

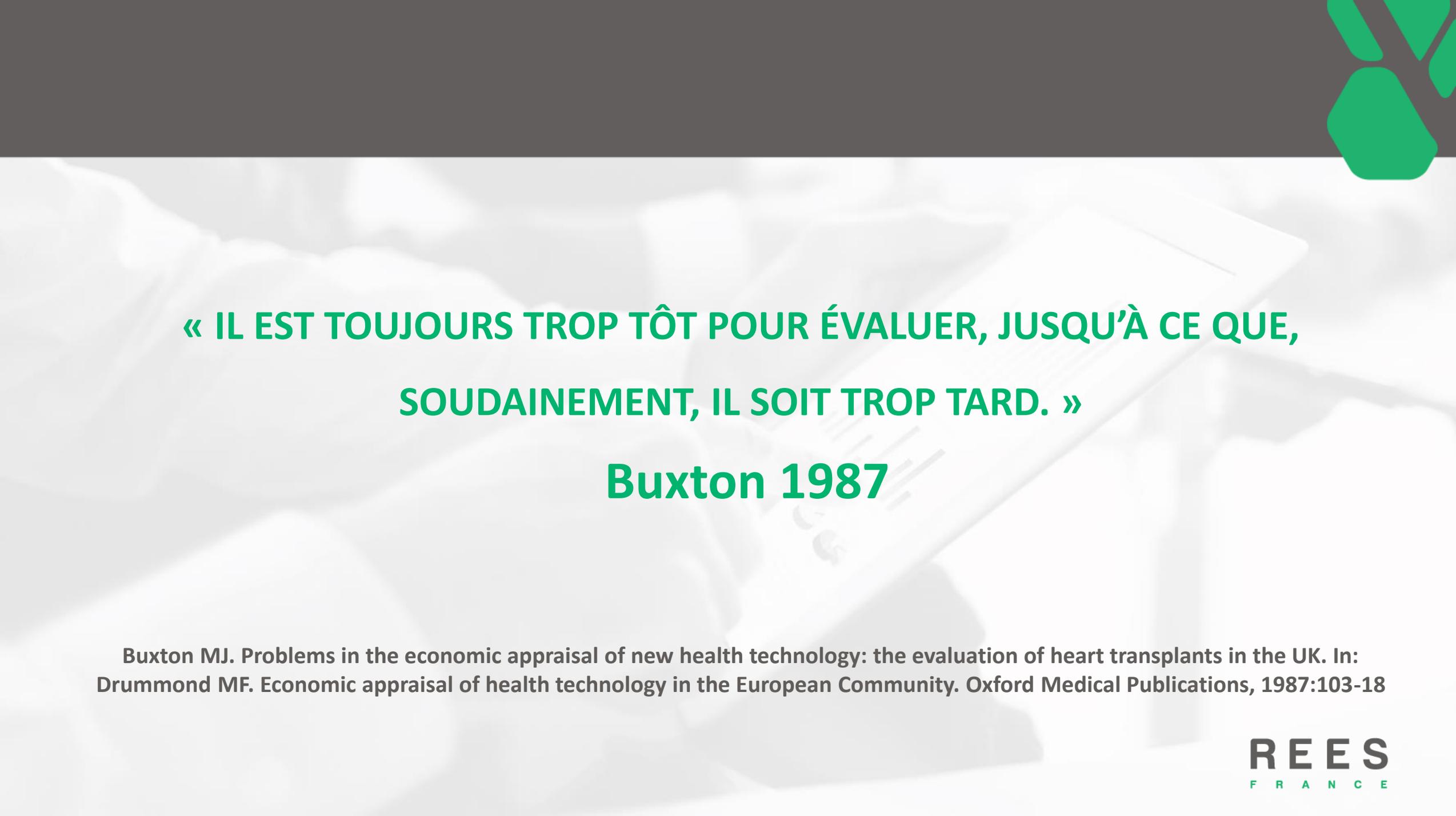
Haute Autorité de Santé
Saint Denis-La Plaine 2 mai 2016

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DES BIOTHÉRAPIES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EN FRANCE

PROPOSITION REES FRANCE

28, rue d'Assas
75006 Paris – France
Tel. 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92
E-mail : reesfrance@wanadoo.fr – Web : www.rees-france.com





**« IL EST TOUJOURS TROP TÔT POUR ÉVALUER, JUSQU'À CE QUE,
SOUDAINEMENT, IL SOIT TROP TARD. »**

Buxton 1987

Buxton MJ. Problems in the economic appraisal of new health technology: the evaluation of heart transplants in the UK. In: Drummond MF. Economic appraisal of health technology in the European Community. Oxford Medical Publications, 1987:103-18

PRÉSENTATION DE REES

Le Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé, REES, est un bureau d'études spécialisé dans l'évaluation des technologies et des actions de santé. Il regroupe des évaluateurs professionnels : *économistes, bio-statisticiens, économètres, informaticiens.*

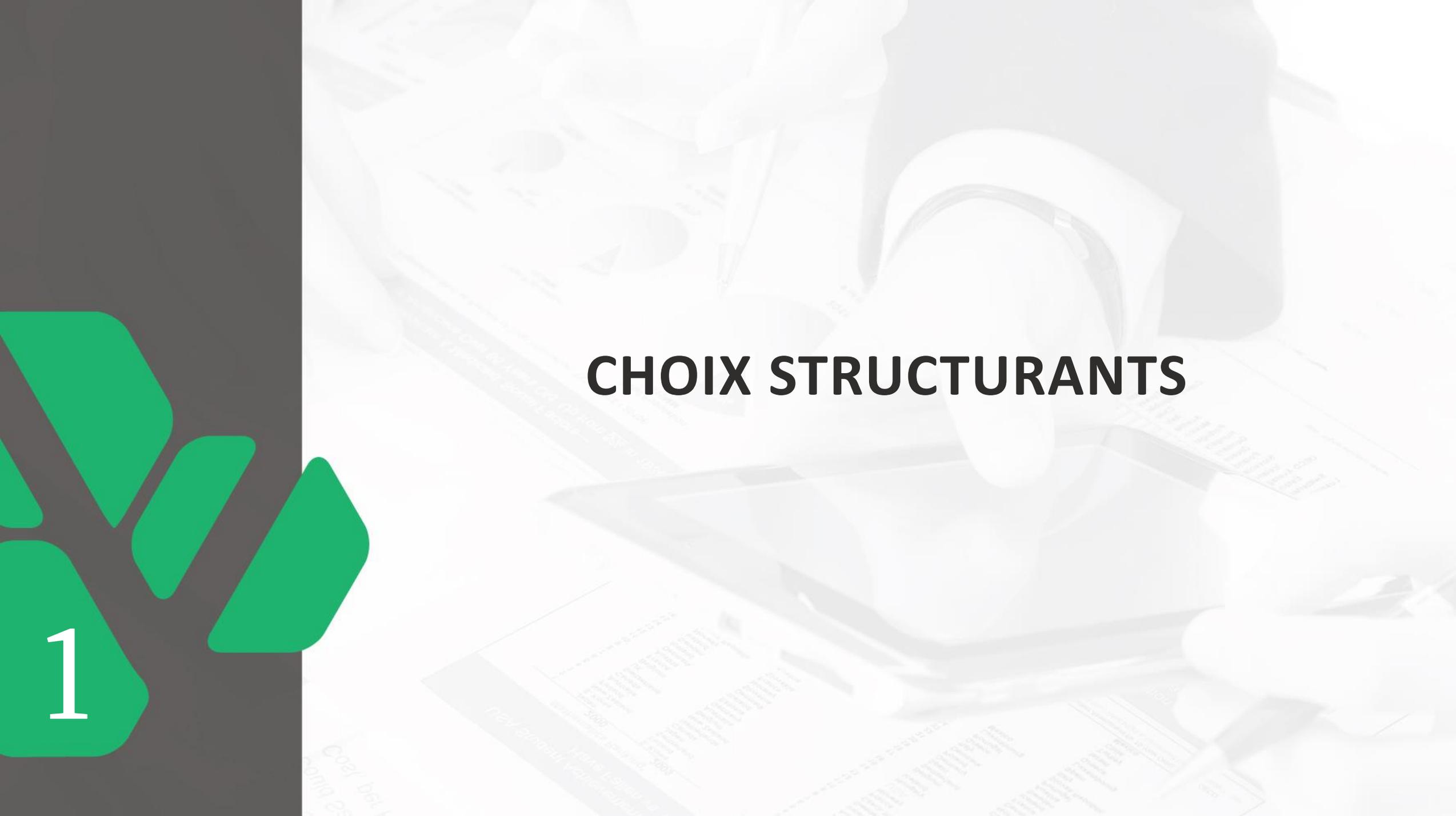
Objectif : intensifier les liaisons entre la recherche universitaire et les professionnels de santé en mettant à la disposition des différents acteurs, des techniques d'analyse et de suivi innovantes.

Domaine d'activité privilégié : la recherche d'efficacité comparative clinique, humaine et économique des traitements en pratique médicale quotidienne.

Publications : REES a publié plus de deux-cent cinquante articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de soixante-quinze études évaluatives en appliquant ces techniques.

FEUILLE DE ROUTE

1. CHOIX STRUCTURANTS
2. MODELISATION
3. DONNEES INTERNATIONALES ET META-ANALYSES
4. CATÉGORIES DE DONNÉES FRANÇAISES:
 - EFFICACITÉ
 - QUALITÉ DE VIE
 - COÛTS
5. QUANTIFICATION DES INCERTITUDES
6. CARACTERISATION DE L'INCERTITUDE FINALE
7. SUIVI DU PROJET
8. CONTRÔLE QUALITE ET GESTION DES RISQUES



CHOIX STRUCTURANTS



1

LES CRITERES PICOT + qq AUTRES

1. **Choix de la Population d'intérêt** : PR Toutes phases de prise en charge
2. **Choix de Interventions** : Multitraitements
3. **Choix des Comparateurs** : cDMART, bDMART, bsDMART
4. **Choix des Ocritères de jugements cliniques** : ACR's, DAS 28, HAQ, EQ-5D-3L
5. **Choix de l'horizon Temporel** : vie entière
6. **Choix du taux d'actualisation** : taux 4%,
7. **Choix du schéma d'analyse économique** : analyse cout utilité
8. **Choix du critère d'évaluation de l'efficience**: bénéfice monétaire différentiel net (BMDN)
9. **Choix de la Perspective** : point de vue de la société toute entière.



Populations d'intérêt

SOUS-GROUPES D'ANALYSE

Interrogation des bases documentaires stratifiée en fonction des sous-groupes suivants tant sur le plan clinique qu'en ce qui concerne les études médico-économiques.

- ❖ **Chez des patients naïfs** : MTX en monothérapie vs associations de traitements de fond synthétiques comportant du MTX
- ❖ **Chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement de fond synthétique** :
 - en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, cDMARDs utilisé seul ou en association en remplacement du MTX, vs MTX
 - en présence des facteurs de mauvais pronostic vs MTX, ajout d'un bDMARD (anti-TNF, abatacept, TCZ ou RTX)
- ❖ **Chez les patients insuffisamment répondeurs à un ou plusieurs traitement(s) anti-TNF**:
 - bDMARD utilisé en remplacement(4 sc : adalimumab, certolizumab-pegol, etanercept, golinumab, 1 iv infliximab) vs autres bDMARD
 - bDMARD ayant un autre mode d'action vs bDMARD (anti IL1, anti IL6, anti CD20, anti CD28)



Interventions et Comparateurs

- ❖ **Traitements conventionnels** (csDMARD)
 - Le méthotrexate
 - Le léflunomide
 - La sulfasalazine

- ❖ **Traitement synthétique ciblé** (tsDMARD)
 - Le tofacitinib (Xeljanz®)

TRAITEMENTS DE FOND BIOLOGIQUES (bDMARD)

❖ **Les Anti-TNF** (Tumor Necrosis Factor/les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale):

- **ETA** : étanercept (ENBREL®), un récepteur soluble du TNF
- **ADA** : adalimumab (HUMIRA®), anticorps monoclonaux
- **INF** : infliximab (REMICADE®), anticorps monoclonaux
- **CTZ** : certolizumab (CIMZIA®),
- **GOL** : golimumab (SIMPONI®)

❖ **Autres traitements biologiques**

- **RTX** : rituximab (MABTHERA®), anti CD20
- **ABA** : abatacept, (ORENCIA®), un anti CD28,
- **TCZ** : tocilizumab, (ROACTEMRA®), un anti IL6
- **ANA** : anakinra, (KINERET®), un anti IL1

LES BIO-SIMILAIRES (bSDMARD)

En 2014 et 2015, deux autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été délivrées pour des biosimilaires de l'infliximab

- ◆ NFLECTRA®
- ◆ REMSIMA®

→ Anticiper leur part de marché dans l'avenir proche (**20% moins chers que les bio**)



Critères de Jugement cliniques

DISEASE ACTIVITY SCORE : DAS28

Score de l'EULAR évalué sur sur 28 articulations:

- **DAS < 2** : le patient est en rémission
- **2 < DAS < 3,2** : l'activité de la maladie est faible
- **3,2 < DAS < 5,1** : l'activité de la maladie est modérée
- **DAS > 5,1** : l'activité de la maladie est élevée

- Évalué sur 28 articulations.
- **ACR 20 : Amélioration d'au moins 20% du nombre d'articulations** douloureuses et du nombre de synovites et **d'au moins 3 critères parmi les 5 suivants :**
 - Douleur évaluée par le patient (EVA),
 - Appréciation globale du patient (EVA),
 - Appréciation globale du médecin (EVA),
 - Incapacité fonctionnelle appréciée par le patient (HAQa),
 - Inflammation biologique (VSb ou CRPc).
- **ACR 50, 70 :** amélioration d'au moins 50% ou 70%.

HAQ: Health Assessment Questionnaire

PRÉSENTATION

16

Êtes-vous capable de :	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
> vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
> vous laver les cheveux ?				
Se lever				
> vous lever d'une chaise ?				
> vous mettre au lit et vous lever du lit ?				
Les repas				
> couper votre viande ?				
> porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
> ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
> marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
> monter 5 marches ?				
Hygiène				
> vous laver et vous sécher entièrement ?				
> prendre un bain ?				
> vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
> prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
> vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
> ouvrir une porte de voiture ?				
> dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
> ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
> faire vos courses ?				
> monter et descendre de voiture ?				
> faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?				

Le HAQ reprend 8 catégories de questions sur les activités de la vie courante:

- ❖ **Habillement, soins corporels**
- ❖ **Se lever**
- ❖ **Les repas**
- ❖ **La marche**
- ❖ **Hygiène**
- ❖ **Attraper**
- ❖ **Préhension**
- ❖ **Autres activités**



Critères économiques

5. **Choix du taux d'actualisation** : taux 4%,
6. **Choix du schéma d'analyse économique** : analyse cout utilité
7. **Choix du critère d'évaluation de l'efficience**: bénéfice monétaire différentiel net (BMDN)
8. **Choix de la Perspective** : point de vue de la société toute entière.



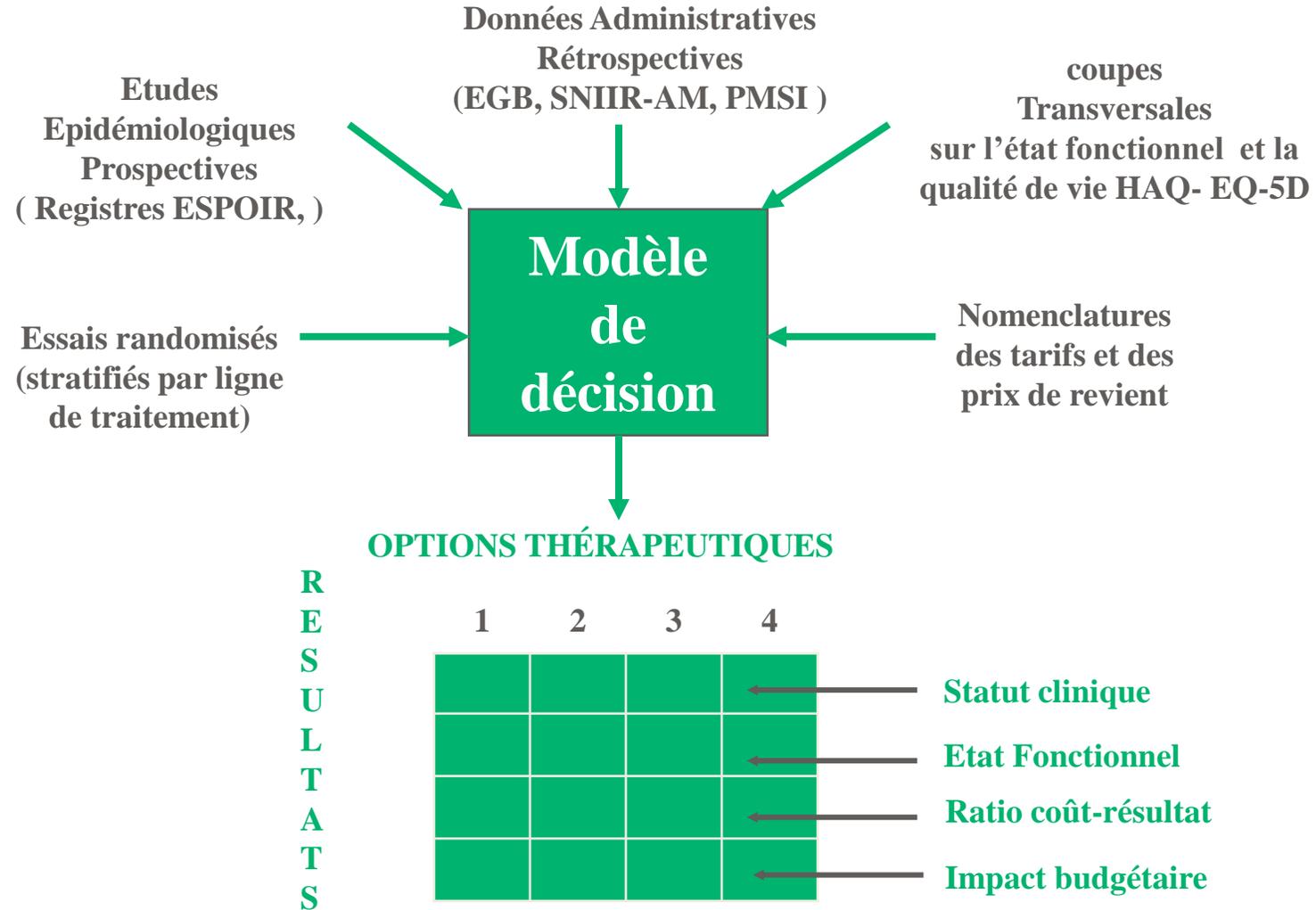
MODÉLISATION



2

**Un Moyen de Décrire le Génie
Evolutif de la Maladie
Pour Chiffrer
Au Mieux les Besoins
Sur une Population Virtuelle Réaliste**

EN RASSEMBLANT LES RÉSULTATS DES ESSAIS ET DES DONNÉES OBSERVATIONNELLES



TYPES DE MODÈLE UTILISÉES DANS LA MODÉLISATION DE LA PR

Arbre de
décision

Modèle multi-
états agrégé

Modèle multi-
états individus
centrés

Simulation à
événements
discrets (SED)

QUE MESURE LE PARAMÈTRE ?

