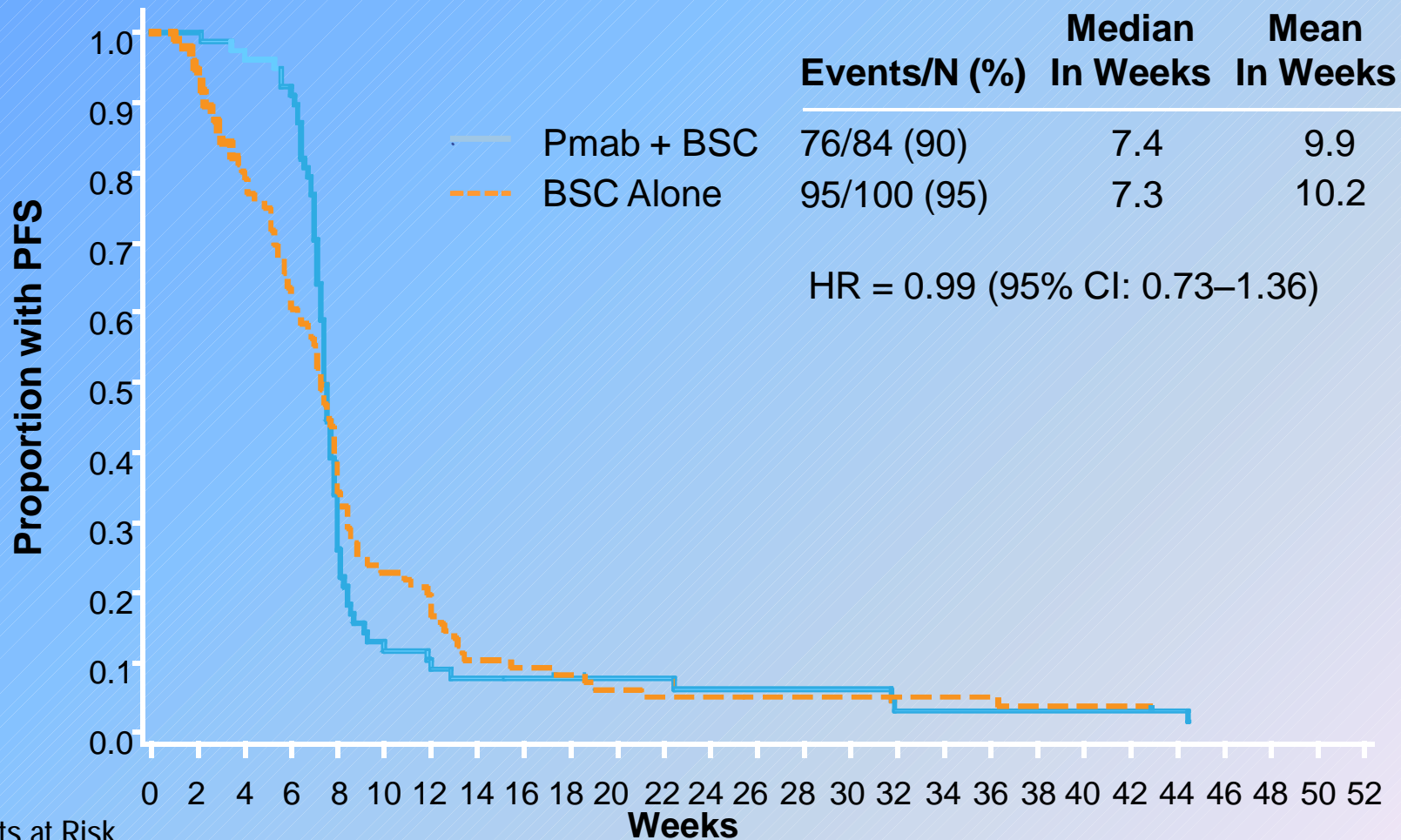
## **2/ Validation dans des études cliniques prospectives [LOE 2]**

