38èmes Journées des Economistes de la Santé Français
Lyon, 1 décembre 2016

Analyse coût-efficacité de la rifaximine-α dans la prévention des récidives d'encéphalopathie hépatique en France

Anastasiia Kabeshova, PhD
Robert Launois, PhD
REES-France

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

REES FRANCE

1

TABLEAU CLINIQUE ET TRAITEMENTS DE L'ENCEPHALOPATHIE ÉPATIQUE

Qu’est ce que l’Encéphalopathie Hépatique?

- C’est une des complications sévère de la cirrhose de foie, qui est caractérisée par des modifications de l’état de conscience et du comportement, des changements de personnalité, des signes neurologiques
- Il y a environ 700 000 cirrhotiques en France (Inserm, 2012)
- 30% de patients cirrhotiques sévères sont susceptibles de présenter une complication (dont l’EH)
- « L’encéphalopathie hépatique est constituée de deux entités : l’encéphalopathie hépatique minimale (**EHM**) et l’encéphalopathie hépatique clinique (**EHC**). Il n’existe pas de frontière précise entre ces deux présentations : on admet que l’EHC se présente comme la continuité de l’EHM ; leur physiopathologie semble commune » Chautant, F (2013)

Types de l'Encéphalopathie Hépatique

Type	Description	Sous-catégorie
A	EH associée à l'insuffisance hépatocellulaire aiguë	-
B	EH associée à des shunts porto-systémiques sans hépatopathie	-
C	EH associée à la cirrhose	Épisodique; persistante; minimale

- **Episodique** : on observe un retour à un état neurologique normal entre deux épisodes
- **Persistante :** il y a persistance de l'EHC, on n'observe pas de retour à un état neurologique normal
- **Minimale** : il existe des altérations neuropsychologiques sans signe clinique franc d'encéphalopathie
- **L'encéphalopathie hépatique minimale (EHM) et l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC)** sont deux entités de l'encéphalopathie hépatique. Il n'existe pas de frontière précise entre ces deux présentations : on admet que l'EHC se présente comme la continuité de l'EHM.

REES FRANCE

Traitements de l'Encéphalopathie Hépatique

- La plupart des thérapies se concentrent sur le traitement des épisodes tels qu'ils se produisent
- La norme actuelle de soins pour les patients atteints EH est le **lactulose**
- *Sharma et al*. ont trouvé que le lactulose, par rapport au placebo, était efficace dans la prévention de l'épisode de EH clinique
- Cependant, le lactulose a beaucoup des effets indésirables
- **Rifaximine** est un traitement oral à l'absorption minimale qui a une activité in vitro contre les bactéries gram-positives et gram-négatives aérobies et anaérobies et a un faible risque d'induire une résistance bactérienne
- Dans les RCTs, Rifaximine avait une efficacité équivalente ou supérieure à celle des autres antibiotiques. En outre, Rifaximine peut être plus propice à une utilisation à long terme que d'autres antibiotiques qui ont des effets secondaires néfastes.

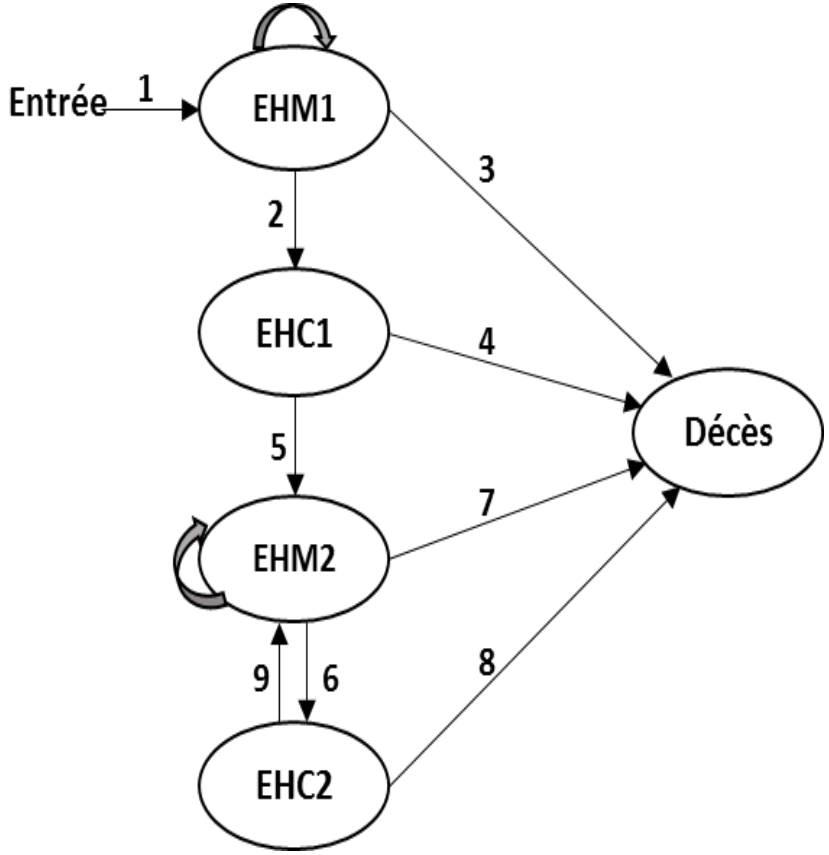
REES
FRANCE

2

METHODE

Structure du Modèle

1. Au début de la modélisation le patient est en rémission (EHM)
2. Probabilité de survenue d'un premier épisode d'EHC1 après une EHM1
3. Probabilité de survenue d'un décès après une EHM1
4. Probabilité de survenue d'un décès après premier épisode d'EHC1
5. Probabilité d'un retour à EHM2 après survenue d'un premier épisode d'EHC1
6. Probabilité de survenue d'un deuxième épisode d'EHC2 après une stabilisation EHM2
7. Probabilité de survenue d'un décès après une EHM2
8. Probabilité de survenue d'un décès après une EHC2
9. Probabilité de l'apparition d'une nouvelle rémission EHM après la survenue d'EHC2



