

Séminaire Formation JGEM SFES MAS :  
 Modélisation Médico-économique  
 Nouveaux modèles-Nouveaux instruments- Cas pratiques  
 Paris, 29 et 30 Novembre 2016

## Apports de la Typologie des Modèles

Pr Robert Launois

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



Construire un modèle pour disposer d'une  
 paillasse virtuelle

## S'IL VOUS PLAÎT, DESSINE MOI ...UN MODÈLE

3

- Un objet modélisé, ou un objet modélisant ?
- Une représentation stylisée ou un instrument d'expérimentation ?  
→ adopter la 2<sup>ème</sup> définition

**« Pour un observateur B, un objet A\* est un modèle d'un objet A, dans la mesure où B peut utiliser A\* pour répondre à des questions qui l'intéressent au « sujet de A ».**

(Legay 1963)

REES  
FRANCE

## «MODÈLE = DÉCISION + HASARDS + ENJEUX»

E. Parent 2006

4

Tout modèle comporte :

- Une structure : un arbre logique de survenue des événements, suite à une prise de décision,
- Un ensemble de lois : des relations déterministes ou probabilistes qui lient les entrées du système et ses sorties en termes de conséquences
- Des paramètres c.a.d. des constantes ou des variables pouvant prendre des valeurs numériques, qui permettent de spécifier ces relations,
- Des enjeux de fin de Partie

Pas une « *boîte noire* », mais un « *outil de facilitation* » qui décrit une situation complexe dans des termes compréhensibles et mesurables (Varennnes 2009)

REES  
FRANCE

## QUE MESURE UN PARAMÈTRE ?

5

Modèles « individus centrés » :

- C'est la *distribution du paramètre T dans l'échantillon* (la taille par ex) qui nous intéresse pour pouvoir l'utiliser comme estimateurs des paramètres liés à la population.

- Loi Normale :  $T \sim Norm(m, s^2)$  avec :

$m$  = moyenne de l'échantillon

$s^2$  = variance estimée à partir de l'échantillon

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

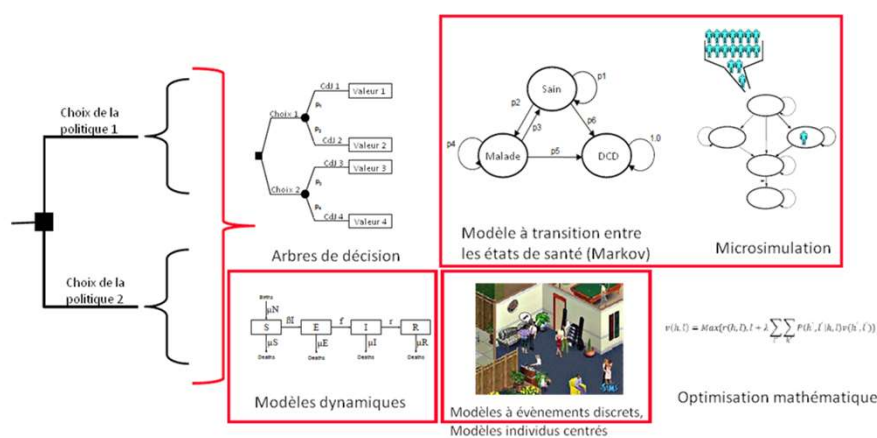
- C'est la *distribution de l'espérance du paramètre* qui nous intéresse.  $[E[T]]$  est la valeur centrale d'une distribution de probabilité qui est une représentation de l'incertitude de la moyenne dans la population, alors que la moyenne caractérise un échantillon]

- Loi normale :  $E(T) \sim Norm(\mu, \sigma^2)$  ;  $\sigma^2 = \frac{s^2}{n}$  est une représentation de l'incertitude sur la variabilité de la moyenne dans la population

REES  
FRANCE

## LA MULTITUDE DES MODÈLES POSSIBLES

6



REES  
FRANCE

## TYPES DE MODÈLES COURAMMENT UTILISÉS

7

Arbre de  
décision

Modèle multi-  
états agrégé

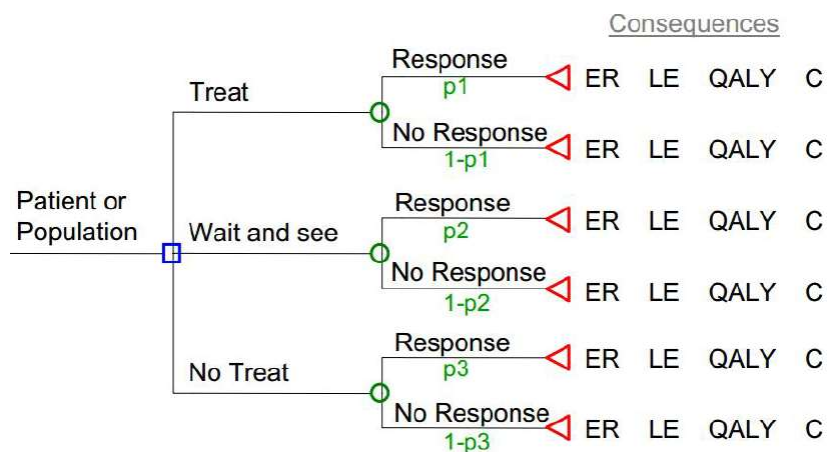
Modèle multi-  
états individus  
centrés

Simulation à  
événements  
discrets (SED)

REES  
FRANCE

## ARBRE DE DÉCISION

8



REES  
FRANCE

## ASSOCIER PROBABILITES D'OCCURRENCE ET CONSEQUENCES

TROIS ÉLÉMENTS CARACTÉRISENT LA NATURE DES CHOIX À OPÉRER EN SITUATION À RISQUE

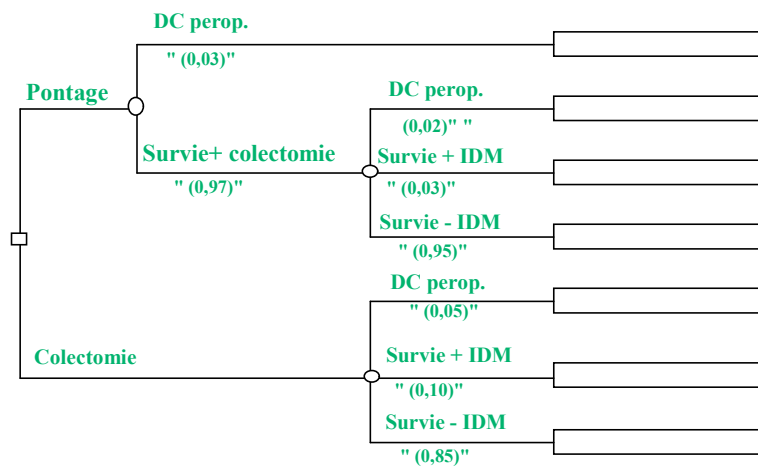
1. **Les options thérapeutiques possibles**
2. **Les probabilité d'occurrence** des réponses et des effets indésirables **conditionnellement** au choix thérapeutique fait
3. **L'intensité des conséquences dommageables ou bénéfiques** y compris les conséquences économiques qui y sont associées.

