

Quel instrument faut-il choisir pour présenter les résultats d'une évaluation médico-économique d'un médicament ou d'un produit de santé ?

Mesurer la santé gagnée d'un traitement innovant

Choosing an instrument to present the results of the economic assessment of innovation?

Measuring Health benefit of an innovative treatment

ROBERT LAUNOIS¹, PhD et ANASTASIIA KABESHOVA¹, PhD

¹ Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé, Paris, France

Correspondance : Robert Launois, ReesFrance SAS,
28, rue d'Assas, 75006 Paris – France

Email: launois.reesfrance@wanadoo.fr, Site web : www.rees-france.com

RÉSUMÉ

Mesurer la santé gagnée d'un traitement innovant nécessite quelques indications et précautions. Le guide de l'utilisateur que prépare actuellement la HAS en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation ex ante, recommande de présenter les résultats en termes de courbes d'acceptabilité lorsqu'il n'existe qu'un seul comparateur, en termes de santé gagnée et de frontière d'acceptabilité lorsqu'il en existe plusieurs. Lorsque les évaluations médico-économiques sont conduites en exploitant des données individuelles dans le cadre d'un modèle stochastique, l'incertitude liée à la variabilité interindividuelle et aux fluctuations d'échantillonnage des mesures sont quantifiées à l'aide des intervalles de confiance. Parmi la panoplie d'outils disponibles pour calculer l'intervalle de confiance du ratio coût résultat, le théorème de Fieller et les méthodes non paramétriques de ré-échantillonnage sont les approches à privilégier compte tenu de la précision de leurs estimations. L'économiste ne peut cependant pas ignorer les pro-

blèmes que pose l'évaluation du ratio coût-efficacité lorsque les répliques du bootstrap sont dispersés dans les quatre quadrants du plan coût efficacité. Les problèmes demeurent lorsque l'incertitude par ignorance est explorée dans le cadre d'un modèle d'analyse de décision. Une démarche bayésienne permet d'associer à chaque paramètre du modèle des distributions de probabilités à partir desquels de multiples tirages pourront être effectués. Dans les deux approches stochastique et décisionnelle, la dérivation de la courbe d'acceptabilité des ratios coût efficacité et l'analyse des gains nets de santé, monétarisés et non monétarisés, permettent de surmonter les difficultés inhérentes au calcul de l'intervalle de confiance d'un ratio. L'objectif de cet article est de procéder à une description de ces outils.

Mots-clés : Traitements innovants, santé gagnée, bénéfice de santé net, analyse de Monte-Carlo, courbe d'acceptabilité, frontière d'acceptabilité des meilleurs traitements.

ABSTRACT

Measuring the Health benefits of an innovative treatment requires the strict indications and precautions. The user's guide for the technical report of an ex-ante evaluation that is currently developing by HAS recommends presenting the results with the cost-effectiveness acceptability curve for one comparator and with the health benefits and the cost-effectiveness acceptability frontier in the case of multiple treatment alternatives. When the health economic evaluations are conducted using individual patient data in the context of a stochastic model, the uncertainty related to sampling fluctuations and variability of the measurement can be quantified by confidence intervals. The theorem of Fieller and the nonparametric methods of resampling are preferred tools to calculate the confidence interval of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). However, a decision maker cannot ignore the problems of cost-effectiveness evaluation when the bootstrap simulations are scattered in all four quadrants of the cost-effectiveness plane. The questions remain when uncertainty is explored in the context of a decision analysis model. A Bayesian approach allows associating of each parameter of the model to the specific probability distribution and providing numerous simulations. In both, stochastic and decision approaches, the cost-effectiveness acceptability curve and the net health or monetary benefits can overcome the difficulties of calculating the confidence interval of ICER. The objective of this article is to conduct an explicit description of these tools.

Keywords: Innovations, Monte-Carlo analysis, acceptability curve, net health benefit, acceptability frontier.

INTRODUCTION

Si les essais cliniques randomisés permettent d'estimer la quantité d'effet produite par un traitement au regard d'un autre, il est fondamental de replacer les résultats obtenus par un traitement innovant par rapport à l'ensemble des traitements existants dans l'indication. C'est de cette confrontation élargie qu'il sera possible de conclure à l'existence ou non d'un véritable progrès thérapeutique. Instruments incontournables de la connaissance scientifique, les essais randomisés ne peuvent à eux seuls éclairer la décision publique et ne sauraient être le vecteur de l'évaluation des technologies de santé [1]. Aujourd'hui, des techniques spécialisées, de plus en plus précises et sophistiquées permettent de confronter l'ensemble des options thérapeutiques disponibles dans une indication dans le cadre de modèles d'analyse de décision

Un modèle d'analyse de décision est un outil qui combine toutes les informations actuellement disponibles afin d'aider les décideurs à formuler leur choix [2]. La dynamique des interactions entre cliniciens et patients y est mise en situation dans des contextes institutionnels variés. La réalité des comportements de prescription et d'observance et la diversité des modes de prise en charge sont intégrées dans l'analyse. Ce qui produit de nouvelles données qui enrichissent les résultats des essais randomisés et qui permettent de tester en laboratoire des actions de santé sans risque politique et pour un coût restreint [3-7].

Le modèle simule l'évolutivité des états de santé des patients au fil du temps avec et sans traitement, permet d'estimer les coûts et l'efficacité de l'ensemble des options thérapeutiques disponibles et organise leurs confrontations. Loin d'être une « boîte noire », le modèle est un « outil de facilitation » qui permet de décrire une situation complexe dans des termes compréhensibles et mesurables. « Pour un observateur B, un objet A* est un modèle d'un objet A, dans la mesure où B peut

utiliser A* pour répondre à des questions qui l'intéressent au sujet de A » [8]. Pour que les équations mathématiques du modèle puissent être comprises par l'ordinateur, il faut les traduire en algorithmes numériques, les seules formulations qu'un ordinateur soit capable de traiter. Les résultats des calculs sont stockés dans une base de données numériques. Les statistiques sont accumulées durant la période des itérations pour évaluer les grandeurs d'intérêt à la fin de l'exécution du programme.

De multiples types de modélisation sont envisageables. Le plus souvent les modèles utilisés prennent la forme des modèles de cohorte tels que les arbres de décision ou les modèles de Markov agrégés. La faiblesse majeure des modèles de Markov agrégés est liée au fait que ce sont des modèles sans mémoire intégrée. En d'autres termes, les antécédents de l'individu ne sont pas pris en compte d'un cycle à l'autre, et à fortiori au cours des cycles suivants. De surcroît la diversité des terrains individuels et la variabilité des paramètres cliniques d'un patient à l'autre ne sont pas appréhendées. Contrairement aux modèles de Markov agrégés, les modèles de micro-simulations de Markov, qui simulent le devenir des patients en les lançant un par un dans une arborescence multi états, permettent d'incorporer l'historique de chaque individu dans le modèle. Les événements qui se sont déjà produits pour un individu particulier sont mémorisés et les probabilités de transition sont modulées en fonction de ses antécédents et de ses caractéristiques sociodémographiques. En revanche, à aucun moment les réactions du modèle à un quelconque changement de la valeur de ses paramètres ne sont explorées.

