

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



Pensée Profonde N°1

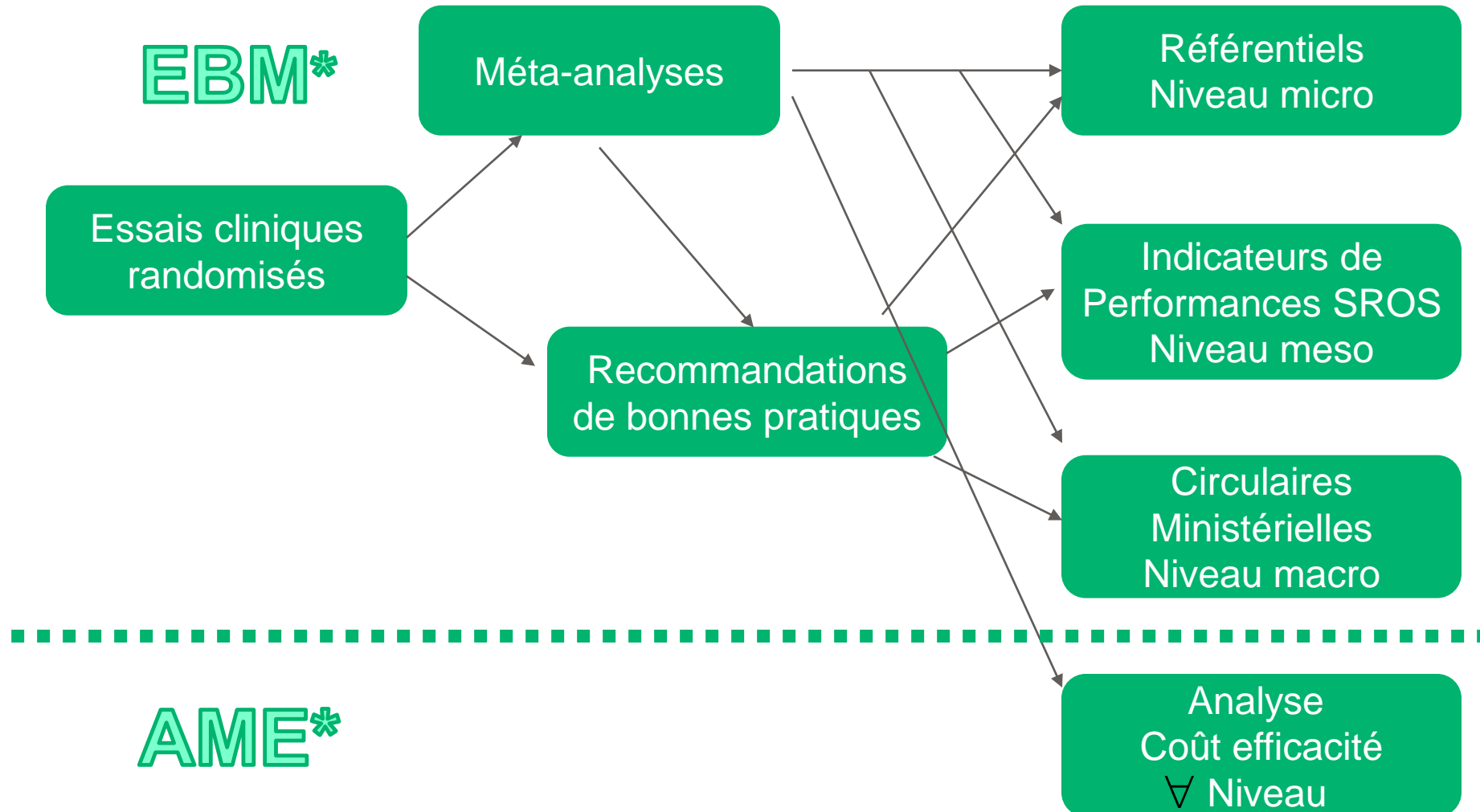


« IL EST TOUJOURS TROP TÔT POUR ÉVALUER, JUSQU'À CE QUE, SOUDAINEMENT, IL SOIT TROP TARD. »

Buxton 1987

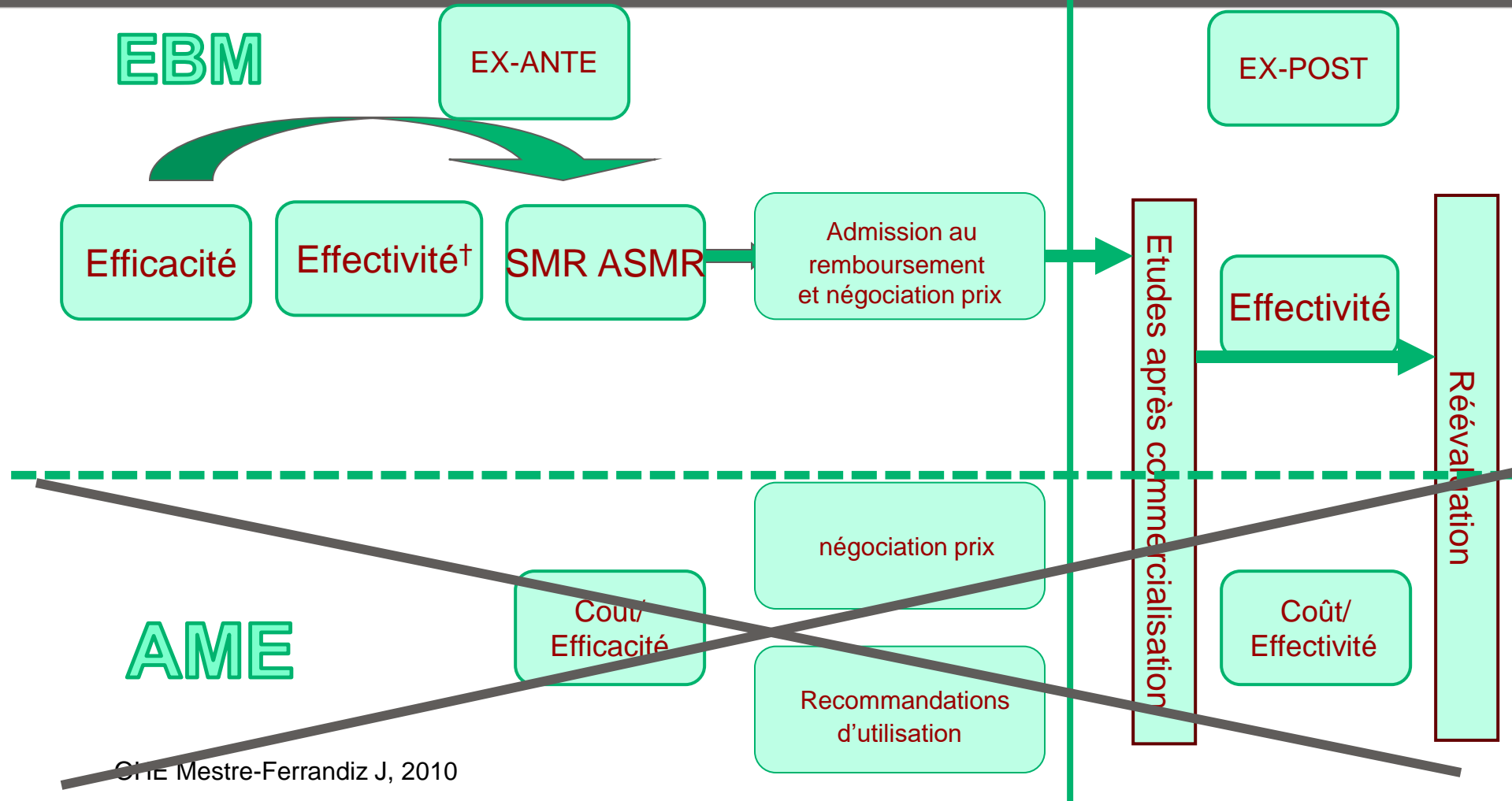
Buxton MJ. Problems in the economic appraisal of new health technology: the evaluation of heart transplants in the UK. In: Drummond MF. Economic appraisal of health technology in the European Community. Oxford Medical Publications, 1987:103-18

DE LA RECHERCHE CLINIQUE À LA POLITIQUE DE SANTÉ : EBM* VS AME*



* Médecine fondée sur les preuves * Analyse Médico-Economique

PROCÉDURES D'ACCÈS AU MARCHÉ DU MÉDICAMENT REMBOURSABLE EN FRANCE AVANT 2012



CHU Mestre-Ferrandiz J, 2010

[†]Effet attendu en situation réelle

LA FIN DE L'ERE « OBSCURANTISTE » LE DÉCRET DU 2 OCTOBRE 2012

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé

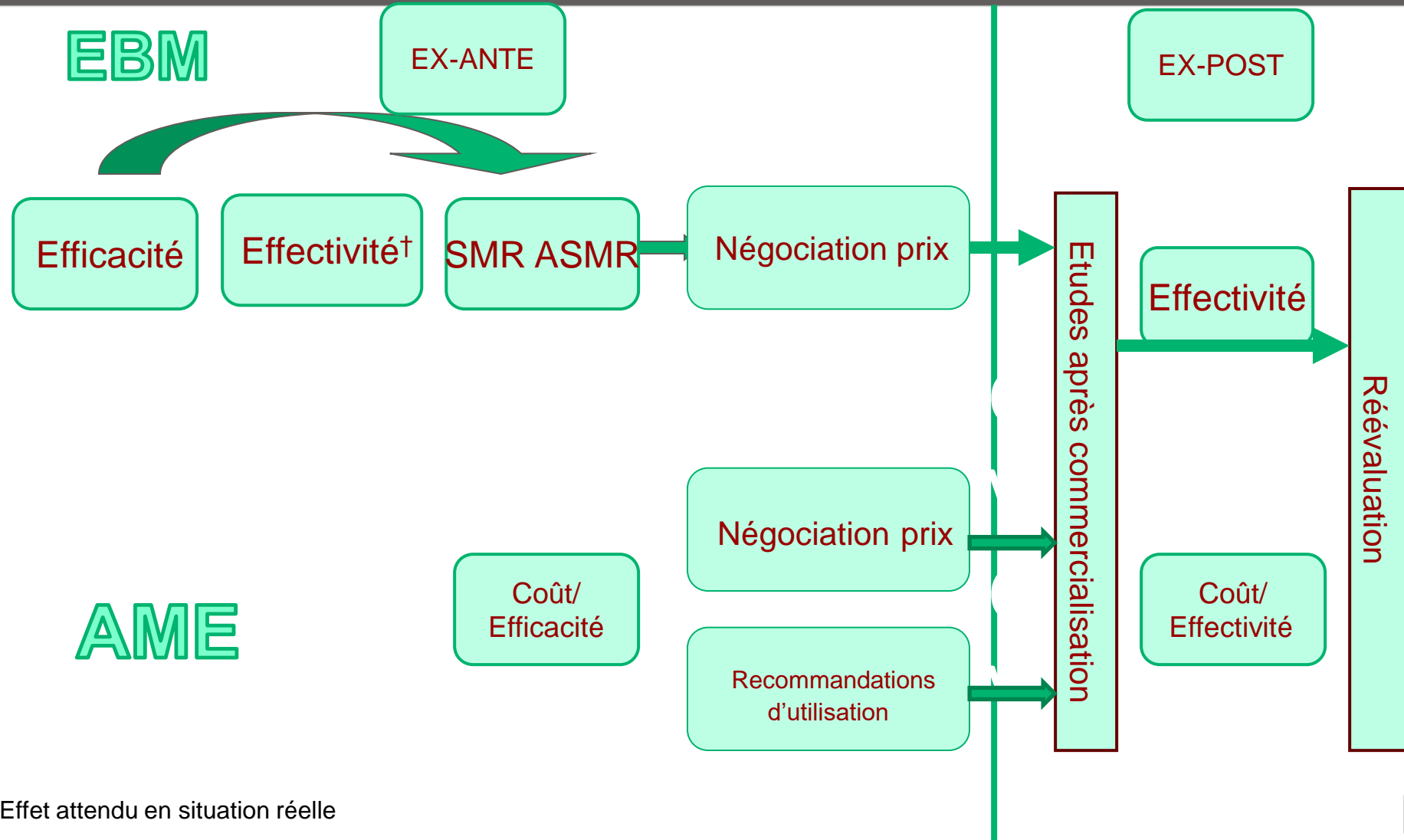
« Art. R. 161-71-1. – I. – Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 165-1 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique, une évaluation médico-économique est requise lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

« 1° La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de l'article R. 163-18 et du 3° de l'article R. 165-11, est sollicitée par l'entreprise ;

« 2° Le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.

« Dans ce cas, l'entreprise soumet à la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37, lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement, toute étude médico-économique relative au produit ou à la technologie concernée dont elle dispose et lui transmet, par voie électronique, les modèles ou données médico-économiques nécessaires à l'évaluation mentionnée au premier alinéa ainsi que les éléments prévus, selon le cas, aux articles R. 163-8, R. 163-10, R. 165-7 ou R. 165-10. L'entreprise adresse, concomitamment, une copie de ces éléments et données, par voie électronique, au comité économique des produits de santé.

PROCÉDURES D'ACCÈS AU MARCHÉ DU MÉDICAMENT REMBOURSABLE EN FRANCE APRES 2012



† Effet attendu en situation réelle

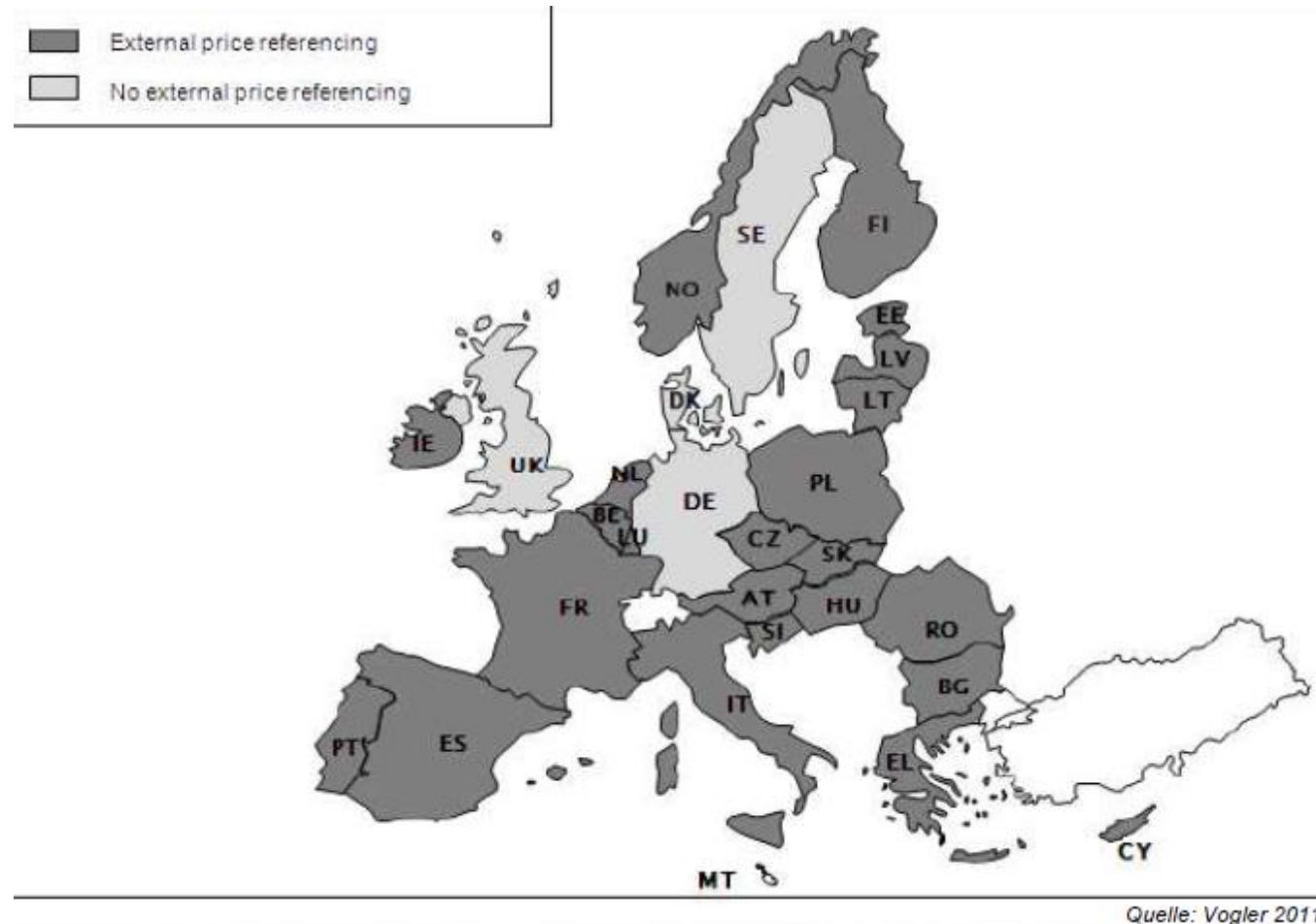
EVALUER LE MÉDICAMENT TOUT AU LONG DE SON CYCLE DE VIE

- ❖ **Evaluation « ex ante »** : Modèles de prévisions des effets du traitement sur les variables de résultats, réalisés avant l'admission au remboursement et avant la fixation du prix
- ❖ **Evaluation « ex post »**
 - Données expérimentales : *essais randomisés pragmatiques*
 - Données non expérimentales ou quasi expérimentales : avec comparateur mais sans randomisation
- ❖ **Audit encore appelé « Evaluation normative »** : visant à vérifier la réalisation des engagements pris dans le cadre du cahier des charges.

LES RÈGLES POSSIBLES DE FIXATION DES PRIX DU MÉDICAMENT

- Benchmarking international : référence aux prix payés par d'autres pays
- Utilisation à l'entrée sur le marché de références thérapeutiques internes fondée sur l'ASMR et une comparaison / aux prix des produits existants
- Contrôle indirect par le biais d'un taux de Retour Sur Investissement (RSI) à ne pas dépasser (GB jusqu'en 2014)
- Différenciation du prix en fonction de la valeur médico économique (ETS) utilisé de manière plus ou moins formelle dans la plupart des pays de l'OCDE
- Accord prix-volume, accord de partage des risques

EN EU QUATRE PAYS SEULEMENT N'ONT PAS RECOURS AU BENCHMARKING EXTERNE



CONTENU DU DOSSIER SELON LES PAYS

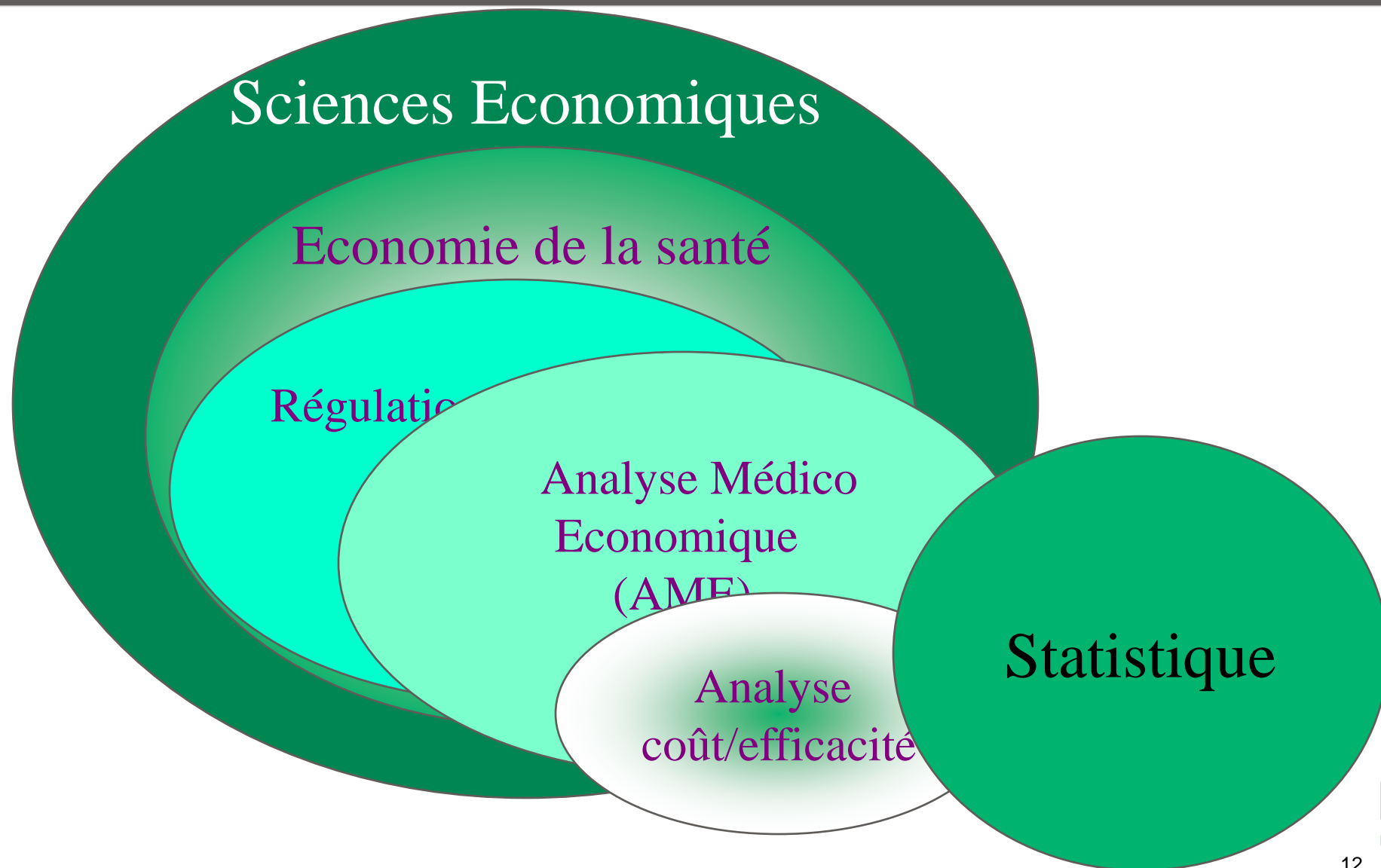
Agences	Bénéfice clinique	Evaluation économique			Risques
	Types de Preuves	Types d'étude	Indicateurs	MIB	EI
Canada (CDR/CED)	Essais Phase III	ACE (AMC, ACU)	,AVG, QALY	Non	Certains
Angleterre (NICE)	Toutes les preuves disponibles : Essais phase III, Phase II, Avis d'experts et patients	ACE (AMC, ACU)	QALY, AVG	Non	Certains
Australie (PBAC)	Essais Phase III, études ouvertes, Comparaisons indirectes	ACU, ACE, AMinC (ACC,)	QALY, AVG	Oui	Certains
France (HAS)	Essais Phase III, Etudes post AMM, études observationnelles	OUI (Depuis 2012)	QALY, AVG Depuis (2012)	OUI (Depuis 2016)	le Maximun
Suède (TLV)	Données d'essais utilisées mais rarement publiées	AMC (ACE, ACU, AC)	QALY, AVG	Non	Peu
Écosse (SMC)	Essais phase III	ACU (ACE, AMinC, DES)	QALY, AVG	Oui	Certains



Ce qu'Apporte l'Analyse Economique

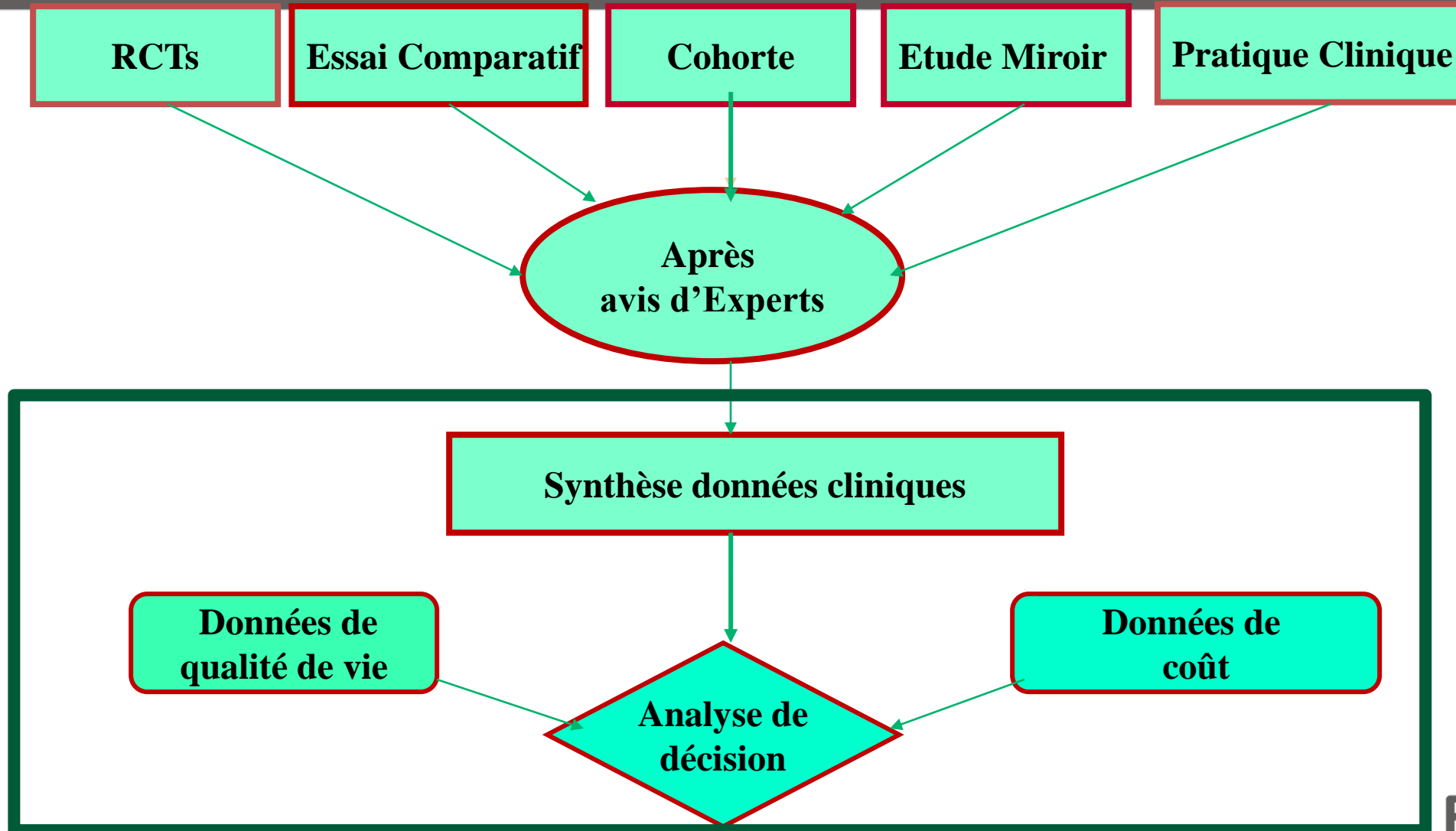


L'AME : UN LIEN ENTRE SCIENCE & PRISE DE DÉCISION



QUI INTÈGRE LE MAXIMUM DE DONNÉES POUR ECLAIRER LES CHOIX

13



UN QUESTIONNEMENT SIMPLE

- Quelle Quantité d'effet thérapeutique ?
- Quels besoins de financement?
- Quel est l'effort socialement acceptable?

EST-CE QUE « ÇA » VAUT LE COÛT?

*Le Ratio Coût-Efficacité différentiel :
Le Critère de Jugement des Économistes*

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\Delta C_t \pm \Delta C_{ct} \pm \Delta C_{cm}}{\Delta E}$$

C : Coût médical total par patient traité

E : Efficacité totale

C_t : Coût du traitement

C_{ct} : Coût des complications liées au traitement

C_{cm} : Coût des complications liées à la maladie

EFFICIENCE, DE QUOI PARLE-T-ON?