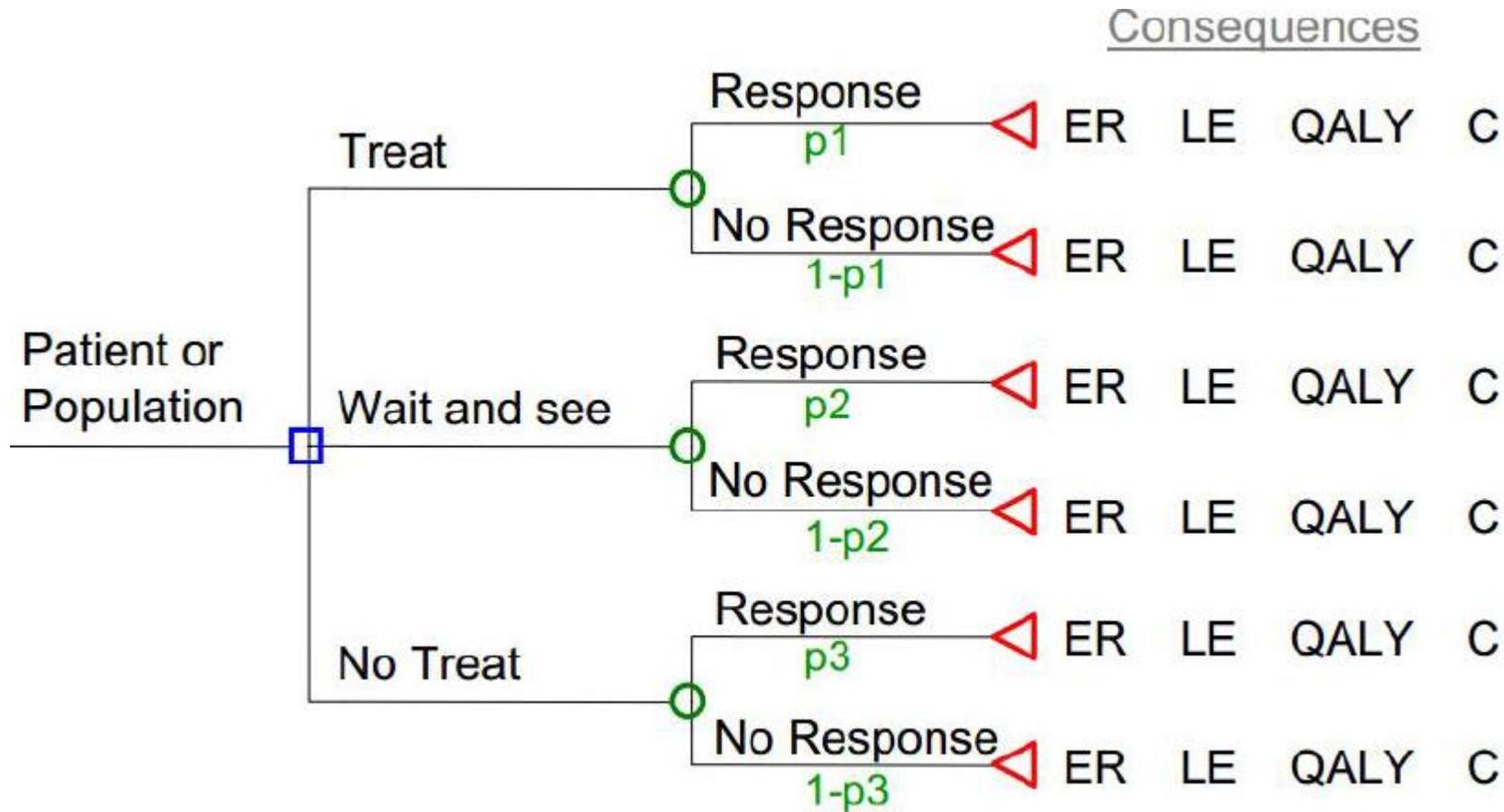
• Modèles « individus centrés » :

- C'est la **distribution du paramètre** T (la taille par ex) **dans l'échantillon** qui nous intéresse pour pouvoir les utiliser comme estimateurs des paramètres liés à la population.
- Loi Normale : $T \sim \text{Norm}(\bar{X}, s^2)$, avec :
 - \bar{X} = moyenne de l'échantillon
 - s^2 = variance estimée à partir de l'échantillon

• Majorité des modèles en évaluation économique. Modèles à l'échelle d'une population

- C'est **la distribution de l'espérance du paramètre** qui nous intéresse. $E[T]$ est la valeur centrale d'une distribution de probabilité qui est une représentation de l'incertitude de la moyenne dans la population, alors que la moyenne caractérise un échantillon]
- Loi normale : $E[T] \sim \text{Norm}(\mu, \sigma^2)$,
 - $\sigma^2 = s^2/n$ est une représentation de l'incertitude sur la variabilité de la moyenne dans la population

ARBRE DE DÉCISION



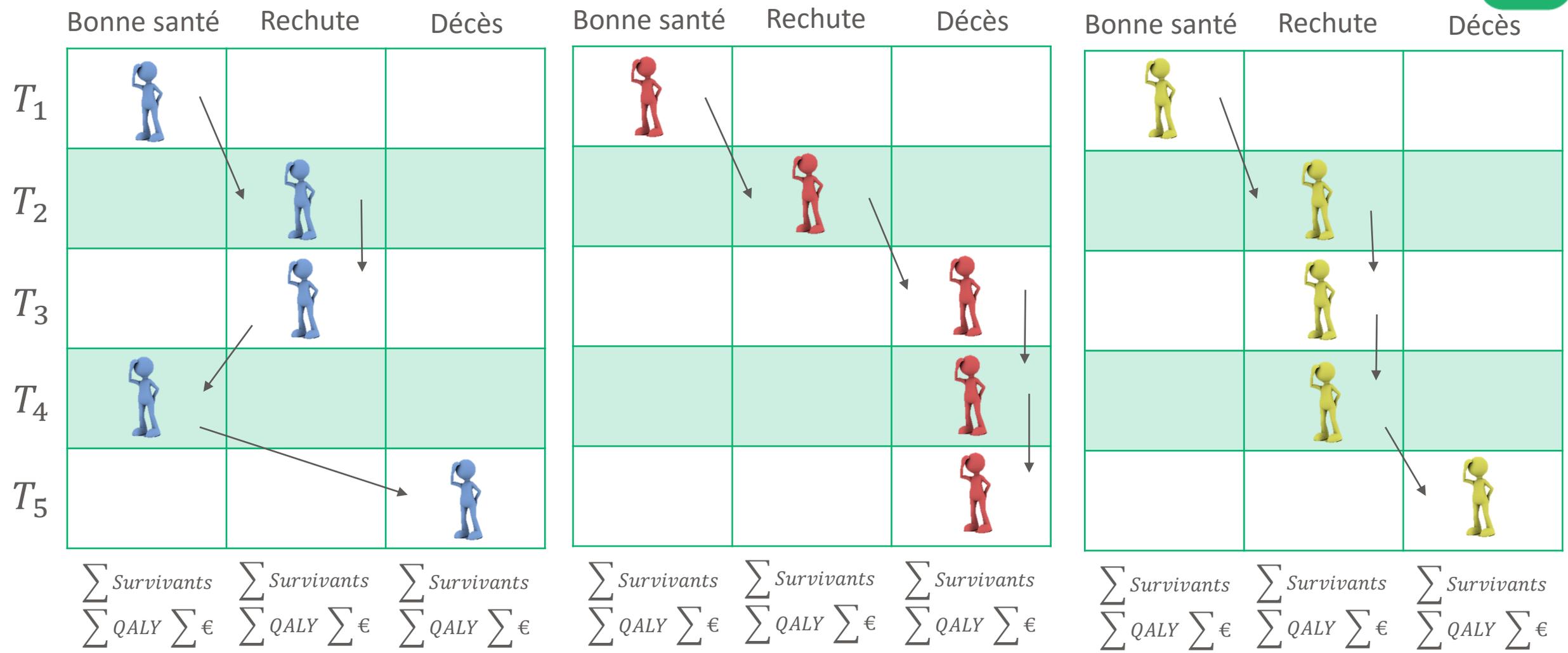
MODELE MULTI-ETATS AGRÉGÉ

	Bonne santé	Rechute	Décès
T_1			
T_2			
T_i			
T_n			

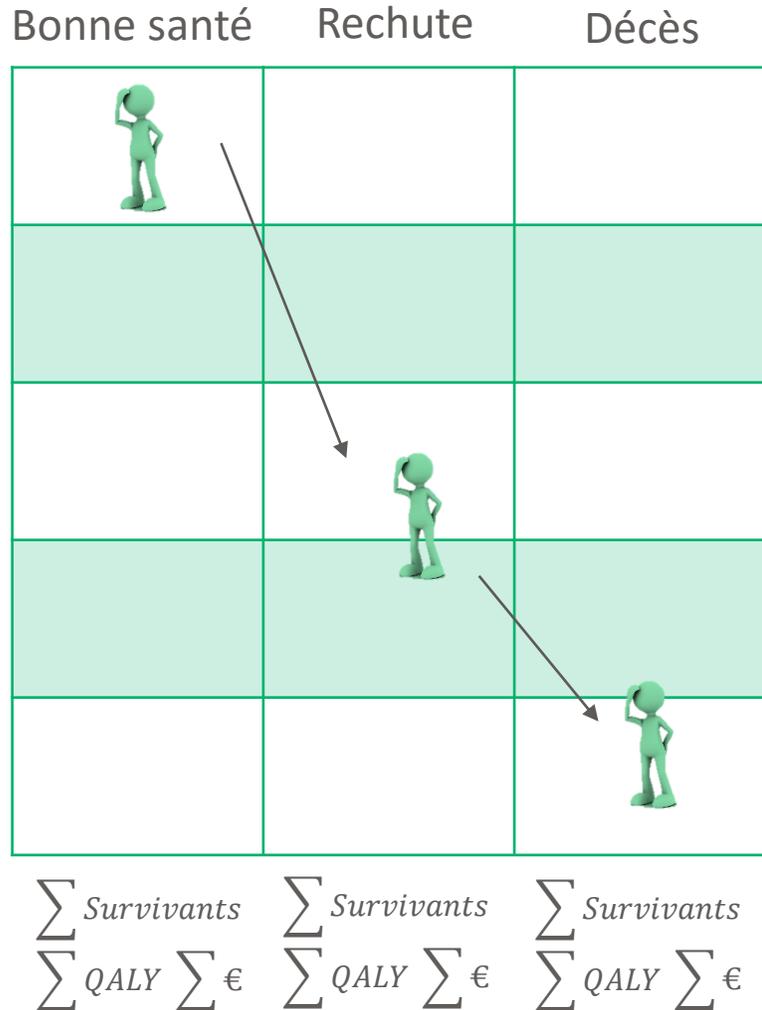
$$\sum \text{Survivants}$$

$$\sum \text{QALY} \quad \sum \text{€}$$

MODELE MULTI-ETATS INDIVIDUS CENTRES



SIMULATION À ÉVÉNEMENTS DISCRETS (SED)



Caractéristiques principales :

- Approche de simulation au niveau individuel
- Conceptualise l'évolution de la maladie et de sa gestion en fonction des événements qui peuvent se produire chez les patients et de leur impact de ces événements sur leur état de santé actuel.
- Les **événements** sont des éléments clés de SED qui recouvrent tout ce qui peut arriver à une **entité** (patients) au cours de la simulation
- Le **moment ou l'événement se produit** est l'élément clé (se substituant aux états de santé) dans une simulation qui se déroule de façon continue dans le temps (et non sur des intervalles discrets comme ds un markov) et qui intègre des influences croisées entre variables des contraintes de rareté

SIMULATION DE COHORTE VS MICROSIMULATION

Simulation de cohorte

Les résultats sont estimés pour la cohorte dans son ensemble sans tenir compte des résultats pour les patients individuels au sein de cette cohorte



$\bar{\epsilon}, \bar{R}$

Microsimulation

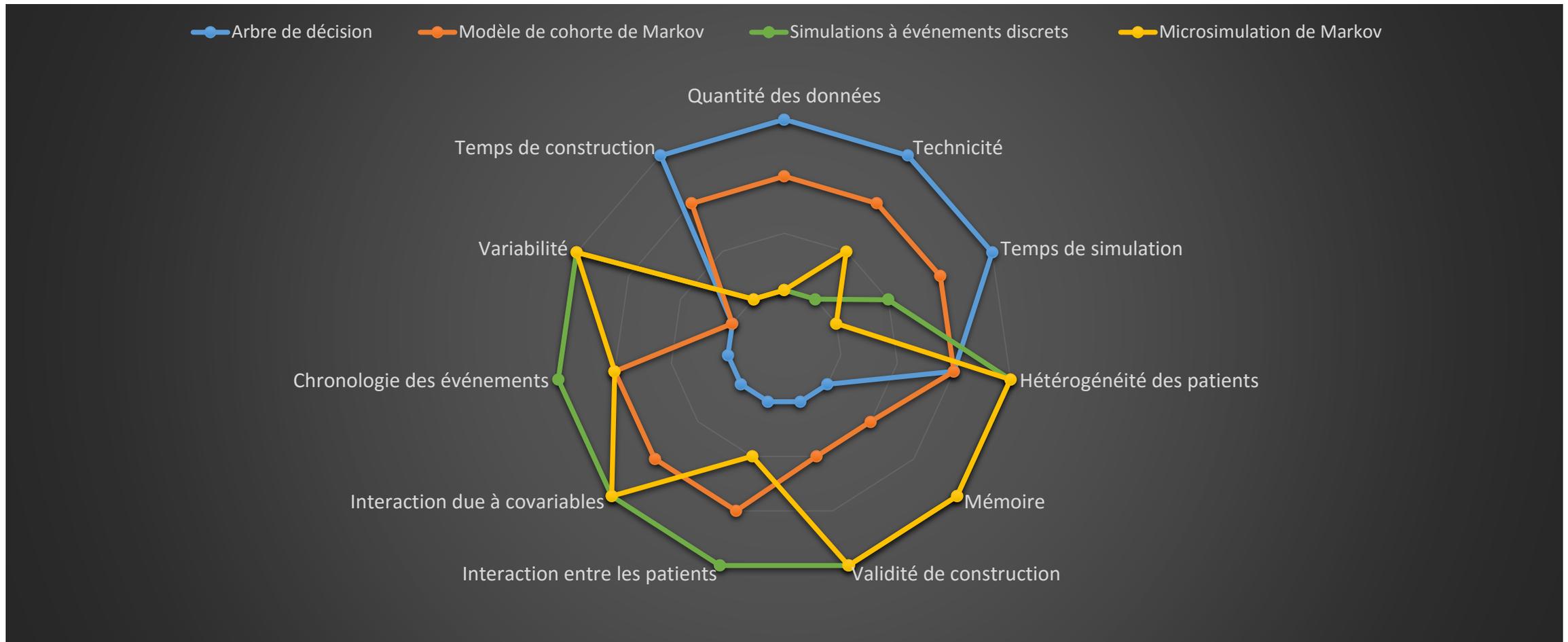
Les résultats sont modélisées pour chaque patient, puis la moyenne est prise sur un échantillon suffisamment grand de patients



$$\text{Moyenne } (\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_n) = \bar{\epsilon}$$

$$\text{Moyenne } (R_1, R_2, \dots, R_n) = \bar{R}$$

FORCES ET FAIBLESSES DES TYPES DE MODÈLES



SUR LA BASE DE QUELS CRITERES CHOISIR ?

30

- ❖ **Quel est le bon degré de granularité ? → unité de modélisation :**
 - **agrégée** sur un groupe de sujets présentant des caractéristiques communes (*modèle de cohorte/ agrégé*)? ou
 - **Individu centrée** pour refléter la spécificité des antécédents médicaux de chacun (*modèle individu centré /microsimulation/SED*) ?
- ❖ **Comment intégrer l'incertitude ? :**
 - Accepte-t-on de travailler à partir d'une **probabilité moyenne** de survenue (*modèle déterministe*) ?
ou
 - S'intéresse-t-on à la variabilité des profils cliniques ou à la difficulté d'appréhender les vraies valeurs des paramètres dans la population (*modèle probabiliste d'ordre 1 ou 2*) ?
- ❖ **le temps doit il être pris en compte de façon implicite ou explicite? Doit il être mesuré de façon continu ou à intervalles discrets?**
- ❖ **les individus interagissent ils entre eux?**
 - Ils n'ont pas d'interaction entre eux : → *modèle multi-états/ de Markov ou de microsimulation*
 - Ils interagissent-ils entre eux → *modèle dynamique /à compartiments*

NOTRE RECOMMANDATION: MICROSIMULATION de MARKOV

31

- Les simulations de Monte Carlo d'ordre I, permettent d'estimer les probabilités de transitions en fonction de toutes les variables exogènes qui sont susceptibles de les expliquer
- L'évolutivité de la maladie au fil du temps pour chaque patient peut être retracée, ce qui permet de refléter la diversité des tableaux cliniques au sein de la population
- Les variables compteurs (*les trackers du logiciel TreeAge*) permettent de retracer les antécédents des malades suivis (par exemple, le nombre de réponses inadéquates aux différents traitements par patient).
- La structure du modèle reste stable du début à la fin de la simulation puisqu'il est possible d'introduire une grande variété de parcours. L'analyse en sous groupes et la prise en compte des corrélations entre variables est toujours possible sans avoir besoin d'introduire de nouveaux états de santé.

PROGRAMMATION VBA SOUS EXCEL ?

