

# LES Evénements de l'année EN ÉCONOMIE MÉDICALE 2015

## Caractériser le degré d'incertitude associé aux études coût résultat

Carole SIANI<sup>1</sup>, Christian de PERETTI<sup>2</sup>

14h15 - 15h00

<sup>1</sup> Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques –  
Université Claude Bernard Lyon 1

<sup>2</sup> Ecole Centrale de Lyon

### Plan de la présentation

- I- Introduction
- II- Les différents types d'incertitude
- III- Le Ratio Coût-Efficacité Incremental (RCEI)
- IV- Le Bénéfice Net Incremental (BNI) sanitaire ou monétaire
- V- Approche alternative : les courbes d'acceptabilité
- VI - Le Ratio Coût-Utilité Incremental (RCUI)
- VII- Conclusion

# I- Introduction

## I-1 Contexte

## I-2 Les indicateurs de décision

3

## I-1 CONTEXTE

- **Objectif de l'évaluation économique :**
  - aider à la décision **pour permettre une allocation des ressources efficiente et équitable,**
  - **malheureusement, les ressources sont limitées et leur gestion est cruciale.**

- **Dans les analyses coût-efficacité :**

Le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) est l'indicateur généralement utilisé par les décideurs en pratique :

$$\text{RCEI} = \frac{\text{différence des coûts moyens}}{\text{différence des effets moyens}}$$

- **Un reproche souvent fait à ce type d'analyse :**

manque de solidité de leurs résultats  $\Rightarrow$  nécessité de développer de nouvelles approches méthodologiques dans le traitement de l'incertitude pour **permettre une décision fiable.**

## I-2 Les indicateurs de décision

Deux indicateurs sont couramment utilisés dans la pratique de l'évaluation économique :

1. le Ratio Coût-Efficacité Incrémental (**RCEI**)
2. le Bénéfice Net Incrémental (**BNI**) monétaire ou sanitaire.

Une autre approche concerne :

3. les **courbes d'acceptabilité**.

5

## II- Les différents types d'incertitude

II-1 Incertitude liée aux choix sur les paramètres du modèle  
[Non traitée ici]

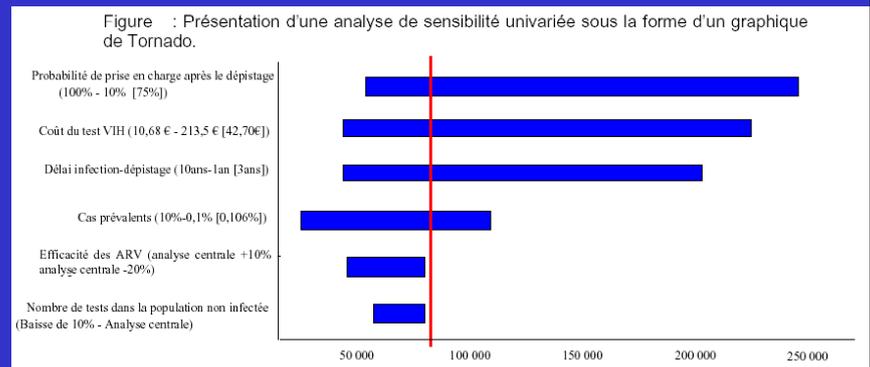
II-2 Incertitude liée aux fluctuations d'échantillonnage  
(incertitude statistique)

6

# Deux types d'incertitude

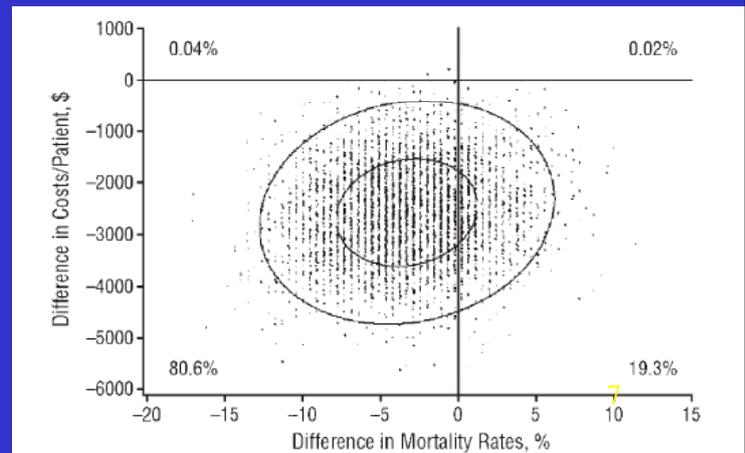
1. Incertitude liée aux choix sur les paramètres du modèle (taux d'actualisation ...)

→ analyse de sensibilité



2. Incertitude liée aux fluctuations d'échantillonnage

→ incertitude statistique



## II-2 Incertitude liée aux fluctuations d'échantillonnage

- Un exemple d'essai clinique : PACS01

# Un exemple d'essai clinique : PACS01

- **Stratégies comparées**
  - ❖ **chimiothérapie innovante : anthracyclines + taxanes**  
(3 cycles de FEC 100 suivis de 3 cycles of docetaxel)
  - ❖ **chimiothérapie standard : anthracyclines seules**  
(6 cycles de FEC100),  
pour des patientes avec un cancer du sein à un stade avancé
- **1999 patientes** incluses dans l'essai clinique randomisé PACS 01 entre 1997 et 2000, dans 85 centres en France et en Belgique
- Principaux critères d'efficacité : - survie sans rechute à 5 ans,  
- survie globale à 5 ans.

9

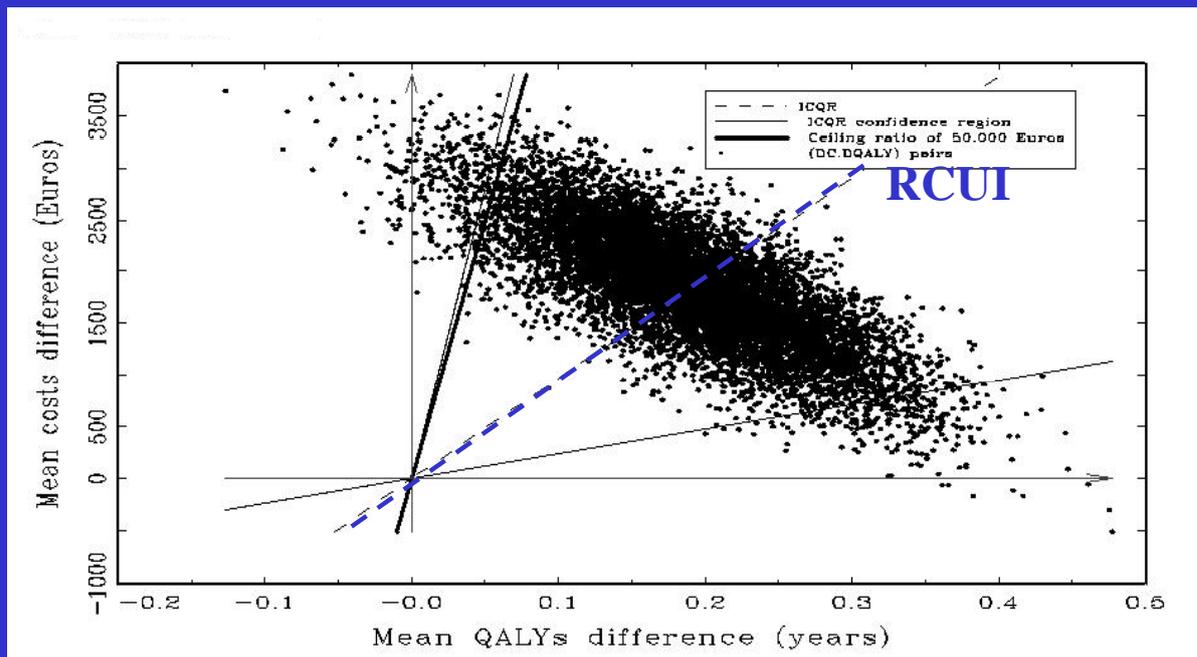
## Un exemple d'essai clinique : PACS01 Les décisions avec et sans traitement de l'incertitude

- **Sans traitement de l'incertitude** (liée à l'échantillonnage)  
**RCEI = 9 665 €/ QALY gagné**  
➔ **Décision** : nouveau programme coût-efficace adopté
- **Avec traitement de l'incertitude**  
**IC à 95% = [2 372 €, 55 515 €]**  
➔ **Décision** : conclusion **pas directe** et dépend du ratio seuil que la société est disposée à payer

10

# Régions de Confiance du RCEI

Traitements : anthracyclines + docetaxel vs anthracyclines



Marino, P., Siani, C., *et al.*, 2010, “Cost-effectiveness of adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer patients: results of the PACS 01 economic study”. *Annals of Oncology*. 21(7), 1448–1454.

11

## III Le Ratio Coût-Efficacité Incremental (RCEI)

III-1 les règles de décision dans le plan CE avec et sans traitement de l'incertitude

III-2 Les méthodes de traitement de l'incertitude autour du RCEI

## Définition du RCEI

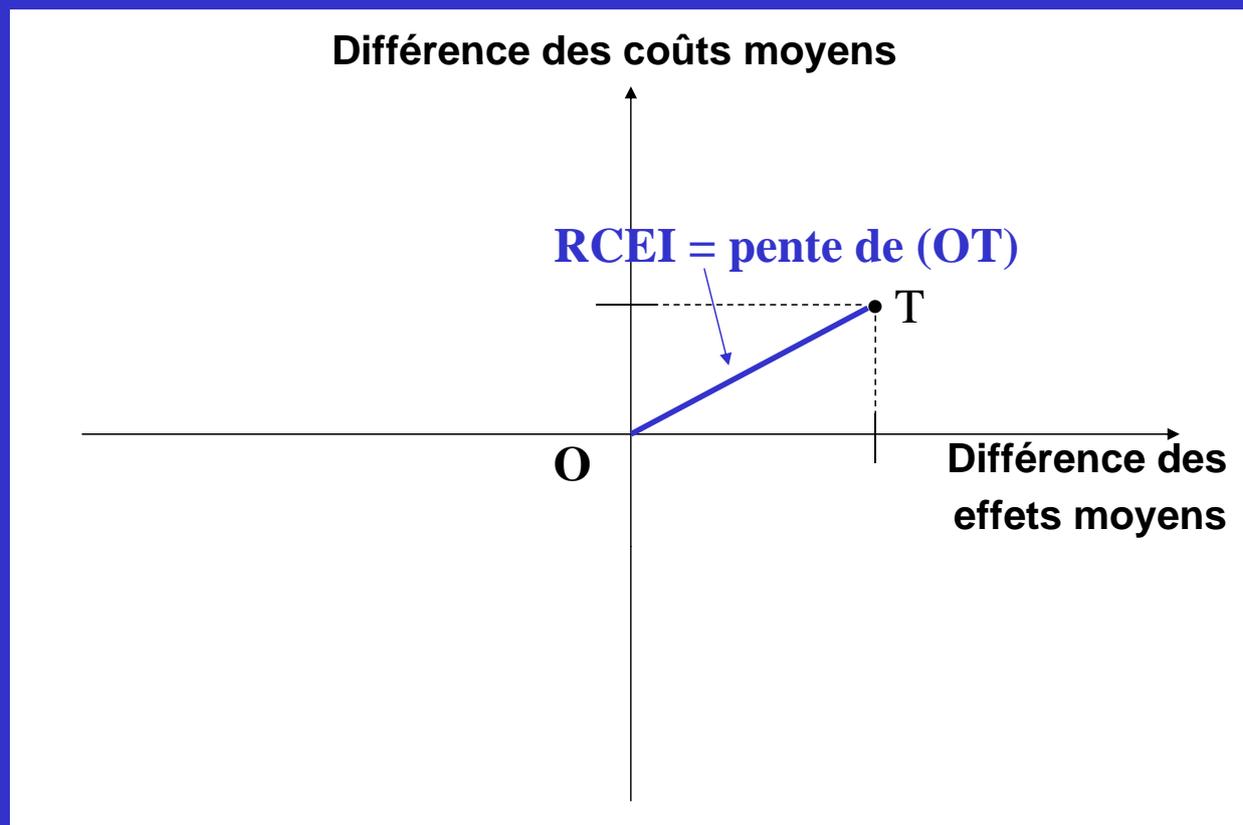
- Le ratio coût-efficacité incrémental est défini comme suit :

$\text{RCEI} = \text{différence des coûts moyens} / \text{différence des effets moyens entre deux programmes}$

- C'est une **mesure de la productivité** d'un programme de santé.
- La nature mathématique (ratio de variables aléatoires) de cet indicateur pose problèmes pour prendre en compte l'incertitude.