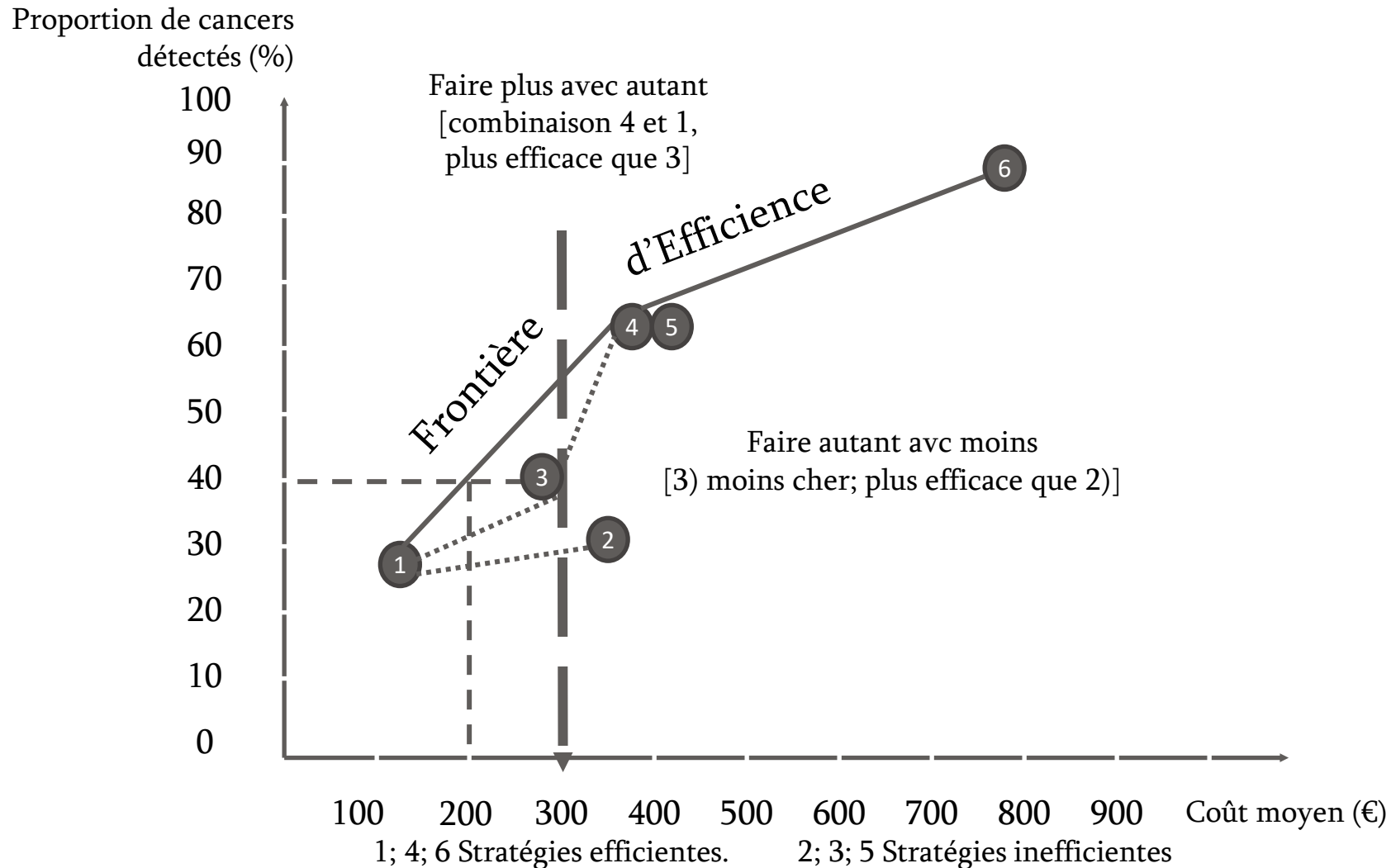


R. *Du rapport entre les moyens mobilisés et les résultats obtenus*

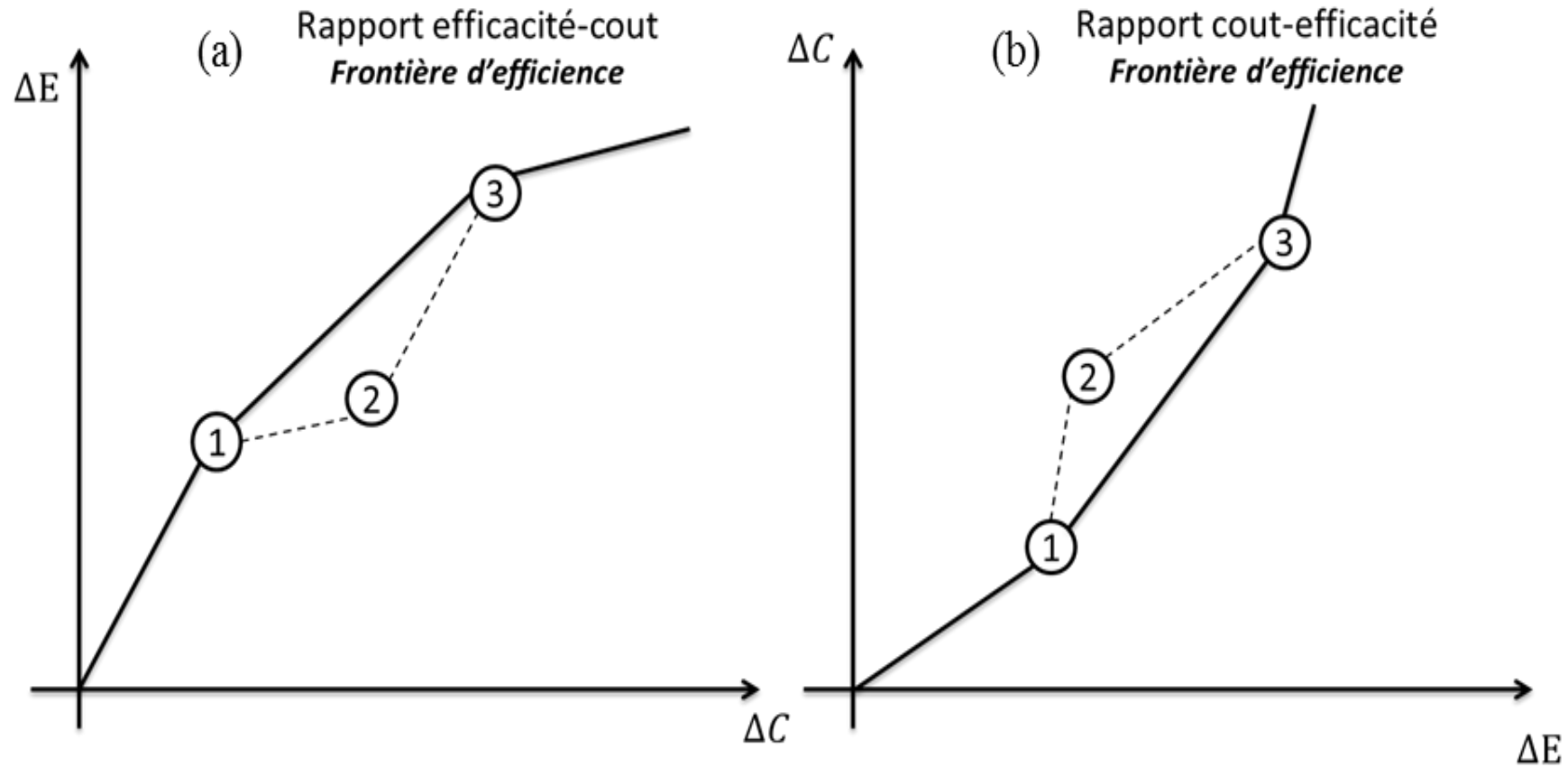
- **Effizienz technique** : réalisation sans gaspillage, un objectif : à chaque combinaison d'intrants est associé l'extrant le plus élevé
- **Effizienz productive** : Faire plus avec autant d'argent, faire autant avec moins (Définition en valeur et non plus en volume)
- **Effizienz allocative** : Que faut il produire pour contribuer au mieux à l'amélioration de l'état de santé de la population?

« GAGNER EN EFFICIENCE CE N'EST PAS PERDRE SON ÂME »

Roselyne Bachelot-Narquin CNOM 22 octobre 2008



FRONTIÈRES D'EFFICIENCE



EN AVOIR OU NON POUR SON ARGENT : OÙ EST A?

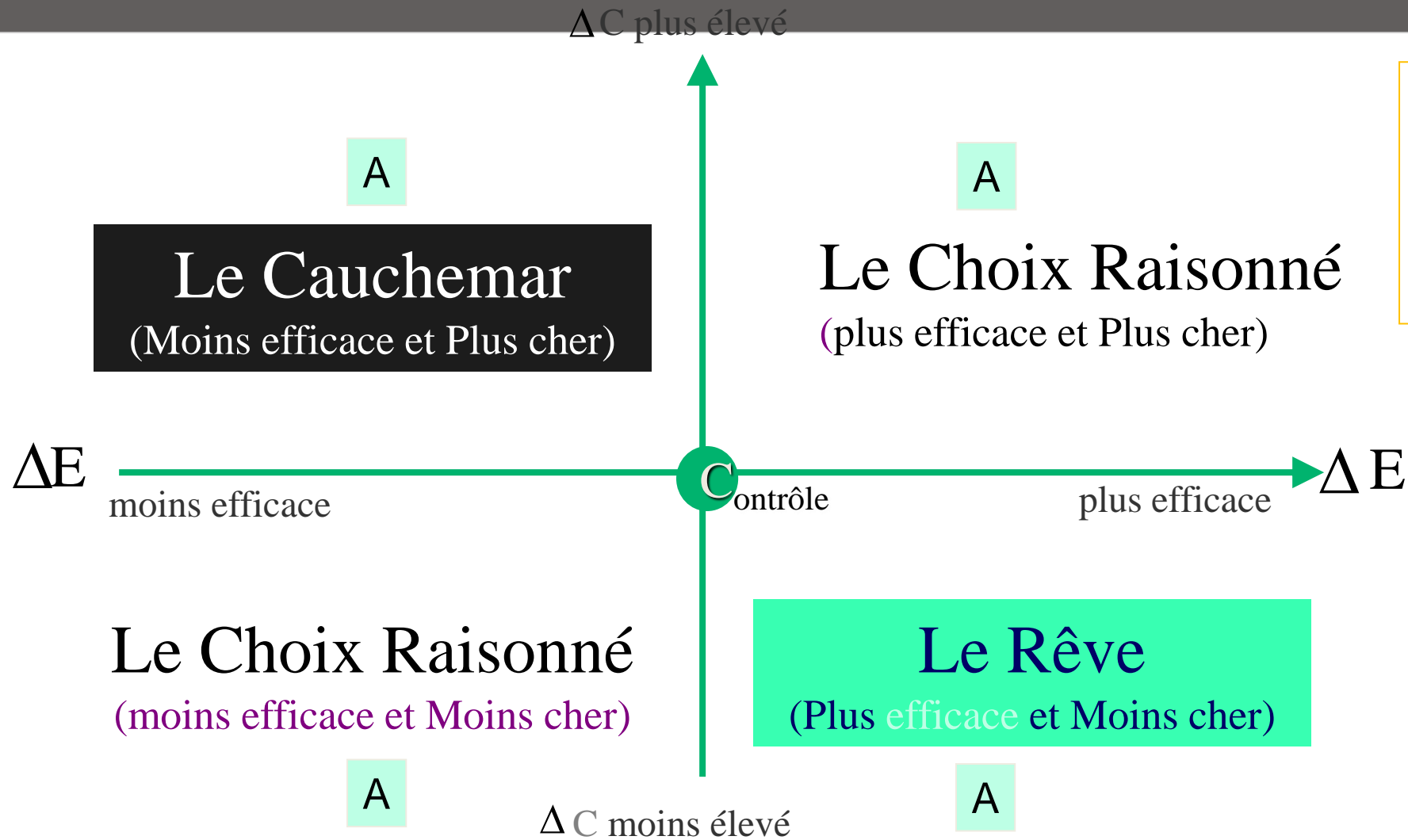


TABLEAU DE PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Horizon temporel = 10 ans

Classement	Traitement	Coût	ΔC	AVAQ (R)	ΔR	RDCR
1	lactulose	5690 €		0,926		0
2	rifaximine + lactulose	8 281 €	2 591€	1,090	0,164	15 817 €

Horizon temporel = 5 ans

Classement	Traitement	Coût	ΔC	AVAQ	ΔR	RDCR
1	lactulose	9 186 €		1,743		0
2	rifaximine + lactulose	16 432 €	7 245€	2,202	0,459	15 781 €

Horizon temporel = 10 ans

Classement	Traitement	Coût	ΔC	AVAQ	ΔR	RDCER
1	lactulose	12 181€		2,462		0
2	rifaximine + lactulose	25 164 €	12 983 €	3,272	0,810	16 030 €

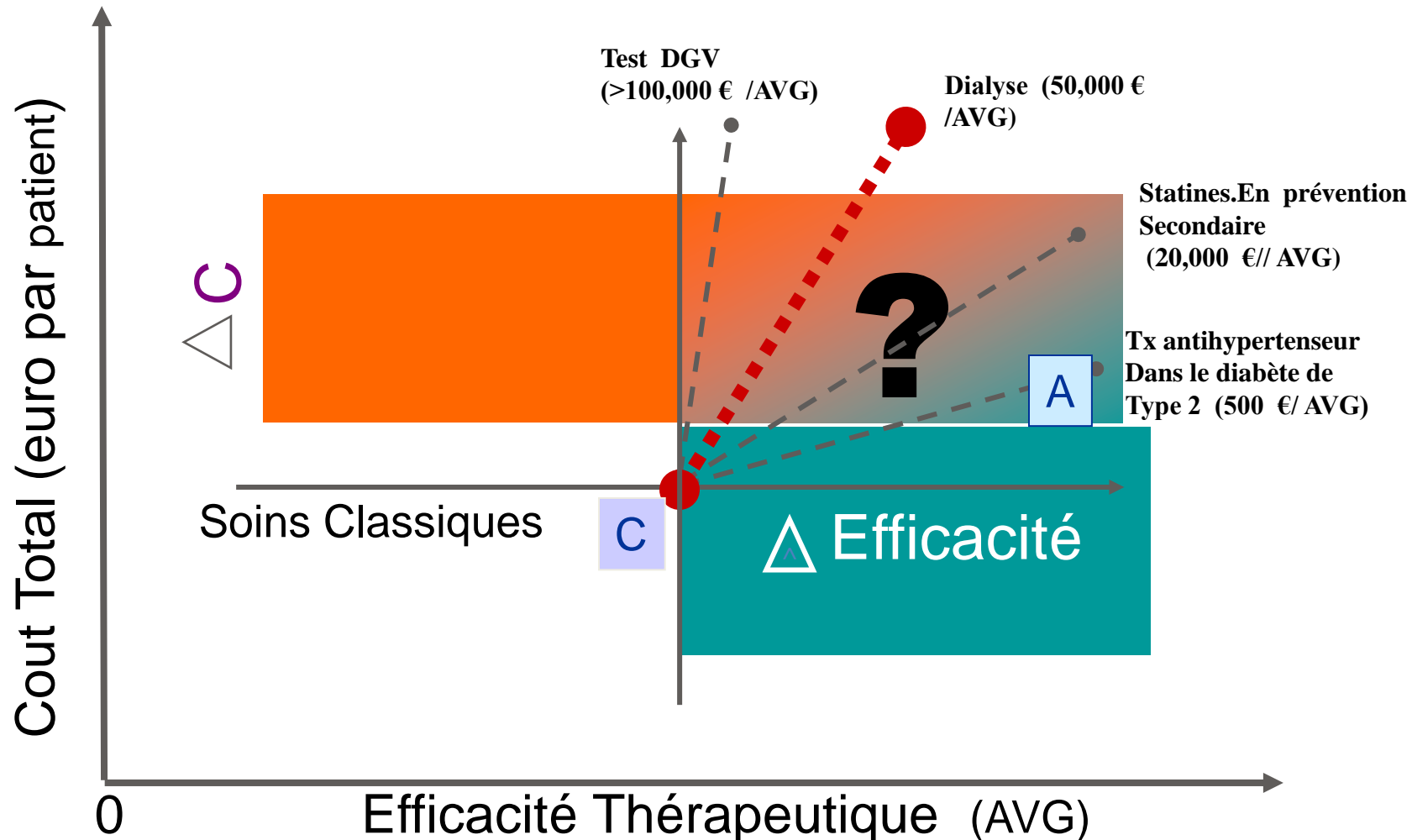
« QUAND LA BONNE SANTÉ DES UNS FAIT LA MAUVAISE
SANTÉ DES AUTRES »

Vérifier, grâce aux études médico-économiques, si l'amélioration de l'état de santé de la population due à l'innovation est supérieure au risque qu'elle puisse concourir à la dégrader, en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires

Aimez son Prochain Comme soi-même « Mais Qui Est Mon Prochain ? »

Livre de L'Ecclésiaste Ch 3 v 26,27

A LA RECHERCHE D'UN CRITÈRE DE RÉFÉRENCE TRANSNOSOLOGIQUE



AVG = Années de vie gagnées ; QALY = Années de vie ajustées sur la Qualité

VALEURS DE RÉFÉRENCES

Country	Authors	ICER threshold
<i>Explicit ICER threshold range</i>		
UK	NICE	£20 000 - £30 000 per QALY
<i>Implicit ICER threshold values or ranges based on past allocation decisions</i>		
Australia	Henry et al. and the PBAC [2004]	AU\$69 900 per QALY
New Zealand	Pritchard et al. and PHARMAC [2005]	NZ\$20 000 per QALY
Canada	Rocchi et al. and the CDR [2002]	Range of acceptance: dominant to CAN\$80 000 per QALY Range of rejection: CAN\$31 000 to CAN\$137 000 per QALY
<i>ICER threshold values or ranges proposed by individuals or institutions</i>		
USA	Weinstein [2007]	\$50 000 per QALY
USA	Braithwaite et al. [2008]	\$109 000 - \$297 000 per QALY
The Netherlands	The Council for Public Health and Health Care [2006]	€80 000 per QALY
Canada	Laupacis et al. [1993]	CAN\$20 000 to CAN\$100 000 per QALY
<i>No ICER threshold values or ranges identified</i>		
Finland, Sweden, Norway, Denmark		

CDR: Common Drug Review; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC: Pharmaceutical Management Agency.



Construire un modèle pour disposer d'une paillasse virtuelle

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

- Un objet modélisé, ou un objet modélisant ?
- Une représentation stylisée ou un instrument d'expérimentation ?
→ adopter la 2ème 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)

«MODÈLE = DÉCISION + HASARDS + ENJEUX»

E. Parent 2006

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

QUE MESURE UN PARAMÈTRE ?

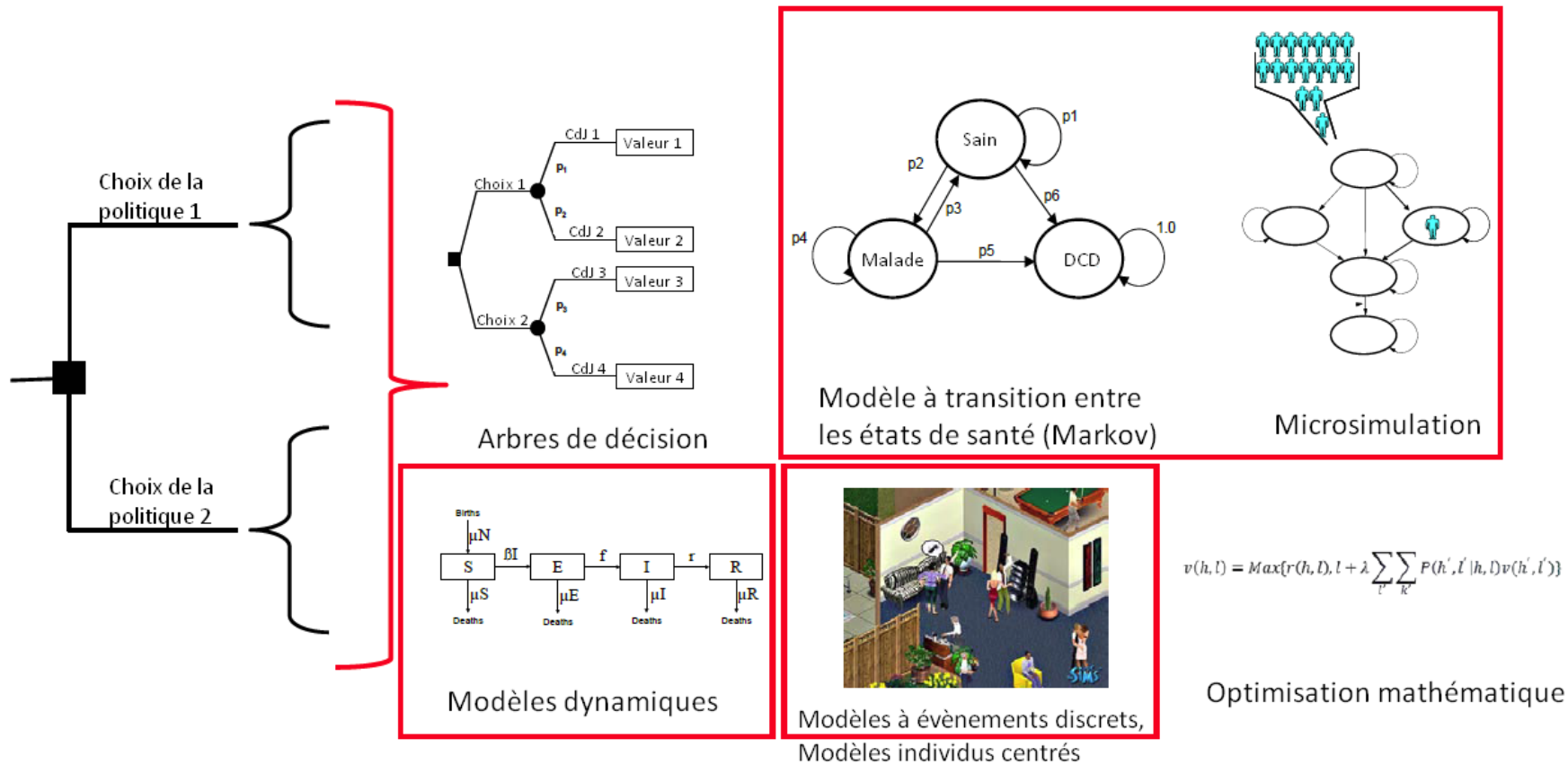
Modèles « individus centrés » :

- 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

LA MULTITUDE DES MODÈLES POSSIBLES



TYPES DE MODÈLES COURAMMENT UTILISÉS

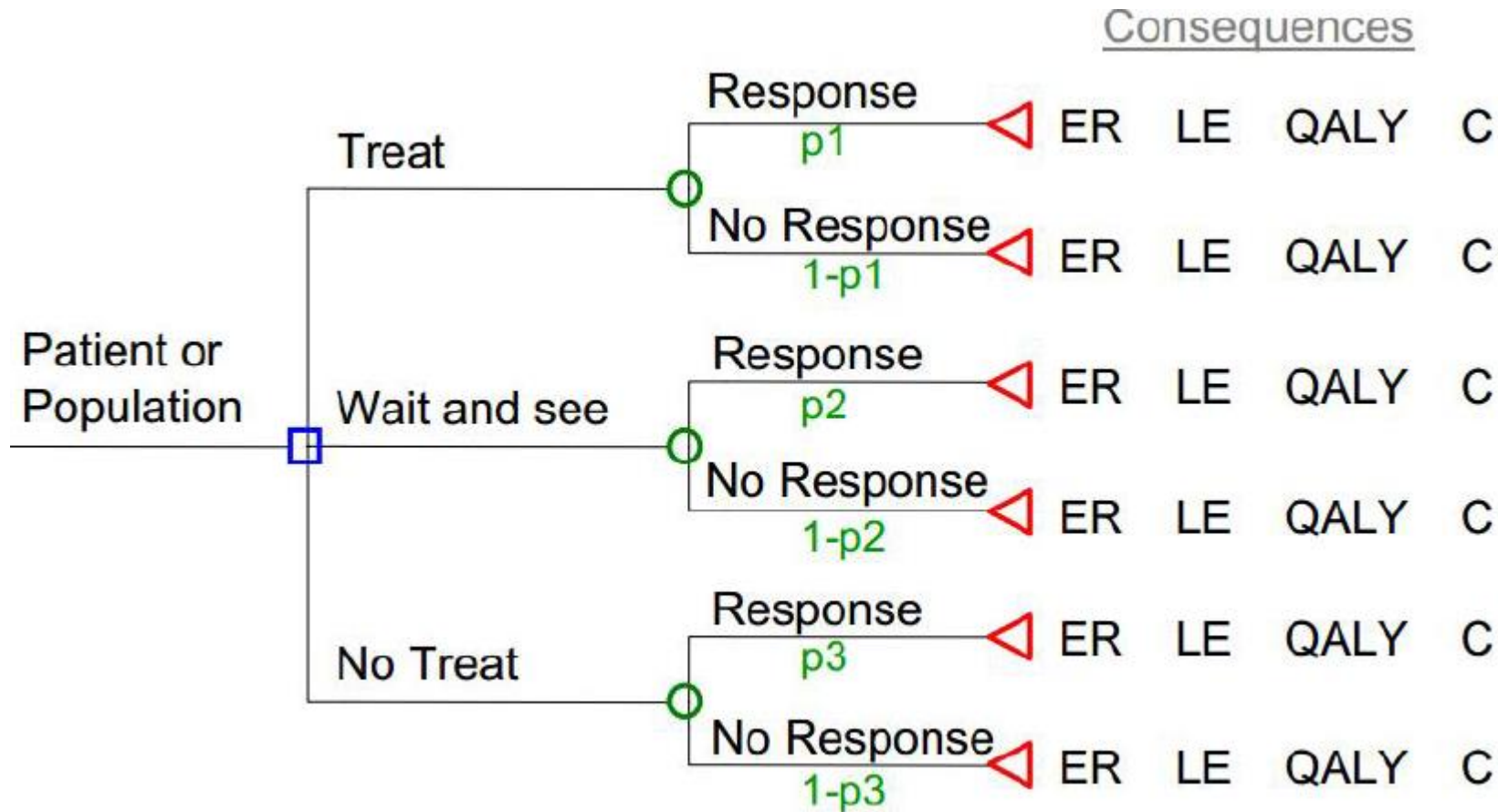
Arbre de
décision

Modèle multi-
états agrégé

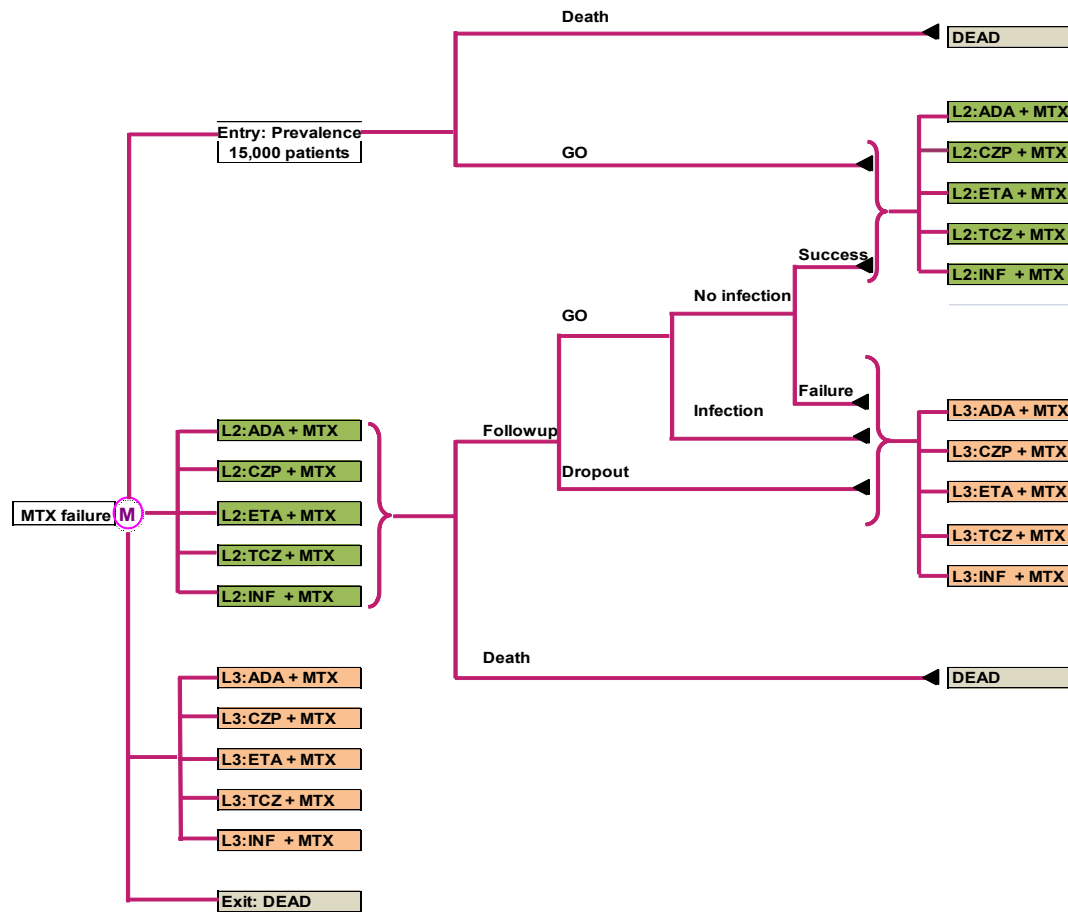
Modèle multi-
états individus
centrés

Simulation à
événements
discrets (SED)

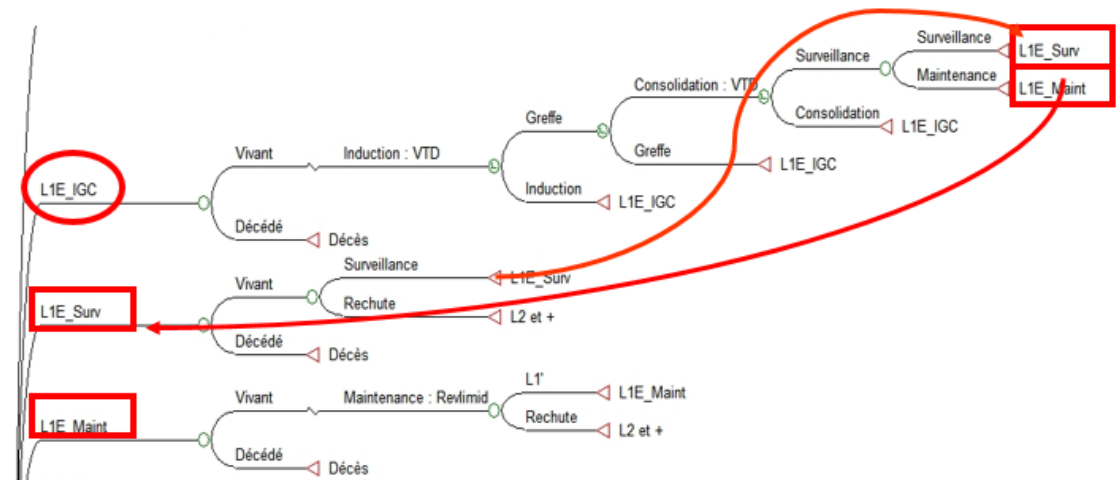
ARBRE DE DÉCISION



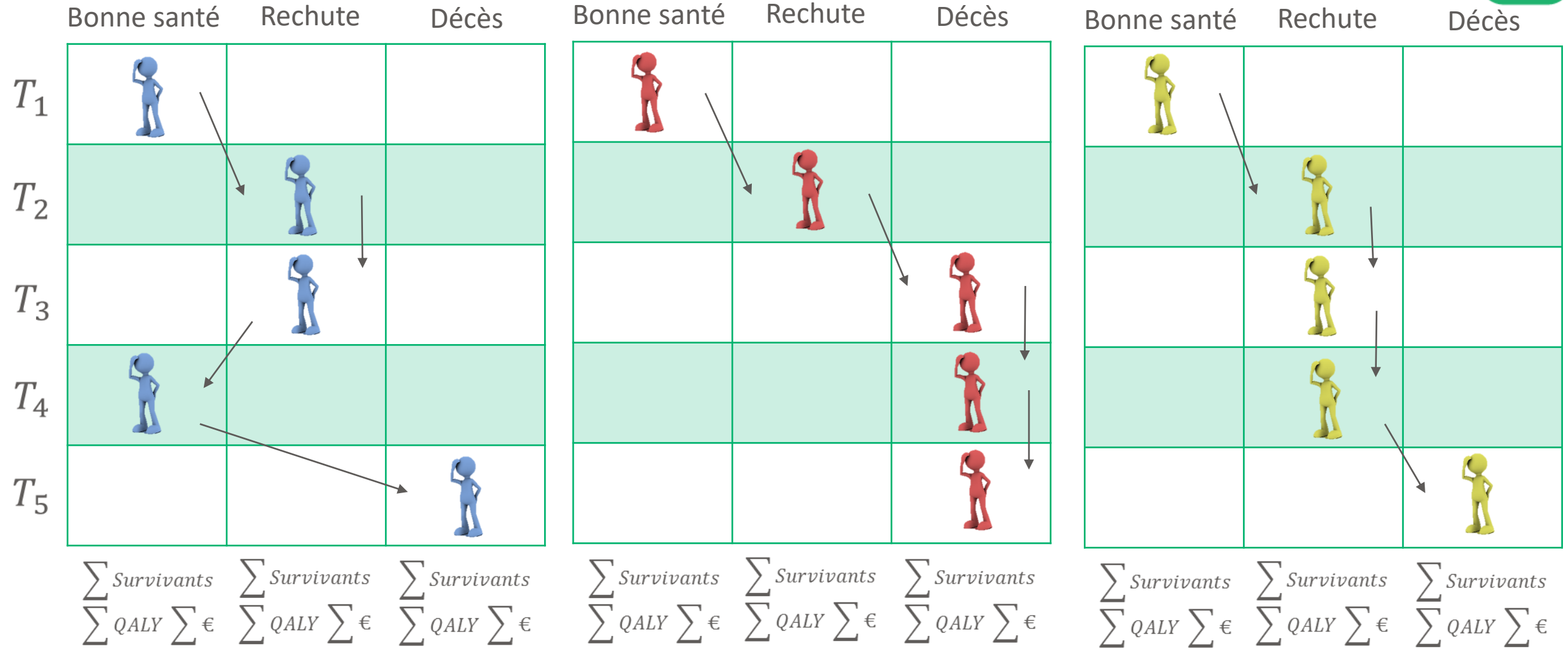
MODÈLES MULTI-ÉTAT AGRÉGÉS



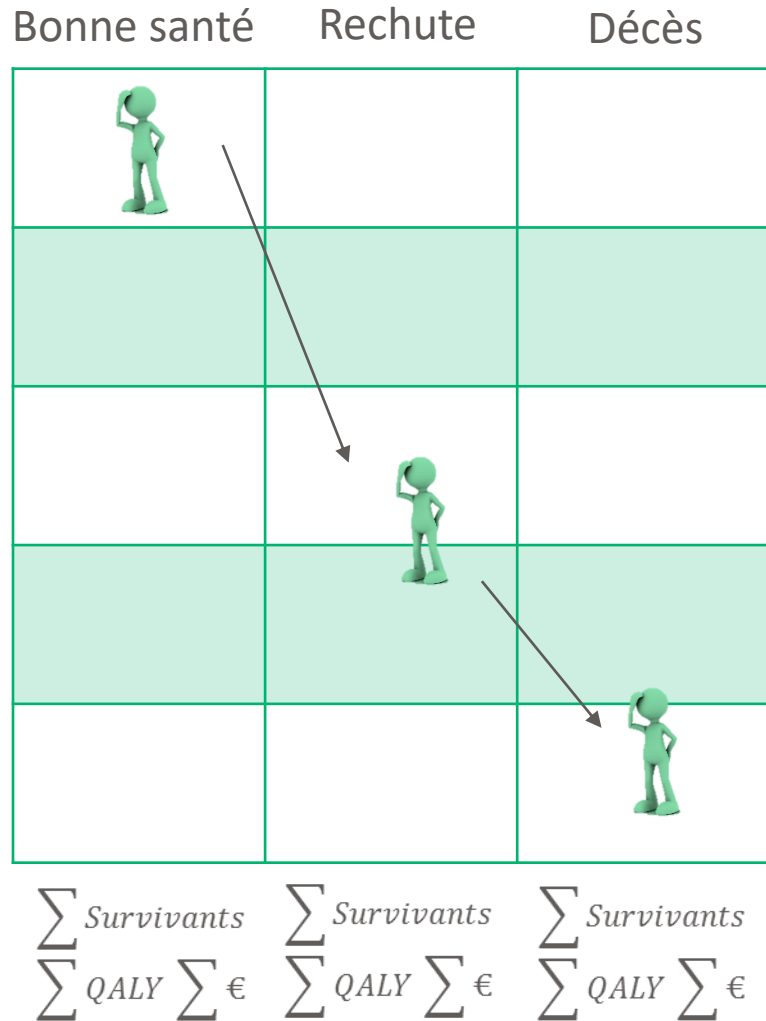
Les Sorties d'un Cycle Sont les Entrées du Cycle Suivant