32



Microsoft Excel

- Universellement disponible et largement accepté
- L'utilisation de Visual Basic pour Applications (VBA) lui donne une grande flexibilité
- Les feuilles de calculs rendent la mise en place d'interface du modèle relativement facile
- Le temps d'exécution du modèle peut être un problème quand il y a des interactions fréquentes entre VBA et la feuille de calcul
- La réalisation du modèle de microsimulation demande beaucoup de programmation de VBA qui n'est pas assez transparent pour les agences d'ETS

```
Sub PSA()  
.....  
Dim x As Integer, trial As Integer, a As Integer, infiniteX As Integer, i As Integer  
Dim goodTrials As Integer  
Dim rge As Range  
Dim bErrorInTrial As Boolean 'new  
Dim FlagNetBen As Boolean  
Dim iterNumber As Integer  
  
iterNumber = 1000  
  
For i = 0 To iterNumber  
Range("PSA.Randcolumn").Value = Application.Index(RandomFullPSA, , i + 1)  
For Each rge In Range("macroPsaTrial") 'Test trial for any errors  
If Application.WorksheetFunction.IsError(rge) Then  
bErrorInTrial = True  
Exit For  
End If  
Next rge  
If bErrorInTrial = False Then 'If there is no error in trial then save trial result  
Range(Range("macroPsaStart").Offset(goodTrials, 1), Range("macroPsaStart").Offset(goodTrials, 9)).Value =  
Range("macroPsaTrial").Value  
Application.StatusBar = "Simulation: " & Round(goodTrials / 1000 * 100) & "% complete"  
goodTrials = goodTrials + 1  
If goodTrials = 1000 Then Exit For 'The required trials have been reached, then stop the loop  
  
Else 'There is an error in trial then update the number of errors  
infiniteX = infiniteX + 1  
If infiniteX > 100 Then 'If error in trial persists for more than 100x, then exit sub and report error  
Application.StatusBar = "Error found in PSA parameter. Please check your distributions."  
GoTo InfiniteLoopExit  
End If  
bErrorInTrial = False 'Reset bErrorInTrial tracker  
End If  
Call UpdateProgressBar(Round(((goodTrials - 1) / 1000) * 100) / 100, False)  
Next i  
  
'Net benefit  
.....  
Application.StatusBar = False  
  
InfiniteLoopExit: 'goto used only if there is an infinite loop in PSA trials  
Range("bPSA").Value = False  
Sheets("PSA Results").Select  
Application.CutCopyMode = False  
  
End Sub
```

LES TRACES DE LA SIMULATION NUMÉRIQUE

	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK
1	Transitions												COST-EFFECTIVENESS RESULTS						
2	Mortalité en EHC RFHE3001		EHM1 à EHC1: paramètres log_normal			EHM2 à EHC2: paramètres log_normal			Mortalité EHM1:log-normal		Mortalité EH		Diff						
3	Mortalité 30jrs EHC1	Mortalité 30jrs EHC2	Rif	_Cons	In_sig	Lac	_Cons	In_sig	_Cons	In_sig	_Cons	In_sig	QALYs	Coût	QALYs	Coût	QALYs	Coût	
4	11,1%	7,7%	1,094415	1,795881	0,6234861	-1,094415	1,383009	0,5532788	5,361574	0,6471332	0,0267796	0,8002098	1,78	8 555,47	2,09	14 411,43	0,32	5 855,96	
5													1,15	5733,66	1,54	10881,08	0,40	5147,42	
6	0,1280	0,0700	1,0533	1,5040	0,4970	-0,7650	1,3931	0,6387	5,1936	0,7060	0,2114	0,8690	0,80	4 582,04	1,17	8 720,30	0,37	4 138,26	
7	0,1059	0,0880	0,8056	2,1921	0,7034	-0,9130	1,3916	0,6831	5,6938	0,6179	0,1009	0,8786	1,34	6 121,18	1,64	11 480,09	0,30	5 358,91	
8	0,0615	0,1041	1,1144	1,6608	0,6083	-0,8648	1,2261	0,4134	5,2763	0,7329	0,2585	0,7416	0,98	5 053,16	1,38	9 719,38	0,40	4 666,23	
9	0,1223	0,1271	1,1854	2,0390	0,7097	-1,4353	1,5667	0,4537	5,3122	0,6758	0,1169	0,7366	1,43	6 468,43	1,84	12 029,86	0,41	5 561,43	
10	0,1007	0,1043	1,4357	1,6502	0,6586	-1,8291	1,6710	0,4759	5,3708	0,6938	0,1403	0,8067	1,17	6 243,35	1,67	10 877,42	0,50	4 634,07	
11	0,1089	0,0568	1,3324	1,6186	0,5263	-0,8799	1,2014	0,4419	5,5173	0,7052	0,2392	0,8290	0,82	5 069,28	1,28	10 085,68	0,46	5 016,40	
12	0,1071	0,0780	1,3404	1,7286	0,6134	-1,2064	0,9785	0,4105	5,2776	0,6206	0,5826	0,6964	0,87	4 285,30	1,39	9 607,36	0,52	5 322,06	
13	0,1350	0,0457	1,3111	1,3325	0,5814	-1,2957	1,2077	0,3798	5,4767	0,6896	0,3099	0,7019	0,88	5 241,46	1,35	9 921,67	0,47	4 680,21	
14	0,1381	0,0924	1,0316	1,7712	0,5061	-0,9468	1,3022	0,7069	5,4540	0,5664	0,4761	0,7059	0,93	4 164,84	1,39	9 636,96	0,46	5 472,11	
15	0,1139	0,1026	0,6974	1,8559	0,6211	-0,8071	1,3857	0,5963	5,2287	0,7333	0,2211	0,7695	1,05	5 116,83	1,32	9 636,24	0,27	4 519,41	
16	0,0986	0,1126	1,3769	2,1183	0,9019	-1,2121	1,4612	0,5157	5,3790	0,5760	0,7619	0,5624	1,08	4 624,53	1,51	10 874,15	0,43	6 249,61	
17	0,1152	0,0449	1,1892	2,0174	0,7603	-0,9306	1,0186	0,5751	5,3554	0,5207	0,1017	0,7273	1,62	7 625,82	2,00	13 425,27	0,38	5 799,45	
18	0,1291	0,0722	0,9113	1,7532	0,5992	-1,2562	1,2994	0,6018	5,2707	0,6663	0,2023	0,8553	0,93	4 871,88	1,26	9 229,82	0,33	4 357,94	
19	0,1176	0,0822	1,3959	1,6978	0,5883	-1,1616	1,3490	0,5115	5,1674	0,5234	0,4074	0,5440	1,10	6 010,30	1,62	11 792,16	0,52	5 781,85	
20	0,1221	0,0663	0,6757	2,0494	0,6636	-0,9497	1,2475	0,4934	5,6956	0,7611	0,1357	0,7232	1,40	6 664,16	1,68	11 919,99	0,28	5 255,84	
21	0,1466	0,0561	1,0237	1,6434	0,6338	-1,2956	1,3744	0,4994	5,0559	0,6431	0,3585	0,7327	0,88	4 303,22	1,23	9 046,87	0,36	4 743,65	
22	0,1663	0,0746	1,2197	1,3843	0,6136	-1,1670	1,2367	0,4473	5,1827	0,5705	0,2181	0,7093	0,92	6 712,16	1,32	9 885,27	0,40	3 173,12	
23	0,1026	0,0588	1,4319	1,7121	0,6899	-1,3261	1,6066	0,6071	5,2756	0,6076	0,1802	0,7762	1,09	5 430,96	1,55	10 950,34	0,46	5 519,39	
24	0,0747	0,0514	1,5016	1,6438	0,6809	-1,2701	1,4463	0,5291	5,6395	0,5932	0,9896	0,3625	1,10	5 975,39	1,66	11 653,81	0,56	5 678,42	
25	0,1037	0,0584	1,8114	1,6267	0,6433	-0,8833	1,2048	0,5678	5,3128	0,5094	0,5655	0,6350	0,96	4 841,09	1,67	11 475,06	0,72	6 633,97	
26	0,1455	0,0472	0,8843	1,6533	0,4917	-1,5075	1,3708	0,5617	5,3402	0,6273	0,1505	0,8140	1,09	6 334,30	1,45	10 112,81	0,36	3 778,50	
27	0,1328	0,0760	1,2867	1,4979	0,5129	-1,0334	1,3742	0,5584	5,6625	0,6397	1,0931	0,3649	0,95	5 131,86	1,50	10 279,18	0,56	5 147,33	
28	0,0729	0,1071	1,0405	1,9263	0,5616	-1,6139	1,4218	0,5020	5,2859	0,7181	0,0792	0,7234	1,48	8 310,47	1,84	12 837,17	0,36	4 526,70	
29	0,0980	0,0489	1,1849	1,8965	0,6813	-1,0180	1,1237	0,5206	5,4262	0,6560	0,1120	0,7399	1,55	7 326,38	1,96	12 735,29	0,41	5 408,91	
30	0,1083	0,1061	0,9804	1,6903	0,5893	-1,3461	1,3241	0,5202	5,1853	0,6102	0,1581	0,7850	1,14	6 005,43	1,53	10 332,31	0,38	4 326,87	
31	0,1051	0,1233	1,1835	1,7740	0,6377	-1,2387	1,5474	0,4262	5,4529	0,5924	0,2888	0,5593	1,27	6 541,07	1,73	11 664,77	0,46	5 123,70	
32	0,1447	0,0657	0,7385	1,8315	0,6172	-1,2403	1,1805	0,4206	5,1980	0,7104	0,4639	0,6528	1,02	5 110,45	1,32	8 725,71	0,30	3 615,27	
33	0,1281	0,0925	0,6539	1,8651	0,7101	-1,2107	1,0767	0,5028	5,2130	0,7161	0,2055	0,6673	1,30	5 502,40	1,57	10 855,37	0,27	5 352,97	
34	0,1516	0,0678	0,7825	1,8333	0,5909	-0,8534	1,4481	0,5932	5,0495	0,6994	0,9329	0,3869	1,05	4 809,33	1,37	9 647,75	0,32	4 838,42	
35	0,1190	0,0788	0,4373	1,8890	0,4248	-1,5323	1,5377	0,5086	5,5271	0,7304	0,2397	0,8071	0,97	5 405,22	1,18	8 599,06	0,21	3 193,85	

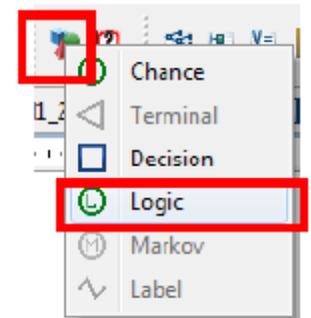
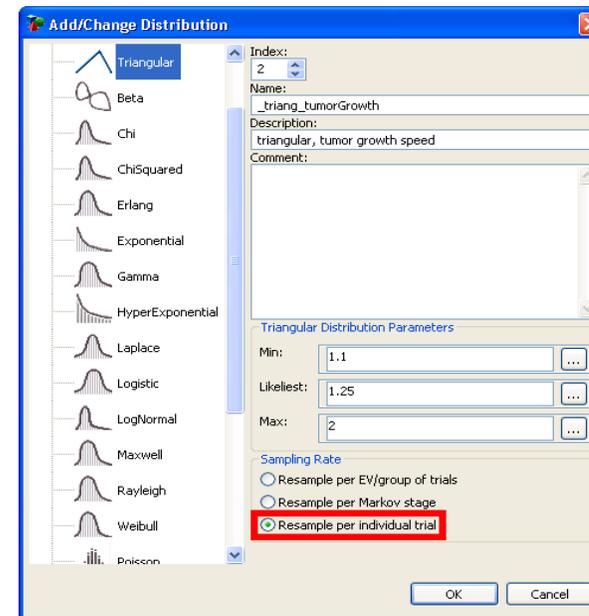
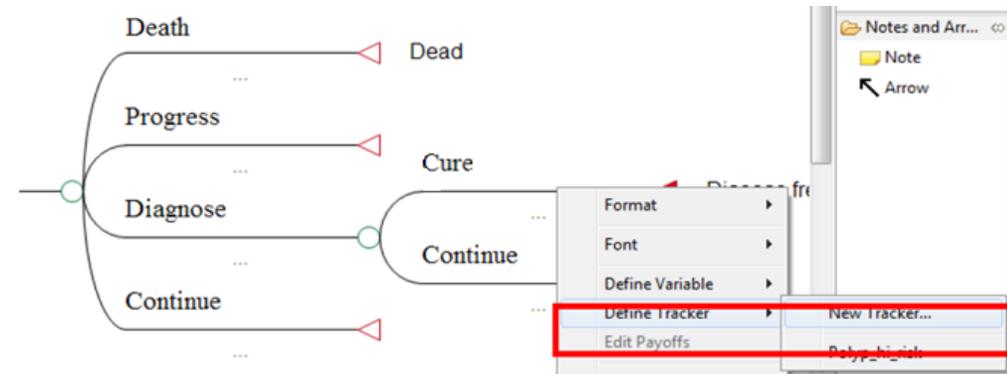


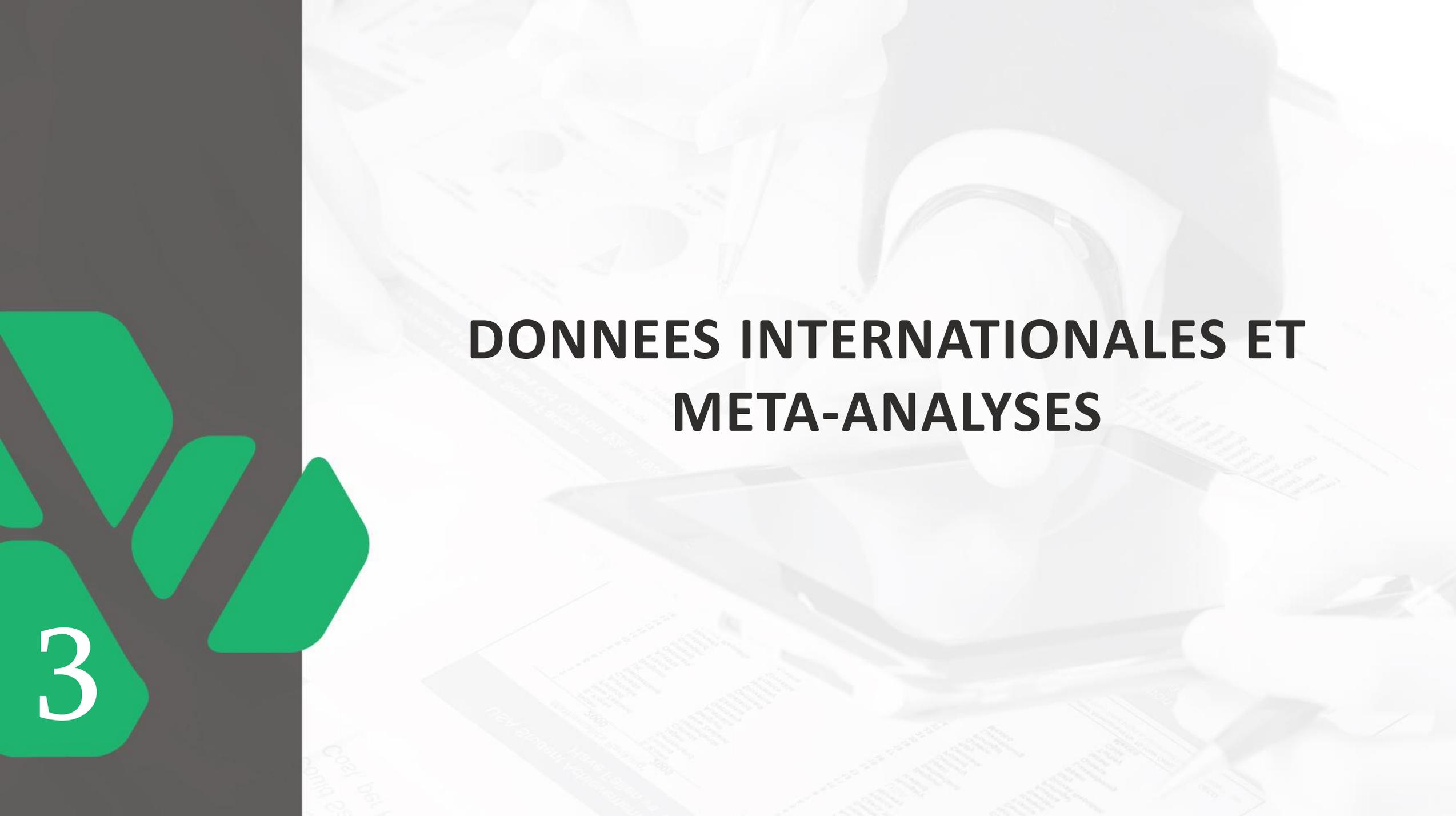
OU TRAITEMENT SOUS WINDOW : TREEAGE?