13

## Représentation graphique du RCEI

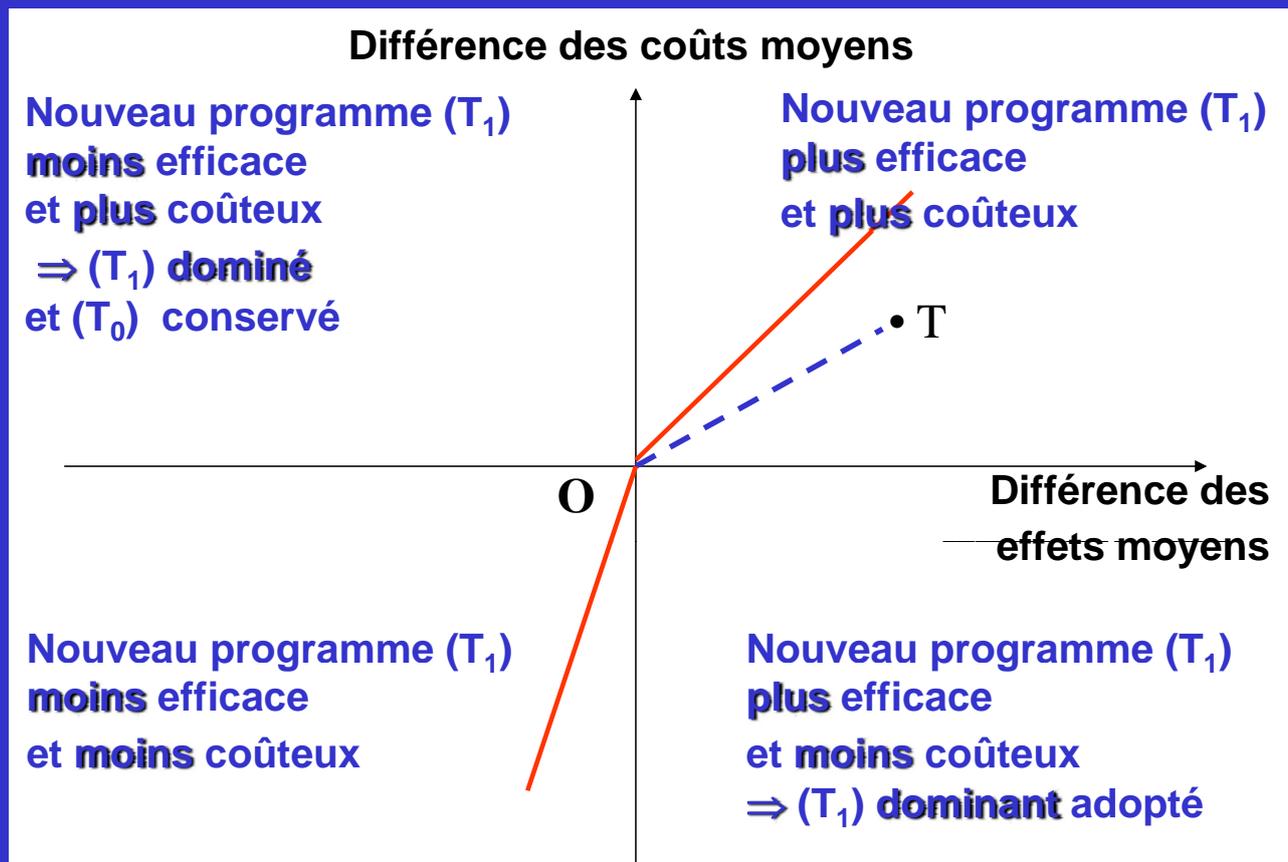


14

# III-1 Les règles de décision dans le plan CE avec et sans traitement de l'incertitude

15

## Les règles de décision sans traitement de l'incertitude



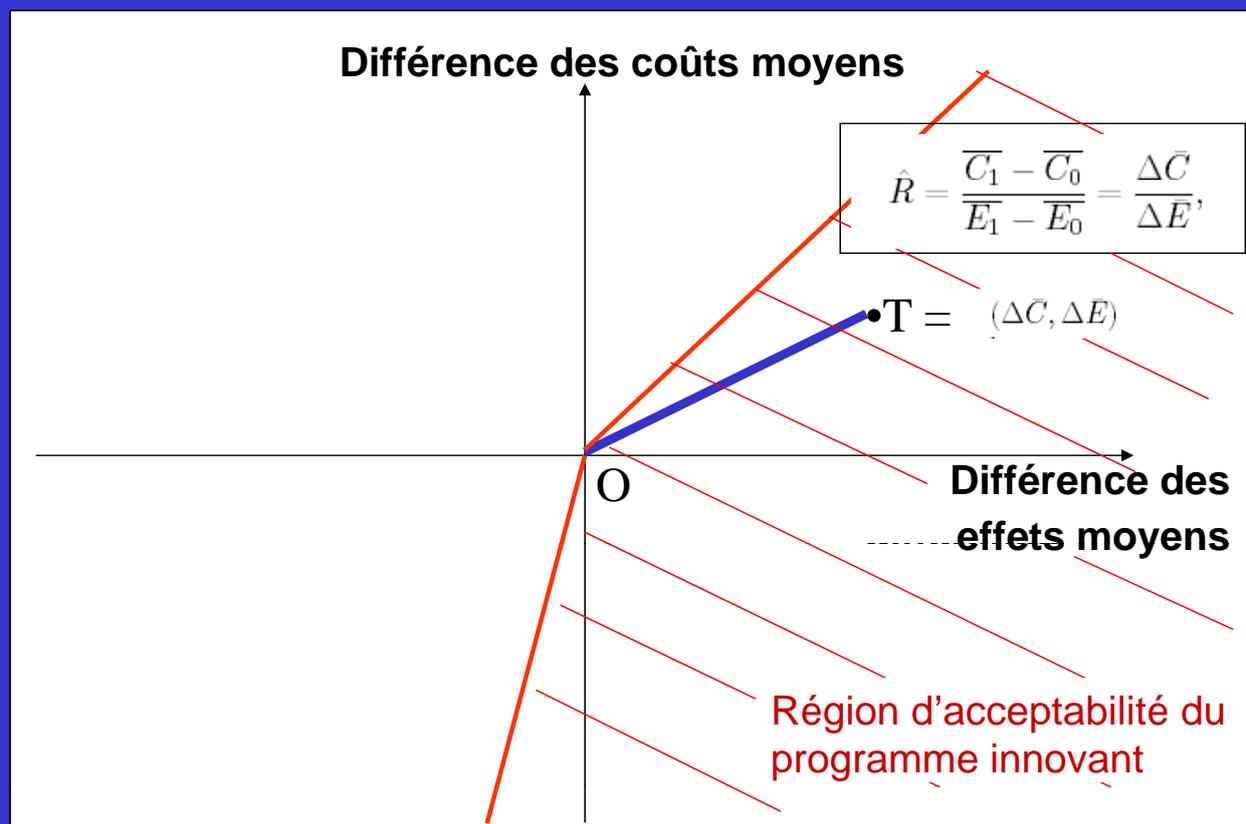
16

# Détermination de la frontière d'acceptabilité

- De manière exogène par la donnée :
  - d'une contrainte de budget
  - du prix fictif (ou ratio seuil) que la société est disposée à payer par unité d'efficacité.

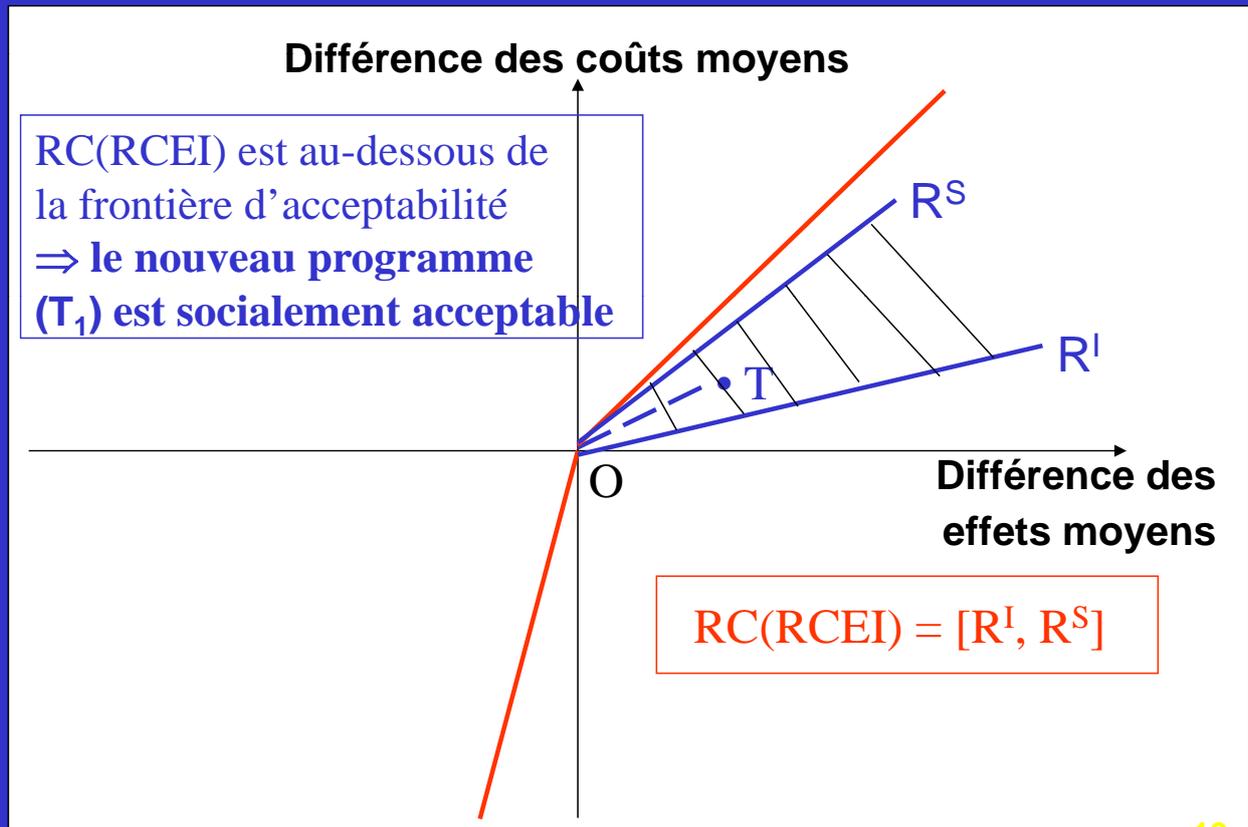
17

## Les règles de décision sans traitement de l'incertitude

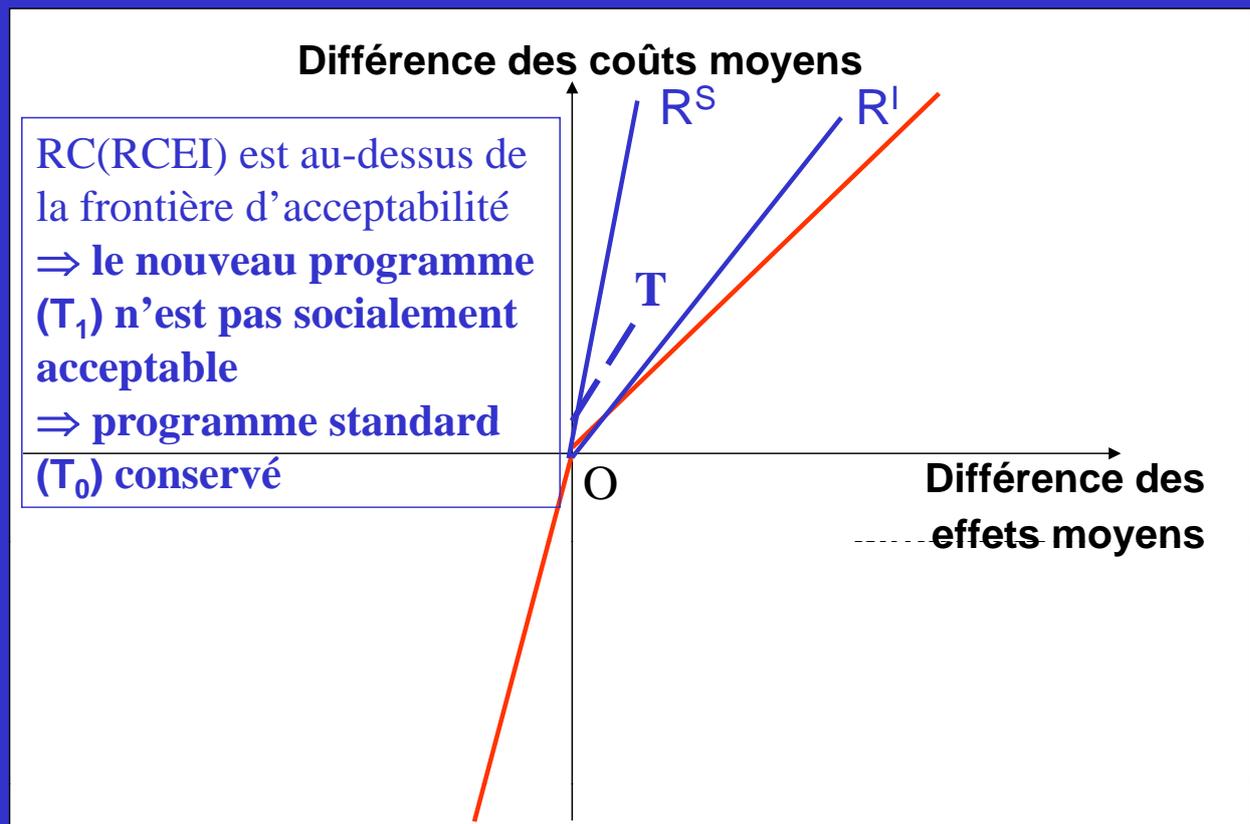


18

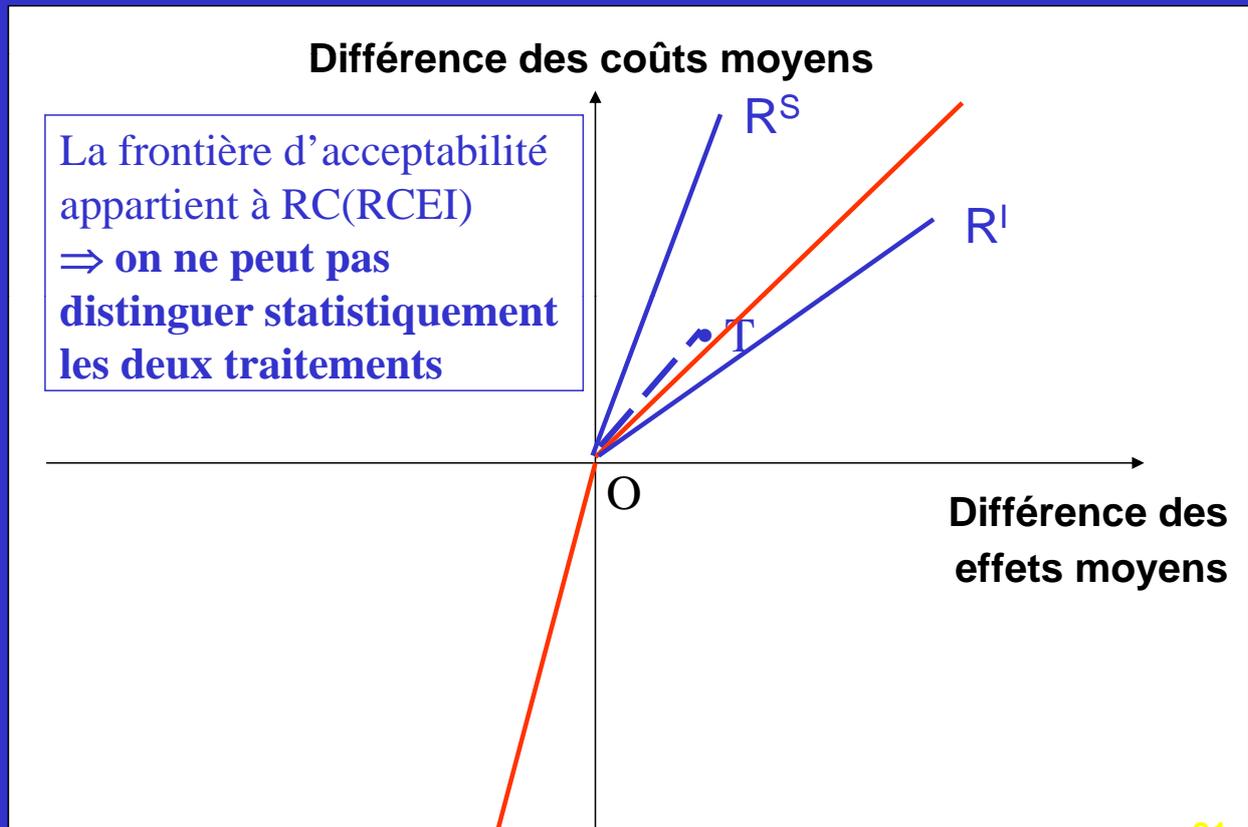
# Les règles de décision avec traitement de l'incertitude



# Les règles de décision avec traitement de l'incertitude



# Les règles de décision avec traitement de l'incertitude



## III-2 Méthodes de traitement de l'incertitude autour du RCEI

# Le traitement de l'incertitude du RCEI

Il s'agit de résoudre deux problèmes simultanément :

1. **un problème mathématique d'instabilité des méthodes de calcul dans les cas problématiques où :**
  - le dénominateur du ratio s'approche de zéro statistiquement
  - le couple (différence des coûts moyens, différence des efficacité moyens) s'approche de zéro statistiquement
  - ce sont des cas de figures arrivant fréquemment dans la pratique de l'évaluation économique.
2. **un problème d'utilisation de ces régions de confiance pour la prise de décision qui est loin d'être directe :**
  - la région de confiance fournie par le calcul mathématique n'est pas directement utilisable pour la prise de décisions
  - le même RCEI peut correspondre à deux décisions opposées (nécessitant un développement algorithmique important). 23

**Résolution du problème  
mathématique d'instabilité**

# Méthodes de calcul des régions de confiance du RCEI

Deux types de méthodes peuvent être distinguées :

- méthodes basées sur la densité du RCEI
  - delta-method (valide asymptotiquement)
  - méthodes bootstrap paramétrique et non paramétrique bootstrap methods (percentile, double bootstrap- $t$  et BCA)
- méthodes basées sur la densité du couple (**différence des coûts moyens**, différence des effets moyens) :
  - méthodes de la “boîte” et de l’ellipse (approximatives)
  - méthode de Fieller.

