

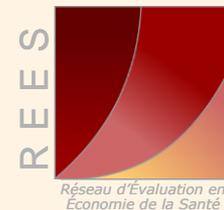
**Haute Autorité de Santé : Groupe SERC**  
**PARIS 17 Octobre 2007**

# **Synthèse des données probantes et évaluation des technologies médicales**

*Les deux doigts d'une même main*

*Robert Launois (SFES)*

REES France – Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé  
**28, rue d'Assas – 75006 Paris – France**  
Tel: +33 1 44 39 16 90 – Fax: +33 1 44 39 16 92  
E-mail : [reesfrance@wanadoo.fr](mailto:reesfrance@wanadoo.fr) - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)



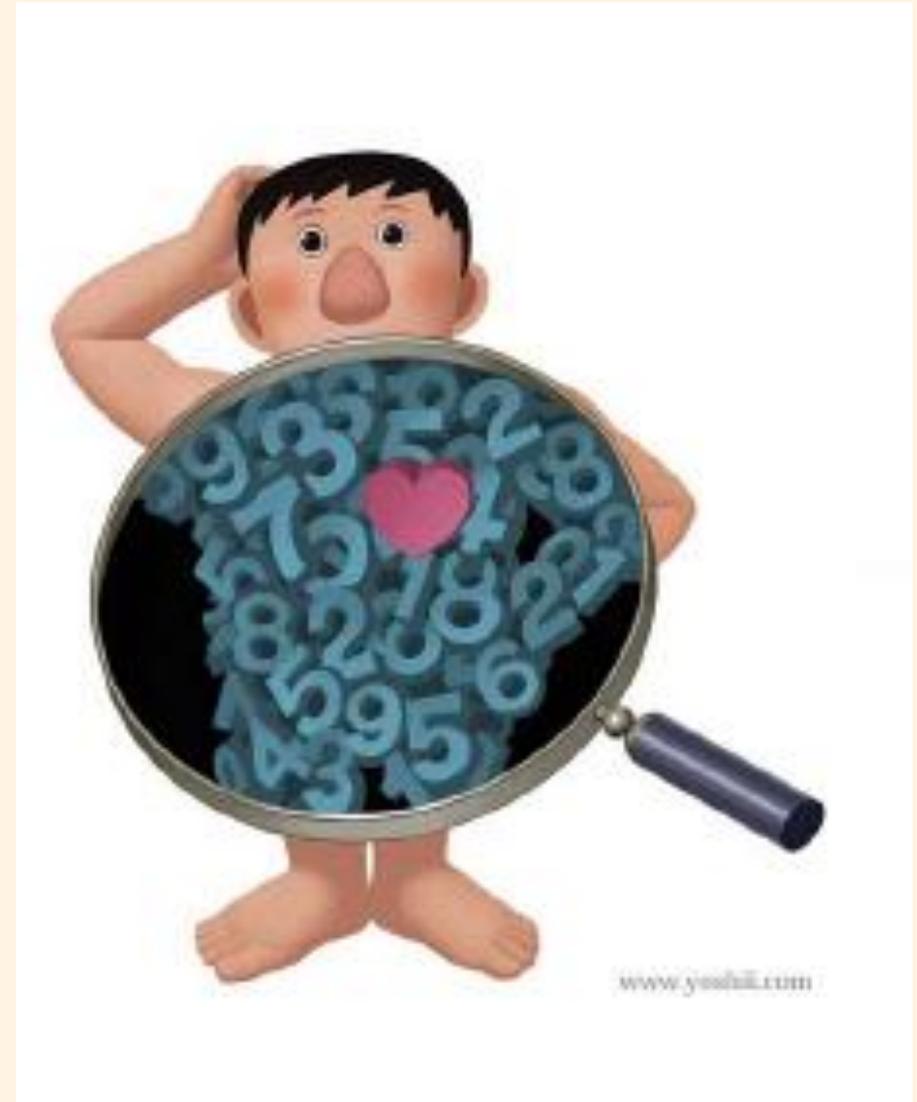
# Les Enjeux

- 1) Une médecine fondée sur les preuves
- 2) Mais de quelles preuves s'agit il ?
- 3) Etudes d'observation vs Essais : L'impasse
- 4) Changer de paradigme: Actualiser les connaissances *a priori* à la lumière des observations
- 5) Associer inférence statistique et prise de décision
- 6) Rassembler l'incertitude dans de grand sacs d'ignorance

# 1) UNE MÉDECINE FONDÉE SUR LES PREUVES...

# $\Delta E$ : Appréhender la Quantité d'Effet

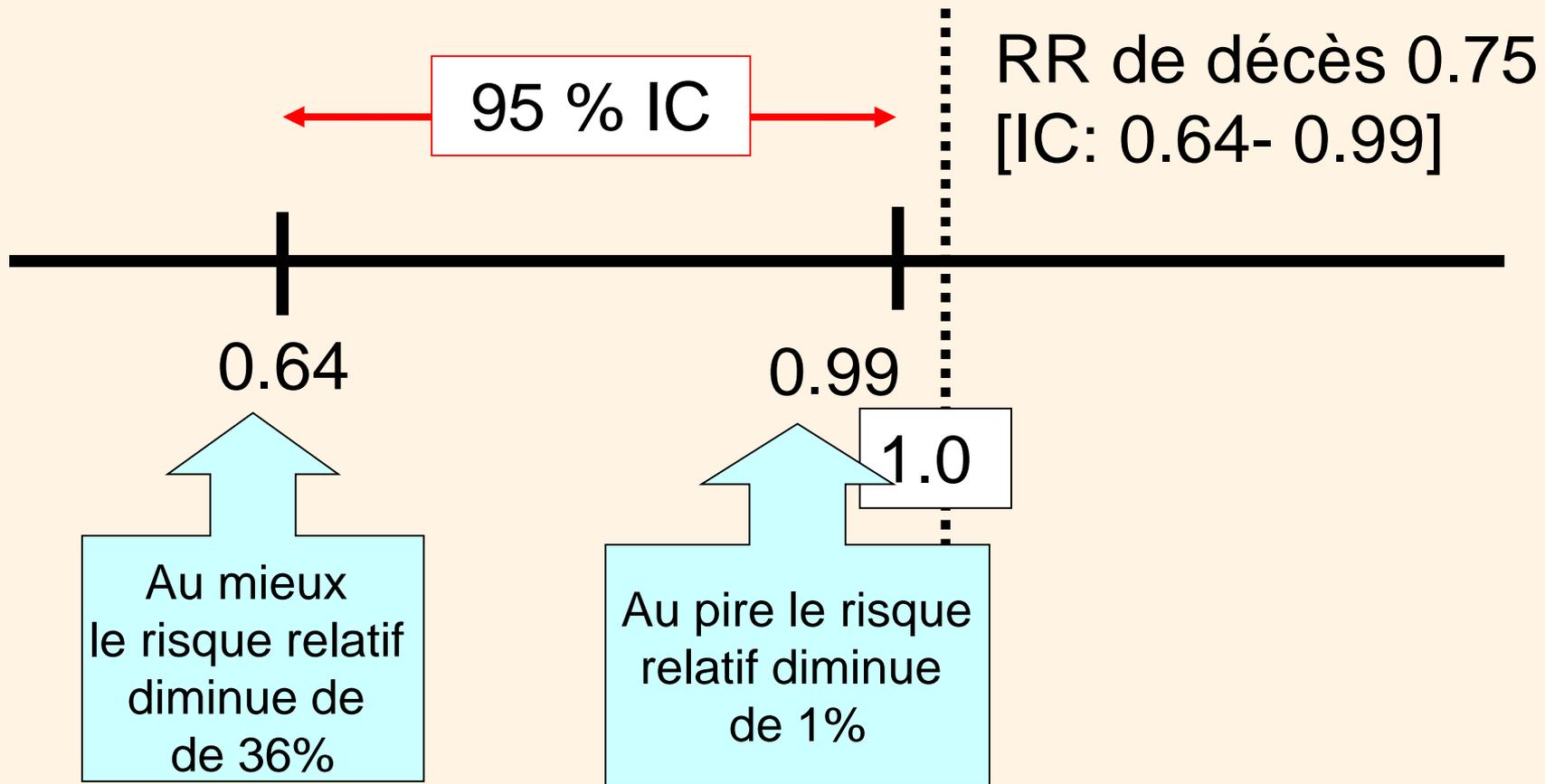
pour quantifier la  
différence entre les  
traitements



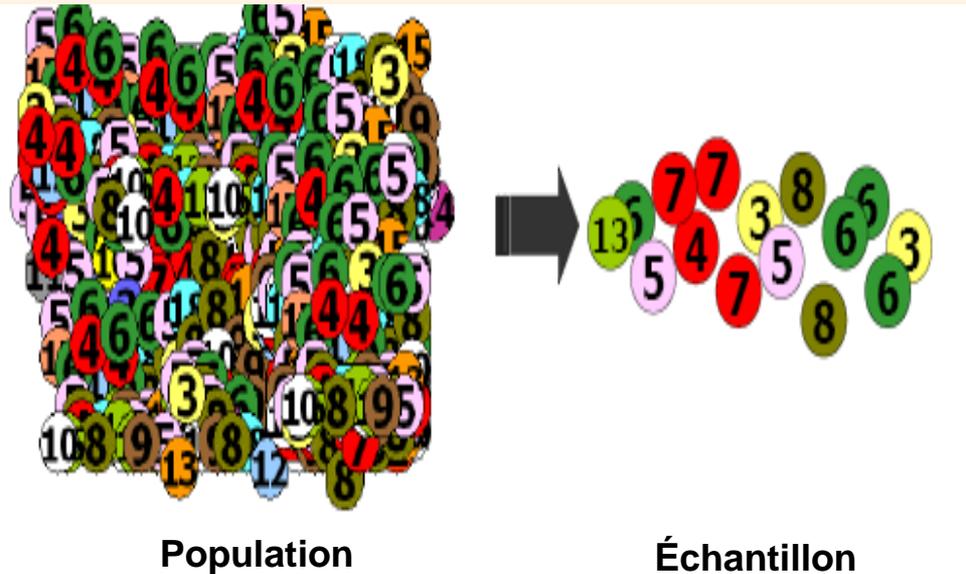
# Echelles de Mesure de l'Efficacité

- Différence de risque
- Risque relatif
- Rapport des côtes
- Nombre de sujets à traiter
- Rapport de risques instantanés

# Estimer la Precision avec Laquelle le Résultat a été Etabli



# Moyenne Empirique/ Moyenne « Vraie »



- On ne connaît pas  $\mu$  la moyenne dans la population mais on aimerait la connaître
- On extrait un **échantillon** de la population
- On calcule la moyenne de l'échantillon  $\bar{X}$
- Quelle est la proximité de  $\bar{X}$  par rapport à  $\mu$  ?
- La statistique de test quantifie l'importance de l'écart entre  $\bar{X}$  et  $\mu$
- La démarche inférentielle permet de **passer du particulier au général** en prédisant les caractéristiques de la population toute en entière à partir des observations tirées de l'échantillon.

# Raisonner en Termes Populationnels: « Stratégie de Masse » vs « Stratégie Ciblée »

Intervention	Population rejointe en nombre annuel d'AVC	Différence absolue de risque exprimé en % (IC 95 %)	Nombre de décès ou de handicaps évités N (IC 95 %)	Bénéfice populationnel pour 1000 AVC (IC 95 %)
UNV (100 %)	94 200 <sup>1</sup>	5,6 % <sup>2</sup> (2,0 ; 8,3)	5 275 (1 884 ; 7 819)	56 (20 ; 83)
Rt-PA (20 %) <sup>4</sup>	18 000	11,0 % <sup>3</sup> (5,0 ; 17,0)	1 980 (900 ; 3 060)	21 (10 ; 32)
Rt-PA (1,1 %) <sup>5</sup>	1 080	11,0 % (5,0 ; 17,0)	119 (54 ; 184)	1,26 (0,57 ; 1,95)

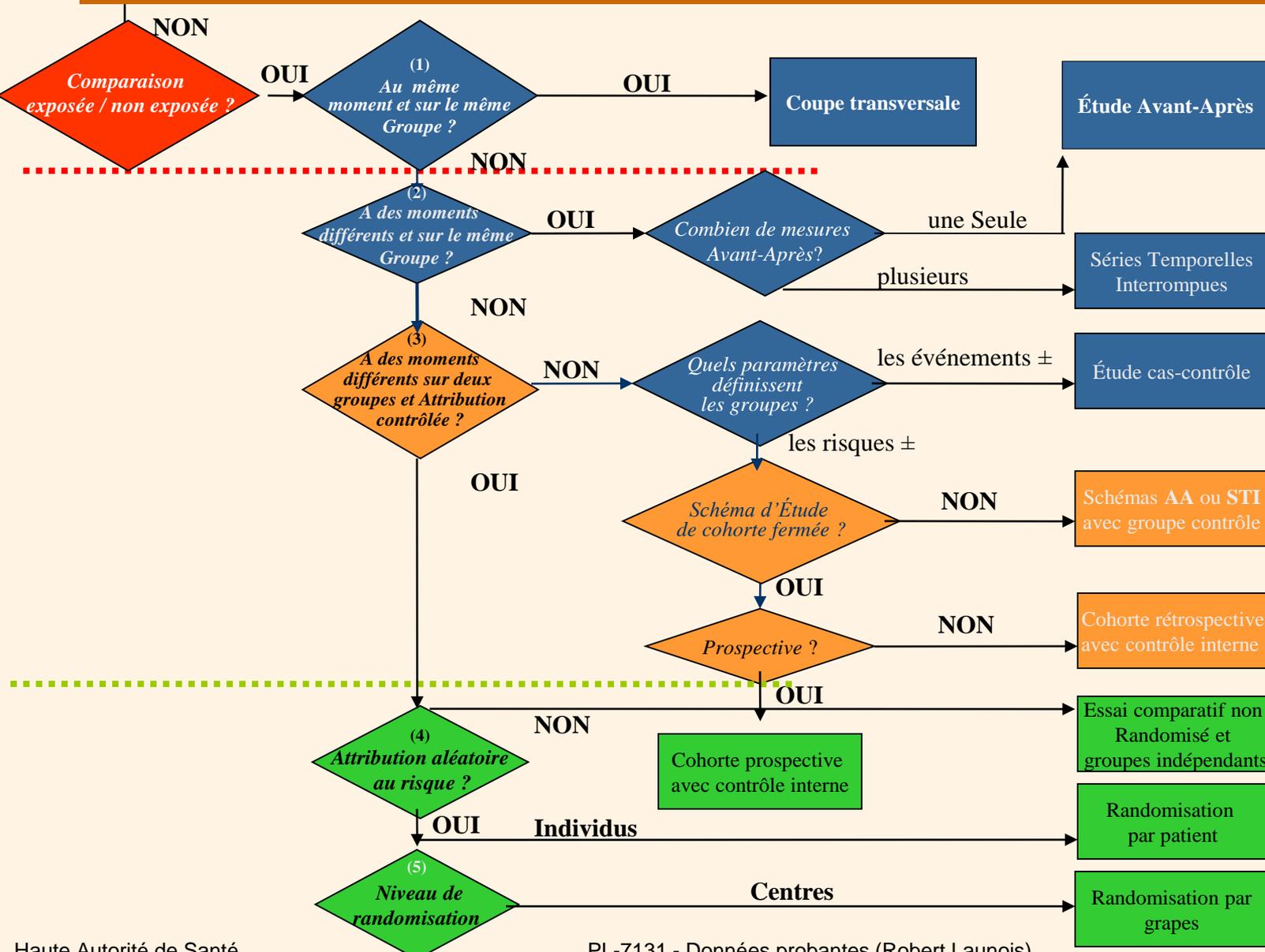
<sup>1</sup> estimation PMSI 2005 ; <sup>2</sup> Cochrane review 2002 UNV vs Médecine interne; <sup>3</sup> Warlow; Stroke 2003 ; estimation <sup>4</sup> Californian Acute Stroke Pilote Registry; Stroke 2005 ; <sup>5</sup> Enquête d'observation [SFNV-DHOS 2006] ;

Rapport OPEPS 2007

**2) ... MAIS DE QUELLES  
PREUVES S'AGIT-IL ?**

# Algorithme de Classification des Etudes

## Étude descriptive–Étude normative



ETUDES OBSERVATIONNELLES

E R C

# La Force des Recommandations ( ANAES 2000 )

## Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature

### Niveau 1

- Essais comparatifs randomisés de forte puissance
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- Analyse de décision basée sur des études bien menées

### Niveau 2

- Essais comparatifs randomisés de faible puissance
- Etudes comparatives non randomisées bien menées
- Etudes de cohorte

### Niveau 3

- Etudes cas-contrôle

### Niveau 4

- Etudes comparatives comportant des biais importants
- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)
- Etudes rétrospectives
- Séries d'observations

## Grades des recommandations

**A**

**Preuve scientifique établie**

**B**

**Présomption scientifique**

**C**

**Faible niveau de preuve scientifique**

# Vers une Hiérarchie des Schémas d'Etude Moins Dogmatique ?

- **Essais cliniques randomisés, Essais comparatifs**
- **Cohorte prospective et retrospective**

---

- **Series temporelles interrompues avec séries comparatives**
- **Etude Avant-Après avec groupe contrôle**

---

- **Series temporelles interrompues sans séries comparatives**
- **Etude Avant-Après sans groupe contrôle**
- **Etude Cas- Contrôle**

---

- **Coupe transversale**
- **Epidémiologie descriptive : études observationnelles , études normatives**

Adéquation  
forte  
de la preuve

Adéquation  
Modérée  
de la preuve

Adéquation  
Faible  
de la preuve

Absence  
de preuve

## **3) L'IMPASSE**

# Les Essais Clinico-Économiques

- « Piggyback » studies :
  - Collecte des données économiques durant un essai clinique de phase III
- Avantages :
  - Rigueur de l'essai clinique (randomisation, double aveugle, plan d'analyse) : ↓ biais, ↑ validité interne
  - Économique (se greffe sur une logistique mise en place)
- Inconvénients
  - Expérimentation *in vitro* (conditions artificielles)
  - Conflits entre les objectifs économiques et cliniques :
    - Choix des critères d'inclusion, choix du comparateur, choix des variables, choix des investigateurs, horizon temporel limité, taille d'échantillon, surveillance protocolée ...

