Avis de Soutenance

Monsieur Koffi Jean Martial KOUAME

Biologie-Santé - Spécialité Recherche Clinique et Santé Publique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Evaluation Médico-Economique de la toxine botulique dans la prise en charge des Douleurs pelviennes chroniques à partir de deux types d'analyses (étude en vie réelle et Modélisation) : application à la Dysménorrhée et comparaison des résultats

dirigés par Madame Carole SIANI

Thèse soutenue le ***vendredi 15 décembre 2023*** à 14h30
Lieu : 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille, France
Salle : la de visioconférence de la Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales

Composition du jury proposé

Mme Carole SIANI	UMR 1252 SESSTIM (INSERM, IRD, AMU)	Directrice de thèse
Mme Martine AUDIBERT	CERDI-CNRS-IRD-UCA	Rapporteure
M. Laurent MOLINIER	UMR 1295, INSERM-UPS-TOULOUSE III	Rapporteur
M. Bruno VENTELOU	CNRS-Aix Marseille School of economics	Examinateur
M. Philippe TESSIER	UMR INSERM U1246, Nantes Université	Examinateur
M. Julien MANCINI	APHM- UMR 1252 SESSTIM (INSERM, IRD, AMU)	Examinateur
M. Eric BAUTRANT	Centre de Recherche de la Santé de la Femme (CRSF)	Invité
M. Jason GUERTIN	Université Laval	Invité

Mots-clés : Toxine botulique,efficience,Impact Budgétaire,Essai clinique,Innovation thérapeutique,Dysmenorrhée

Résumé :

Les dysménorrhées sont l'ensemble des douleurs pelviennes précédant ou accompagnant les règles. C'est l'un des motifs de consultation les plus fréquents en gynécologie. Cette douleur revêt une dimension sociale et économique du fait du fort taux d'absentéisme à l'école et au travail qu'elle génère. Selon une étude française 55% des adolescentes se plaignent mensuellement de douleurs fortes et très fortes. Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement recommandé pour ces douleurs dysménorrhéiques sévères. Face à ces douleurs persistantes, dégradant la qualité de vie des patients, le Centre de Recherche de la Santé de la Femme (CRSF), propose depuis 2018 des injections de Toxine Botulique (TB) utérines compassionnelles hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour des patientes très algiques et pour lesquelles tous les traitements conventionnels (TC) conduits ont été un échec (sous la responsabilité du médecin injecteur). Ainsi, l'objectif de nos travaux est d'évaluer l'efficacité clinique et l'efficience (coût-efficacité) de la TB + TC par rapport au TC seul, dans les dysménorrhées sévères par deux méthodes différentes : Etude

en vie réelle versus Modélisation ; dans l'optique de vérifier l'impact, de la méthode d'analyse statistique et de la source de données sur la prise de décision institutionnelle/médico-économique (c'est-à-dire voir si la décision change selon la méthode d'analyse et les données disponibles). Sur le plan clinique, nos résultats montrent une amélioration significative du score de l'Echelle Visuelle Analogique (VAS) (p=0.0001) associé à la douleur pendant les menstrues, et une augmentation significative des scores de l'Indice de Fonction Sexuelle Féminine (FSFI), liés aux dyspareunies (p=0.001); aux douleurs hors menstrues (p=0.0008), aux rechutes de la douleur (p=0.0003) et une réduction significative de la consommation de soins ainsi qu'une satisfaction de 70% des patientes après l'injection de la TB. Ces résultats sont confirmés par les travaux de E. Bautrant et Marta Tarazona. Cette réduction de la consommation de soins peut être interprétée comme une réduction de la douleur et des économies substantielles pour le système de santé. Les résultats médico-économiques, montrent que le tarif d'un séjour en ambulatoire pour injection de la TB est supérieur au tarif de n'importe quels TC, en revanche les coûts totaux moyens des autres principaux postes de dépenses sont moins élevés dans le groupe TB + TC par rapport au TC seul, ce qui confirme la réduction de la consommation des soins et l'économie substantielle réalisée. Le critère de jugement retenu pour évaluer l'efficience dans cette étude est, le Ratio Coût Utilité Incrémental (RCUI). En effet, les RCUI de la TB + TC obtenus dans les études : en vie réelle et de modélisation sont estimés la première année respectivement à -981,98€ et -1651,5€/ Année de vie ajustée sur la qualité (QALY) gagné, c'est-à-dire qu'avec l'association TB +TC le gain d'un QALY supplémentaire coûterait -981,98€ ou -1651,5€ par rapport au cout du TC (soit une économie de 981,98€ ou 1651,5€) selon la méthode. Par ailleurs, le bénéfice net monétaire serait d'environ 12430,41€. Nous constatons que, quelle que soit la méthode d'analyse et la source de donnée utilisées, le TC seul est plus coûteux et moins efficace que la TB + TC pendant la première année. Nous pouvons donc conclure, que l'association de la TB + TC est la stratégie la plus efficiente et la plus bénéfique. Ainsi, en absence de traitement de référence, ce traitement innovant prometteur, permettrait d'améliorer la qualité de vie et la productivité des patientes et aussi orienter à partir des données d'efficacité la prise de décision de l'Agence National Sécurité et du Médicament (ANSM) relative à l'AMM, et de la Haute Autorité de la Santé (HAS) sur le remboursement et la fixation des prix de la TB à partir des preuves d'efficience