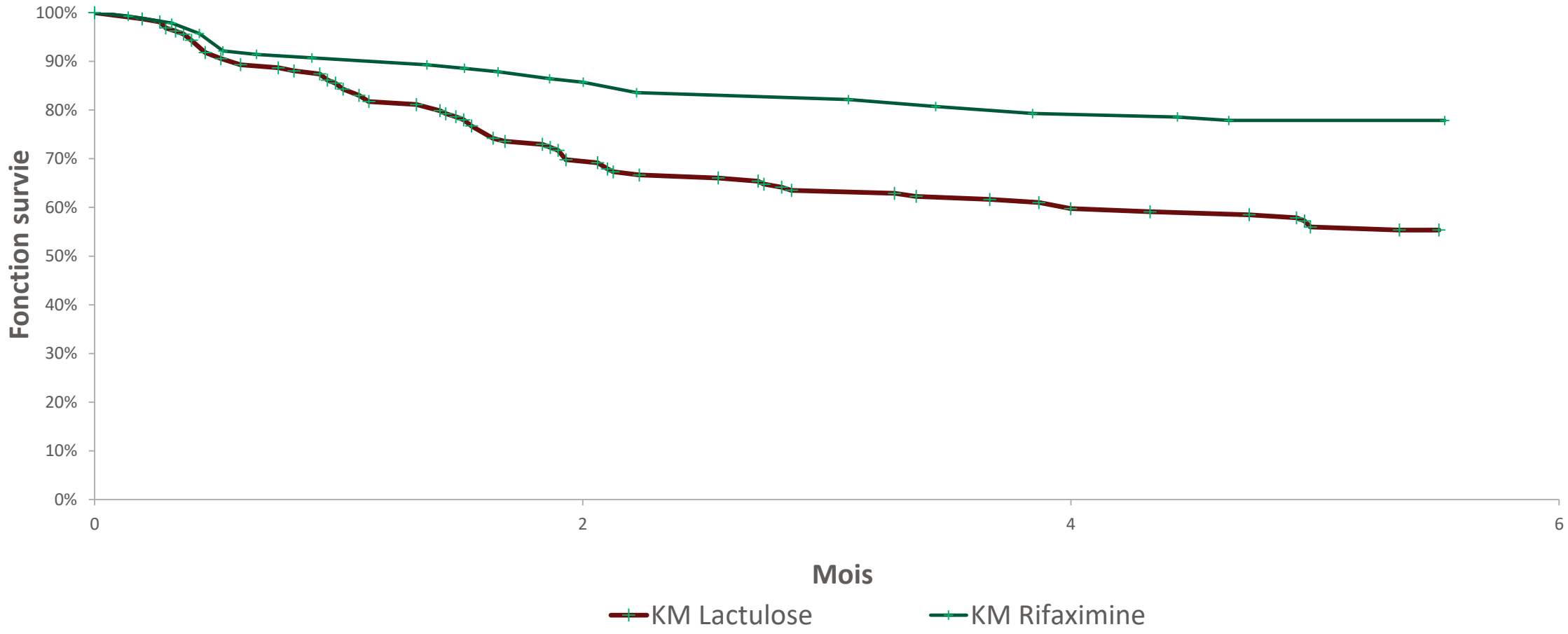
REES FRANCE

Le Moteur : Un Modèle de Markov

- **Objectif**: Evaluer les impacts cliniques et de la rifaximine en deuxième ligne de traitement par rapport à la lactulose chez les patients cirrhotiques présentant une encéphalopathie hépatique en France.
- **Population cible**: Patients âgé de plus de 18 ans cirrhotiques ayant eu au moins 2 épisodes d'EHC en France.
- **Comparateurs**: lactulose vs rifaximine + lactulose
- **Horizon**: 10 ans
- **Durée de cycle** : 30,4 jours
- **Perspective**: Assurance maladie
- **Principales sources de données sur l'efficacité**: les essais cliniques anglais RFHE3001 et RFHE3002 et l'étude en vie réelle de Toulouse
- **Résultats Modèle**:
  - Efficacité: années de vie gagnées ajustées sur la qualité (QALY), années de vie gagnées (LY)
  - Coûts: traitement, surveillance de la maladie

REES FRANCE

Courbe de Survie de Kaplan Meier : Transition EHM / 1er épisode EHC (essai pivot)



REES FRANCE

Choix des Formes Fonctionnelles Appropriées

Comparaison Graphique

Inspection visuelle

Tests Statistiques

- Critère d'information d'Akaike (AIC)
- Critère d'information bayésien (BIC)
- Log-vraisemblance (log(L))
- Log-cumulative hazard plot
- Résidus marginales

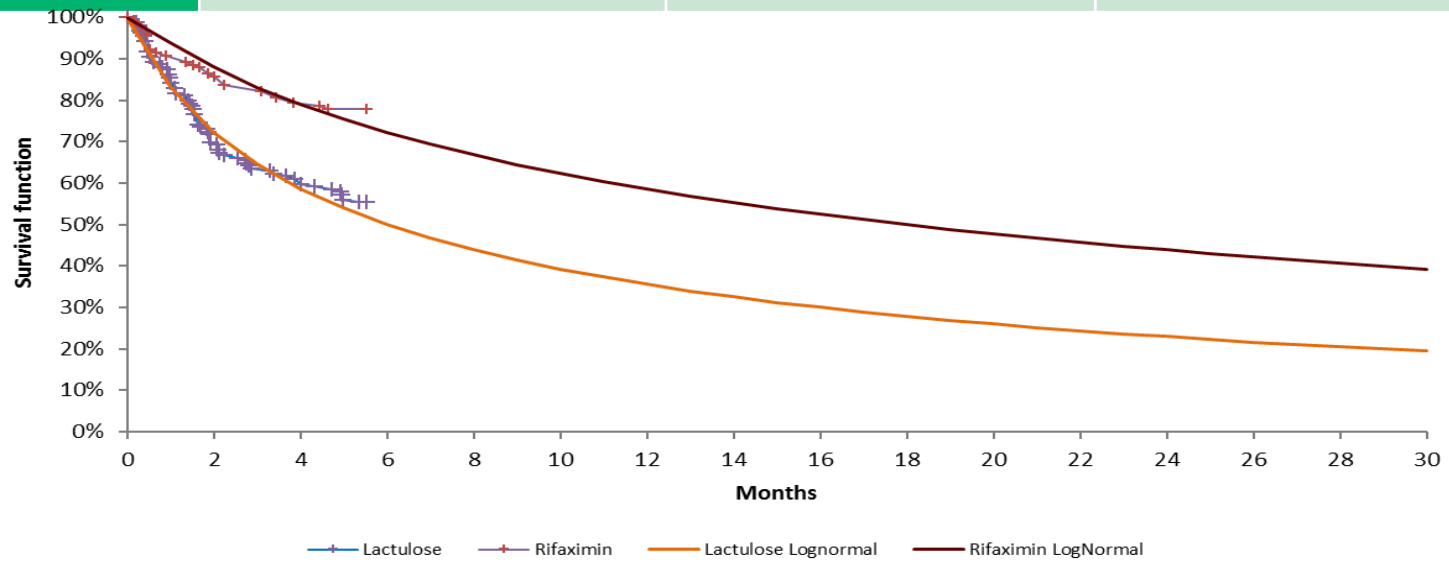
Validité Clinique et Externe

Evaluation de la pertinence clinique de la partie extrapolée de la courbe de survie

REES FRANCE

Distributions Paramétriques Envisagées Pour la Survie Avant le Premier Épisode d'EHC

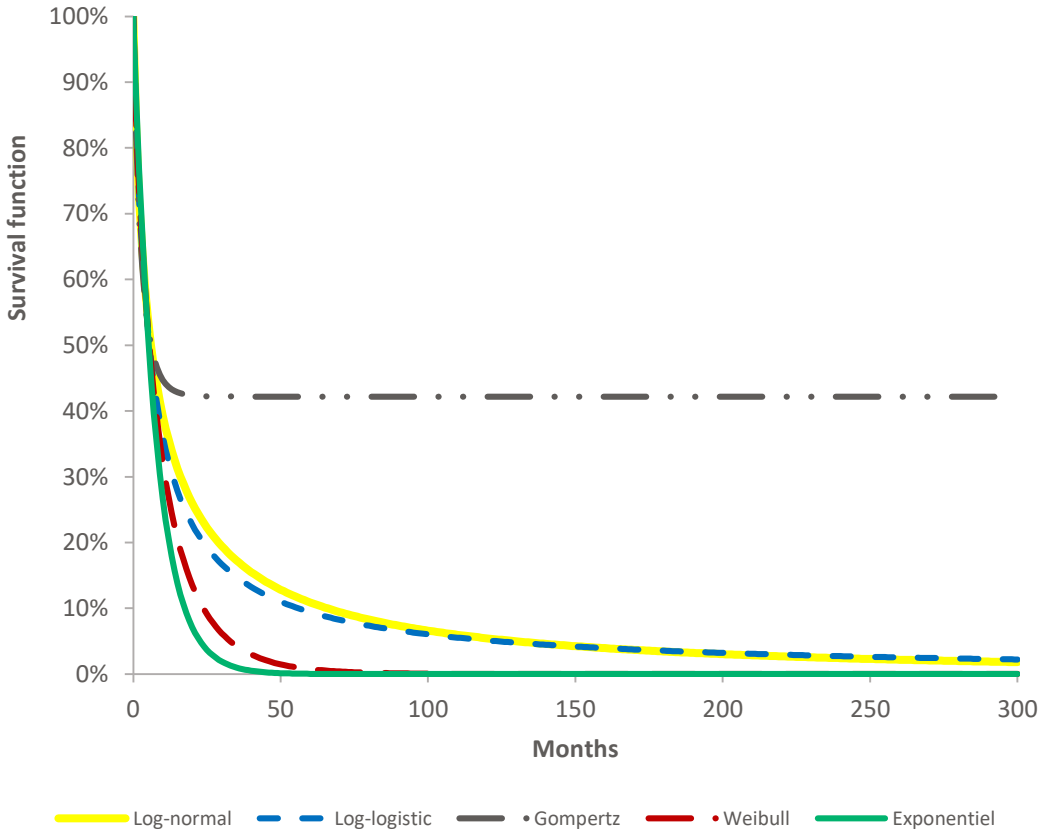
	Observations	Log likelihood	AIC	BIC
Exponentielle	299	-758,56	1519,11	1522,84
Weibull	299	-755,58	1513,16	1516,89
Gompertz	299	-749,02	1500,05	1503,78
Log-normale	**299**	**-748,68**	**1499,36**	**1503,09**
Log-logistique	299	-752,93	1507,87	1511,60