# Les Limites des Essais Randomisés

- Comparaison impossible de **toutes les options thérapeutiques**
- Vision **tronquée du génie évolutif** de la maladie
- **Négation** des réalités épidémiologiques et institutionnelles locales
- **Scotomisation** d'éléments décisifs pour la prise de décision politique (*Événements indésirables, QdV, trajectoires et contacts, diversité des modes de prises en charge, toutes informations autres que celles se rapportant à la taille des effets*)

# Les Études Médico-Economiques

## ■ Études observationnelles

- Non randomisées : études « Avant » / « Après », « Ici » / « Ailleurs », Cas / Témoins...
- Analyse des bases de données médico-administratives

## ■ Avantages

- Proches des conditions normales d'usage en pratique quotidienne

## ■ Inconvénients

- Multiples sources de biais

# Les Risques de Biais dans les Etudes Observationnelles

## Biais de Sélection

**Sévérité des pathologies**

**Régression vers la moyenne**

**Effet Hawthorne**

**Taux d'attrition**

**Erreur de mesure**

**Nouvelle technologie**

**Tendance spontanée**

**Conditions d'accès**

**Variation saisonnière**

**Vieillesse des techniques**

**Augmentation des PU**

**Conditions de remboursement**

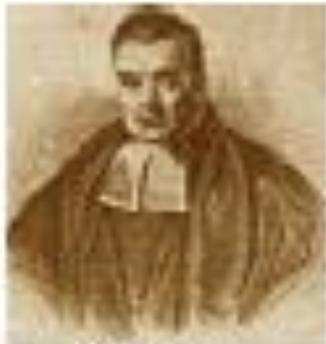
**Prestations remboursées**

**Interférence parasitaire du traitement**



## **4) CHANGER DE PARADIGME**

# La Théorie du RP Bayes Au Secours des Economistes



Reverend  
Thomas Bayes  
(1702-1761)

Bayes formula

$$P(A|B) = \frac{P(A) \times P(B|A)}{P(B)}$$

1762

$$[e|y] = \frac{[e] \times [y|e]}{[y]}$$

- + Conjugate prior
- + Non informative prior
- + Bayesian decision theory

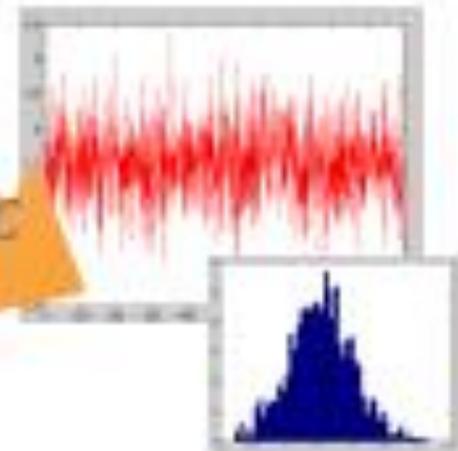
1950's

$$[e_i|y] = \int \int \int [e_1, e_2, \dots, e_n|y] de_1 \dots de_n$$

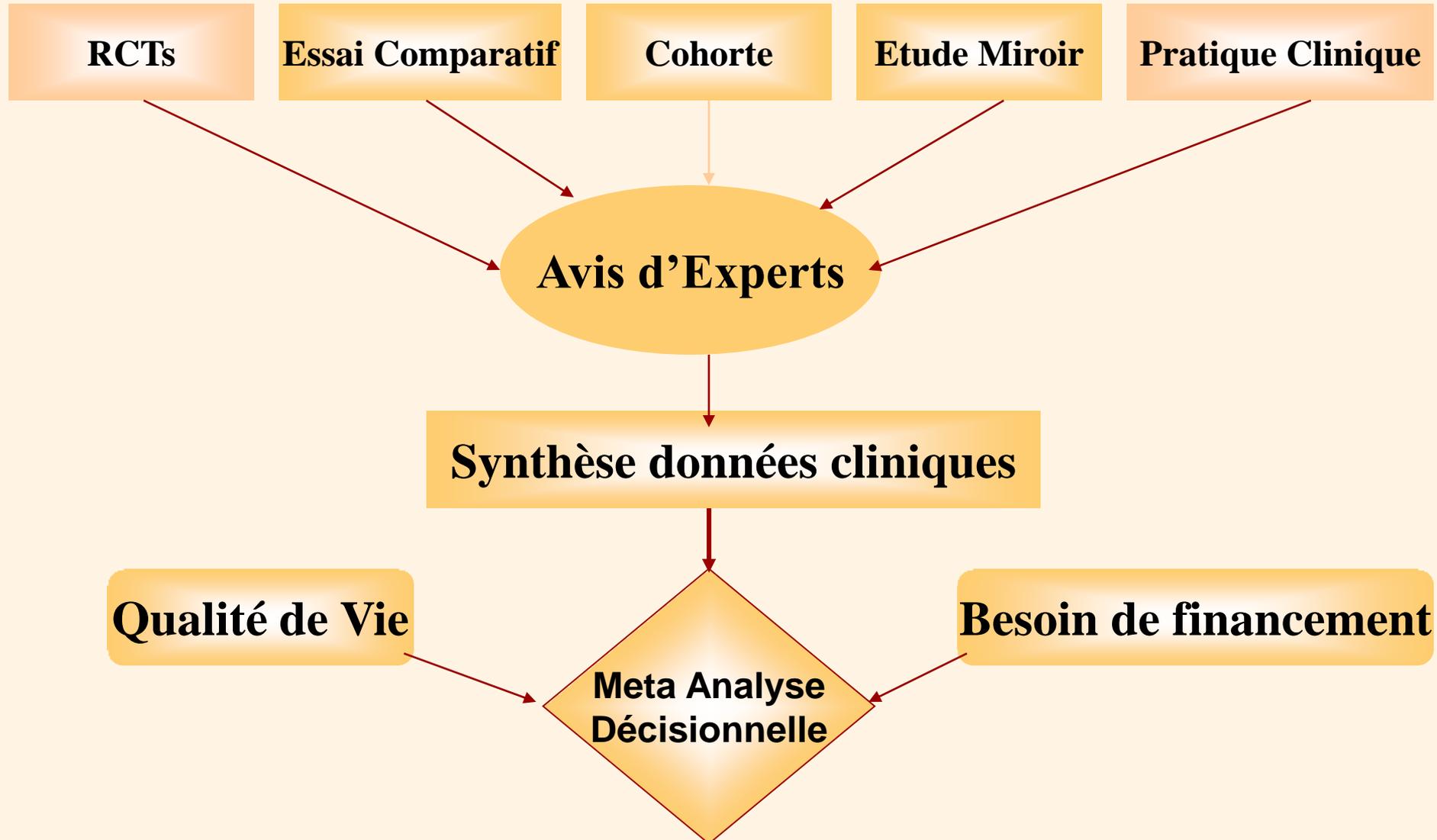
1990's

MCMC

- Gibbs sampling
- Hasting-Metropolis
- Interactive MCMC's



# L'Enjeu : Synthétiser l'Ensemble des Sources de Preuves....



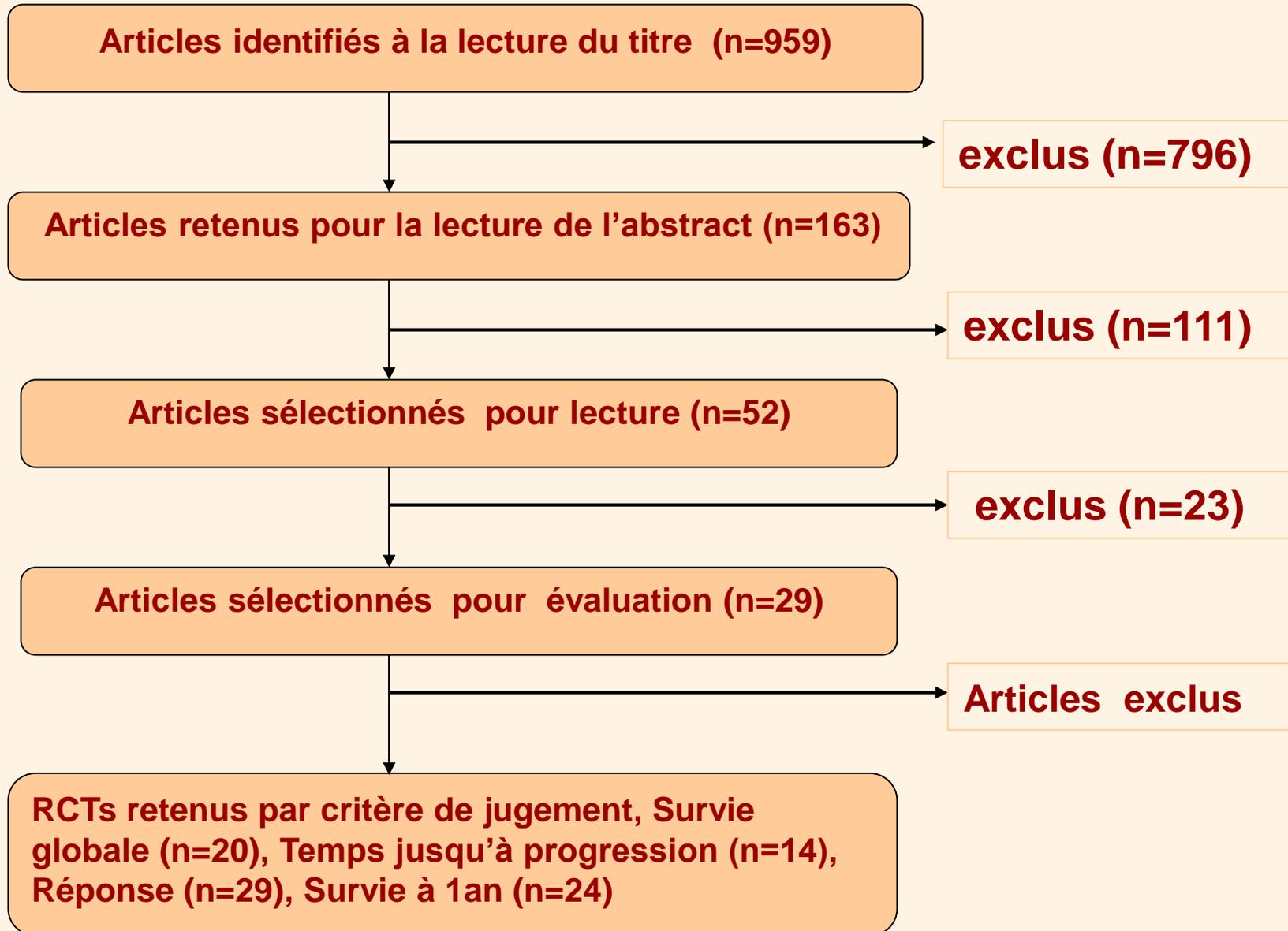
# ...Dans Un Cadre Bayésien

- L'analyse Bayésienne ne pose pas la question « quel est l'effet de a par rapport à b » mais « **comment votre opinion vis-à-vis de a par rapport à b a changé** suite à la publication des résultats de l'étude »
- L'analyste doit:
  - Définir une **distribution de probabilité a priori** qui ne tient pas compte des résultats de l'étude,
  - Intégrer la **vraisemblance** des valeurs de résultats possibles qui découlent de l'essai
  - Combiner les 2 sources pour produire une synthèse globale sous forme **distribution de probabilité a posteriori**
- L'approche Bayésienne introduit donc explicitement **des données probantes extérieures à l'essai** dans l'interprétation de ses résultats. Elle permet d'intégrer l'ensemble des données disponibles : avis d'expert, jugement de valeur et données observationnelles.

# Synthèse Qualitative :Revue Systématique

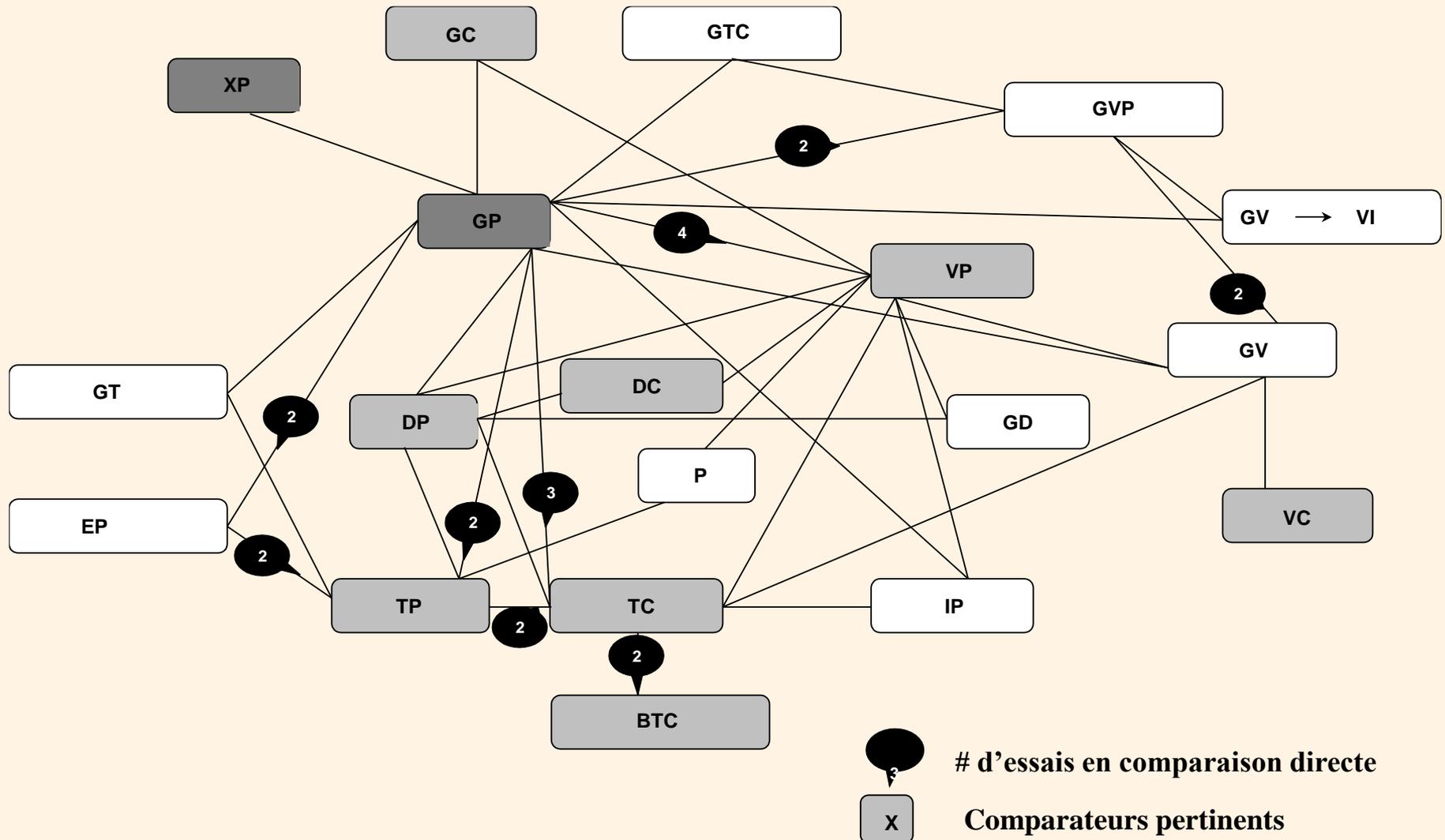
- Définir la question posée
- Expliciter les critères d'éligibilité : PICO
- Exploiter les bases documentaires
- Sélectionner les articles pertinents
- Résumer selon une grille standardisée
- Evaluer la validité interne et externe