Lorsque l'approche est « individus centrés » c'est la distribution des paramètres T dans l'échantillon qui définit les variables d'intérêt puisque les statistiques empiriques sont là pour résumer l'information globale contenue dans l'échantillon et servir d'estimateurs des paramètres liés à la population. Lorsque l'approche est conduite à l'échelle d'une population, c'est

la distribution de l'espérance des paramètres cliniques qui est la variable d'intérêt [E[T] puisque c'est elle qui définit la valeur centrale de la distribution de probabilité qui caractérise l'incertitude dans la population.

Cette distinction entre variabilité interindividuelle et incertitude est riche d'enseignements quant au choix des modèles à mettre en œuvre puisqu'elle permet de distinguer deux types de simulations : les simulations sur paramètres aléatoires (simulations des devenirs individuels dites du premier ordre) et les simulations sur paramètres incertains (simulation de l'évolutivité moyenne d'un groupe de patients qualifiée de simulations de second ordre). Les simulations du premier ordre se bornent à enregistrer les fluctuations d'échantillonnage, elles ne traitent pas de l'incertitude entendue au sens propre du terme, caractérisée par une distribution à priori de valeurs possibles et conçue non pas comme un aléa naturel, mais comme une ignorance qui peut être levée par la collecte de nouvelles données. Ce que font les simulations du second ordre dans le cadre d'une démarche typiquement bayésienne.

Alors que l'école classique fonde le jugement sur une succession d'échantillons virtuels dont la loi statistique est conditionnelle à des paramètres fixes, mais inconnus, l'école bayésienne considère que les paramètres sont des variables aléatoires. Il y a donc un sens à considérer leur distribution probabiliste et à les revoir à la lumière des nouvelles informations [9-10]. Les résultats obtenus tant en matière d'efficacité que de coût, au décours de la simulation, sont le fruit d'expériences répétées sur une paille virtuelle qui mobilisent des valeurs différentes pour l'ensemble des paramètres utilisés. Cette propriété ouvre des possibilités supplémentaires en termes de modélisation. Il devient possible de spécifier des distributions *a priori* pour chaque paramètre, fondées sur des connaissances antérieures et de mettre à jour les *hyper-paramètres* en exploitant les propriétés de lois *conjuguées*

ou en définissant directement les paramètres des lois *a posteriori* par la mise en œuvre de la *méthode des moments*.

Bien que la validation absolue des modèles soit impossible, leur structure et la précision de leurs résultats doivent être évaluées afin d'assurer la crédibilité de leurs conclusions. Le ratio coût résultat (RDCR) a été pendant longtemps le principal critère de jugement utilisé par les économistes, mais les valeurs qu'il prend ne sont pas toujours dépourvues d'ambiguïté [11].

Par exemple, le rapport de deux différences négatives est mathématiquement égal au rapport de deux différences positives, mais les interprétations qui doivent en être données et les règles de décision qui y sont associées sont radicalement différentes puisqu'ils se situent dans deux quadrants distincts du plan coût résultat. Lorsqu'il s'agit du quadrant nord-est (NE) tous les points qui se trouvent sous la droite représentant un niveau donné de l'effort financier socialement acceptable (EFSA), symbolisent des situations pour lesquels la société est prête à faire l'investissement nécessaire pour obtenir le résultat escompté ($RDCR \leq EFSA$). Tous les points qui se trouvent au-dessous cette même droite dans le quadrant sud-ouest (SO) sont considérés comme efficaces puisqu'ils correspondent à une économie nette par années de vie perdues qu'il pourrait être souhaitable de maximiser dans certains cas. Les indemnités versées sous forme de coûts économisés pour compenser une perte d'efficacité, sont alors supérieures au minimum des dommages et intérêts exigibles qui sont représentés sur la même droite de disposition à payer ($RDCR \geq EFSA$), dès lors que l'on suppose que les consentements à payer et à recevoir sont égaux [12]. Une hypothèse forte qui peut être contestée. En principe, le consentement à payer devrait être supérieur au consentement à recevoir pour la simple raison que la valeur subjective d'une perte est plus élevée que celle d'un gain.

De même, un rapport négatif peut signifier que le nouveau traitement « domine » (faiblement ou fortement) les formes anciennes de prise en charge lorsqu'il est plus efficace et moins cher, ou que ce soit l'inverse : que les traitements anciens soient supérieurs au nouveau traitement lorsque celui-ci se révèle être plus cher et moins efficace. Sans oublier, qu'il convient de toujours veiller à ce que les options dominées soient éliminées, faute de quoi les conclusions tirées de l'examen du ratio seraient complètement erronées [13].

Il existe également une probabilité non négligeable que le dénominateur du ratio tende vers zéro auquel cas le rapport tendrait vers l'infini et sa variance ne pourrait plus être calculée en utilisant la méthode des moments. A supposer qu'une différence significative existe, et que les distributions de coûts et d'efficacité convergent vers une loi normale de par le théorème central limite, il serait incorrect de conclure que cela puisse être le cas de leur ratio.

De nouvelles métriques, telles que les courbes d'acceptabilité des ratios coût résultat ou la frontière d'acceptabilité des meilleurs traitements dans le cas d'options thérapeutiques multiples ont été proposées pour pallier ces difficultés [9, 14-16]. Le guide de l'utilisateur que prépare actuellement la HAS en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique recommande de présenter les résultats estimés en termes de courbes d'acceptabilité lorsqu'il n'existe qu'un seul comparateur, en termes de santé gagnée et de frontière d'acceptabilité lorsqu'il en existe plusieurs [17]. La description de ces outils est l'objet de ce tutoriel.

COURBE D'ACCEPTABILITÉ DES RAPPORTS COÛT-RÉSULTAT [CAC_{CR}]

Le rapport différentiel coût-résultat est le critère d'intérêt dans toute analyse confrontant

différents traitements soit en termes d'efficacité clinique soit en termes de qualité de vie. Le choix d'un traitement par rapport à un autre est conditionné par trois inconnues : le différentiel de résultats (ΔR), le différentiel de coûts (ΔC) et la valeur de l'effort financier socialement acceptable (EFSA). Les valeurs des deux premiers paramètres dépendent du modèle élaboré et de sa fiabilité. L'effort jugé socialement acceptable par la société peut être considéré comme une donnée exogène, sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer. Pour représenter l'incertitude [18] liée à l'estimation de ce rapport, une courbe [9] retrace les proportions variables des rapports différentiels coût-résultat d'un traitement donné par rapport à un traitement de référence, qui sont jugés efficaces au décours d'une simulation numérique, pour différents niveaux de l'effort social consenti (Figure 1, Figure 2).

Cette courbe est communément désignée sous le nom de Courbe d'Acceptabilité des rapports Coût Résultat [CAC_{CR}] pour les différents niveaux d'efforts financiers que les représentants de la collectivité (en l'occurrence les membres du comité économique des produits de santé : CEPS) sont amenés à considérer comme soutenables. Elle pourrait être désignée de façon plus informelle, sous le nom de « courbe des proportions de cas gagnants ». Le terme d'acceptabilité doit être entendu non pas en référence à la décision qui devrait être prise par les autorités chargées du remboursement ou de la fixation du prix, mais par rapport à l'appareil analytique mis à leur disposition pour éclairer la décision sans la gouverner.

Par exemple, sur la Figure 1 les résultats des simulations Monte-Carlo par chaîne de Markov pour deux traitements alternatifs sont présentés simultanément dans le diagramme de dispersion en termes de différences de coût et de différences d'efficacité. Ces derniers étant mesurés en années de vie gagnées ajustées sur la qualité (AVAQ).