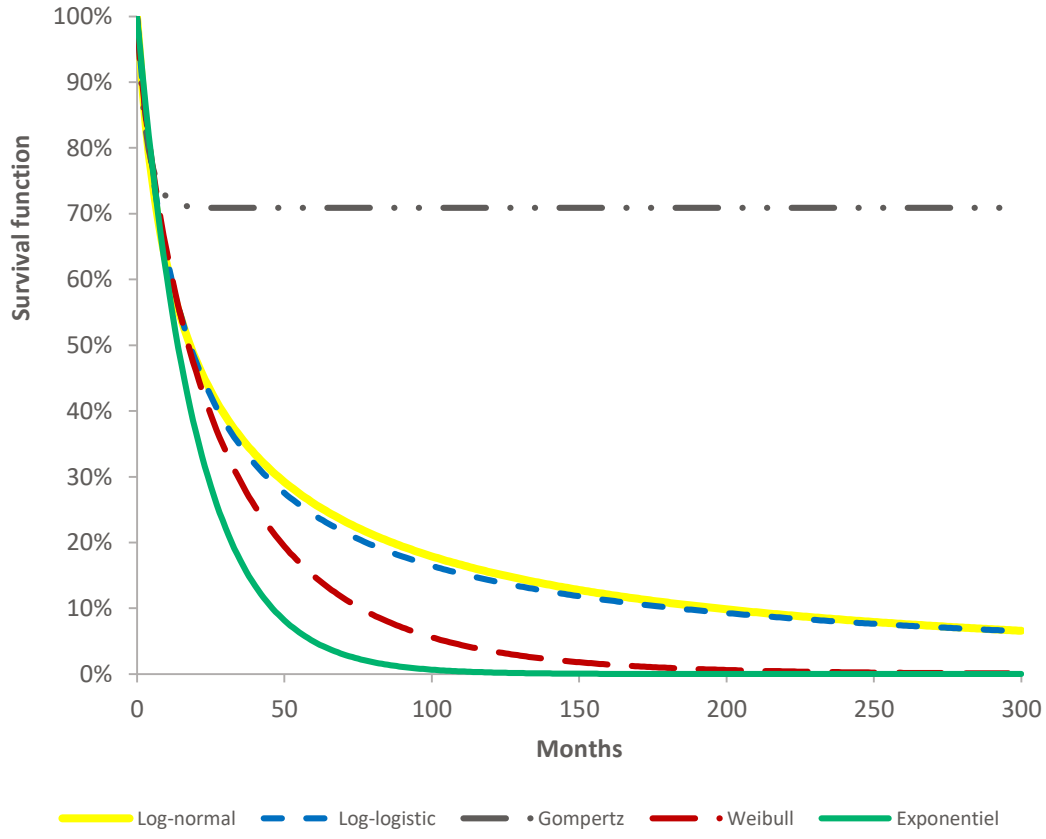
REES FRANCE

Extrapolation de la Courbe de Survie

Ajustement Lactulose



Ajustement Rifaximine



REES FRANCE

Loi Log-Normale

- Fonction de densité:

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{1}{2}\left[\frac{(\log t) - \mu}{\sigma} \right]^2 \right)$$

- Fonction de risque instantané:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \text{ pour } 0 < t < \infty$$

- Fonction de survie:

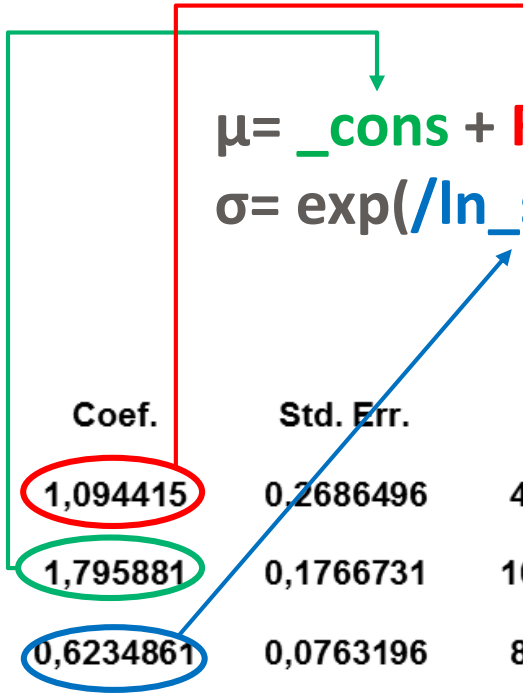
$$\boldsymbol{S(t) = 1 - \phi\left(\frac{log(t) - \mu}{\sigma}\right)}$$

μ: *paramètre d'emplacement;*
σ: *paramètre d'échelle de la distribution gaussienne associée*
ϕ *est la fonction de distribution normale centrée réduite*

REES FRANCE

Fonction LogNormal :

Tracé de la Loi en Fonction de μ et σ



$\mu = _cons + RIF = 2{,}890$

$\sigma = \exp(/ln_sig) = 1{,}865$

Lognormal

_t	Coef.	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
RIF	1,094415	0,2686496	4,07	0	0,5678712	1,620958
_cons	1,795881	0,1766731	10,16	0	1,449608	2,142154
/ln_sig	0,6234861	0,0763196	8,17	0	0,4739023	0,7730698
sigma						

Matrice de variance-covariance

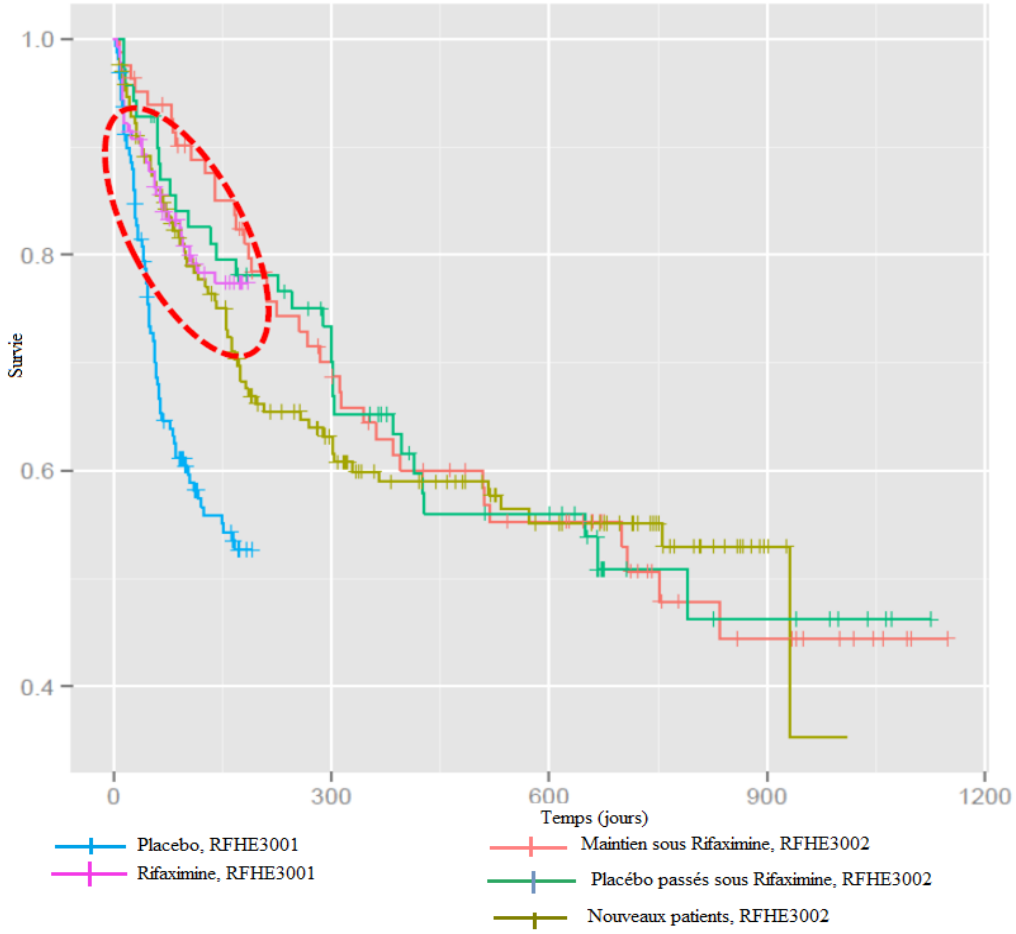
	RIF	_cons	ln_sig
RIF	0,08199751		
_cons	-0,02469833	0,03871833	
ln_sig	0,00544428	0,00729173	0,00662393