TreeAge

- Variables-compteurs (**tracker**) pour capturer les caractéristiques individuelles ;
- Nœuds logiques (**logic node**) pour programmer les transitions ;
- Matrice globale (**global matrix**).

$$M = \begin{pmatrix} Pat1 & HealthState(t0) & HealthState(t1) & \dots \\ Pat2 & HealthState(t0) & HealthState(t1) & \dots \\ \dots & HealthState(t0) & HealthState(t1) & \dots \\ Patn & HealthState(t0) & HealthState(t1) & \dots \end{pmatrix}$$





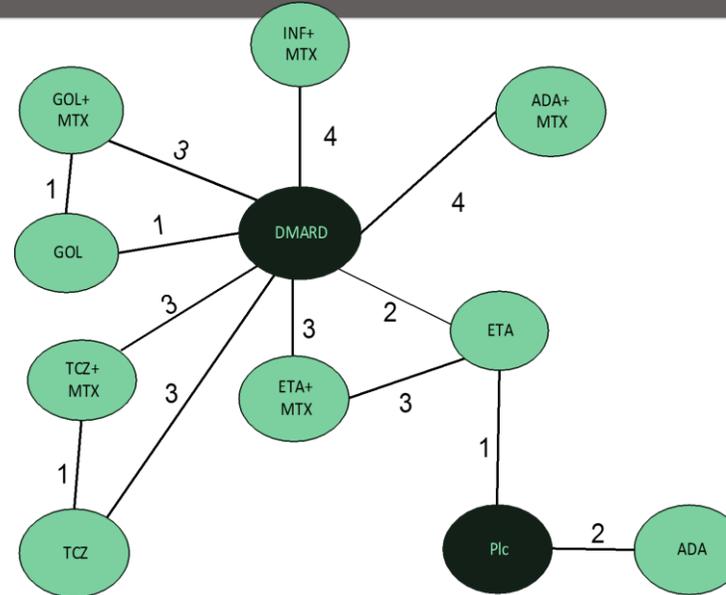
DONNEES INTERNATIONALES ET META-ANALYSES



3

RÉSEAU DE PREUVES APRES IR 1^{ère} Ligne

Etudes	N patients
Combe 06	254
Klareskog 04 (TEMPO)	682
Weinblatt 99	89
Furst 03 (STAR)	636
Keystone 04 (DE019)	407
Kim 07	128
Weinblatt 03 (ARMADA)	129
Maini 99 (ATTRACT)	174
Schiff 08 (ATTEST)	275
Westhoven 06 (START)	723
Zhang 06	173
Kay 08	70
Keystone 09 (GO-FORWARD)	222
Kremer 10	386
Genovese 08 (TOWARD)	1 216
Maini 06 (CHARISMA)	151
Smolen 08 (OPTION)	409
Moreland 99	158
Van Riel 06 (ADORE)	307
Miyasaka 08 (CHANGE)	178
Van de Putte 04	223
Nishimoto 2007 (SAMURAI)	306
Nishimoto 2008 (SATORI)	127
Dixon 2007	10 829
Listing 2005	1 459
Zink 2005	825
TOTAL	20 536



- 23 Essais randomisés,
 - 11 traitements
 - 13 comparaisons
 - 31 protocoles mis en oeuvre aux doses AMM
- 3 Etudes observationnelles,
 - 4 traitements
- 20 536 patients

Protocoles mis en oeuvre	N patients
4 ADA _{40mg} + MTX vs DMARD	1 300
4 INF _{3mg/kg} + MTX vs DMARD	1 345
3 GOL _{50mg} + MTX vs DMARD	550
1 GOL _{50mg} + MTX vs GOL _{50mg}	257
1 GOL _{50mg} vs DMARD	257
3 TCZ _{8mg/kg} + MTX vs DMARD	1 724
1 TCZ _{8mg/kg} + MTX vs TCZ _{8mg/kg}	102
3 TCZ _{8mg/kg} vs DMARD	534
3 ETA _{25mg} + MTX vs DMARD	699
3 ETA _{25mg} + MTX vs ETA _{25mg}	965
2 ETA _{25mg} vs DMARD	604
1 ETA _{25mg} vs PLC	158
2 ADA _{40mg} vs PLC	401
TOTAL: 31 PROTOCOLES	8 896

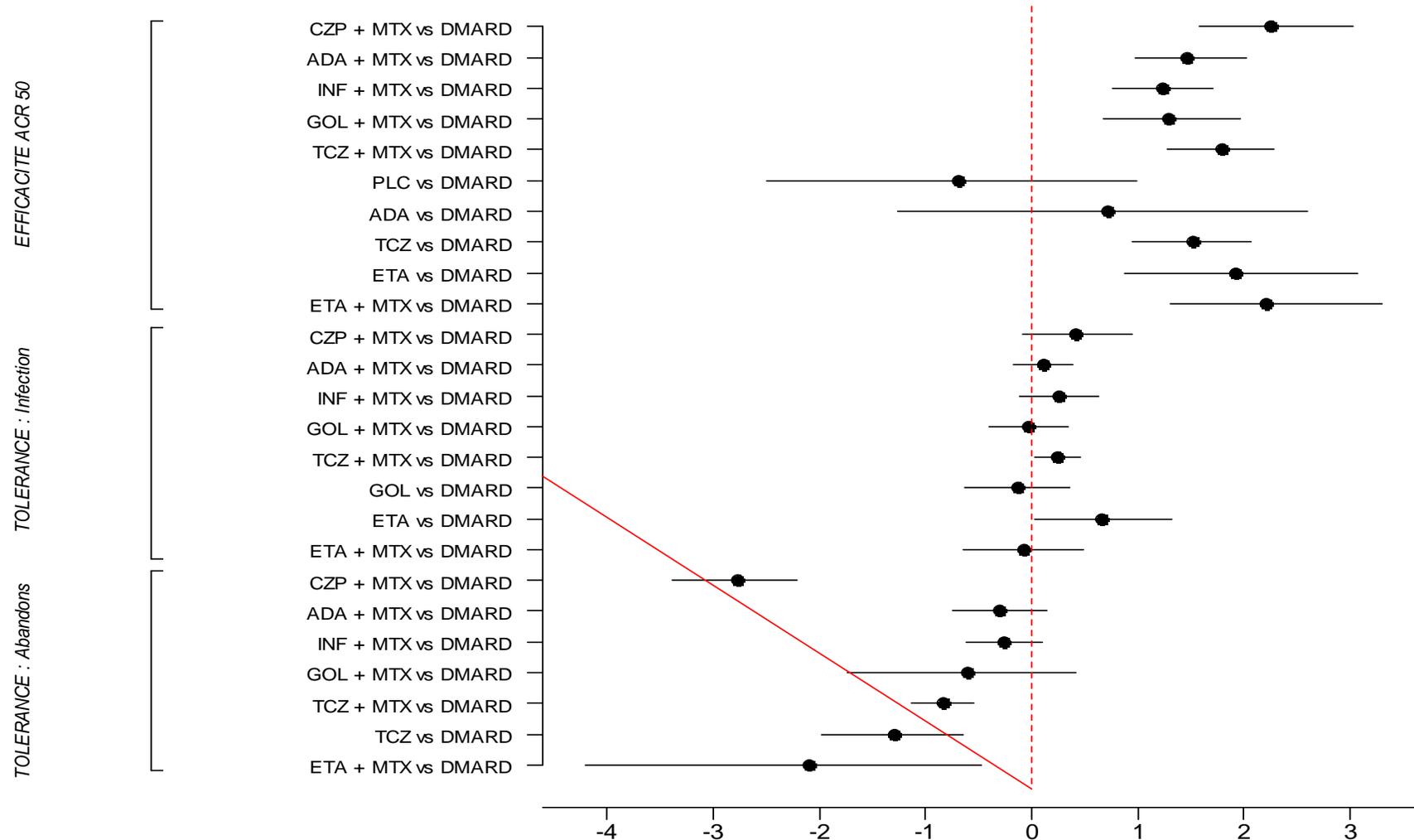
TABLE STANDARDISÉE D'EXTRACTION : ACR [ASSOC]

Auteur, date, étude	Bras	Effectifs	Date de point	ACR 20		ACR 50		ACR 70	
				n	%	n	%	n	%
Combe 2006 *	Placebo + Sul	50		14	28	7	14	1	2
	ETA _{25mg} + Sul	101	24s	75	74	53	52	25	25
Klareskog et Van der Heije * 2004 et 2006 TEMPO	Placebo + MTX	228		167	73	91	40	41	18
	ETA _{25mg} + MTX	231	24s	187	81	136	59	85	37
Weinblatt 1999	Placebo + MTX	30		8	27	1	3	0	0
	ETA _{25mg} + MTX	59	24s	42	71	23	39	9	15
Furst 2003 STAR	Placebo + MTX	318		111	34,9	36	11,3	11	3,5
	ADA _{40mg} + MTX	318	24s	168	52,8	92	28,9	47	14,8
Keystone 2004 DE019	Placebo + MTX	200		59	29,5	19	9,5	5	2,5
	ADA _{40mg} + MTX	207	24s	131	63,3	81	39,1	43	20,8
Kim 2007	Placebo + MTX	63		23	36,5	9	14,3	5	7,9
	ADA _{40mg} + MTX	65	24s	40	61,5	28	43,1	14	21,5
Weinblatt 2003 ARMADA	Placebo + MTX	62		9	14,5	5	8,1	3	4,8
	ADA _{40mg} + MTX	67	24s	45	67,2	37	55,2	18	26,9
Maini 1999 ATTRACT	Placebo + MTX	88		18	20	4	5	0	0
	INF _{3mg} + MTX	86	30s	43	50	22	27	7	8
Schiff 2008 ATTEST	Placebo + MTX	110		46	41,8	22	20	10	9,1
	INF _{3mg} + MTX	165	28s	98	59,4	61	37	40	24,2
Westhoven 2006 START	Placebo + MTX	363		87	25,5	33	9,7	16	4,7
	INF _{3mg} + MTX	360	22s	199	58	110	32,1	48	14
Zhang 2006	Placebo + MTX	86		42	48,8	22	25,6	12	14
	INF _{3mg} + MTX	87	18s	66	75,9	38	43,7	20	23
Kay 2008	Placebo + MTX	35		13	37,1	2	5,7	0	0
	GOL _{50mg} + MTX	35	16s	21	60	13	37,1	3	8,6
Keystone 2009 GO FORWARD	Placebo + MTX	133		37	27,8	18	13,5	7	5,3
	GOL _{50mg} + MTX	89	24s	53	59,6	33	37,1	18	20,2
Kremer 2010 *	Placebo + MTX	129		32	24,8	12	9,3	4	3,1
	GOL _{2mg/kg} + MTX	129	24s	48	37,2	24	18,6	8	6,2
Genovese 2008 TOWARD	Placebo + MTX	413		101	24,5	37	9	12	2,9
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	803	24s	488	60,8	302	37,6	165	20,5
Maini 2006 * CHARISMA	Placebo + MTX	49		20	41	14	29	8	16
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	50	16s	37	74	27	53	19	37
Smolen 2008 OPTION	Placebo + MTX	204		54	26	22	11	4	2
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	205	24s	120	59	90	44	45	22
Keystone 2008 RAPID 1	Placebo + MTX	199		27	13,6	15	7,6	6	3,0
	CZP _{200mg} + MTX	393	24s	231	58,8	146	37,1	84	21,4
Smolen 2009 RAPID 2	Placebo + MTX	127		11	8,7	4	3,1	1	0,8
	CZP _{200mg} + MTX	246	24s	141	57,3	80	32,5	39	15,9

LES RÉSULTATS DE LA MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU SOUS WINBUGS

node	mean	sd	MC error	0,025	median	0,975
d [1,2]	1,508	0,2846	1,10E-03	1,025	1,482	2,143
d [1,3]	1,334	0,1036	2,59E-04	1,142	1,33	1,547
d [1,4]	2,15	0,2941	1,10E-03	1,632	2,13	2,782
d [1,5]	1,104	0,08562	2,37E-04	0,9466	1,101	1,282
d [2,1]	0,6869	0,1298	4,98E-04	0,4667	0,6747	0,9754
d [2,3]	0,9108	0,1562	5,97E-04	0,6431	0,898	1,253
d [2,4]	1,45	0,1869	4,94E-04	1,117	1,438	1,851
d [2,5]	0,7563	0,1421	5,59E-04	0,516	0,7432	1,072
d [3,1]	0,7541	0,05854	1,47E-04	0,6462	0,7519	0,8753
d [3,2]	1,13	0,1937	7,44E-04	0,7982	1,114	1,555
d [3,4]	1,612	0,1807	6,85E-04	1,288	1,602	1,994
d [3,5]	0,8303	0,06329	1,63E-04	0,7132	0,828	0,9612
d [4,1]	0,4738	0,06476	2,42E-04	0,3594	0,4695	0,6128
d [4,2]	0,7012	0,09046	2,40E-04	0,5403	0,6955	0,8949
d [4,3]	0,6282	0,07039	2,67E-04	0,5016	0,6244	0,7763
d [4,5]	0,5216	0,07081	2,64E-04	0,396	0,5171	0,6734
d [5,1]	0,9109	0,0706	1,95E-04	0,7799	0,9082	1,056
d [5,2]	1,369	0,257	1,03E-03	0,9327	1,346	1,938
d [5,3]	1,211	0,09235	2,38E-04	1,04	1,208	1,402
d [5,4]	1,952	0,2653	9,94E-04	1,485	1,934	2,525

SITUENT L'INNOVATION P/R À LA TOTALITÉ DE L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE EXISTANT



Source : Launois et coll 23ème congrès français de rhumatologie 2010 abstract n°005980

LES ETAPES DE LA MISE EN ŒUVRE D'UNE MTC

40

- Colliger les études éligibles
- Construire le réseau de preuves
- Vérifier l'absence d'hétérogénéité
- Adopter une métrique en log odd
- Ecrire les lois de distribution bayésienne
- Choisir un modèle d'effet
- Programmer les scripts sous WinBUGS
- Vérifier la convergence des chaînes
- Analyser les variables de sorties

MODÈLE STATISTIQUE POUR LA MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU

La fonction de vraisemblance pour des données est décrite comme suit:

- r_{ikj} : le nombre de patients dans le bras k de l'essai i dans les catégories mutuellement exclusifs $j = 1, 2, \dots$ (ACR20, ACR50, ...)

$$r_{ikj} \sim \text{Multinomial}(p_{ikj}, n_{ik}), \quad \sum_{j=1}^J p_{ikj} = 1$$

Les paramètres du modèle sont les probabilités, p_{ikj} , qu'un patient dans le bras k de l'essai i a une réponse équivalente à la catégorie j .

Une fonction *probit* peut être utilisée pour transcoder les probabilités p_{ikj} telle que:

$$\begin{aligned} \theta_{ikj} &= \Phi^{-1}(p_{ikj}) = \mu_{ij} + \delta_{i,bk} I_{k \neq 1} \\ p_{ikj} &= \Phi(\mu_{ij} + \delta_{i,bk} I_{k \neq 1}) \end{aligned}$$

ou $\delta_{i,bk}$ sont des effets des traitements dans chaque étude



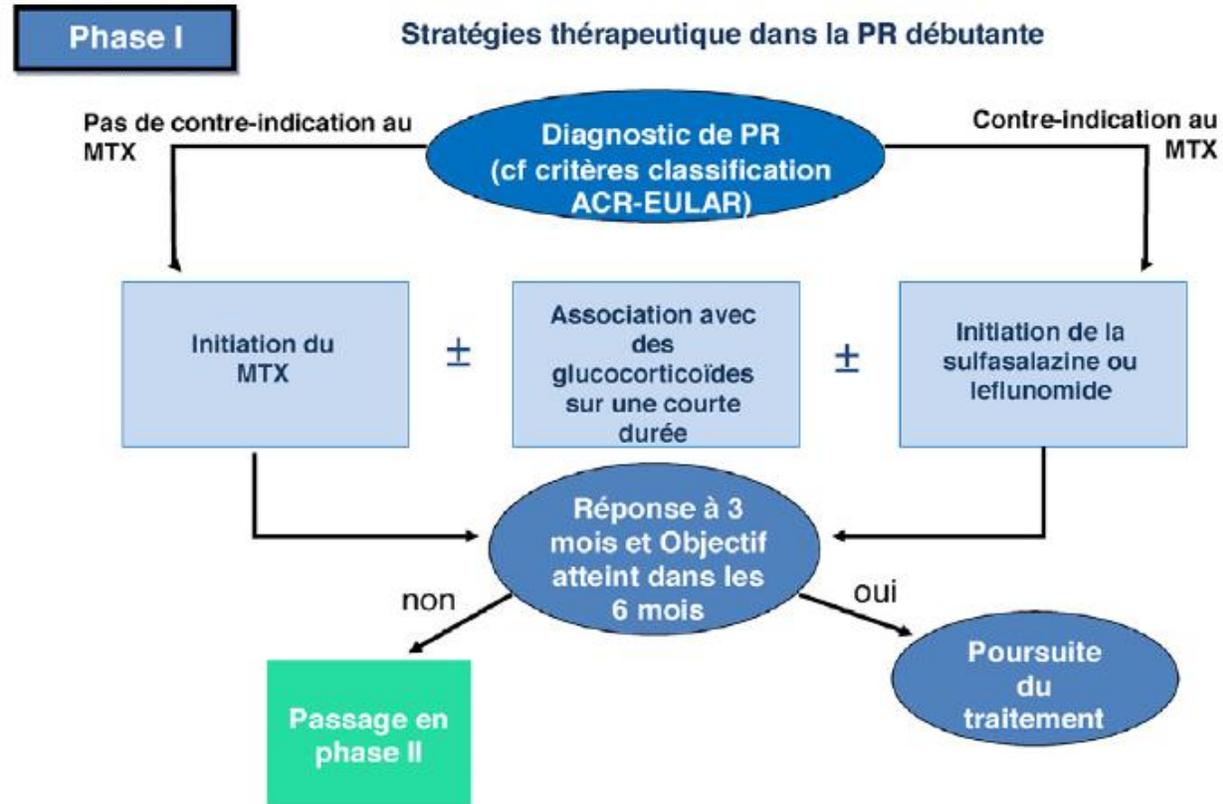
CATÉGORIES DE DONNÉES FRANÇAISES

4



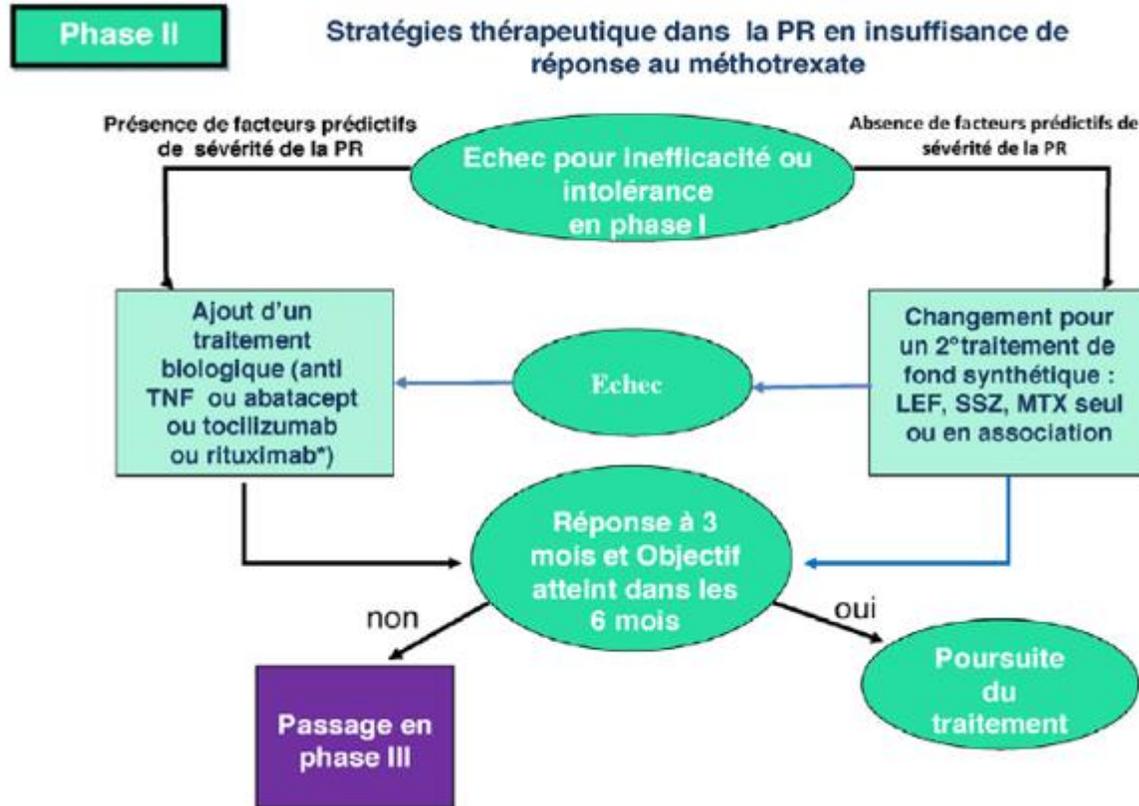
Les séquences de prise en charge recommandées par la SFR

PHASE I : PRISE EN CHARGE INITIALE



Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la SFR, PHASE I

PHASE II : PRISE EN CHARGE APRÈS RÉPONSE INADÉQUATE AU PREMIER TRAITEMENT



Facteurs prédictifs de sévérité : atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.