# Diagramme de Sélection des Etudes



# Synthèse Quantitative

## Analyse Statistique des Réseaux de Preuves



# Pourquoi des Comparaisons Indirectes

- La plupart des essais réalisés pour obtenir l'AMM sont faits contre Placebo.
- Toute les études économiques comparent des traitements actifs.
- Il est irréaliste d'imaginer que l'on puisse disposer à court terme d'essais comparant les 4 ou 5 traitements les plus couramment utilisés simultanément.
- La littérature scientifique admet le bien fondé de leur utilisation (Song 2003, Cadwell 2005)

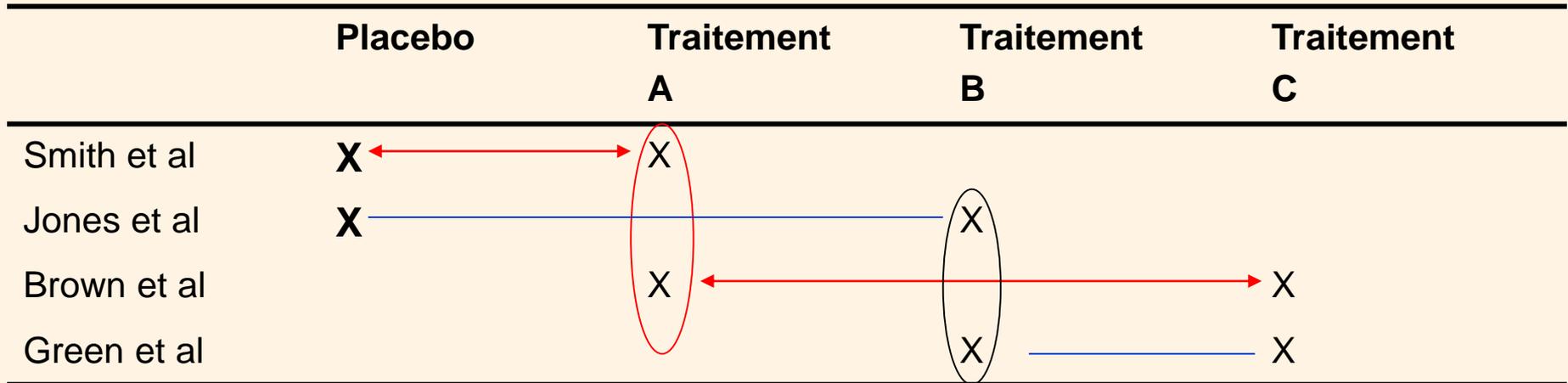
# Typologie des Comparaisons Indirectes

- **Comparaisons indirectes « naïves »**
  - On prend un bras dans deux essais différents et on les rapproche comme s'ils étaient issus d'un même essai
  - « Raboutage » à éviter
- **Comparaisons indirectes ajustées sur un dénominateur commun**
  - On travaille sur les différences d'effet par rapport à un comparateur commun, ce qui neutralise l'hétérogénéité des populations
  - On mesure l'efficacité relative plutôt que le bénéfice absolu
- **Mélange de comparaisons de traitements Méta analyse Bayésienne**

# Conditions de Mise en Oeuvre

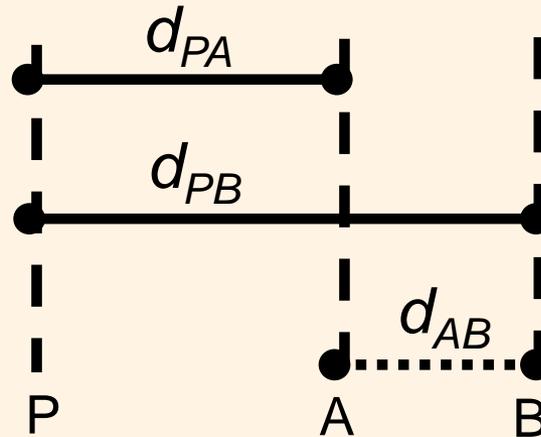
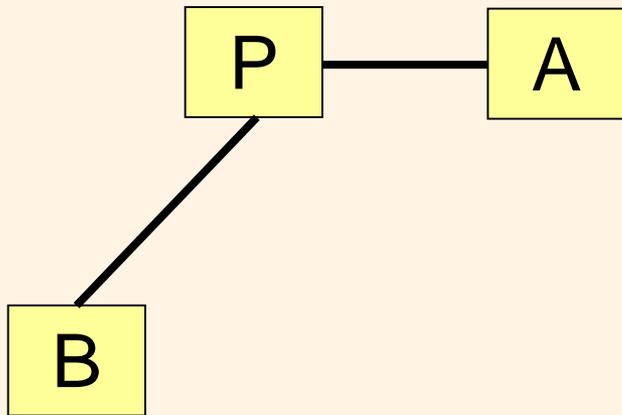
- Les caractéristiques des essais analysés doivent être proches :
  - Age, sexe ratio, performance statut
  - Stade de gravité
  - Schéma de l'étude, qualité méthodologique, durée du traitement
  - Comparateur commun en termes de dose, de durée
- La taille absolue des effets observés doit être proche

# Synthèse des Données Probantes—



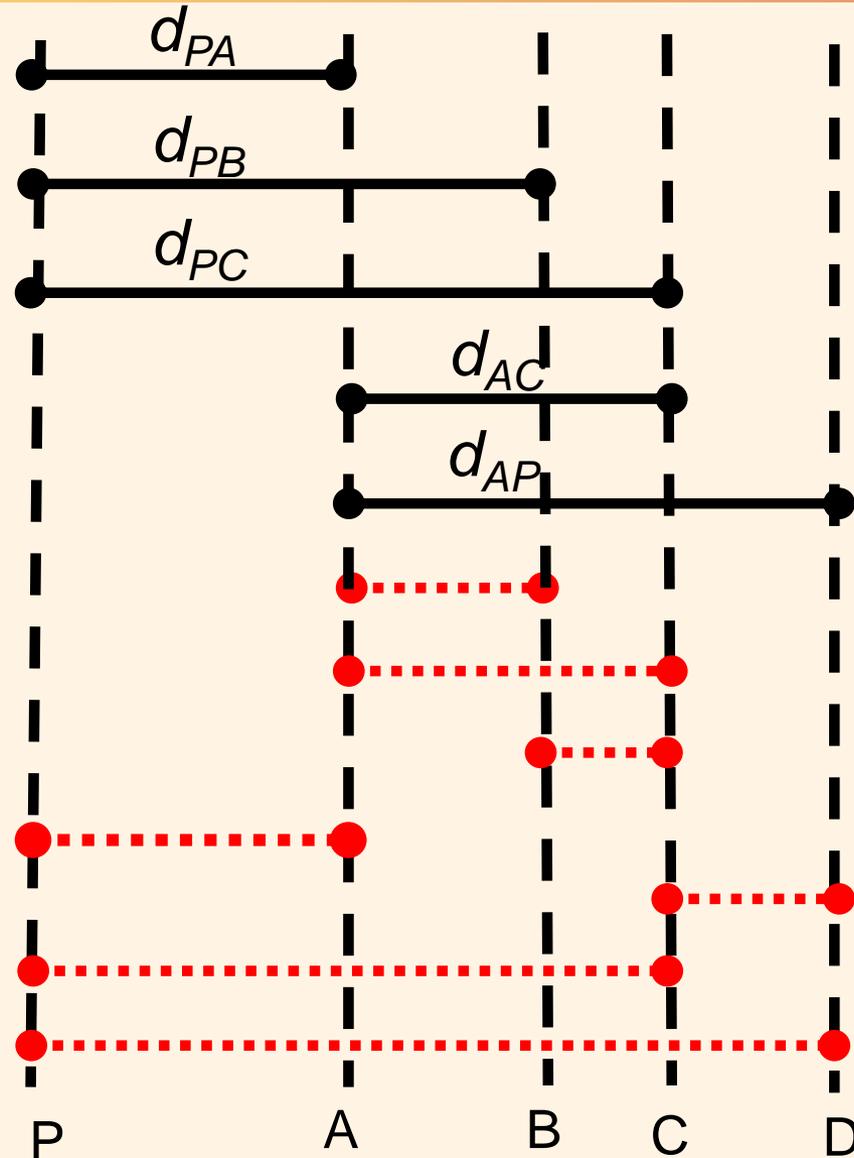
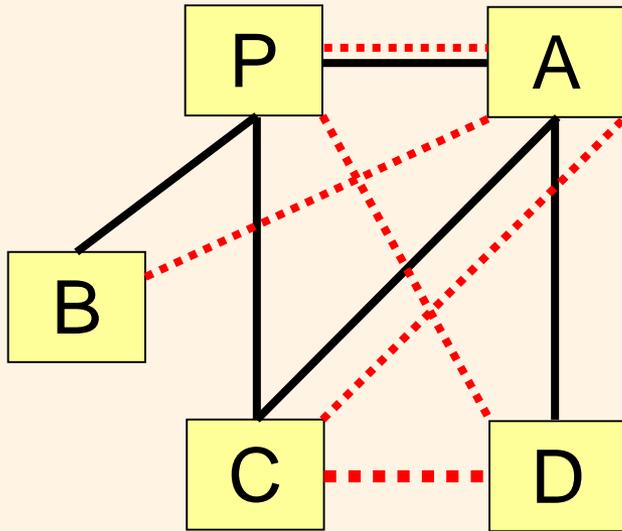
- On recherche l'efficacité relative de A par rapport à B en l'absence d'essai les comparant en tête à tête
- On peut les comparer indirectement en chaînant les informations qui sont contenues dans les essais disponibles
  - A vs Pbo / A vs C
  - B vs Pbo / B vs C
- Par rapport à un comparateur pivot : le placebo (Bucher et al)
  - $\text{Log OR}[AB]) = \text{Log OR} [AP] - \text{Log OR} [BP]$

# Comparaisons Indirectes



$$d_{AB} = d_{PB} - d_{PA}$$

# Comparaison Directes ET Indirectes = ...

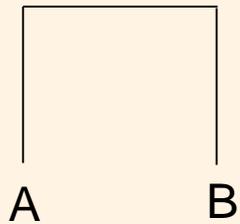


● — ● Evaluation directe

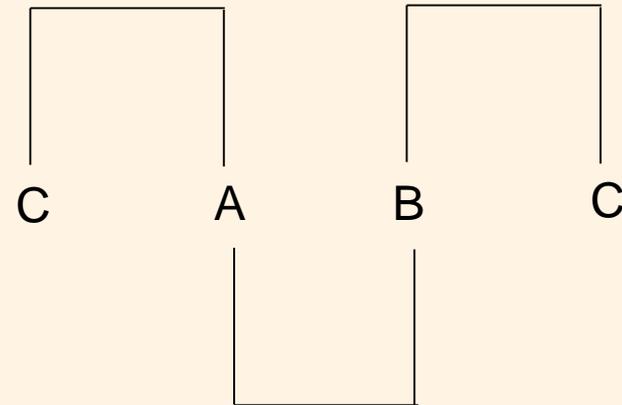
● ... ● Evaluation indirecte

# ...Mélange des Comparaisons de Traitements [MCT]

Comparaison directe



Comparaison indirecte



Mélange de Comparaisons de traitements

# Boite à Outils des MCT : Contenu

- Le nombre de répondants suit une loi binomiale  $r_i^k \sim \text{Bin}(p_i^k, n_i^k)$
- $p_i^k = (P(p_i^k=1))$  PROB SURVENUE DE L'ÉVÈNEMENT suit une loi logistique

$$\frac{\exp(\mu_i^b + \delta_i^{kb} \mathbf{X})}{1 + \exp(\mu_i^b + \delta_i^{kb} \mathbf{X})}$$

$\mu_i^b$  EFFET DE L'ÉTUDE ;  $\delta_i^{kb}$  EFFET TTX DE b P/R À k ;  $\mathbf{X} = 1$  si  $k \neq b$  ;  $\mathbf{X} = 0$  si  $k=b$ ;

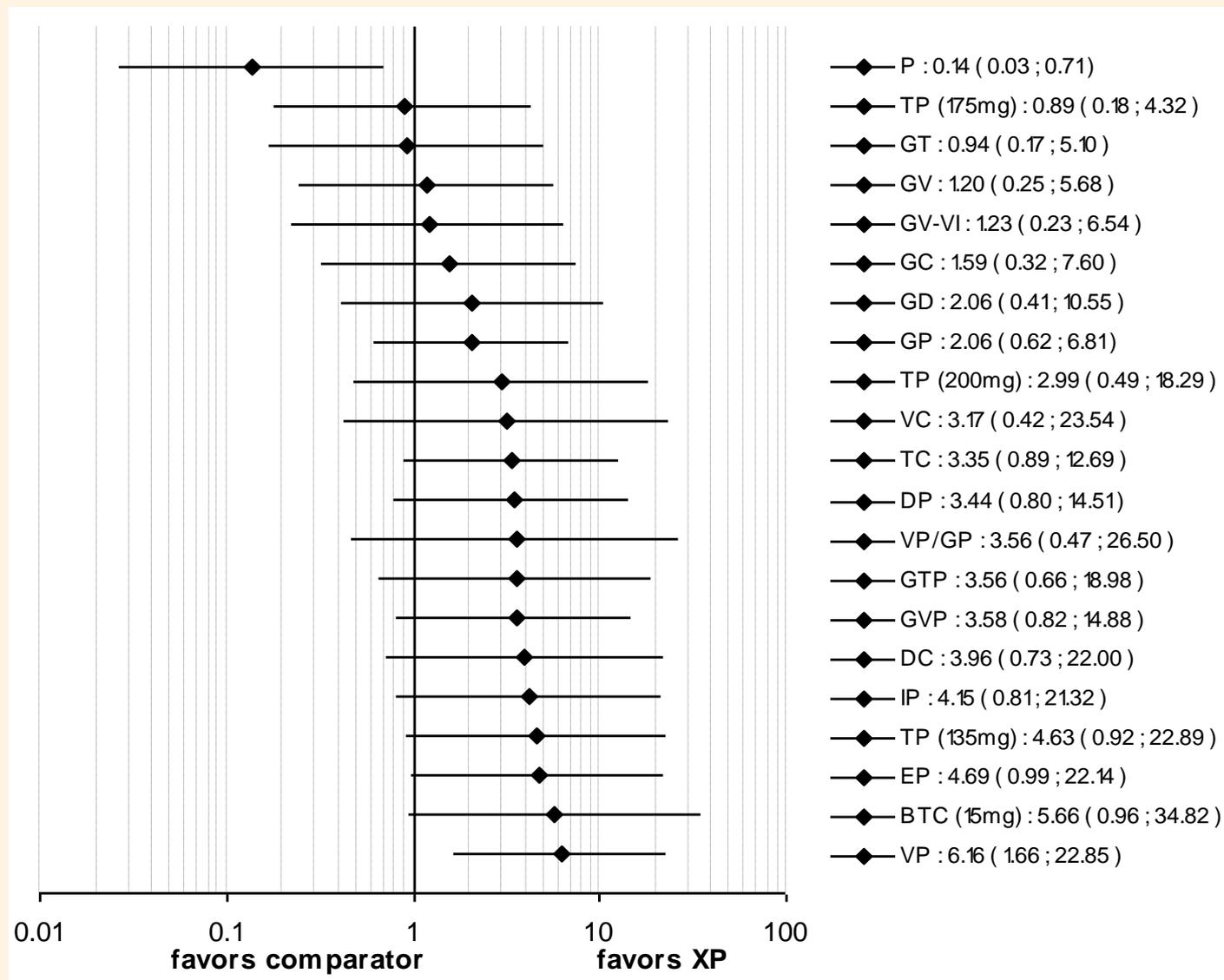
- La cote de la probabilité de survenue  $p_i^k / 1 - p_i^k = \exp(\mu_i^b + \delta_i^{kb})$
- Le logit de  $p_i^k$  est par définition le log de sa cote soit
$$\log[p_i^k / (1 - p_i^k)] = \mu_i^b + \delta_i^{kb} = \ln \text{Cote}_i^b + \text{LOR}_i^{kb}$$
- Le ln de la cote empirique, une réalisation parmi d'autres
- Spécification de la distribution de probabilité de toutes les réalisations possibles: loi normale [dont la moyenne est définie en terme de **différences** p/r à un **comparateur commun à tous** les essais]
- Calcul du ln du rapport des cotes théoriques
- Retour à l'échelle métrique
- Introduction d'une distribution à priori non informative
- Détermination de la distribution a posteriori.
- Caractérisation des sorties: moyennes, médianes, intervalles de confiance.