## Méthodes de calcul : Méthodes bootstrap (1)

Bootstrap paramétrique :

Générer une réplication  
Bootstrap

$(\Delta\bar{C}^*, \Delta\bar{E}^*)$  suivant une loi  
normale bivariée

Bootstrap non paramétrique :

A partir des données

$\{(C_1, E_1), (C_0, E_0)\}$ ,

Tirer avec remise

$n_1$   $(C_1^*, E_1^*)$  et  $n_0$   $(C_0^*, E_0^*)$

pour calculer  $\{(\bar{C}'_1, \bar{E}'_1), (\bar{C}'_0, \bar{E}'_0)\}$

$$\widehat{R}^* = \frac{\Delta\bar{C}^*}{\Delta\bar{E}^*} .$$

Répéter **B** fois

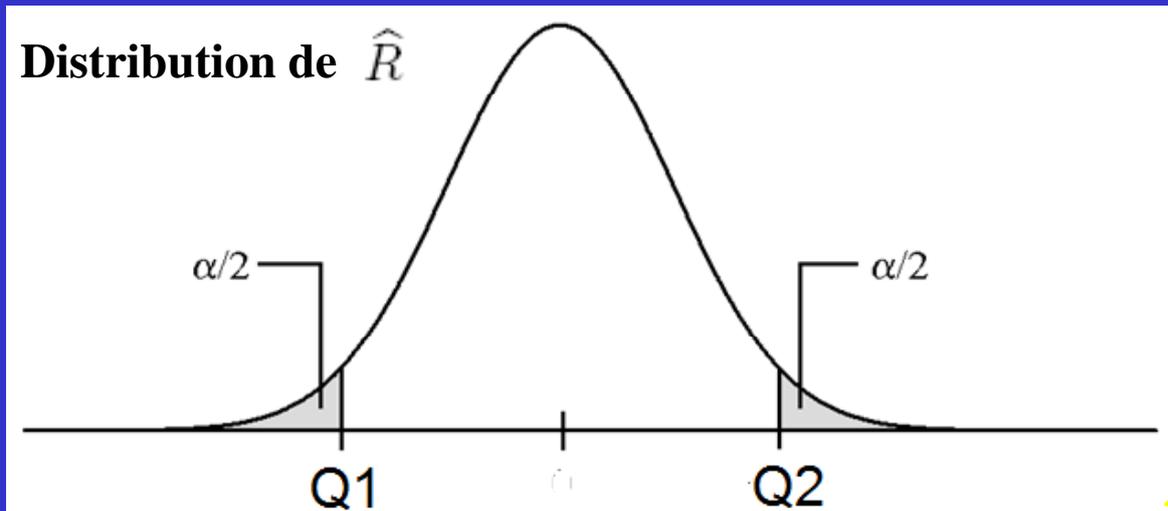
$(\widehat{R}_1^*, \dots, \widehat{R}_B^*)$

Distribution  
bootstrap de  $\widehat{R}$

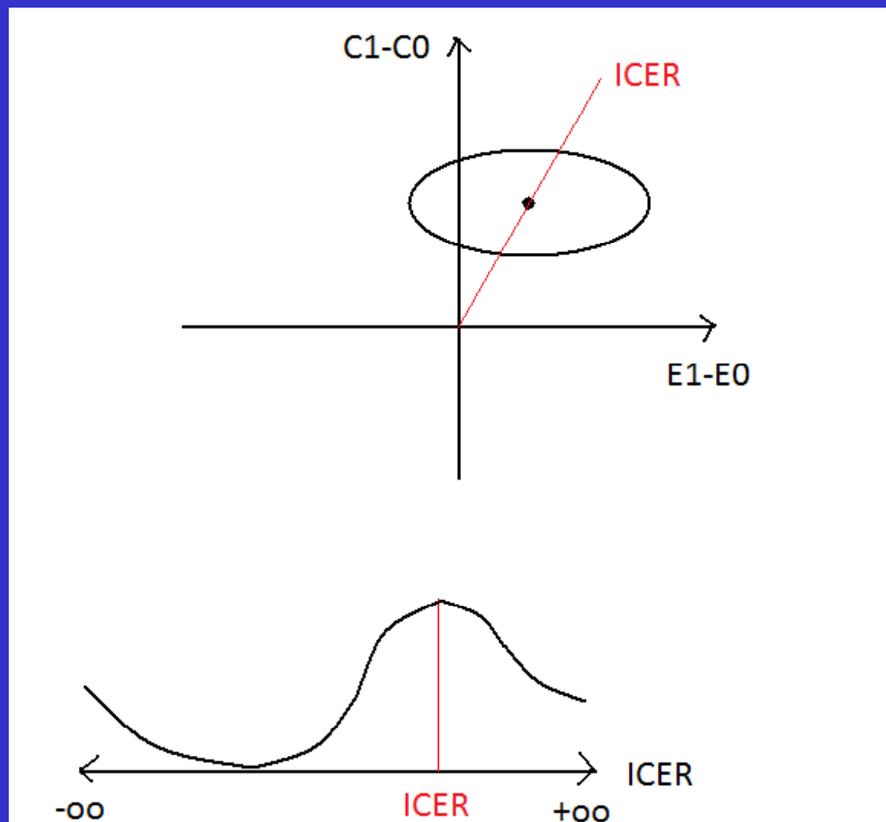
# Méthodes de calcul :

## Méthodes bootstrap (2)

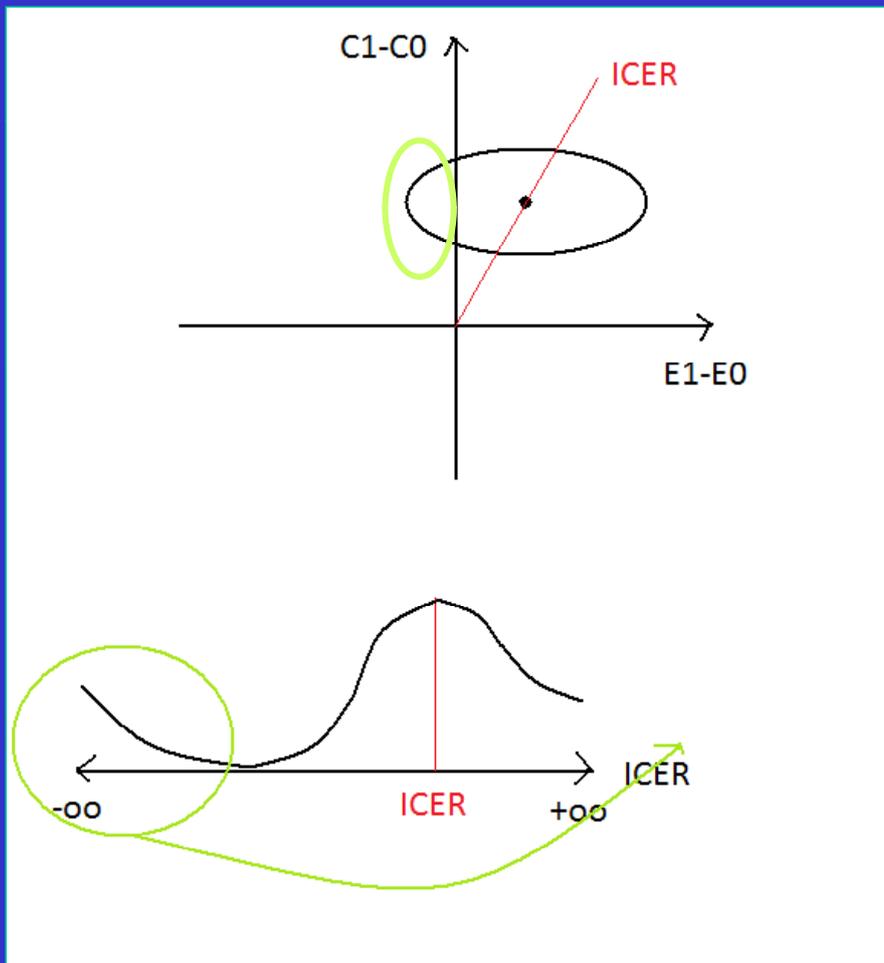
- Méthode percentile
- Méthode percentile-t (+ correction du biais)
- Méthode BCA (+ correction de l'asymétrie)



## Méthodes bootstrap ré-ordonnées

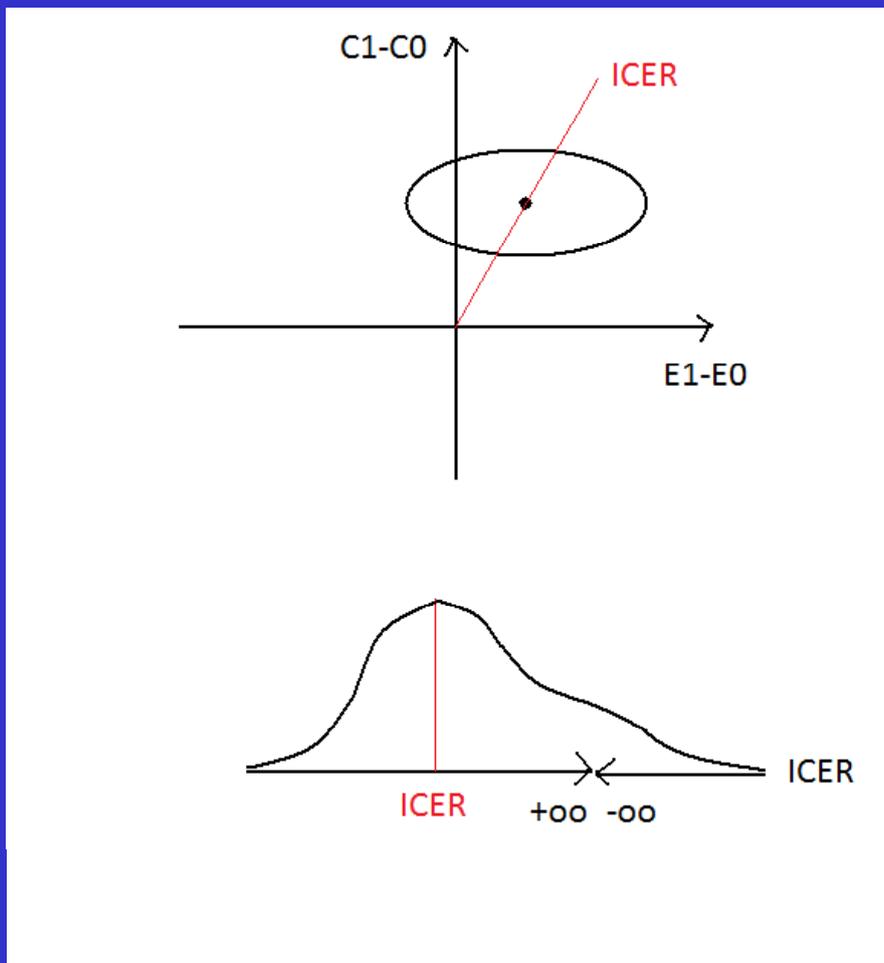


# Méthodes bootstrap ré-ordonnées



29

# Méthodes bootstrap ré-ordonnées



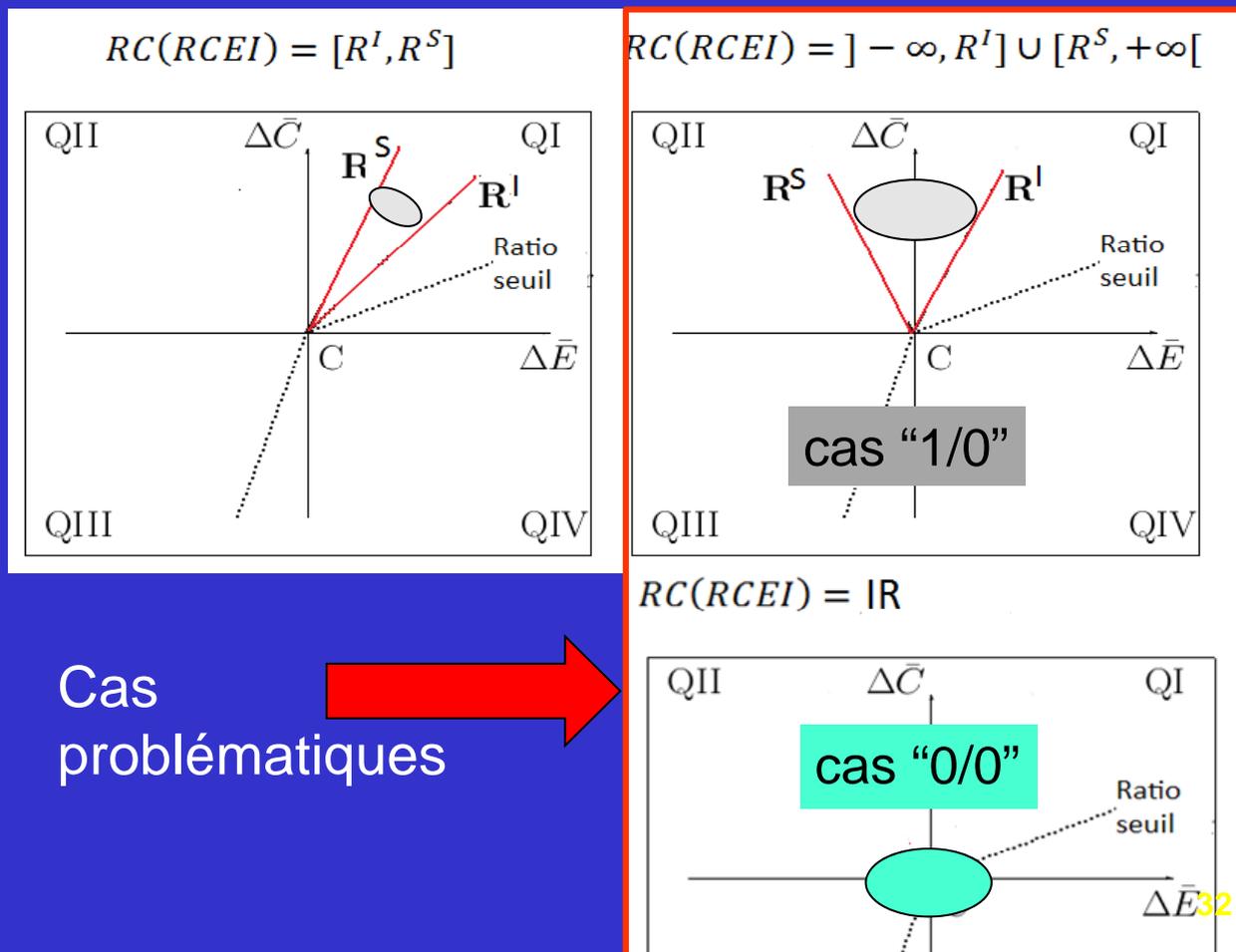
30

# Méthodes de calcul des régions de confiance du RCEI

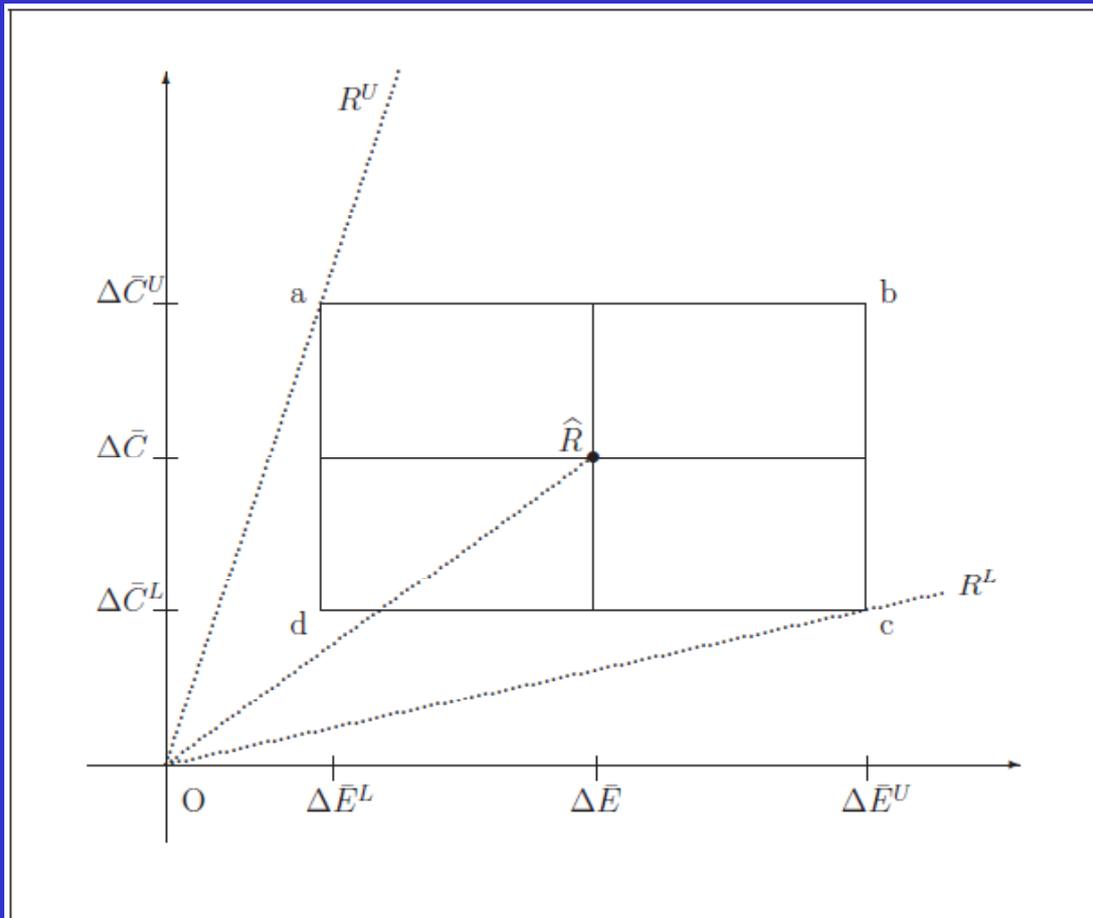
- Méthodes basées sur la densité du RCEI (méthodes bootstrap) **inapplicables dans les cas** :
  - ❖ RCEI de la forme "1/0"
  - ❖ RCEI de la forme "0/0"
  - ❖ très instables dans ces cas
  - ❖ excluent des régions de forme **non standard**
- **Solution** : méthode de Fieller (analytique)