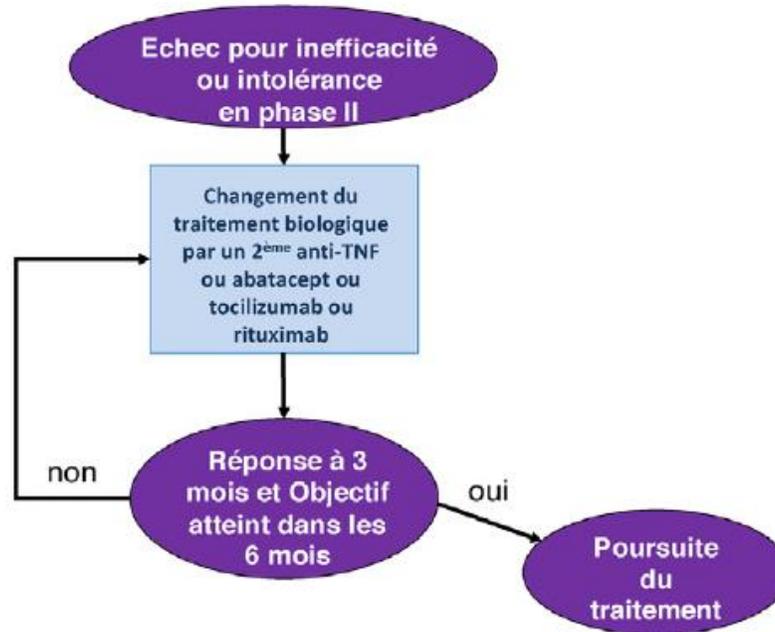
Rituximab* : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la SFR, PHASE II

PHASE III : PRISE EN CHARGE APRÈS UN PREMIER ÉCHEC D'UN ANTI TNF

Phase III

Stratégies thérapeutique dans la PR en insuffisance de réponse à une biothérapie



Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la SFR, PHASE III



Qualité de vie

TRANSCODAGE ECHELLE PSYCHOMETRIQUE: HAQ → EQ-5D-3L

•HAQ-PR

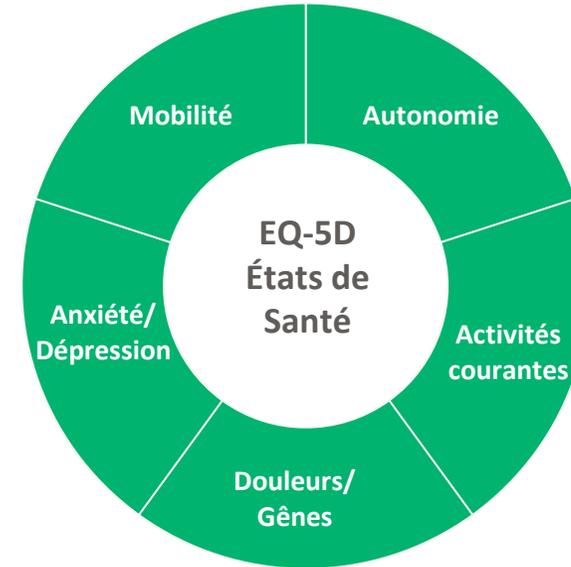
8 domaines	# Items	HAQ-DI
Habillement, soins corporels	2	4 niveaux de réponse 0, 1, 2, 3
Se lever	2	
Les repas	3	
La marche	2	
Hygiène	3	
Attraper	2	
Préhension	3	
Autres activités	3	
Total score	20	0-3



0 1 2 3

Sans aucune difficulté Avec quelque difficulté Avec beaucoup de difficulté Incapable de le faire

•EQ-5D-3L



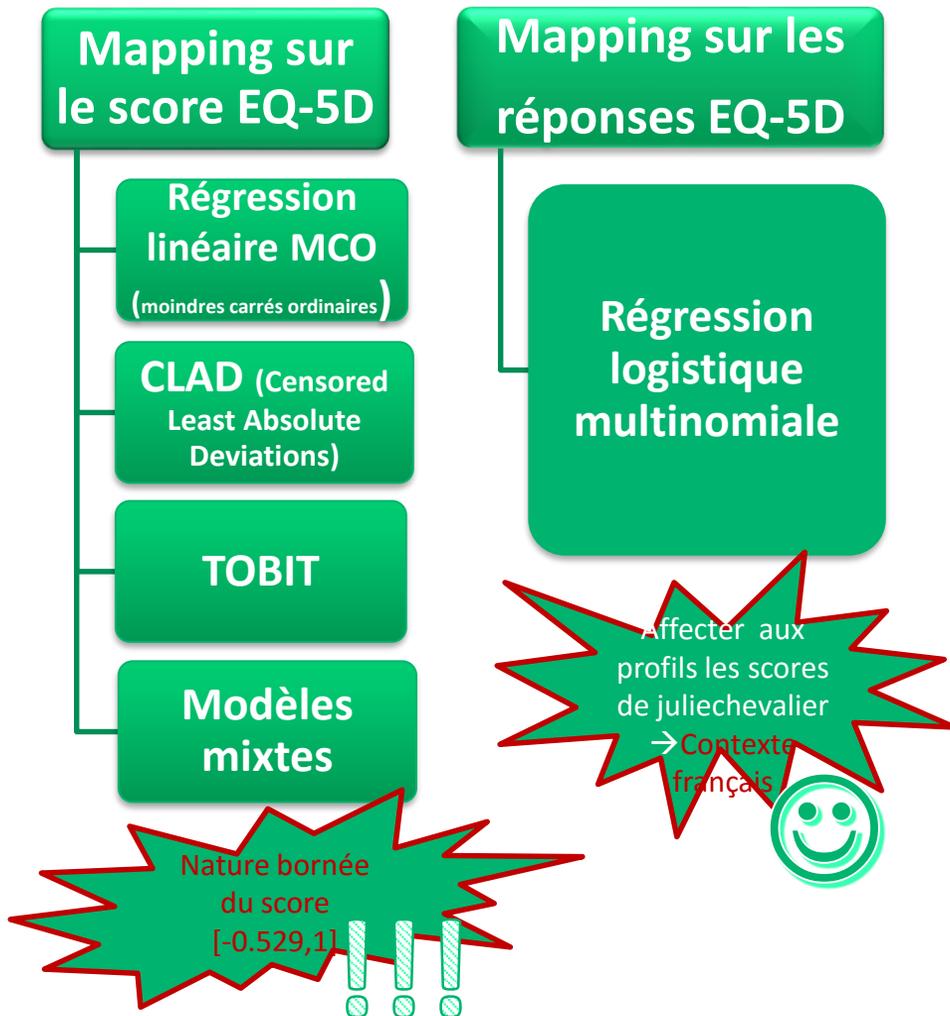
5 dimensions
3 niveaux de réponse



1 2 3

Sans aucune difficulté Avec quelque difficulté Incapable de le faire

DEUX TECHNIQUES DE TRANSCODAGE



- ◆ **Spécification du « mapping »:**
 - Mapping sur le score EQ-5D → trouver une fonction qui relie les données patients du questionnaire psychométrique HAQ directement avec le score global de l'EQ-5D-3L
 - Mapping sur les réponses EQ-5D → prédire, pour chacune des 5 dimensions du questionnaire, laquelle des trois modalités de réponses sera choisie par le patient → affecter au profil correspondant le score EQ-5D (Julie Chevalier 2010)
- ◆ **Modélisation:**
 - Mapping sur les réponses EQ-5D: *Modèle logistique multinomial*
- ◆ **Validation:**
 - validation croisée : *échantillon d'apprentissage VERSUS échantillon test*
 - Robustesse des modèles: critères (R^2 , R^2 ajusté, AIC, BIC...)



Coûts

COÛTS UNITAIRES DISPONIBLES SUR LES ETAGERES ADMINISTRATIVES

51



● Capture rectangulaire

Atelier de standardisation des pratiques en évaluation économique :

Les coûts dans l'évaluation économique.

Judi 13 février 2014

ESSEC – CNIT

Quelques propositions opérationnelles pour le calcul des coûts



Le Président de la SFES

Robert Launois

Sommaire

Liste des tableaux	ii
Liste des graphiques	ii
1. Choix d'une perspective.....	1
2. Coûts tarifaires des soins ambulatoires	2
2.1. Soins médicaux et paramédicaux.....	3
2.1.1. Consultations médicales	3
2.1.2. Auxiliaires médicaux	4
2.2. Actes médico- techniques.....	5
2.2.1. Actes biologiques	5
2.2.2. Actes d'imagerie.....	6
3. Coûts et tarifs des soins hospitaliers.....	11
3.1. Recueillir a posteriori des consommations de ressources à l'hôpital	12
3.2. Valoriser les ressources à partir de l'échelle nationale commune de coût (ENCC)	15
3.3. Choisir une fenêtre temporelle pour chiffrer d'éventuelles économies intra-hospitalières	17
3.4. Estimer les économies pour l'assurance maladie à partir des prix de campagne annuels	18
4. Coûts tarifaires de l'hospitalisation à domicile	19
5. Coûts tarifaires des Médicaments	19
6. Coûts tarifaires des transports sanitaires	22
7. Coûts tarifaires des services à la personne	24
8. Coûts des aidants familiaux	25
9. Plan d'analyse statistique des coûts	27
10. Modèle d'impact budgétaire	28
ANNEXE.....	32

OPEN ACCESS Freely available online

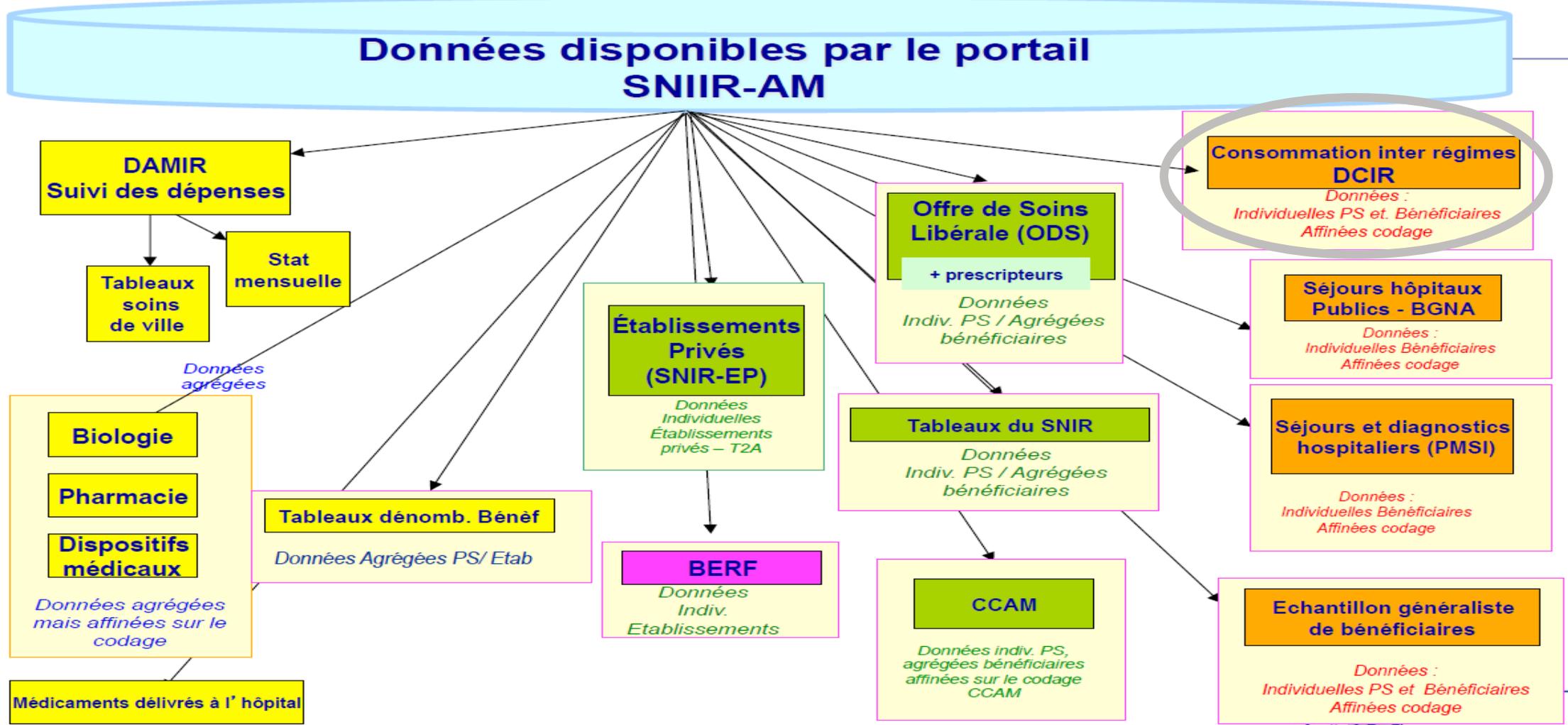


Evolution of Direct Costs in the First Years of Rheumatoid Arthritis: Impact of Early versus Late Biologic Initiation - An Economic Analysis Based on the ESPOIR Cohort

Karine Chevreul^{1,2,3*}, Georges Haour¹, Sandy Lucier¹, Stephanie Harvard^{1,4}, Marie-Laure Laroche^{5,6}, Xavier Mariette⁷, Alain Saraux⁸, Isabelle Durand-Zaleski^{1,2,3,10}, Francis Guillemain⁹, Bruno Fautrel^{4,11}

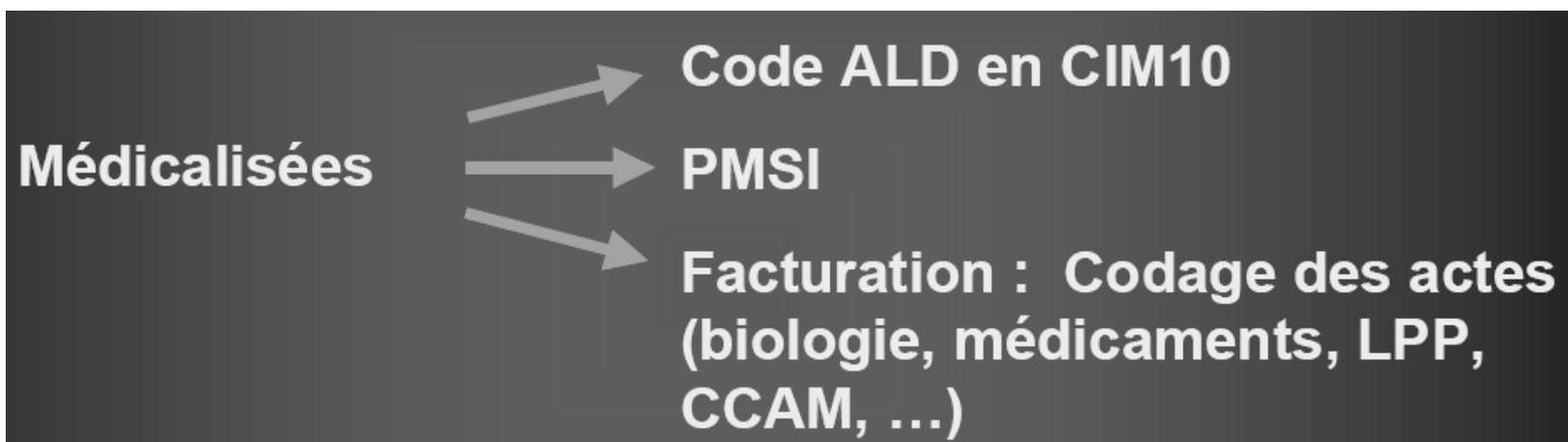
Citation: Chevreul K, Haour G, Lucier S, Harvard S, Laroche M-L, et al. (2014) Evolution of Direct Costs in the First Years of Rheumatoid Arthritis: Impact of Early versus Late Biologic Initiation - An Economic Analysis Based on the ESPOIR Cohort. PLoS ONE 9(5): e97077. doi:10.1371/journal.pone.0097077