# Mise en Œuvre : WinBUGS

	Placebo	Traitement A	Traitement B	Traitement C
Smith et al	X	X		
Jones et al	X		X	
Brown et al		X		X
Green et al			X	X

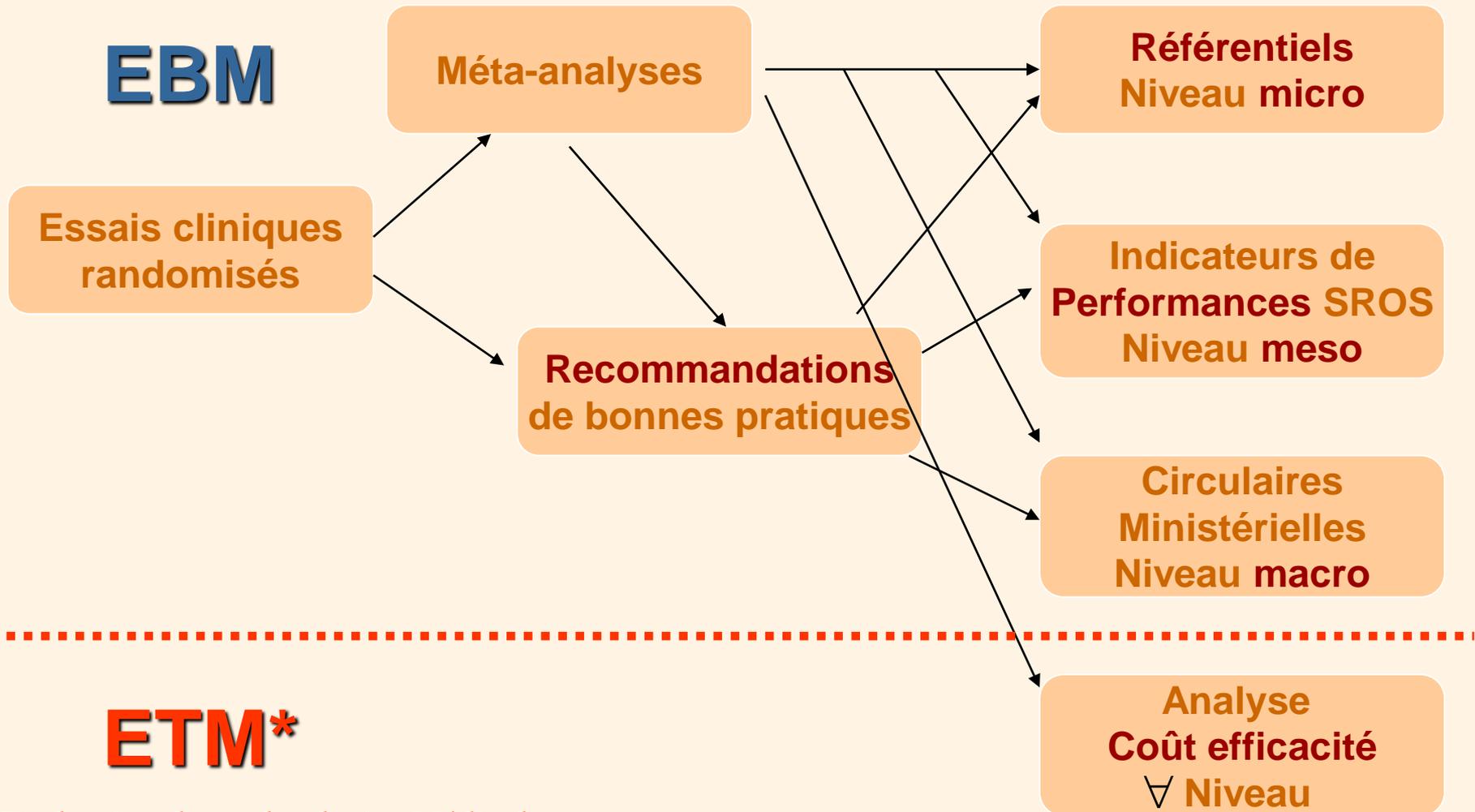
- Possibilité de mobiliser toute les sources de données en exploitant un modèle bayésien de Monte Carlo par Chaîne de Markov ( MCMC)
- Le logiciel WINBugs moyenne toutes les quantités d'effets observées **DIRECTEMENT ET INDIRECTEMENT** dans les différents essais et propose une méthode d'approximation numérique des combinaisons d'effets possibles par échantillonnage successif pour simuler la loi de probabilité à posteriori (La loi des variables cachées conditionnellement aux variables observées)

# Situer l'Innovation dans l' Arsenal Thérapeutique Existant



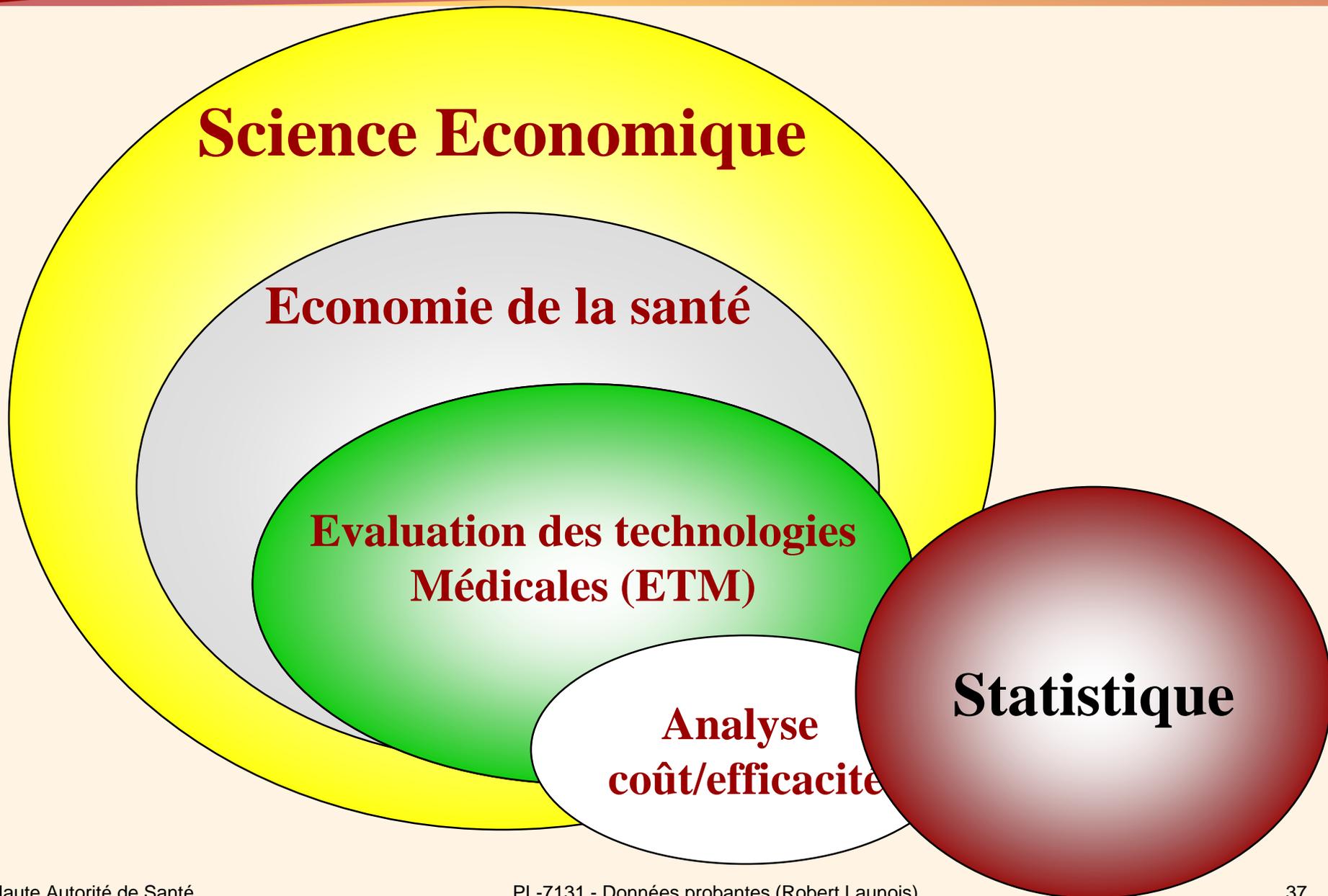
**5) ASSOCIER PROBABILITES  
D'OCCURRENCE  
ET CONSEQUENCES**

# De la Recherche Clinique à la Politique de Santé : EBM vs ETM \*

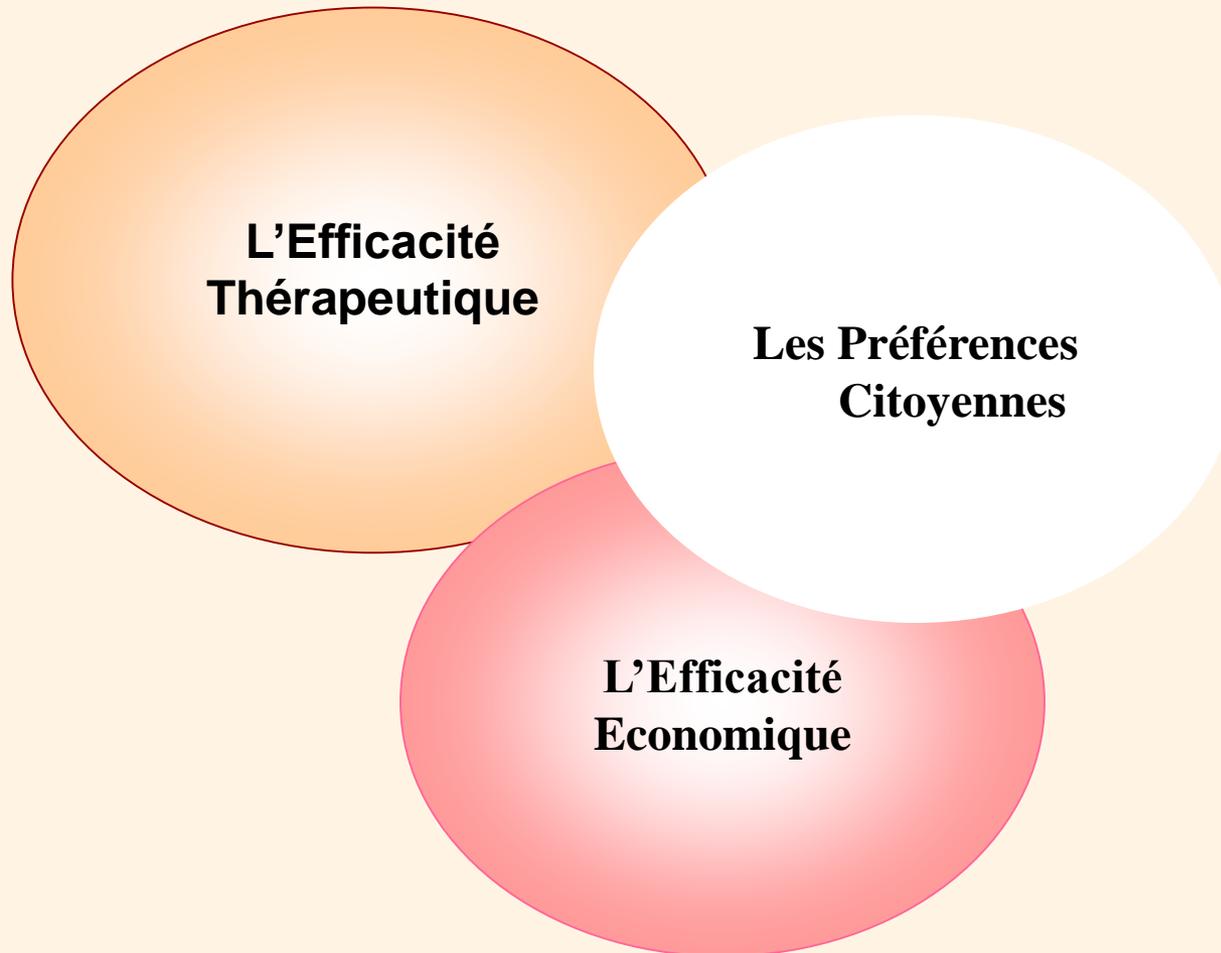


*\*Evaluation des technologies Médicales*

# ETM : Un Lien entre Science & Décision



# Rassembler Tous les Eléments qui Participent à la Prise de Décision Politique



# Les Coûts [Base PMSI 2005]

	Hypothèse Basse	Hypothèse Haute
Accident Ischémique Transitoire	<b>G45</b> en Diagnostic Principal	
Hémorragie Cérébrale	<b>I61 en DP</b> ou ( <b>G46</b> en DP et <b>I61 en DA</b> ) et (durée > 0 nuit) ou (DC ou transfert)	<b>I61 en DP</b> ou ( <b>G46</b> en DP et <b>I61 en DA</b> ) ou ( <b>G81</b> en DP et I61 en DA) et (durée > 0 nuit) ou (DC ou transfert)
Infarctus Cérébral	<b>I63 en DP</b> ou ( <b>G46</b> en DP et <b>I63 en DA</b> ) et (durée > 0 nuit) ou (DC ou transfert)	<b>I63 en DP</b> ou ( <b>G46</b> en DP et I63 en DA) ou ( <b>G81</b> en DP et I63 en DA) et (durée > 0 nuit) ou (DC ou transfert)
AVC indéterminé	<b>I64 en DP</b> ou ( <b>G46</b> en DP et <b>I64 en DA</b> ) et (durée > 0 nuit) ou (DC ou transfert)	<b>I64 en DP</b> ou ( <b>G46</b> en DP et I64 en DA) ou ( <b>G81</b> en DP et I64 en DA) et (durée > 0 nuit) ou (DC ou transfert)
Pathologies neuro vasculaires aiguës non compliquées d'AVC	<b>I67</b> en DP et (durée > 0 nuit) ou (DC ou transfert)	

**G/** Code « astérisque »; **I/** Code « dague »

# La Qualité de Vie [EQ5D]

## ■ Mobilité

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied

Je suis obligé(e) de rester alité(e)

## ■ Autonomie de la personne

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e)  
seul(e)

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e)  
seul(e)

## ■ Activités courantes

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes  
occupations courantes

J'ai des problèmes pour accomplir mes  
occupations courantes

Je suis incapable d'accomplir mes occupations  
courantes

## ■ Douleurs / Gêne

Je n'ai ni douleur, ni gêne

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

## ■ Anxiété / Dépression

Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)

Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

# Quel Montant doit-on Investir pour Obtenir le Résultat Attendu ?

*Le Rapport des gains espérés eu égard aux investissements consentis :*

Deux populations indépendantes de mêmes caractéristiques

groupe « innovant »