MODELE MULTI-ETATS INDIVIDUS CENTRES



SIMULATION À ÉVÉNEMENTS DISCRETS (SED)



Caractéristiques principales :

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

SIMULATION DE COHORTE VS MICROSIMULATION

34

Simulation de cohorte

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



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

Microsimulation

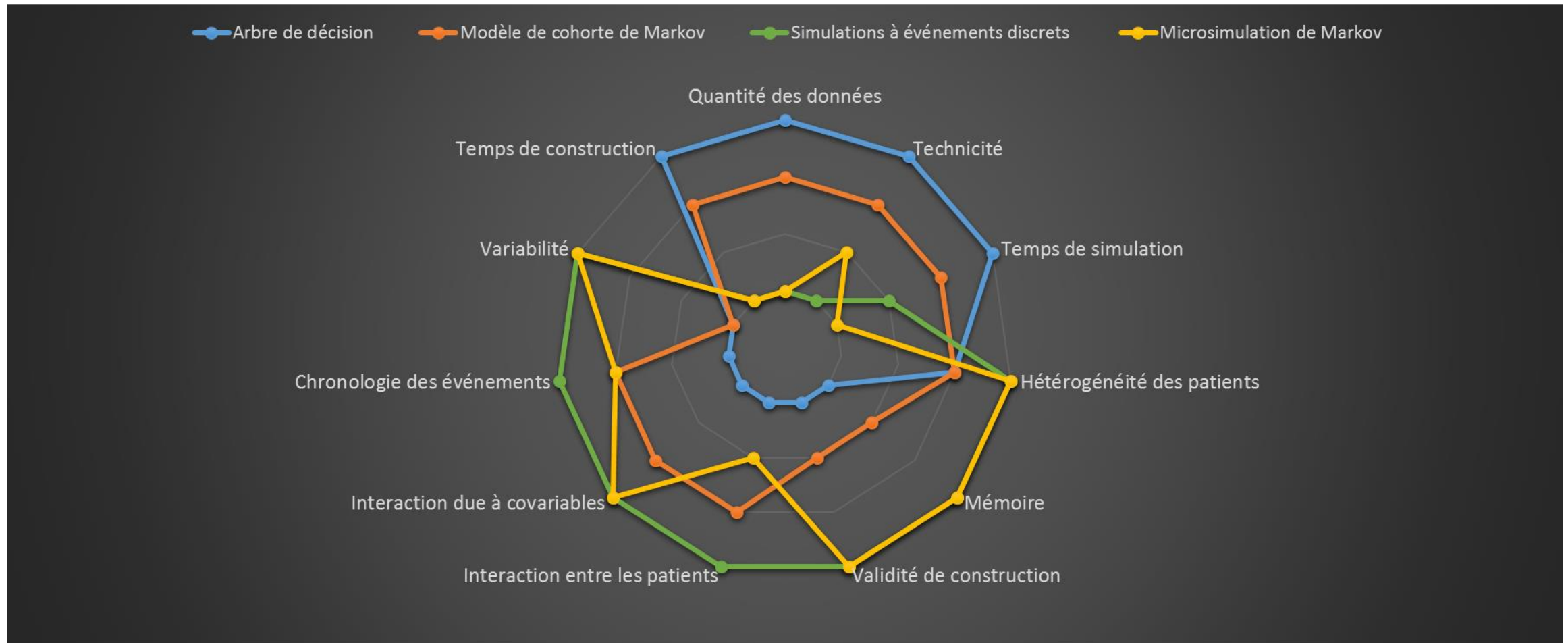
Les résultats sont modélisées pour chaque patient, puis la moyenne est prise sur un échantillon suffisamment grand de patients



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

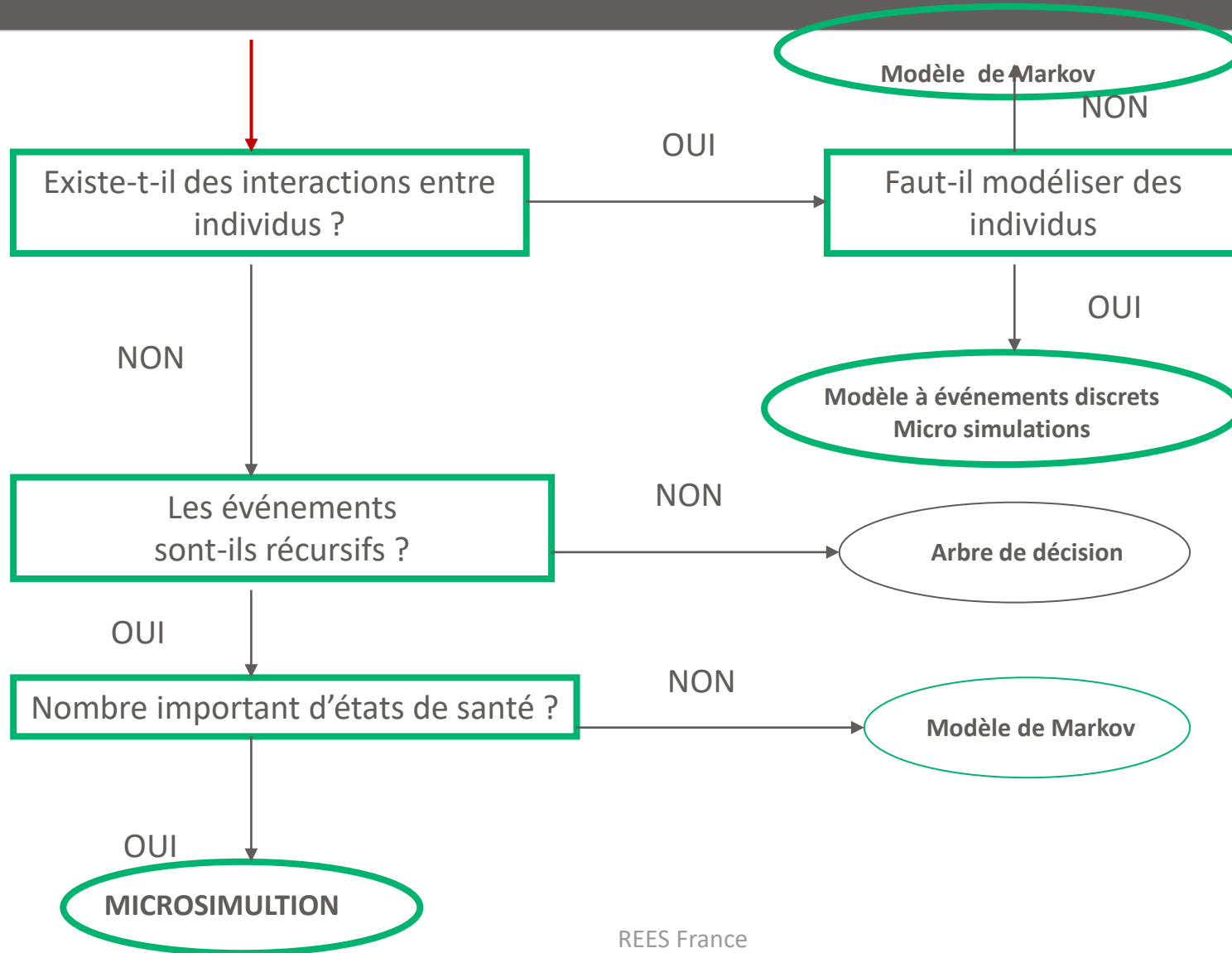
$$\text{Moyenne } (R_1, R_2, \dots, R_n) = \bar{R}$$

FORCES ET FAIBLESSES DES DIFFÉRENTES MODÉLISATIONS



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

COMMENT CHOISIR ?



PROGRAMMATION SOUS EXCEL ?