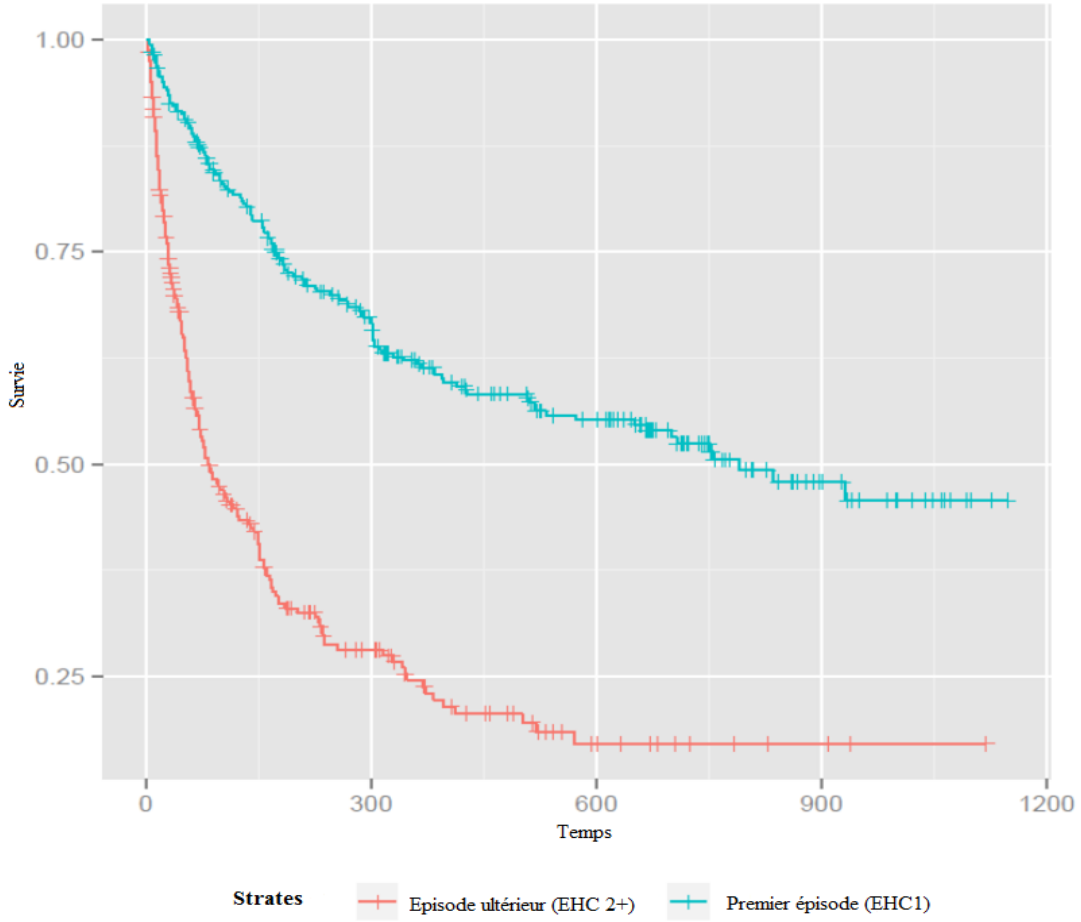
Mois (t)	S(t) Log-Normale
0	100%
1	93,94%
2	88,06%
3	83,16%
4	79,00%
5	75,38%
6	72,20%
.	.
.	.
60	25,93%
.	.
.	.
120	15,46%

$$S(t) = 1 - \phi\left(\frac{log(t) - \mu}{\sigma}\right)$$

REES FRANCE

Prévision d'évolution de EHM2 vers un EHC2

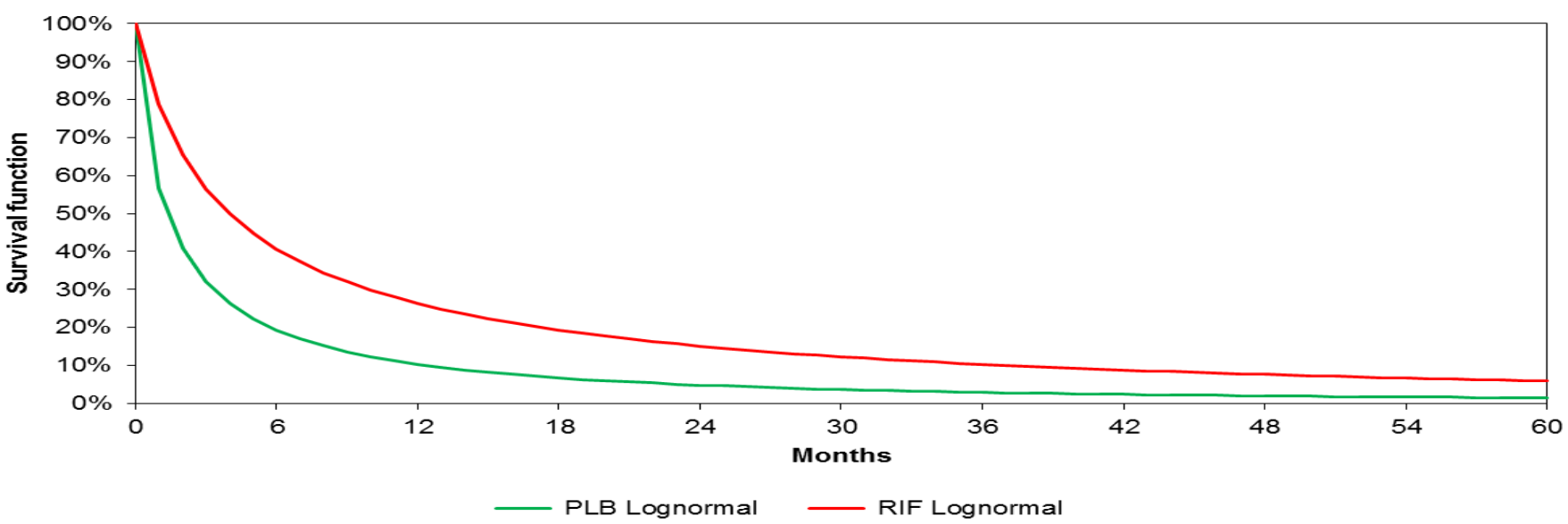




REES FRANCE

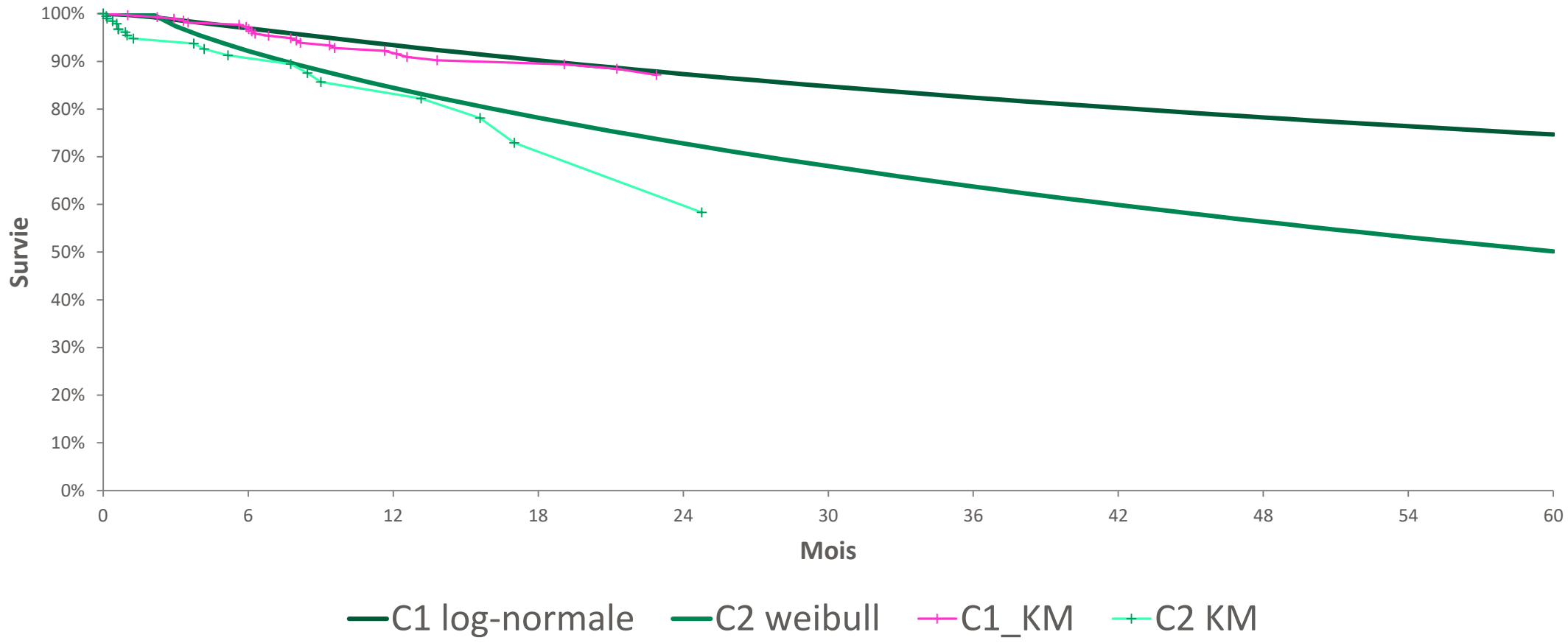
Ajustements paramétriques de survie jusqu'à l'épisode EHC ultérieur (RFHE3002)

	Observations	Log likelihood	AIC	BIC
Exponentielle	102	-388,57	777,14	777,14
Weibull	102	-381,78	763,57	763,57
Gompertz	102	-377,56	755,11	755,11
Log-normale	**102**	**-377,20**	**754,40**	**754,40**
Log-logistique	102	-377,80	755,60	755,60