Figure 1. Résultats différentiels des simulations Monte-Carlo de deux traitements en termes de différences de coût et de différences d'efficacité mesurée en AVAQS avec les trois seuils de l'effort financier socialement acceptable. Programmation Rees-France sous VBA.

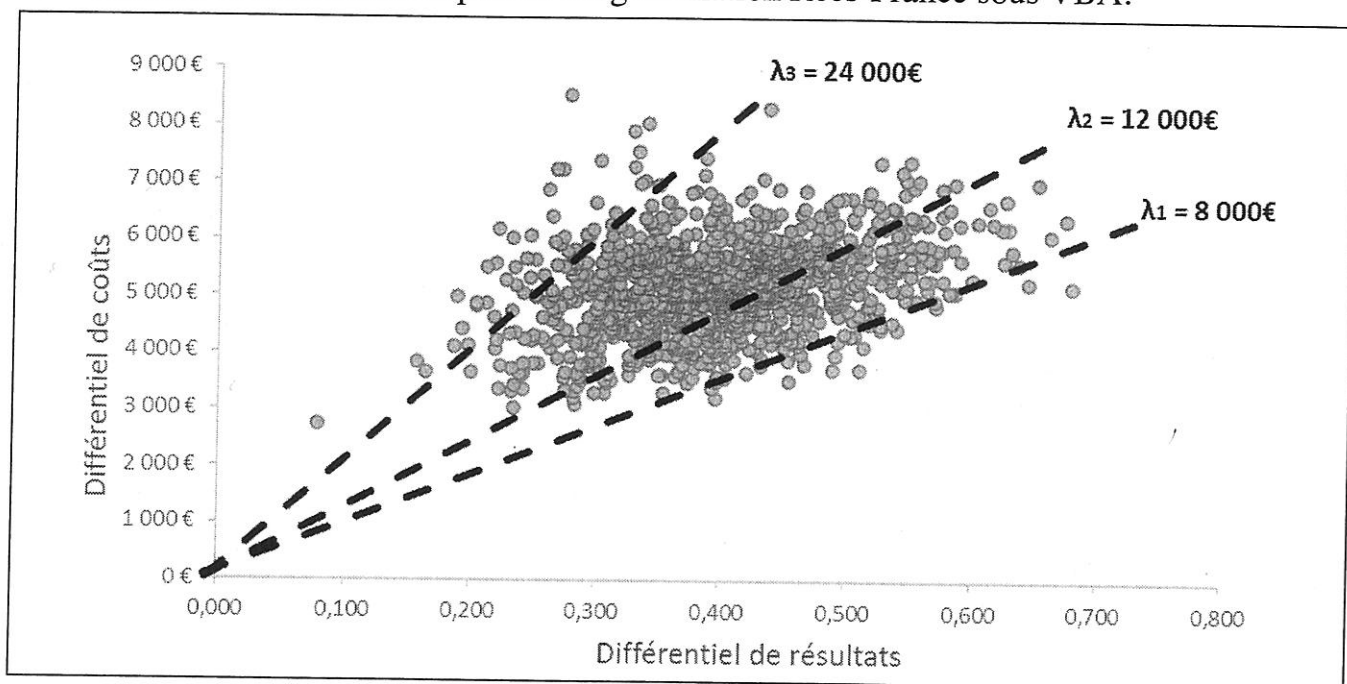
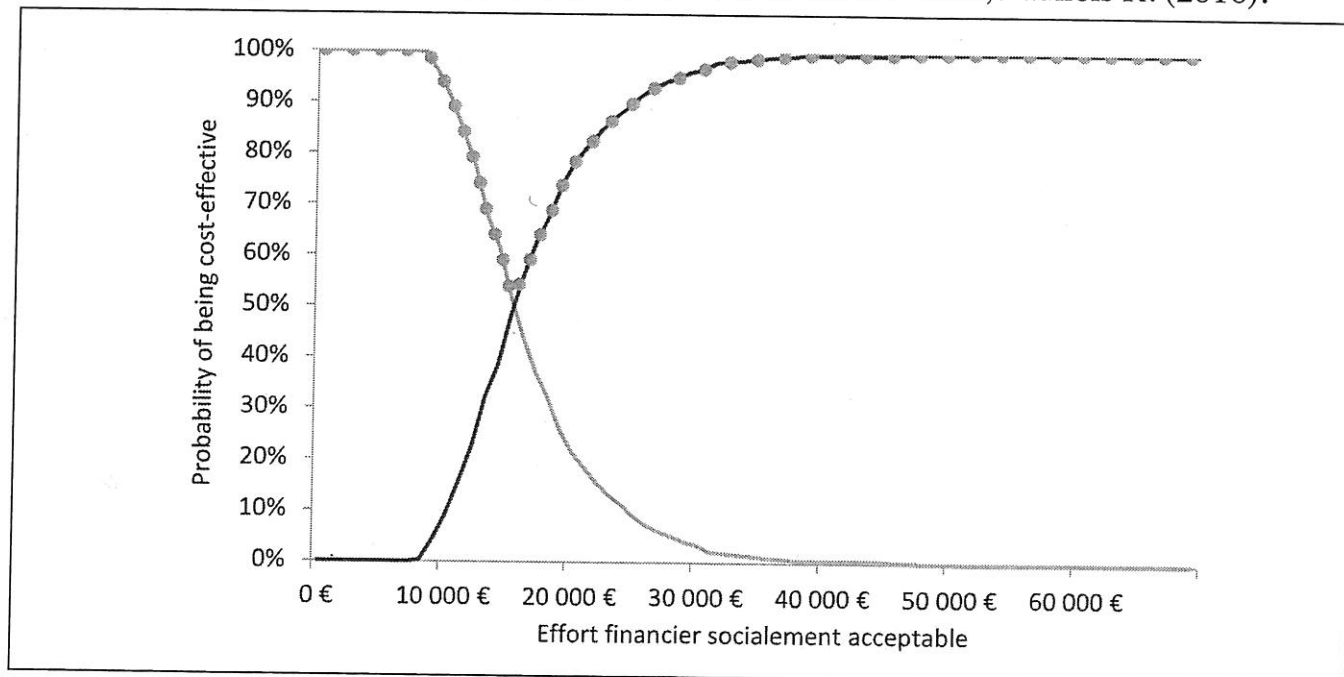


Figure 2. Deux courbes d'acceptabilité et frontière d'acceptabilité pour les deux interventions alternatives. Programmation Rees-France sous VBA. Kabeshova A., Launois R. (2016).