L'ANALYSE DECISIONNELLE PERMET D' ASSOCIER INFERENCE STATISTIQUE ET PRISE DE DECISION EN AVENIR UNCERTAIN

REES  
FRANCE

9

## ARBRE DE DÉCISION



REES  
FRANCE

10

## ESTIMATION DE L'ESPÉRANCE DE VIE : LA MÉTHODE DEALE

11

### I Calcul de la mortalité naturelle

- Espérance de vie normale d'un individu sain en population générale ayant le même âge et le même sexe que le malade traité
- L'inverse de cette espérance de vie égale le taux de mortalité normal du sujet traité

### II Calcul de la surmortalité due à la maladie

- (1) Taux de la mortalité brute observé dans l'essai
- (2) Taux de mortalité annuel d'une population saine ayant les mêmes caractéristiques d'âge et de sexe que la population de l'essai
- (1)-(2) Surmortalité "pure" imputable à la pathologie invariante dans le temps)

### III Calcul de l'espérance de vie spécifique-

- L'espérance de vie spécifique est égale à l'inverse du taux de mortalité normale et du taux de surmortalité lié à la pathologie dont il est porteur.

$$EVS = 1 / (\text{Taux mortalité naturelle} + \text{taux de surmortalité})$$

REES  
FRANCE

## CALCUL DES TAUX DE MORTALITÉ

12

### • Mortalité générale :

Espérance de vie  $LE_{ASR}$  d'un homme blanc de 67 ans :  
12,6 ans

$$\mu_{ASR} = 1 / LE_{ASR} = 1 / 12,6 = 0,079 \text{ année}$$

### • Mortalité spécifique du cancer du colon :

Taux de survie, tout stade confondu, à 5 ans : 0,51

$$\mu_{CC} = -1/t \ln(S) = -1/5 \ln(0,51) = 0,135 \text{ année}$$

REES  
FRANCE

## HYPOTHÈSES SUR LES DONNÉES DE MORBI-MORTALITÉ

13

	Symbole	Valeur
• Taux de mortalité		
Taux de mortalité générale (INSEE)	$\mu_{ASR}$	0,079 / an
Taux de mortalité spécifique		
Cancer colorectal (CCR) [Essais]	$\mu_{CCR}$	0,135 / an
Atteintes coronariennes bitronculaires:		
- Chirurgie (PAS) [Essais]	$\mu_{PAC}$	0,016 / an
- Traitement médical [Essais]	$\mu_{MED}$	0,024 / an
• Ajustement de qualité de vie		
Morbidité post-infarctus [Enquête QdV]	$Q_{IM}$	0,95

**REES**  
FRANCE

## APPLICATION DE LA FORMULE DEALE : CALCUL DE L'ESPÉRANCE DE VIE

14

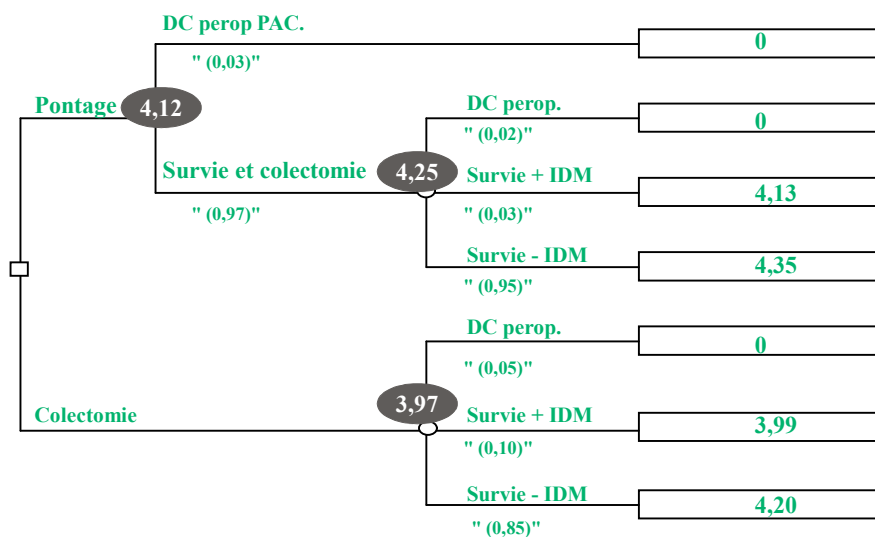
Pontage coronarien / Laparatomie / Infarctus	$\frac{Q_{IM}}{\mu_{ASR} + \mu_{CCR} + \mu_{PAC}}$	= 4,13
Pontage coronarien / Laparatomie / Pas d'infarctus	$\frac{1}{\mu_{ASR} + \mu_{CCR} + \mu_{PAC}}$	= 4,35
Laparatomie / Infarctus	$\frac{Q_{IM}}{\mu_{ASR} + \mu_{CCR} + \mu_{MED}}$	= 3,99
Laparatomie / Pas d'infarctus	$\frac{1}{\mu_{ASR} + \mu_{CCR} + \mu_{MED}}$	= 4,20

Symbole	Valeur
$\mu_{ASR}$	0,079 / an
$\mu_{CCR}$	0,135 / an
$\mu_{PAC}$	0,016 / an
$\mu_{MED}$	0,024 / an
$Q_{IM}$	0,95

**REES**  
FRANCE

## ESPÉRANCE D'EFFICACITÉ DE CHAQUE OPTION

15


**REES**  
FRANCE

## ESTIMATION DES COÛTS GHM

16

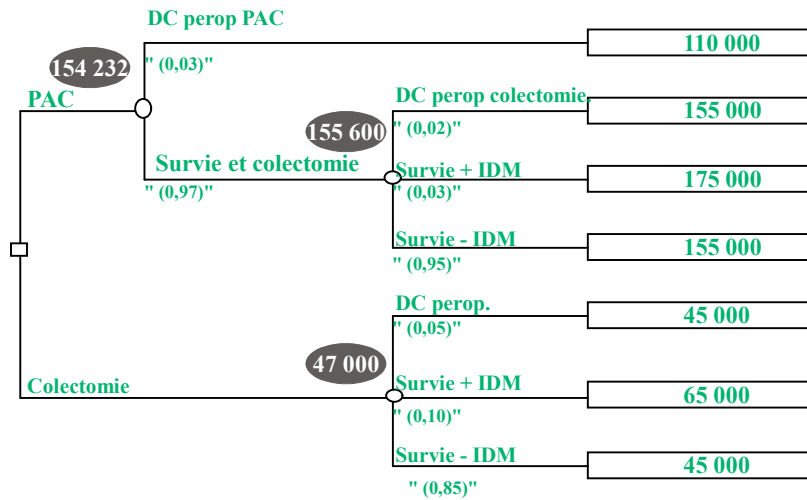
	Privé	Public
Pontage	110 000	190 000
Colectomie	45 000	80 000
Infarctus	20 000	42 000

**REES**  
FRANCE



# ESPÉRANCE DE COÛT DE CHAQUE OPTION

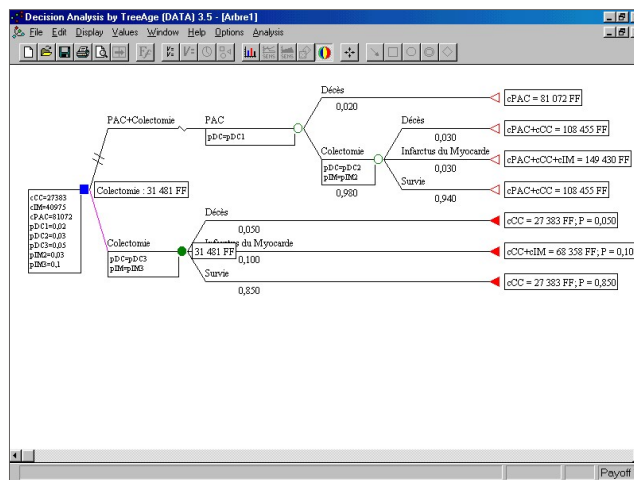
17



REES  
FRANCE

# CHAÎNAGE ARRIÈRE - ESPÉRANCE DE COÛT

18



REES  
FRANCE

## RATIO SURCÔÛ - SURCROÏT D'EFFICACITÉ

19

	Coût	Efficacité	$\Delta C$	$\Delta E$	$\Delta C/\Delta E$
Colectomie seule	47 000	3,97	-	-	-
Pontage + Colectomie	154 232	4,12	107 232	0,15	715 000

REES  
FRANCE

## INCERTITUDE ET MÉDECINE

20

- L'incertitude est **consubstantielle** à l'activité médicale. Quand un médecin prend une décision c'est toujours dans l'angoisse de prendre la mauvaise
- Les analyses économiques sont entachées de la même caractéristique à la fois sur l'estimation de l'efficacité, des coûts et des conséquences de la pathologie
- Le fait qu'on soit dans l'incertitude doit inciter à se poser des questions : « **What if ?** » : **Qu'est ce qu'il se passerait si ?**.
- L'analyse de sensibilité a pour but d'évaluer la stabilité des conclusions d'une analyse par rapport aux hypothèses émises
- Il y a **plusieurs manières de la faire**