REES FRANCE

Mortalité EHM1 et EHM2



REES FRANCE

Mortalité EHC1 et EHC2

- Aucun épisode EHC n'est supposé durer plus de 30 jours (= un cycle du modèle)
- La probabilité de décès a été calculée à partir des taux de mortalité observés après le premier épisode EHC observé.
- Probabilité = **(15** : nombre de sujets qui sont décédés dans les 30 jours suivant l'entrée dans l'EHC1 dans l'étude RFHE3002) **/ (135** : nombre total de cas EHC1) = **11,1%**
- **La probabilité de décès dans EHC2 et postérieur = (15** : nombre de sujets décédés dans les 30 jours suivant l'entrée dans EHC2++ dans l'étude RFHE3002) **/** (**194** : nombre total d'épisodes EHC2++) **= 7,7%**

REES FRANCE

Prévision d'Évolution Vers un Décès

- Le modèle coût-efficacité a été calé en fonction de la mortalité toutes causes sur la base de la table de mortalité française de 2012 (Insee, 2013).
- L'âge initial de la cohorte considérée dans les analyses a été de 62 ans.
- Le risque de mortalité a été standardisé en fonction du sexe ratio pour tenir compte du ratio homme-femme observé dans les études.
- Celui de l'étude RFHE3001 a été retenu pour cet ajustement du fait de la nature randomisée de celle-ci (69,1% d'hommes contre 39,1% de femmes de la population ITT).

Probabilités de Transition :

Trace de la Loi LogNormale

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{log(t)-\mu}{\sigma}\right)$$

$$t_p(t_u) = 1 - S(t)/S(t-u)$$

Cycle de Markov de durée **u=1** (pas de la simulation)

Mois (t)	LogNormal S(t)	LogNormal S(t-1)	Probabilité de transition LogNormal $t_p(t_1)$=1-S(t)/S(t-1)
0	100%		
1	93,94%	100%	1- 0,9394/1 = 0,06
2	88,06%	93,94%	6,26%
3	83,16%	88,06%	5,56%
4	79,00%	83,16%	5,01%
5	75,38%	79,00%	4,57%
6	72,20%	75,38%	4,22%
.	.	72,20%	.
.	.	.	.
60	25,93%	26,22%	1,12%
.	.	25,93%	.
.	.	.	.
120	15,46%	15,56%	0,69%
.	.	15,46%	.

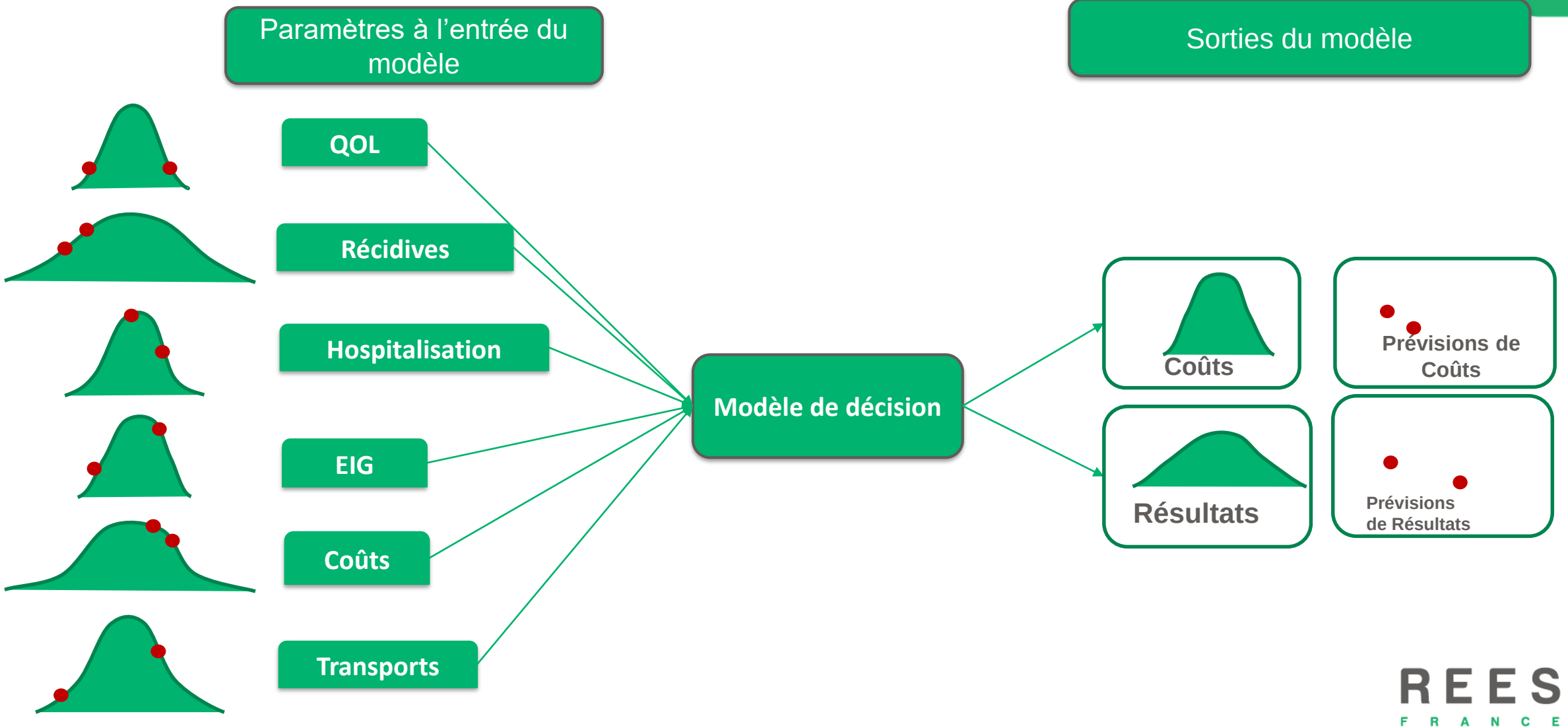
REES FRANCE

Valorisation des États de Santé et Valorisation des Coûts

- Pour chacun des quatre états de santé du modèle (EHM1, EHC1, EHM2 et EHC2), des scores d'utilités ont été attribués.
- Les coefficients d'utilité des rémissions (EHM) ont été estimés à partir d'une analyse post-hoc de l'essai RFHE3001 à l'aide d'un questionnaire spécifique **Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ**
- Puis un **mapping vers l'EQ-5D** à l'aide d'un modèle de régression généralisé (General Estimating Equations) à mesures répétées a été réalisé.
- Les coefficients d'utilité ont fait l'objet d'une actualisation de 4% (recommandation de la HAS).
- Les prix ont été relevés dans la base du médicament et les informations tarifaires de l'Assurance Maladie.
- La fréquence des hospitalisations associées aux EHC chez les patients sous rifaximine-α a été extraite de l'étude de Toulouse.
- Cette étude de cohorte française a permis d'établir qu'un patient en phase minimale bénéficie d'un suivi régulier tous les trois mois à l'hôpital, impliquant un coût mensuel moyen par patient sous lactulose et par patient sous rifaximine-α.
- Les coûts ont fait l'objet d'une actualisation de 4% (recommandation de la HAS).

REES FRANCE

Représentation des Incertitudes Paramétriques



REES FRANCE

Formes Recommandées

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

Approche en Termes de Bénéfice Net

$$\boldsymbol{BMN = \lambda * E - C}$$

$\boldsymbol{\lambda}$ l'effort financier que la société accepte de déployer en faveur de l'innovation

$\lambda * E$ traduit l'efficacité clinique en valeur monétaire

$\boldsymbol{C}$ mesure le coût de la mise en œuvre de l'innovation

BMN = la contrevaleur monétaire de l'efficacité clinique (E) de l'innovation, valorisée sur la base d'un niveau donné de l'effort financier socialement acceptable (λ)

$$\boldsymbol{BSN = E - C/\lambda}$$

BSN = gains en santé que rapporte l'innovation à la population (E) moins les pertes de santé qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires

REES FRANCE

Approche en Termes de Bénéfice de Santé Différentiel net

La valeur de la santé gagnée excède-t-elle, celle de la santé perdue?

- **Bénéfice Sanitaire Différentiel Net [BSDN]** est égal aux gains de santé qu'entraine 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.