## **1/ Transfert en pratique clinique (CQ, GBEA ...) [LOE 1]**

# Réponse au Cetuximab selon le statut mutationnel de *KRAS*: analyse retrospective (n=89 pts), LOE=3



# Malades KRAS muté : analyse retrospective (LOE=3)

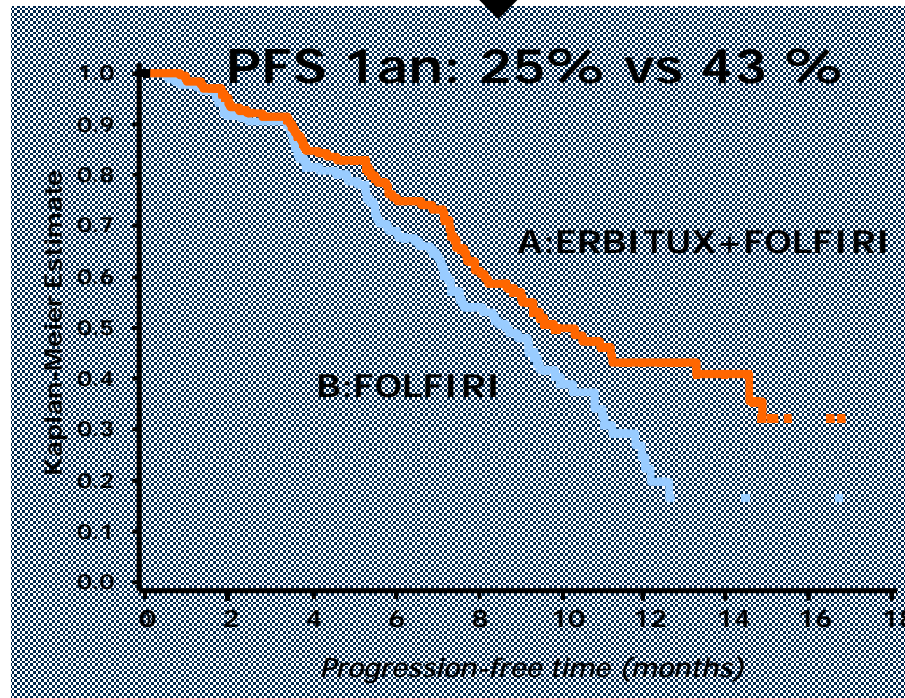


Patients at Risk

Pmab + BSC	84	78	76	72	26	10	8	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	
BSC Alone	100	91	77	61	37	22	19	10	9	9	9	9	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	22