31

## Méthodes de calcul

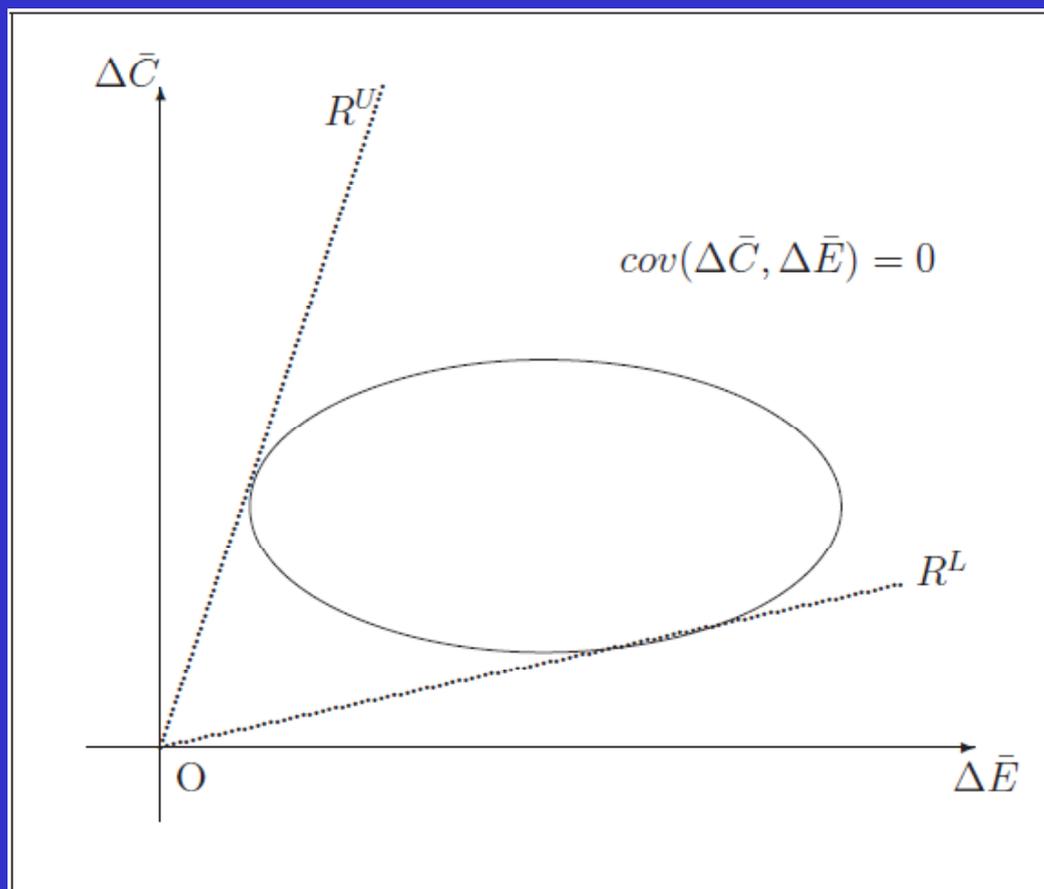


# Méthode de la boîte



33

# Méthode de l'ellipse



34

## Méthodes de calcul : La méthode de Fieller (1)

Nous supposons que :

$$X = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} \sim N(\eta, \Omega) \text{ avec } \eta = \begin{pmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{pmatrix} \text{ et } \Omega = \begin{pmatrix} \omega_1^2 & \omega_{12} \\ \omega_{12} & \omega_2^2 \end{pmatrix}$$

Nous voulons déterminer une région de confiance de niveau  $(1 - \alpha)$  pour  $\rho = \frac{\eta_1}{\eta_2}$ .

Pour cela, nous construisons la statistique :  $Z = X_1 - \rho X_2$ ,

$$\frac{Z^2}{\omega_1^2 + \rho^2 \omega_2^2 - 2\rho \omega_{12}} \sim \chi^2(1) \text{ sous } (H_0) : \rho = \frac{\eta_1}{\eta_2},$$

$$P\left((X_1 - \rho X_2)^2 - k_{1-\alpha}(\omega_1^2 + \rho^2 \omega_2^2 - 2\rho \omega_{12}) \leq 0\right) = 1 - \alpha.$$

35

## Méthodes de calcul : La méthode de Fieller (2)

Pour trouver une région de confiance de niveau  $(1 - \alpha)$ , nous devons résoudre :

$$Q(\rho) \leq 0,$$

où

$$\begin{aligned} Q(\rho) &= x\rho^2 + y\rho + z, \\ \text{with } x &= X_2^2 - k_{1-\alpha}\omega_2^2, \\ y &= 2(k_{1-\alpha}\omega_{12} - X_1X_2), \\ z &= X_1^2 - k_{1-\alpha}\omega_1^2. \end{aligned}$$

**Application au RCEI :**

$$X_1 = \text{différence des coûts moyens} = \mu_{\Delta C}$$

$$X_2 = \text{différence des effets moyens} = \mu_{\Delta E}$$

36

## Méthodes de calcul : La méthode de Fieller (3)

Les racines du polynôme  $Q$  (notées  $R^L$  and  $R^U$ ) sont données par les formules suivantes :

$$R^L = \frac{X_1 X_2 - k_{1-\alpha} \omega_{12} - \sqrt{(k_{1-\alpha} \omega_{12} - X_1 X_2)^2 - (X_2^2 - k_{1-\alpha} \omega_2^2)(X_1^2 - k_{1-\alpha} \omega_1^2)}}{X_2^2 - k_{1-\alpha} \omega_2^2}, \quad (1)$$

$$R^U = \frac{X_1 X_2 - k_{1-\alpha} \omega_{12} + \sqrt{(k_{1-\alpha} \omega_{12} - X_1 X_2)^2 - (X_2^2 - k_{1-\alpha} \omega_2^2)(X_1^2 - k_{1-\alpha} \omega_1^2)}}{X_2^2 - k_{1-\alpha} \omega_2^2}. \quad (2)$$

37

## Les formes des régions de confiance obtenues avec la méthode de Fieller (1)

|         | $\Delta < 0$   | $\Delta = 0$   | $\Delta > 0$                         |
|---------|----------------|----------------|--------------------------------------|
| $x > 0$ | cas impossible | cas impossible | $[R^L, R^U]$                         |
| $x = 0$ | cas impossible | $\mathbb{R}$   | demi-droite                          |
| $x < 0$ | $\mathbb{R}$   | $\mathbb{R}$   | $(-\infty, R^U] \cup [R^L, +\infty)$ |

38

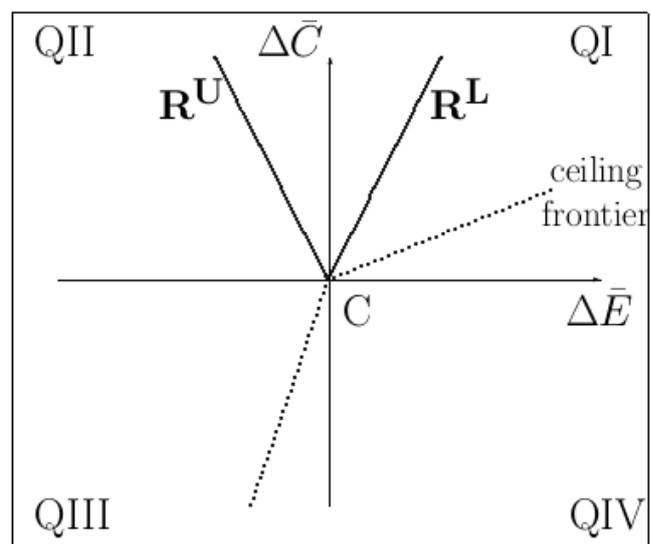
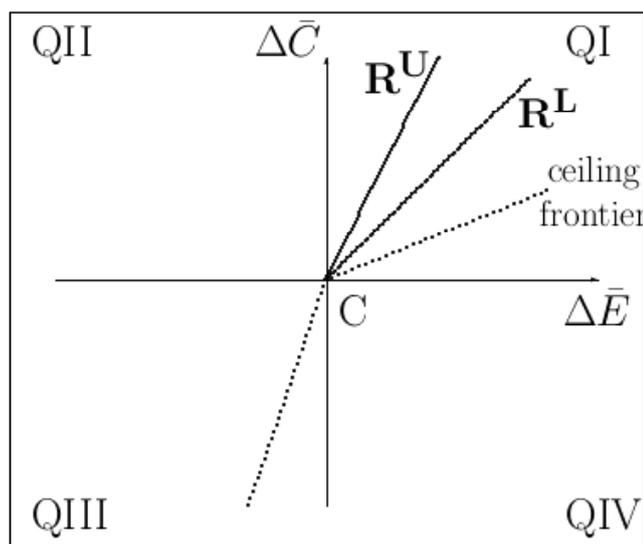
## Résolution du problème de décision