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

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

- **Bénéfice Monétaire Différentiel Net [BMDN]** est égal au surcroit 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)

$$\boldsymbol{BMDN} = \lambda * \Delta E - \Delta C$$

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

REES FRANCE

3

RÉSULTATS

RDCR (Ratio Différentiel Coût-résultat)

- Simulation numérique assure que l'estimation du rapport coût-efficacité différentiel (RDCR) ou *ICER* est non-biaisé si le modèle est non linéaire.
- Permet aussi de caractériser l'incertitude du modèle et ainsi la quantifier dans les sorties de modèles.

$$ICER = \frac{\overline{C_2} - \overline{C_1}}{\overline{E_2} - \overline{E_1}} = \frac{\overline{\Delta C}}{\overline{\Delta E}}$$

$\overline{\mathbf{C_2}}$	le coût moyen de l'intervention d'intérêt.
$\overline{\mathbf{E_2}}$	l'efficacité moyenne de l'intervention d'intérêt.
$\overline{\mathbf{C_1}}$	le coût moyen du comparateur.
$\overline{\mathbf{E_1}}$	l'efficacité moyenne du comparateur.

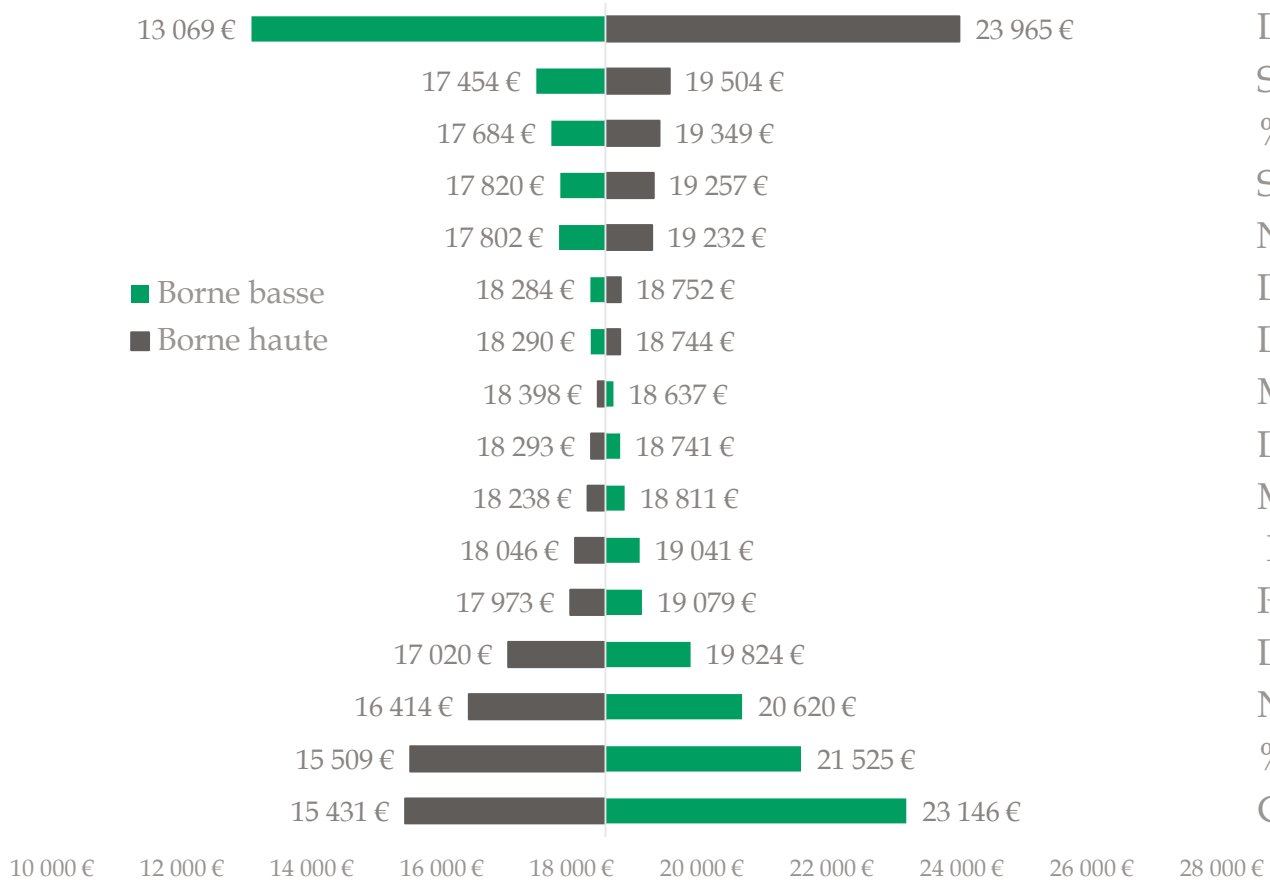
REES FRANCE

RDCR (Rapport Différentiel Coût Résultat)

	Lactulose		Rifaximine		ΔQALYs	ΔCoûts	RDCR
Temps	QALYs	Coûts	QALYs	Coûts			
6 mois	0,322	2 259 €	0,336	2 510 €	0,014	252 €	**18 247 €**
12 mois	0,561	3 637 €	0,603	4 419 €	0,042	782 €	**18 766 €**
18 mois	0,775	4 670 €	0,850	6 114 €	0,075	1 444 €	**19 184 €**
2 ans	0,967	5 503 €	1,078	7 639 €	0,111	2 136 €	**19 187 €**
5 ans	1,778	8 555 €	2,094	14 411 €	0,316	5 856 €	**18 517 €**
10 ans	2,478	10 796 €	3,040	20 602 €	0,563	9 806 €	**17 430 €**

REES FRANCE

Analyse Déterministe : Diagramme Tornado



Dose journalière de rifaximine
Sigma Paramètre de régression transition EHM2-EHC2
%hospitalisations- rifaximine (±20%)
Sigma Paramètre de régression transition EHM1-EHC1
Nombre d'épisodes EHC (rifaximine)(±20%)
Distribution Mortalité EHC1 (parametre sigma)
Dose journalière de lactulose-bras rifaximine
Mortalité EHC1 (30 jours)
Dose journalière de lactulose-bras lactulose
Mortalité EHC2 (30 jours)
Paramètres de régression transition EHM1-EHC1 (Rifaximine)
Paramètres de régression transition EHM2-EHC2 (Lactulose)
Distribution Mortalité EHC2 (parametre sigma)
Nombre d'episode EHC (lactulose)(±20%)
%hospitalisations-lactulose (±20%)
Coefficient conversion CLDQ_EQ-5D (±20%)

REES FRANCE

Paramètres des Lois de Distribution Utilisées dans l'Analyse Probabiliste

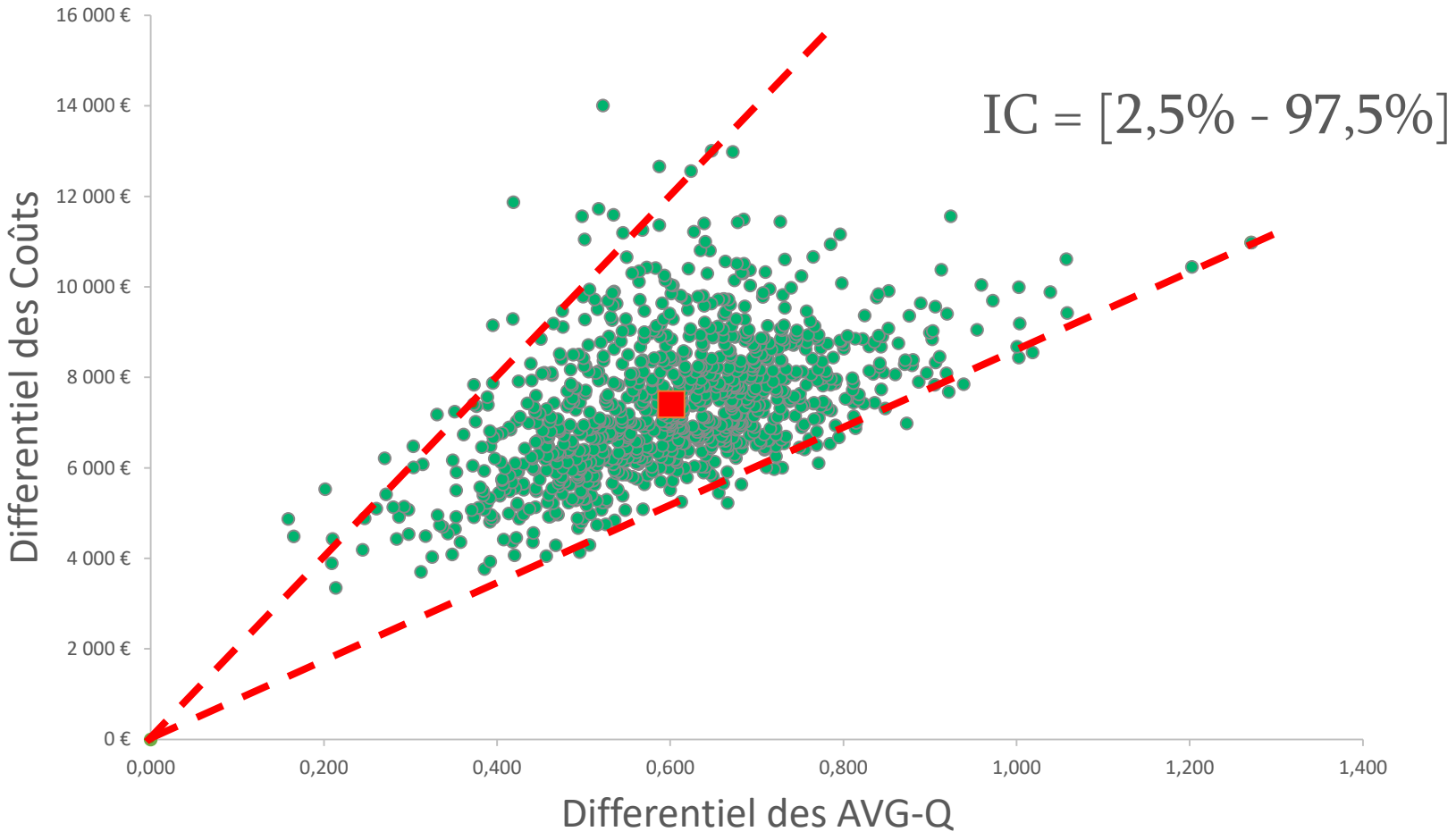
Variable	Distribution	Écart-type	Paramètres
Dose journalière de lactulose-bras lactulose	Normale	2,657	
Dose journalière de lactulose-bras rifaximine-α	Normale	1,083	
Fréquence de visites en ville	Normale	0,148	
Nombre d'épisodes en 6 mois-bras lactulose	Normale	0,26	
Nombre d'épisodes en 6 mois-bras rifaximine-α	Normale	0,15	
Facteur de conversion CLQD-EQ-5D	Normale	0,006	
Paramètres de régression transition EHM1-EHC1 (Log-normale)		Décomposition de Cholesky	
Paramètres de régression transition EHM2-EHC2 (Log-normale)		Décomposition de Cholesky	
Paramètres de régression mortalité EHM1 (Log-normale)		Décomposition de Cholesky	
Paramètres de régression mortalité EHM2 (Weibull)		Décomposition de Cholesky	