REES  
FRANCE

## SOURCES DES INCERTITUDES

21

*Incertitude = incapacité à donner une valeur unique à un événement aléatoire*

### • Quatre catégories d'incertitude

- **Incertitude par essence**: *variabilité intrinsèque* de la grandeur concernée due aux fluctuations d'échantillonnage; « on sait jamais ce qui va arriver »
- **Incertitude paramétrique** *sur les valeurs exactes des paramètres d'entrée du modèle* « on d'interroge sur la vraie valeur d'un paramètre » Tout ce qui est incertain est probabilisé, pas de paramètres fixes; à la sortie on n'a pas un valeur mais une distribution de valeur
- **Incertitude structurelle** *due aux simplifications, aux hypothèses du modèle*
- **Incertitude par manque d'homogénéité** *des tableaux cliniques*

### • La différence porte sur **la capacité à réduire l'incertitude**:

- Les incertitudes par essence *sont irréductibles*
- Les incertitudes par ignorance, (vraie valeur, hétérogénéité, ou construit du modèle) sont **réductibles** par apport de données nouvelles, par stratification ou par adoption d'hypothèses alternatives.

REES  
FRANCE

## VARIABILITÉ-INCERTITUDE-HÉTÉROGÉNÉITÉ

22

Sources des incertitudes CC	Nature de l'incertitude	Autre terminologie	Analogie avec la régression
<i>Variabilité stochastique</i>	Incetitude par essence : variation purement aléatoire entre les mesures successives d'un même phénomène, →irréductible	Variabilité. Erreur de Monté Carlo. Incertitude d'ordre 1 ou à une dimension 1D	Erreur aléatoire
<i>Incetitude sur la valeur des paramètres</i>	Incetitude par ignorance, →réductible	Incetitude du second ordre ou à deux dimensions 2D	Erreur standard de l'estimateur
<i>Hétérogénéité des situations personnelles</i>	Variabilité interindividuelle attribuable à la diversité des tableaux cliniques, → Analyse en sous groupes	Variabilité. Hétérogénéité observée ou expliquée	Coefficients beta (la valeur de la variable dépendante change selon les patients)
<i>Incetitude structurelle</i>	Bien fondé des hypothèses sur la structure du modèle de décision → situation de référence	Incetitude sur le construit de la modélisation	Forme du modèle de régression (linéaire, log linéaire).

REES  
FRANCE

## L'ANALYSE DE L'INCERTITUDE DANS LES EVALUATIONS ECONOMIQUES

23

On souhaite :

- **Représenter l'incertitude** associé à l'ensemble des paramètres incertains
- **Propager ces incertitudes** dans le cadre d'un modèle numérique → pas de solution simple (ou connue) pour la loi de probabilité des sorties → recours à la simulation [ les statistiques sont accumulées durant la période de simulation pour évaluer les grandeurs d'intérêt à la fin de l'exécution du programme]
- **Analyser les résultats** du modèle sur la grandeur d'intérêt incertaine de manière analogue à celles d'un modèle statistique (variance, intervalles de confiance) pour estimer la valeur qui serait la plus proche possible de la « vraie » valeur du paramètre inconnu

REES  
FRANCE

## TYPES DE MONTE-CARLO

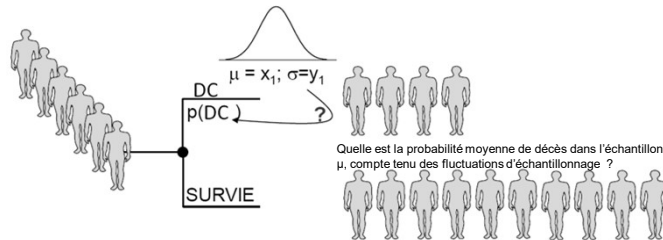
24

- **Simulation de premier ordre** : l'itinéraire d'un individu est tiré au hasard Le devenir d'un patient dans l'arborescence:
  - On compare la valeur (R) prise par une variable aléatoire tiré **d'une loi de distribution uniforme** comprise entre 0 et 1 à **une probabilité fixe (p)** de chacun des événements qui se trouve sur son chemin
  - Sur un grand nombre d'itinéraires, on retrouve la probabilité de survenue de chaque conséquence possible. Seule la variabilité est étudiée, l'incertitude ne l'est pas car la **stratégie optimale reste toujours la même.**
- **Simulation de second ordre** : tirage au sort de chaque variable aléatoire en fonction de sa loi de probabilité, puis calcul des résultats attendus
  - Prise en compte de l'incertitude sur les variables
  - Selon les valeurs obtenues, le choix de la stratégie optimale pourra différer
- **Simulation de troisième ordre** : combinaison des deux simulations précédentes
- TreeAge® permet les trois variantes

REES  
FRANCE

# INCERTITUDE ALÉATOIRE DU 1<sup>ER</sup> ORDRE

25



Les tirages selon la loi de probabilité adoptée pour décrire la **variabilité des résultats dans l'échantillon** donne un éventail de taux de décès possibles. De multiples tirages sont donc nécessaires pour obtenir une **estimation stable** de la probabilité moyenne de décès.

Source adapté de MS Roberts 2013

REES  
FRANCE

# MODELE MULTI-ETAT AVEC ECHANTILLONNAGE INDIVIDUEL

26

	Bonne santé	Rechute	Décès	Bonne santé	Rechute	Décès	Bonne santé	Rechute	Décès
$T_1$									
$T_2$									
$T_3$									
$T_4$									
$T_5$									
	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$	$\sum \text{Survivants}$ $\sum \text{QALY} \sum \text{€}$

## SIMULATION PARAMETRIQUE DE MONTE CARLO DU 1ER ORDRE

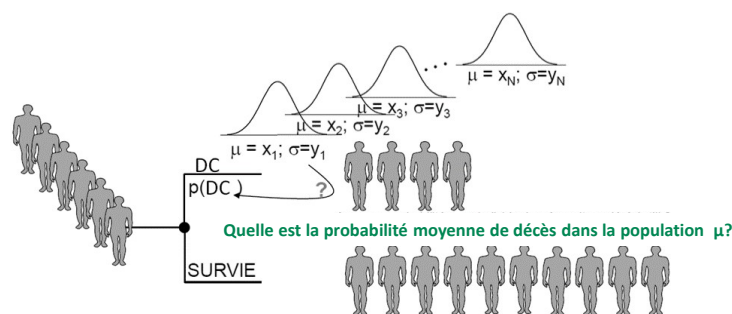
27

- Les sujets sont envoyés **un par un** dans le modèle
- Au franchissement du premier embranchement de l'arborescence, on simule une des réalisations possibles de la loi Uniforme [0,1] :
  - Si sa valeur est comprise [0, 0.1], le sujet décède
  - Si sa valeur est comprise [0.1, 0.3], le sujet tombe malade
  - Si sa valeur est comprise [0.3, 1], il reste en bonne santé
  - Lorsque l'expérience est répétée sur un grand nombre d'individus, les effectifs relevés dans les différents état de santé sont les mêmes que ceux obtenus dans un modèle de simulation agrégé de cohorte
- Le modèle permet de retracer l'histoire de la maladie
  - Une variable binaire permet de distinguer le premier épisode de celle ci et les rechutes
  - La valeur des probabilités de transition seront fonction de la valeur de la variable binaire