Pour les résultats de chaque simulation, il faut déterminer si le point se trouve au-dessus ou en dessous de la droite qui symbolise un niveau d'effort financier envisageable (Figure 1). Les points situés en dessous des droites sont déclarés possibles et acceptables, ceux situés

au-dessus correspondent à des situations insoutenables et inacceptables pour le niveau l'effort financier correspondant. Un décompte visuel du nombre de ces points est difficile, mais cela devient carrément impossible dès que le nombre des options thérapeutiques en

présence est supérieur à deux. La construction des courbes d'acceptabilité permet de tourner cette difficulté. Pour chaque valeur de l'EFSA, le nombre des points situés en dessous de la « droite d'acceptabilité » λ est divisé par le nombre total des simulations, ce qui donne la probabilité que le traitement innovant soit efficient (Tableau 1). Cette probabilité représente un point de la courbe d'acceptabilité pour le niveau d'EFSA (Figure 2). Pour obtenir toute la courbe, il faut répéter ces opérations pour les différentes valeurs $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ de l'effort acceptable en faisant tourner la droite d'acceptabilité dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Pour les décisions concernant seulement deux traitements, la courbe des rapports différentiels coût résultat socialement acceptables (CAC_{CR}) est tracée en général que pour le nouveau traitement. Cependant, la courbe CAC_{CR} de l'alternative thérapeutique à laquelle il a été comparé peut-être présentée. Puisque les traitements sont mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, la courbe d'acceptabilité

des résultats du comparateur est de forme et de localisation opposée. Les deux courbes se croisent lorsque les probabilités d'efficacité sont égales (Figure 2). Ce cas de figure classique n'est valable que lorsque tous les points de la simulation sont situés dans le quadrant nord-est (NE) du plan coût résultat. Mais cela n'est qu'un des tracés possibles de la CAC_{CR} qui peut prendre de multiples autres formes lorsque les répliques de la simulation sont dispersés dans tous les quadrants. Les confusions qui existent en ce domaine rendent bien souvent l'interprétation des résultats obtenus incompréhensible.

La CAC_{CR} permet de cerner l'incertitude qui caractérise l'état actuel des connaissances et d'identifier les paramètres sur lesquels il conviendrait de la réduire par des études appropriées, mais cette mesure ne fournit pas un indicateur de gestion clair au regard duquel la décision pourrait être prise. Au niveau décisionnel, c'est la valeur des gains nets de santé qui est le véritable critère de résultat au regard duquel les choix pourront et devront être effectués.

Tableau 1. Résultats de la simulation numérique et calcul de la probabilité d'efficacité du traitement innovant.

Simulations	RDCR	Probabilité que l'innovation soit efficiente*		
		$\lambda_1 = 8\ 000\ €$	$\lambda_1 = 12\ 000\ €$	$\lambda_1 = 24\ 000\ €$
1'	10 445 €	0	1	1
2	14 833 €	0	0	1
3	25 532 €	0	0	0
...	...			
474	7 913 €	1	1	1
...	...			
999	12 071 €	0	0	1
1000	14 491 €	0	0	1
Moyenne	12 718 €	0,004	0,376	0,985

1 = oui, 0 = non. Programmation Rees-France sous VBA.

ÉLÉMENTS DE LANGAGE ET TENTATIVE DE STANDARDISATION DES DÉFINITIONS

L'évaluation du bénéfice de santé net (BSN), mesuré en valeur relative ou en valeur absolue, et sa valorisation en termes de bénéfice monétaire net (BMN) appréhendée dans les mêmes dimensions sont au cœur des préoccupations des autorités responsables de la santé en France.

La simplicité apparente du vocabulaire dissimule de profondes mutations conceptuelles :

- 1) Le bénéfice auquel il est fait référence ne mesure pas simplement l'effet du traitement sur l'évolution du cours de la maladie d'un malade particulier. Le Bénéfice de santé net (BSN) mesuré en valeur absolue, permet d'estimer l'état de santé de la population à un moment donné du temps. Le Bénéfice de santé incrémental net (BSiN) mesure l'évolution de l'état de santé de cette population par rapport à une situation de référence à la suite de la mise en œuvre d'un traitement. Dans les deux cas, sont pris en compte à la fois les bienfaits du traitement pour celui qui en bénéficie et l'effet d'éviction qu'il provoque pour le reste de la population.
- 2) Quel que soit le mode de calcul du bénéfice monétaire, qu'il soit calculé de façon incrémentale (BMiN) ou en valeur absolue (BMN) il correspond à la valorisation du BSN à l'aide d'une unité monétaire. Il y a là, une rupture par rapport à la démarche médicale classique. L'attribution d'une valeur économique aux résultats d'un soin est toujours choquante puisqu'apparemment froidement rationnelle. C'est pourquoi plutôt que de parler de valeur d'évitement d'un décès ou d'un effet indésirable, nous parlerons de valeur de l'amélioration du service médical rendu net, et en termes absolus, de la valeur du service médical rendu.
- 3) Le bénéfice incrémental de santé net ou le bénéfice monétaire incrémental net ne recouvrent que le cas particulier des calculs faits par paire. Le cas général correspond à des situations où il existe non pas deux, mais plus de deux options thérapeutiques. Cette fois c'est la démarche économique classique qui est battue en brèche puisque le raisonnement est alors conduit en termes de valeurs absolues soit en (BSN) soit en (BMN) alors que par tradition, l'économiste est habitué à raisonner sur des grandeurs marginales.
- 4) Désormais nous ne parlerons plus de bénéfice de santé incrémental net (BSiN) mais d'amélioration du service médical rendu net ($ASMR_N$) ; et nous remplacerons l'expression bénéfice monétaire incrémental net (BMiN) par celle de valeur de l'amélioration du service médical rendu net ($vASMR_N$).

AMÉLIORER L'ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL DE LA POPULATION ET EN ESTIMER LA VALEUR

Lorsqu'il n'existe que deux traitements, le raisonnement peut être conduit en calculant les différences qui existent entre les deux bras de l'étude en termes d'amélioration du service médical rendu net ($ASMR_N$) et de valeur de l'amélioration du service médical rendu net ($vASMR_N$). Le contenu de la première appellation va bien au-delà de la définition traditionnelle de l'ASMR. Toute la différence entre les deux approches tient dans le qualificatif NET. En plaçant l'analyse dans une perspective populationnelle, ce terme réintroduit la notion de coût d'opportunité et permet de poser la question : la valeur de la santé gagnée excède-t-elle celle de la santé perdue. Une question que le ratio coût résultat n'abordait jamais frontalement. Ce faisant, la terminologie proposée recoupe les dénominations internationales précédemment évoquées, de bénéfice de

santé additionnel net attendu par la collectivité et de valorisation de la valeur ajoutée correspondante mais elle reste simple et s'accorde harmonieusement avec les éléments de langage et les traditions du monde médical français.

— **Amélioration du Service Médical Rendu Net.** [ASMR_N] d'un traitement par rapport à un autre est égale aux gains en santé que rapporte l'innovation (ΔE) moins les préjudices de santé qu'elle crée par rapport à son comparateur ($\Delta C/\lambda$), en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires :

$$\text{ASMR}_N = \Delta E - \Delta C/\lambda$$

Toute évaluation économique, quel que soit son champ d'application, se propose de déterminer l'utilité sociale du résultat obtenu en déterminant sa valeur socio-économique, sous la forme d'une valeur exprimée en unités monétaires. Dans le domaine de la santé, l'efficacité clinique sera donc valorisée en termes de bénéfice monétaire différentiel net à l'aide des valeurs susceptibles d'être retenues pour estimer l'utilité sociale d'une unité de résultat.