EXPLOITATION DES BDMA

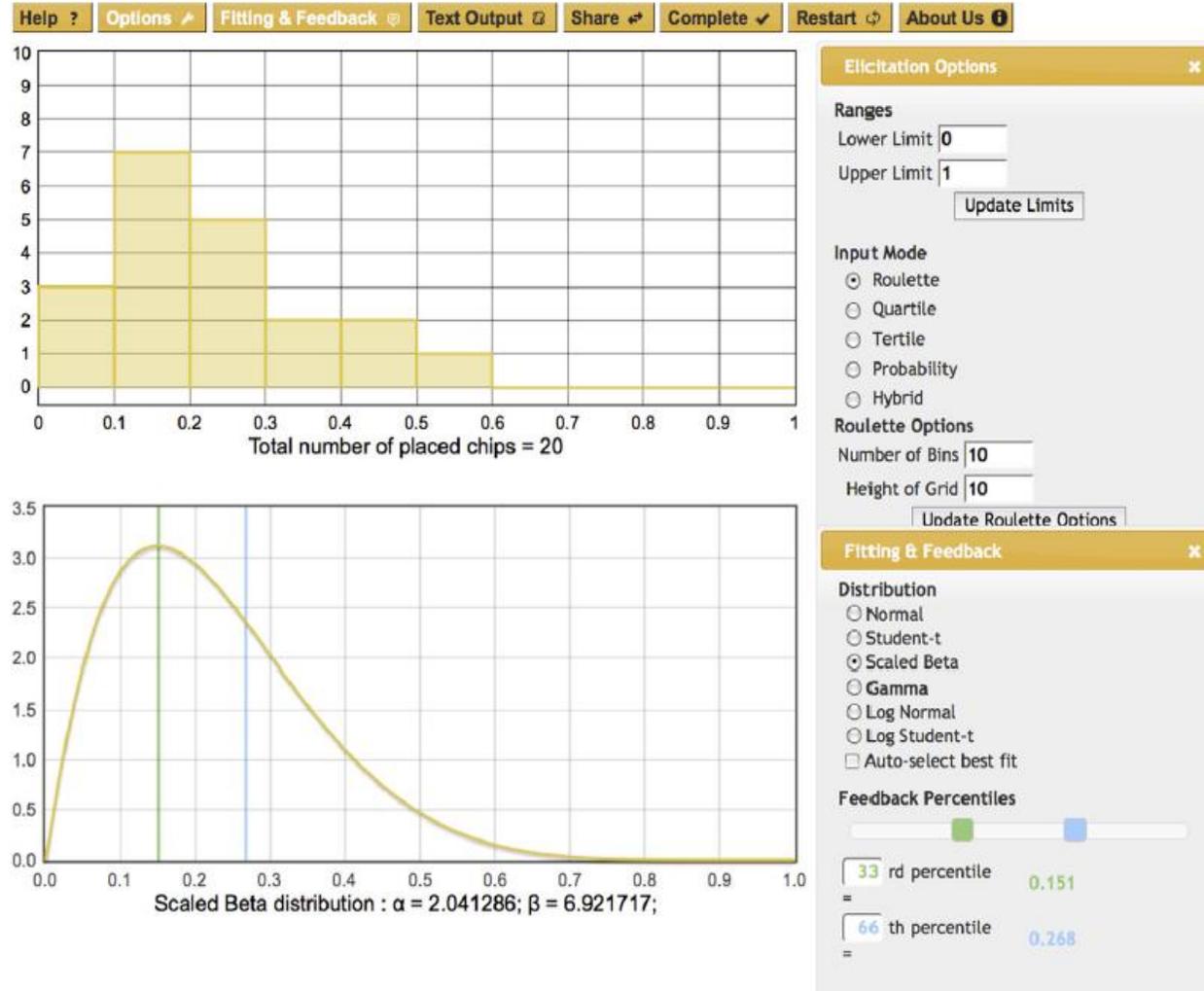


CARACTERISTIQUES DES DONNEES SNIIR-AM

- Exhaustives sur tous les Régimes de l'Assurance Maladie en médecine de ville et hospitalisation
- Individualisées par bénéficiaires anonymes
- Chaînées : chaînage intra médecine de ville et intra hospitalisation



« ELICITATION » DES OPINIONS PROBABILISTES DES EXPERTS A L'AIDE DE « MATCH »



- Élicitation peut transformer la connaissance subjective et implicite des experts en données quantifiées et explicites.
- Un minimum de 6 participants est recommandé (Cooke and Probst, 2006)
 - L'expert émet une série de jugements sur les valeurs possibles que le paramètre clinique est susceptible de prendre.
 - L'analyste ajuste une distribution de probabilité à partir de ces données.



AFFRONTER LES INCERTITUDES



5

IDENTIFICATION DES INCERTITUDES

- ❖ **Incertitudes stochastiques:** Il s'agit d'incertitudes qui constatent le caractère éminent variable d'une réponse individuelle au traitement, qui peut être différent selon les individus même lorsque ceux-ci appartiennent à une sous population dont les caractéristiques sont globalement similaires.
- ❖ **Incertitudes paramétriques:** Les incertitudes paramétriques sont des incertitudes liées aux données d'entrée du modèle ; elles tiennent au fait que la valeur réelle d'un paramètre est inconnue.
- ❖ **Incertitudes structurelles:** Ce sont les incertitudes qui résultent de simplifications, d'hypothèses liées à un manque d'information sur un système, une structure, des comportements. Leur prise en compte passe par une modélisation alternative.
- ❖ **Incertitudes par hétérogénéité:** L'hétérogénéité se réfère à des situations où la diversité des réactions individuelles au traitement s'explique par un faisceau de caractéristiques communes non aléatoires et observables.

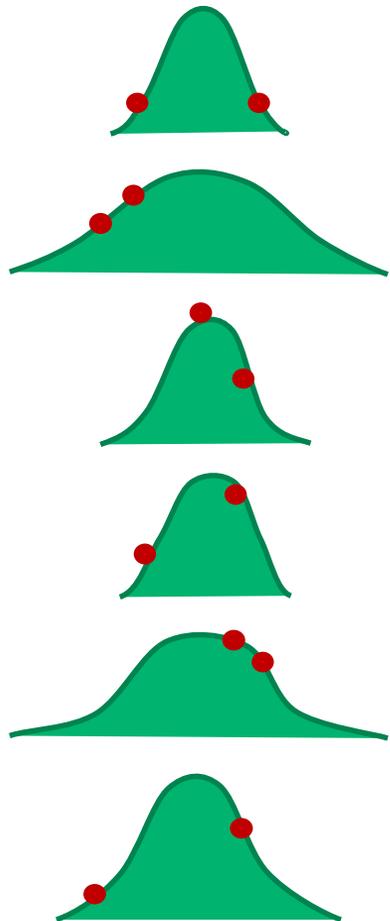
REPRÉSENTATION DES INCERTITUDES PARAMÉTRIQUES

« Réunir les Incertitudes dans de Grands Sacs d'Ignorance »

58

Paramètres à l'entrée du modèle

Sorties du modèle



QOL

Récidives

Hospitalisation

EIG

Coûts

Transports

- ✦ 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

Modèle de décision

Coûts

Prévisions de Coûts

Résultats

Prévisions de Résultats

FORMES RECOMMANDÉES

- Probabilités $[0 ; 1]$: loi Beta
- Risques relatifs $[0 ; \infty[$: log normale ou loi Gamma
- Utilité $]-\infty ; 1]$: loi Beta ou Normale tronquée à 1
- Coûts $[0 ; \infty[$ loi Gamma ou Lognormale
- Valeurs inconnues : Loi Uniforme non informative

TRAITEMENTS DES INCERTITUDES PARAMÉTRIQUES

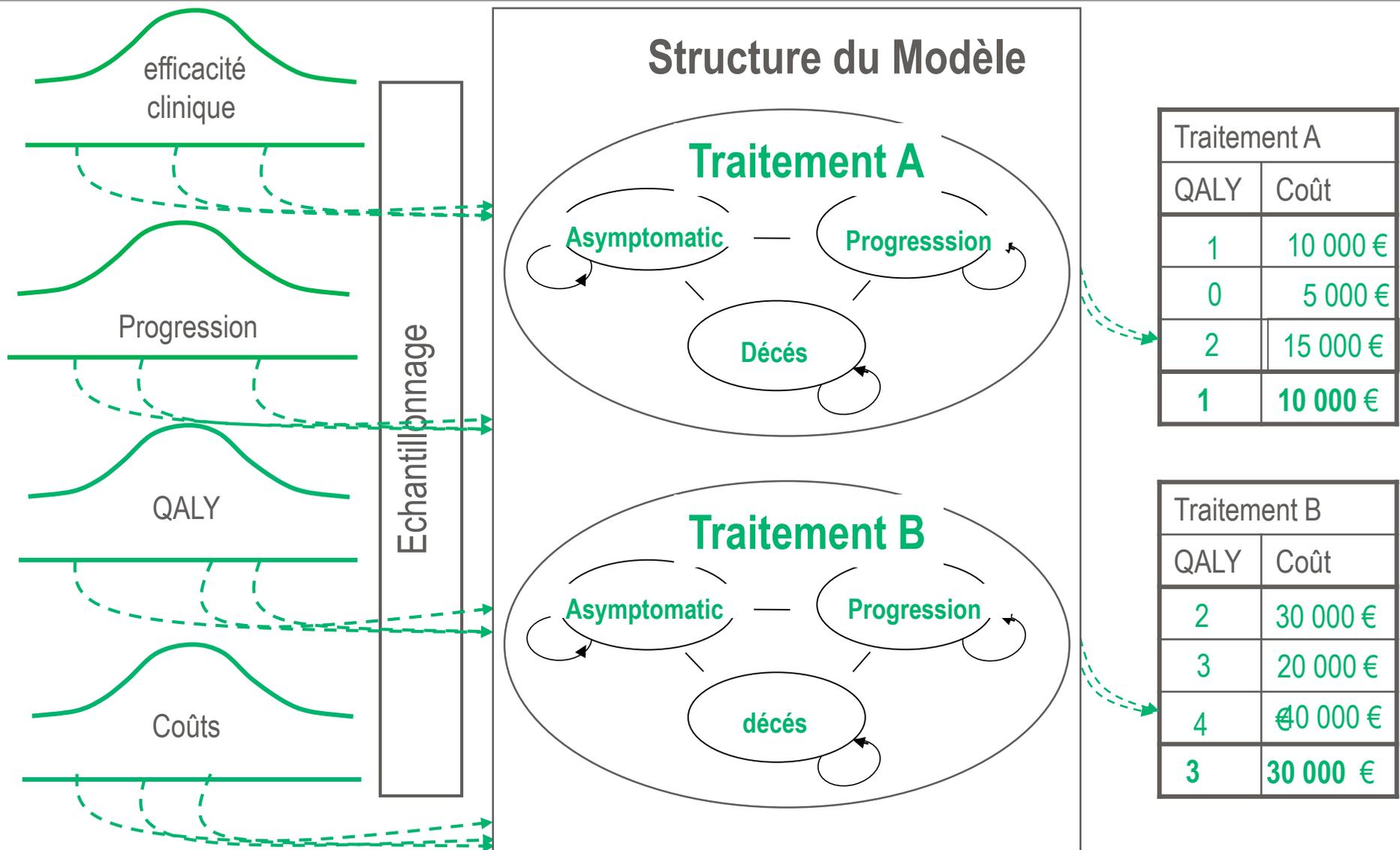
- **Analyse de sensibilité déterministe (ASD):** peut être conduite de plusieurs manières différentes.
 - **Analyse de sensibilité unidimensionnelle** : on modifie une par une les valeurs de chaque variable en gardant fixes, les valeurs des autres variables du modèle.
 - **Analyse de sensibilité de type seuil:** on fait varier la valeur d'une variable jusqu'à atteindre le point où l'alternative choisie n'apparaît plus comme préférable aux autres alternatives évaluées.
 - **Analyse de sensibilité multidimensionnelles** on fait varier simultanément les valeurs de plusieurs variables.
- **Analyse de sensibilité probabiliste (ASP):** prend en compte simultanément la variabilité du risque et l'incertitude liée à son estimation.

PROPAGATION DES INCERTITUDES

La technique du Monte Carlo est opérationnalisée en quatre étapes :

1. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité du **groupe test** d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique et calcul du coût total et de l'efficacité totale
2. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité **du groupe contrôle** d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique et calcul du coût total et de l'efficacité totale correspondantes
3. **Calcul par différence du ratio différentiel coût résultat** correspondant
4. **Répétition de l'opération B fois** pour obtenir une estimation de la distribution du RDCR dans le plan ACR

SYNTHÈSE DES PREUVES



LE TRAITEMENT EST IL EFFICIENT?

63

Le Ratio Différentiel Cout Résultat parait il raisonnable ?

$$RDCR = \frac{\text{Surcoût}}{\text{QALYs gagnés}} = \frac{30\,000 - 10\,000 = 20\,000\text{€}}{3 - 1 = 2 \text{ QALYs}} = 10\,000 \text{ € par QALY}$$

Pour un effort socialement acceptable de 20,000 € par QALY gagnés, B est efficient

Le bénéfice pour la collectivité est il avéré lorsqu'il est mesuré ?

➤ En termes de *bénéfice sanitaire différentiel net* (BSDN)

$$BSDN = \#QALYs \text{ gagnés} - \#QALYs \text{ perdus} = 2 - \frac{20\,000\text{€}}{20\,000\text{€}} = 2 - 1 = 1 \text{ QALYs}$$

➤ En termes de *bénéfice monétaire différentiel net* (BMDN) = la traduction en € de l'efficacité clinique exprimée en QALYs – déduction faite du coût du traitement

$$BMDN = 2 * 20\,000\text{€} - 20\,000\text{€} = 20\,000\text{€} = 1 \text{ QALY}$$



CARACTERISATION DE L'INCERTITUDE FINALE



6

RAISONNER EN TERMES DE SERVICE RENDU À LA COLLECTIVITÉ

65

LA VALEUR DE LA SANTÉ GAGNÉE EXCÈDE-T-ELLE, CELLE DE LA SANTÉ PERDUE?

- **LE BÉNÉFICE SANITAIRE DIFFÉRENTIEL NET [BSDN]** est égal aux gains de santé qu'entraîne l'innovation pour la population (ΔE) moins les pertes de santé ($\Delta C / \lambda$) qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires.

$$BSDN = \Delta E - \frac{\Delta C}{\lambda}$$

Ex: $\Delta C = 100\ 000$; $\lambda = 20\ 000 \rightarrow 5$ QALY's perdus

- **BÉNÉFICE MONÉTAIRE DIFFÉRENTIEL NET [BMDN]** est égal au surcroît d'efficacité de l'innovation valorisé sur la base d'un effort financier socialement acceptable donné ($\lambda * \Delta E$), déduction faite des dépenses additionnelles qu'il faut engager pour l'obtenir (ΔC)

$$BMDN = \lambda * \Delta E - \Delta C$$

- λ -> l'effort financier, socialement acceptable de l'innovation
- $\lambda * \Delta E$ -> la traduction du surcroît d'efficacité clinique en valeur monétaire
- ΔC -> le coût différentiel

• Capture rectangulaire

Cost-effectiveness analysis of rifaximin- α administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France

Anastasiia Kabeshova, Soumaia Ben Hariz, Elyonore Tsakeu,
Robert Benamouzig and Robert Launois