REES  
FRANCE

## INCERTITUDE PARAMÉTRIQUE D'ORDRE 2

28



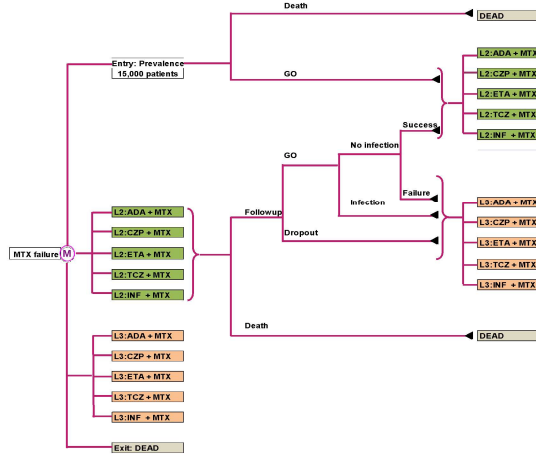
La probabilité de décès ( $\mu$ ) dans la population, n'est pas connue avec certitude, la valeur de la moyenne  $y$  et de l'erreur standard  $\sigma$  de chaque échantillon sont différentes d'une itération à l'autre

Source adapté de MS Roberts 2013

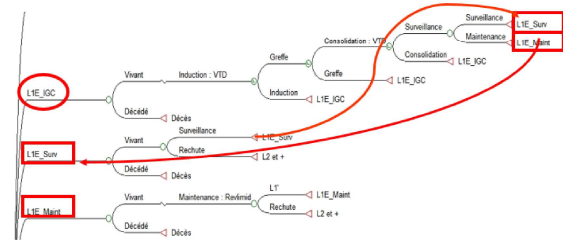
REES  
FRANCE

# MODÈLES MULTI-ÉTAT AGRÉGÉS

29



Les Sorties d'un Cycle Sont les Entrées du Cycle Suivant



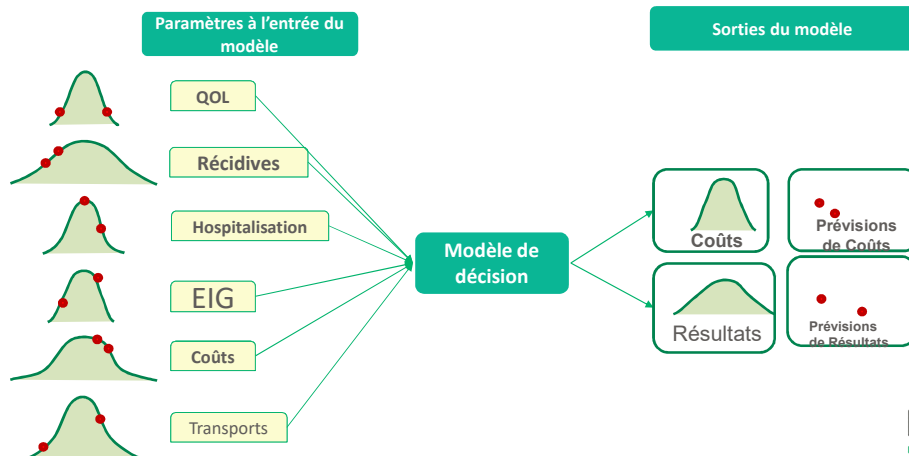
REES  
FRANCE

# SIMULATION DE PARAMETRIQUE DE MONTE CARLO D'ORDRE 2 :

« Réunir Les Incertitudes Dans De Grands Sacs D'ignorance »

30

- 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

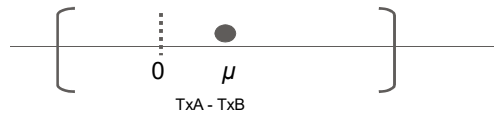


REES  
FRANCE

## INTERVALLE DE CONFIANCE vs DISTRIBUTION DE PROBABILITE

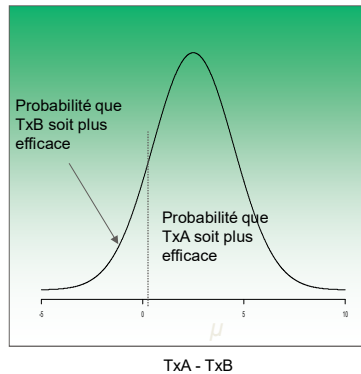
Conclusion Fréquentiste :

31



Estimateur ponctuel (avec IC à 95 %)

« Pas de différence significative entre TxA et TxB »



« 75 % de chance que le TxT A soit plus efficace que le traitement TxT B »

Conclusion Bayésienne :

Estimation par une distribution de Probabilité

REES  
FRANCE

## FORMES FONCTIONNELLES RECOMMANDÉES

32

- 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

REES  
FRANCE



## ESTIMATION DU RDCR PAR MISE EN OEUVRE D'UNE SIMULATION DE MONTE CARLO D'ORDRE 2

33

- La technique du Monte Carlo d'ordre 2 est opérationnalisée en quatre étapes :
  1. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique du **groupe test** et calcul du coût total et de l'efficacité totale moyens
  2. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique du **groupe contrôle** et calcul du coût total et de l'efficacité totale moyens correspondants
  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

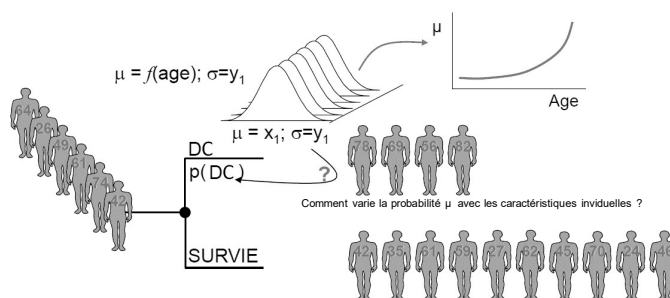
R. Launois « Les arcanes décryptées de l'analyse médico économique » Journal d'Economie Médicale 2008; 26 ( 6-7 ) : 331-349

REES  
FRANCE

33

## STRATIFICATION DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DES TABLEAUX CLINIQUES

34



Les **patients dans la vraie vie** (et donc ceux dont on simule le devenir dans le modèle) présentent des **caractéristiques différentes** (âge, sexe, stade de la maladie, etc...). Ces caractéristiques **ont une influence** sur le taux de décès

Source adapté de MS Roberts 2013

REES  
FRANCE

## SIMULATION DE COHORTE VS MICROSIMULATION

35

### Microsimulation

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



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

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

### 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

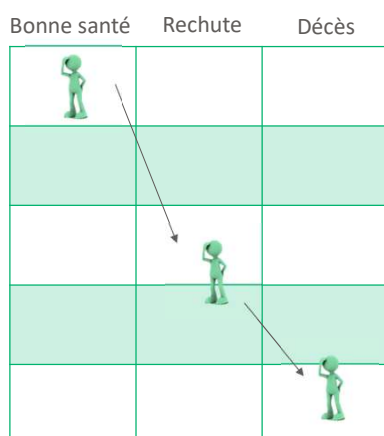


$$\epsilon, R$$

REES  
FRANCE

## SIMULATION À ÉVÉNEMENTS DISCRETS (SED)

36



$$\sum \text{Survivants} \quad \sum \text{Survivants} \quad \sum \text{Survivants}$$

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

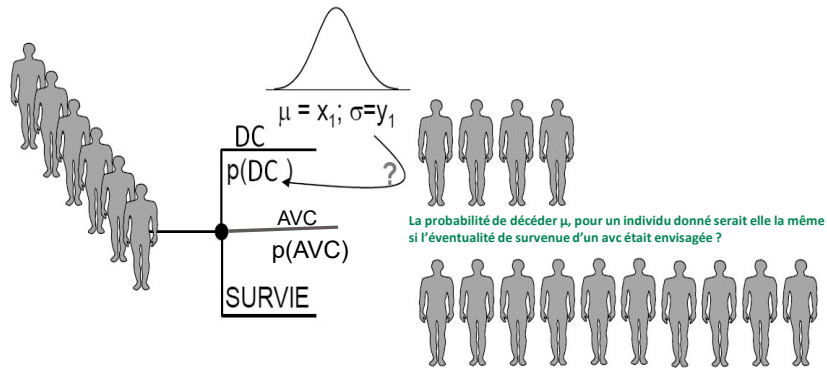
Caractéristiques principales :