39

## Les formes des régions de confiance obtenues avec la méthode de Fieller (2)

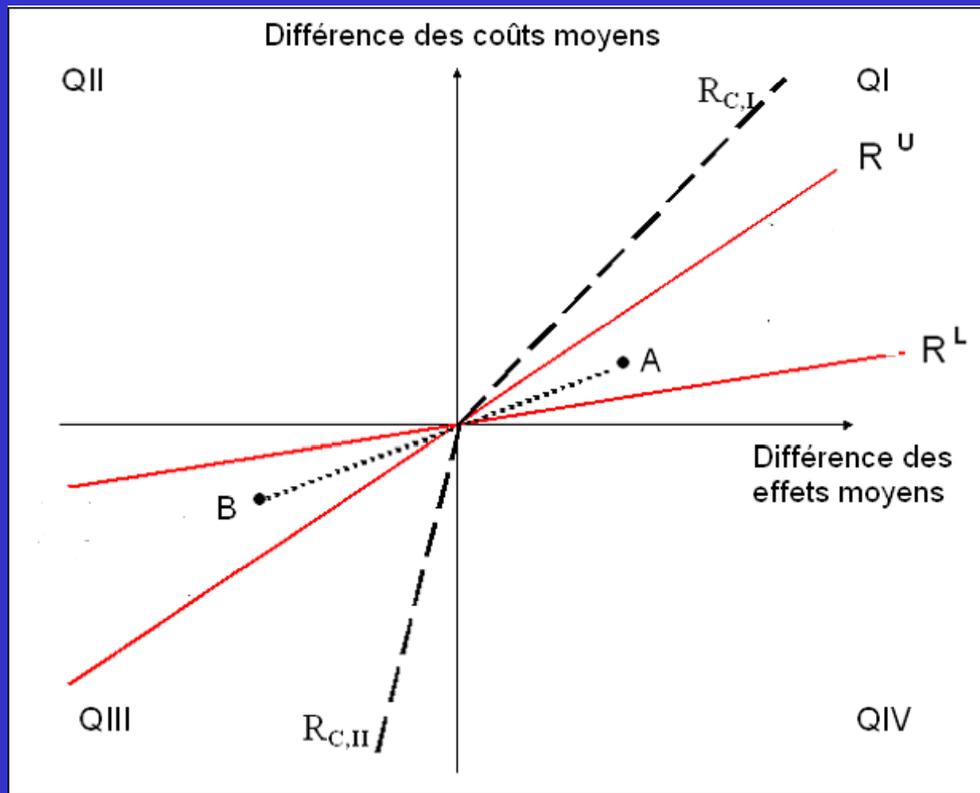
$$CR(R) = [R^L, R^U]$$

$$CR(R) = (-\infty, R^U] \cup [R^L, +\infty)$$



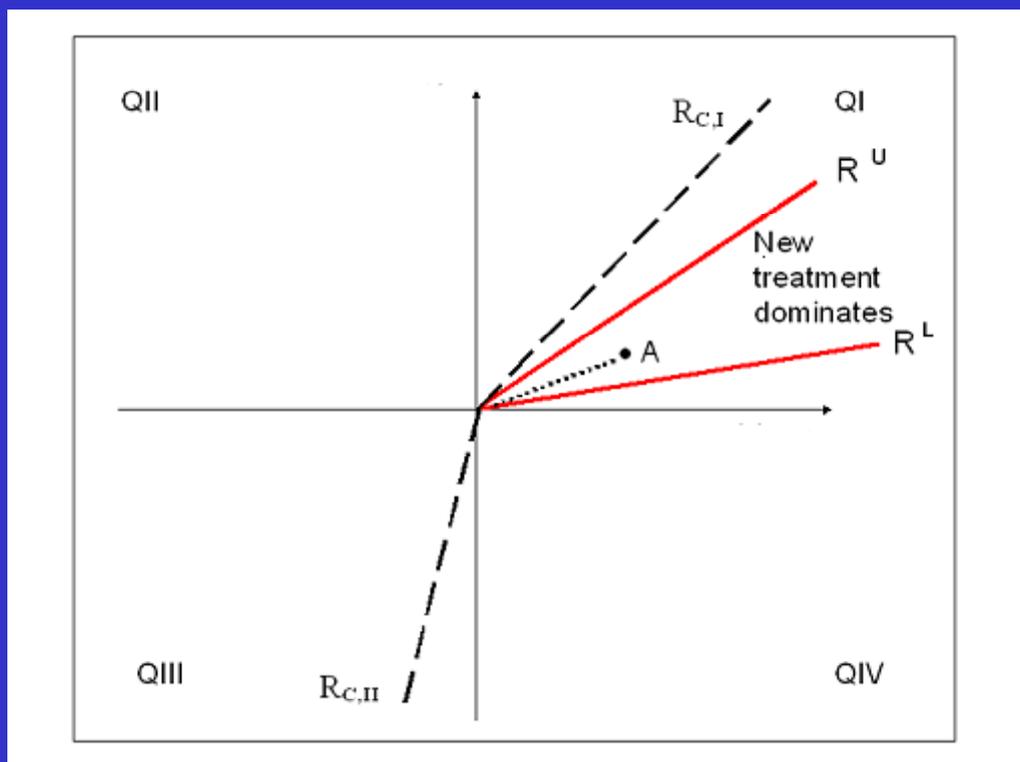
40

# Le problème de la décision-miroir



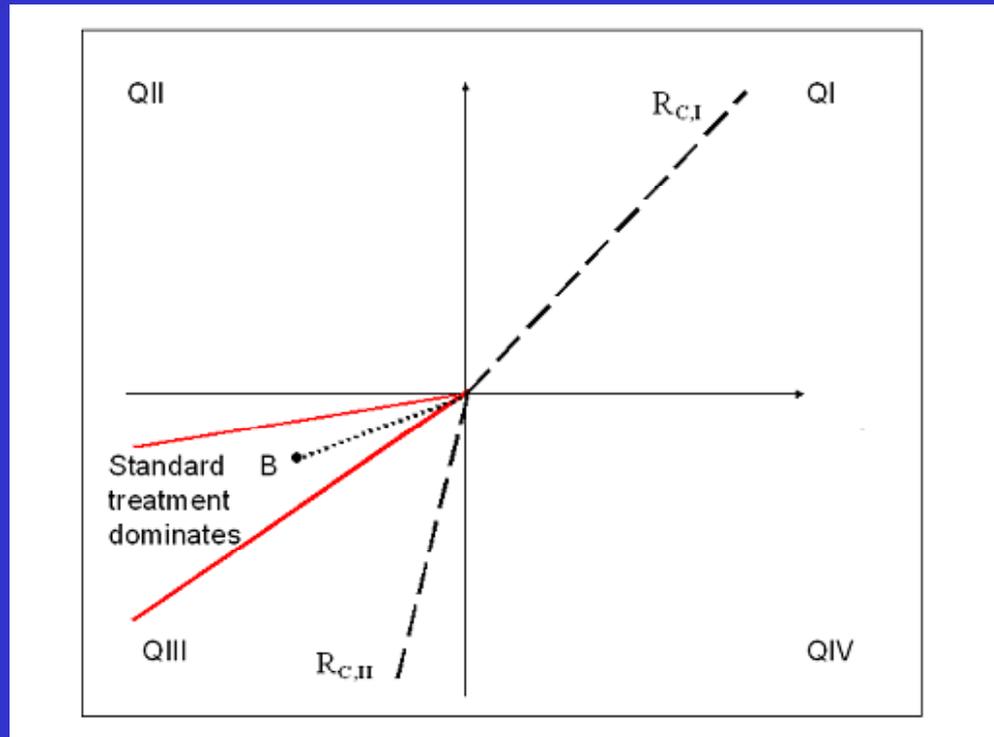
⇒ région fournie par le calcul pas directement utilisable 41

# Le problème de la décision-miroir



⇒ fournir une région de confiance sous forme d'un simple secteur orienté

# Le problème de la décision-miroir



⇒ fournir une région de confiance sous forme d'un simple secteur orienté

43

**Résolution**  
**du problème mathématique et**  
**du problème de décision**

44

# Algorithme de la méthode de Fieller *tronquée*

Pour construire une région de confiance du RCEI, on procède comme suit :

- 1) Déterminer un (ou plusieurs) niveau(x) de confiance
- 2) Calculer le discriminant du polynôme  $\Delta$ .  
Si  $\Delta < 0$ , la région de confiance obtenue est la droite réelle et c'est fini.
- 3) Si  $\Delta > 0$ , calculer la moyenne et la matrice de variance-covariance de  $(\Delta\bar{C}, \Delta\bar{E})$
- 4) Calculer les coefficients du polynôme  $x$ ,  $y$  et  $z$ .
- 5) Calculer les racines du polynômes  $Q$ .
- 6) Déterminer la forme de la région de confiance selon le signe de  $x$ .
- 7) Déterminer la direction du simple secteur de confiance contenant le couple  $(\Delta\bar{C}, \Delta\bar{E})$

45

## Résultats

La méthode de **Fieller *tronquée*** est robuste dans toutes les situations :

❖ différence d'effet proche de zéro **Le bootstrap non !**

❖ différence d'effet et de coût proches de zéro  
**Le bootstrap « réordonné » non !**

❖ données fortement asymétriques (TCL)

❖ faible taille d'échantillons (Taille  $\geq 30$ ).  
**Le bootstrap nonparamétrique non !**

46

## IV- Le Bénéfice Net Incrémental (BNI)

IV-1 les règles de décision dans le plan CE avec et sans traitement de l'incertitude

IV-2 Les méthodes de traitement de l'incertitude autour du BNI (BNIS et BNIM)

47

### Définition du BNI

- Le bénéfice net incrémental monétaire (BNIM)

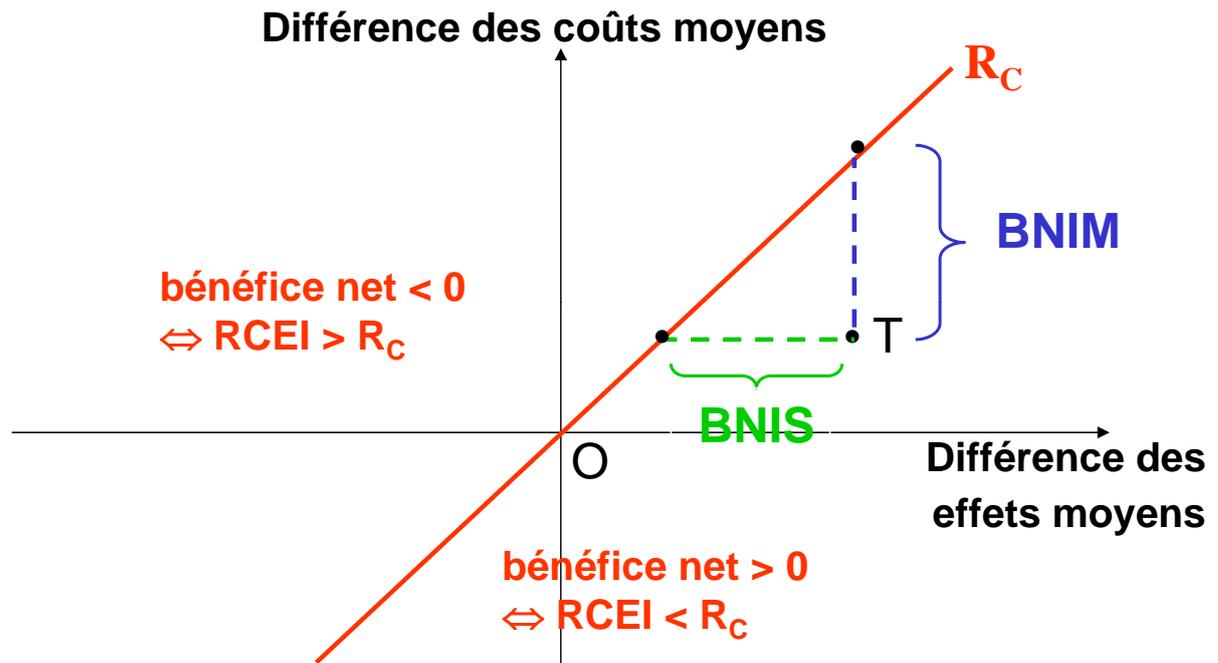
BNIM =  $R_C$  différence des effets moyens – différence des coûts moyens =  $R_C \mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C}$

- Le bénéfice net incrémental sanitaire (BNIS)

BNIS = différence des effets moyens – différence des coûts moyens /  $R_C$  =  $\mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C} / R_C$

$R_C$  : ratio maximum que la société est disposée à payer pour une unité d'efficacité supplémentaire. 48

# Représentation graphique du BNI



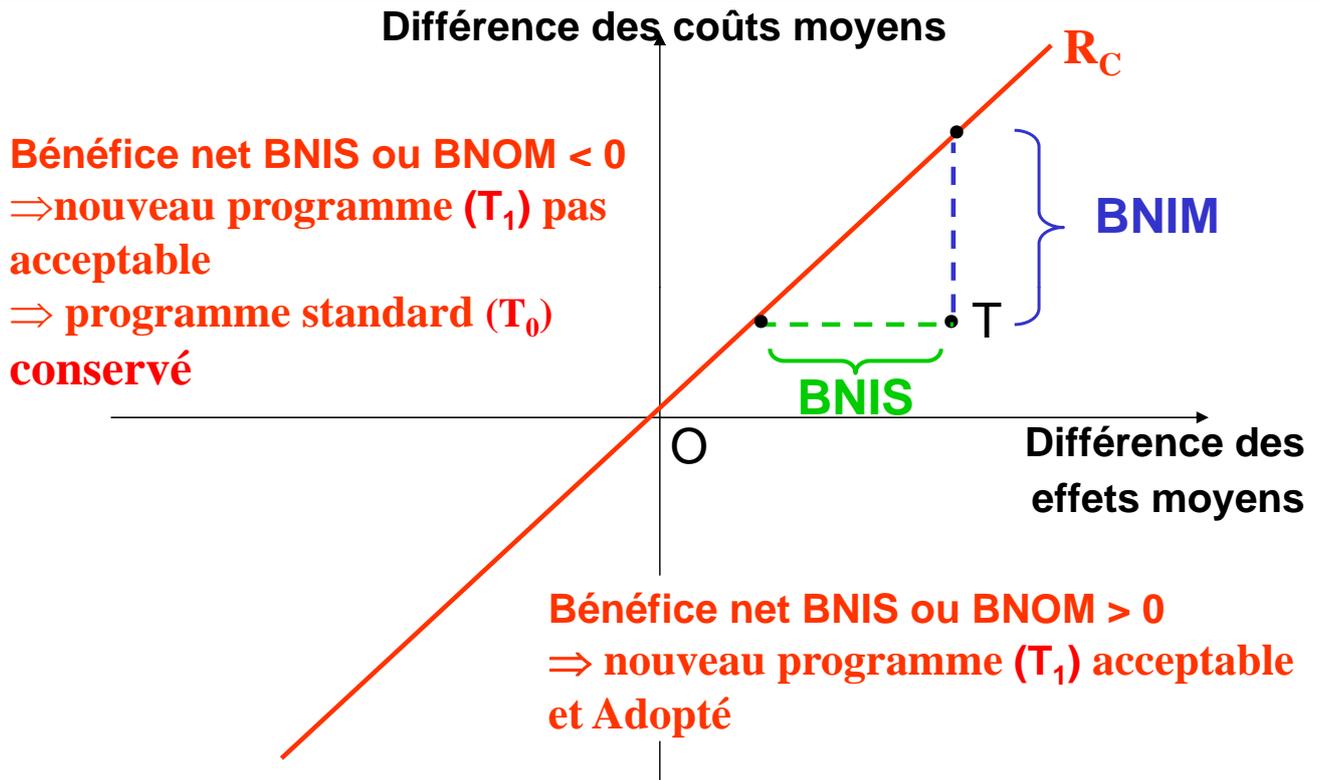
$$BNIM = R_C \text{ différence des effets moyens} - \text{différence des coûts moyens}$$
$$BNIS = \text{différence des effets moyens} - \text{différence des coûts moyens} / R_C$$