Moyennes :  $\bar{E}_A$   $\bar{C}_A$

groupe contrôle

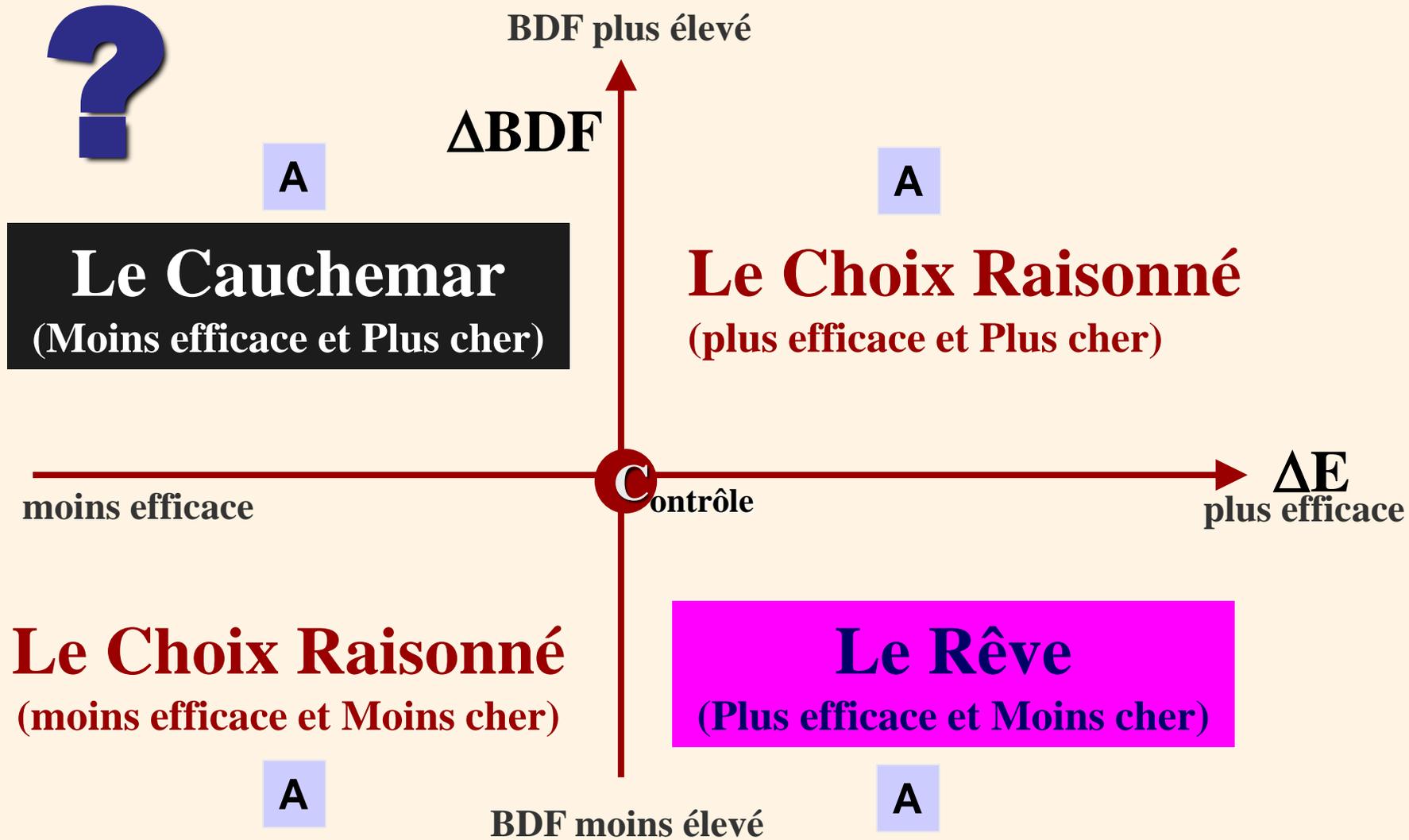
Moyennes :  $\bar{E}_B$   $\bar{C}_B$

Ratio différentiel Bdf/Résultat

$$R = \frac{\Delta BDF}{\Delta E} = \frac{\overline{BDF}_A - \overline{BDF}_B}{\bar{E}_A - \bar{E}_B}$$

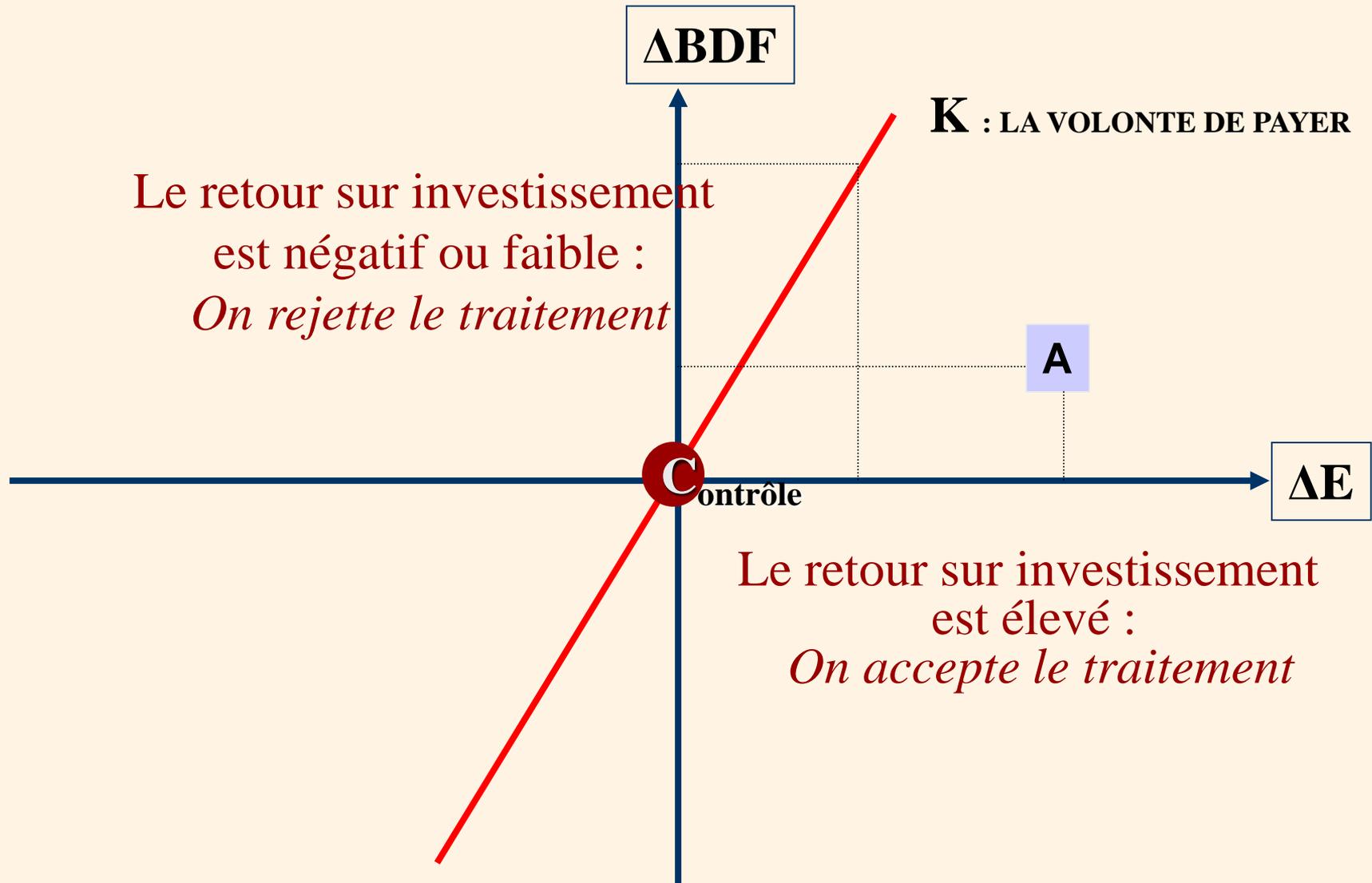
*BDF: Besoin de Financement*

# En Avoir ou Non Pour Son Argent : Où est A?



*BDF: Besoin de Financement*

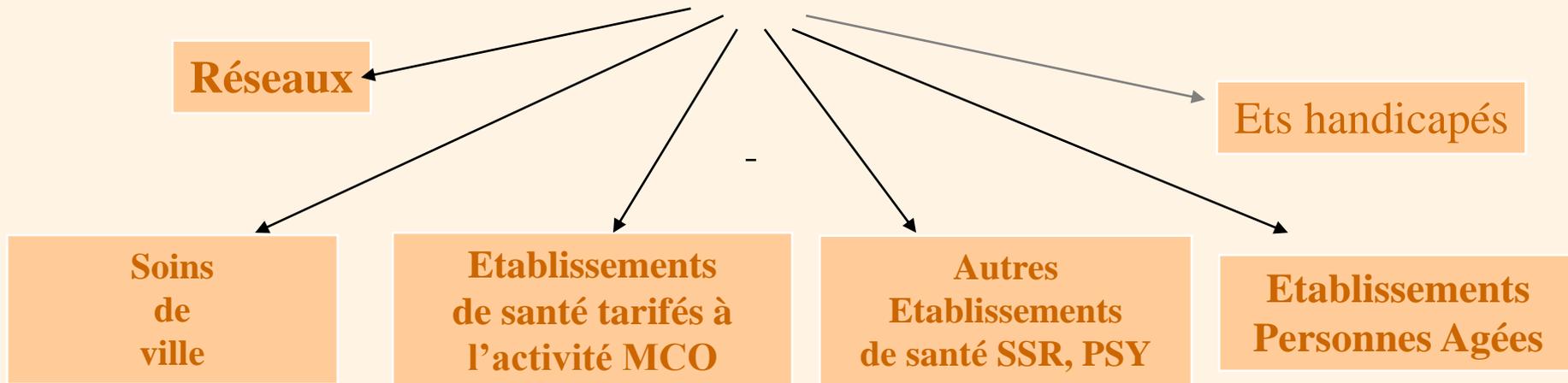
# La Volonté de Payer n'est Pas Infinie



# Combien la Représentation Nationale Est-Elle Prête à Verser ?

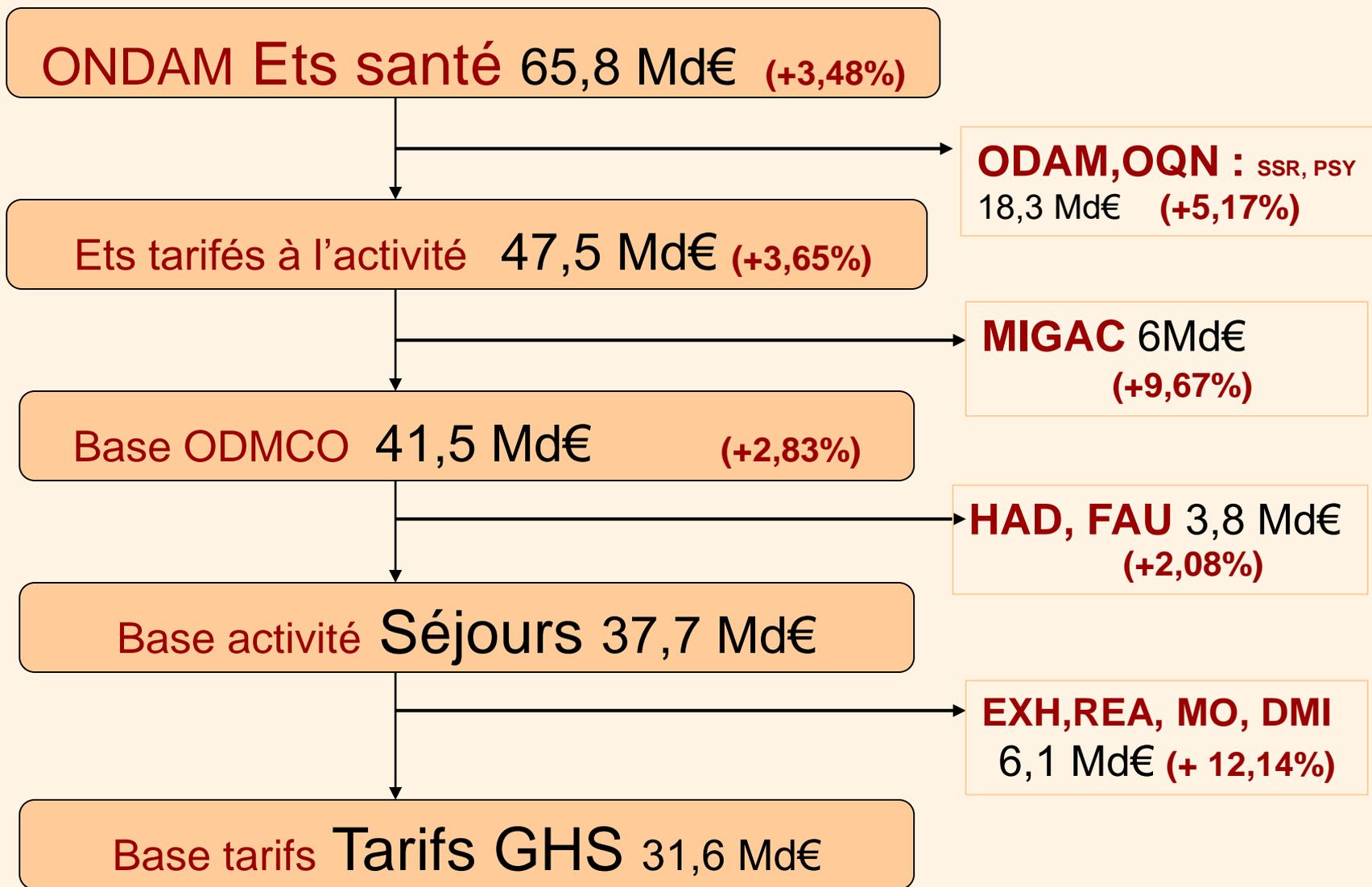
Le Parlement vote la loi de financement de la Sécurité Sociale qui fixe l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

Réparti entre 6 sous objectifs

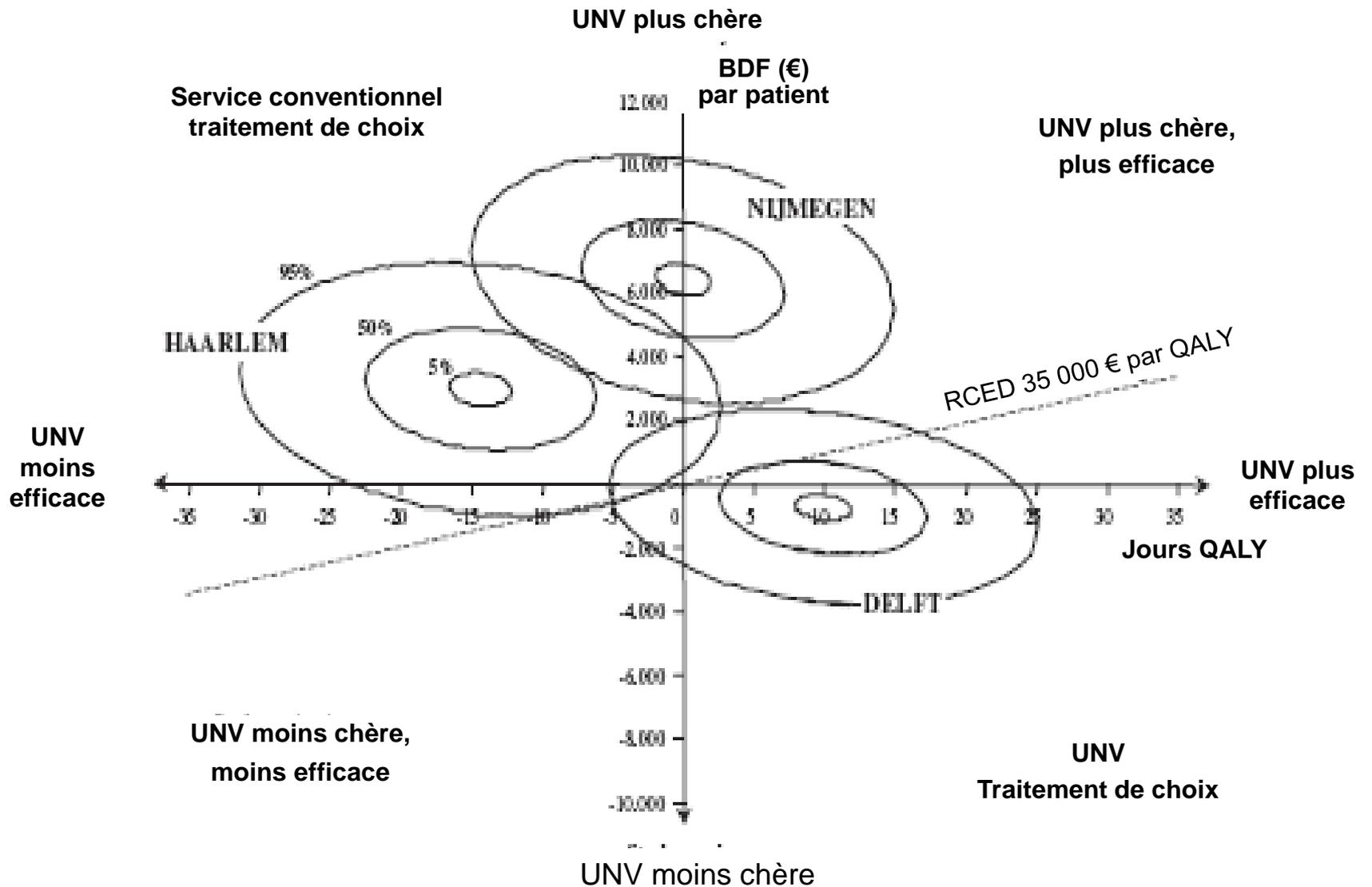


# L'ONDAM 2007 144,8 Md€ (+2,6%)

« La Bonne Santé des Uns fait la Mauvaise Santé des Autres »



# Efficiences des Réseaux Cervebraux Vasculaires en Hollande



Exel Q.J.Med 2005;415-425

## 6) REUNIR LES INCERTITUDES DANS DE GRANDS SACS D'IGNORANCE

*Faire une typologie de ces sacs, définir leur  
forme à partir d'un petit nombre de  
paramètres.*

*simuler des tirages au hasard issus de ces lois*

# Finalité de la Démarche

- **Mesurer l'incertitude** relative à *l'ensemble* des variables d'efficacité et de tolérance ;
- Prendre en compte le fait que **certaines de ces valeurs sont plus plausibles** que d'autres ;
- **Caractériser les sorties du modèle** de la même manière que pour un modèle statistique (variance, intervalles de confiance...)