- 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

REES  
FRANCE

# INCERTITUDE SUR LA STRUCTURE DU MODÈLE

37



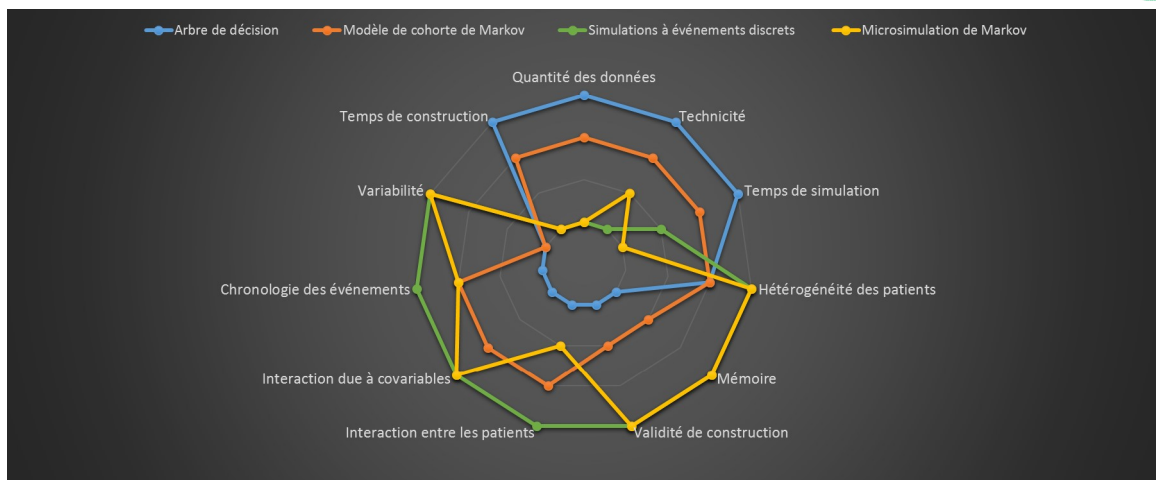
La structure actuelle du modèle est-elle correcte ? **les modalités de prise en charge, les durées de traitement et les critères de jugement sont ils les bons ?**

Source adapté de MS Roberts 2013

REES  
FRANCE

# FORCES ET FAIBLESSES DES DIFFÉRENTES MODÉLISATIONS

38

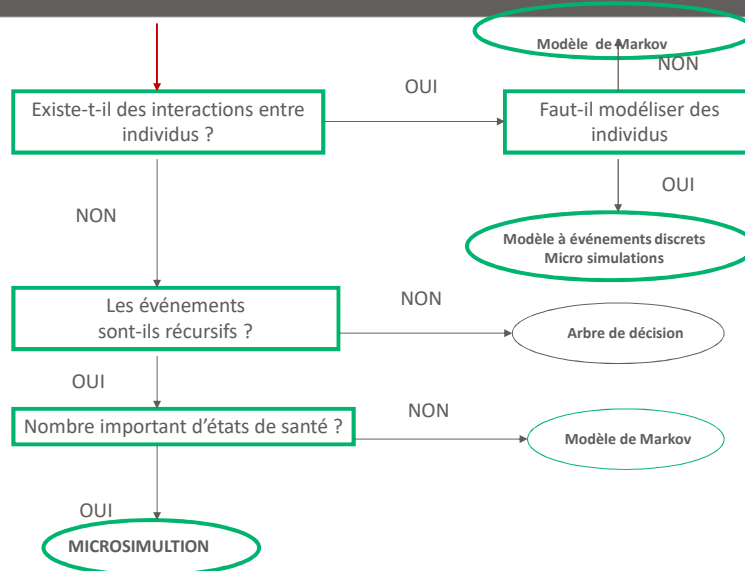


\*Heeg BM1, Damen J, Buskens E, Caleo S, de Charro F, van Hout BA; Pharmacoeconomics. 2008;26(8):633-48.