— **La Valeur de l'Amélioration du Service Médical Rendu Net** [$v\text{ASMR}_N$] est égal au *surcroît* d'efficacité (ΔE), de l'innovation par rapport au traitement conventionnel optimisé, valorisé en fonction de l'effort financier socialement acceptable (λ) déduction faite des dépenses *additionnelles* qu'il faut engager pour l'obtenir (ΔC) :

$$v\text{ASMR}_N = \lambda * \Delta E - \Delta C$$

La valorisation de L'ASMR nette permet d'estimer la contribution de l'innovation au financement du système et d'appréhender derrière le voile monétaire, si elle crée plus de valeur qu'elle n'en détruit. Autrement dit, elle permet de passer d'une métrique de résultat à une métrique de moyens.

Lorsque la $v\text{ASMR}_N$ est utilisée comme un indicateur, la règle de décision est très simple : quand deux interventions mutuellement exclu-

sives sont comparées, dans le cadre de chacune des 1000 itérations, l'intervention i sera préférée à l'intervention j , pour une valeur donnée de l'effort financier socialement acceptable λ , si et seulement si l'amélioration du service médical rendu de i par rapport à j est strictement positive :

$$v\text{ASMR}_{N\lambda}^i > 0.$$

La probabilité que le traitement soit bénéfique est égale à la proportion des

$$v\text{ASMR}_{N\lambda}^i$$

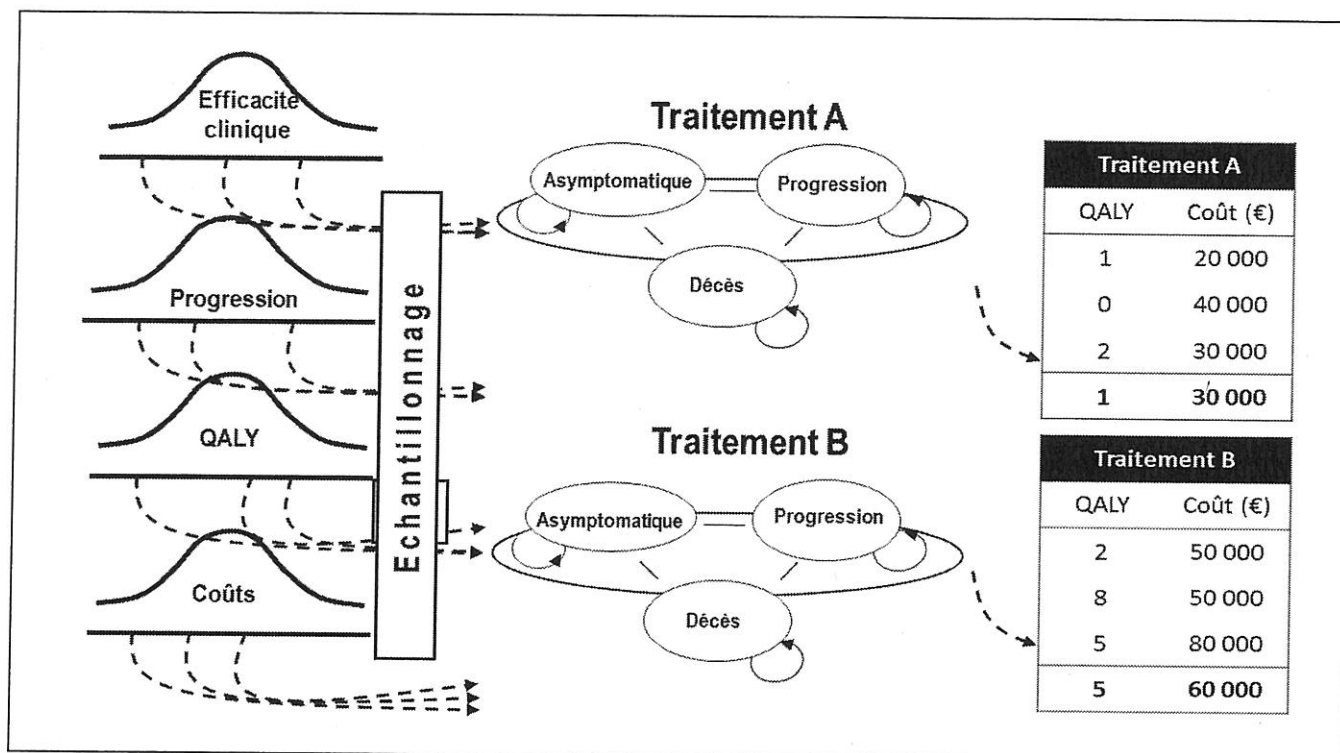
qui se révèle positive dans l'ensemble des simulations, pour une valeur donnée de l'EFSA :

$$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I(v\text{ASMR}_{N\lambda}^i) > 0; I = 1 \text{ ou } 0$$

Une décision sera bonne pour la santé publique, si le *bilan net* des avantages et des inconvénients supplémentaires qui en découlent, en termes d'ASMR_N monétarisée, est strictement supérieure à zéro par rapport à celle qui aurait été observée si la décision de substituer le traitement innovant au traitement standard n'avait pas été prise.

Illustrons ce principe dans le cadre d'un modèle de Markov simplifié décrivant et comparant l'évolution des malades après qu'ils aient bénéficié respectivement du traitement A et du traitement B (Figure 3). A chaque paramètre clinique, on associe non pas une probabilité moyenne de survenue, mais une distribution de probabilité qui décrit leur fréquence d'apparition anticipée. Pour une famille arrêtée de courbes, on caractérise la valeur de ses paramètres théoriques qui simule le mieux la réalité observée. Une fois caractérisée la loi de distribution, on tire au sort la réalisation de chaque variable et on y associe les conséquences dommageables ou bénéfiques qui en découlent en termes d'années de vie ajustée sur la qualité (L'ASMR est donc quantifiée à

Figure 3. Simulation dans le cadre d'un modèle de Markov simplifié décrivant et comparant l'évolution des malades. figure empruntée à Drummond M *et al.* « Methods for the economic evaluation of health care programmes, 4th Edition, p. 399 » [19]. Exemple numérique Rees-France.



l'aide d'une grandeur cardinale en AVAQ c.a.d en Qaly's) et en termes de coût. Après 3 tirages successifs, nous admettrons que la moyenne des sorties du modèle approche leur espérance avec une espérance d'efficacité et de coût atteignant respectivement une AVAQ et 30 000 € pour le traitement A et cinq AVAQ's et 60 000 € pour le traitement B (Figure 3).

Pour un effort socialement acceptable de 24 000 € par AVAQ gagné, l'avantage pour la santé publique est avéré au vu de ces résultats, lorsqu'il est mesuré :

- En termes d'Amélioration du Service Médical Rendu Net ($vASMR_N$) :

$$ASMR_N = 4 - \frac{30\,000\text{€}}{24\,000\text{€}} = 4 - 1,25 = 2,75 \text{ AVAQs gagnés}$$

- En termes de Valeur de l'Amélioration du Service Médical Rendu Net ($vASMR_N$) :

$$vASMR_N = 4 * 24\,000\text{€} - 30\,000\text{€} = 66\,000\text{€}, \text{ ce qui correspond à } 2,75 \text{ AVAQs gagnés}$$

Quelle que soit la formulation retenue, le service rendu à la population est clairement démontré puisque les bilans socio-économiques nets sont positifs dans les deux cas.