REES FRANCE

Paramètres des Lois de Distribution Utilisées dans l'Analyse Probabiliste

	Distribution	Écart-type	N	Alpha	Beta
Utilité SG pour score de Conn= 0	Beta	0,020	199	182	17
Utilité SG pour score de Conn= 1	Beta	0,026	199	167	32
Utilité SG pour score de Conn= 2	Beta	0,033	199	136	63
Utilité SG pour score de Conn =3	Beta	0,035	199	97	102
Utilité SG pour score de Conn= 4	Beta	0,029	199	43	156
% patients avec score de Conn =0 (baseline)	Beta	2,7%	298	199,3	98,7
% patients avec score de Conn =1	Beta	3,7%	99	15,8	83,2
% patients avec score de Conn =2	Beta	5,0%	99	51,5	47,5
% patients avec score de Conn =3	Beta	4,1%	99	21,8	77,2
% patients avec score de Conn =4	Beta	1,7%	99	3,0	96,0
Mortalité EHC1 (30 jours)	Beta	0,027	135	15	120
Mortalité EHC 2 (30 jours)	Beta	0,019	194	15	179
Taux d'hospitalisation en EHC-bras lactulose	Beta	0,022	62	60	2
Taux d'hospitalisation en EHC-bras rifaximine-α	Beta	0,061	62	39	23

Plan des Différences de Coût et d'Efficacité: 1000 Itérations



REES FRANCE

Simulations Numériques

- 1000 expérimentations - Stockage des résultats dans une base de données numérique
  Calcul des Moyennes et des différences de moyennes

N° tirage	Treatment A		Innovation		Diff		RDCR
	QALYs	Coût	QALYs	Coût	Δ QALYs	ΔCoût	
1	1,27	6 925,44	1,94	13 929,52	0,67	7 004,07	10 445 €
2	2,49	11 161,39	3,15	20 884,48	0,66	9 723,09	14 833 €
3	2,89	9 992,23	3,41	23 998,71	0,52	14 006,48	26 812 €
4	0,81	4 730,33	1,56	11 180,91	0,75	6 450,58	8 608 €
5	1,65	6 773,71	2,24	15 138,95	0,59	8 365,24	14 134 €
6	2,16	8 605,70	2,82	18 339,09	0,66	9 733,39	14 704 €
7	1,26	6 502,00	1,85	13 954,19	0,59	7 452,19	12 643 €
8	1,14	4 441,84	1,72	11 717,84	0,58	7 276,00	12 577 €
9	1,29	5 931,33	2,05	15 173,46	0,76	9 242,13	12 134 €
…	…	…	…	…	…	…	…

RDCR = **13 507** €/Qalys **(IC 95% : [8 887€ - 21 733€])**

REES FRANCE

Calcul de BMN pour une Valeur de λ=24 000€

	Traitement 1		Traitement 2		BMN		Probabilité que l'innovation soit efficiente		
Simulation	**QALY**	**Coût**	**QALY**	**Coût**	**Txt 1**	**Txt2**	$\mathbf{Max\ (BMN_{Txt1})^*}$	$\mathbf{Max(BMN_{Txt2})^*}$	**Traitement optimal**
1	1,28	9 223	0,94	4 001	21 538	18 537	1	0	Txt 1
2	1,36	9 275	0,81	4 303	23 399	15 248	1	0	Txt 1
3	1,53	10 744	1,14	5 365	25 997	22 090	1	0	Txt 1
4	1,51	11 220	1,11	6 242	24 992	20 477	1	0	Txt 1
5	1,34	10 209	0,87	4 716	21 868	16 115	1	0	Txt 1
…	…	…	…	…	…	…	…	…	…
81	2,28	15 373	2,01	8 140	39 459	40 143	0	1	Txt 2
…	…	…	…	…	…	…	…	…	…
1000	1,20	8 576	0,97	4 233	20 308	19 110	1	0	Txt 1
Moyenne	**1,55**	**10 881**	**1,15**	**5 710**	**26 238**	**21 820**	$P(\overline{BMN_1}) = \mathbf{0,985}$	$P(\overline{BMN_2}) = \mathbf{0,015}$	**Txt 1**