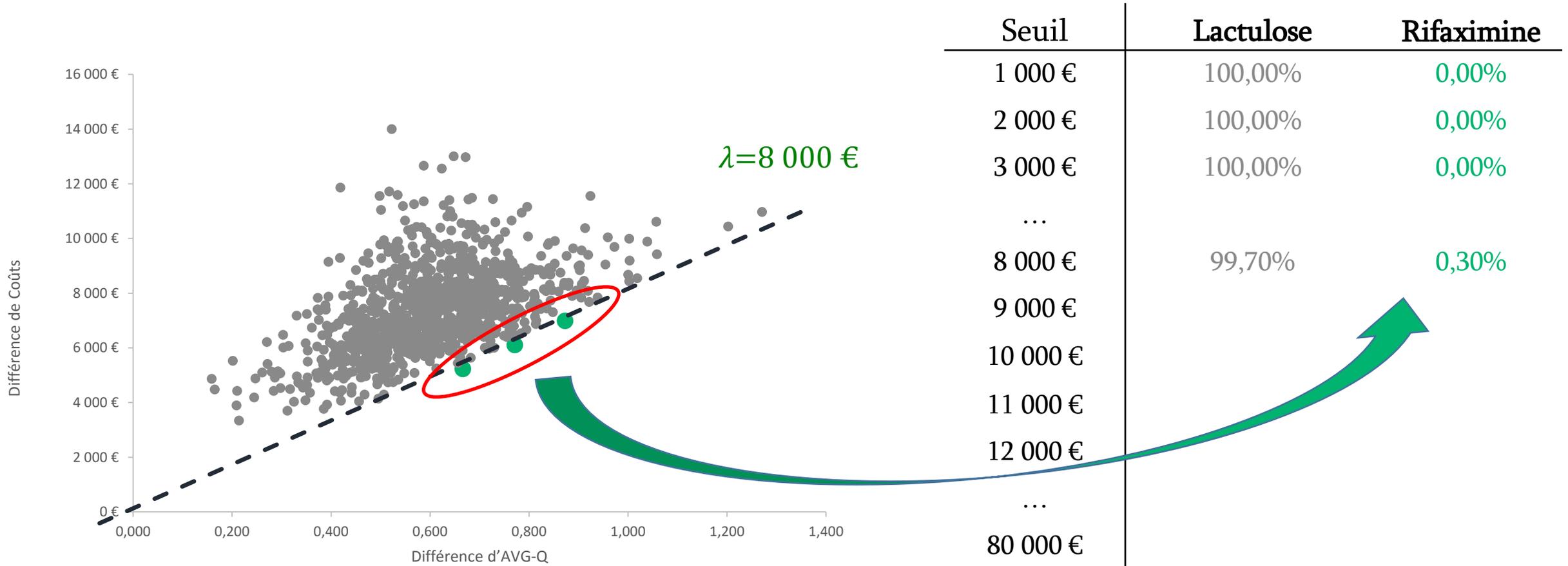
Ther Adv Gastroenterol

1-10

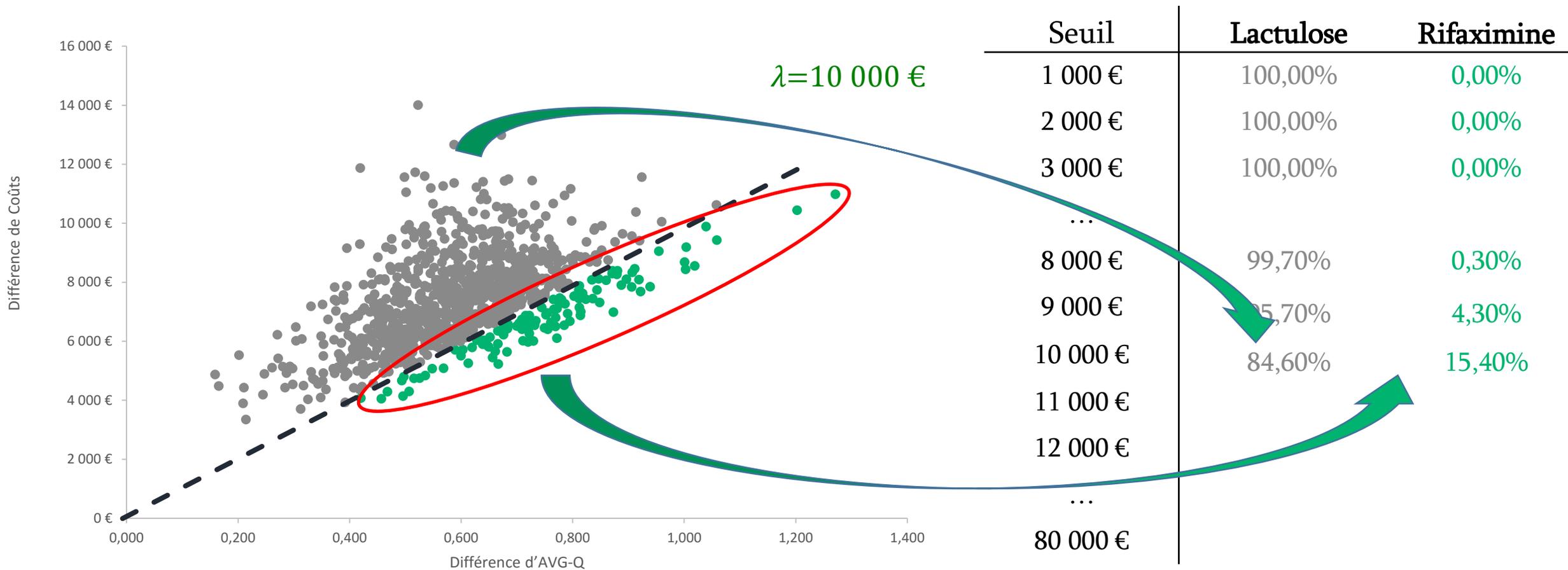
DOI: 10.1177/
1756283X16644249

© The Author(s), 2016.
Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

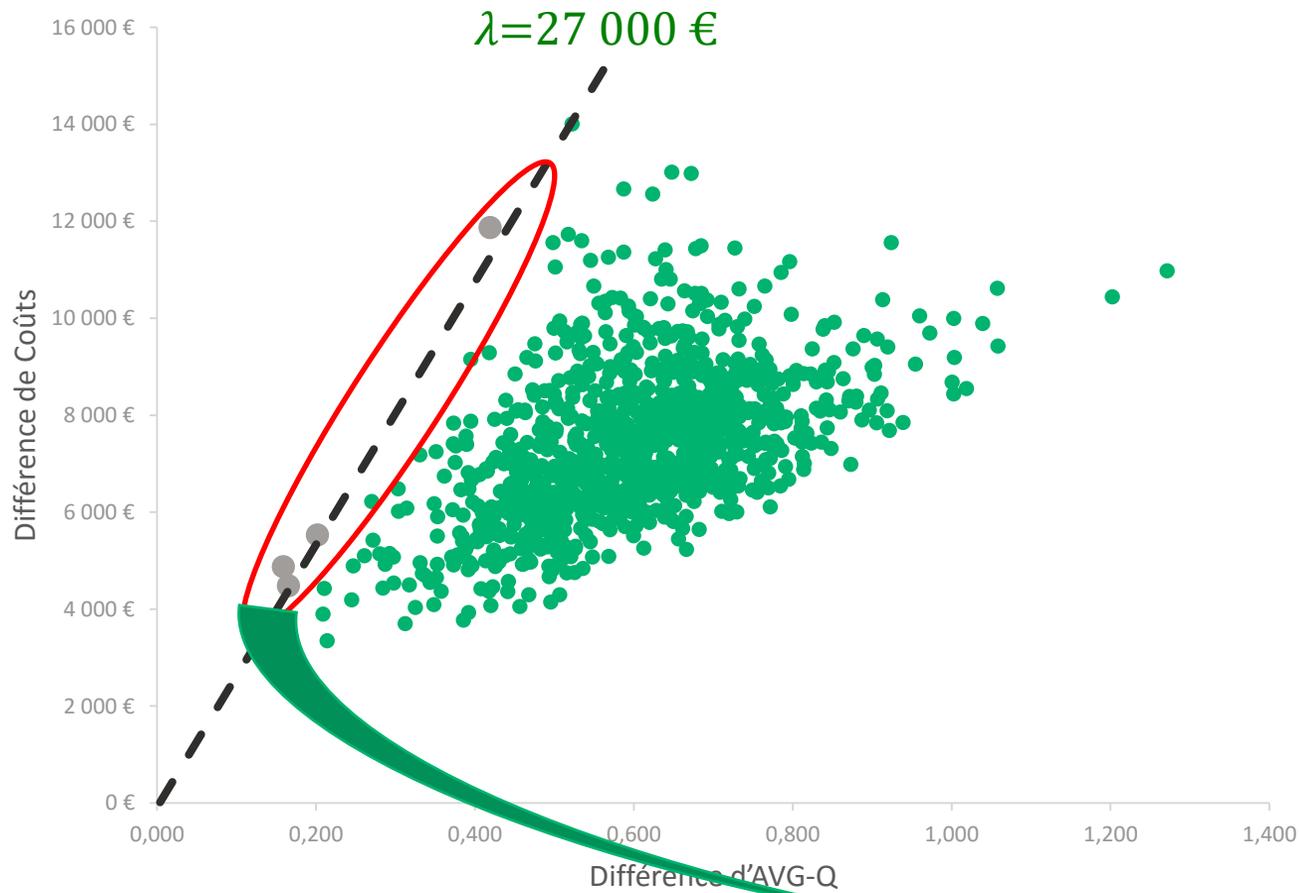
EFFICIENCE DE L'INNOVATION EN FONCTION LA VALEUR DE L'EFFORT FINANCIER SOCIALEMENT ACCEPTABLE



COURBE DE PROPORTION DE CAS GAGNANTS



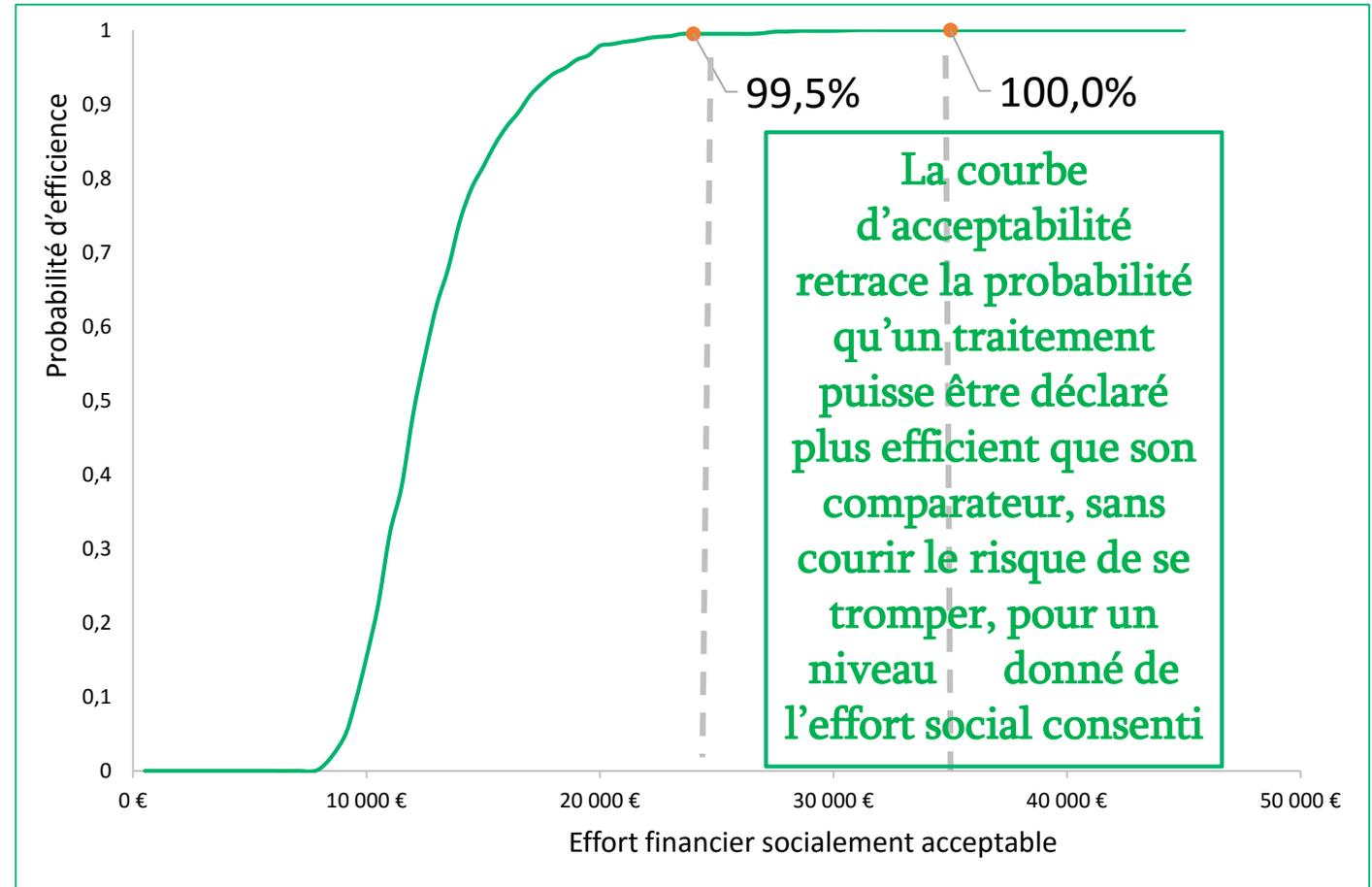
COURBE DES PROPORTIONS DE CAS GAGNANTS



Seuil	Lactulose	Rifaximine
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
9 000 €	95,70%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €	67,90%	32,10%
12 000 €	51,70%	48,30%
...		
27 000€	0,40%	99,60%
80 000 €		

LA COURBE D'ACCEPTABILITÉ : QUELLE EST LA PROBABILITÉ DE NE PAS SE TROMPER DANS SES CHOIX? 70

Seuil	Lactulose	Rifaximine
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
8 000 €	99,70%	0,30%
9 000 €	95,70%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €	67,90%	32,10%
12 000 €	51,70%	48,30%
...		
80 000 €	0,00%	100,00%



NOUVELLE MÉTRIQUE: BÉNÉFICE DE SANTÉ NET

71

1. Réalisation de N (1000) expérimentations
2. Choix d'une plage de niveaux d'effort socialement acceptable (λ_i)
3. Calculs du *Bénéfice Monétaire Différentiel Net* [$BMDN$] = $\lambda_i * QALY - Coût$
4. Identification de la stratégie qui maximise le *BMDN* à chaque expérimentation
5. Sommation des cas gagnants sur l'ensemble des simulations
6. Illustration : courbe des proportions de cas gagnants par rapport aux concurrents pour différents niveaux de l'effort socialement acceptable

FRONTIÈRE DES CHOIX QUI MAXIMISENT LE BÉNÉFICE SANITAIRE NET

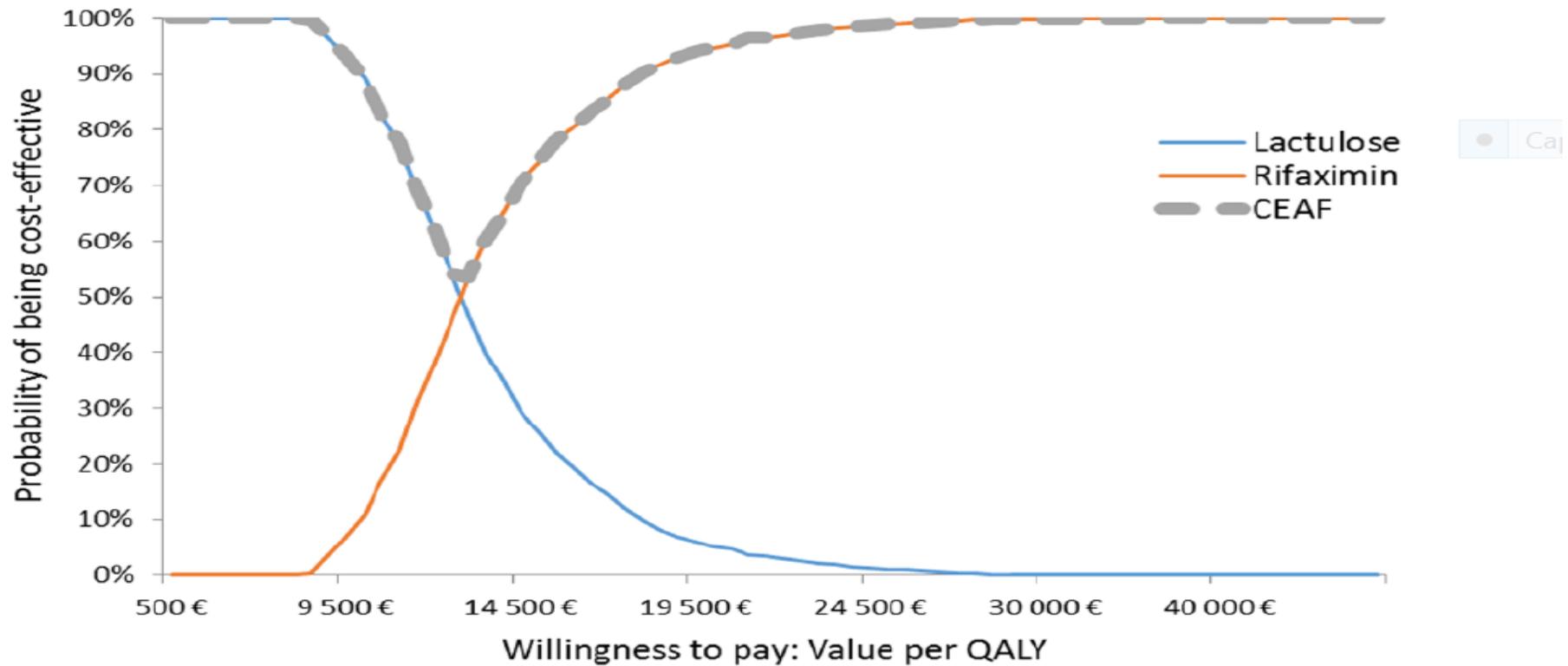


Figure 5. Cost-effectiveness acceptability curve and cost-effectiveness acceptability frontier based on incremental cost-effectiveness ratio (ICER) between rifaximin- α and a placebo comparator. The horizontal axis displays the willingness-to-pay budgetary thresholds to gain one additional quality-adjusted life year (QALY) when using rifaximin- α , and the vertical axis displays the percentage of 1000 patients that fall within the available budget. The switch point where rifaximin- α became a cost-effective treatment corresponds to €12,985 per QALY gained.



SUIVI DU PROJET



7



Planning mensuel du suivi de projet

PLANNING MENSUEL DU SUIVI DE PROJET

PHASES	Intervenants (profil)*	Mois
PHASE 1 : DÉVELOPPEMENT DU PLAN D'ANALYSE		
Réunion de lancement (estimée à 1 journée) et calendrier détaillé	RL, AK, SBH	mai-16
Rédaction du plan d'analyse qui sera intégré dans le document à remettre au GT (intégrant par exemple, la méthodologie utilisée dans la revue systématique des études cliniques et économiques)	RL (coordinateur économiste de la santé)	juin-16, juil-16
	AK (biostatisticienne)	
	SBH (statisticienne)	
Participation et présentation à la première réunion du GT et supports de présentation associés (estimée à 1 journée)	RL, AK, SBH	juil-16
Prise en compte des remarques du GT et élaboration du plan définitif	AK (biostatisticienne)	juil-16
PHASE 2 : PRÉPARATION, COLLECTE, TRAITEMENT ET CONTRÔLE DES DONNÉES SUR LES PARAMÈTRES DU MODELE, PARAMÉTRAGE ET PRODUCTION DES PREMIERS RÉSULTATS DU MODÈLE		
Étape 2.1 Réalisation de la revue systématique des données cliniques et réalisation de la méta-analyse en réseau et de la revue de littérature économique (en tenant compte de la prérevue d'ores et déjà effectuée par la HAS) et réalisation du mapping HAQ-EQ5D-3L	RL (coordinateur économiste de la santé)	août-16 - sept-16
	SBH (statisticienne)	
	AK (biostatisticienne)	
Étape 2.2 Collecte, traitement et contrôle des données sur les paramètres du modèle	SBH (économiste de la santé)	oct-16
Étape 2.4 Programmation du modèle	AK (biostatisticienne)	sept-16 - oct-16
	SBH (statisticienne)	
Étape 2.4 Paramétrage du modèle, réalisation des tests de validité	RL (coordinateur - économiste de la santé)	nov-16
	AK (biostatisticienne)	
	SBH (statisticienne)	
Étape 2.5 Production des premiers résultats du modèle	RL (coordinateur économiste de la santé)	déc-16
	AK (biostatisticienne)	
Participation et présentation à la deuxième réunion du GT et supports de présentation associés (estimée à 1 journée)	RL, AK, SBH	déc-16

* RL = Robert LAUNOIS; AK = Anastasiia KABESHOVA ; SBH = Soumaia BEN HARIZ

PLANNING MENSUEL DU SUIVI DE PROJET (2)

PHASE 3 : RÉALISATION DE L'ANALYSE FINALE ET PRÉSENTATION DES RÉSULTATS		
Correction des anomalies du modèle, validation finale des résultats du modèle	AK (biostatisticienne)	janv-17
Réalisation du rapport technique final intégrant les éventuelles études complémentaires commandées et rémunérées au Titulaire au titre de la part à commandes du marché	RL (coordinateur - économiste de la santé)	
	AK (biostatisticienne)	janv-17 - févr-17
	SBH (statisticienne)	
Participation et présentation à la troisième réunion du GT et supports de présentation associés (estimée à 1 journée)	RL, AK, SBH	févr-17
Participation et présentation à la Sous-Commission et supports de présentation associés (estimée à 1/2 journée)	RL, AK, SBH	févr-17
Analyses de sensibilité/analyses complémentaires	AK (biostatisticienne)	févr-17
Validation du rapport technique du Titulaire	RL, AK, SBH	févr-17
PILOTAGE ET SUIVI DU PROJET		
Conférences téléphoniques de suivi du projet (2 fois par mois pendant toute la durée du marché)	RL	
Réunions à la HAS (1 réunion d'une ½ journée tous les deux mois)	RL, AK, SBH	
Rédaction des comptes rendus des conférences téléphoniques et des réunions à la HAS	AK, SBH	

* RL = Robert LAUNOIS; AK = Anastasiia KABESHOVA ; SBH = Soumaia BEN HARIZ



CONTROLE QUALITE ET GESTION DES RISQUES



8

SOLUTION REES - MÉTHODES AGILE



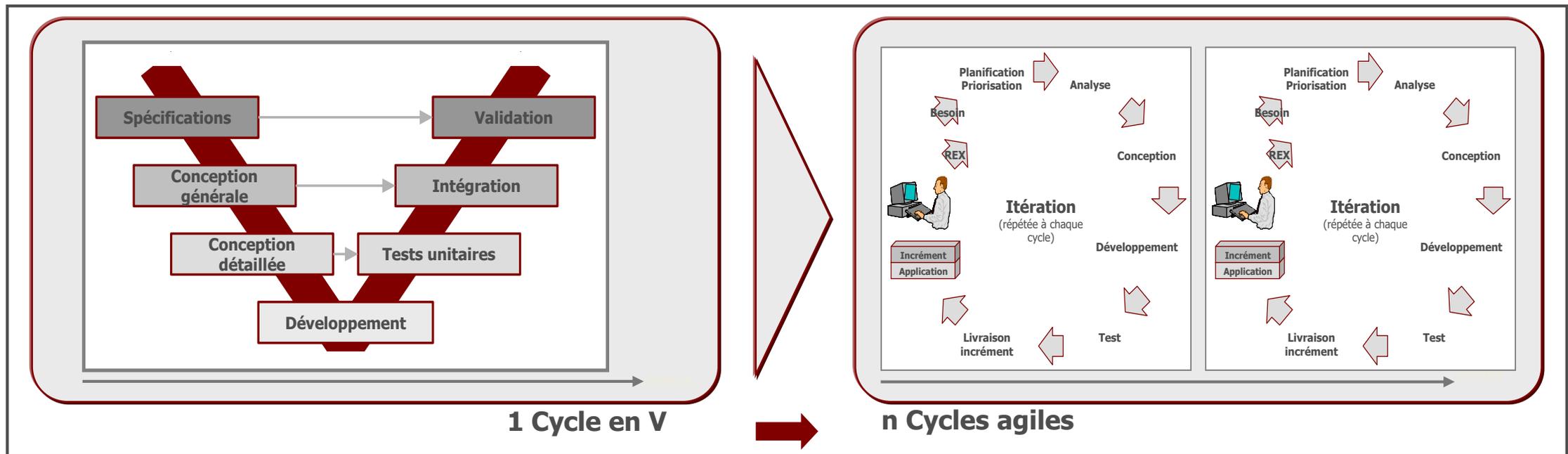
Une approche itérative et incrémentale, qui permet de livrer un produit de haute qualité tout en prenant en compte l'évolution des besoins des clients.