# Etude CRYSTAL CCRM 1<sup>ère</sup> ligne: retro-prospective LOE 2-3 Status KRAS et PFS

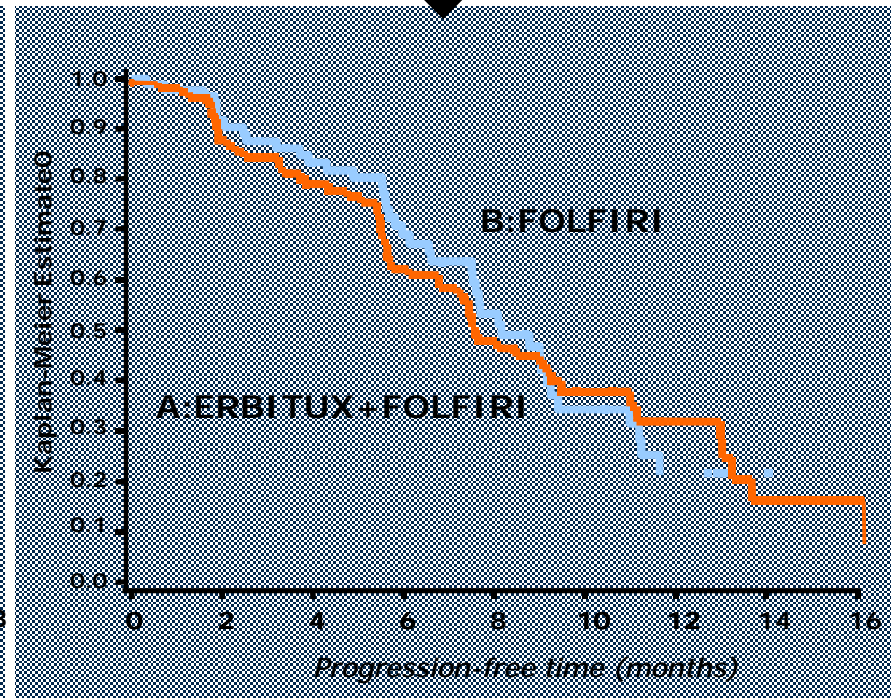
**KRAS WT**



**Log Rank p :0.017**

**KRAS wt HR=0.68**  
 mPFS Erbitux+Folfiri: 9.9 mo  
 mPFS Folfiri: 8.7 mo

**KRAS muté**



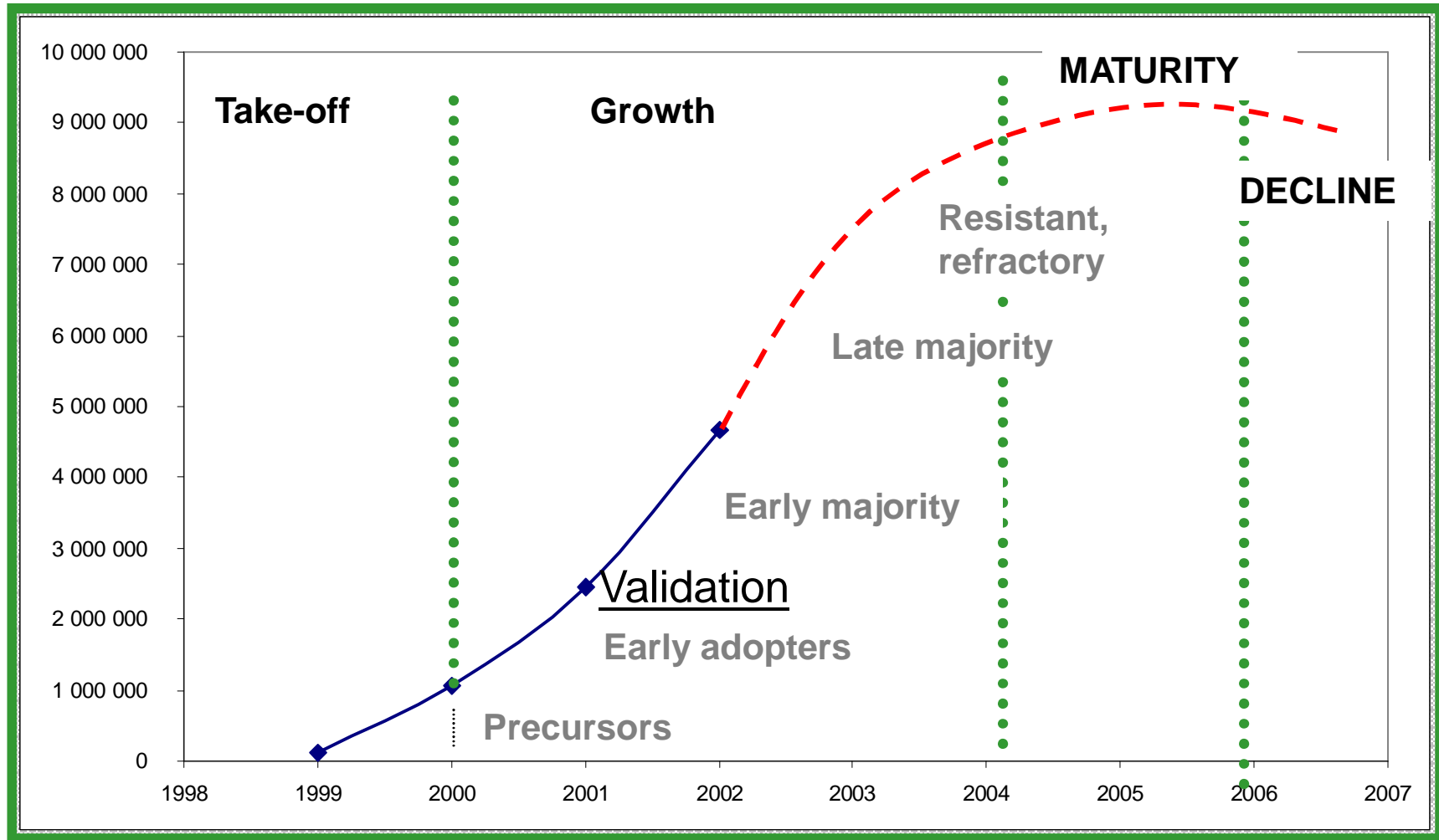
**Log Rank p :0.47**

**KRAS mt HR=1.07**  
 mPFS Erbitux+Folfiri: 7.6 mo  
 mPFS Folfiri: 8.1 mo

# Les 4 Phases de l'Innovation en Cancérologie

- La phase recherche: l'élaboration d'un nouveau concept
- La phase de développement: preuve et validation du concept:
  - Démonstration d'un rapport bénéfice-risque satisfaisant
  - Faisabilité technique et économique
- La phase de diffusion:
  - Appropriation par les utilisateurs (courbe d'apprentissage)
- La phase de maturité et de déclin

# diffusion de l'innovation



# L'Innovation en Santé: un contexte spécifique et particulier

- Validation du développement (AMM pour produits de santé) et donc du bénéfice-risque:
- 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.

Une étape de plus vers la  
validation: Recommandations  
Pour la Pratique Médicale  
Standards, Option et  
Recommandations  
SOR

# Recommandations Pour la Pratique Médicale

- Elles s'adressent à des spécialistes qualifiés
- Auxquels elles fournissent un guide justifié pour la prise en charge de situations définies
- Elles répondent donc à la définition d'une stratégie diagnostique et/ou thérapeutique
- Fondée sur l'analyse des connaissances scientifiques
- La mise en œuvre des Standards et des Options doit tenir compte du contexte organisationnel de soin, de la situation particulière du patient et de l'expression de ses préférences.

# Définitions des Recommandations

- Standard : un Standard correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.
- Option : des Options correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts. Une Option peut avoir la préférence des experts.
- Standards et Options sont toujours accompagnés du niveau de preuve correspondant