MAXIMISER LE NIVEAU DE SANTÉ GÉNÉRAL DE LA POPULATION ET ESTIMER SA VALEUR EN TERMES MONÉTAIRES

Lorsque les options thérapeutiques sont multiples, l'évaluation de la contribution respective des différents traitements au niveau de santé de la population peut être définie en termes de service médical rendu net, mesuré

cette fois en *valeur absolue* et non plus en valeur relative [20-23]. Quand de multiples possibilités de traitement existent, il n'est plus nécessaire de calculer leur différence par rapport à la dernière stratégie non dominée, puisque les bénéfices nets associés à chacune des options peuvent être calculés et comparés directement pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable. La différence entre les niveaux absolu du service médical respectivement rendu par deux traitements est égale à l'amélioration du service médical rendu de l'un par rapport à l'autre [20-23].

Soit λ l'effort financier que la société accepte de déployer en faveur de l'innovation. Le produit $\lambda * E$ traduit l'efficacité clinique en valeur monétaire et C mesure le coût de la mise en œuvre de l'innovation.

— **Le Service Médical Rendu net** [SMR_N], est égal aux gains en santé que rapporte l'innovation à la population (E) moins les pertes de santé qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires : $SMR_N = E - C/\lambda$.

Par exemple, si $E = 10$, $C = 120\ 000$ € et $\lambda = 20\ 000$ € ; alors le coût d'opportunité en termes de santé des sommes qui ont été mobilisées au profit de l'innovation s'élève à 6 AVA-Q's perdus ($120\ 000 / 20\ 000$). Certes la bonne santé des uns fait la mauvaise santé des autres, mais au total le solde net de l'intervention est positif, puisque le bénéfice de santé net pour la population rejointe se chiffre à 4 AVA-Q's ($SMR_N = 10 - 6$).

Une formulation qui permet de vérifier si l'état de santé de la population associé à l'innovation est supérieur au risque qu'elle puisse contribuer à le dégrader. Un calcul du service médical rendu à la collectivité en quelque sorte, puisqu'explicitement minoré du risque d'éviction qu'il comporte pour la santé de la population en accaparant des ressources au profit de l'innovation au détriment de la satisfaction d'autres objectifs de santé.

Les SMR nets des différents traitements sont amenés à être comparés les uns avec les autres, afin d'identifier ceux d'entre eux qui sont le plus à même de contribuer à l'état de santé général de la population, compte tenu de l'effort financier que les autorités sont prêtes à soutenir.

— **La Valeur du Service Médical Rendu net** [$vSMR_N$] mesure la contre-valeur monétaire de l'efficacité clinique (E) de l'innovation, valorisée sur la base d'un niveau donné de l'effort financier socialement acceptable (λ) déduction faite des dépenses qu'il faut engager pour l'obtenir (C) : $vSMR_N = \lambda * E - C$.

La valorisation du bénéfice net de santé permet d'estimer la contribution de l'innovation au financement du système et d'appréhender derrière le voile monétaire, si elle crée plus de valeur qu'elle n'en détruit. Autrement dit, elle permet de passer d'une métrique de résultat à une métrique de moyens.

Cette présentation est le miroir de la précédente et donne strictement le même résultat. Si $E = 10$, $\lambda = 20\ 000$, $C = 120\ 000$, alors $vSMR_N = 20\ 000 * 10 - 120\ 000 = 80\ 000$. Le bilan net du service rendu à la collectivité par l'intervention s'élève à 4 AVA-Q's après avoir divisé la différence obtenue précédemment par la valeur de λ .

Les deux formulations calculent un service médical rendu qui tient compte des sacrifices de santé qu'impose inévitablement l'innovation lorsqu'elle se fait au détriment des d'autres médicaments qui pourraient être prescrits dans d'autres indications ou lorsqu'elle introduit des rigidités dans d'autres compartiments du système de soins en réduisant par exemple les possibilités de revalorisation des groupes homogènes de séjour à l'hôpital ou en compromettant les chances de pouvoir financer la modernisation de la médecine ambulatoire. Des réalités que les analystes ont l'habitude de rassembler sous le terme générique de « coût d'opportunité ». Le coût de la santé reflète en définitive, dans un système contraint, la valeur

de la santé qui n'a pas pu être redonnée à ceux dont les besoins n'étaient pas couverts. C'est la valeur de ce qu'il n'a pas été possible de faire en faisant ce qui a été fait.

Pour estimer ces indicateurs de résultats, 1000 échantillons sont construits *par itération* en effectuant une simulation de Monte-Carlo d'ordre deux sous VBA à partir des distributions de probabilité des différents paramètres du modèle. Nous obtenons ainsi 1000 valeurs d'efficacité et de coût dont la moyenne peut être calculée sur l'ensemble des tirages. Lorsqu'un traitement s'avère plus rentable qu'un autre en termes de $vSMR_N$, la valeur 1 lui est affectée, dans le cas contraire c'est la valeur 0 qui lui est attribuée (Tableau 2).

Le nombre total d'itérations qui maximisent la valeur de la santé gagnée nette (\overline{vSMR}_N) de chaque alternative thérapeutique est dénombré puis il est rapporté au nombre total des simulations. La simple lecture des probabilités correspondantes indique si le gain net en santé estimé en valeur (\overline{vSMR}_N) associé à un traitement i est supérieur ou non, en moyenne, à celui des autres traitements pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable (Tableau 2). Le surlignage indique qu'il s'agit d'un gain de santé moyen estimé en valeur sur les sujets des différents groupes de patients traités après que l'ensemble des itérations ait été effectué¹.

Un traitement sera dit « optimal » pour un niveau d'effort financier socialement acceptable donné, si la valeur moyenne des gains en

santé nets dont il fait bénéficier la population (\overline{vSMR}_i) est supérieure à celle de ses comparateurs (\overline{vSMR}_j). C'est alors, le seul traitement qui comparé aux autres alternatives thérapeutiques dégage par rapport à chacune d'entre elles un différentiel en sa faveur que celui-ci soit positif ou même négatif.

Pour chaque traitement la valeur des gains nets en santé obtenue \overline{vSMR}_N est égale à la proportion de cas dont la rentabilité est supérieure à celle de ses concurrents sur les 1000 simulations effectuées. Cette fréquence mesure la probabilité de maximiser les effets de santé monétarisés nets pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable. Cela permet d'obtenir un point sur la courbe d'acceptabilité pour un seuil λ donné. Pour obtenir toute la courbe, il faut répéter ces opérations pour les différentes valeurs de l'effort socialement acceptable comprises entre 0 € et 100 000 € par année de vie gagnée ajustée ou non sur la qualité (Figure 2). La courbe d'acceptabilité construite à partir des gains nets de santé monétarisés (\overline{vSMR}_N) est identique à celle, construite précédemment avec les RDCRs.

AMÉLIORER LE SERVICE MÉDICAL RENDU NET OU MAXIMISER LE SERVICE MÉDICAL RENDU NET D'UN TRAITEMENT DONNE LE MÊME RÉSULTAT

Dénombrer le nombre de fois ou le différentiel entre les SMR_N de deux traitements est

¹ Techniquement la mesure de la valeur de la santé gagnée nette est opérationnalisée en 8 étapes.