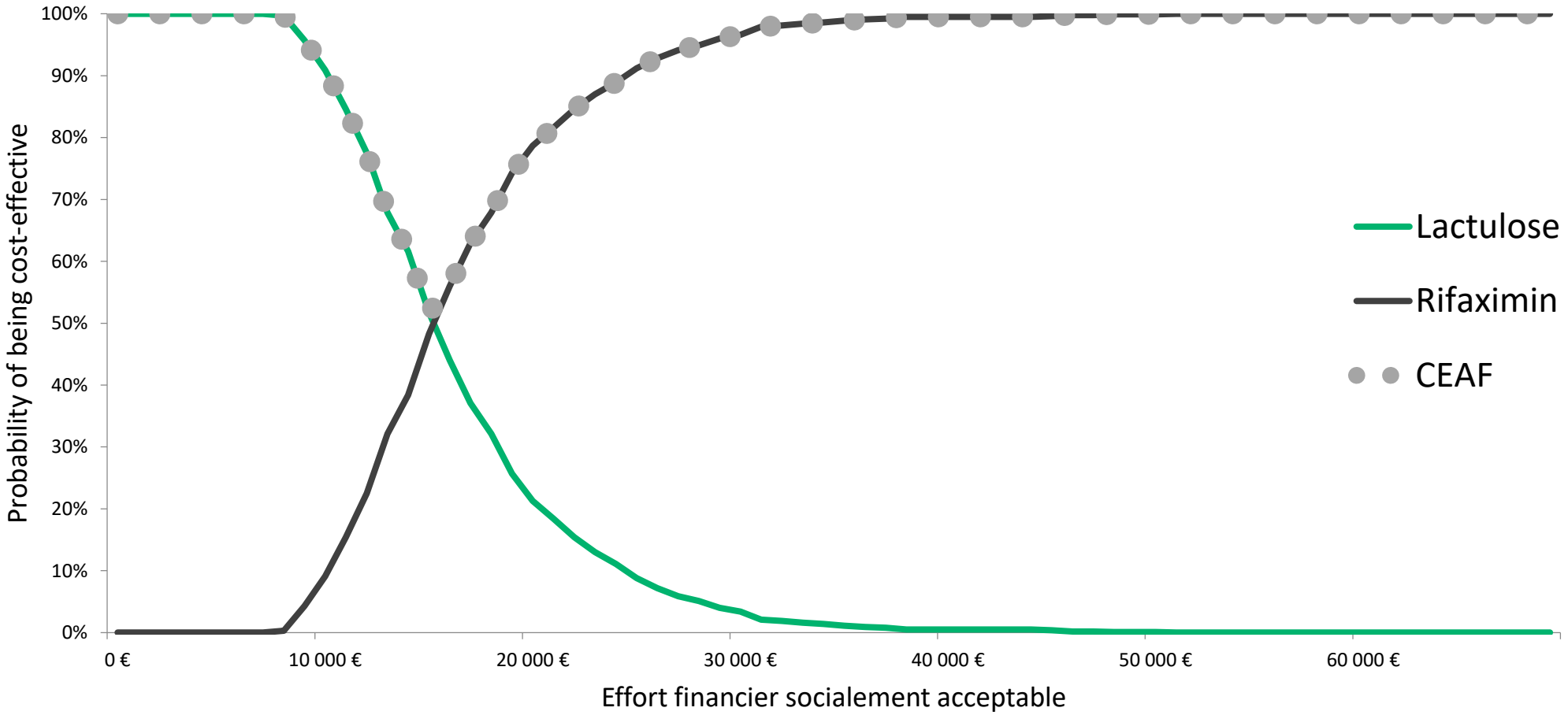
REES FRANCE

Calcul du BMDN pour une Valeur de λ=24 000€

Simulation	BMN		Probabilité que la différence entre le # de cas gagnants soit > 0		Probabilité qu'un des deux traitements soit supérieur à l'autre		Traitement optimal
	Txt 1	Txt2	BMDN	$BMDM > 0$	$Max\ (BMN_{Txt1})^*$	$Max(BMN_{Txt2})^*$	
1	21 538	18 537	3 001 €	1	1	0	Txt 1
2	23 399	15 248	8 152 €	1	1	0	Txt 1
3	25 997	22 090	3 907 €	1	1	0	Txt 1
4	24 992	20 477	4 515 €	1	1	0	Txt 1
5	21 868	16 115	5 754 €	1	1	0	Txt 1
…	…	…	…	…	…	…	…
81	39 459	40 143	-684 €	0	0	1	Txt 2
…	…	…	…	…	…	…	…
1000	20 308	19 110	1 199 €	1	1	0	Txt 1
Moyenne	**26 238**	**21 820**	**4 417**	**P = 0,985**	**$P(\overline{BMN}_1) = 0{,}985$**	**$P(\overline{BMN}_2) = 0{,}015$**	**Txt 1**

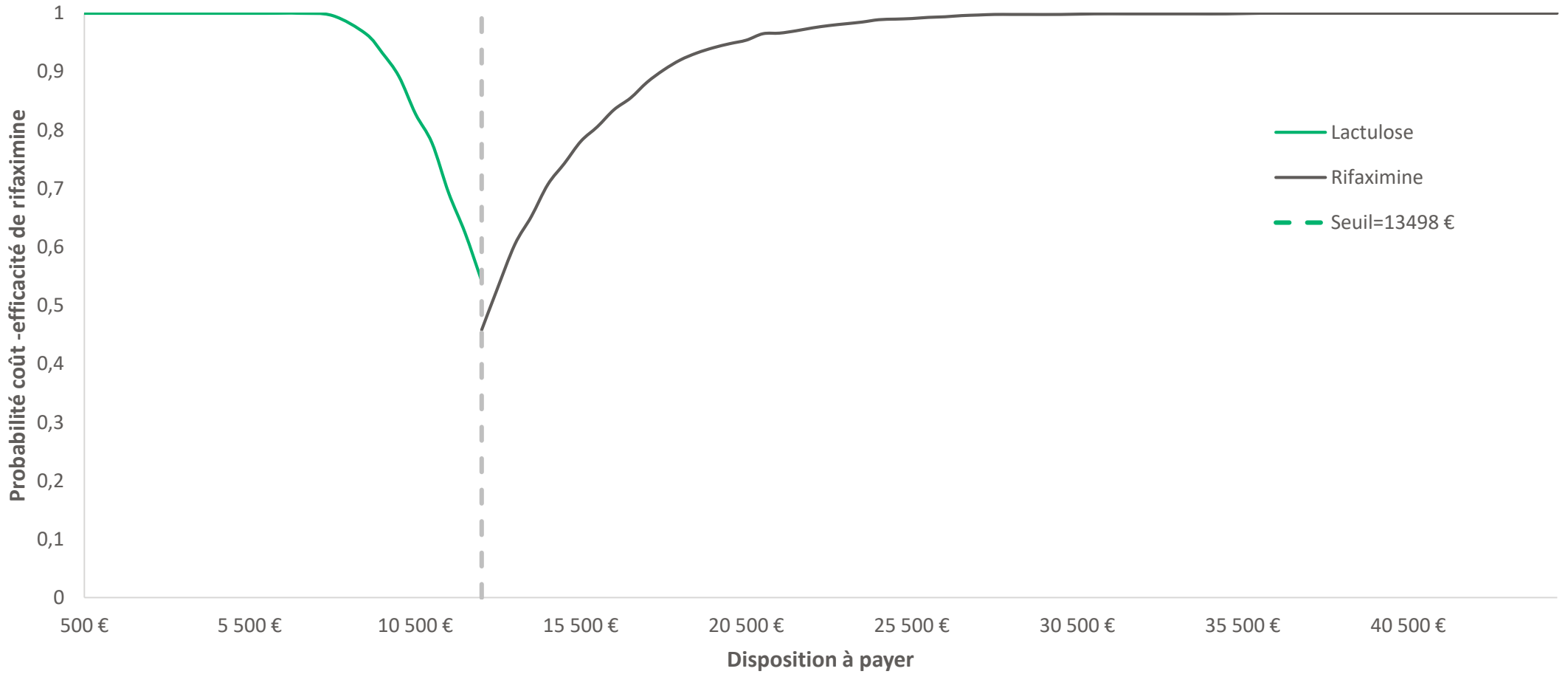
REES FRANCE

Courbes d'Acceptabilité des Ratios Coût Résultat:CAC_{CR}



REES FRANCE

Frontière des Meilleurs Traitements Financièrement Acceptables



REES FRANCE

Conclusion

- Il est essentiel que l'analyse de survie soit menée de façon systématique dans l'évaluation des technologies de la santé.
- Justification devrait être basée sur l'ajustement de modèles alternatifs aux données observées et la plausibilité clinique de la partie extrapolée de la courbe.
- Actuellement, l'analyse de survie n’est pas menée de manière systématique dans l'ETS, ce qui signifie que les méthodes inappropriées peuvent avoir été utilisées.
- Utilisation du guide proposé ici permettra aux décideurs d'être plus confiant dans les analyses économiques qui leur sont présentées.

Bibliographie

Briggs, A.H., 2004. Statistical approaches to handling uncertainty in health economic evaluation. Eur J Gastroenterol Hepatol 16, 551–561.

Briggs, A., Sculpher, M., Claxton, K., 2006. Decision Modelling for Health Economic Evaluation, 1 edition. ed. OUP Oxford.

Davies, C., Briggs, A., Lorgelly, P., Garellick, G., Malchau, H., 2013. The “Hazards” of Extrapolating Survival Curves. Med Decis Making 33, 369–380.

Demiris, N., Lunn, D., Sharples, L.D., 2015. Survival extrapolation using the poly-Weibull model. Stat Methods Med Res 24, 287–301.

Grieve, R., Hawkins, N., Pennington, M., 2013. Extrapolation of survival data in cost-effectiveness analyses: improving the current state of play. Med Decis Making 33, 740–742.

Guyot, P., Ades, A.E., Ouwens, M.J., Welton, N.J., 2012. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC medical research methodology 12, 9.

Latimer, N.R., 2013. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. Med Decis Making 33, 743–754.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Questions?

- **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

Réseau d'Evaluation en
Economie de la Santé

REES
FRANCE

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 ou la diversité des réactions individuelles au traitement s'explique par un faisceau de caractéristiques communes non aléatoires et observables.

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.

Analyse de Sensibilité Probabiliste

- A chaque variable aléatoire utilisée, on associe non pas une **probabilité moyenne** mais une **distribution de valeurs possibles** associées à leur probabilité de survenue

- Pour une famille arrêtée de loi de probabilité, on « **cale » la valeur de ses paramètres théoriques** qui simule le mieux la réalité observée

- Après **avoir spécifier la loi de distribution** de chaque variable, on **tire au sort la réalisation** de chacune d'entre elles et l'incertitude **se propage** dans tout le modèle.

- Le résultat d'une **analyse probabiliste des risques** est une distribution de probabilité. Sur un grand nombre de tirages, la moyenne des sorties du modèle approche leur espérance.

REES
FRANCE