REES  
FRANCE

## COMMENT CHOISIR ?

39



REES  
FRANCE

## SUR LA BASE DE QUELS CRITERES ?

40

- **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*

REES  
FRANCE

# PROGRAMMATION SOUS EXCEL ?

41

## 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
    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

```

REES  
FRANCE

# TRAITEMENT SOUS WINDOW : TREEAGE?

42

## TreeAge

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

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

The image shows three screenshots from the TreeAge software interface:

- Top screenshot:** A flowchart diagram with nodes labeled 'Death', 'Progress', 'Diagnose', 'Continue', and 'Cure'. A context menu is open over the 'Continue' node, with 'Define Tracker' and 'New Tracker...' options highlighted in red.
- Bottom-left screenshot:** The 'Add/Change Distribution' dialog box. The 'Logistic' distribution is selected. The 'Example per individual trial' checkbox is checked and highlighted in red.
- Bottom-right screenshot:** A menu showing various node types: Chance, Terminal, Decision, Logic, Markov, and Label. The 'Logic' node type is highlighted in red.

REES  
FRANCE

## A QUOI LE MODÈLE PEUT IL SERVIR?

43

- Outil prédictif +++ : Élaborer des variantes prévisionnelles. Objectif : « passer d'une médecine de la réactivité à une médecine d'anticipation ».
- Outil normatif ++: Contribuer à la fixation de règles de gestion (Seuils pour fixer l'effort financier socialement acceptable).  
Attention la beauté de la carrosserie peut cacher la faiblesse du moteur !!!
- Outil descriptif +/- : « mimer » le génie évolutif de la maladie en formalisant les connaissances et les hypothèses dans un cadre cohérent.

→ Construire le modèle en fonction des besoins de ceux dont il doit éclairer la prise de décision

REES  
FRANCE

## SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : MODÈLES (1/2)

44

- Barton P, Bryan S, Robinson S. *Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach*. *J Health Serv Res Policy*. Apr 2004;9(2):110-118.
- Brennan A, Chick SE, Davies R. *A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies*. *Health Econ. Dec 2006;15(12):1295-1310*.
- Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. *Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6*. *Value Health. Sep-Oct 2012;15(6):835-842*.
- Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation. Handbook in health economic evaluation series*. Oxford University press, 2006, 237
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. *Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1*. *Value Health. Sep-Oct 2012;15(6):796-803*
- Beck RJ, Pauker SG, Gottlieb JE, Klein K, Kassirer JP. *A convenient Approximation of Life Expectancy (The DEALE)*. *The American Journal of Medicine*. 1982 ; 73 ; 889-897.
- Cooper K, Brailsford S, Davies R. *Choice of modelling technique for evaluating health care interventions*. *Journal of the operational research society*. 2007;58:168-176.
- Dams J, Barnschein B, Reese JP, et al. *Modelling the cost effectiveness of treatments for Parkinson's disease: a methodological review*. *Pharmacoeconomics*. Dec 2011;29(12):1025-1049.
- Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. *Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease*. *Epidemiol Rev*. 2006;28:88-100.
- Davies R, Roderick P, Rafferty J. *The evaluation of disease prevention and treatment using simulation models*. *European journal of Operational Research*. 2003;150:53-66.
- Davis S, Stevenson M, Tappenden P, Wailoo A. *NICE DSU technical Support Document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation*. Sheffield: SchARR;2014.
- Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. *Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7*. *Value Health. Sep-Oct 2012;15(6):843-850*.
- Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. *Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective*. *Stat Med*. Dec 15 1999;18(23):3263-3282.
- Garnett GP, Cousens S, Hallett TB, Steketee R, Walker N. *Mathematical models in the evaluation of health programmes*. *Lancet*. Aug 6 2011;378(9790):515-525.
- Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. *Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling*. *Vaccine*. Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/155-163.
- Groot Koerkamp B, Stijnen T, Weinstein MC, Hunink MG. *The combined analysis of uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models*. *Med Decis Making*. Jul-Aug 2011;31(4):650-661.
- Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. *Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients*. *Med Decis Making*. Jul-Sep 2000;20(3):314-322.
- Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Moller J. *Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--4*. *Value Health. Sep-Oct 2012;15(6):821-827*.
- Kim SY, Goldie SJ. *Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches*. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):191-215.

REES  
FRANCE

## SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : MODÈLES (2/2)

45

- Klein E. Comprendre, Concevoir et agir : les trois finalités de la simulation. CLEFS CEA. 2002(47):1-18.
- Kreke JE, Schaefer AJ, Roberts MS. Simulation and critical care modeling. *Curr Opin Crit Care*. Oct 2004;10(5):395-398.
- Kuntz K, Sainfort F, Butler M, et al. Decision and Simulation Modeling in Systematic Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; Feb 2013.
- Launois R., Croutsche JJ., Ménégnibêto AC., Le Lay K. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale*, 1999, 17( 5): 343-361
- Miller ler DK., Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Medical Decision Making* 1994 ; 14: 52-58
- Munz P, Hudea I, Imad J, Smith R. When zombies attack!: Mathematical modelling of an outbreak of zombie infection. In: Tchuente J, Chiyaka C, eds. *Infectious Disease Modelling research Progress*: Nova Science Publishers; 2009:133-150.
- Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. *BMJ*. 2011;342:d1766.