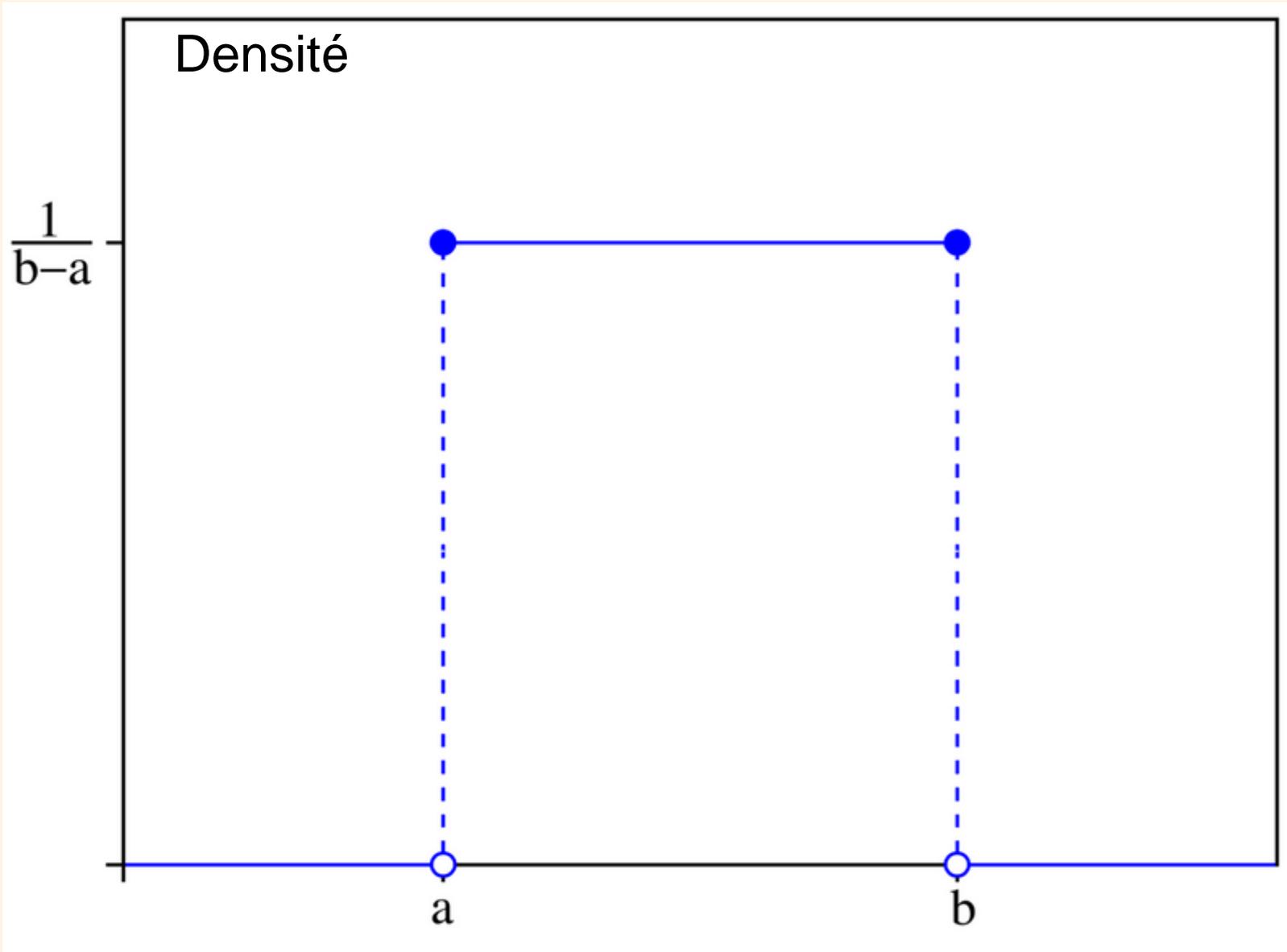
# Mise en Œuvre Opérationnelle

- **Caractériser** chaque variable par une distribution de probabilité,
- **Tirer au sort** chaque réalisation de la variable,
- **Évaluer** le modèle avec les variables tirées au sort.
- Sur un grand nombre de tirages, **la moyenne des sorties** du modèle approche leur **espérance**.

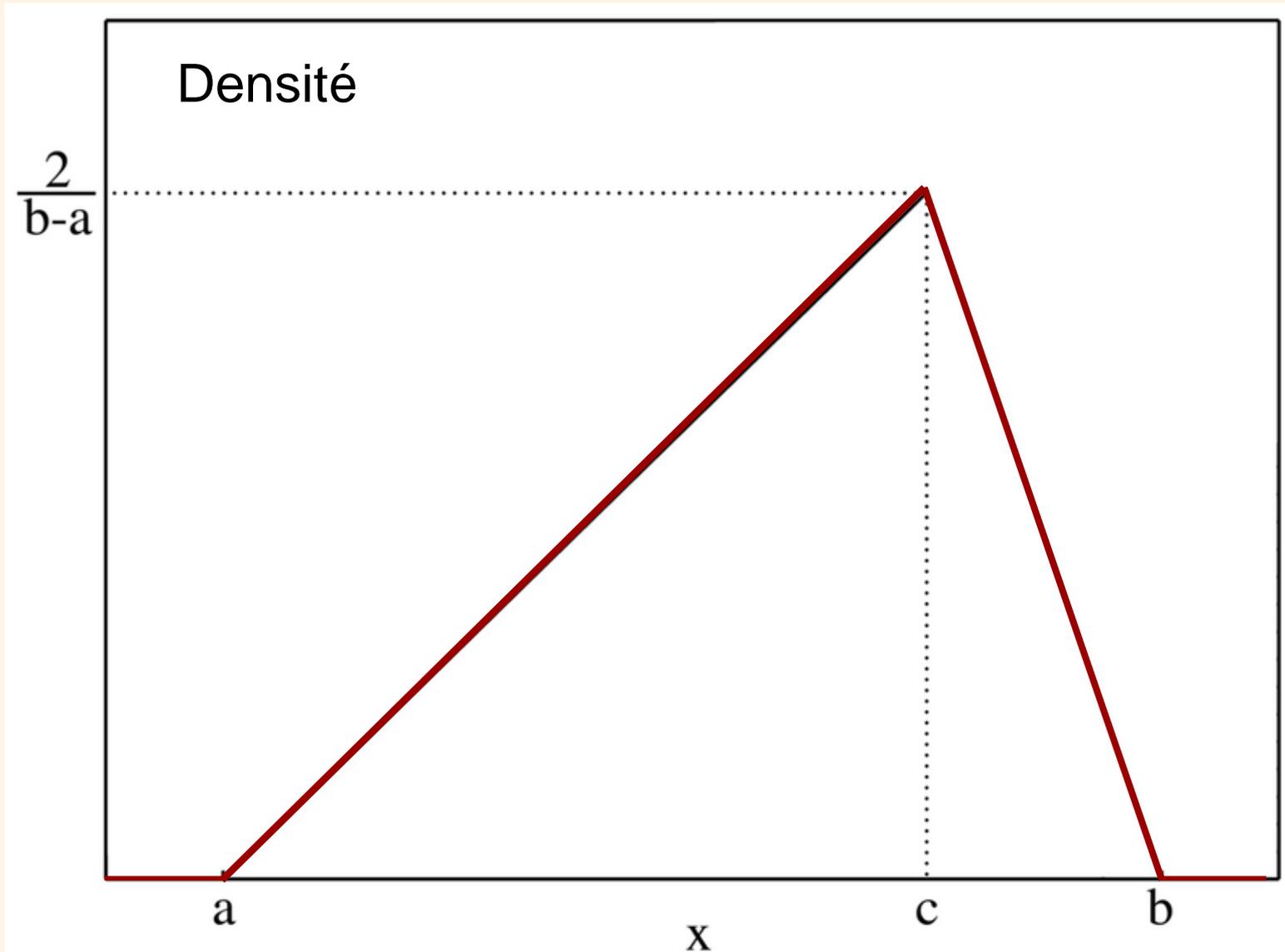
# Choisir une Famille de Courbes pour Représenter la Distribution de la Variable d'Intérêt

- Risques relatifs  $[1; \infty]$  : loi BETA OU GAMMA
- Probabilités  $[0; 1]$  : loi BETA
- Coûts  $[0; \infty]$  : loi GAMMA ou LOGNORMALE
- Utilité  $[-\infty; 1]$  : loi BETA OU GAMMA
- Valeurs inconnues : Loi UNIFORME non informative

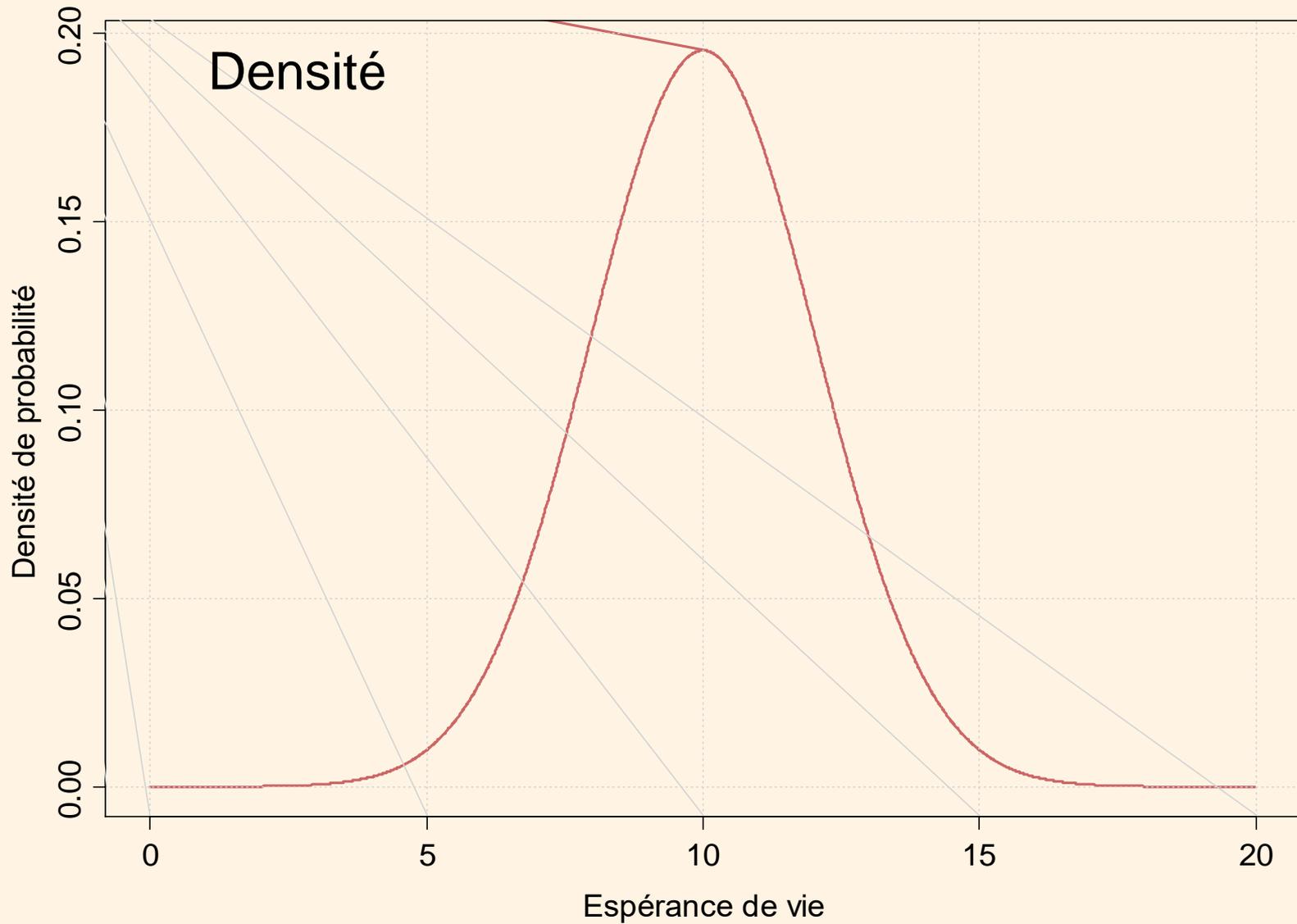
# Loi Uniforme (Continue)



# Loi Triangulaire

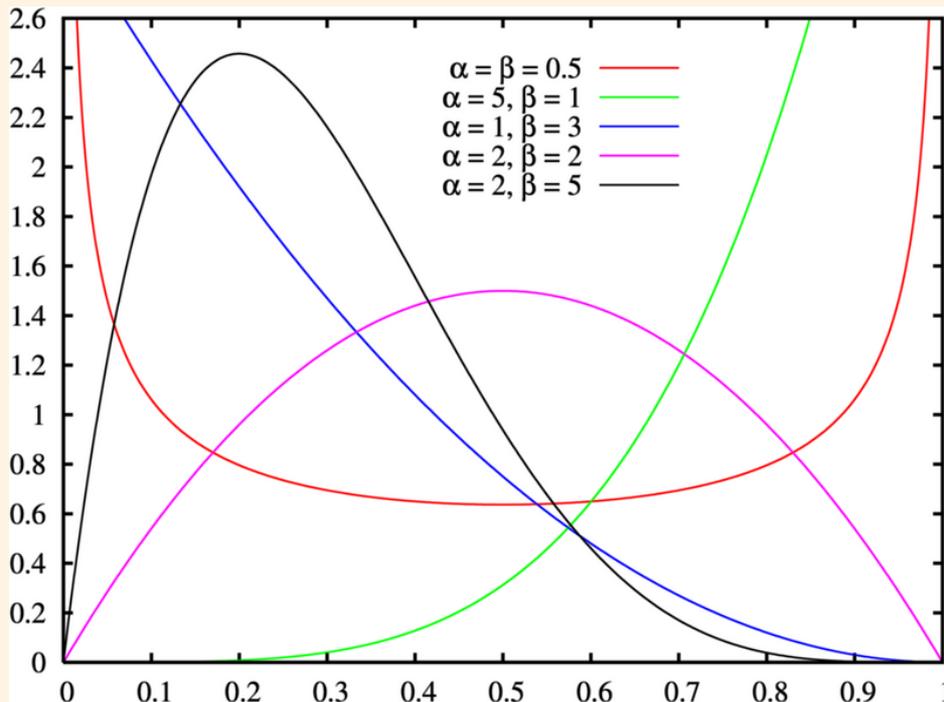


# Loi Normale

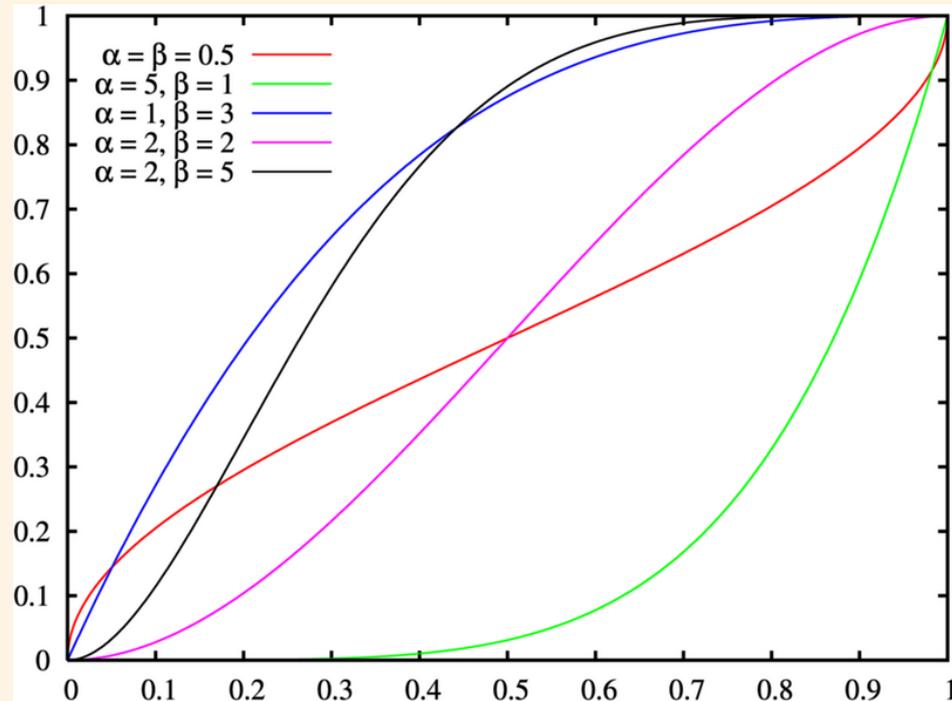


# Loi Beta

## Densité



## Fonction de Répartition



# Loi Log-Normale

- Log-N( $\mu$  ;  $\sigma^2$ )
- Continue sur  $[0 ; +\infty)$
- Densité : 
$$f(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right)$$
- Espérance : 
$$E(X) = e^{\mu + \sigma^2/2}$$
- Variance : 
$$V(X) = \left(e^{\sigma^2} - 1\right) e^{2\mu + \sigma^2}$$
- Si  $X \sim \text{Norm}(\mu ; \sigma^2)$  alors  $e^X \sim \text{Log-N}(\mu ; \sigma^2)$