Microsoft Excel

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

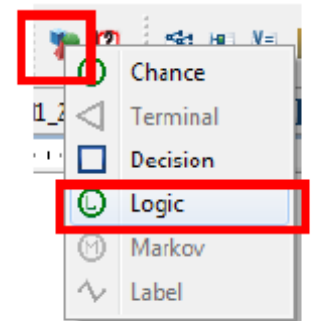
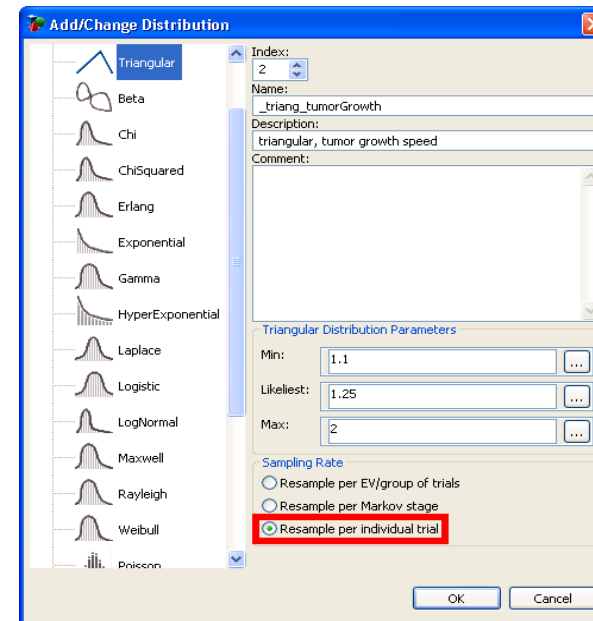
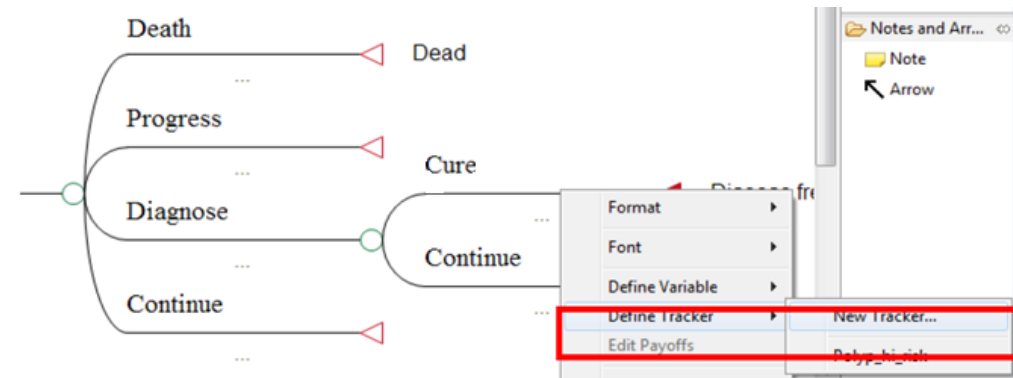
```
Sub PSA()  
.....  
Dim x As Integer, trial As Integer, a As Integer, infiniteX As Integer, i As Integer  
Dim goodTrials As Integer  
Dim rge As Range  
Dim bErrorInTrial As Boolean 'new  
Dim FlagNetBen As Boolean  
Dim iterNumber As Integer  
  
iterNumber = 1000  
  
For i = 0 To iterNumber 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

TRAITEMENT SOUS WINDOW : TREEAGE?

TreeAge

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

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



A QUOI LE MODÈLE PEUT IL SERVIR?

- 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

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : MODÈLES (1/2)

- *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, Bornschein 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, Raftery 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.*

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : MODÈLES (2/2)

- 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., Mégnigbêto 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 Ier 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.
- Philips 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.**





Comment documenter le modèle

TYPOLOGIE DES REVUES BIBLIOGRAPHIQUES

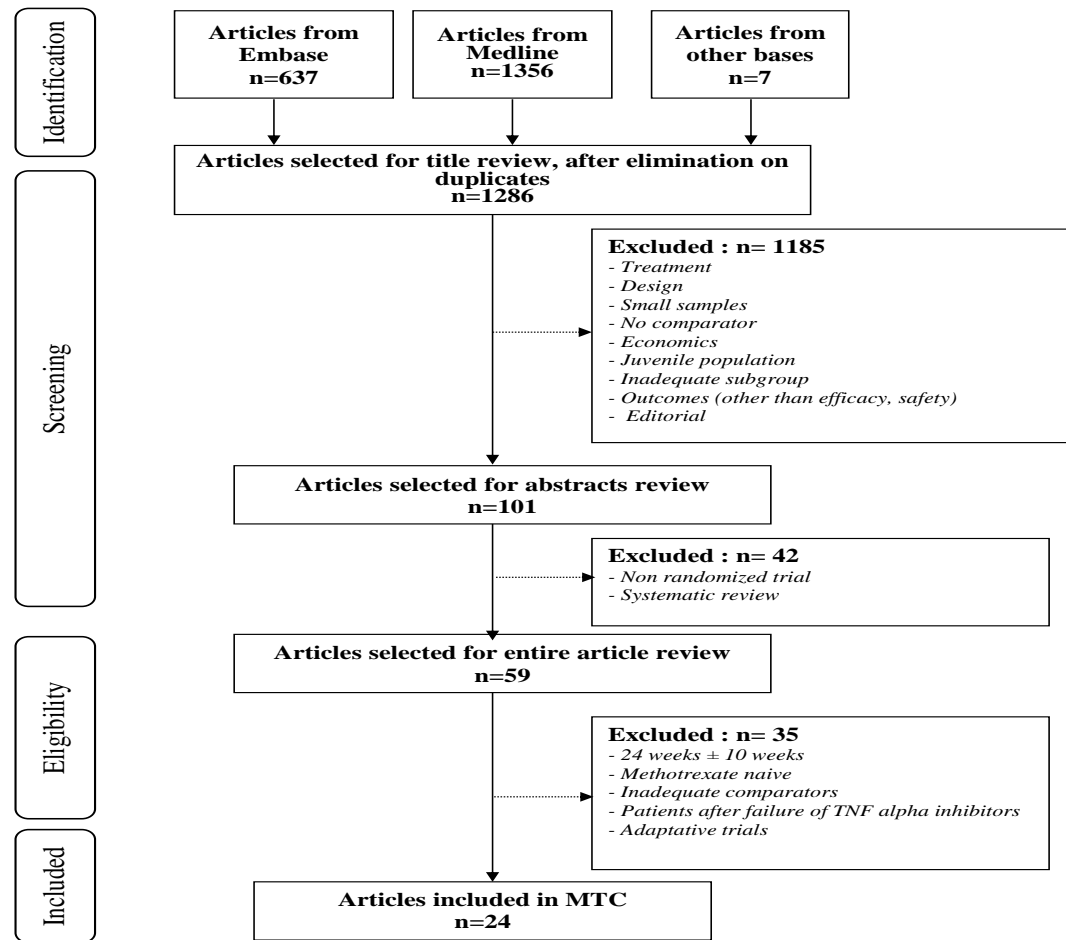
- » **Revue critique** (narrative) :
 - Pas de protocole d'interrogation prédéfini
 - Sélection subjective des articles
 - Un expert choisi les études « les plus importantes », les commente et donne un avis souvent « politique »
- » **Revue systématique exhaustive** à la manière « cochrane »
 - Avec protocole d'interrogation prédéfini
 - Exhaustivité dans la recherche les articles : 2 bases au moins
 - Sélection sur critères d'inclusion/ d'exclusion / de qualité
- » **Revue systématique ciblée** (overview, rapid review method):
 - Avec protocole d'interrogation prédéfini,
 - Absence d'exhaustivité des données, 1 base utilisée
 - Sélection partiellement argumentée des données
- » **Revue systématique mixte pour la modélisation économique**
- » **Revue systématique quantitative ou méta analyse**
 - Regroupement en un seul indice des quantités d'effet

REVUE COCHRANE SYSTÉMATIQUE EXHAUSTIVE QUALITATIVE (6MOIS)

1. Formulation d'une **question principale unique** en s'aidant des critères PICOS : Population-cible, intervention, comparateur, outcome, schéma d'étude
2. Définition ex ante des **critères d'éligibilité** et de non éligibilité des études
3. Identification des **descripteurs** correspondants (CISMef, EMTREE, MESH ou autres)
4. Ecriture des **équations de recherche** (une ou plusieurs dizaines) dans les bases documentaires (*deux* au moins) sur la période calendaire retenue
5. Sélection et classement **des abstracts** sous **END Notes**, répondant aux critères d'éligibilité, fusion, sélection et présentation du **diagramme de flux**
6. Évaluation de la **qualité** des études (validité interne-externe)
7. Tableau Résumé des Données Colligées (SOF (**Summary of Findings**) : items à définir a priori, 3 / 4 jours de travail) + Résumé en langage simplifié (**PLAIN language**); Finalité Présentation claire des sources

«FLOWCHART » DÉCRIVANT LE CHEMINEMENT DU PROCESSUS DE SÉLECTION

Template PRISMA 2009



REVUE SYSTÉMATIQUE EXHAUSTIVE : QUANTITATIVE (3 MOIS)

1. Synthèse données probantes : MA, CI, MTC
2. Estimation de l'hétérogénéité : Isquare de Higgins
3. Neutralisation des Biais : méta régression
4. Vérification de la cohérence sur les boucles (MTC)

REVUE SYSTÉMATIQUE CIBLÉE (1-6 MOIS)

- ❖ **Durée** :1 à 6 mois
- ❖ Personnes impliquées : **2ETP**;
- ❖ Recherches systématiques sur un **nombre réduit** de bases documentaires;
- ❖ **Sources privilégiées** : meta analyse, ECR;
- ❖ **Sources à écarter** : séries cliniques, étude de cas;
- ❖ Champs explorés : qualité de l'étude, données cliniques, données économiques;
- ❖ Consultation quasi systématique des **KOL**

REVUE SYSTÉMATIQUE MIXTE (MODÉLISATION)

- ❖ **Sélection des valeurs** après justification,
 - une revue méthodique complète pas envisageable sur tous les paramètres, Toutes les informations ne peuvent pas être obtenues en une seule requête structurée PICOS. (pour le dépistage CCR UE 120 questions PICOS)
 - prendre des raccourcis : modèles ace existants, guidelines, revues systématiques, chaîner les auteurs
 - se concentrer sur les v.a. a forts impacts sur le résultat et accepter de s'arrêter
 - Privilégier la précision plutôt que la sensibilité et les jugements d'experts
- ❖ **Hiérarchie des preuves** : différente selon les champs
- ❖ **Extraction** : Construction base Excel; libellés définis à priori pour appréhender les différences entre études et l'hétérogénéité des études
- ❖ **Synthèse** : est ce qu'il vaut la peine de faire une méta? Oui pour l'efficacité

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : SLR

- ❖ [Cooper N](#), [Coyle D](#), [Abrams K](#), [Mugford M](#), [Sutton A](#) Use of evidence in decision models: an appraisal of health technology assessments in the UK since 1997. [J Health Serv Res Policy](#). 2005 Oct;10(4):245-50.
- ❖ Higgins J., Sally G. 2009. Edt. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. John Wiley & Sons, Ltd.,
- ❖ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. Oct 2009;62(10):e1-34.
- ❖ Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. *Epidemiology*. Jan 2011;22(1):128; author reply 128.
- ❖ Moher D. Corrigendum to: Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses: The PRISMA Statement *International Journal of Surgery* 2010; 8: 336-341. *Int J Surg*. Aug 3 2010.
- ❖ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. Oct 2009;62(10):1006-1012.
- ❖ Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. University of York. 2009



Synthèse quantitative

7

SYNTHÈSE QUANTITATIVE : LES OUTILS

52

- Méta-Analyse par paires [MA]
- Comparaisons indirectes [CI] ajustées sur un dénominateur commun
- Méta-Analyse Bayésienne en Réseau [MAR] *également désignée sous le nom de Mélange de types de Comparaisons [MTC]*
- Méta-Analyse Bayésienne multi-schémas d'étude [MAS]

MÉTA-ANALYSE

Un outil statistique qui combine les résultats de plusieurs études pour obtenir une mesure agrégée de l'effet du traitement

En utilisant les résultats de plusieurs études les MA's augmentent la précision et la puissance statistique

CHOIX D'UN MODÈLE D'EFFETS

Les **modèles à effets fixes**: chaque essai estime le même effet (d) sous jacent, seule la variabilité liée à la fluctuation d'échantillonnage est prise en compte.

Les **modèles à effets aléatoires**: chaque essai estime un effet différent (d_i) mais les effets de chaque essai sont issus d'une même distribution de probabilités

Lorsque variabilité inter-études est faible, même estimation de l'effet global moyen ; sinon CI plus large

L'ANALYSE BAYESIENNE : UN NOUVEL OUTIL DE SYNTHÈSE

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

VARIABLES DE SORTIE

56

- **Efficacité des traitements:** (moyenne, écart-type, intervalle de crédibilité à 95%) :
- **L'efficacité absolue** de chaque ttx k intégrant la valeur de base du critère de jugement sur le groupe contrôle des essais qu'ils ont en partage exprimée en log odd: [T] (i.e.le SMR).
- **L'efficacité relative** des ttx k mesurée en **log ORs** [d_k] par rapport à un comparateur pivot: «le numéraire » (i.e.l' ASMR).
- **L'efficacité relative** des traitements k , les uns par rapport aux autres tx mesurée en **ORs** : or [,]
- **Classement des traitements** : Probabilité pour chaque traitement k d'être le traitement le plus efficace par rapport à l'ensemble des traitements disponibles: best [,] ou d'être plus efficace qu'un autre traitement: psup [,].

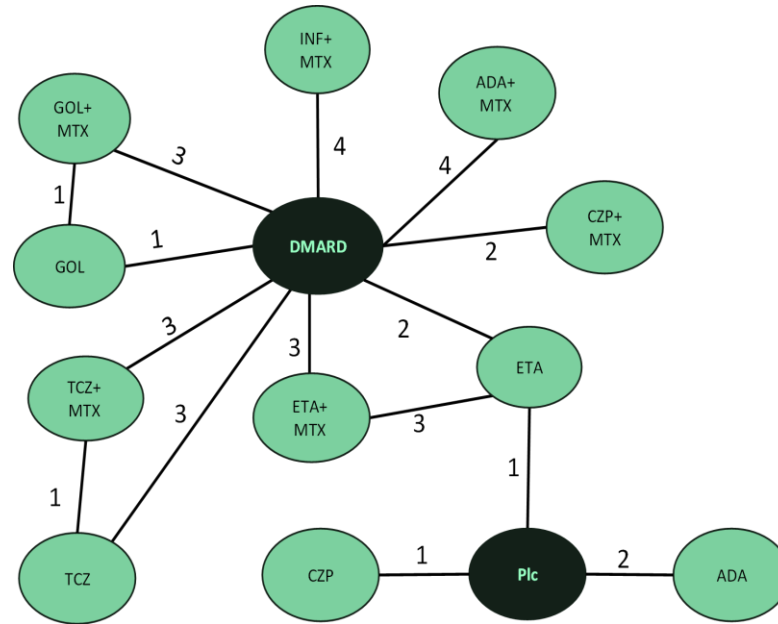
MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU SOUS WinBUGS

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

Numéro des traitements : 1=TT INNOVANT, 2=PREMIER CMPARATEUR, 3= DEUXIEME, 4=TROISIEME , 5= QUATRIEME Hazard ratio positionné par rapport à 1

EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

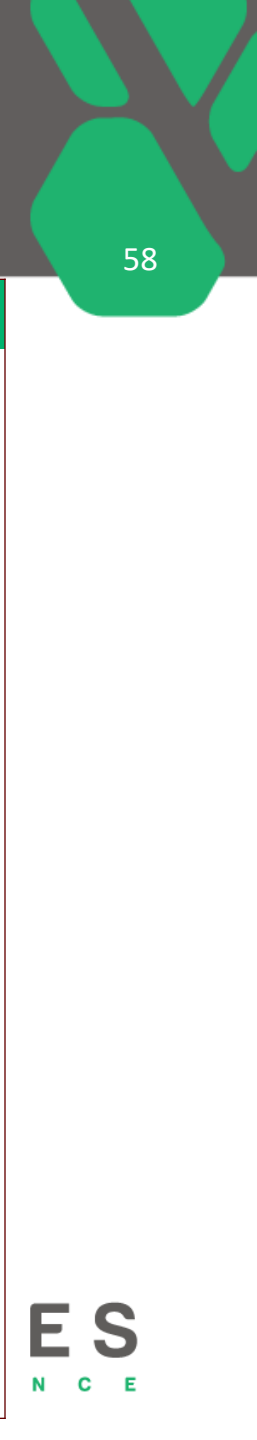
Etudes	N patients
Combe 06	254
Klareskog 04 (TEMPO)	682
Weinblatt 99	89
Keystone 08 (RAPID1)	592
Smollen 09 (RAPID2)	373
Furst 03 (STAR)	636
Keystone 04 (DE019)	407
Kim 07	128
Weinblatt 03 (ARMADA)	129
Maini 99 (ATTRACT)	174
Schiff 08 (ATTEST)	275
Westhoven 06 (START)	723
Zhang 06	173
Kay 08	70
Keystone 09 (GO-FORWARD)	222
Kremer 10	386
Genovese 08 (TOWARD)	1 216
Maini 06 (CHARISMA)	151
Smolen 08 (OPTION)	409
Moreland 99	158
Miyasaka 08 (CHANGE)	178
Van de Putte 04	223
Nishimoto 2007 (SAMURAI)	306
Nishimoto 2008 (SATORI)	127
TOTAL	8 081



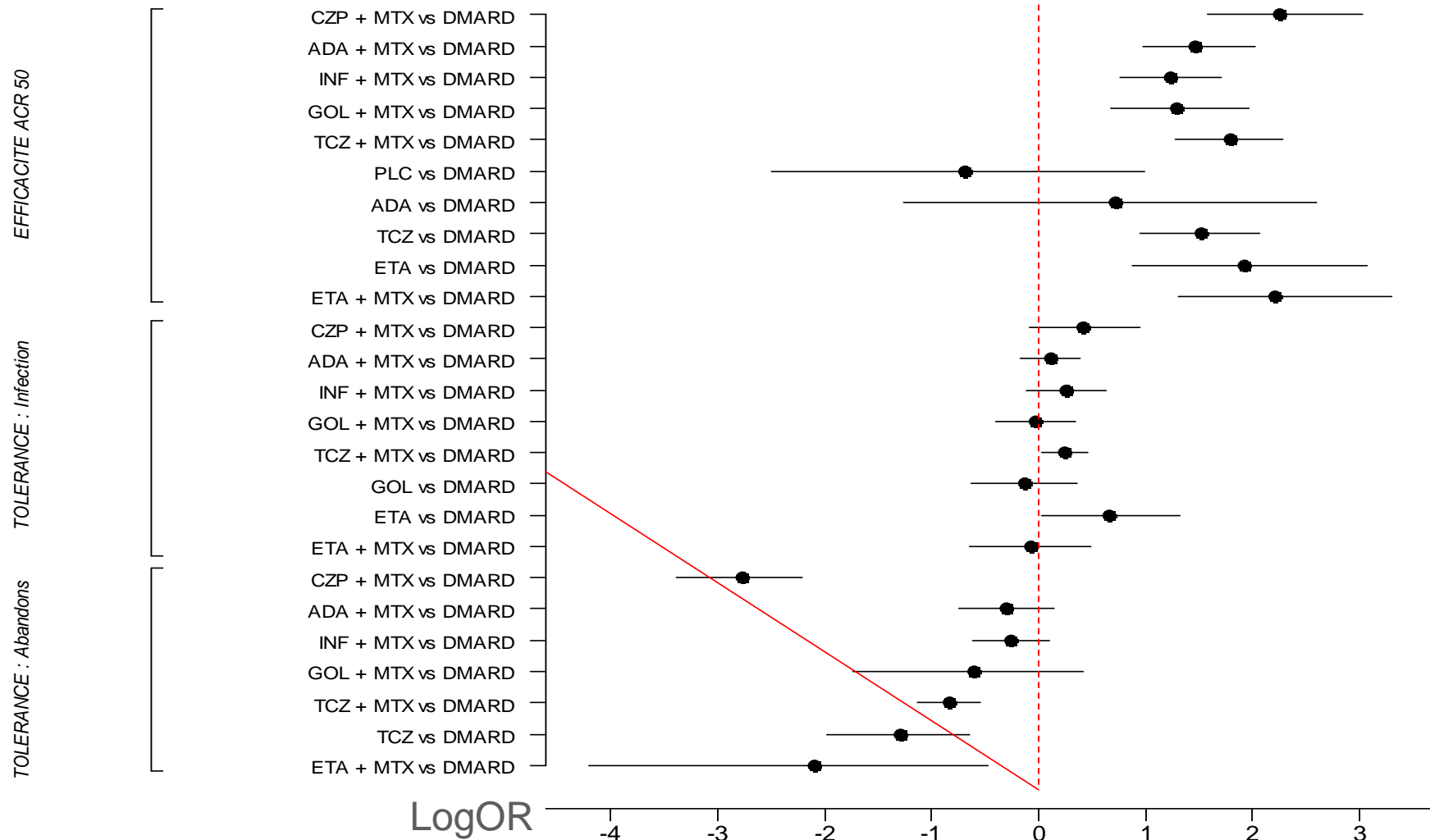
- 24 Essais randomisés,
 - 11 traitements
 - 13 comparaisons
 - 32 protocoles mis en oeuvre aux doses AMM
- 8081 patients

Protocoles mis en oeuvre	N patients
4 ADA _{40mg} + MTX vs DMARD	1 300
4 INF _{3mg/kg} + MTX vs DMARD	1 345
3 GOL _{50mg} + MTX vs DMARD	550
1 GOL _{50mg} + MTX vs GOL _{50mg}	257
1 GOL _{50mg} vs DMARD	257
3 TCZ _{8mg/kg} + MTX vs DMARD	1 724
1 TCZ _{8mg/kg} + MTX vs TCZ _{8mg/kg}	102
3 TCZ _{8mg/kg} vs DMARD	534
3 ETA _{25mg} + MTX vs DMARD	699
2 ETA _{25mg} + MTX vs ETA _{25mg}	650
2 ETA _{25mg} vs DMARD	604
1 ETA _{25mg} vs PLC	158
2 ADA _{40mg} vs PLC	401
2 CZP _{200mg} vs DMARD	965
TOTAL: 32 PROTOCOLES	9 546

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



MTC: EFFICACITÉ RELATIVE ESTIMÉE ACR 50 24S



Source : R Launois, Le Moine JG, Huynh MT, Boissier MC 23ème congrès français de rhumatologie 2010 abstract n°005980

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : MTC

- **Ades AE, Welton N, Lu G. Introduction to mixed treatment comparisons. MRC Health Services Research Collaboration 2006
- Ades AE. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. *Stat Med* 2003;22:2995–3016
- Ades AE, Claxton K, Sculpher M. Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. MRC Health Service Collaboration 2004
- **Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-91
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;7:177-188
- Glennay AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005 Jul;9(26):1-134.
- Hasselblad V. Meta-analysis of multitreatment studies. *Med Decis Making* 1998;18:37–43
- Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996;15:2733–49
- Launois R, Payet S, Francesconi C, Riou-França L, Boissier MC « Budget impact of rituximab after failure of one or more TNF α inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis in France ». *Joint Bone Spine* 2008, Vol 75 : 688-695.
- **Launois R., Payet S., Riou-França L., Le Lay K., Francesconi C., Devaux M., Quéméner A., Lootvoet E. « L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération » *Journal d'Économie Médicale* 2006, Vol. 24, n° 5 : 213-228
- ** Lu G, Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons » *Statistic in Medecine* 2004; 23 : 3105-3124
- Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313–24
- *McCarron E, Pullenayegum E, Thabane L, Goeree R, Tarride JE, The importance of adjusting for potential confounders in Bayesian hierarchical models synthesising evidence from randomised and non-randomised studies : an application comparing treatments for abdominal aortic aneurysms, *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10:64
- ** Prevost TC, Abrams KR, Jones DR, Hierarchical models in generalized synthesis of evidence : an example based on studies of breast cancer screening, *Statistics in Medecine* 2000;19:3359-33762
- **Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement *Ann Intern Med* August 18, 2009 151:264-269
- *Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS: The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995, 123:A12-3.
- **Song F., Loke Y., Walsh T., & al “ Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating health care interventions: survey of published systematic reviews” *BMJ* 2009;338 :338-347
- Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002 ;21 :1559-73



**L'essai randomisé n'est pas le vecteur
exclusif de l'évaluation**

8

LES LIMITES DES ESSAIS RANDOMISÉS

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

UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (1)

◆ Efficacité clinique:

- 1+ Méta-analyse par paire vs **ttx actif** sur critère de **jugement final**;
- 1 **Un** essai clinique randomisé (ECR) unique vs **ttx actif** sur critère de **jugement final**;
- 2+ MA par paire vs **ttx actif** sur critère de **jugement intermédiaire**;
- 2 **Un** ECR vs **ttx actif** sur critère de **jugement intermédiaire**; ECR vs **placebo** sur critère de **jugement final**;
- 3+ MA par paire vs **placebo** sur critère de **jugement final**;
- 3 **Un** ECR vs **placebo** sur critère de résultat **intermédiaire**
- 4 cas témoins, cohortes
- 5 séries cliniques,
- 6 Avis d'experts

UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (2)

» Situation épidémiologique de référence

1. Etudes observationnelles **récentes spécialement** colligées pour construire le modèle dans le pays où il sera utilisé;
2. Etudes observationnelles **récentes**, colligées dans **le pays**
3. Etudes observationnelles **récentes**, colligées à **l'étranger**
4. Etudes observationnelles **anciennes, essais randomisés**
5. Estimations tirées d'une étude **déjà publiée**
6. Avis d'experts

UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (3)

❖ Ressources consommées

- 1 Étude observationnelle **prospective dédiée** ou extraction ciblée utilisant une Banque de Données Médico Administratives (**BDMA**) française;
- 2 Données prospectives françaises **publiées récentes** , exploitation récente BDMA française ;
- 3 **Données non référencées** extraites d'une **étude économique française déjà publiée**
- 4 Étude **étrangère** prospective récemment publiée , exploitation récente **BDMA étrangère**
- 5 Données non référencées extraites d'une étude économique étrangère déjà publiée
- 6 Avis d'expert

❖ Valorisation des ressources consommées

- 1 Mobilisation des **nomenclatures françaises** ou **bases françaises** représentatives ou **études observationnelles** françaises dédiées fiables ;
- 2 Recours à **des données déjà publiées** ayant utilisé des bases françaises représentatives ou les données d'études observationnelles française dédiées
- 3 **Données non référencées** extraites d'une étude économique française déjà publiée
- 4 Études de coûts étrangères faites à partir **d'études dédiées** ou de BDMA fiables
- 5 Données non référencées extraites d'une étude économique étrangère déjà publiée
- 6 Avis d'experts

UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (4)

» Score d'utilité

1 **Mesure directe** de l'utilité dans le cadre d'une étude à ad hoc sur un échantillon:

- (a) de citoyens représentatifs de la population générale
- (b) de sujets ayant une bonne connaissance de la maladie
- (c) de patients ayant la maladie

Mesure indirecte de l'utilité en interrogeant les malades à l'aide d'un questionnaire standardisé et validé;

2 **Mesure indirecte** de l'utilité en interrogeant les malades à l'aide d'un **questionnaire standardisé non validé dans l'indication**

3 Mesure directe de l'utilité provenant **d'études antérieures**

Mesure indirecte de l'utilité provenant **d'études antérieures**

4 Données d'utilité non référencées; **méthodes de révélation** des préférences non documentée

5 Score de qualité de vie obtenues à partir d'**une VAS**

6 Panel Delphi, Avis d'experts

SYNTHÈSE GÉNÉRALISÉE DES DONNÉES PROBANTES

67

	Revue narrative	Revue systématique exhaustive	Revue systématique rapide ciblée	Reco de bonnes pratiques	Biblio des experts	Jugement d'experts	Travaux originaux
Efficacité clinique	-	1	-	-	-	-	-
Histoire naturelle de la maladie	-	-	1	-	-	-	-
Événements indésirables	-	-	1	-	-	-	-
Cm de ressources liée au ttx	-	-	1	-	-	-	-
Cm de ressources liée aux EI	-	-	-	-	1	-	-
Cm de ressources liée au monitoring	-	-	-	1	-	2	-
Estimations des coûts	2	-	-	1	1	-	-
Score d'utilité	-	1	-	-	-	-	-





Explorer les incertitudes in Silico





Identification des incertitudes

5

INCERTITUDE ET MÉDECINE

- 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 **plusieurs manières de la faire**

SOURCES DES INCERTITUDES

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

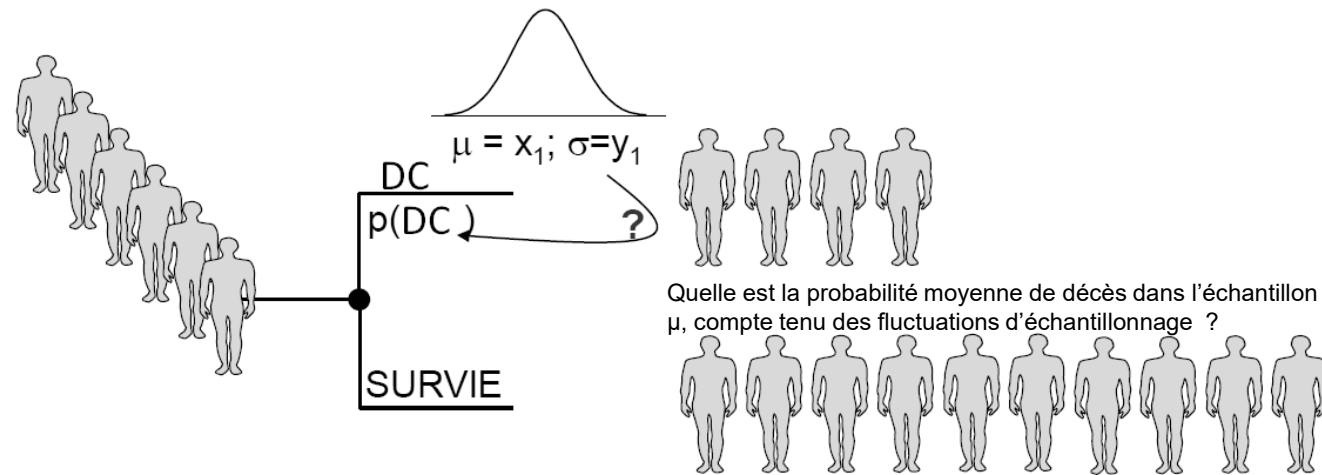
• La différence porte sur **la capacité à réduire l'incertitude**:

- 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.

VARIABILITÉ-INCERTITUDE-HÉTÉROGÉNÉITÉ

Sources des incertitudes CC	Nature de l'incertitude	Autre terminologie	Analogie avec la régression
<i>Variabilité stochastique</i>	Incertaine 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>Incertaine sur la valeur des paramètres</i>	Incertaine par ignorance, →réductible	Incertaine 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>Incertaine structurelle</i>	Bien fondé des hypothèses sur la structure du modèle de décision → situation de référence	Incertaine sur le construit de la modélisation	Forme du modèle de régression (linéaire, log linéaire).

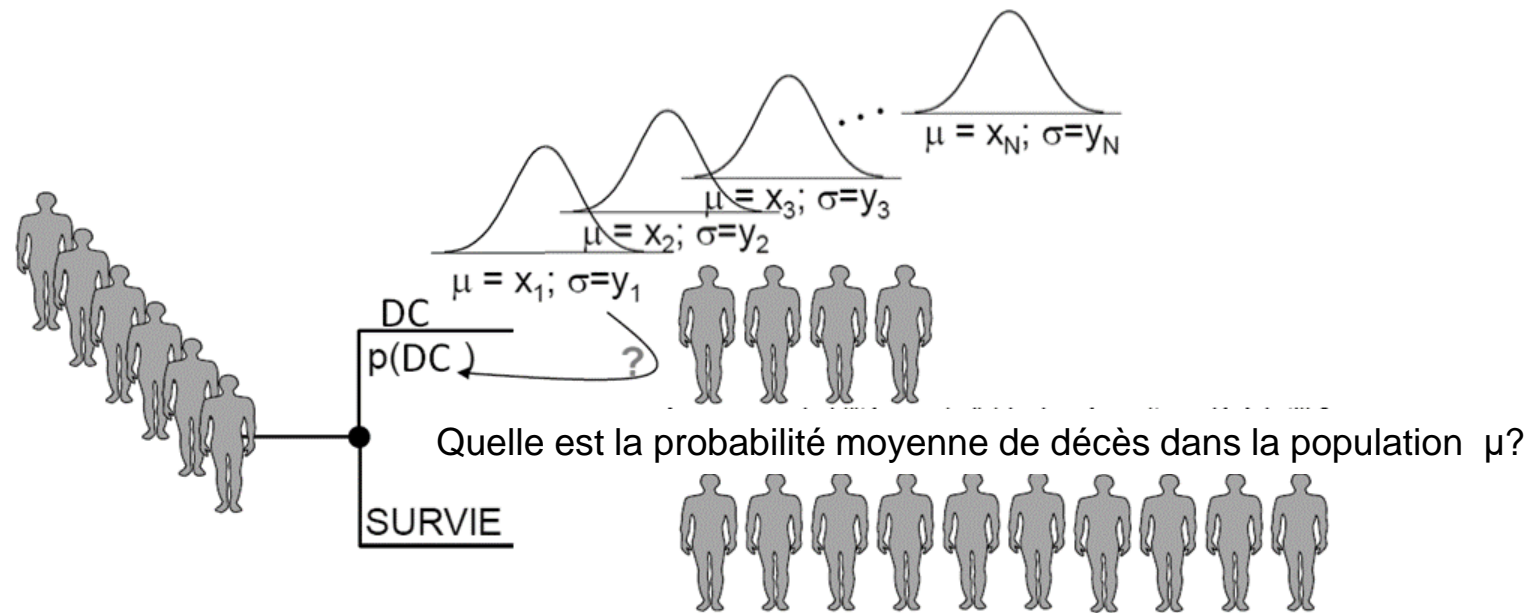
INCERTITUDE ALÉATOIRE DU 1^{ER} ORDRE



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.

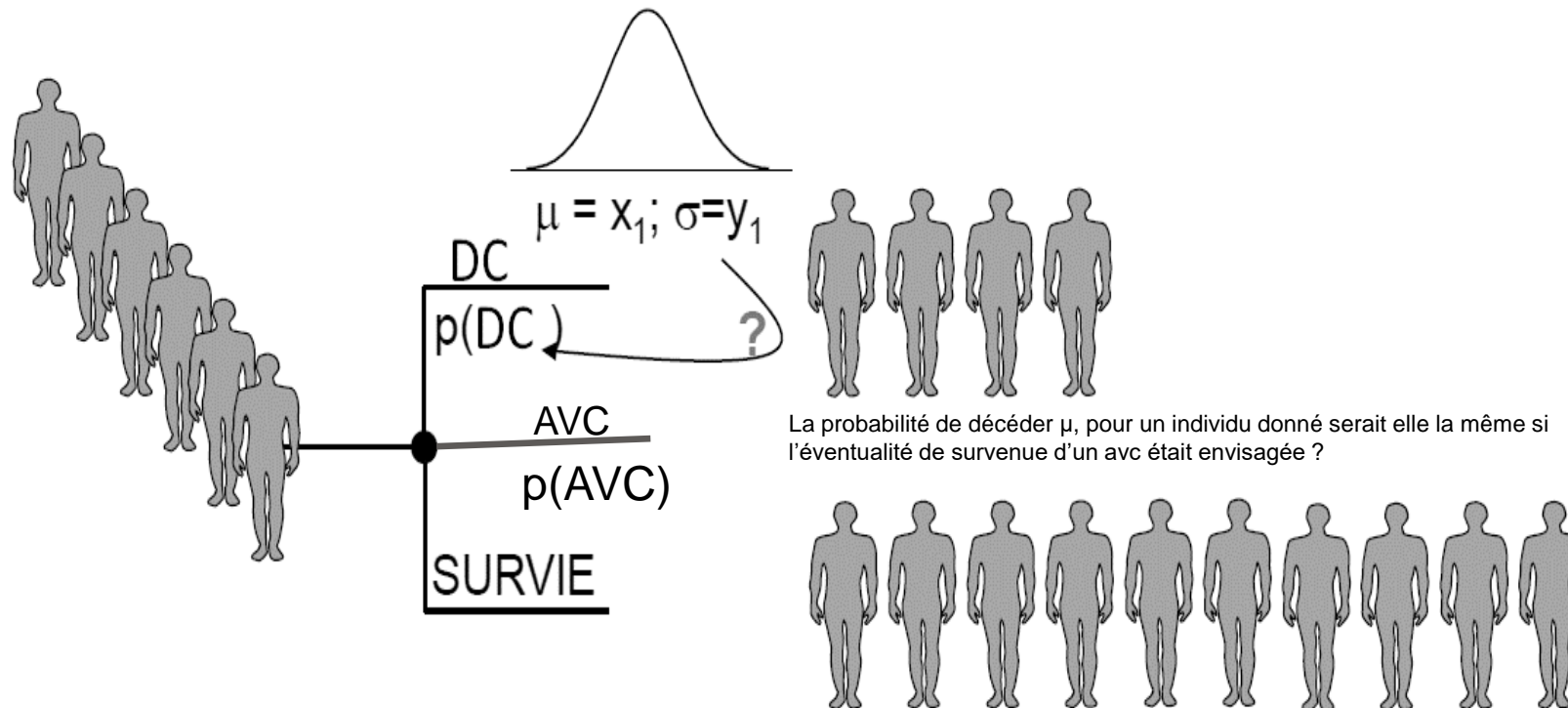
Source adapté de MS Roberts 2013

INCERTITUDE PARAMÉTRIQUE D'ORDRE 2



La probabilité de décès (μ) dans la population, n'est pas connue avec certitude,, la valeur de la moyenne y et de l'erreur standard σ de chaque échantillon est différente d'une itération à l'autre

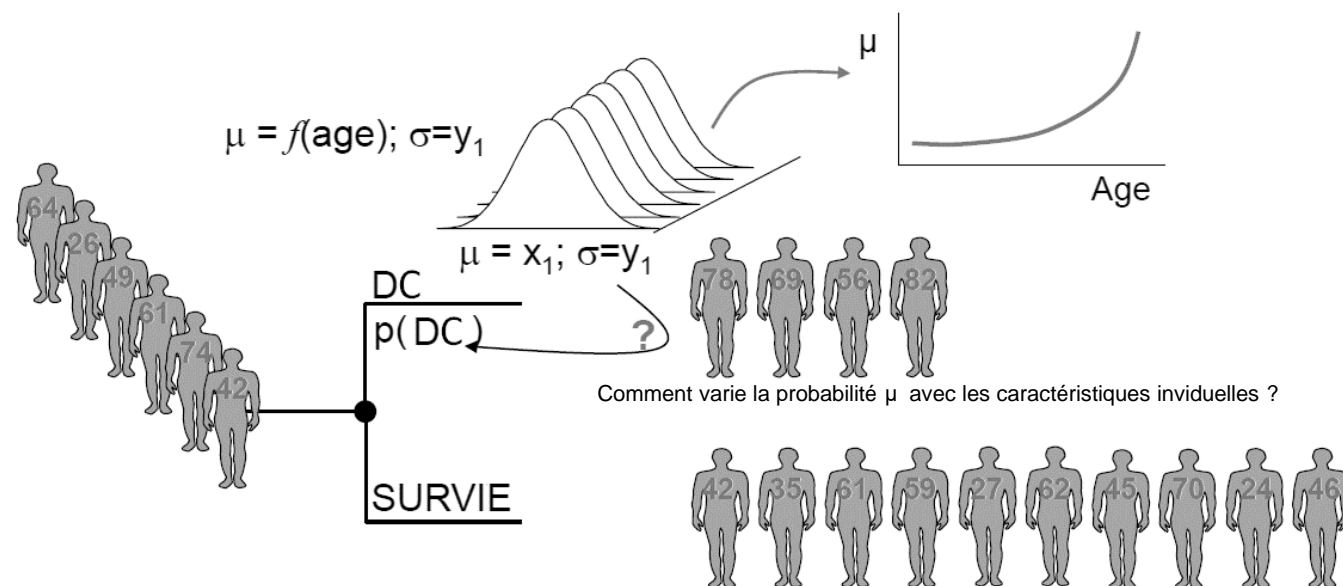
INCERTITUDE SUR LA STRUCTURE DU MODÈLE



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

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES TABLEAUX CLINIQUES



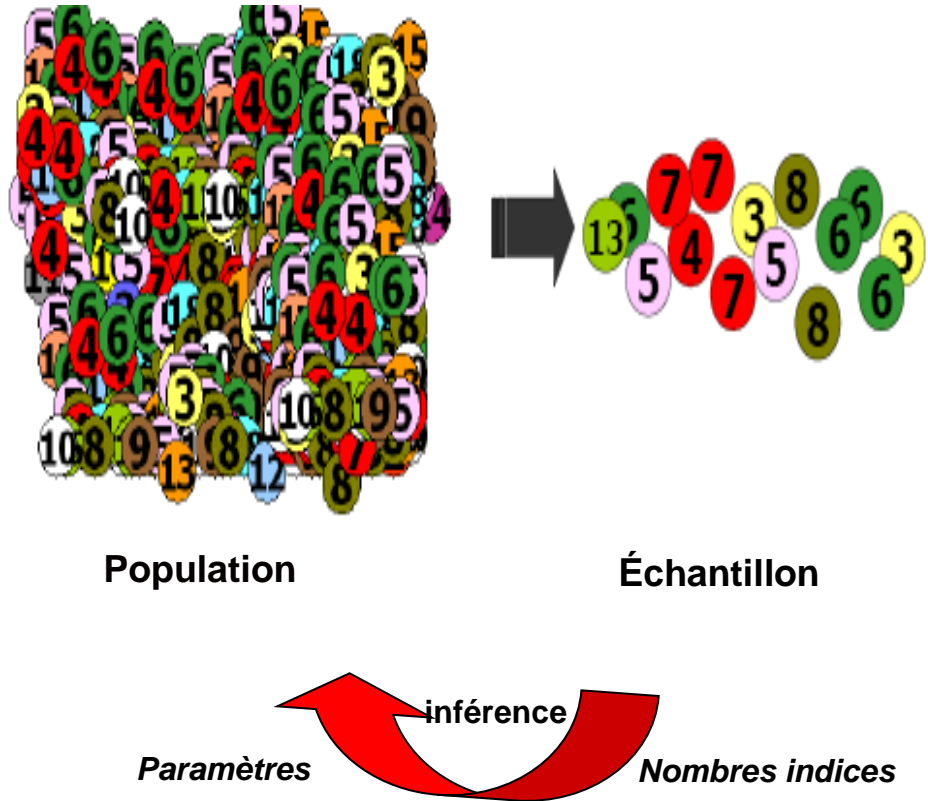
Les patients dans la vraie vie (et donc ceux dont on simule le devenir dans le modèle) présentent des caractéristiques différentes (âge, genre, maladie, etc...). Ces caractéristiques ont une influence sur le taux de décès



Représentation des incertitudes

5

Moyenne Empirique/ Moyenne « Vraie »



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

ANALYSE DE SENSIBILITÉ CLASSIQUE



• Modalités

- Analyse uni, bi ou tri-dimensionnelles pour identifier les paramètres d'entrée qui contribuent le plus à l'incertitude et ont un impact important sur la décision
- Jeu limité de scénarios optimistes et pessimistes
- Chaîne de corrélations entre variables
- Recherche des seuils de renversement des choix

• Limites :

- On suppose que les autres paramètres demeurent constants
- Ne permet pas d'explorer les variations conjointes de tous les paramètres. (pas plus de 3 paramètres en même temps)
- Certaines valeurs pour une variable **sont plus probables** que d'autres

→ Le traitement de l'incertitude exige un regard nouveau

ANALYSE DE SENSIBILITÉ PROBABILISTE :

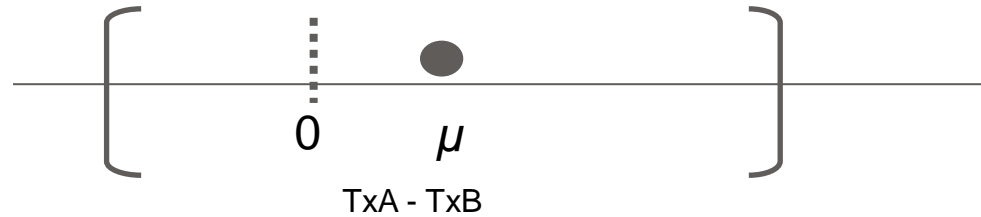


3 Méthodes

- **Bootstrap** : obtenir la distribution d'échantillonnage à partir de la distribution empirique des observations par tirage au sort avec remise: analyse de **sensibilité non paramétrique**
- **Monte Carlo** : obtenir la distribution d'échantillonnage à partir de la distribution probabiliste *a priori* des paramètres du modèle: analyse de **sensibilité paramétrique**.
- **Distribution a posteriori Bayésienne** . On choisit une distribution a priori des paramètres pour représenter l'incertitude de la moyenne dans la population et sa variabilité et on actualise l'information, par apport de données nouvelles. À la sortie on a une distribution de valeur.

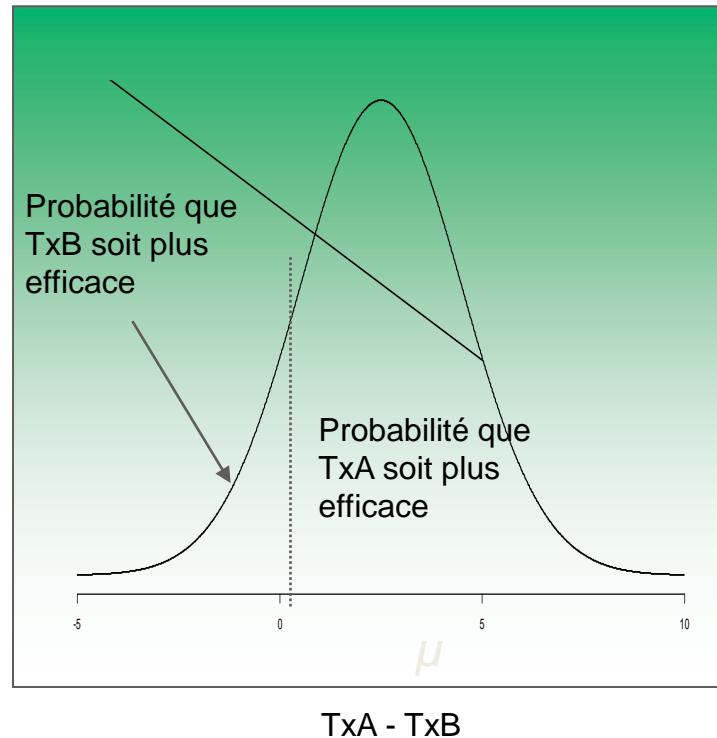
RÈGLE DÉCISIONNELLE BAYÉSIENNE

Conclusion Fréquentiste :



Estimateur ponctuel (avec IC à 95 %)

« Pas de différence significative entre TxA et TxB »



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

Conclusion Bayésienne :

Estimation par une distribution de Probabilité

TYPOLOGIE DES LOIS DE PROBABILITÉ USUELLES

83

Uniforme : Unif(Min = a ; Max = b)

- Loi **bornée** sur [a;b]
- Utile lorsque l'on n'a aucun a priori sur la probabilité des valeurs prises par un paramètre, mais que l'on connaît son intervalle de variation

Normale : $N(\mu; \sigma^2)$ avec $\sigma^2 = s^2/n$

- Le **support de la distribution normale est l'ensemble des réels de moins l'infini à plus l'infini** $]-\infty ; +\infty[$,
- symétrique, comporte des valeurs négatives, à utiliser avec césure

Log-Normal: LogNorm($\alpha ; \beta$)

- Définie sur $[0 ; +\infty[$
- Recommandée pour les distributions asymétriques

Beta : Beta(a ; b)

- Définie sur $[0 ; 1]$
- Distribution polymorphe

Gamma: Gamma($\alpha ; \beta$)

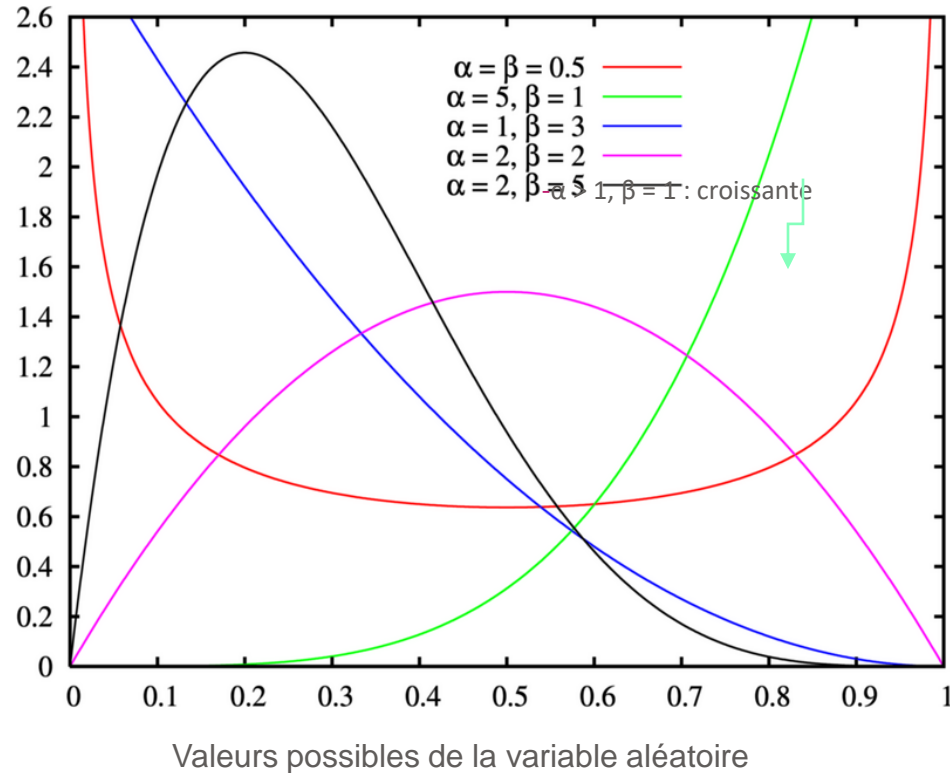
- Définie sur $[0 ; +\infty[$
- Distribution polymorphe

FORMES FONCTIONNELLES RECOMMANDÉES

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

DISTRIBUTIONS DE PROBABILITÉ DE LA LOI BETA

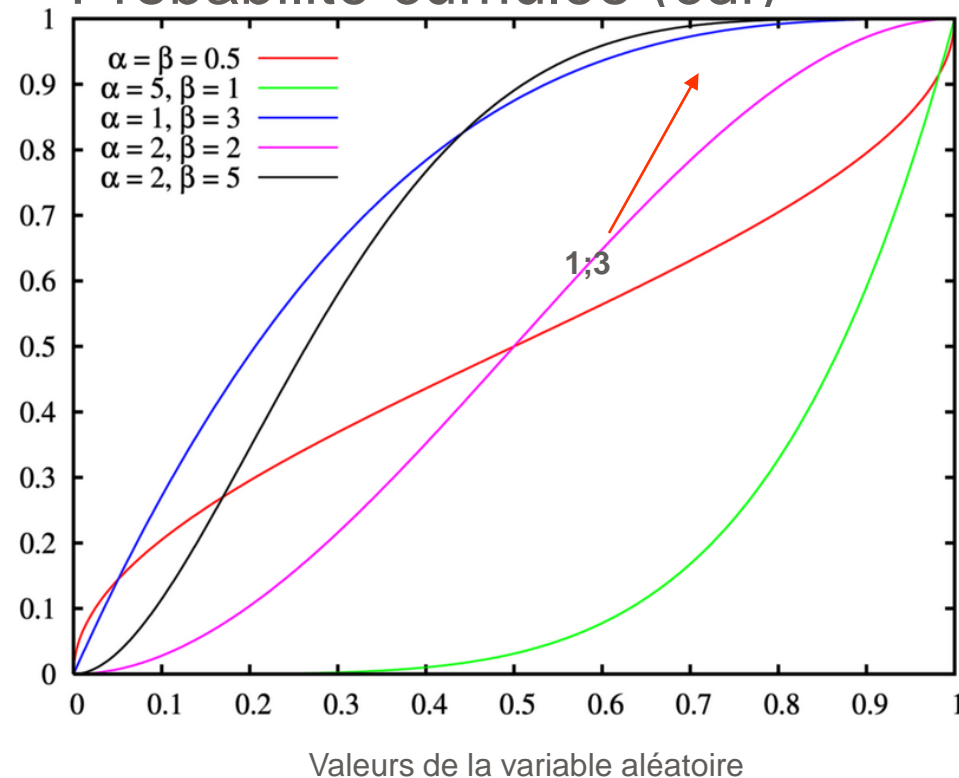
Densité de probabilité (pdf)



- “Les distributions de probabilité sont associées à des variables numériques continues ou discrètes. Elles précisent comment se répartissent les probabilités associées aux différentes valeurs que peut prendre une variable aléatoire. Il y a deux manières équivalentes de représenter les distributions : soit par leur densité, soit par leur probabilité cumulée”

J B Denis 2005

Probabilité cumulée (cdf)





5

Spécification des paramètres des lois à partir des statistiques descriptives

CARACTÉRISATION DES LOIS À PARTIR DES STATISTIQUES DESCRIPTIVES : MÉTHODE DES MOMENTS]

- ❖ **les moments** : la moyenne et la variance sont les plus connus (le premier moment = la moyenne d'une distribution, le deuxième moment = la variance). Les moments d'ordre plus élevés sont utilisés pour *caractériser d'autres aspects de la distribution*. Le troisième moment est par exemple lié à l'asymétrie ou la dissymétrie
- ❖ **la méthode des moments** consiste à égaliser les moments (connus) de l'échantillon et les moments correspondants (inconnus) de la distribution : on estime les moments théoriques par les moments empiriques et on résout le système d'équations.

CARACTÉRISATION D'UNE PROPORTION

- Bornée sur $[0 ; 1]$ → Loi Beta
- Méthode des moments :
Retrouver α et β à partir des caractéristiques de la distribution : moyenne, variance , médiane, bornes d'un Intervalle de Confiance...
- Méthode Pragmatique :
 - α = Nombre de succès
 - β = Nombre d'échecs

LOI BETA

• Beta(α ; β)

• Continue sur $[0 ; 1]$

• Densité :
$$f(x) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1}$$

• Espérance :
$$E[X] = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

• Variance :
$$V[X] = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$$

• Caractéristiques de forme :

- $\alpha = \beta = 1$: Unif(0 ; 1) ; $\alpha = \beta$: symétrique
- $\alpha < 1, \beta < 1$: Courbe en U
- $\alpha = 1, \beta > 1$: décroissante ; $\alpha > 1, \beta = 1$: croissante

CALCUL DES MOMENTS: LOI BETA

- \bar{x} est la moyenne empirique et s l'écart type de l'échantillon

- Egalons les premiers moments $\bar{x} = \alpha / (\alpha + \beta)$

- Puis les seconds $s^2 = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$

- Et résolvons α p/r aux variables observables et β p/r à α

$$\alpha = \bar{x}(\bar{x}(1 - \bar{x}) / (s^2 - 1))$$

$$\beta = \alpha(1 - \bar{x}) / \bar{x}$$

- Calcul simplifié: beta est caractérisée par deux paramètres $(r; n-r)$ où r décompte le nombre d'événements, et α son complément c.a.d le nombre de non événements $n-r$: beta $(r; n-r)$.

Briggs A, Smdm 2002 ;22:298-308

$$\alpha = \bar{x}(\alpha + \beta); s^2 = \frac{\bar{x}(\alpha + \beta) \times (\alpha + \beta) - \bar{x}(\alpha + \beta)}{n^2 \times (n + 1)} = \frac{\bar{x} n^2 \times (1 - \bar{x})}{n^2 \times (n + 1)}; n + 1 = \frac{\bar{x} \times (1 - \bar{x})}{s^2}$$

VARIANTES

- $p_1 = 48\%$, estimé sur 50 patients
- **Méthode des moments: utilisation de la loi normale**
 - Si on connaît x et son $IC_{95\%} \rightarrow IC = x \pm 1.96*s$
 - EV = 7,9 ans. $IC_{95\%} = [4,9 ; 10,9]$ ans :
 - $IC = 7,9 \pm 3,0$
 - $IC = 7,9 \pm 1,96*s$ On mesure l'étendue par rapport à une des bornes
 - $\sigma = 3/1,96 = 1,53$ ans
 - $EV \sim \text{Norm}(7,9 ; 1,53^2)$
- **Méthode pragmatique : utilisation d'une loi beta**
 - $\alpha =$ Nombre de « succès » = 24
 - $\beta =$ Nombre d'« échecs » = 26
 - $p_1 \sim \text{Beta}(24 ; 26)$

CALCUL DES MOMENTS: LOI GAMMA

Soit une loi gamma avec un premier paramètre de forme α et un second paramètre de forme β , la moyenne dans la population est égale à $\alpha\beta$, la variance à $\alpha\beta^2$; \bar{x} est la moyenne empirique et s l'écart type de l'échantillon

$$\theta \sim \text{Gamma}(\alpha, \beta)$$

- Espérance $E[\theta] = \alpha\beta$
- Variance $V[\theta] = \alpha\beta^2$
- Égalisation des moments $\bar{x} = \alpha\beta$ $s^2 = \alpha\beta^2$
- Résolution p/r variables observées $\alpha = \frac{\bar{x}^2}{s^2}$ $\beta = \frac{s^2}{\bar{x}}$



5

Propagation des Incertitudes

ESTIMATION DU RDCR PAR RÉ-ECHANTILLONNAGE, SIMULATION NON PARAMÉTRIQUE : BOOTSTRAP

La technique comporte quatre étapes :

1. Estimation des coûts et de l'efficacité : $C_b^n E_b^n$ d'un échantillon de (n) individus appartenant au **groupe contrôle (b)** par réplication du tirage avec remise et calcul du coût moyen et l'efficacité moyenne sur cet échantillon
2. Estimation des coûts et de l'efficacité : $C_a^n E_a^n$ d'un échantillon de (n) individus appartenant **au groupe traité (a)** par réplication du tirage avec remise et calcul du coût moyen et de l'efficacité moyenne correspondantes
3. Calcul du ratio **des différences** du coût et de l'efficacité moyenne des deux échantillons obtenus par réplication
4. **Itération du nombre de tirages B fois** pour obtenir une estimation de la distribution du RDCR dans le plan ACR

CONSTRUCTION D'UN ECHANTILLON PAR TIRAGE AU SORT : EXEMPLE DE DEUX GROUPES

Groupe Contrôle <i>b</i>	
Patient	(Coût, Effet)
1	(C_b^1, E_b^1)
2	(C_b^2, E_b^2)
3	(C_b^3, E_b^3)
·	
·	
n_c	(C_b^n, E_b^n)
Moyenne de l'échantillon :	
	$(\bar{C}_b; \bar{E}_b)$

Groupe Traité <i>a</i>	
Patient	(Coût, Effet)
1	(C_a^1, E_a^1)
2	(C_a^2, E_a^2)
3	(C_a^3, E_a^3)
·	
·	
n_t	(C_a^n, E_a^n)
Moyenne de l'échantillon :	
	$(\bar{C}_a; \bar{E}_a)$

LES RÉSULTATS DES RÉ-ÉCHANTILLONNAGES CHANGENT ELON LES TIRAGES

EFFECTIF dans l'échantillon initial du groupe contrôle $n=3$:

1,2,3

tirages a partir de de l'échantillon initial d'un nouvel échantillon de même taille avec remises successives, et réplication de l'opération B fois

Ré-échantillonnage n° 1

Ré-échantillonnage n° 2

Ré-échantillonnage ...

1,1,1....

1,2,3....

3,3,3....

Moyennes de chacun des nouveaux échantillons et moyenne de l'ensemble des échantillons :

1, 2, 3
 $\bar{X} = 2$

Types de Monte Carlo

- ✦ **Simulation de premier ordre** : La simulation de premier ordre consiste à tirer au hasard le devenir d'un patient dans l'arborescence:
 - On compare la valeur (R) prise par une variable aléatoire tirée d'une loi de *distribution uniforme* comprise entre 0 et 1 à *la probabilité fixe de survenue* (p) de chacun des événements qui se trouvent sur son chemin.
 - si $R < p \rightarrow$ pas de changement d'état,
 - si $R > p \rightarrow$ changement d'état
 - 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 PARAMETRIQUE DE MONTE CARLO DU 1ER ORDRE

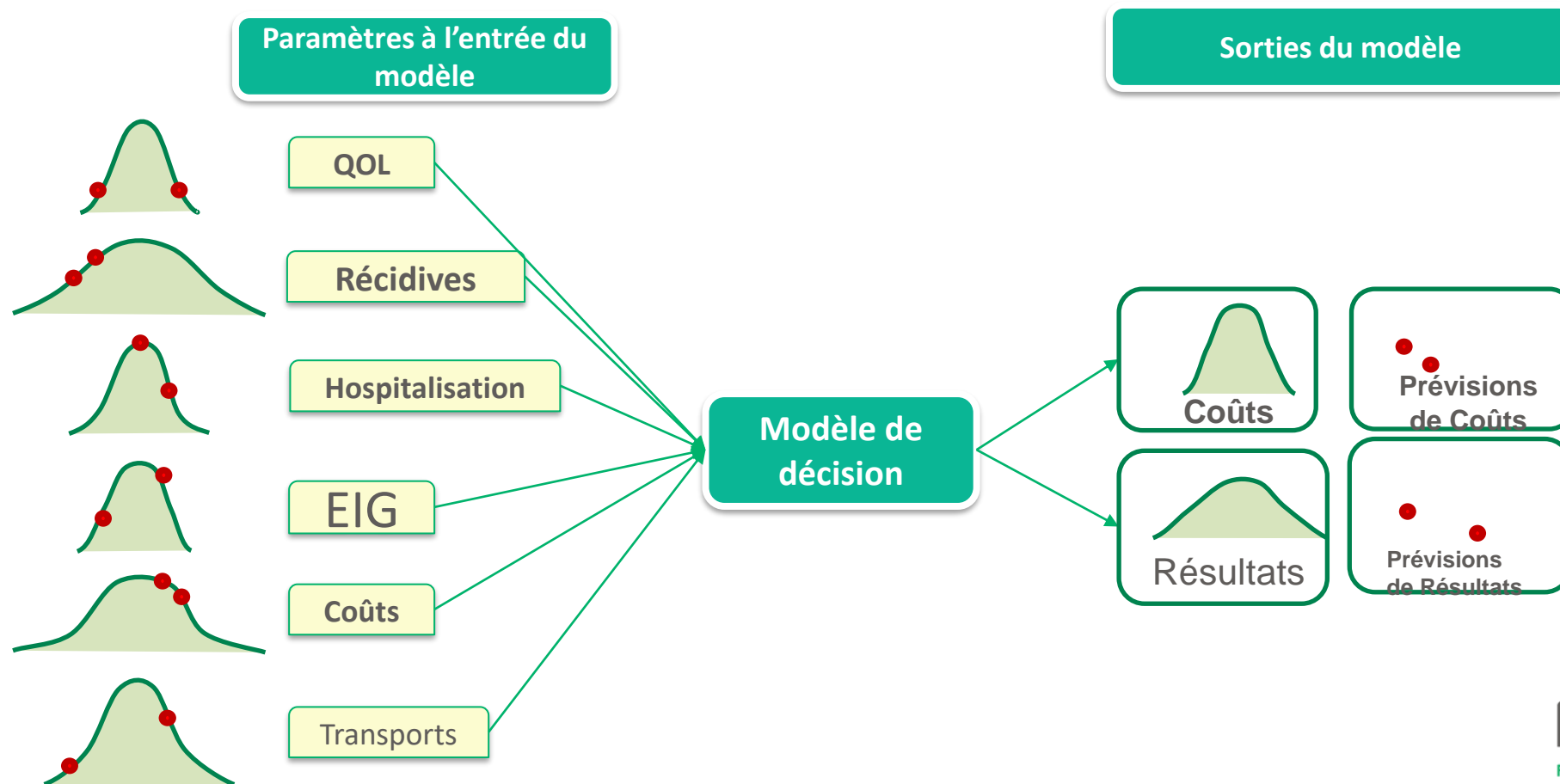
- Les sujets sont envoyés **un par un** dans le modèle
- Au franchissement du premier embranchement de l'arborescence, on simule une des réalisations possibles de la loi Uniforme $[0,1]$:
 - Si sa valeur est comprise $[0, 0.1]$, le sujet décède
 - Si sa valeur est comprise $[0.1, 0.3]$, le sujet tombe 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

SIMULATION DE PARAMETRIQUE DE MONTE CARLO D'ORDRE 2 :

« RÉUNIR LES INCERTITUDES DANS DE GRANDS SACS D'IGNORANCE »

99

- ◆ 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



ESTIMATION DU RDCR PAR MISE EN OEUVRE D'UNE SIMULATION PARAMÉTRIQUE DE MONTE CARLO

10
0

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

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : PSA

10

1

- Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. 2011 Accounting for Methodological, Structural, and Parameter Uncertainty in Decision-Analytic Models : A practical guide *Med Decis Making*; 31: 675.
- Briggs A.H., Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *PharmacoEconomics* 2000; 17(5):479-500.
- Briggs A.H. Handling uncertainty in economic evaluation. In: Drummond M., McGuire A, (Editors). *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford:OUP, 2001: 172-214.
- Briggs A.H. & Fenn, P. 1998. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ*, 7, 723-40.
- Briggs, A. H., Goeere, R., Blackhouse, G. & O'brien, B. J. 2002. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making*, 22, 290-308
- Briggs AH, Ades, A. E. & Price, M. J. 2003. Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making*, 23, 341-50..
- Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC et al. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Medical Decision Making* 1985; 5:157-177.
- Fenwick, E., Claxton, K. & Sculpher, M. 2001. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*, 10, 779-87.
- Fenwick, E., O'brien, B. J. & Briggs, A. 2004. Cost-effectiveness acceptability curves--facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ*, 13, 405-15.
- Levy AR, Briggs AH, O'Brien BJ, Demers C. Cost-effectiveness of Carvedilol and Metoprolol for treatment of persons with congestive heart failure. *American Heart Journal* 2001; 143(3):537-543.
- Manning WG, Fryback DG, Weinstein MC 1996 Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (Editors). *Cost effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press,
- O'Brien, B.J. and Briggs, A.H. (2002) Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research* 11(6):pp. 455-468
- Pouillot R, M. Sanaa Dufour B Principes de l'appréciation probabiliste quantitative des risques *Epidémiol. et santé anim.*, 2002, 41, 95-112
- Pouillot R Caractérisation d'une loi de probabilité entrant dans un modèle de risque probabiliste *Epidémiol. et santé anim.*, 2002, 41, 113-143



9

Caractérisation de l'incertitude associée aux résultats

L'ANALYSE DU RISQUE DANS LES EVALUATIONS ECONOMIQUES

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

SIMULATION NUMÉRIQUE SOUS EXCEL

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



Microsoft Visual Basic pour Applications - Plate Forme ACE v10_AK.xlsm

Fichier Édition Affichage Insertion Format Débogage Exécution Outils Compléments Fenêtre ?

Li 1, Col 1

Projet - VBAProject

VBAProject (Plate Forme ACE v10_AK.xlsm)

- Microsoft Excel Objets
 - Feuil1 (REES FRANCE)
 - Feuil10 (Rifaximine)
 - Feuil11 (Brouillon)
 - Feuil12 (Tornado)
 - Feuil13 (PSA_reference)
 - Feuil14 (Plan CE & CEAC)
 - Feuil15 (Diapo)
 - Feuil16 (Scerani)
 - Feuil2 (Structure du Modèle)
 - Feuil3 (Analyse)
 - Feuil4 (Parameters)
 - Feuil5 (Fonction de risque)
 - Feuil6 (Survie courbe et graph)
 - Feuil7 (Table de mortalité)
 - Feuil8 (Probabilité de transitions)
 - Feuil9 (Lactulose)
 - ThisWorkbook
- Modules
 - Module1
 - Module2
 - Module3
 - Module4
 - Module5
 - Module6

Propriétés - Module2

Module2 Module

Alphabétique Par catégorie

(Name) Module2

Plate Forme ACE v10_AK.xlsm - Module1 (Code)

(Général) simulation_psa