49

## IV-1 Les règles de décision dans le plan CE avec et sans traitement de l'incertitude

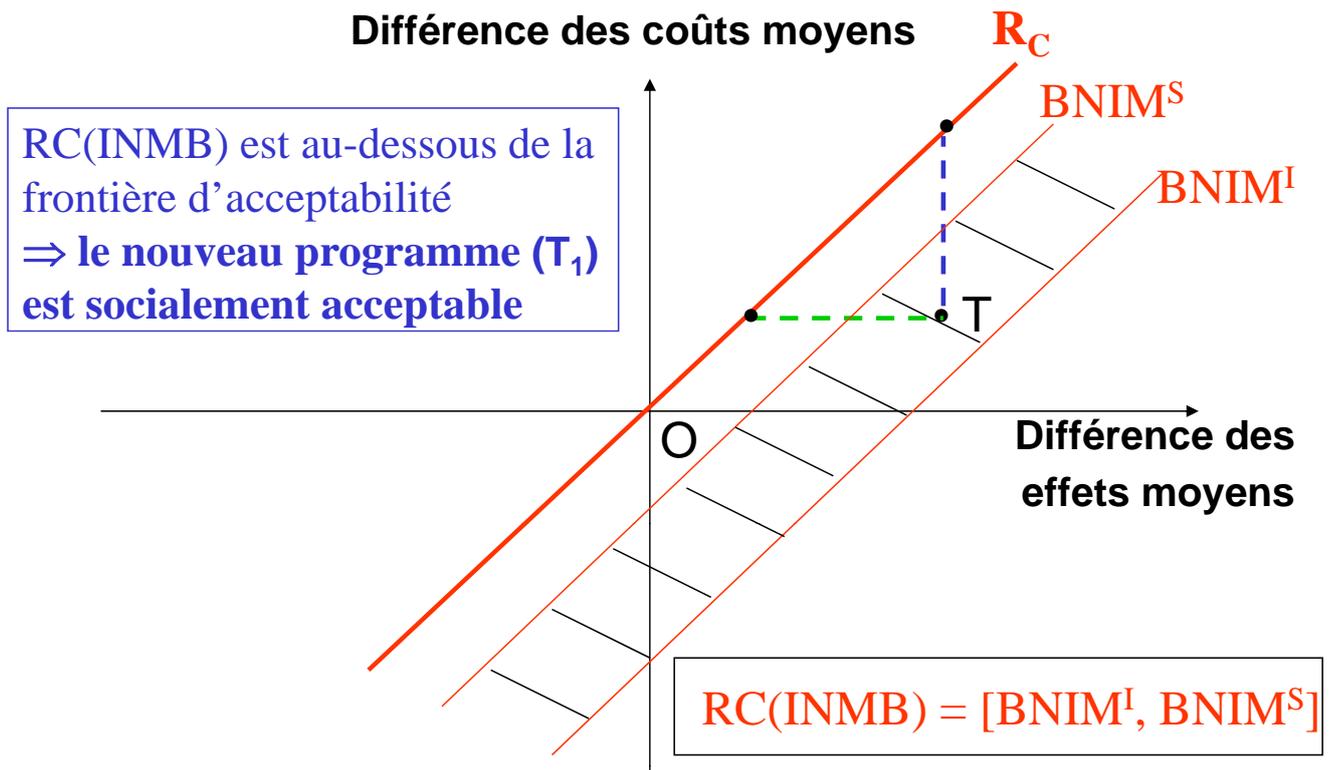
50

# Les règles de décision sans traitement de l'incertitude



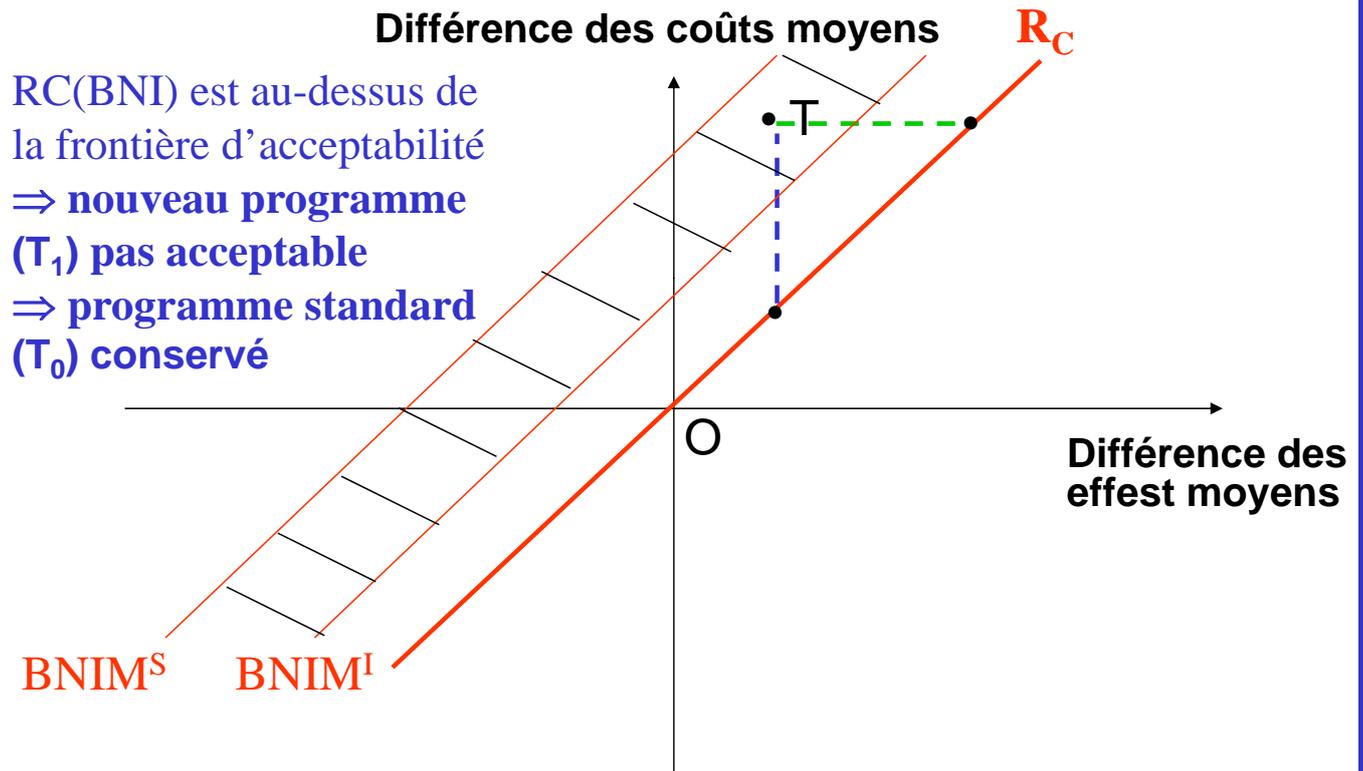
51

# Les règles de décision avec traitement de l'incertitude



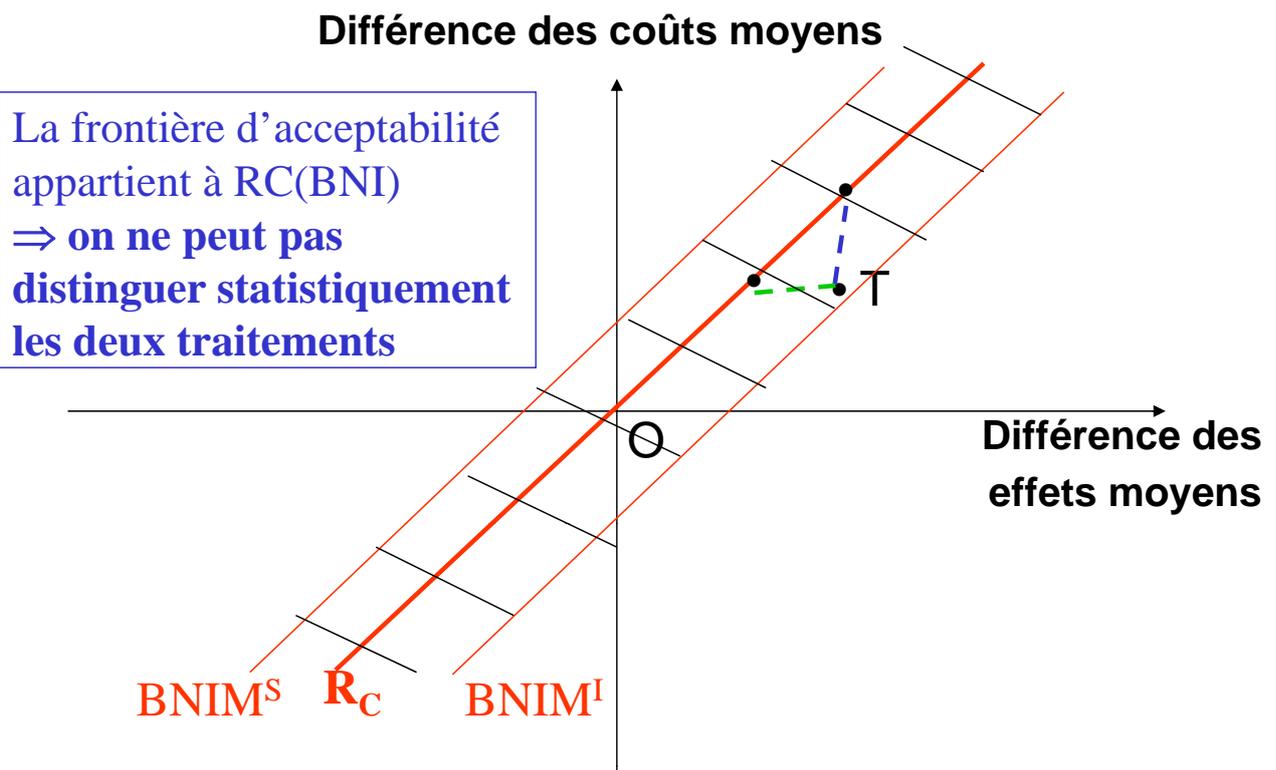
52

# Les règles de décision avec traitement de l'incertitude



53

# Les règles de décision avec traitement de l'incertitude



54

## IV-2 Les méthodes de traitement de l'incertitude autour du BNI (BNIS et BNIM)

55

### Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI

Le BNI monétaire (noté INMB) est estimé par sa moyenne empirique:

$$\widehat{INMB} = R_C (\bar{E}_1 - \bar{E}_0) - (\bar{C}_1 - \bar{C}_0).$$

Sa variance est égale à :

$$\begin{aligned} \text{Var}(\widehat{INMB}) &= R_C^2 \text{Var}(\Delta \bar{E}) + \text{Var}(\Delta \bar{C}) - 2R_C \text{cov}(\Delta \bar{E}, \Delta \bar{C}), \\ &= \sum_{j=0}^1 \frac{1}{n_j} \left( R_C^2 \sigma_{E_j}^2 + \sigma_{C_j}^2 - 2R_C \sigma_{C_j E_j} \right), \end{aligned}$$

Sa variance estimée :

$$\widehat{\text{var}}(\widehat{INMB}) = \sum_{j=0}^1 \frac{1}{n_j} (R_C^2 s_{E_j}^2 + s_{C_j}^2 - 2R_C s_{C_j E_j}),$$

56

# Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI

## Approche paramétrique

$$\widehat{INMB} \sim N \left( INMB, \text{Var}(\widehat{INMB}) \right),$$

TCL  $\Rightarrow$  normalité  
asymptotique

Un intervalle de confiance pour le BNI de couverture  $(1-\alpha)$ , peut être déterminé par :

$$CI(INMB) = \left( \widehat{INMB} \pm z_{(\alpha/2)} \sqrt{\widehat{\text{var}}(\widehat{INMB})} \right),$$

où  $z_{(\alpha/2)}$  est le quantile d'ordre  $1 - (\alpha/2)$  de la loi normale standard ( = 1.96 pour  $\alpha = 5\%$ ).

57

# Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI

## Approche non paramétrique (méthodes bootstrap)

1. Tirer avec remise  $n_1$  (resp.  $n_0$ ) couples (coût, effet) dans les échantillons recevant le traitement ( $T_1$ ) (resp. ( $T_0$ ))

2. Calculer les simulations bootstrap :  $\bar{C}_1^*, \bar{E}_1^*, \bar{C}_0^*$  et  $\bar{E}_0^*$ ,

3. Calculer la réplication bootstrap  $BNIM^*$  de BNI estimé par :

$$INMB^* = R_C(\bar{E}_1^* - \bar{E}_0^*) - (\bar{C}_1^* - \bar{C}_0^*).$$

4. Répéter 1. à 3. B fois pour obtenir le vecteur :

$$(INMB_1^*, \dots, INMB_B^*)$$

58

# Le traitement de l'incertitude du BNI

L'approche des bénéfices nets nécessite :

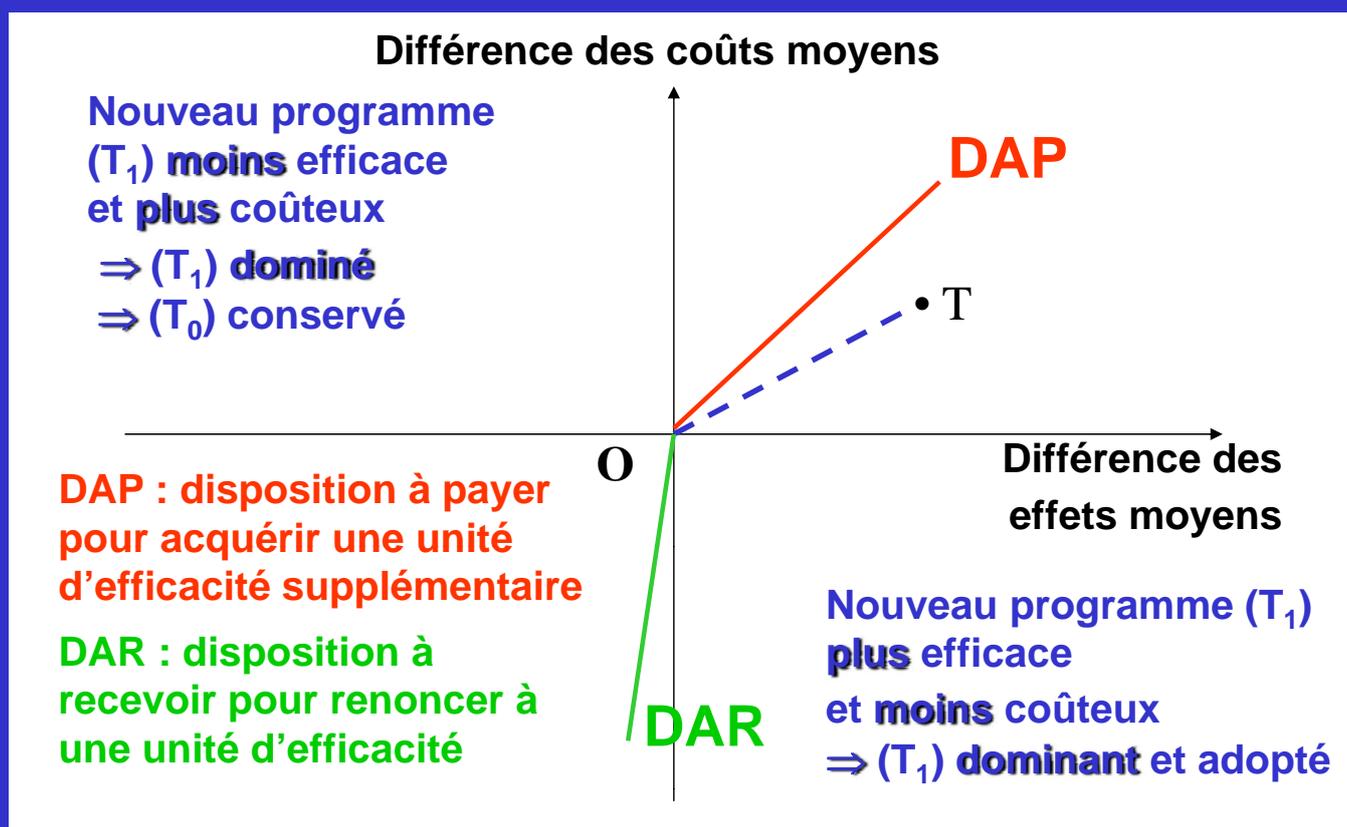
- la linéarité de la frontière  $R_C$  (pas réaliste)

→ En pratique, il faudrait que la disposition à recevoir (DAR) soit supérieure à la disposition à payer (DAP)

- de donner une valeur particulière à  $R_C$ , pour tracer  $BNI(R_C)$  en fonction de  $R_C$ .