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

Les dysménorrhées sont l'ensemble des douleurs pelviennes précédant ou accompagnant les règles. C'est l'un des motifs de consultation les plus fréquents en gynécologie. Cette douleur revêt une dimension sociale et économique du fait du fort taux d'absentéisme à l'école et au travail qu'elle génère. Selon une étude française 55% des adolescentes se plaignent mensuellement de douleurs fortes et très fortes. Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement recommandé pour ces douleurs dysménorrhéiques sévères. Face à ces douleurs persistantes, dégradant la qualité de vie des patients, le Centre de Recherche en Santé de la Femme (CRSF), propose depuis 2018 des injections de Toxine Botulique (TB). Ainsi, l'objectif de nos travaux est d'évaluer l'efficacité clinique et l'efficience (coût-efficacité) de la TB + Traitement Conventionnel (TC) par rapport au TC seul, dans les dysménorrhées sévères par deux méthodes différentes : Etude en vie réelle versus Modélisation ; dans l'optique de vérifier l'impact, de la méthode d'analyse statistique et de la source de données sur la prise de décision institutionnelle.

Sur le plan clinique, nos résultats montrent une amélioration significative du score de l'Echelle Visuelle Analogique (VAS) (p=0.0001) associé à la douleur pendant les menstrues ; accompagnés sur le plan économique, par une réduction significative de la consommation de soins après injection de TB. Cette réduction de la consommation de soins peut être interprétée comme une réduction de la douleur et des économies substantielles pour le système de santé.

En outre, les résultats médico-économiques, montrent que le tarif d'un séjour en hospitalisation ambulatoire pour injection de la TB est supérieur au tarif de n'importe quels TC. En revanche, les coûts totaux moyens des autres principaux postes de dépenses sont moins élevés dans le groupe (TB + TC) par rapport au TC seul, ce qui confirme la réduction de la consommation globale de soins et l'économie substantielle réalisée.

En effet, le Ratio Coût Utilité Incrémental (RCUI) de la (TB + TC) obtenus dans les études : en vie réelle et de modélisation sont estimés la première année respectivement à -981,98€ et -1651,5€/ Année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) gagnée, c'est-à-dire qu'avec l'association (TB +TC) le gain d'un QALY supplémentaire coûterait -981,98€ ou -1651,5€ par rapport au cout du TC (soit une économie de 981,98€ ou 1651,5€) selon la méthode. Par ailleurs, le bénéfice net monétaire serait d'environ 12430,41€.

Nous constatons que, quelle que soit la méthode d'analyse et la source de données utilisées, le TC seul est plus coûteux et moins efficace que la (TB + TC). Nous pouvons donc conclure, que l'association de la (TB + TC) est la stratégie la plus efficiente et la plus bénéfique sur plan clinique. Ainsi, en l'absence de traitement de référence, ce traitement innovant prometteur, permettrait d'améliorer la qualité de vie et la productivité des patientes, mais aussi d'orienter la prise de décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) relative à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), et de l'avis de la Haute Autorité de la Santé (HAS) sur le remboursement et la fixation des prix de la TB.

Mots clés : Toxine botulique, Qualité de vie, efficacité, efficience, RCEI, essai clinique, modélisation, Douleurs chroniques, Dysménorrhée

Abstract

Dysmenorrhea is the set of pelvic pain preceding or accompanying periods. This is one of the most frequent reasons for consultation in gynecology. According to a French study, 55% of adolescent girls complain of severe and very severe pain every month. However, at present, there is no recommended treatment for this severe dysmenorrheic pain. Faced with this persistent pain, degrading the quality of life of patients, the Women's Health Research Center (CRSF) has been offering compassionate uterine Botulinum Toxin (TB) injections since 2018. Thus, the objective of our work is to evaluate the clinical effectiveness and efficiency (cost-effectiveness) of TB + TC compared to TC alone, in severe dysmenorrhea by two different methods: Real-life study versus Modélisation; with the aim of verifying the impact of the statistical analysis method and the data source on institutional.

Clinically, our results show a significant improvement in the Visual Analog Scale (VAS) score (p=0.0001) associated with pain during menstruation, and a significant reduction in healthcare consumption. This reduction in healthcare consumption can be interpreted as a reduction in pain and substantial savings for the health system.

The medico-economic results show that the price of an outpatient stay for TB injection is higher than the price of any TC, however the average total costs of the other main expenditure items are lower in the group TB + TC compared to TC alone, which confirms the reduction in healthcare consumption and the substantial savings made.

Indeed, the Incremental Cost Utility Ratio of TB + TC obtained in the studies: in real life and in modeling are estimated in the first year respectively at -981.98€ and -1651.5€/ Quality-adjusted life year (QALY) gained, that is to say that with the TB + TC association the gain of an additional QALY would cost -€981.98 or -€1651.5 compared to the cost of TC (i.e. a saving of 981. 98€ or 1651.5€) depending on the method. Furthermore, the net monetary profit would be approximately €12,430.41.

We find that, regardless of the analysis method and data source used, TC alone is more expensive and less effective than TB + TC during the first year. We can therefore conclude that the combination of TB + TC is the most efficient and beneficial strategy. Thus, in the absence of a reference treatment, this promising innovative treatment would make it possible to improve the quality of life and productivity of patients and also guide the decision-making of the National Safety and Medicines Agency based on effectiveness data (ANSM) relating to the AMM, and the High Authority of Health (HAS) on the reimbursement and setting of prices for TB based on evidence of efficiency.

Keywords: Botulinum toxin, Quality of life, Effectiveness, Efficiency, Incremental cost-effectiveness ratio, Modelling, Markov, Chronic pelvic pain, Dysmenorrhoea