```

Sub simulation_psa ()
'
' simulation_psa Macro
'
'
Sheets("Analyse").Select
Range("B65").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "1"
Application.DisplayStatusBar = True
Sheets("PSA_reference").Select
Dim index
Dim Trials
index = 0
Trials = 1000
Do

Range("B4:AK4").Select
Selection.Copy
Range("B6:AK6").Select
ActiveCell.Offset(index, 0).Range("A1").Select
Selection.PasteSpecial Paste:=xlPasteValues, Operation:=xlNone, SkipBlanks _
:=False, Transpose:=False
index = index + 1
Application.StatusBar = "Simulation " & index & " of 1000 trials"

Loop While index < Trials

Application.DisplayStatusBar = False
Sheets("Analyse").Select
Range("B65").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "0"
Sheets("PSA_reference").Select
Range("A1").Select
End Sub

```

Plate Forme ACE v10_AK.xlsm - Module2 (Code)

(Général) courbe_CEAC

```

Sub courbe_CEAC ()
'
' courbe_CEAC Macro
'
'
Application.DisplayStatusBar = True
Sheets("PSA_reference").Select
Dim index
Dim Trials
index = 0
Trials = 70

Do

Range("AX6").Select
ActiveCell.Offset(index, 0).Range("A1").Select
Selection.Copy
Range("AO1").Select
ActiveSheet.Paste
Range("AS4:AV4").Select
Application.CutCopyMode = False
Selection.Copy
Range("AY6").Select
ActiveCell.Offset(index, 0).Range("A1").Select
Selection.PasteSpecial Paste:=xlValues, Operation:=xlNone, SkipBlanks:= _
False, Transpose:=False
index = index + 1
Application.StatusBar = "Calculation " & index & " of " & Trials

Loop While index < Trials

Application.DisplayStatusBar = False
Sheets("PSA_reference").Select
Range("AX1").Select