# Caractériser des Paramètres

## du Modèle probabiliste Choisi pour Représenter La Population

### ■ Utilisation de la Loi Normale

- Si on connaît  $\mu$ ,  $\sigma$  et  $N \rightarrow \text{Norm}(\mu ; \sigma^2/N)$
- Si on connaît  $\mu$  et son  $\text{IC}_{95\%} \rightarrow \text{IC} = \mu \pm 1.96^*s$

### ■ Exemple: Nous savons que $EV = 7,9$ ans

### ■ Si l'on considère $\text{IC}_{95\%} = [4,9 ; 10,9]$ ans :

- $\text{IC} = 7,9 \pm 3,0 = 7,9 \pm 1,96^*\sigma$
- $\sigma = 3/1,96 = 1,53$  ans

### ■ $E_1S \sim \text{Norm}(7,9 ; 1,53^2)$

# Loi Beta

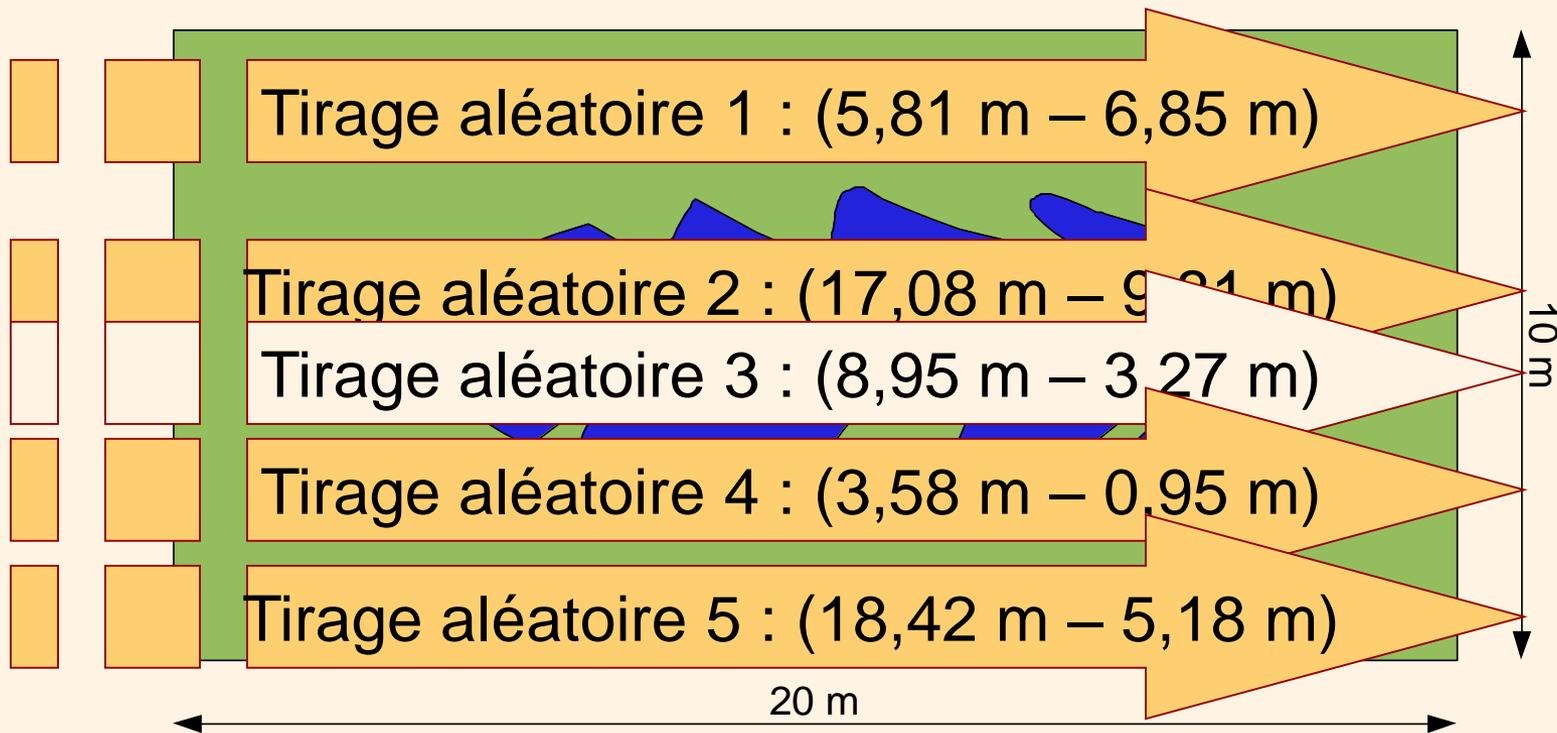
- Beta( $\alpha$  ;  $\beta$ )
- Continue sur  $[0 ; 1]$
- Utilité : Modélisation des proportions, probabilités et taux (bornée entre 0 et 1).
- Méthode pragmatique de caractérisation  $p_1 = 18\%$ , estimé sur 903 patients
  - $\alpha =$  Nombre de « succès » = 161
  - $\beta =$  Nombre d'« échecs » = 742
  - $p_1 \sim \text{Beta}(161 ; 742)$
- On vérifie que  $E[X] = \alpha / (\alpha + \beta) = 18 \%$

# Loi Lognormale

- $RR = 0.78, IC_{95\%} = [0,66 ; 0,93]$
- $\ln(RR) = -0,2485$
- $\ln(IC) = [-0,41 ; -0,07] \approx -0,25 \pm 1,96 * 0,1715$
- $RR \sim \text{Log-N}(-0,2485 ; 0,1715^2) ?$ 
  - $E[\ln(X)] \neq \ln(E[X])$
  - $E[\text{Log-N}(-0,2485 ; 0,1715^2)] = \exp(-.25+.17^2/2) = 0.79$
  - Caractérisation biaisée !
- A partir de  $E[RR] = 0.78$  et de la borne sup de l'IC, on trouve  $RR \sim \text{Log-N}(-0.25288 ; 0.094^2)$

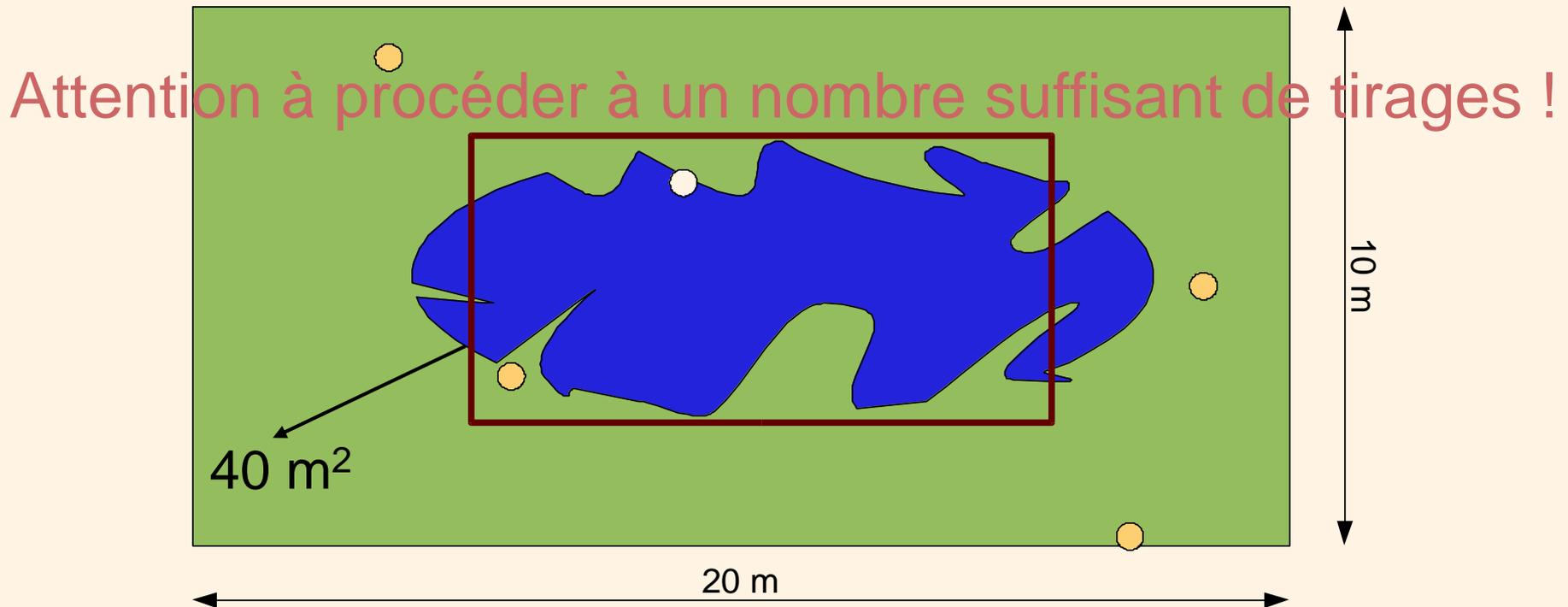
# Principe du Monte Carlo :

## ■ Calcul de la surface d'un lac :



# Illustration de la Simulation

- Calcul de la surface d'un lac
- $1/5^e$  des tirs ont touché le lac  $\rightarrow$  surface =  $10 \cdot 20 / 5 = 40 \text{ m}^2$



# Le Ratio Coût Efficacité Différenciel (RCE-D)

$$RCE_D = \frac{\mu_{CA} - \mu_{CB}}{\mu_{EA} - \mu_{EB}} = \frac{\mu_{\Delta C}}{\mu_{\Delta E}}$$

↑  
Inférer sur la valeur vraie (mais inobservable) du ratio RCE-D dans la population à partir de la valeur du ratio observé dans une simulation

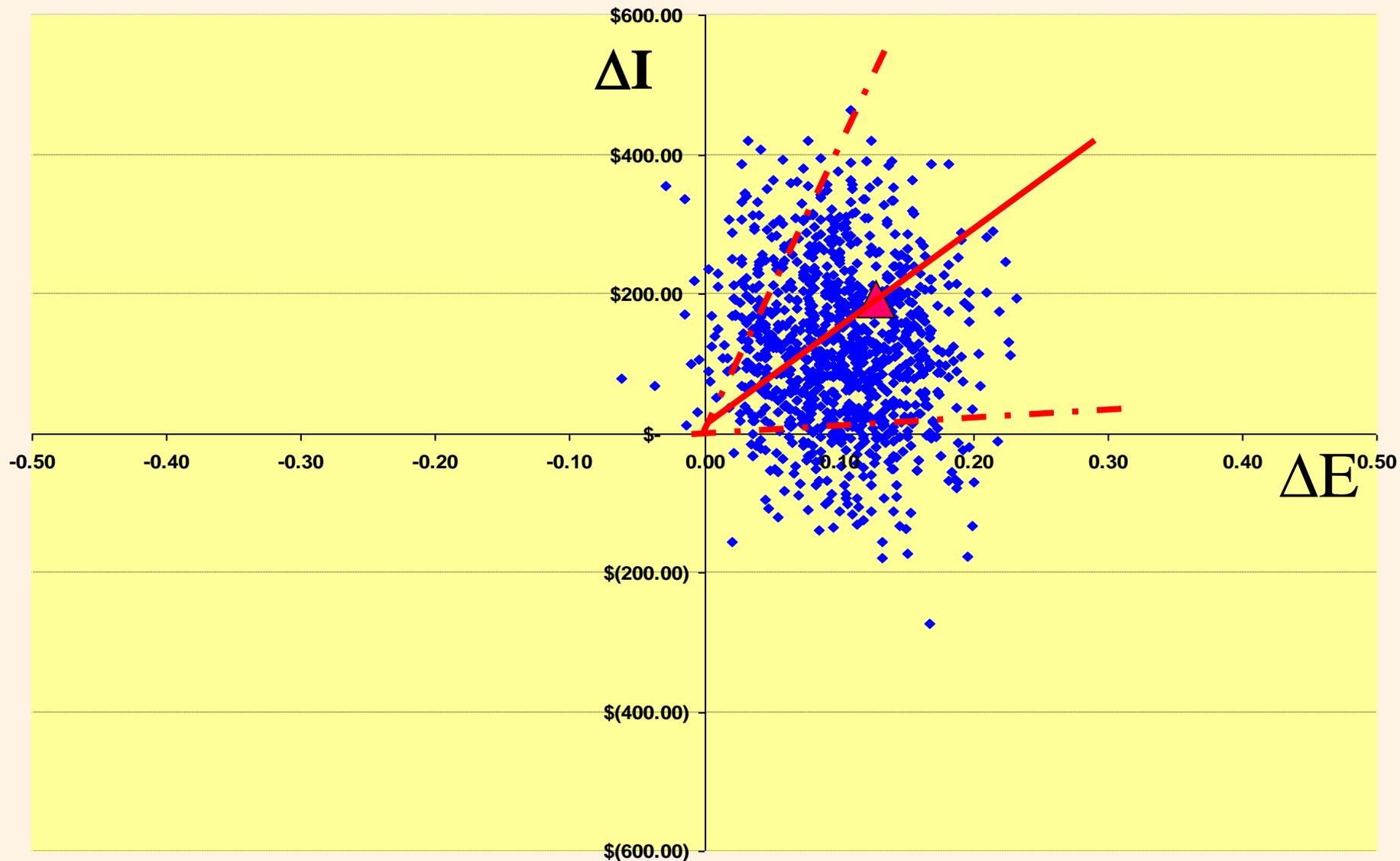
$$\hat{RCE}_D = \frac{\overline{BDF}_a - \overline{BDF}_b}{\overline{E}_a - \overline{E}_b} = \frac{\Delta BDF}{\Delta E}$$

# Mise en Oeuvre du Monte Carlo

La technique du monte carlo est opérationnalisée en quatre étapes :

1. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique du groupe contrôle et calcul du coût total moyen et de l'efficacité totale moyenne
2. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique du groupe ttx innovant et calcul du coût total moyen et de l'efficacité totale moyenne correspondantes
3. Calcul par différence du ratio coût efficacité différentiel entre les deux échantillons
4. Répétition de l'opération B fois pour obtenir une estimation de la distribution du RCED dans le plan ACE