- Phillips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. Sep 2004;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.
- Pitman R, Fisman D, Zaric GS, et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):828-834.
- Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):804-811.
- Sargent R. Verification and validation of simulation models. *Journal of simulation*. 1996;7(1):12-24.
- Sharif B, Kopec JA, Wong H, et al. Uncertainty analysis in population-based disease microsimulation models. *Epidemiology research international*. 2012;2012:1-14.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):812-820.
- Soares MO, Canto e Castro L. Simulation or cohort models ? Continuous time simulation and discretized Markov models to estimate cost-effectiveness. York: Centre for Health Economics;2010.
- Sonneberg FA., Beck JR. **Markov Models in Medical Decision Making: A practical guide**. *Medical Decision Making* 1993 ; 13 ; 322-338.
- Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health*. Jan-Feb 2003;6(1):9-17.
- Weinstein MC, Toy EL, Sandberg EA, et al. Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. *Value Health*. Sep-Oct 2001;4(5):348-361.
- Briggs A. (2004) Parametric survival models and decision models : relating continuous hazards to discrete-time transition probabilities., in: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (Ed.), 7th European Congress, Hamburg.

REES  
FRANCE

46



Séminaire Formation JGEM SFES MAS :  
Modélisation Médico-économique  
Nouveaux modèles-Nouveaux instruments- Cas pratiques  
Paris, 29 et 30 Novembre 2016

*10h15 – 11h00 : Microsimulations  
Une étude de cas*

*Franck Maunoury, Statésia*

Paris, Mardi 29 novembre 2016

## Définition

- **Le modèle de micro-simulation : un outil d'aide à la décision → évaluation de l'efficacité ex ante des produits et technologies de santé.**
- Dans une micro-simulation (simulation au niveau individuel) : cohorte modélisée = **agrégation de plusieurs simulations individuelles** → progression **stochastique** (simulation de Monte Carlo) d'un individu à travers les états de santé.

48



## Objectif

- Objectif de la micro-simulation dynamique : **reproduire des trajectoires de cycles de vie** pertinentes **au regard des processus d'évolution observés** et des besoins de l'évaluation ex-ante.
- Destins individuels dépendent de l'environnement **social, médical, économique** et de **l'histoire passée** → devenir de chacun → **devenir en partie aléatoire** (en partie inexplicable et donc soumis **au hasard (rationnel d'une simulation de Monte Carlo)**).

49

## Modèles de cohorte Vs. Modèles individus-centrés

**Table 1.** Modèles de cohorte versus modèles de transition d'états de niveau individuel

	Modèles de cohorte de transition d'états	Modèles de transition d'états de niveau individuel
Facilité de la programmation du Modèle	haut (si le nombre d'états est limité)	bas
Modèle facile à déboguer	haut	bas
Facile à communiquer à des non-experts	haut	bas
Propriété de Markov, sans mémoire	oui	non
Facilité à modéliser des sous-groupes différents	bas	haut
Variabilité (distribution) des résultats (par opposition à des moyennes uniques)	Possible, mais plus difficile techniquement	oui
Historique des trajectoires individuelles des patients	non	oui
Logiciel d'analyse de décision disponible	oui	oui (nécessité de connaissances approfondies en programmation)

Source : State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group - Part 5. ISPOR, 2014

50

## Une nécessité : La base de données

- **La base de données individuelles** est un **élément essentiel** d'un modèle de micro-simulation.
- Une source « exhaustive » en ce qui concerne toutes les **caractéristiques** des individus simulés est indispensable.

51

**Exemple : Modèle de  
microsimulation markovien multi-  
états non homogène, évaluation  
de l'efficacité ex ante  
d'une technologie de santé**

52

## Exemple : Quelle unité statistique ?

Qui est le patient simulé ?



53

## Exemple : Quels états de santé ?

- Le patient en USI peut se trouver dans l'un des états suivants :

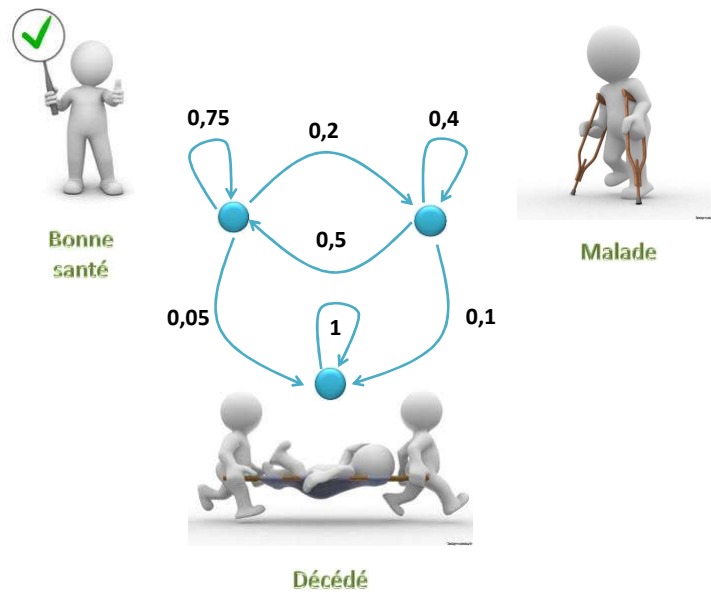
no EI/ no INFNOS/ / no CT new	X <sup>1</sup>
no EI / no INFNOS / CT new	X <sup>2</sup>
no EI/ INFNOS / no CT new	X <sup>3</sup>
no EI/ INFNOS / CT new	X <sup>4</sup>
EI/ no INFNOS / no CT new	X <sup>5</sup>
G+T	X <sup>6</sup>
Sortie USI	X <sup>7</sup>
Décès	X <sup>8</sup>

Légende :

USI : Unité de soins intensifs  
 EI : Evénement indésirable  
 INFNOS : Infection nosocomiale  
 No CT new : Pas de changement de cathéter  
 CT new : Changement de cathéter  
 G+T : Pansement neutre

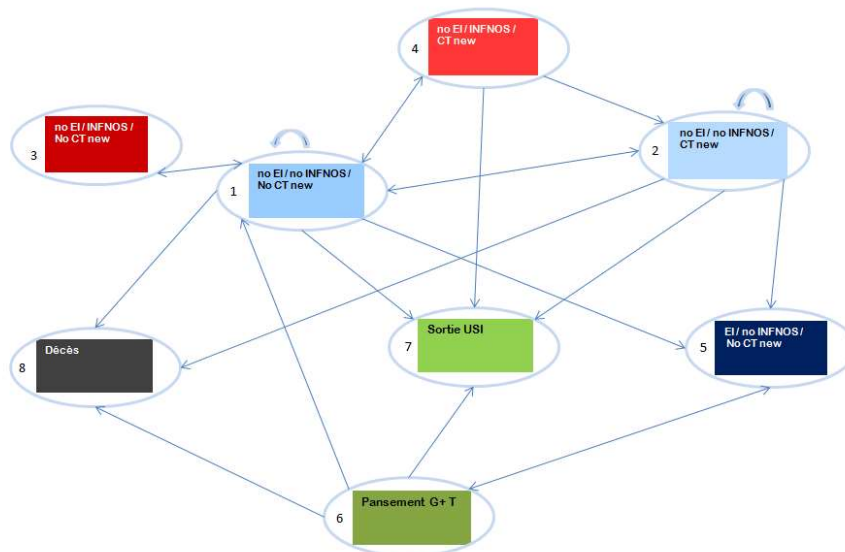
54

## Exemple : Chaîne de Markov ?



55

## Exemple : Diagramme des Transitions Observées



56



## Exemple : Simulation d'une trajectoire de santé d'un patient

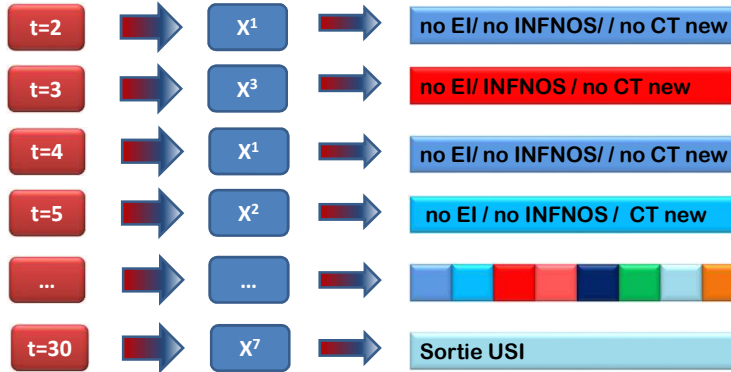
1. L'algorithme débute en

$t=1 \rightarrow X^1$

Etats de santé

no EI/ no INFNOS / / no CT new

2. Pour chaque instant t

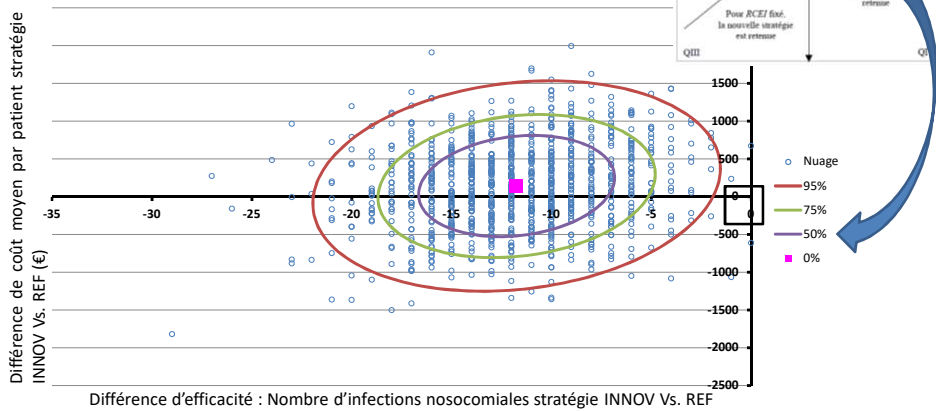


57



## Résultats extraits de 1000 simulations de 1000 patients (PSA)

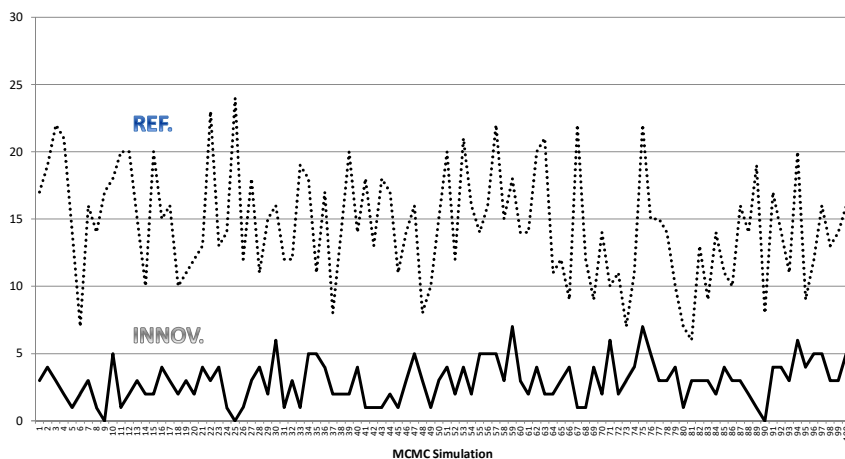
Analyse Coût-Efficacité - 1000 simulations de 1000 patients



58



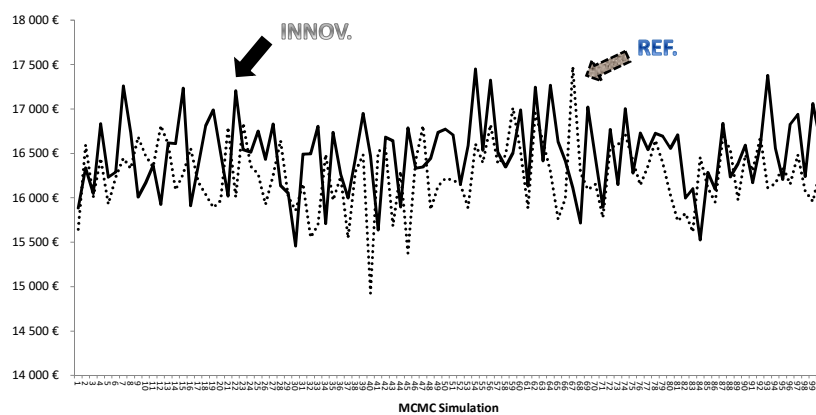
**Résultats extraits de 1000 simulations de 1000 patients :**  
**Nombre moyen d'infections nosocomiales pour**  
**1000 patients dans chaque groupe**  
 Horizon de temps : 30 jours USI



59



**Résultats extraits de 1000 simulations de 1000 patients :**  
**Coût moyen par patient dans chaque groupe (€)**  
 Horizon de temps : 30 jours USI



60

## Avantages

- **La micro-simulation s'oppose à l'analyse traditionnelle (cohorte) en termes de patients représentatifs.**
- *Modèle de cohorte* donne **une première idée des effets d'une intervention** → mais dissimule les **disparités de ces effets entre patients** → **ne donne pas nécessairement une bonne idée des effets agrégés de l'intervention évaluée.**

Source : ISPOR, 2014

61

## Avantages

- Le principal inconvénient du modèle de Markov → hypothèse sous-jacente que la probabilité de transition d'un état à un autre **ne dépend pas de l'histoire passée du patient, ni des états de santé précédents, ni du temps passé dans l'état actuel.**