End Sub

```

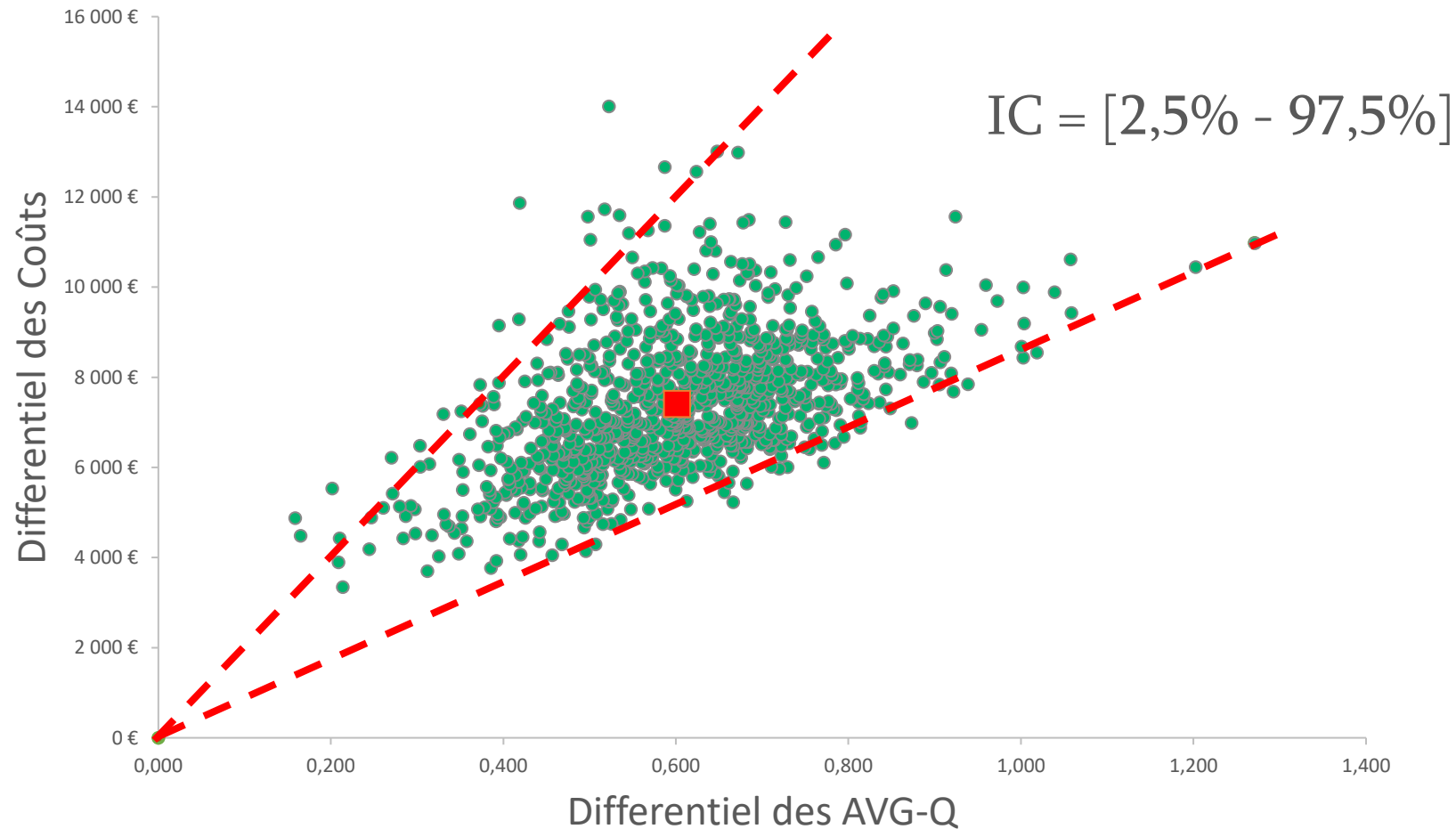
CONSTRUCTION D'UNE PAILLASSE VIRTUELLE

- 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 €
...

Moyenne RDCR = **12 718 €**

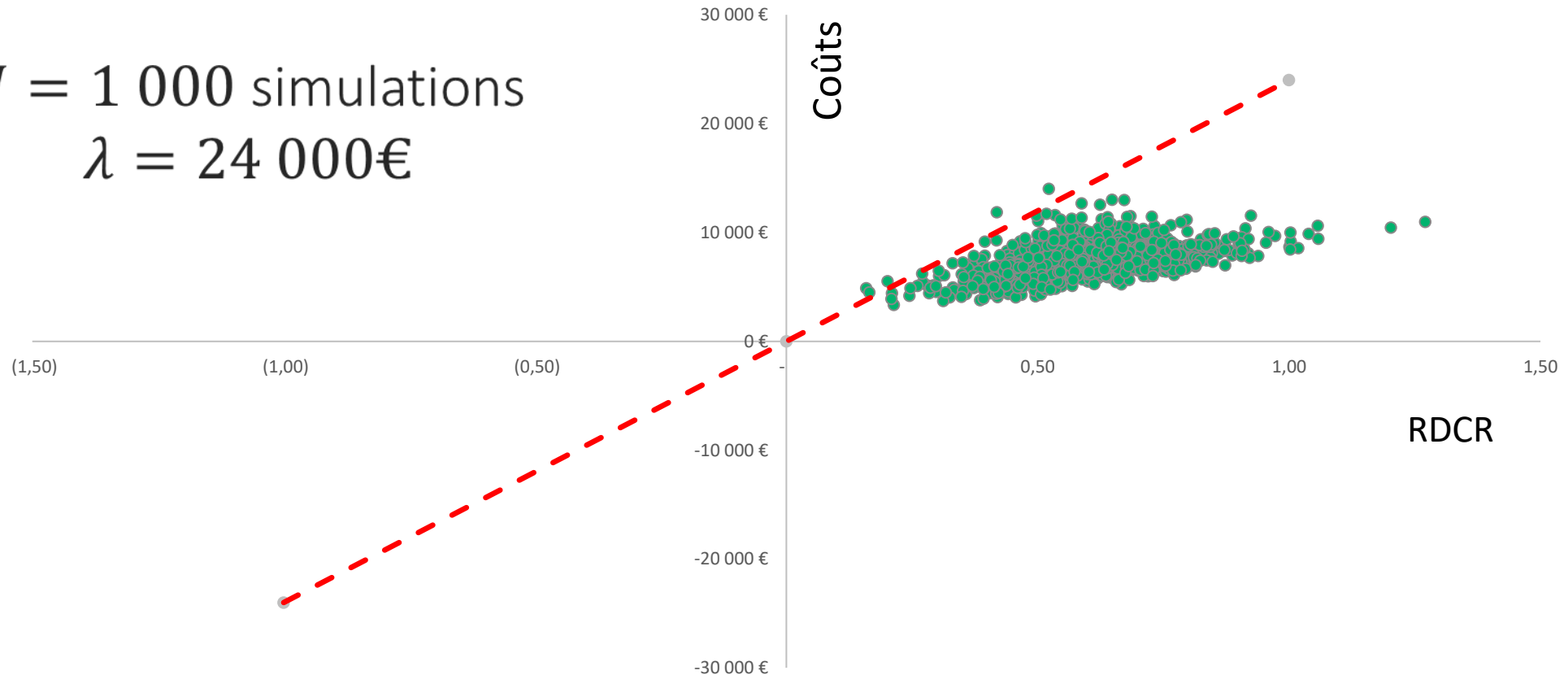
INTERVALLE DE CONFIANCE DU RDCR : MÉTHODE DES PERCENTILES



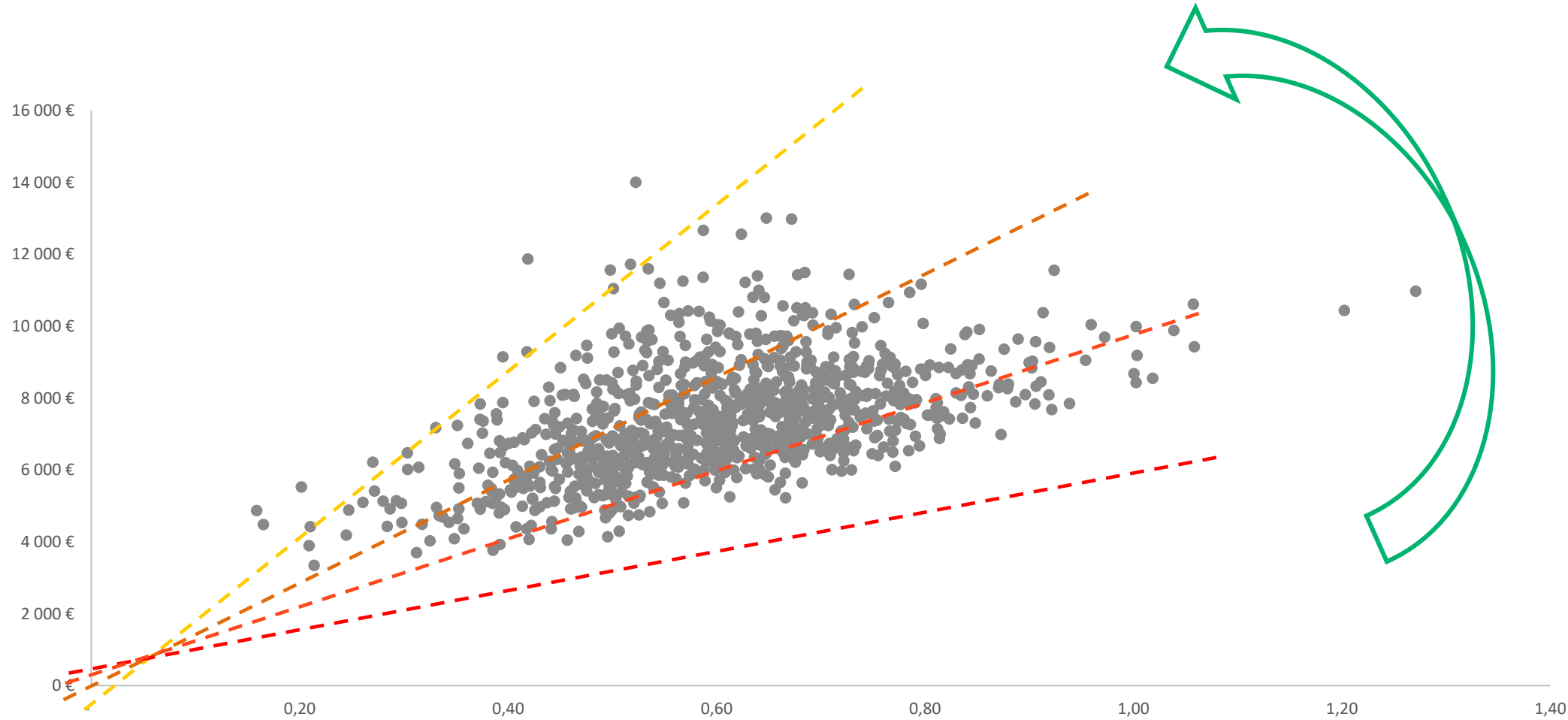
NUAGE DE POINTS SUR LE PLAN COÛT-EFFICACITÉ

10
8

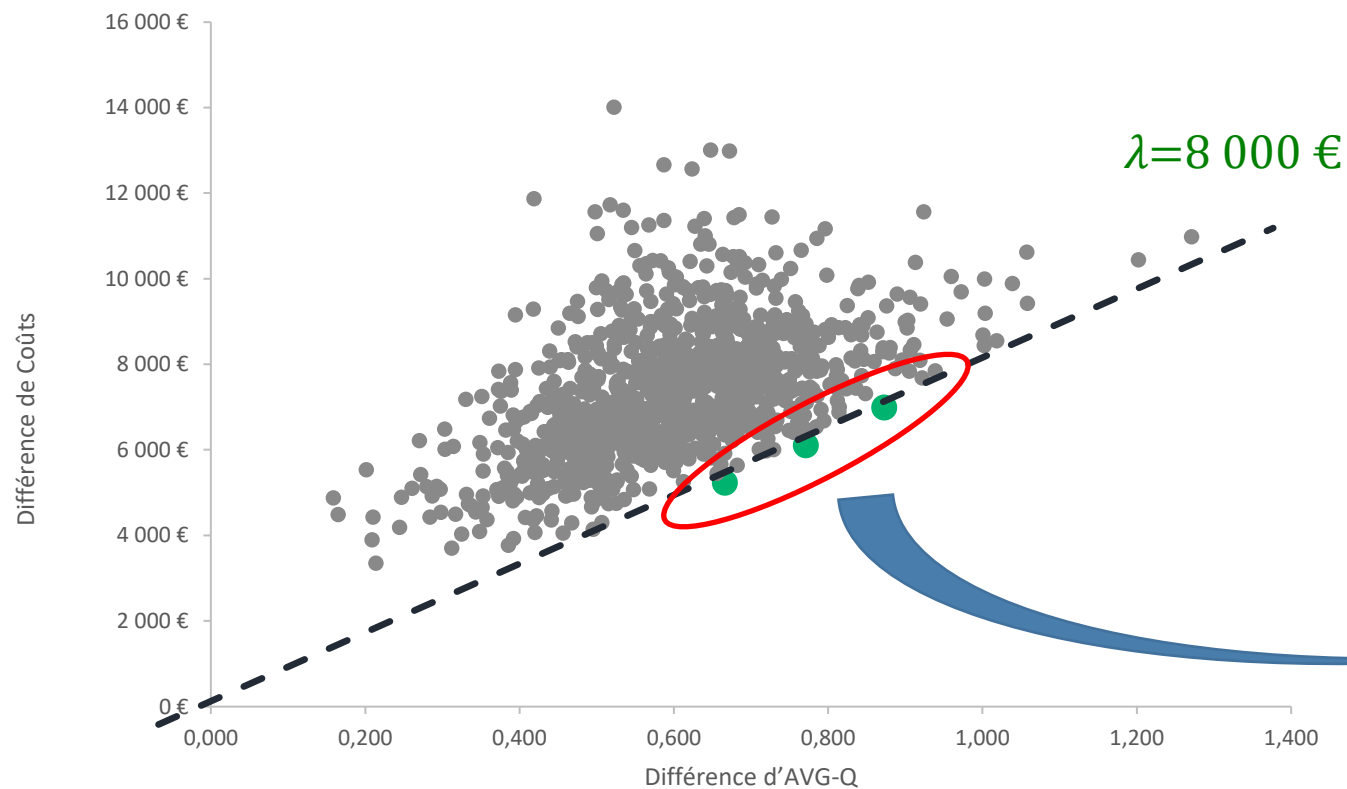
$N = 1\,000$ simulations
 $\lambda = 24\,000\text{€}$



PROPORTION DE TIRAGES COÛT/EFFICACE POUR DIFFÉRENTES VALEURS DE λ



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



Seuil	Treatment A	Innovation
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
8 000 €	99,70%	0,30%
9 000 €		
10 000 €		
11 000 €		
12 000 €		
...		
80 000 €		

COÛT-EFFICACE?

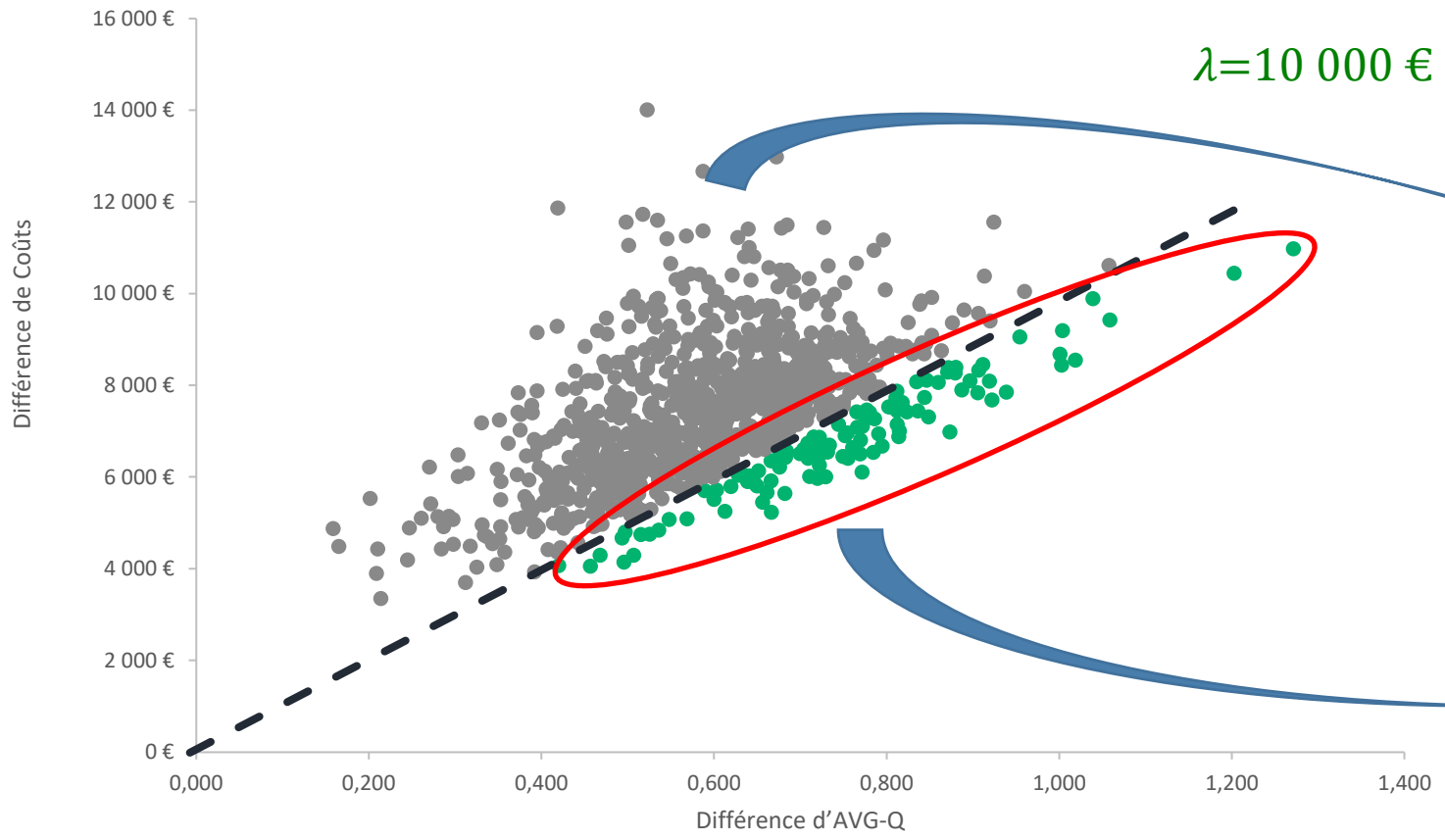
$$\lambda = 8\,000 \text{ €}$$

11
1

Simulations	RDCR	L'Innovation est Coût-efficace
1	10 445€	0
2	14 833€	0
3	12 532€	0
...		
474	7 913€	1
...		
999	12 071 €	0
1000	14 491 €	0
Somme		3

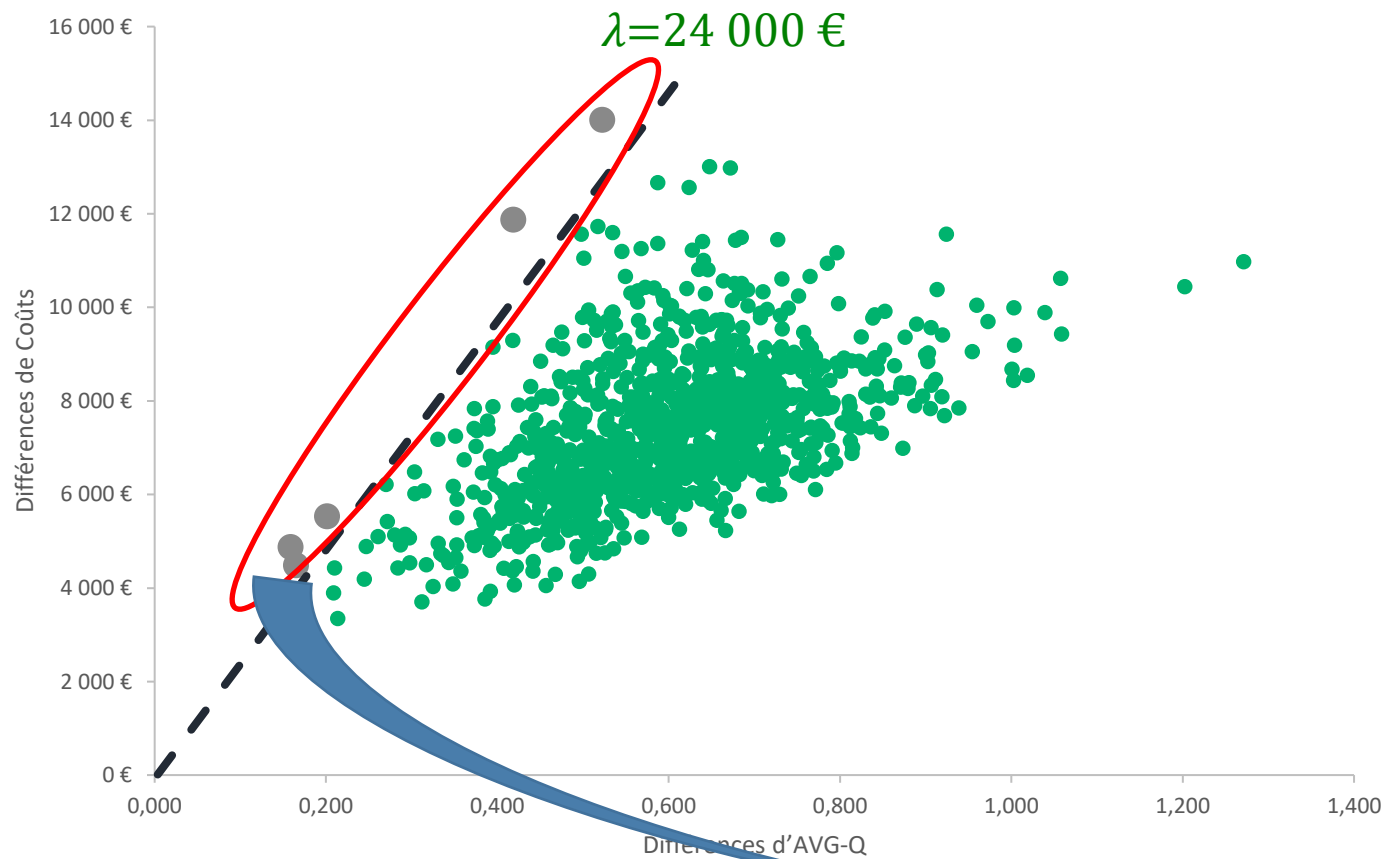
Si (Seuil $\lambda > RDCR$) \Rightarrow Oui (1)

EFFICIENCE DE L'INNOVATION (2)



Seuil	Treatment A Innovation	
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
8 000 €	99,70%	0,30%
9 000 €	95,00%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €		
12 000 €		
...		
80 000 €		

EFFICIENCE DE L'INNOVATION (3)

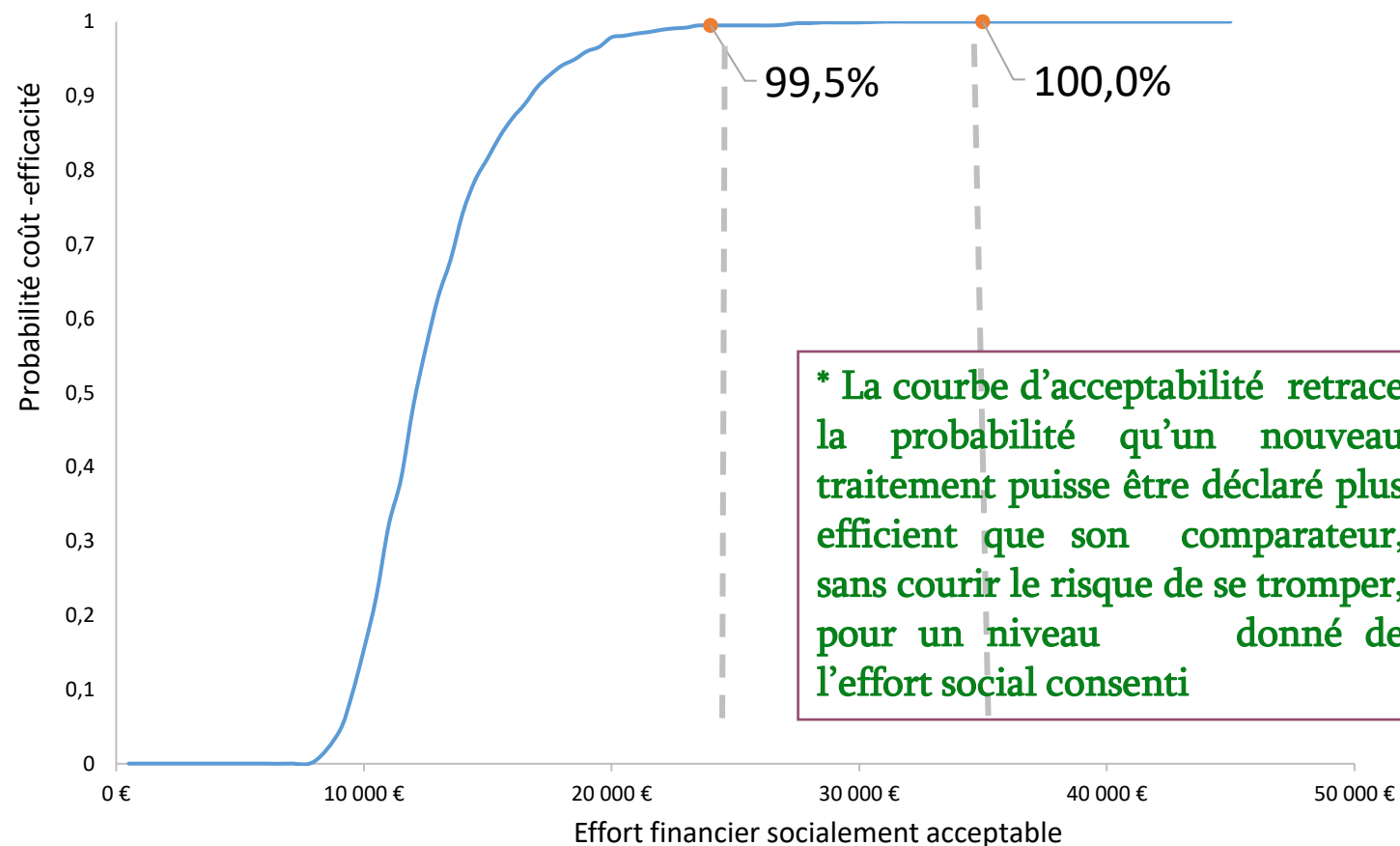


Seuil	Treatment A Innovation	
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
9 000 €	95,70%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €	67,90%	32,10%
12 000 €	51,70%	48,30%
...		
24 000€	0,50%	99,50%

80 000 €

LA COURBE D'ACCEPTABILITÉ : Quelle Est La Probabilité De Ne Pas Se Tromper Dans Ses Choix?

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





9

Mesurer la santé gagnée

RAISONNER EN TERMES DE SERVICE RENDU À LA COLLECTIVITÉ

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'entraîne l'innovation pour la population (ΔE) moins les pertes de santé ($\Delta C / \lambda$) qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires.

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

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

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

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

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

NOUVELLE MÉTRIQUE: BÉNÉFICE MONÉTAIRE NET

11
7

1. Réalisation de N (10 000) expérimentations
2. Choix d'une plage de niveaux d'effort socialement acceptable (λ_i)
3. Calculs du BMN = $\lambda_i * AVGQ - Coût$
4. Identification de la stratégie qui maximise le BMN à chaque expérimentation
5. Sommation des cas gagnants sur l'ensemble des simulations
6. Illustration : courbe des proportions de cas gagnants (CPCG) par rapport aux concurrents pour différents niveaux de l'effort social acceptable

CALCUL DU BMN POUR UNE VALEUR DE $\lambda = 24\ 000\text{€}$

Simulation	Traitement 1		Traitement 2		BMN		Probabilité que l'innovation soit efficiente		
	QALY	Coût	QALY	Coût	Txt 1	Txt2	$Max(BMN_{Txt1})^*$	$Max(BMN_{Txt2})^*$	Traitement optimal
1	1,28	9 223	0,94	4 001					
2	1,36	9 275	0,81	4 303					
3	1,53	10 744	1,04	5 365					
4	1,51	11 220	1,11	6 242					
5	1,34	10 209	0,87	4 716					
...					
81	2,28	15 373	2,01	8 140					
...					
1000	1,20	8 576	0,97	4 233					
Moyenne	1,55	10 881	1,15	5 710					

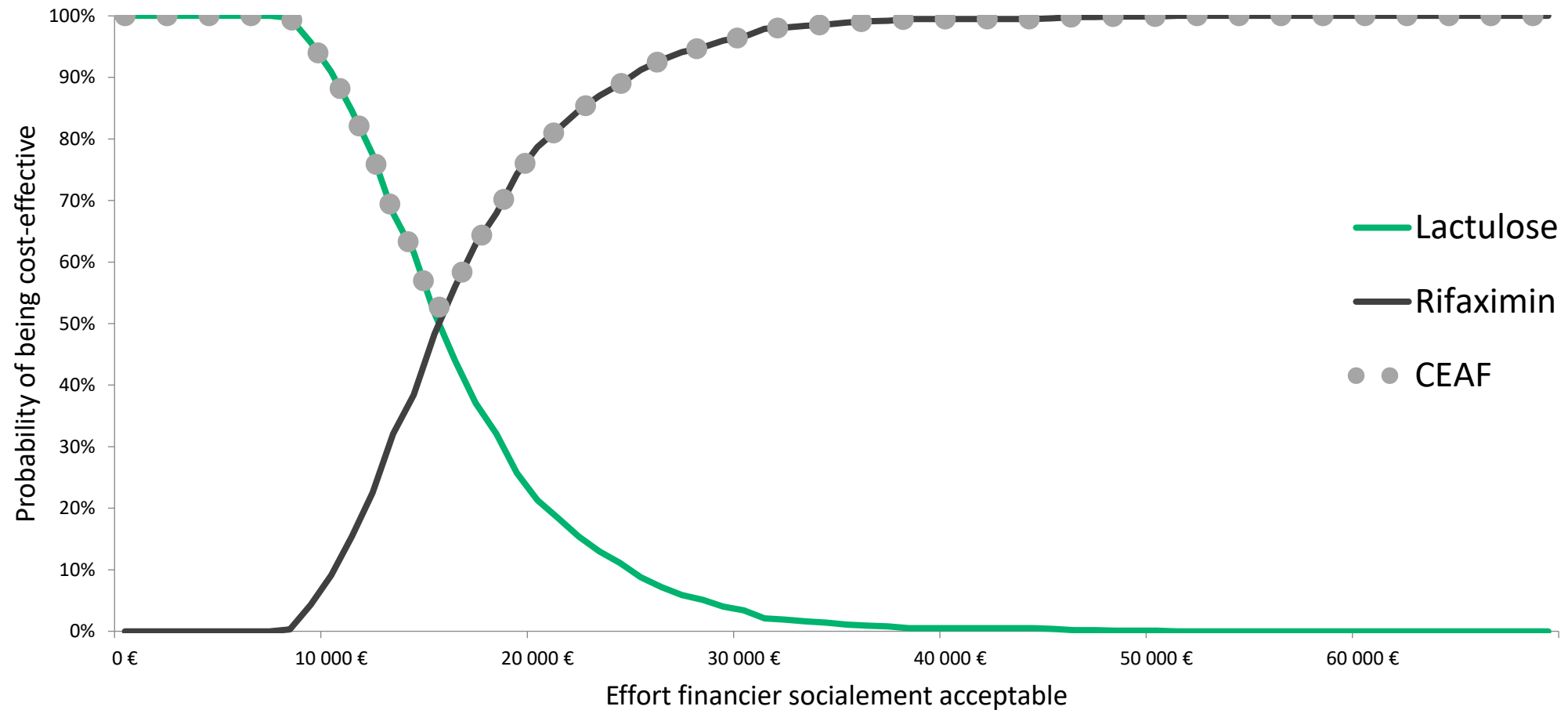
$$BMN = \lambda * E - C$$

$$BMN_{Txt1} >? < BMN_{Txt2}$$

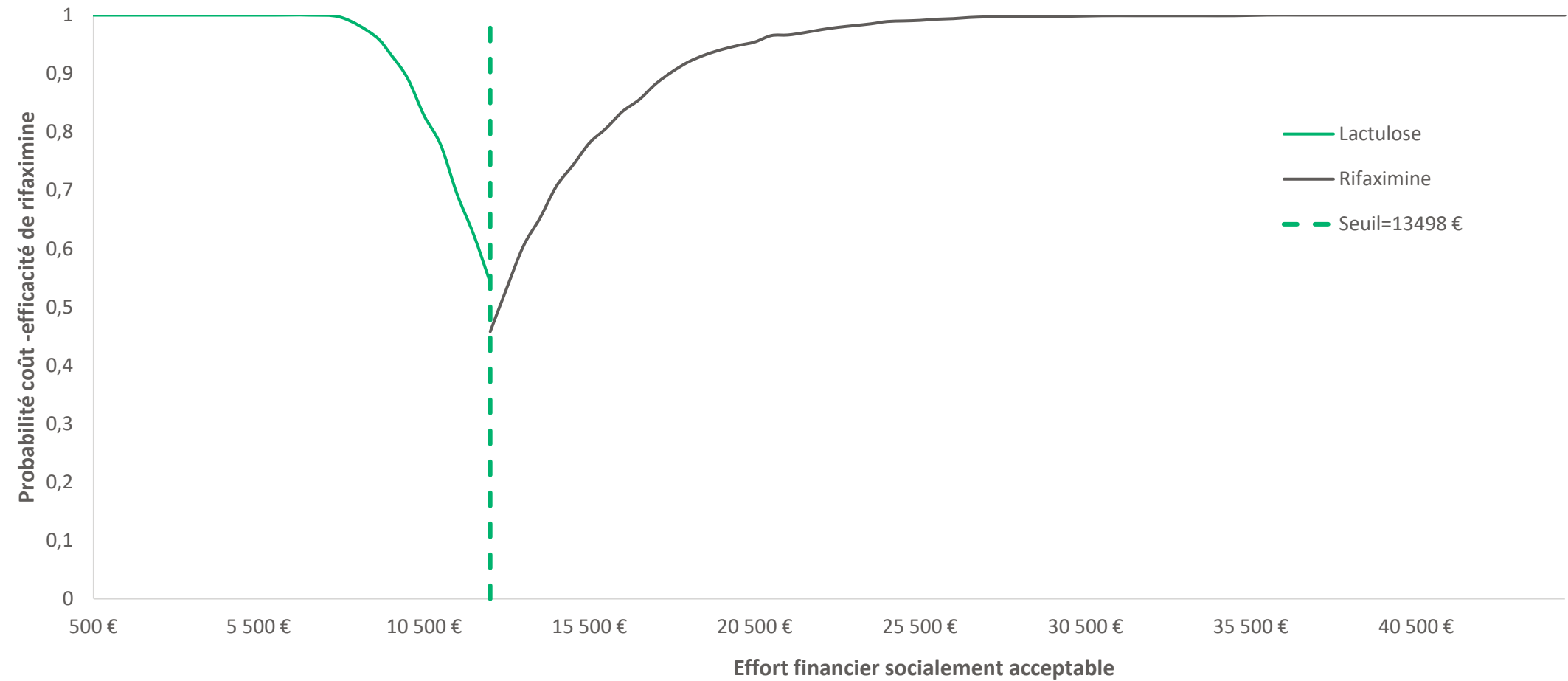
Calcul du BMN et du BMDN Lorsque la Valeur de L'effort Socialement Acceptable $\lambda=24\ 000\text{€}$

Simulation n	<i>BMN</i>		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	<i>BMDN</i>	<i>BMDN</i> > 0	<i>Max</i> (<i>BMN</i> _{Txt1})*	<i>Max</i> (<i>BMN</i> _{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

FRONTIÈRE DES MEILLEURS TRAITEMENTS FINANCIERMENT ACCEPTABLE



FRONTIÈRE DES MEILLEURS TRAITEMENTS FINANCIEREMENT ACCEPTABLES



MODALITE DE CONSTRUCTION DE LA FRONTIÈRE

1. Des tirages successifs sont effectués à partir des distributions de probabilité des différents paramètres du modèle;
2. L'intervention optimale pour un niveau d'effort financier socialement acceptable donné est celle qui maximise le bénéfice monétaire net (BMN)
3. Cette opération est répétée pour toutes les valeurs de l'effort socialement acceptable comprises entre 0€ et 200 000 € par année de vie gagnée → 1 Courbe d'acceptabilité
4. Les traitements sont mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, les courbes qui représentent leur probabilité respective de dégager un bénéfice monétaire net, se superposent verticalement les unes par rapport aux autres et leur sommation verticale est égale à l'unité.
5. Lorsque le choix du traitement qui contribue le plus à améliorer l'état de santé de la population, se porte sur une autre stratégie, «les points de retournement » permettent de classer les RDCR des différents traitements les uns par rapport aux autres,
6. La borne inférieure de la fourchette de valeur pour laquelle un traitement est considéré comme optimal correspond au RDCR de ce traitement, et la borne supérieure indique du RDCR du traitement qui lui est immédiatement supérieur en termes d'efficience.
7. Cette probabilité de défendre l'intérêt de santé publique sans risquer de se tromper est représentée par la proportion des résultats des simulations qui maximise la valeur marchande du bénéfice collectif pour différents niveaux de l'effort socialement acceptable. Son complément correspond à la probabilité de faire un mauvais choix.

REFERENCES

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.

[Fenwick](#) E, Claxton K, [Sculpher](#) M , Briggs A. (2001) Improving the efficiency and relevance of health technology assessment: The role of iterative decision analytic modelling .University of yorkCentre For Health Economics Department Of Economic & Related Studies Institute Of Health Sciences, University Of Oxford. Working Paper n°179;

Fenwick E, Claxton K, [Sculpher](#) M. (2001) [Representing uncertainty: the role of cost -effectiveness acceptability curves](#) - Health economics, 10: 779 – 787

Fenwick E, O’Brien B, and Briggs, A. (2004). Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. Health Economics, 13:405–415.

Fenwick E. Economic evaluation uncertainty in University of Glasgow. in Tony Culyer (Edt in chief) Encyclopedia of health economics. (3volumes). Elsevier 2014

Glick HA Briggs A Polky H (2001) Quantifying stochastic uncertainty and presenting results of cost-effectiveness analyses .Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 1(1), 25–36

Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M (2006) Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? Health Econ. Jul;15(7):677-87.