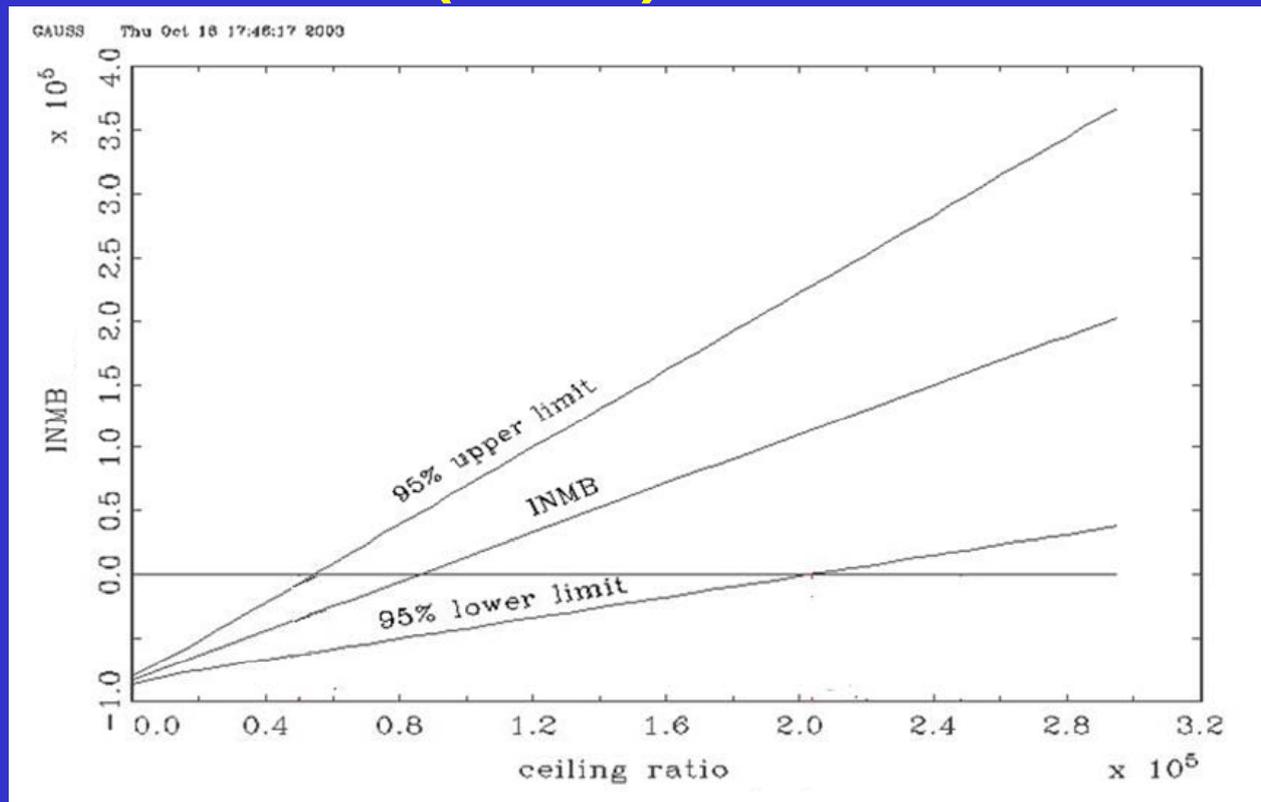
59

# Le traitement de l'incertitude du BNI



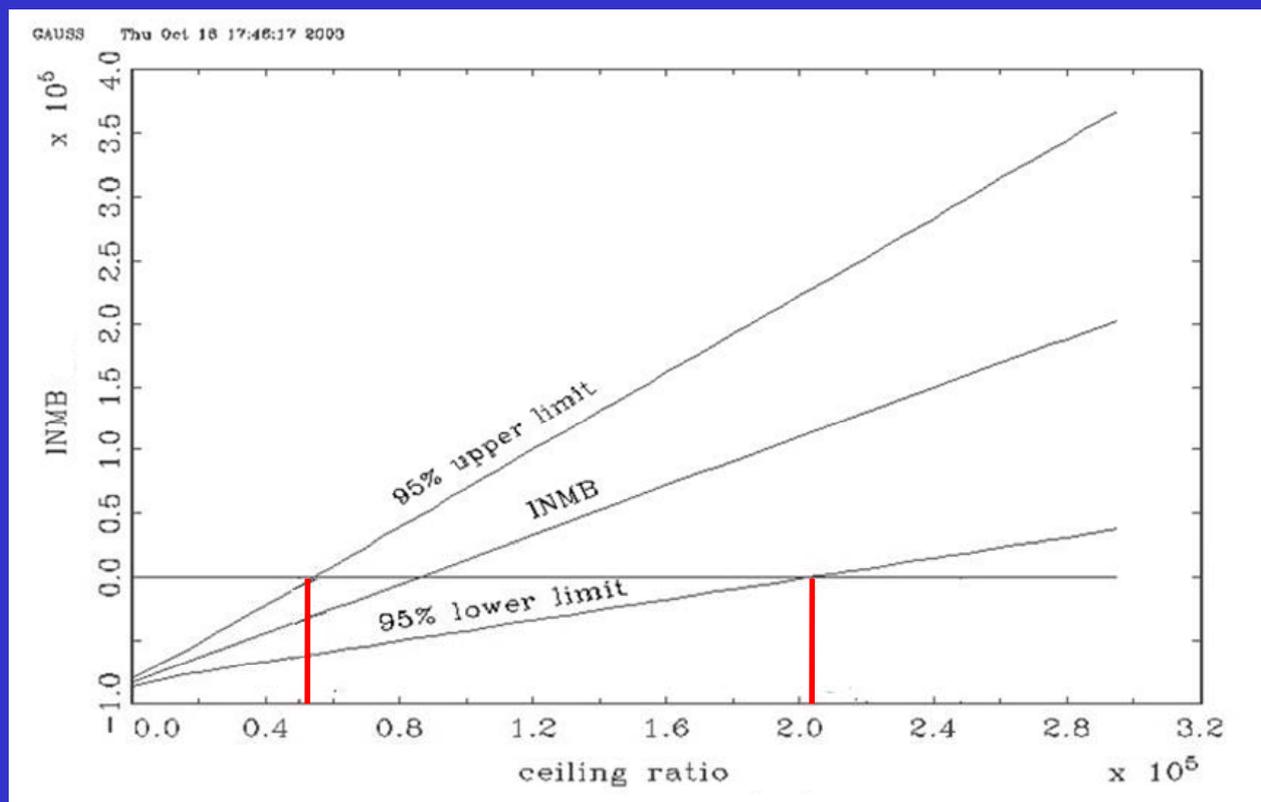
60

# Le traitement de l'incertitude du BNI Tracé de RC(BNIM) en fonction de Rc



61

## Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI

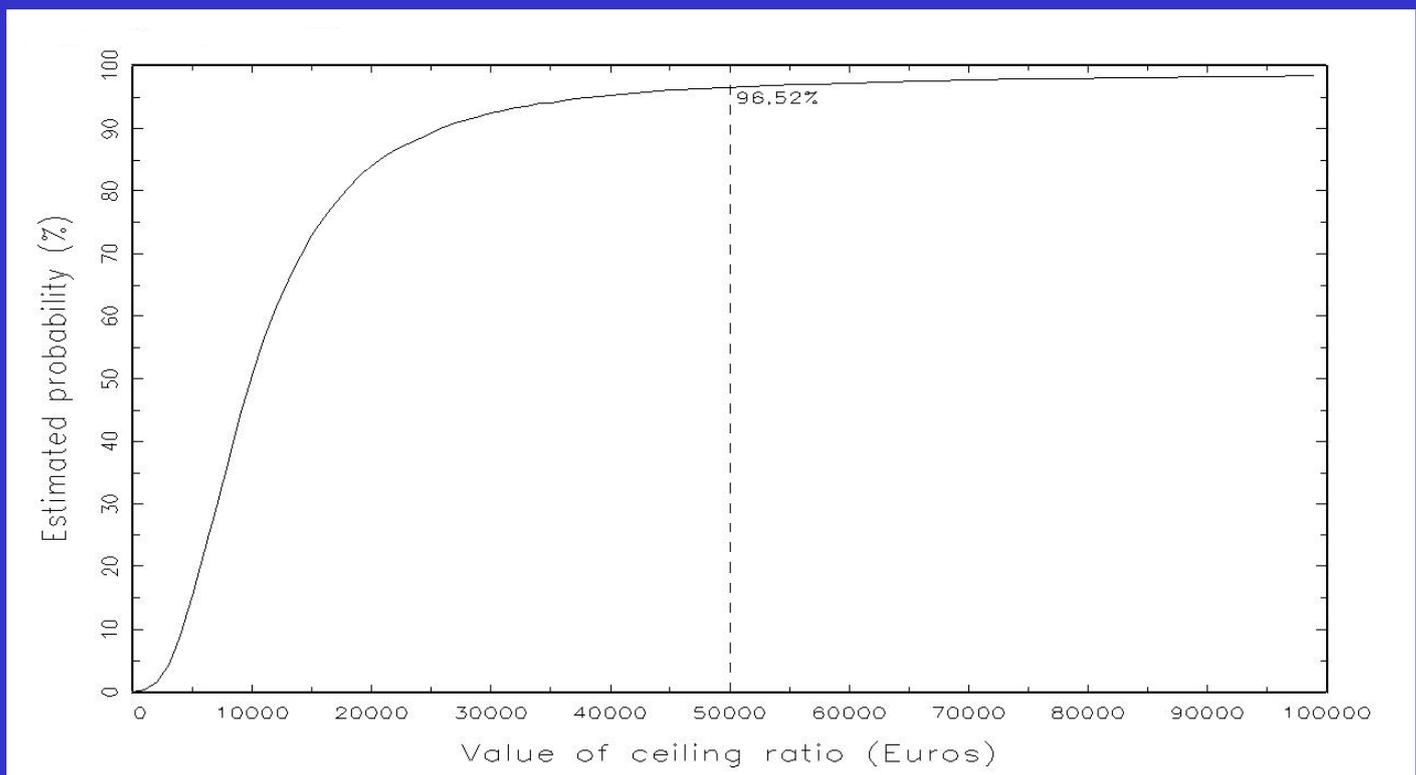


62

## V- Approche alternative : les courbes d'acceptabilité

63

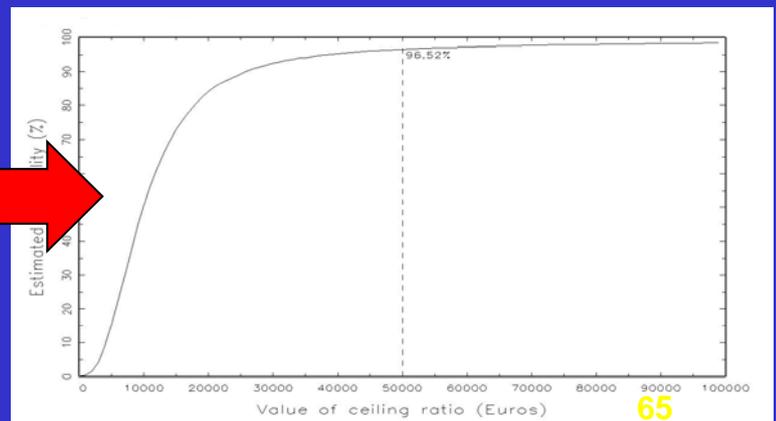
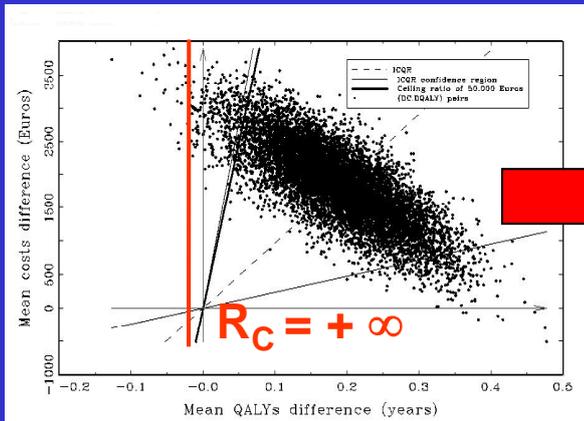
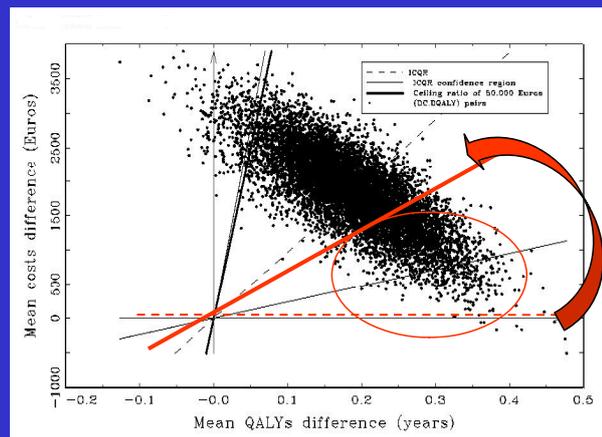
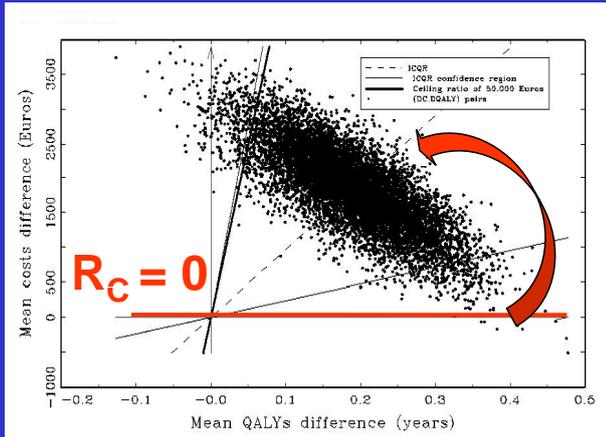
## Les courbes d'acceptabilité : Probabilité estimée en fonction de Rc



Marino, P., Siani, C., et al., 2010, "Annals of Oncology. 21(7), 1448–1454.

64

# Les courbes d'acceptabilité : Construction (5)

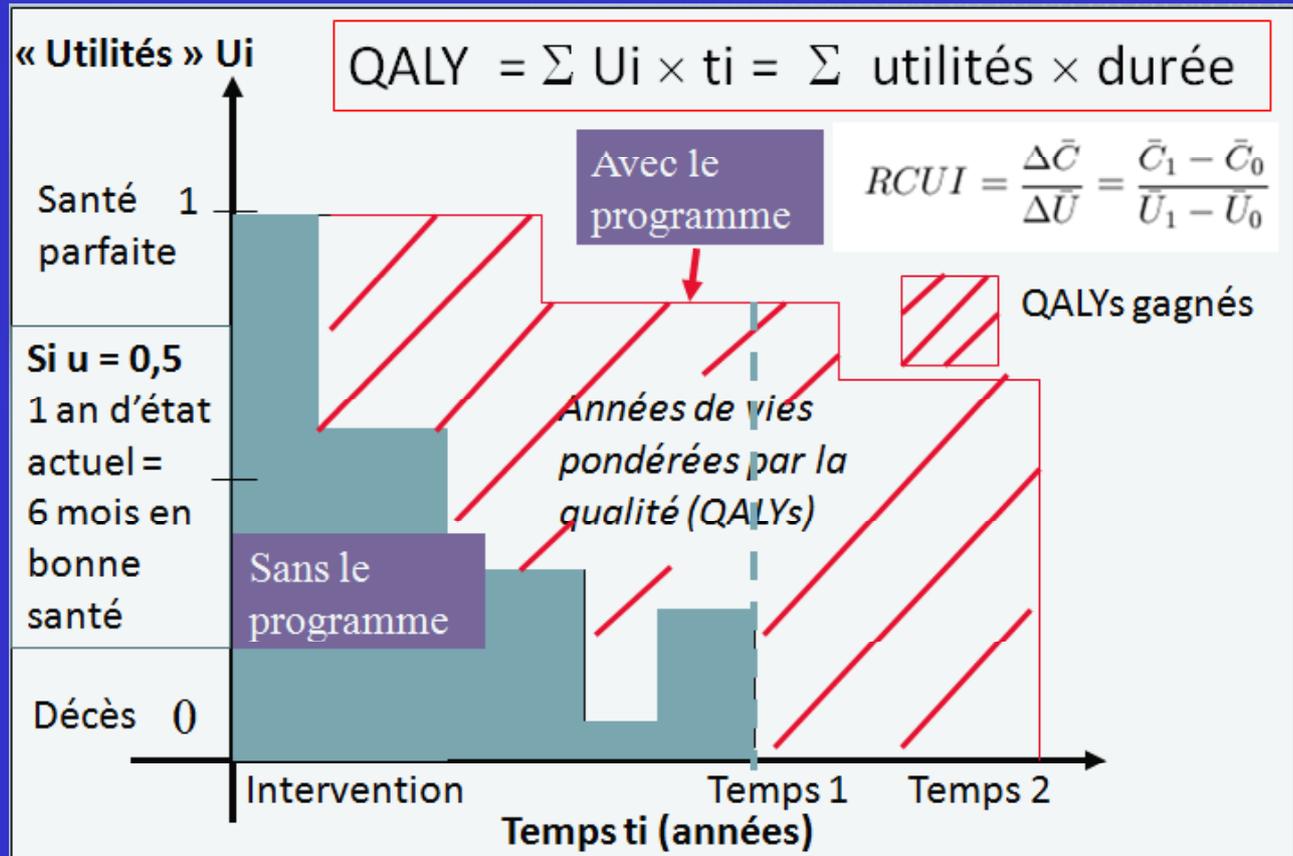


## VI- Le Ratio Coût-Utilité Incrémental (RCUI)

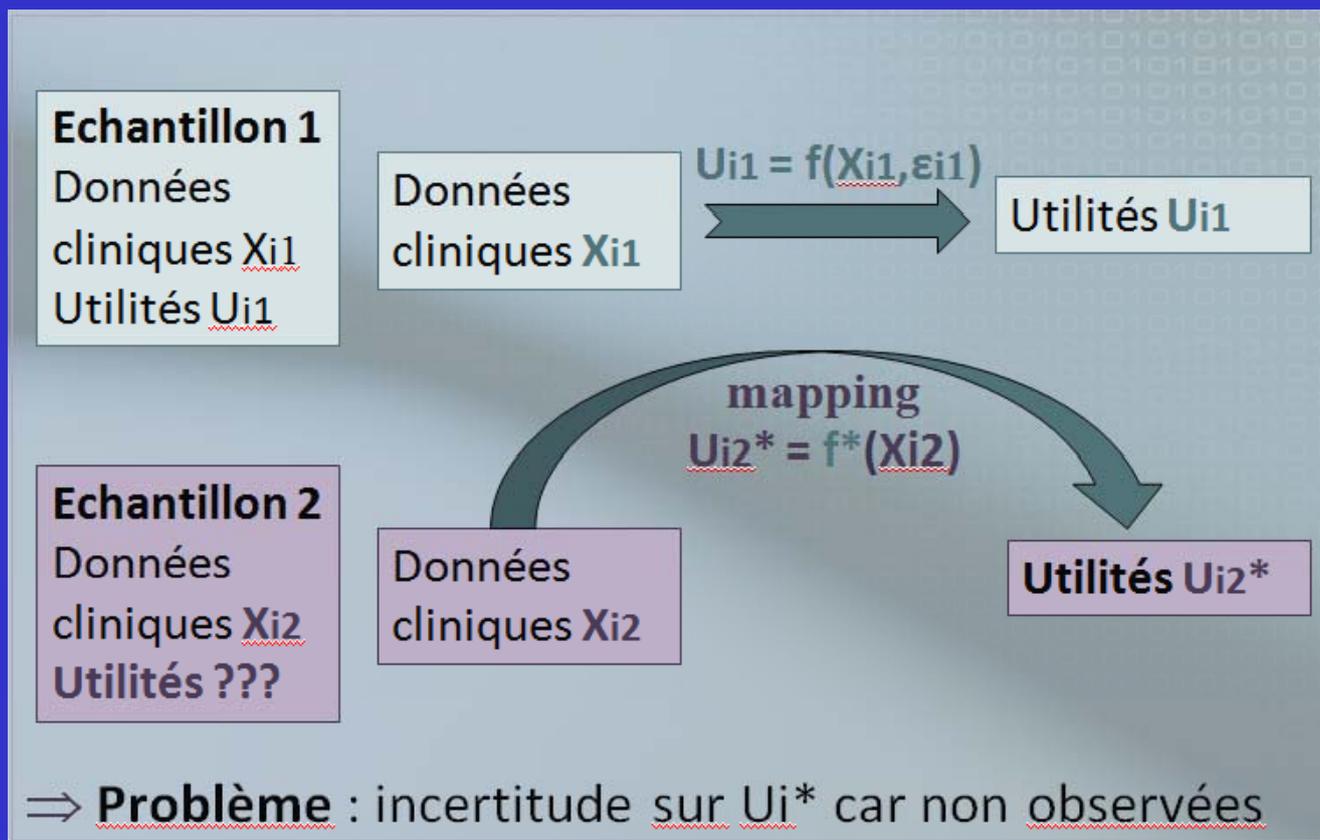
VI-1 Les QALY et méthodes  
d'extrapolation de type « mapping »