- Cette hypothèse (**propriété de Markov**) → **hypothèse restrictive pour certaines applications cliniques** → **états et durées** dans ces états (dans le passé) → facteurs déterminants des états de santé futurs.

Source : ISPOR, 2014

62

## Avantages

- **Les modèles de micro-simulations multi-états** → ne sont pas limités par la **propriété de Markov**.
- La particularité de ces modèles → **simulent l'état de santé d'un individu** à un moment donné.

Source : ISPOR, 2014

63

## Inconvénients et limites

- Le **principal inconvénient** des **modèles fondés sur l'individu** → exigent **des calculs informatiques intensifs** (simulation de millions de personnes) → obtenir des **estimations stables** de la **valeur ex ante de l'efficience**.
- Ces types de modèles → **plus difficiles à déboguer** par rapport aux modèles de cohorte.

Source : ISPOR, 2014

64



## Inconvénients et limites

- La limite essentielle de la micro-simulation → **le niveau de détail du modèle ne va pas de pair avec la puissance globale de prédiction de la variable.**
- Cet état de fait tient à ce que l'on appelle le **caractère aléatoire de la micro-simulation** → en partie par nature **stochastique** des modèles, en partie par **les erreurs et biais cumulés** dans les valeurs des variables.

Source : Martin Spielauer. QU'EST-CE QU'UNE micro-simulation DYNAMIQUE EN SCIENCES SOCIALES?

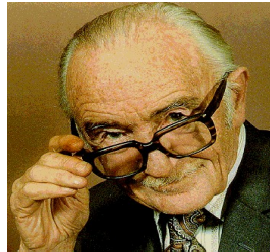
65

## Bibliographie

- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making. 1993 Oct-Dec;13(4):322-38.
- Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 2006;24(11):1043-53.
- Spielauer, M. Dynamic Microsimulation of Health Care Demand, Health Care Finance and the Economic Impact of Health Behaviours: Survey and Review.' International Journal of Microsimulation 2007;1(1) 35-53.
- Groot Koerkamp B, Weinstein MC, Stijnen T, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG. Uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. Med Decis Making. 2010 Mar-Apr;30(2):194-205.
- Breuil-Genier P. Les enseignements théoriques et pratiques des micro-simulations en économie de la santé. Économie et Statistique 1998;n° 315, pp. 73-94.
- Giele, J.Z. and Elder, G.H. Jr. Methods of Life Course Research: Qualitative and Quantitative Approaches. SAGE Publications;1998.
- Klevmarken, N.A. Behavioral Modeling in Micro Simulation Models. A Survey. Working Paper 1997;31, Department of Economics, Uppsala University.
- Orcutt, Guy. A new type of socio-economic system. Review of Economics and Statistics 1957;39(2):116-123. Reprint in International Journal of micro-simulation (2007) 1(1).
- Spielauer, M. Intergenerational Educational Transmission within Families: Analysis and micro-simulation Projection for Austria. Vienna Yearbook of Population Research 2004.
- Wachter, K.W. 2030's Seniors: Kin and Step-Kin. Berkeley: University of California; 1995.
- Willekens, F. Theoretical and Technical Orientation toward Longitudinal Research in the Social Sciences. Population Research Centre, University of Groningen. 1999.
- Wolfson, M.C. New Goods and the Measurement of Real Economic Growth, Canadian Journal of Economics 1999;32(2).
- Wolfson, M.C. Orcutt: Vision and Development, Opening address at the 1st General Conference of the International micro-simulation Association, Vienna, August 2007.

66

## CONCLUSION



**Exiger des moyens sur la base de données épidémiologiques ou de faits scientifiquement démontrés est indispensable mais ne suffit plus. Les conséquences médico-économiques de la décision sont désormais à prendre impérativement en compte**

## BACKUP

## Analyse de Sensibilité Probabiliste



PSA



Probabilités observées dans  
la base de données étudiée



1000 simulations non-homogènes MCMC de  
patients dans chaque groupe



1000 simulations non-homogènes  
MCMC de 1000 patients



"patient moyen" dans chaque stratégie

69

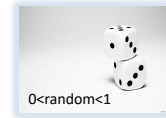
## Simulation de Monte Carlo (1)

- Estimation d'un **grand nombre** (ici 1000\*1000 patients) de **variables uniformes pseudo-aléatoires** à partir de l'intervalle [0,1], et attribution de valeurs **inférieures ou égales à  $X^t$**  (état futur à l'instant t+1 = état présent à l'instant t,  $X^{t+1} = X^t$ ) ou de valeurs **supérieures à  $X^t$**  (nouvel état à l'instant t+1  $\neq$  état présent à l'instant t,  $X^{t+1} = X^t$ ), est une **simulation de Monte Carlo de la trajectoire de santé des patients**.
- Pour chaque échantillon de 1000 patients, **les coûts et les indicateurs moyens de l'efficacité** sont calculés.
- La **répétition** de cet algorithme **mille fois** permet d'estimer les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) pour ces valeurs.



70

## Simulation de Monte Carlo (2)

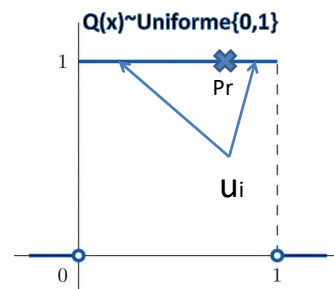
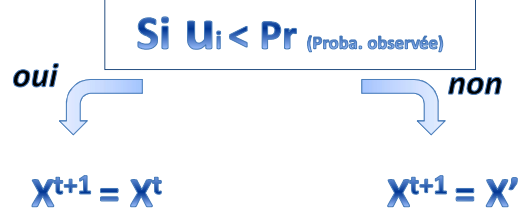


### Algorithme Metropolis–Hastings

Comment ça fonctionne  
mathématiquement ?

Etape  $t$  de l'algorithme :  
Comment notre patient va à l'état de santé  
suivant  $X^{t+1}$  à partir de l'état  $X^t$  ?

Une fonction de distribution auxiliaire  $Q(X' | X^t)$ , qui dépend de  $X^t$  pour lequel il est facile de générer un échantillon.



71

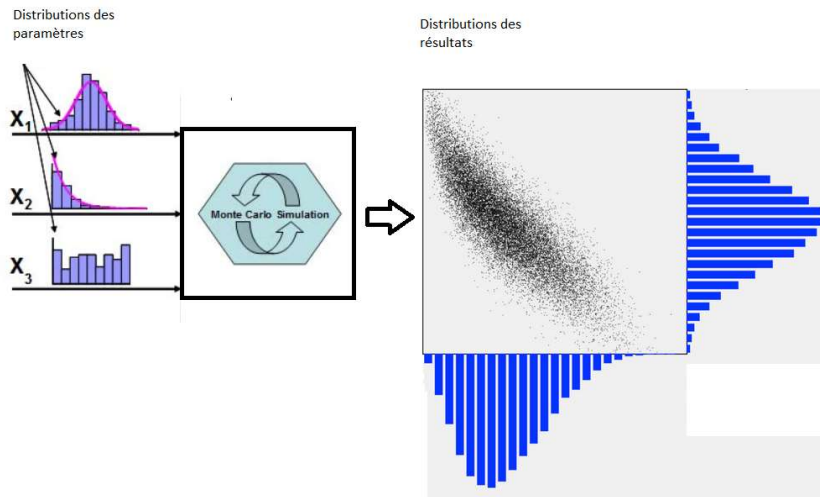
## Simulation de Monte Carlo (3)

### ➤ Mise en œuvre opérationnelle

- **Coder a priori** les **incertitudes** portant sur les **paramètres** par des **distributions** de probabilité
- Pour une famille donnée, caractériser la valeur de ses **paramètres théoriques** non observables qui **simule le mieux la réalité observée**
- **Tirer au sort** chaque réalisation de la variable (1000 tirages)
- **Évaluer** le modèle avec les variables tirées au sort
- Sur un grand nombre de tirages, la moyenne des **sorties** du **modèle approche** leur **espérance**.

72

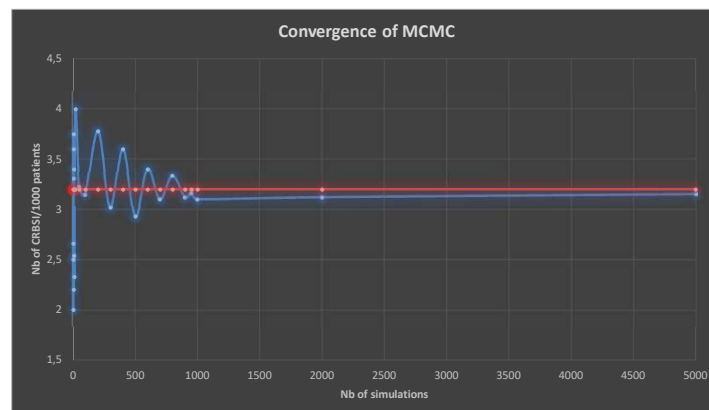
## Simulation de Monte Carlo (4)



73

$i = 1 \text{ to } 1000$

## Simulation de Monte Carlo (5)



Pourquoi 1000 itérations?

74

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**

Paris, Mardi 29 novembre 2016