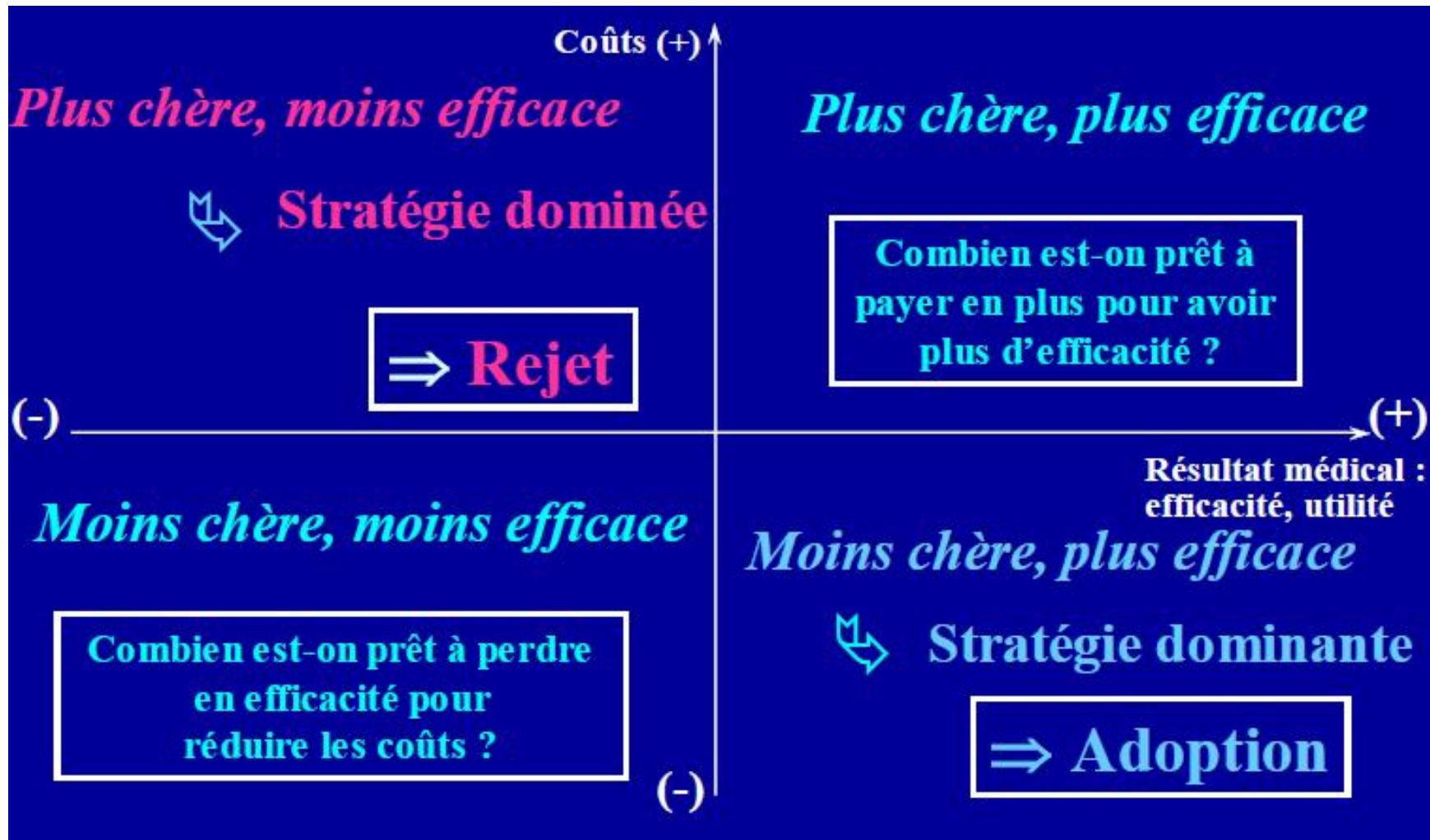
# L'Évaluation Médico-économique

- 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.

# Méthodes d'évaluation économique en santé

Type d'analyse	Mesure des résultats	Mesure des coûts
Minimisation des coûts	Equivalence	Monétaire
Coût-efficacité	Indicateur de santé uni-dimensionnel	Monétaire
Coût-utilité	Indicateur de santé multi-dimensionnel	Monétaire
Coût-bénéfice	Monétaire	Monétaire

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



# De plus les Innovations sont évaluées et validées de façon différente

- 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 conventions de validation hors médicament n'exigent pas une analyse comparative expérimentale (contrôlée) par rapport aux traitements existants avec le même niveau de preuve.

# ETS: d'autres sources de données

- **à** Les essais ne peuvent à eux seuls 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. **à**

## Enquêtes/Etudes observationnelles

- Absence de plan experimental pour décrire les réalités de terrain
- S'efforcent de n'infléchir celles-ci par aucune intervention.
- Nécessitent cependant des minimisations des possibilité de biais,
  - Expérience et préférence des centres pour une stratégie diagnostique ou thérapeutique
  - Recrutements très différents
- Peuvent cependant =être des ETR

# Réduction des biais dans l'ETS

- Synthèse de toutes les données sur l'efficacité relative des programmes ou des traitements pour tout critère de jugement
  - Différence absolue de risque, risque relatif, ou rapport de cotes.
- Estimation des coûts à partir de données observationnelles issues de populations rendues comparables
- Intégration des données d'efficacité et de coût associées aux différentes stratégies dans le cadre d'une analyse décisionnelle bayésienne