(1) Choix d'une plage de valeurs pour décrire l'éventail des efforts financiers socialement acceptables (λ_i). (2) Programmation de N (1000) expérimentations pour un niveau donné de λ_i . (3) Estimation de la valeur nette du $[vSMR]$ associé à chacun des traitements pour chaque itération = $\lambda_i * \text{AVAQ} - \text{Coût}$; (4) Identification numérique du traitement qui rapporte une $vSMR_N$ supérieure à celle de ses comparateurs au cours de chaque itération pour un niveau donné de λ_i . (5) Calcul de la valeur moyenne du service médical rendu par traitement sur l'ensemble des tirages et sélection du traitement qui maximise la $vSMR_N$ moyen au décours des 1000 itérations. (6) Décompte du nombre de cas gagnants par traitement sur l'ensemble des tirages. (7) Calcul de la probabilité d'efficacité de chaque traitement et (8) Répétition de ces opérations pour les différentes valeurs de l'effort financier socialement acceptable. R. Launois, Kabeshova A., Ben Hariz S. *Les avis d'efficience : quels enseignements pour les responsables d'études ?* Association des Pharmaciens de l'industrie API - L'Évaluation Médico-Economique et les Décisions de Prise en Charge - Pavillon Dauphine 1^{er} Décembre 2015 Paris. [http:// : www.rees-france.com](http://www.rees-france.com) (accédé le 12/10/2016).

Tableau 2. Calcul de la santé gagnée nette pour une valeur de $\lambda = 24\ 000\ \text{€}$.

Simulation	Traitement 1		Traitement 2		vSMR _N		Probabilité que l'innovation soit efficace		
	AVAQ	Coût	AVAQ	Coût	Txt 1	Txt 2	Max (vSMR _{Txt1})*	Max (vSMR _{Txt2})*	Traitement optimal
1	1,28	9 223	0,94	4 001	21 538	18 537	1	0	Txt 1
2	1,36	9 275	0,81	4 303	23 399	15 248	1	0	Txt 1
3	1,53	10 744	1,14	5 365	25 997	22 090	1	0	Txt 1
4	1,51	11 220	1,11	6 242	24 992	20 477	1	0	Txt 1
5	1,34	10 209	0,87	4 716	21 868	16 115	1	0	Txt 1
...
81	2,28	15 373	2,01	8 140	39 459	40 143	0	1	Txt 2
...
1000	1,20	8 576	0,97	4 233	20 308	19 110	1	0	Txt 1
Moyenne	1,55	10 881	1,15	5 710	26 238	21 820	P(vSMR ₁) = 0,985	P(vSMR ₂) = 0,015	Txt 1

1 = oui, 0 = non. Programmation. Rees-France sous VBA.

Tableau 3. Calcul de la santé gagnée différentielle pour une valeur de $\lambda = 24\ 000\ \text{€}$.

Simulation	vSMR _N		Probabilité que la différence entre le # de cas gagnants soit > 0		Probabilité qu'un des deux traitements soit supérieur à l'autre		Traitement optimal
	Txt 1	Txt 2	vASMR _N	vASMR _N > 0	Max (vSMR _{Txt1})*	Max (vSMR _{Txt2})*	
1	21 538	18 537	3 001 €	1	1	0	Txt 1
2	23 399	15 248	8 152 €	1	1	0	Txt 1
3	25 997	22 090	3 907 €	1	1	0	Txt 1
4	24 992	20 477	4 515 €	1	1	0	Txt 1
5	21 868	16 115	5 754 €	1	1	0	Txt 1
...
81	39 459	40 143	-684 €	0	0	1	Txt 2
...
1000	20 308	19 110	1 199 €	1	1	0	Txt 1
Moyenne	26 238	21 820	4 417	P = 0,985	P(vSMR ₁) = 0,985	P(vSMR ₂) = 0,015	Txt 1

1 = oui, 0 = non. Programmation. Rees-France sous VBA.

strictement positif et recenser le nombre de fois où le service médical rendu d'un traitement est en valeur absolue, supérieur à celui d'un autre pour une valeur donnée de l'effort socialement acceptable, aboutit au même résultat comme le montre la simulation présentée dans le tableau 3 de la page précédente pour une valeur de λ égale à 24 000 €.

Le recours à l'une ou l'autre de ces formulations s'explique uniquement par des raisons de commodité. Dans le cadre d'un essai randomisé à deux bras, les résultats sont présentés, comme ils le sont de coutume, en termes de différentiel. Rien n'empêche toutefois, de raisonner en termes de maximisation du SMR_N compte tenu de l'équivalence des deux approches. La frontière d'acceptabilité de la figure 2 symbolisée par un jeu de pointillés a été tracée sur cette base.

Lorsque les options thérapeutiques sont multiples, pour éviter de trop nombreuses comparaisons par paire, c'est la procédure de maximisation du niveau absolu du SMR_N qui doit être privilégiée.

FRONTIÈRE DES MEILLEURS TRAITEMENTS POSSIBLES POUR LES DIFFÉRENTS MONTANTS D'EFFORTS FINANCIERS SOCIALEMENT ACCEPTABLES

La volonté des décideurs est de maximiser l'état de santé de la population en fonction du niveau d'effort financier λ qu'ils considèrent acceptable. Les coordonnées de la Frontière d'Acceptabilité des Meilleurs Traitements [FAC_{MT}] sont définies par la rentabilité sanitaire maximale qu'on en attend et les probabilités qu'elle soit obtenue pour un niveau donné de l'EFSA. La [FAC_{MT}] est le lieu géométrique des points pour lesquelles la valeur monétaire de du service médical attendu des traitements disponibles est la plus élevée.

Les traitements étant mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, les courbes qui représentent leur probabilité d'élever le niveau de l'état de santé de la population par rapport aux autres traitements se superposent verticalement les unes par rapport aux autres et leur sommation verticale est égale à l'unité. Seul le traitement qui est supérieur à tous les autres en termes de valeur de service médical rendu net pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable doit être sélectionné. Plus n'est besoin de s'interroger sur le choix du comparateur ou de rechercher quelles sont les stratégies dominantes ou dominées. Dans le cadre du raisonnement probabiliste dont Claxton ou Briggs se sont faits les promoteurs il y a plus de 15 ans [21, 24-30], les axiomes de dominance faible ou forte perdent tout leur intérêt, sachant qu'il deviendrait vite impossible de recalculer les différences par rapport à la dernière stratégie non dominée sur plusieurs centaines d'itérations.

Les fourchettes de valeurs de λ , pour lesquelles les gains en santé sont maximaux ainsi que les seuils à partir desquels un changement dans le choix des stratégies à utiliser en première intention s'impose, permettent de classer les différents traitements les uns par rapport aux autres en fonction de leur aptitude à maximiser l'état de santé de la population [31]. La borne inférieure de la fourchette de valeurs pour laquelle un traitement est considéré comme optimal correspond aux RDCRs de ce traitement et indique l'amplitude des bénéfices sanitaires monétarisés ou non, que la population peut, au minimum, espérer en retirer. La borne supérieure indique les RDCRs des traitements qui lui sont immédiatement supérieurs en termes d'intérêt de santé publique (ISP). Une appellation qui pendant de longues années était dépourvue de contenu trouve enfin un caractère opérationnel.