Stinnett, A.A. and Mullahy, J. (1998) Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. Medical Decision Making 18, S65-S80

Van Hout VA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E ratios alongside a clinical trial. Health Econ 1994; 3: 309 –319



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

AMM Fractionnée, Contrat de Performance, Suivi En Vie Réelle

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





INTRODUCTION

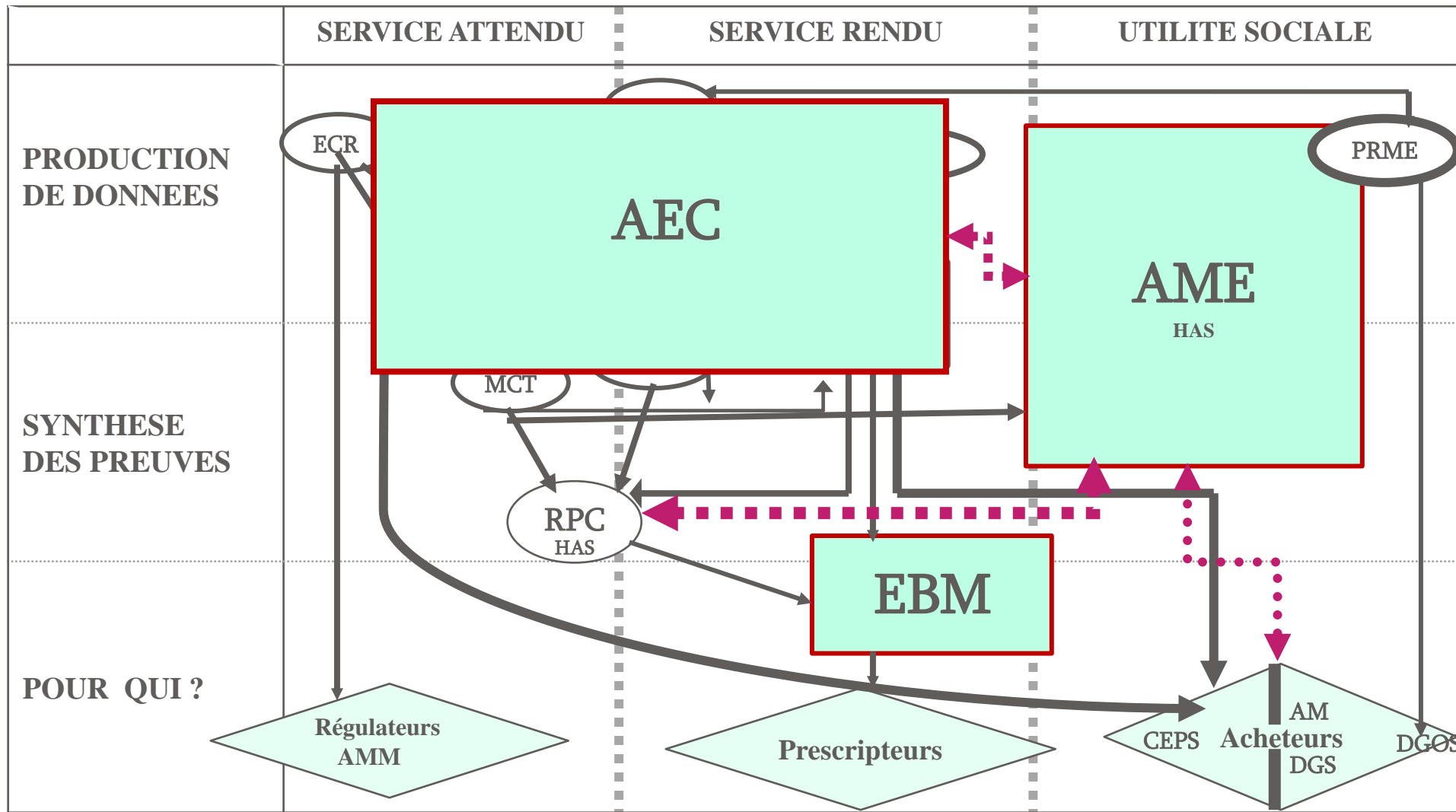
Quelle(s) Evaluation(s) : AEC, AME, EBM ?

	Est ce que ça peut marcher ?	Est ce que ça marche ?	Est ce que ça vaut le coût ?
Produire des données			
Réunir les informations		<p>AEC S(M)R, AS(M)R</p>	<p>AME</p>
Au service de quels acteurs		<p>EBM</p>	

LA LANGUE DES SIGLES

- ❖ AEC :Analyse de l'efficacité/de l'Effectivité Comparative.
 - **Eclairer les choix de toutes les parties prenantes sur la plus value thérapeutique des différents traitements** les uns par rapport aux autres *en situation expérimentale/ ou en situation réelle d'usage*, abstraction faite de *toute considération économique*.
 - *Synonymes:(CE) comparative efficacy (SMR) Service médical rendu; (CER) comparative effectiveness research; (REA) relative effectiveness assessment, (ASMR) Amélioration du service médical rendu*
- ❖ AME: Analyse médico économique.
 - **Domaine multidisciplinaire d'analyse des politiques publiques, elle vise à éclairer les décisions en matière d'admission au remboursement et de prix**, en prenant en compte toutes leurs répercussions et notamment leurs répercussions économiques ».
 - *Synonymes: (ACR) Analyse coût résultat intègre explicitement la Qol, (AME) Analyse médico-economique, (ETS) Évaluation des technologies de santé, (HTA) Health technologies Assessment,*
- ❖ EBM : Médecine Fondée sur les Preuves.
 - **Eclairer les décisions thérapeutiques des cliniciens pour la prise en charge individuelle des patients** en mobilisant les meilleurs preuves disponibles issues de la recherche médicale

LA RÈGLE D'OR : UN OUTIL SPÉCIFIQUE POUR CHAQUE INSTITUTION CIBLE



AEC: Etude Comparative d'Effectivité,
 SR : Service Rendu;
 ASR : Amélioration du Service Rendu ;
 AME: Analyse Médico Economique;
 ETS : Evaluation des technologies de santé ;
 MFP : médecine factuelle
 ECR: essai controlé randomisé ;
 EPR essai pragmatique ramdomisé ;
 MTC : Meta-analyse Multitraitement ;
 MHB: Meta-analyse Hiérarchique Bayésienne ;
 RPC : Recommandations de pratique clinique;
 STIC (CED) : coverage evidence development;
 ACB : Analyse Coûts Bénéfices. ACE :Analyse Coût Efficacité ; MIB: Modèle d'Impact Budgétaire ;
 AMM: Autorisation de Mise sur le Marché, Relations controversées

EVALUER LE MÉDICAMENT TOUT AU LONG DE SON CYCLE DE VIE

- ❖ **Evaluation « ex ante »** : Modèles de prévisions des effets du traitement sur les variables de résultats, réalisés avant l'admission au remboursement et avant la fixation du prix
- ❖ **Evaluation « ex post »**
 - Données expérimentales : *essais randomisés pragmatiques*
 - Données non expérimentales ou quasi expérimentales : avec comparateur mais sans randomisation
- ❖ **Audit encore appelé « Evaluation normative »** : visant à vérifier la réalisation des engagements pris dans le cadre du cahier des charges.





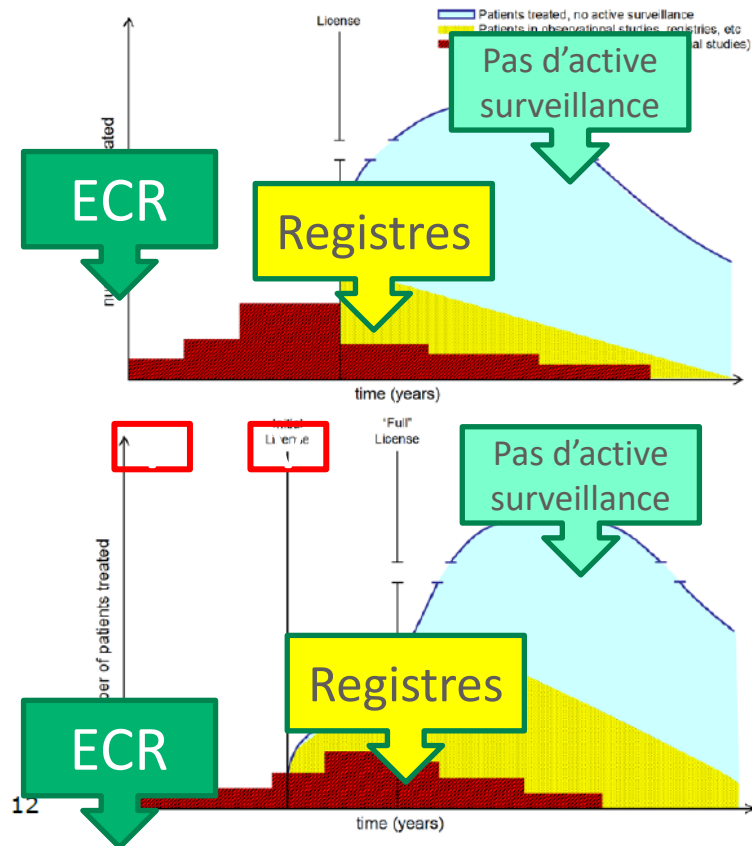
COMMENT ACCELERER LES PROCEDURES D'ENRIGISTREMENT

CE QUI SÉPARE LE POINT DE VUE DES INSTANCES D'ENREGISTREMENT DE CELUI DES COMITÉS D ADMISSION AU REMBOURSEMENT

133

- Le choix du comparateur : placebo vs comparateur actif
- La Transposabilité externe des conclusions
- Le recours à des critères de jugement intermédiaires
- L'utilisation de critères composites
- L'introduction d'échelles de qualité de vie
- La prise en compte des coûts

LE PROJET EUROPÉEN D'AMM FRACTIONNÉE:



la situation actuelle:

- Avant l'AMM, tous les patients qui bénéficient de l'innovation participent à un essai ECR;
- Après AMM, les patients qui reçoivent le traitement ne contribuent pas à la recherche de nouvelles preuves

l'autorisation progressive de mise sur le marché:

- Le nombre de patients inclus dans les ECR diminue. Les ECR sont plus courts. Une AMM partielle est donnée
- Ceux qui ne sont pas inclus participent à des essais cliniques pragmatiques ou à des Registres.
- Une AMM complète est accordée sur la base de ces nouvelles preuves colligées en vie réelle

LE PROLONGEMENT D'UN MOUVEMENT DÉJÀ AMORCÉ AU NIVEAU EUROPEEN

135

❖ **AMM Conditionnelle :**

- Est réservé aux médicaments dont le rapport bénéfice-risque est favorable, sous réserve que la réalisation de nouvelles études confirme l'efficacité et la sécurité du TxT
- le bénéfice de la mise à disposition immédiate pour la santé publique doit être supérieur aux risques liés à l'absence de données complètes,
- Le médicaments répond à des besoins non satisfaits

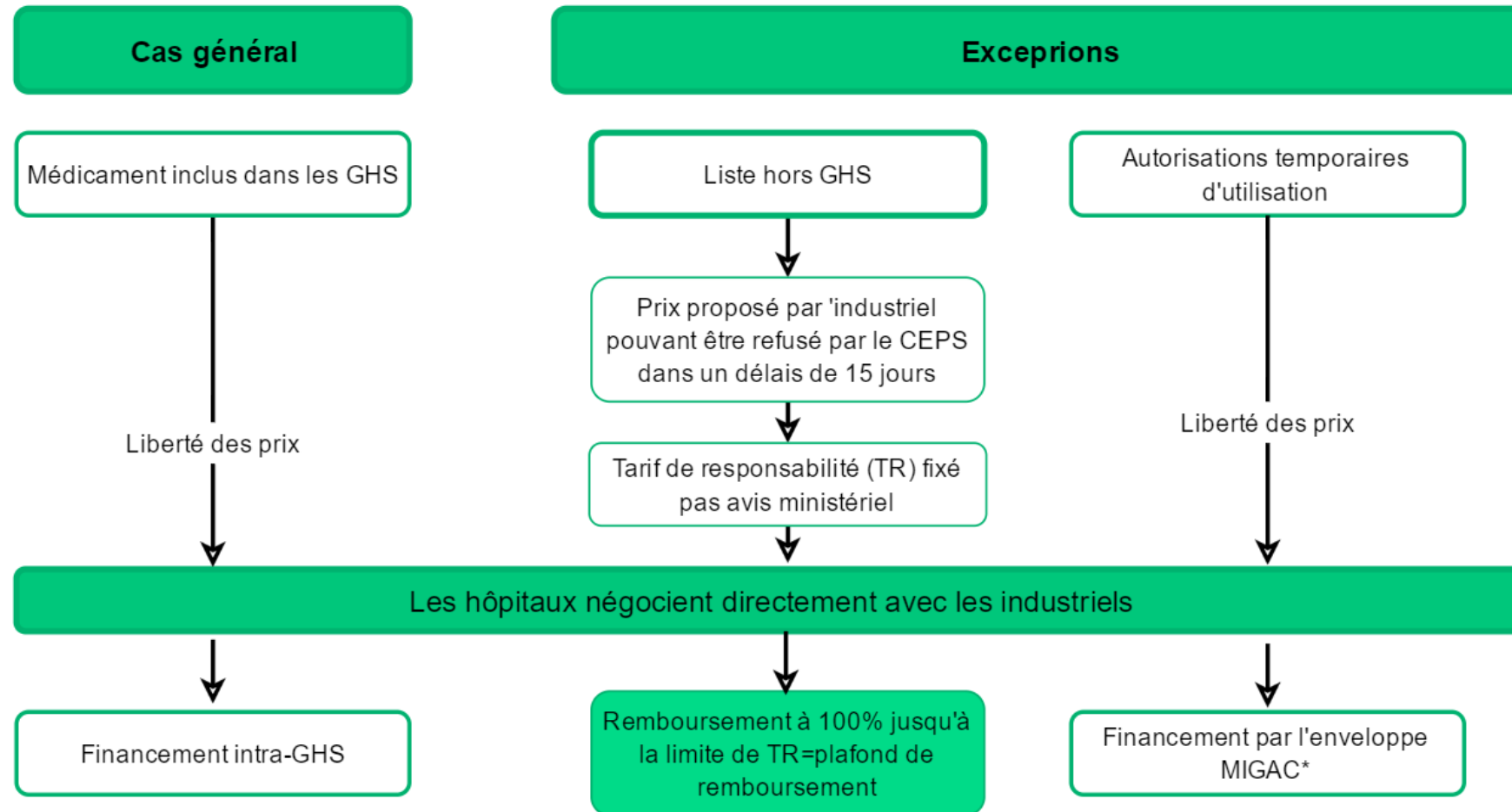
❖ **AMM Sous Circonstances Exceptionnelles :**

- est délivrée pour des médicaments pour lesquels il ne sera pas possible d'obtenir un information complète compte tenu de la rareté de l'affection ou de l'étroitesse de la population cible

❖ **AMM Accélérée :** pour les médicaments présentant un intérêt de santé publique majeur

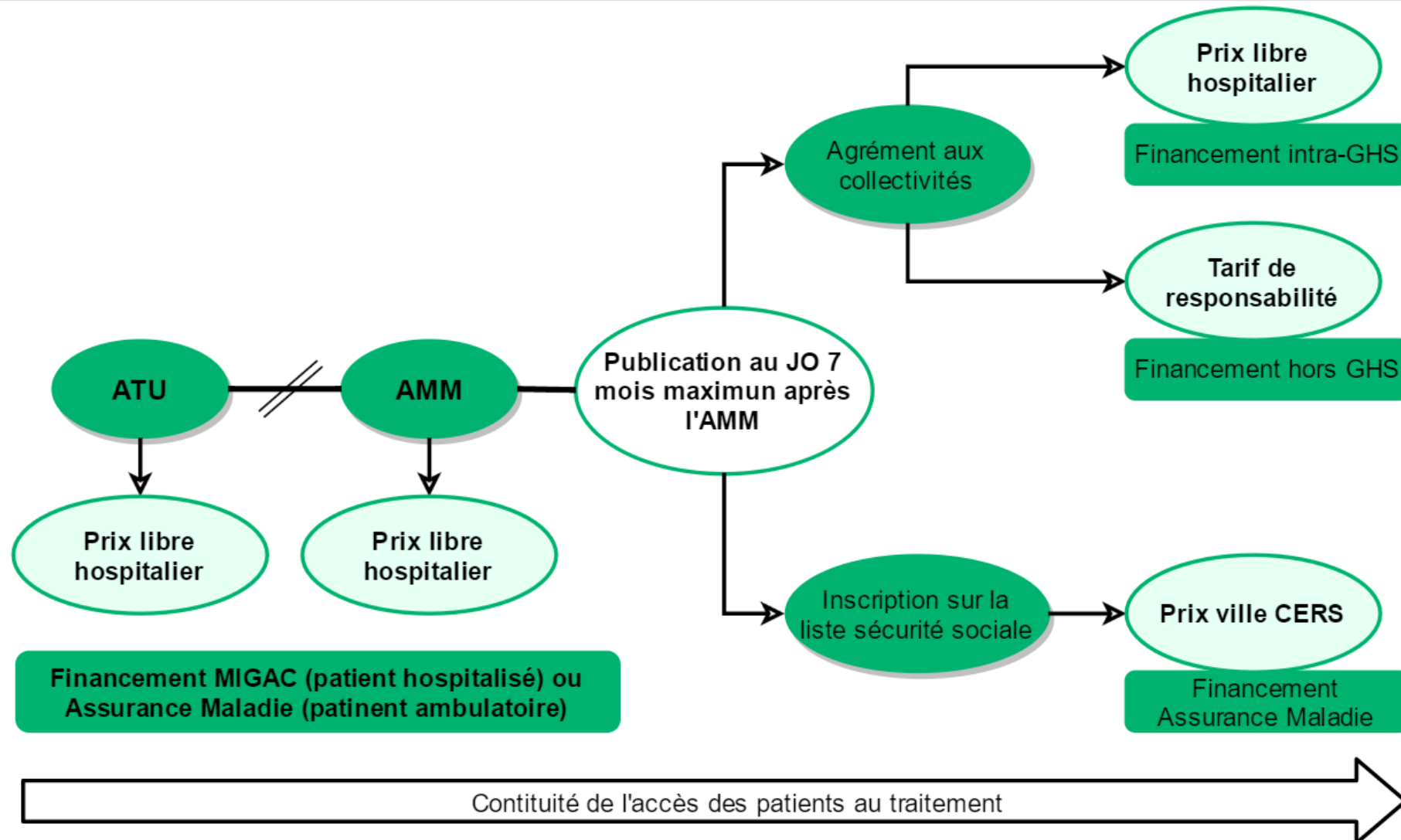


ET EN FRANCE POUR FINANCER L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS A L'HOSPITAL



*MIGAC : mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation

DANS LE CADRE DES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION [ATU]



CE QUI VA CHANGER AVEC LA CRÉATION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ FRACTIONNÉE

138

- Obtention de l'AMM → Accès à l'innovation
- « Moment Magique » → Evaluation tout au long du cycle de vie
- Population importante → population restreinte
- ECR exclusivement → tout schéma d'étude
- Extrapolations → Suivi et surveillance
- Liberté de prescription → Gestion du risque

EVOLUTION DES ETUDES APRÈS COMMERCIALISATION

Bénéfices

ECR dans le cadre d'une AMM conditionnelle

Conditions imposées par le payeur:
Financement temporaire dédié → Effectivité clinique comparative (effectiveness)

Risques

Déclaration spontanée EIG

Surveillance active
EU: Plan de gestion des risques
Registres, Etudes Observationnelles
Dossier Médical partagé
Essai pragmatiques

Evaluation globale de la balance Bénéfices Risques

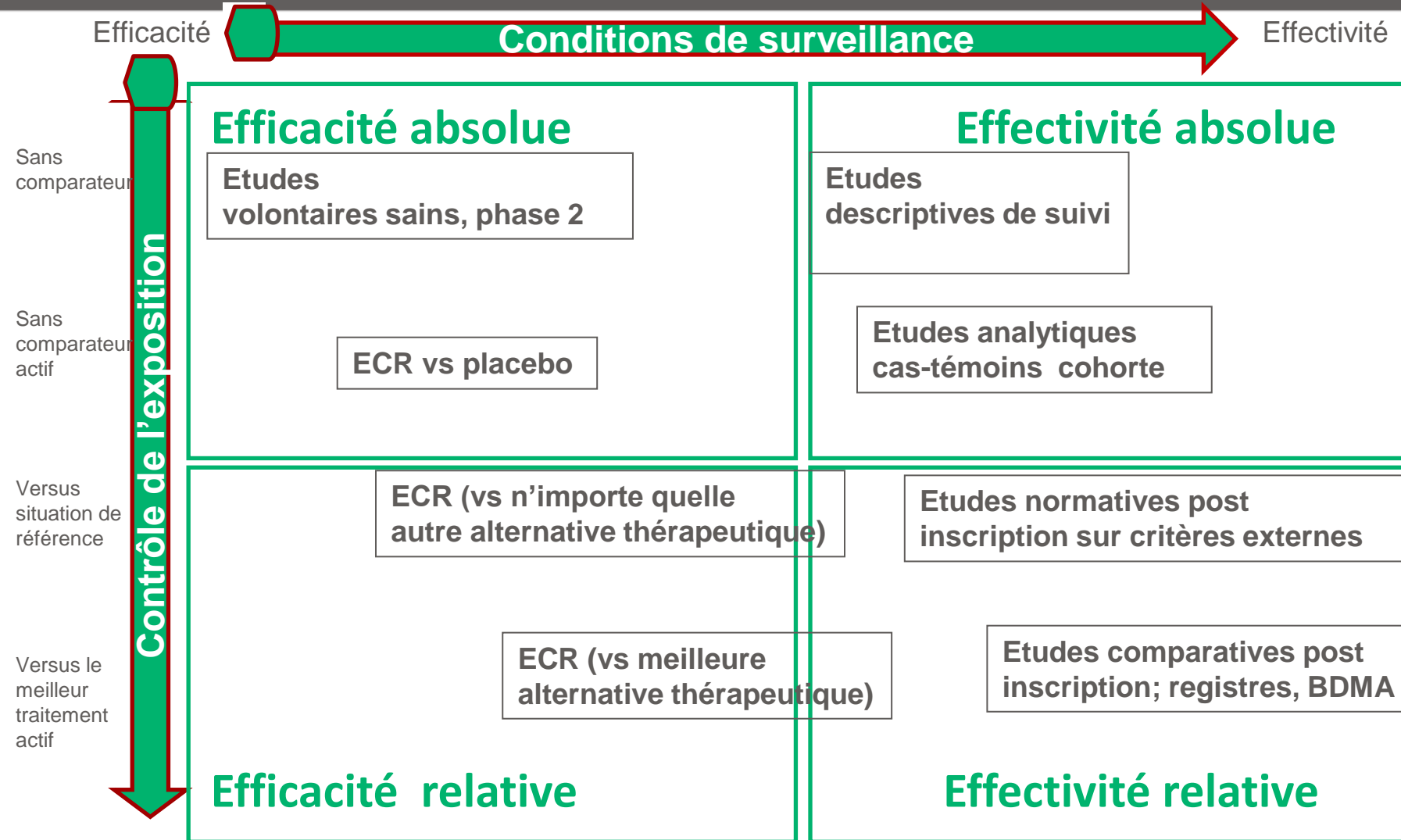
→ Effectivité comparative: EU PAES

EFFICACITÉ VS EFFECTIVITÉ :

Une Clarification Nécessaire

- ❖ **Efficacité expérimentale (efficacy)** : une intervention qui fait plus de bien que de mal mesurée dans les conditions idéales.
- ❖ **Effectivité clinique (effectiveness)** : une intervention qui [...] mesurée en vie réelle.