# IC<sub>95%</sub> : Conserver 95% Des Points du Tirage



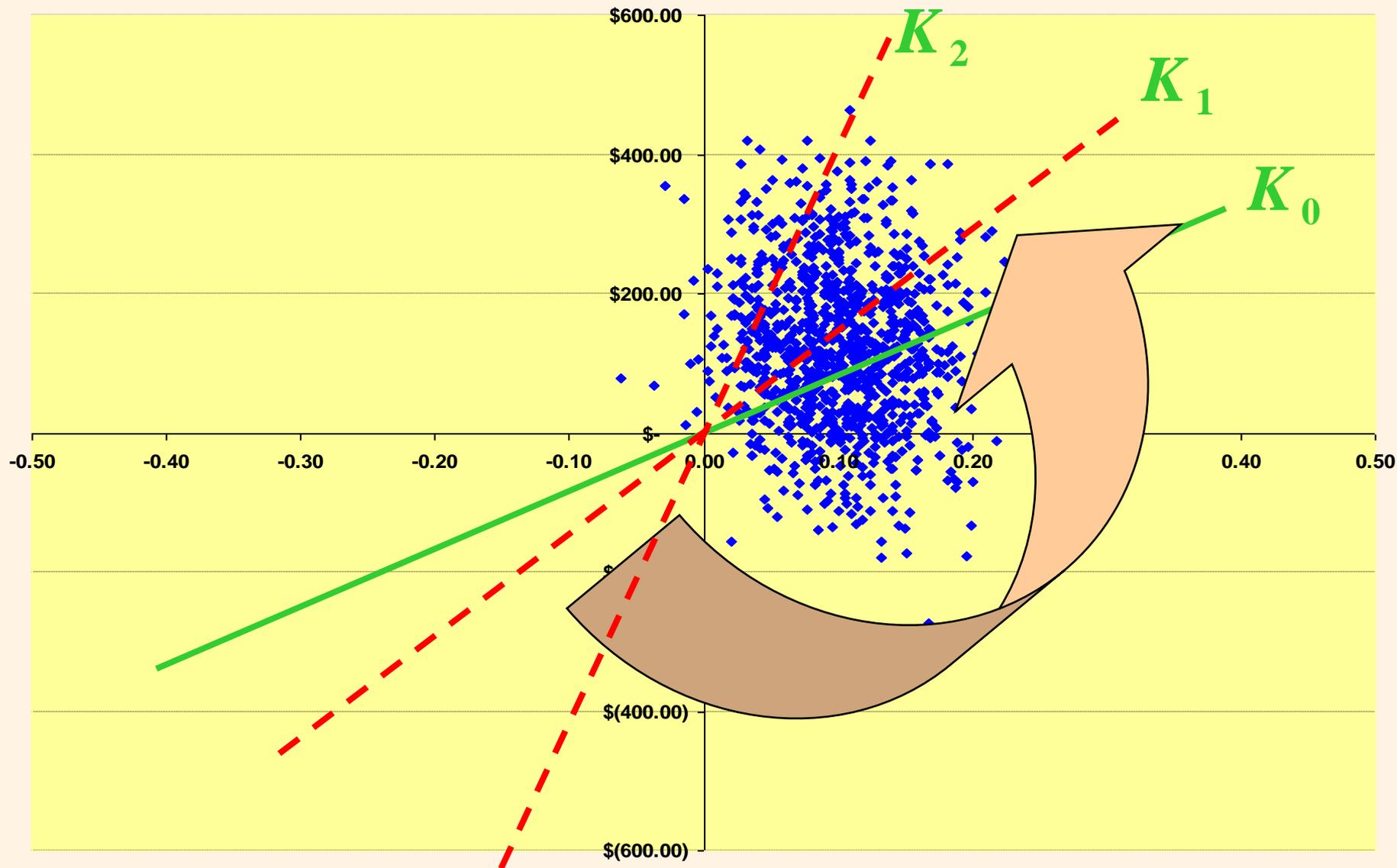
# Justification des Simulations

- Estimation : chercher à donner la valeur la plus proche possible de la « vraie » valeur du paramètre inconnu
- Simulation : Reproduire un modèle de variabilité qui permette de caractériser l'incertitude dans les sorties
- Modèles complexes → pas de solution simple (ou connue) pour la loi de probabilité des sorties

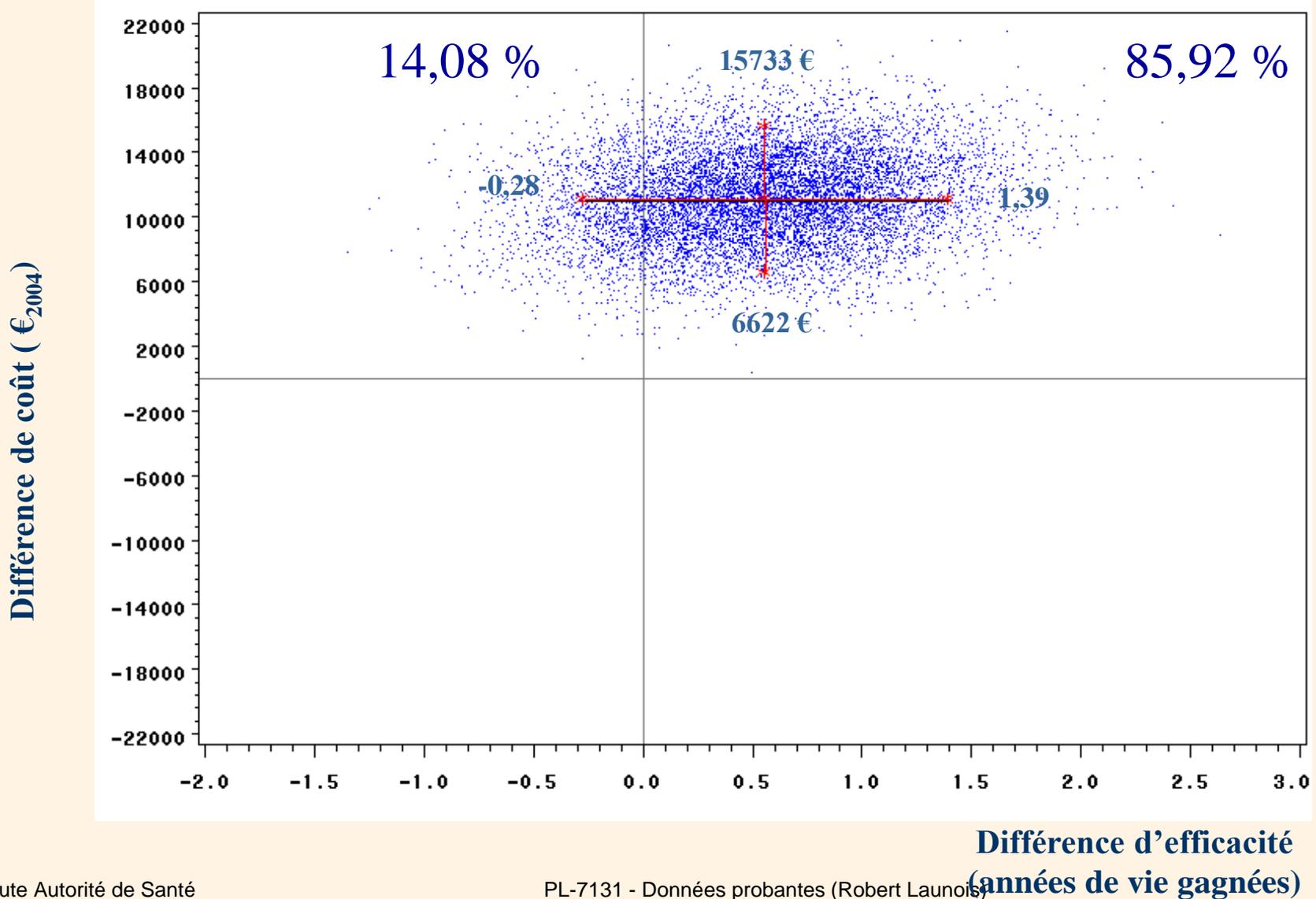
# Une Autre Voie pour Quantifier l'Incertitude

- La valeur (K) accordée par la Société à une quantité d'effet supplémentaire est une **donnée socio-politique** sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer
- Les résultats doivent être analysés à la lumière des différentes **volonté de payer envisageables** de la part l'acheteur en construisant une courbe d'acceptabilité du traitement par les autorités de tutelle
- Cette courbe donne la probabilité que le traitement soit considéré comme **efficent** par les autorités pour toutes les valeurs possibles de K,
- **Procédure d'estimation** : Générer par bootstrap B couples  $(\Delta E, \Delta I)$  - Calculer la proportion de points sous la droite pour toute les valeurs de K

# Proportion de Tirages Cout/Efficace pour la Disposition à Payer $K_0, K_1, K_2$

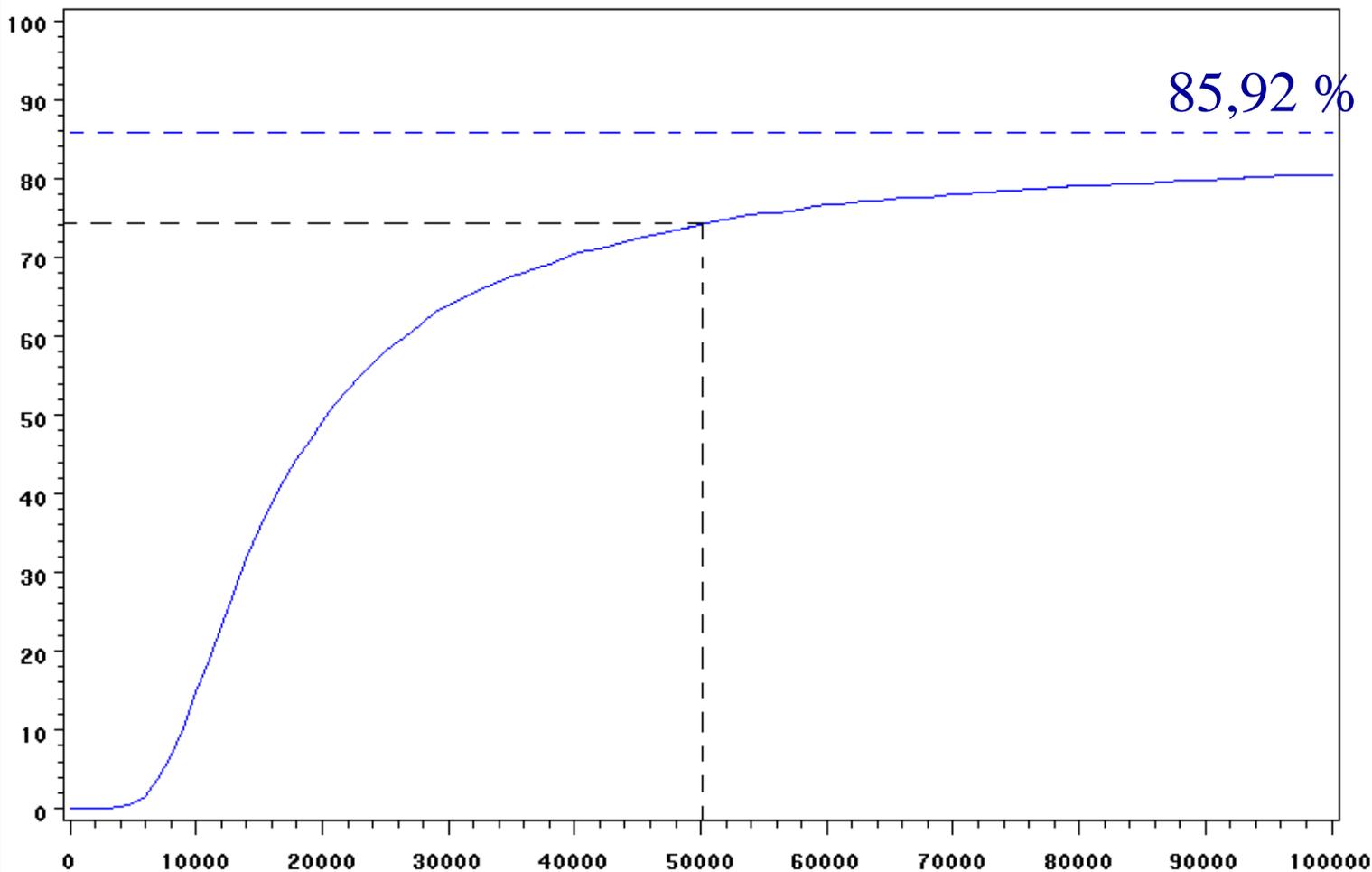


# Dispersion des Ratios Coût Efficacité Différentiel Après Échantillonnage Paramétrique



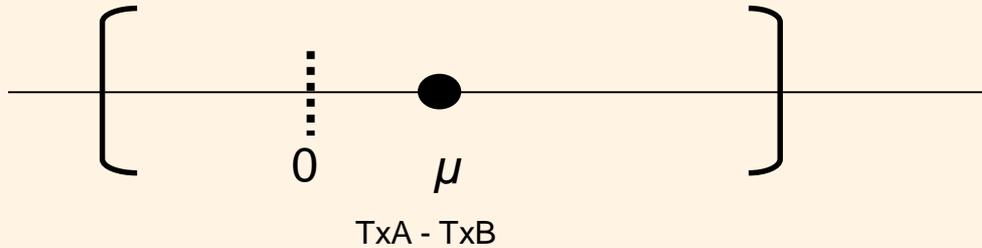
# Probabilité de Faire le Bon Choix en Termes d'Efficiace Collective lorsque l'Inovatrine est Utilisée de Préférence aux Traitements Conventionnels

Probabilité que le nouveau traitement soit effiient ( en pourcentage)



Disposition à payer par année de vie gagnée (en €<sub>2004</sub>)

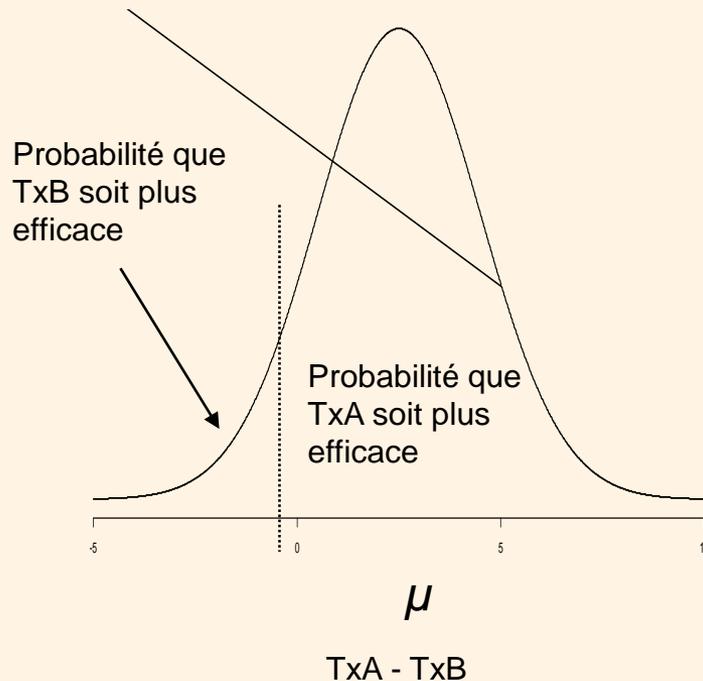
# Statistique Décisionnelle Fréquentiste and Bayésienne



**Conclusion Fréquentiste :**

**Estimateur ponctuel (avec IC à 95 %)**

« Pas de différence significative entre TxA et TxB »



« 75 % de chance que le TxA soit plus efficace que le traitement TxB »

**Conclusion Bayésienne :**

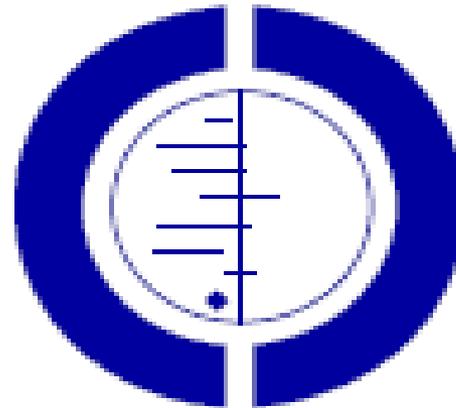
**Estimation par une distribution de Probabilité**

# Conclusions

- *Exiger des moyens sur la base de données épidémiologiques ou de faits scientifiquement démontrés ne suffit plus.*
- *L'analyse économique est au cœur du dialogue entre une administration qui travaille et des sociétés savantes désormais en concurrence les une avec les autres :*
- Une nouvelle conception de nos **devoirs** se forge :  
**« DONNER LE MEILLEUR » PAR EURO INVESTI »**

Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Review)

Stroke Unit Trialists' Collaboration



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

*Evidence Based Economics*