Les 4 principes essentiels du *Manifeste Agile*:

- **L'équipe** : Privilégier les interactions entre les personnes plutôt que les processus et les outils
- **Le projet** : Modèle opérationnel et documentation complète
- **La collaboration** : Collaboration avec le client pour trouver des solutions plutôt que négociation pointilliste sur le contenu du contrat
- **L'acceptation du changement** : Réagir au changement plutôt que suivre un plan

MÉTHODES AGILES

Les méthodes agiles offrent une alternative au cycle en V standard en proposant un fonctionnement itératif et collaboratif



SCRUM : DÉFINITION

SCRUM est une méthode agile qui permet de produire une grande valeur métier dans les temps les plus brefs.

Méthode **itérative** et **incrémentale**:

- Réalisation d'un ensemble de missions par itérations successives
- Durée fixe des itérations (de 2 à 4 semaines) // **points d'étape**
- Délivrable d'un produit partiellement finalisé et opérationnel a la fin de chaque itération.

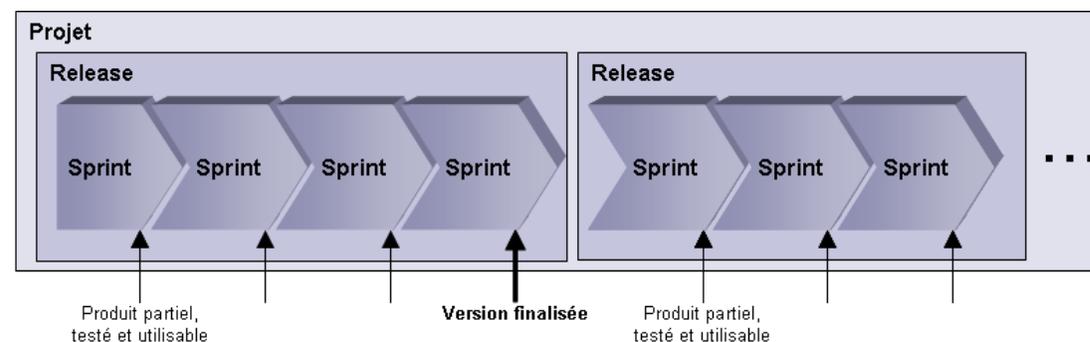
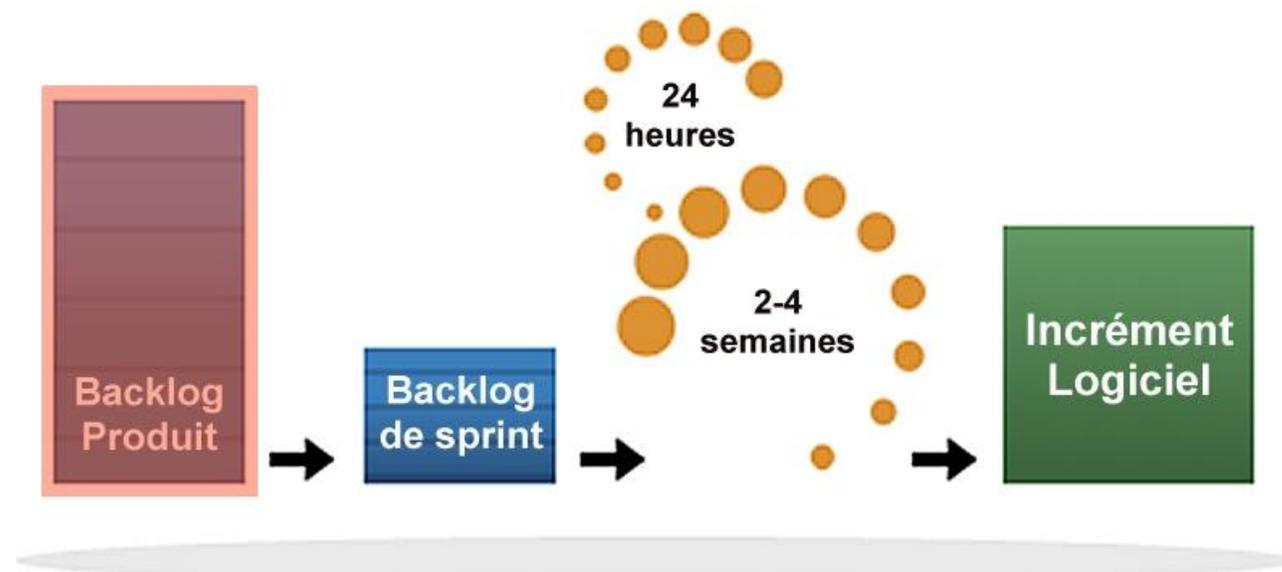
Participation du client:

- Définition des missions prioritaires
- Ajout de missions en cours de projet

SCRUM : ORGANISATION

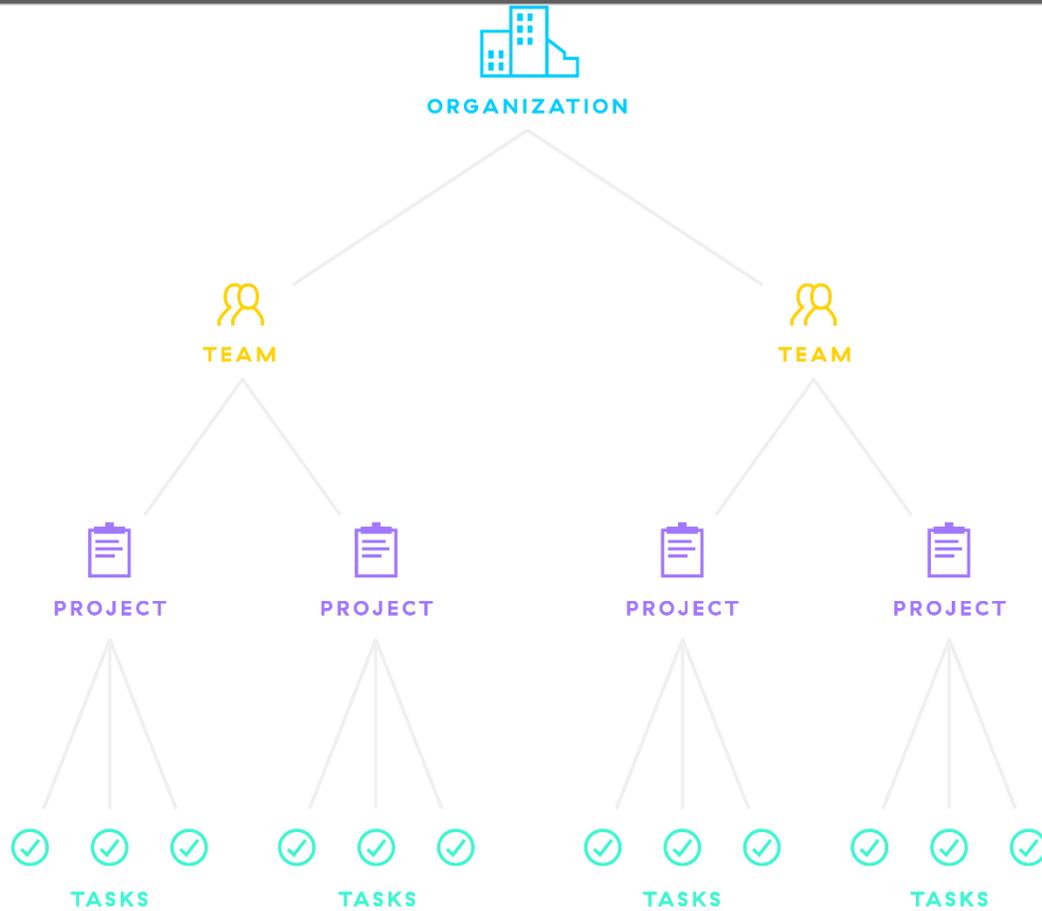
81

- Points d'étape tous les 2 - 4 semaines (*Sprint*)
- Stand-Up meeting*
 - 15 minutes, tous les jours
 - Trois questions pour chacun
 - Qu'avez-vous fait hier?
 - Qu'allez-vous faire aujourd'hui?
 - Quels sont vos problèmes?



Backlog produit : le référentiel des exigences initiales
Backlog de sprint : la durée standard des phases de développement (3-4 semaines) de chacune des composantes du produit
Sprint planning meeting : les exigences les plus prioritaires du client

SCRUM : PLANIFIER UN PROJET (ASANA)



This screenshot shows the 'My Tasks in REES France' view in Asana. The left sidebar contains a navigation menu with 'My Dashboard', 'Team Conversations', 'Team Calendar', and 'PROJECTS' (listing CELGENE Proj 1, CELGENE Proj 2, CECILE, and EMOCAR). The main content area shows a list of tasks with a 'Add Task' button at the top. The tasks listed are:

- 1. Echelle UPDRS OFF est demandé que en V2 par le protocole, recalculer les données manquantes (Assigned to CECILE, due Tuesday)
- 2. Analyse de la base des données:
- 3. Publication dans un numéro spécial à la rentrée 2016 : "Ajustements paramétriques" (Assigned to CECILE, due 20 May)
- 4. Correction demi-cycle (Assigned to CELGENE P.)
- 5. Calculs des traces de Markov (Edlin) (Assigned to CELGENE P.)

This screenshot shows the 'REES France' calendar view in Asana. The left sidebar is similar to the previous view but includes 'Team Calendar' and 'PHILIPS' under 'PROJECTS'. The main content area is a calendar for the period from Feb 28 to Mar 26, 2016. Tasks are displayed as colored blocks on the calendar grid:

- Monday, Feb 29: 'Envois lettre à Houeto' (Assigned to la) and 'Soumettre le revue de l'article' (Assigned to sb).
- Tuesday, Mar 1: 'Mailing demandeRDV...' (Assigned to sb) and 'Saisie 10 questionnaires' (Assigned to sb).
- Wednesday, Mar 2: 'Note methodo_modèle...' (Assigned to sb), 'Saisie 15 questionnaires' (Assigned to sb), 'Mail à envoyer à Farid GUETARNI' (Assigned to la), and 'Lettre personnalisée...' (Assigned to la).
- Friday, Mar 4: 'Point téléphonique avec Amel...' (Assigned to sb), 'Saisie 11 questionnaires' (Assigned to sb), 'Vérifier le nouvel envois des...' (Assigned to sb), and 'Finir saisie ancien "bloc" de...' (Assigned to sb).
- Saturday, Mar 6: 'Relance Farid Guetarni' (Assigned to sb) and 'Preparer le diaporame pour la...' (Assigned to sb).
- Sunday, Mar 7: 'Soumettre le deuxième revue' (Assigned to sb).
- Monday, Mar 8: 'Preparer la liste des variables à extraire' (Assigned to sb).
- Tuesday, Mar 9: 'Décrire le modèle BIM, rajouter la...' (Assigned to sb) and 'Relance de test de cohérence suite à...' (Assigned to sb).

CONCLUSION

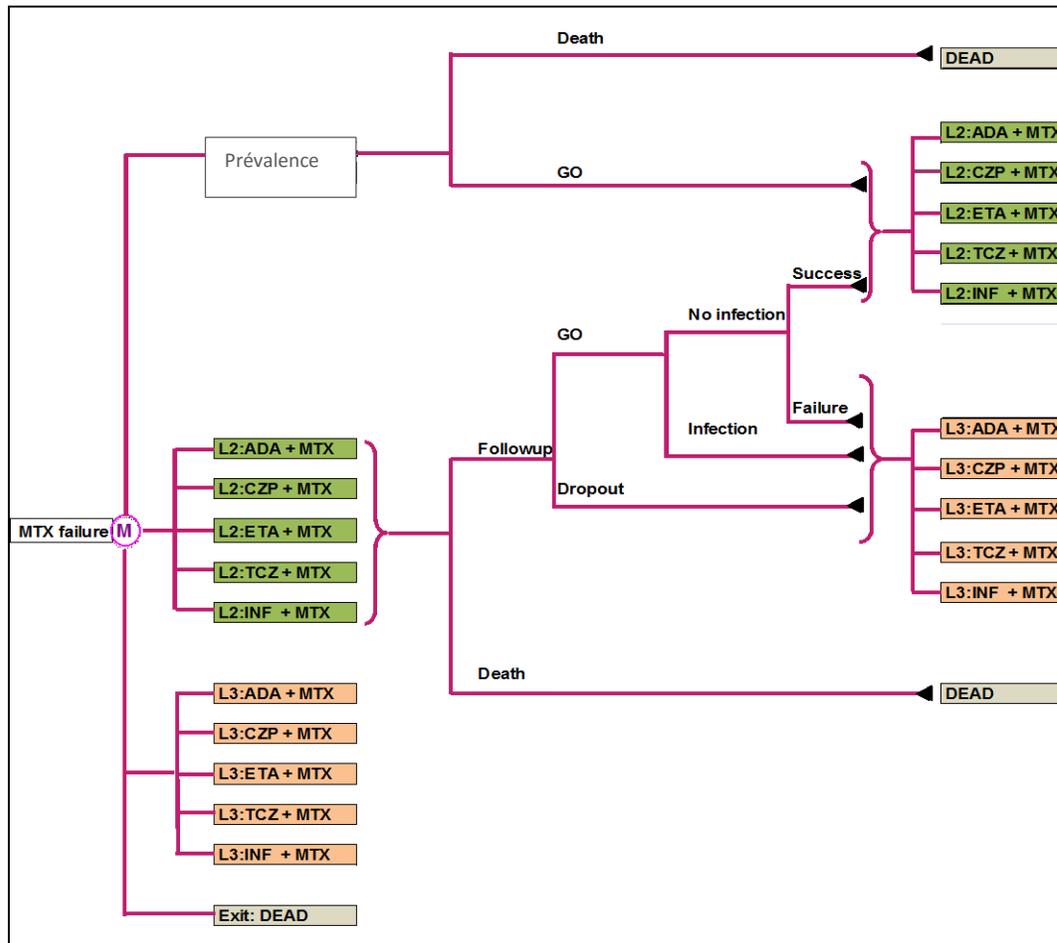
L'équipe REES est **enthousiaste** à l'idée de travailler pour la HAS sur ce projet **passionnant** et souhaite vous montrer à nouveau son **dynamisme**, son **professionnalisme** et son **efficacité** au cours de la réalisation de cette mission.

- » **Adresse:** REES France
28, rue d'Assas
75006 Paris, France
- » **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- » **Email:** launois.reesfrance@wanadoo.fr
- » **Web:** www.rees-france.com

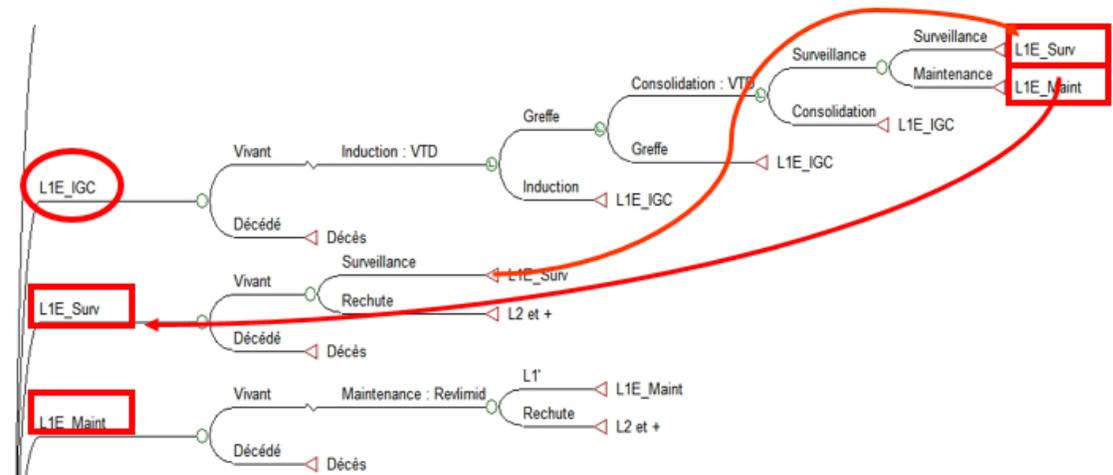


MODÈLES MULTI-ÉTATS AGRÉGÉS

un projet de maquette pour la PR



Les sorties d'un cycle sont les entrées du cycle suivant



SIMULATION AGRÉGÉE VS MICROSIMULATION

	Bonne santé	Rechute	Décès
T_1			
T_2			
T_i			
T_n			
	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$

	Bonne santé	Rechute	Décès	
T_1				$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$
T_2				$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$
T_i				$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$
T_n				$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$
	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	