Contrairement aux courbes d'acceptabilité des rapports coût résultat jugés soutenables, la frontière qui regroupe des bénéfices nets optimaux dans le cadre d'options thérapeutiques

multiples évalue la probabilité que les traitements soient efficaces pour différentes valeurs de λ dans le seul cas où ceux-ci permettent de maximiser simultanément la valeur monétaire des gains en santé nets. Les options optimales étant les seules options représentées, le tracé de la FAC_{MT} ne correspond pas nécessairement aux interventions pour lesquelles la probabilité qu'ils soient efficaces est la plus élevée [29]. La raison en est simple. Au décours de la simulation le traitement A peut-être déclaré gagnant, un plus grand nombre de fois que le traitement B. Mais la différence observée en valeur absolue entre le bénéfice net différentiel de A par rapport à B lorsque A est gagnant peut être beaucoup plus grande que celle que l'on observe de B par rapport à A lorsque le bénéfice net de B est supérieur à celui de A. La probabilité qu'un traitement soit optimal peut être différente de celle qu'il soit efficace.

La maximisation de l'intérêt de santé publique doit donc être effectuée en deux temps. Une fois que le traitement maximisant le gain net en santé estimé en valeur (\sqrt{SMR}_N) a été identifié pour chaque niveau de λ sur l'axe des x, les probabilités que ce traitement soit efficace peuvent alors être lues sur l'axe des y. La probabilité de déclarer que des stratégies sont efficaces sans risquer de se tromper est représentée par la seule proportion des résultats qui permet de maximiser simultanément la contre-valeur monétaire des gains en santé nets associée aux différents niveaux d'efforts financiers socialement acceptables. Son complément correspond à la probabilité de prendre une mauvaise décision. Les conclusions de l'étude sont alors parfaitement claires. Le responsable de santé sait pour les différentes gammes des dépenses qui peuvent être envisagées, quel est le meilleur produit disponible dans l'indication. Il n'est plus confronté, quand il doit prendre une décision à l'angoisse de prendre la mauvaise, comme il l'était avec les courbes d'acceptabilité. Bien sûr il peut encore se tromper, mais son choix reste le meilleur de ceux qu'il pouvait faire en situation d'incertitude.

CONCLUSION

Mesurer la santé gagnée c'est évaluer son acceptabilité statistique, économique et sociale. Compte tenu des contraintes budgétaires, des arbitrages seront inévitables et ne pourront pas être confiés exclusivement aux experts médicaux ou administratifs. Un choix en matière de santé n'est jamais dicté par des considérations purement scientifiques. Il s'explique par une certaine idée du bien, et il repose sur une hiérarchie de valeurs. Il convient que la population générale puisse participer à la définition de celle-ci. Cela implique que les représentants du patient-consommateur soient associés à la prise de décision en matière de santé à l'échelon régional et national. Dans une démocratie pluraliste ouverte, il est normal qu'il existe un débat sur les finalités. Encore faut-il que les principaux intéressés aient la possibilité d'y participer.

RÉFÉRENCES

- [1] Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ.* 2006 Jul;15(7):677-87.
- [2] Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *PharmacoEconomics.* 2000 May;17(5):461-77.
- [3] Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *PharmacoEconomics.* 1996 Nov;10(5):504-21.
- [4] Launois R, Croutsche JJ, Megnigbeto AC, Lay KL, Portafax C. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *J d'économie Médicale.* 1999;17(5):343-61. publication at: researchgate.net/profile/Robert_Launois
- [5] Launois R, Giroud M, Mégnigbêto AC, Le Lay K, Présenté G, Mahagne MH, *et al.* Estimating

- the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):770-5.
- [6] Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, França LR, Boissier M-C. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2008 Dec;75(6):688-95.
- [7] Launois R, Moine JGL, Huynh TMT. PMS88 Mixed Treatment Comparison, Cost-Effectiveness Analysis and Budget Impact Model in the Treatment of Rheumatoid Arthritis After Failure of Conventional Dmard Therapy Using Comprehensive Bayesian Decision Analytical Modelling. *Value Health*. 2012 Jun 1;15(4):A50.
- [8] Varenne F. Epistémologie des modèles et des simulations. In: *Epistémologie des modèles et des simulations : tour d'horizon et tendances* [Internet]. Paris, France; 2008 [cited 2016 Aug 31]. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00674144>
- [9] Launois R, Payet S, Riou-Franca L, Lay KL, Francesconi C, Devaux M, *et al.* L'évaluation des technologies de santé: les protocoles de deuxième generation. *J d'économie Médicale*. 2006;24(5):213-228. publication at: www.researchgate.net/robert_launois_2006_JEM_1132-0_Launois
- [10] Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, *et al.* Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):835-45.
- [11] Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Bayesian estimation of cost-effectiveness ratios from clinical trials. *Health Econ*. 1999 May;8(3):191-201.
- [12.] Chauvin P. Evaluating health expenditures with cost-effectiveness analysis : foundations, methods and application to colorectal cancer mass screening [Internet]. Rennes 1; 2011 [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://www.theses.fr/2011REN1G011>
- [13] Birch S, Gafni A. Cost effectiveness/utility analyses. *J Health Econ*. 1992 Oct 1;11(3):279-96.
- [14] Riou França L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P, *et al.* Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(1):101-8.
- [15] Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 1998 Jun;18(2 Suppl):S68-80.
- [16] Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FFH. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ*. 1994 Sep 1;3(5):309-19.
- [17] Haute Autorité de Santé. Consultation publique : notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique. [Internet]. Jun 15, 2015. Available from: <http://www.has-sante.fr>
- [18] Ghabri S, Hamers FF, Josselin JM. Exploring Uncertainty in Economic Evaluations of Drugs and Medical Devices: Lessons from the First Review of Manufacturers' Submissions to the French National Authority for Health. *PharmacoEconomics*. 2016 Jun;34(6):617-24.
- [19] Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 4th Edition. Oxford Medical Publications. Oxford University Press; 2015. 464 p.
- [20] Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *J Health Econ*. 1999 Jun;18(3):341-64.
- [21] Claxton K. Information Analysis, Value of. In: *Encyclopedia of Health Economics - Culyer, Anthony J* [Internet]. San Diego: Elsevier; 2014 [cited 2016 Sep 2]. p. 53-60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123756787014218>
- [22] Fenwick E, Claxton K, Sculpher M, Briggs A. Improving the efficiency and relevance of health technology assessment: the role of iterative decision analytic modelling [Internet]. Centre for Health Economics, University of York; 2000 [cited 2016 Aug 31]. Report No.: 179chedp.

- Available from: <https://ideas.repec.org/p/chy/respap/179chedp.html>
- [23] Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ.* 2001 Dec;10(8):779–87.
- [24] Briggs A. Handling Uncertainty in the Results of Economic Evaluation | OHE. 1995 [cited 2016 Aug 31]; Available from: <https://www.ohe.org/publications/handling-uncertainty-results-economic-evaluation>
- [25] Briggs AH. A Bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. *Health Econ.* 1999 May;8(3):257–61.
- [26] Briggs A. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice* - Drummond Michael F. Oxford University Press; 2001. p. 172–215.
- [27] Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ.* 1998 Dec;7(8):723–40.
- [28] Briggs A, Tambour M. The design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies for the evaluation of health care interventions [Internet]. 1998 [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://ebslgwp.hhs.se/hastef/abs/hastef0234.htm>
- [29] Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *PharmacoEconomics.* 2008;26(9):781–98.
- [30] Claxton K, Griffin S, Koffijberg H, McKenna C. Expected health benefits of additional evidence : principles, methods and applications. York : University of York, Centre for Health Economics; 2013. (CHE research paper).
- [31] Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves—facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ.* 2004 May;13(5):405–15.