VI-2 Méthodes de traitement de  
l'incertitude autour RCUI avec prise en  
compte du mapping

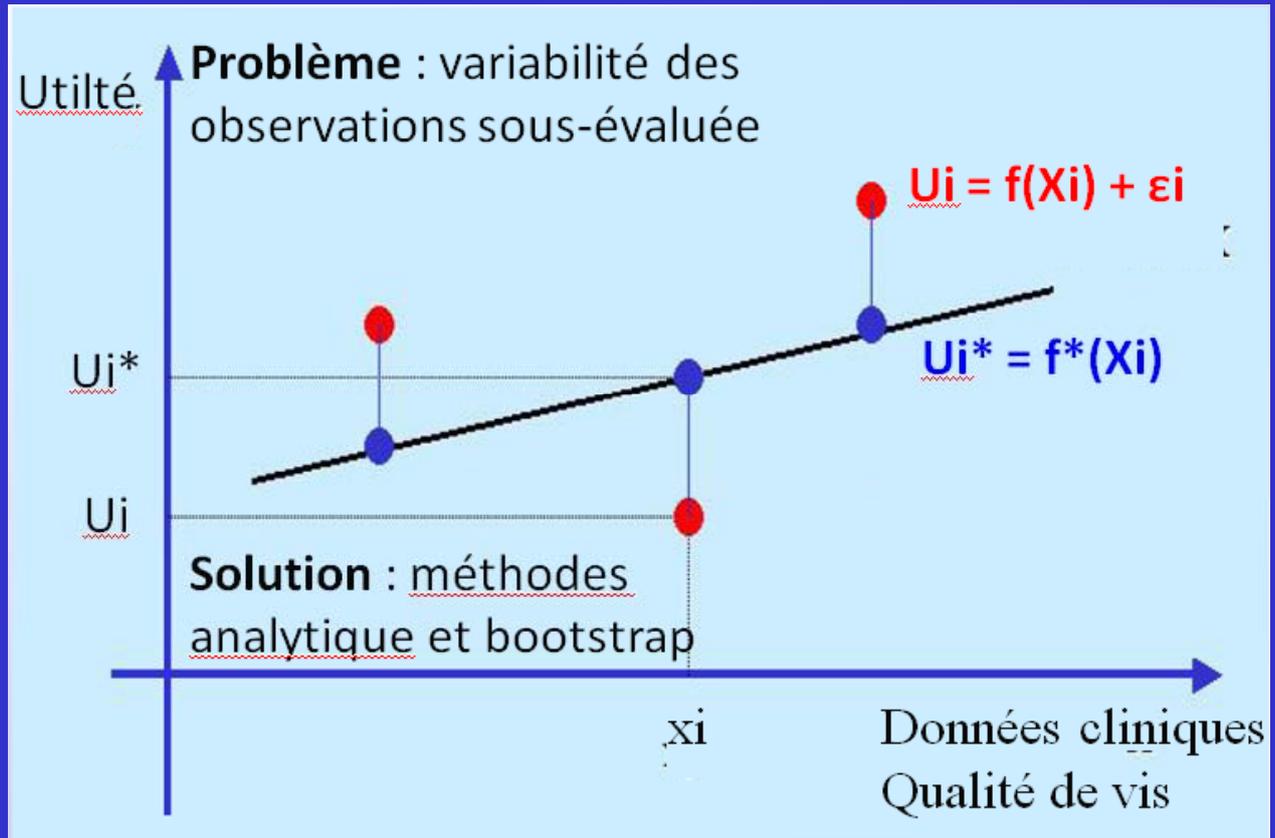
# VI-1 Les QALY et méthodes d'extrapolation de type « mapping »



## VI-1 Utilisation du « mapping »



## VI-1 Problématique : sous-estimation de l'incertitude



## VI-2 Traitement de l'incertitude autour du RCUI avec prise en compte du mapping

- Méthode naïve
- Méthode analytique
- Méthode de simulation bootstrap-t nonparamétrique

*Recherches en cours, non encore publiées  
(documents de travail)*

# VII- Conclusion

## VII-1 Synthèse

## VII-2 recommandations de la HAS

## VII-1 Synthèse

- **Attention** au sujet des résultats des ACE basées sur le RCEI ponctuel seulement
  - ⇒ les conclusions de ces analyses sont différentes si on prend en compte l'incertitude statistique ou non !!!
- Il est indispensable de prendre en compte l'incertitude statistique si on veut réaliser une décision fiable.
  - ⇒ La meilleure méthode est : **Fieller**
- Recourir également aux analyses de sensibilité.

## VII-2 Recommandations de la HAS pour le traitement de l'incertitude

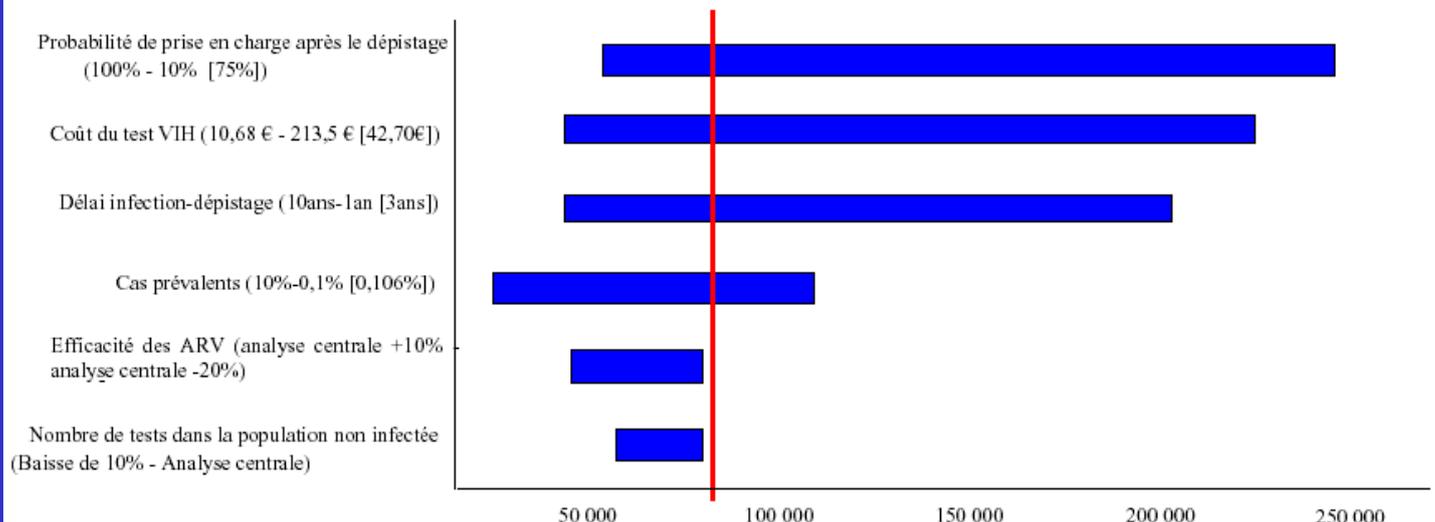
- 1) Analyse déterministe : graphique de Tornado (représentation graphique d'une analyse de sensibilité déterministe univariée)
- 2) Analyse probabiliste : représentation du nuage de point dans le repère résultat-coût et ellipses de confiance
- 3) Analyse probabiliste : représentation de la courbe d'acceptabilité

73

## VII-2 Recommandations de la HAS pour le traitement de l'incertitude

### 1) Diagramme de Tornado

Figure : Présentation d'une analyse de sensibilité univariée sous la forme d'un graphique de Tornado.

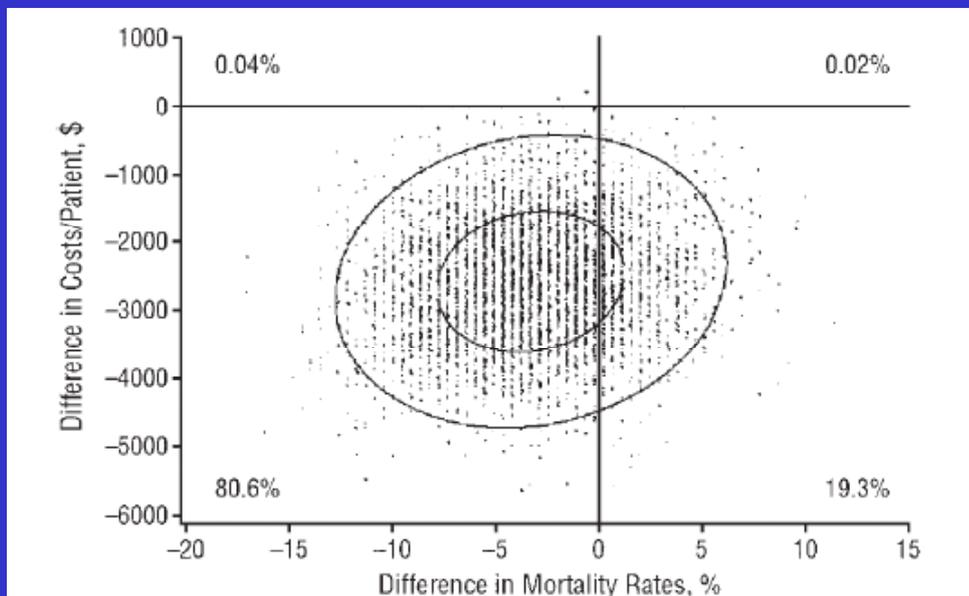


74

# VII-2 Recommandations de la HAS pour le traitement de l'incertitude

## 2) Analyse probabiliste

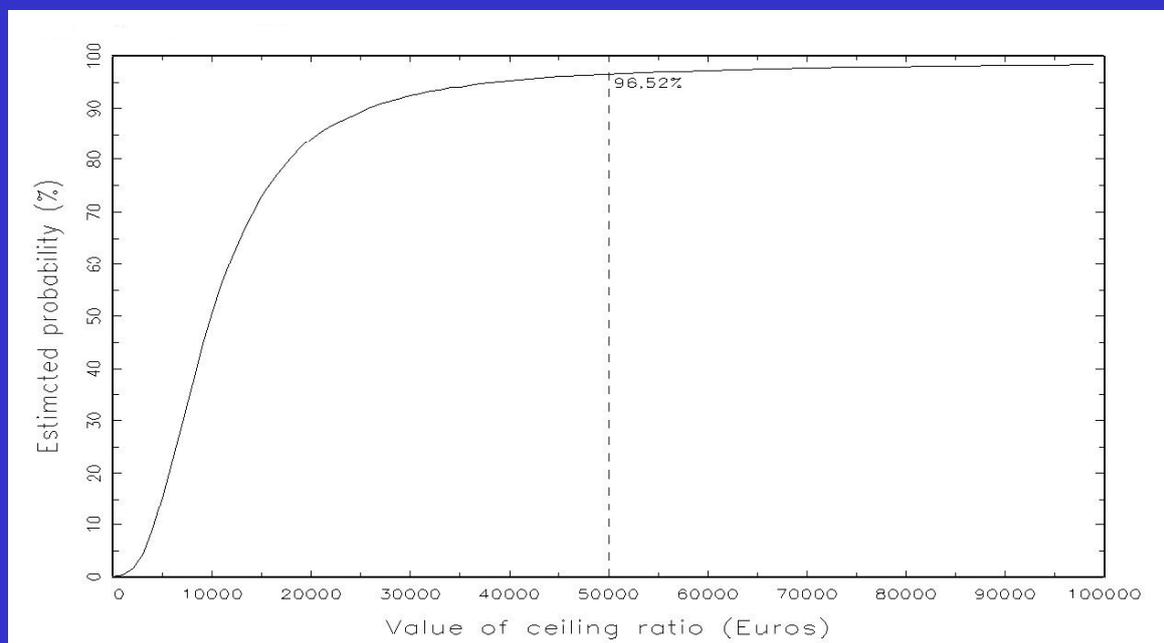
- Ellipses de confiance à 50% et 95%
- Probabilité estimée d'appartenir à chaque cadran du plan CE.



75

# VII-2 Recommandations de la HAS pour le traitement de l'incertitude

## 3) Courbe d'acceptabilité



76

# Les Evénements de l'année EN ÉCONOMIE MÉDICALE 2015

**Merci pour votre attention.**

**Carole Siani**

E-mail : [carole.siani@univ-lyon1.fr](mailto:carole.siani@univ-lyon1.fr)

**Christian de Peretti**

E-mail : [christian.de-peretti@ec-lyon.fr](mailto:christian.de-peretti@ec-lyon.fr)

## **Bibliographie**

- Béresniak A, Duru G. *Economie de la Santé*. 5e édition, Masson, 2001.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. Economica, 1998.
  - traduction de la 2e édition d'un livre dont la 3e édition est paru en 2005 : Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd edition, Oxford University Press, 2005.

## Bibliographie

- Marino, P., Siani, C., Bertucci, F., Roche, H., Martin, A.-L., Viens, P., Seror, V., 2011 “Economic issues involved in integrating genomic testing into clinical care: the case of genomic testing to guide decision-making about chemotherapy for breast cancer patients”. Breast Cancer Research and Treatment.
- Marino, P., Siani, C., Roche, H., Protiere, C., Fumoleau, P., Spielmann, M., Martin, A.-L., Viens, P., Le Corroller Soriano, A.-G., 2010, “Cost-effectiveness of adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer patients: results of the PACS 01 economic study”. Annals of Oncology. 21(7), 1448–1454.

79

## Bibliographie

- Siani, C., and de Peretti, C., 2006, “How to make decision with the Incremental Cost-Effectiveness Ratio under uncertainty?”. Health and System Science, 9(1-2), 111-145.
- de Peretti, C. and Siani, C., 2006, “The performance of Fieller’s method in problematic cases often occurring in practice”. Health and System Science, 9(1-2), 205-226.
- Marino, P., Siani, C., Roché, H. and Moatti, J.P., 2005, “The impact of uncertainty in cost-effectiveness analysis of medical strategies: the case of high dose chemotherapy for breast cancer patients”, The International Journal of Technology Assessment in Health Care, 21(3).

80