- ❖ **Efficacité ou Effectivité absolue** : une intervention [...] mesurée sans comparateur
- ❖ **Efficacité ou Effectivité comparative** : une intervention [...] mesurée par rapport aux autres alternatives thérapeutiques (l'ASMR)

EFFICACITÉ VS EFFECTIVITÉ



Source: high level pharmaceutical forum 2005-2008

LES RAISONS DU DÉCALAGE

Efficacité Expérimentale



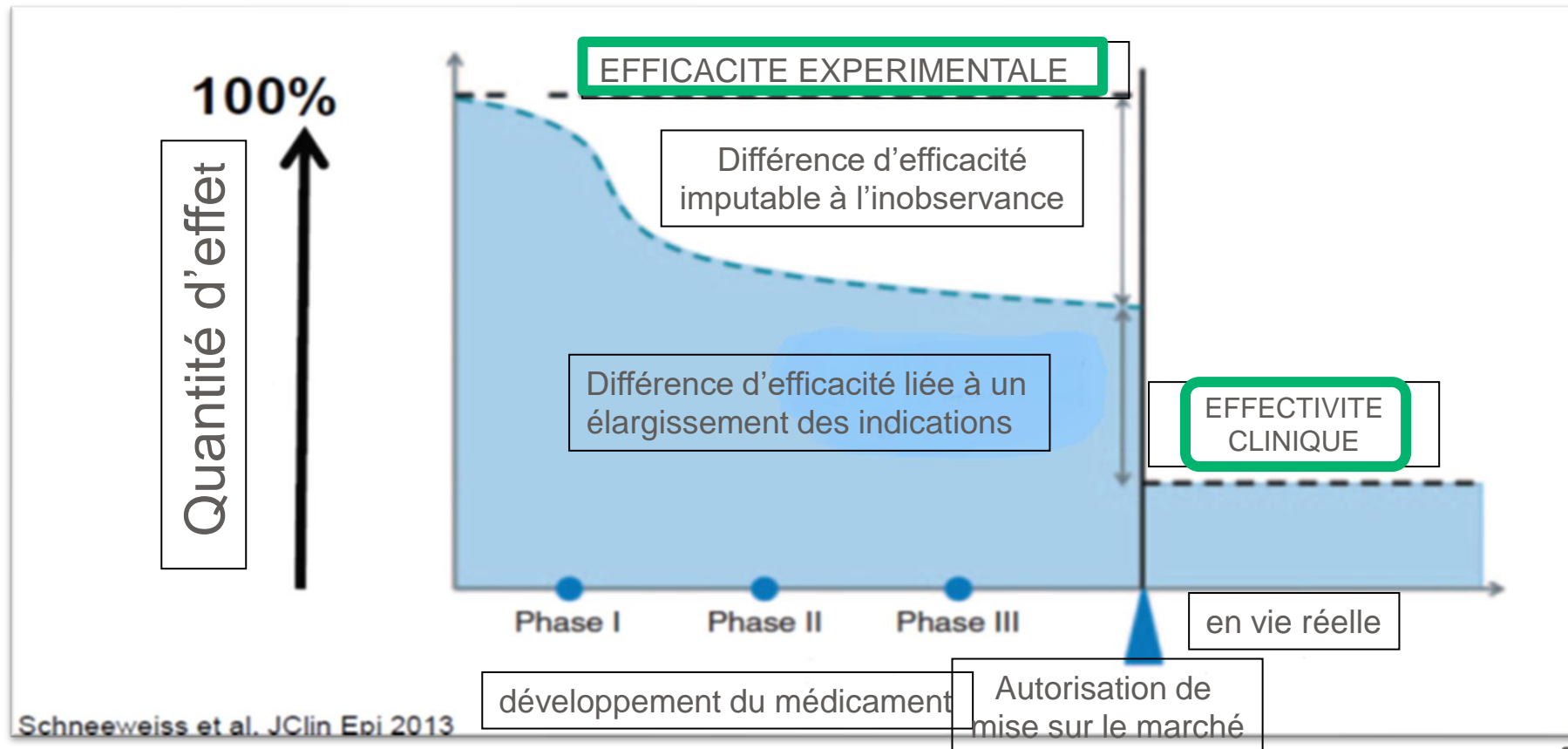
Observance



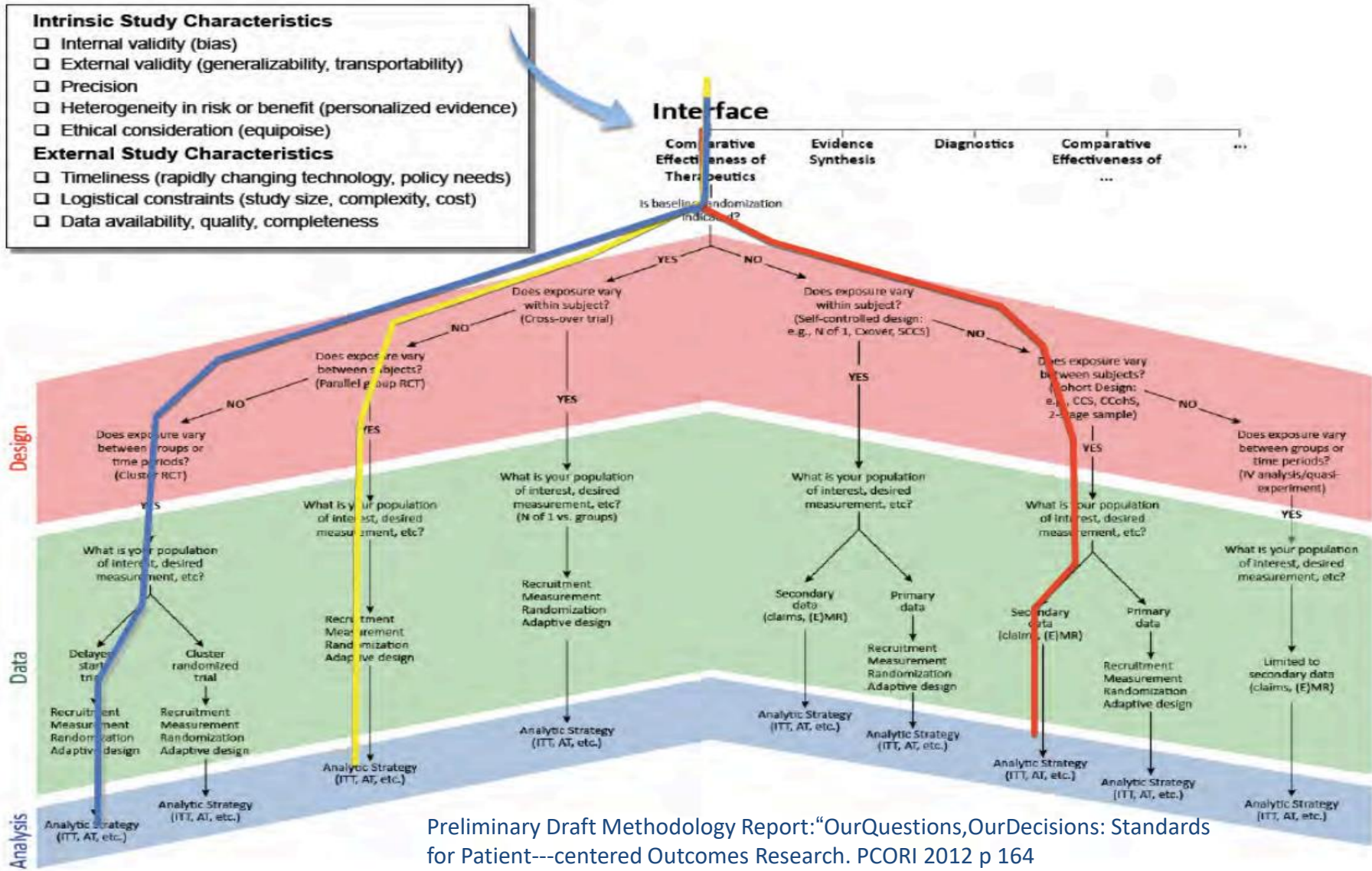
Analyse en sous groupes



Efficacité Observationnelle



Les Standards du PCORI [2012]



Preliminary Draft Methodology Report: "Our Questions, Our Decisions: Standards for Patient-centered Outcomes Research. PCORI 2012 p 164

Etudes Comparatives Non Randomisées

❖ Etude de cas sans témoin

- Etude de **cas croisés** [Abréviation pcori diap précédente : *Cxover Crossover study*]
- Etude de **série de cas auto contrôlés** où chaque individu est son propre témoin: [Abréviation pcori diap précédente : *SCCS Self Control Case Series*] association entre exposition transitoire et survenue d'événement sans avoir recours à des témoins, permet de mesurer l'incidence relative d'un événement dans un intervalle de temps défini après un exposition au risque donné comparée à d'autres périodes d'observation

❖ Etude cas témoin

- Étude **cas témoins nichés** dans une cohorte: [Abréviation pcori diap précédente : *CCS Case Control Studies*] **cas**: survenus dans une cohorte mère (et non dans la population); **témoins**: sujets de la cohorte qui ne présentent pas l'événement au moment du diagnostic des cas → équivalant à une étude cas témoin avec appariement sur la durée de suivi
- Etude **cas Cohorte**: [Abréviation pcori diap précédente : *CCohS Case cohorte study*] constitution aléatoire d'une sous cohorte et sélection des témoins avant la date de survenue de l'événement

❖ Etude de cohorte prospective, Etude de cohorte rétrospective

❖ Base de données médico-administratives

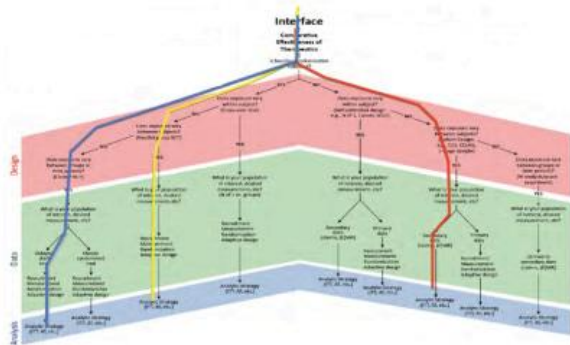
❖ Dossier médical informatisé

❖ Etude quasi expérimentale

❖ Variable instrumentale

LE « FLOUTAGE » PROGRESSIF DES FRONTIÈRES ENTRE ETUDES DE PRÉ & DE POST COMMERCIALISATION

145



La boîte à outil pour faire remonter des données de terrain



Faut-il conseiller une randomisation?

OUI- Choisir la randomisation quand:

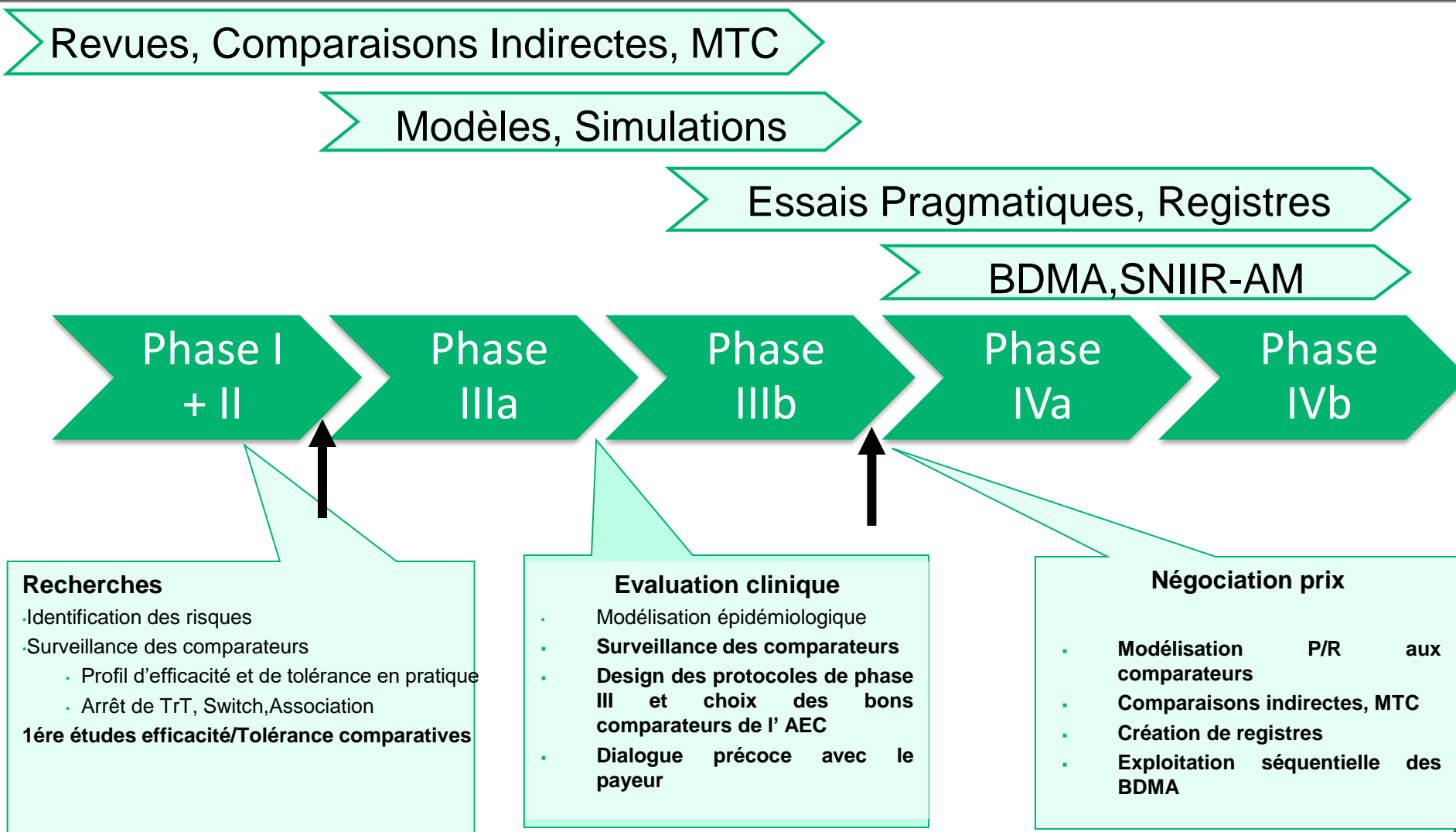
- le risque initial de biais est élevé
- Le financement est disponible
- Le temps dont on dispose est conséquent

NON-Choisir une étude observationnelle quand:

- On recherche l'effectivité clinique en pratique médicale quotidienne
- Il existe de bonnes raisons de croire que les techniques statistiques mises en œuvre permettront de maîtriser les biais

LA DEMARCHE EVALUATIVE UN PROCESSUS CONTINUE

146





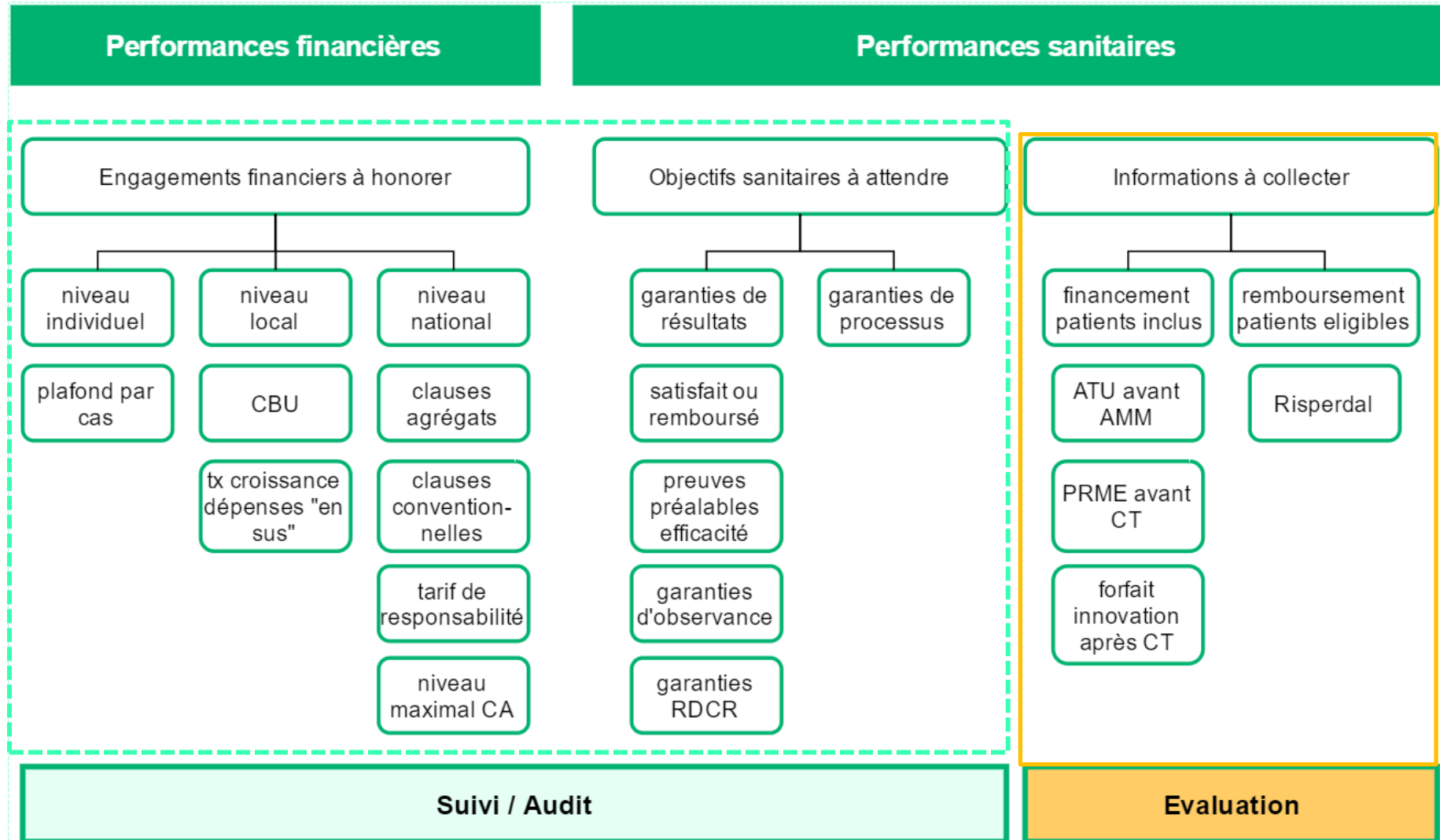


**COMMENT ACCELERER LA FIXATION DU PRIX?
ACCORD DE RISK SHARING ET MODELES
D'IMPACT BUDÉTAIRE**



3

LES ACCORDS DE RISK SHARING FONDÉS SUR LES PERFORMANCES [ARSFP]



TYPES DE ACCORDS DE RISK SHARING [ARSFP]

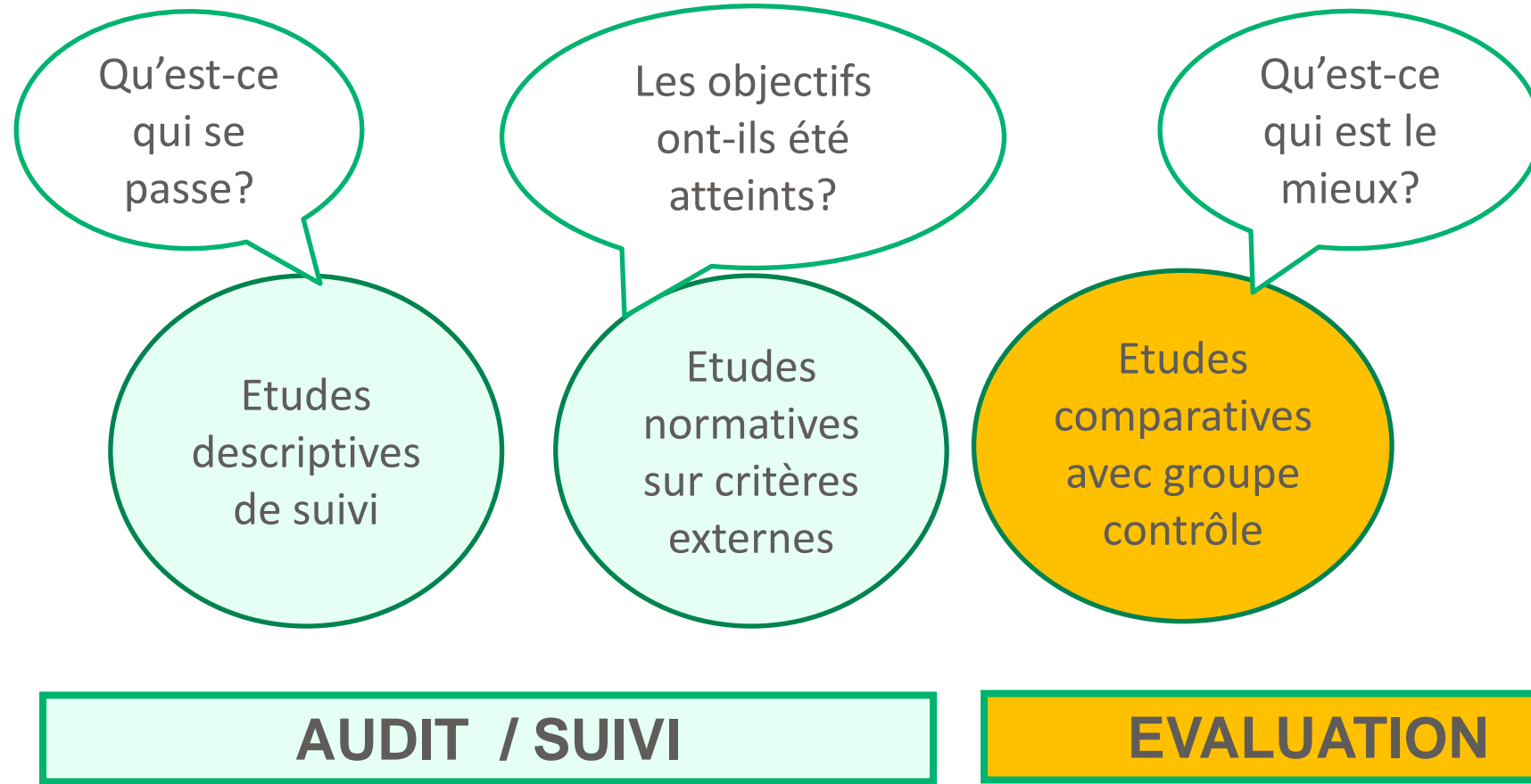


Nature des engagements	CONTRATS FINANCIERS	CONTRATS DE SANTE	
Objectifs	Bon usage des fonds publics	Garanties de bonne fin : efficacité/efficience	Consolidation des preuves en vie réelle
Contenu des contrats	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrôle au niveau du dossier patient ▪ Contrôle au niveau population cible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Démonstration ex ante de l'efficacité ▪ Garantie ex post des résultats 	Financement temporaires dédiés
Plans d'étude	Référentiels Externes	Référentiels Externes	Études Comparatives
Nature des études	AUDIT/SUIVI		EVALUATION

« PROMESSES TENUES VS RÉSULTATS OBTENUS »

Quels Critères de Jugement ds les Études Observationnelles?

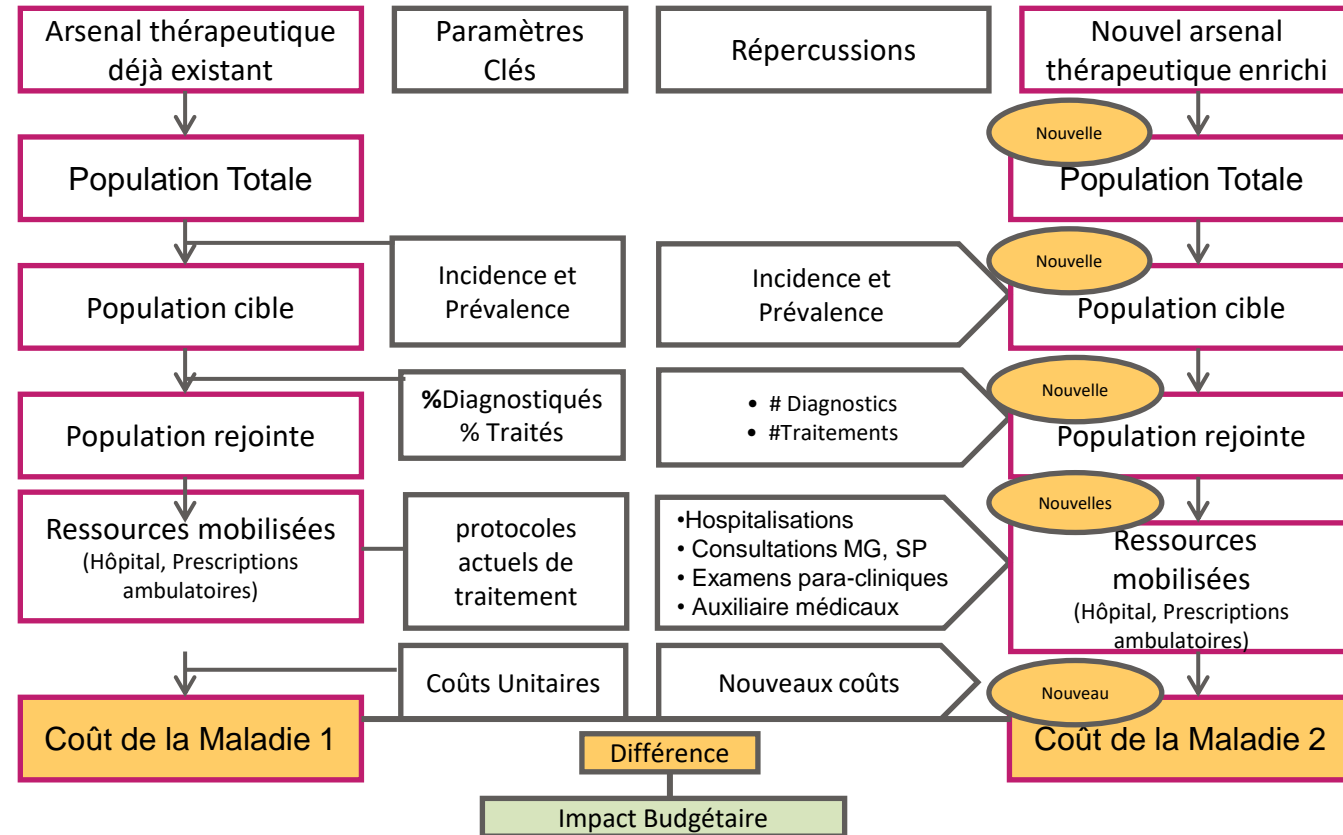
15
1



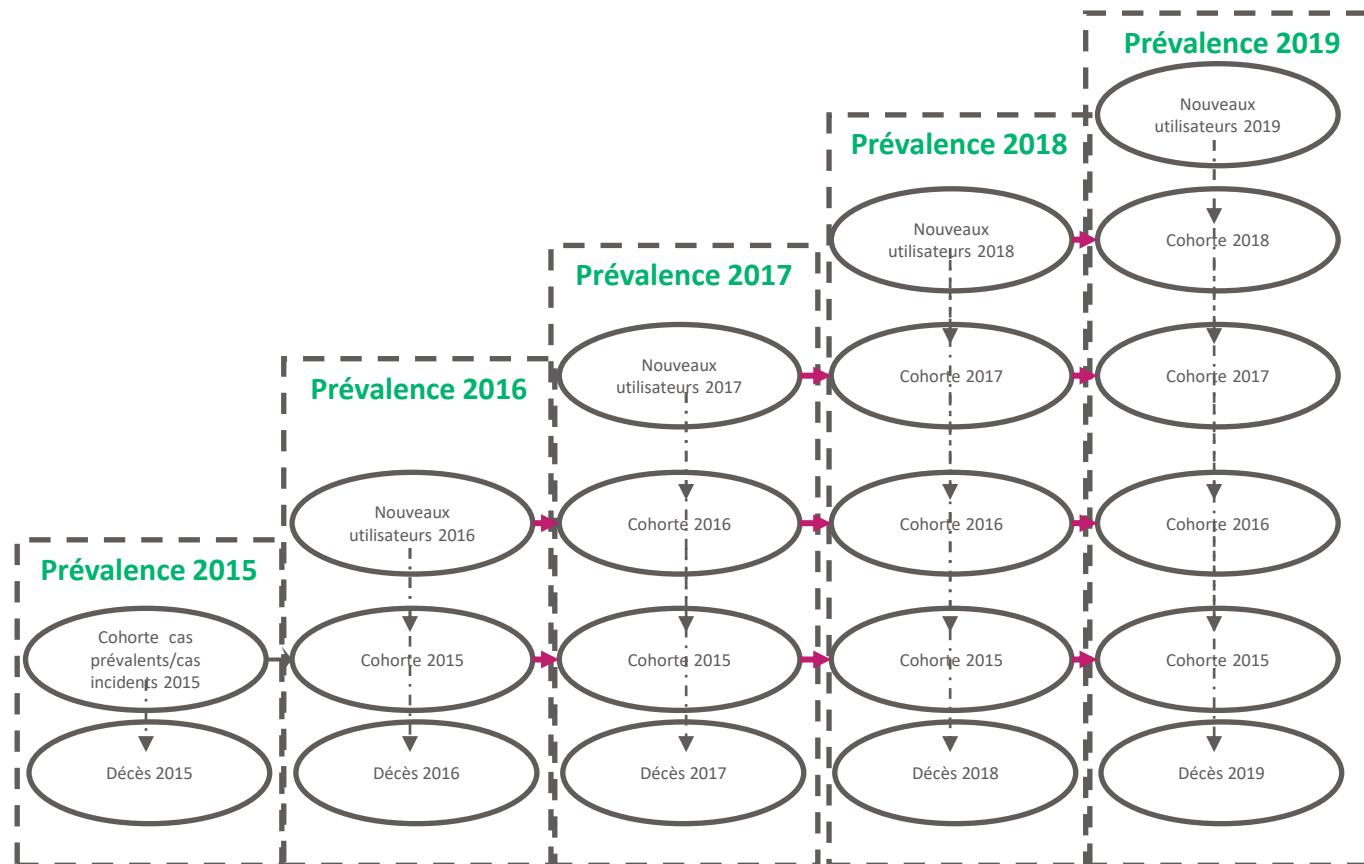
RATIONNEL DU PACTE DE CONFIANCE

1. Mise en place d'un système d'information : registres
2. Evaluation en temps réel par rapport à un référentiel virtuel
3. Confrontation valeurs cibles escomptées/valeurs réalisées
4. Les études économique des primo-inscription et de réévaluation deviennent \pm superfétatoires
5. Obsolescence de l'efficience grâce à la médecine personnalisée
6. Maintien du prix facial
7. Confidentialité des rabais
8. Clause de revalorisation du prix du médicament si Δ perf. observée
9. Pacte de confiance Industriels/ CEPS

ANTICIPER LES CONSÉQUENCES FINANCIÈRES DE LA FIXATION DU PRIX



A LA BASE: UN RAISONNEMENT MULTICOHORTE



Source : R Launois et al. « L'évaluation des technologies médicales : les protocoles de deuxième génération » JEM 2006

LA SPÉCIFICITÉ DES BIM

155

	AIB	Analyse coût efficacité
Perspectives	Acheteurs	Collectivité/Société
Rationnel	Conséquences financières	Rendement sanitaire
ÉPIDÉMIOLOGIE	PRÉVALENCE	INCIDENCE
Modélisation	Multicohorte fermée/ouverte	Cohorte simple
Fenêtre Temporelle	Court Terme	Vie Entière
DYNAMIQUE POPULATIONNELLE	ENTREES/ SORTIES	VARIABLE OMISE
DYNAMIQUE DU MARCHÉ	Tx PENETRATION	VARIABLE OMISE
DYNAMIQUE ÉVOLUTIVE MALADIE	BDMA	RCT, BDMA
Etats de santé	VARIABLE OMISE	QALYs
Coût	Impact annuel et cumulé	Coût Direct
Actualisation	NON	4%



L'ÉVALUATION MÉDICO-ECO AU CŒUR DE LA NÉGOCIATION AVEC LE CEPS

- Fin du référencement automatique aux prix européens
- Transmission des études médico-économiques initiées par les industriels à la CEESP pour validation
- Transmission des mêmes documents en parallèle au CEPS
- Transmission de :
 - L'avis de la CT au CEPS avec le niveau d'ASMR
 - L'avis de la CEESP au CEPS
- Arbitrage CEPS avis médico technique, médico économique → contrat de prix conditionnel

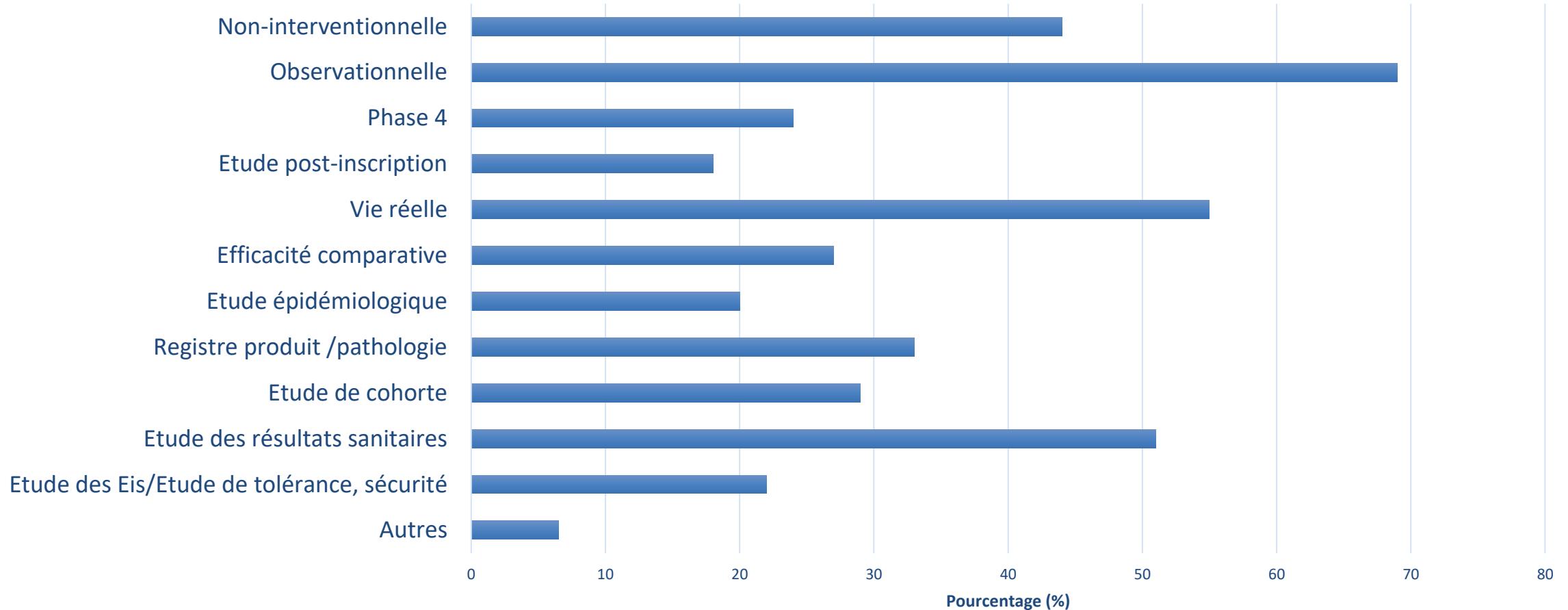
TYPLOGIES DES ACCORDS DE PRIX CONDITIONNELS (R Launois)

Obligations juridiques	CONTRATS DE SANTE		CONTRATS FINANCIERS
Objectifs	Consolidation des preuves en vie réelle	Garantie de bonne fin : efficacité/efficience	Bon usage des fonds publics
Type de contrats	Financement temporaires dédiés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Démonstration ex ante de l'efficacité ▪ Garantie ex post des résultats 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrôle au niveau dossier patient ▪ Contrôle au niveau Population cible
Types de schémas d'études	Études Comparatives	Références Externes	Références Externes
Nature des études	EVALUATION	AUDIT/SUIVI	

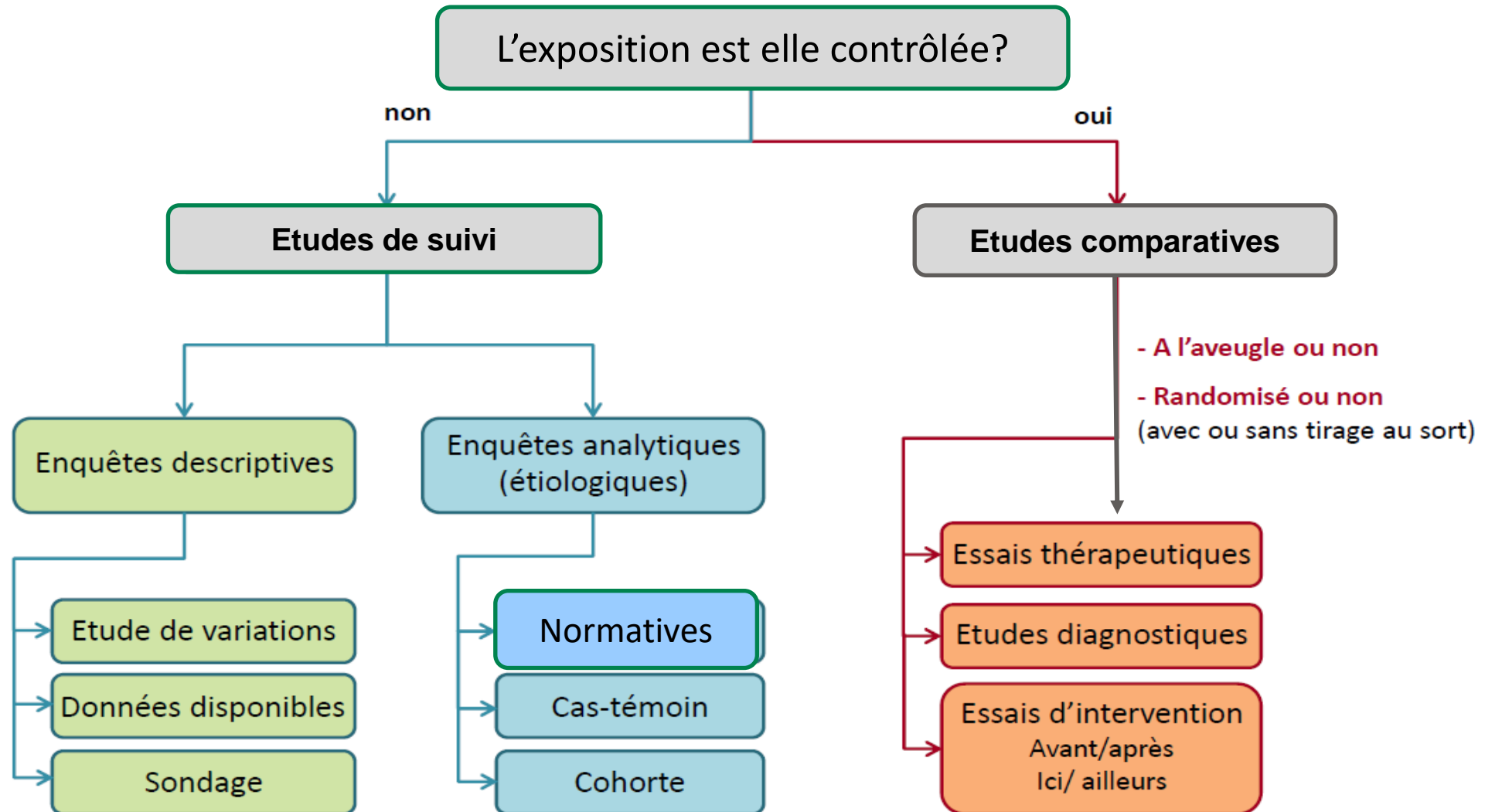


**APPUYER LES CONTRATS SUR LES ETUDES D'IMPACT
ET DE SUIVI EN VIE REELLE**

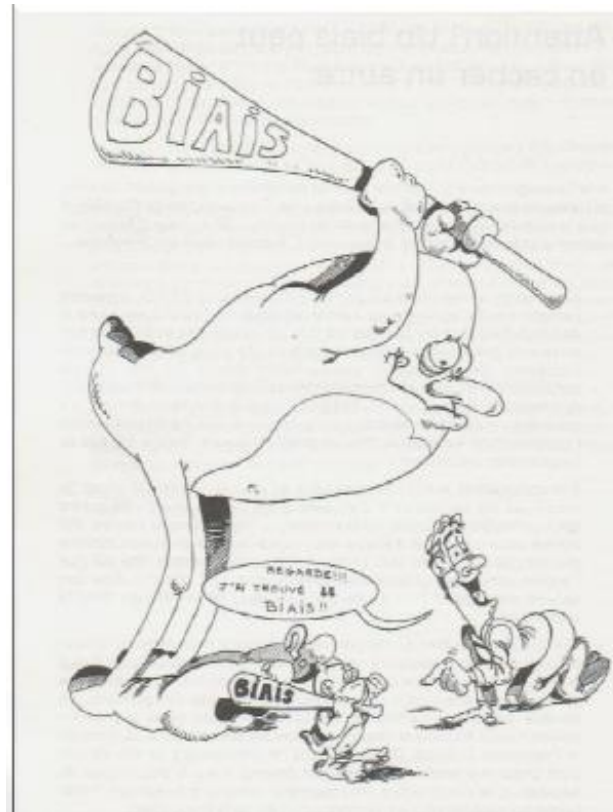
UNE MULTITUDE D'APPELLATIONS QUI DISSIMULE MAL LA CONFUSION DES ESPRITS



DE QUELLES ÉTUDES OBSERVATIONNELLE PARLE-T-ON? ETUDE DE SUIVI OU ETUDE COMPARATIVE, IL Faut Choisir



La CHASSE AUX BIAIS



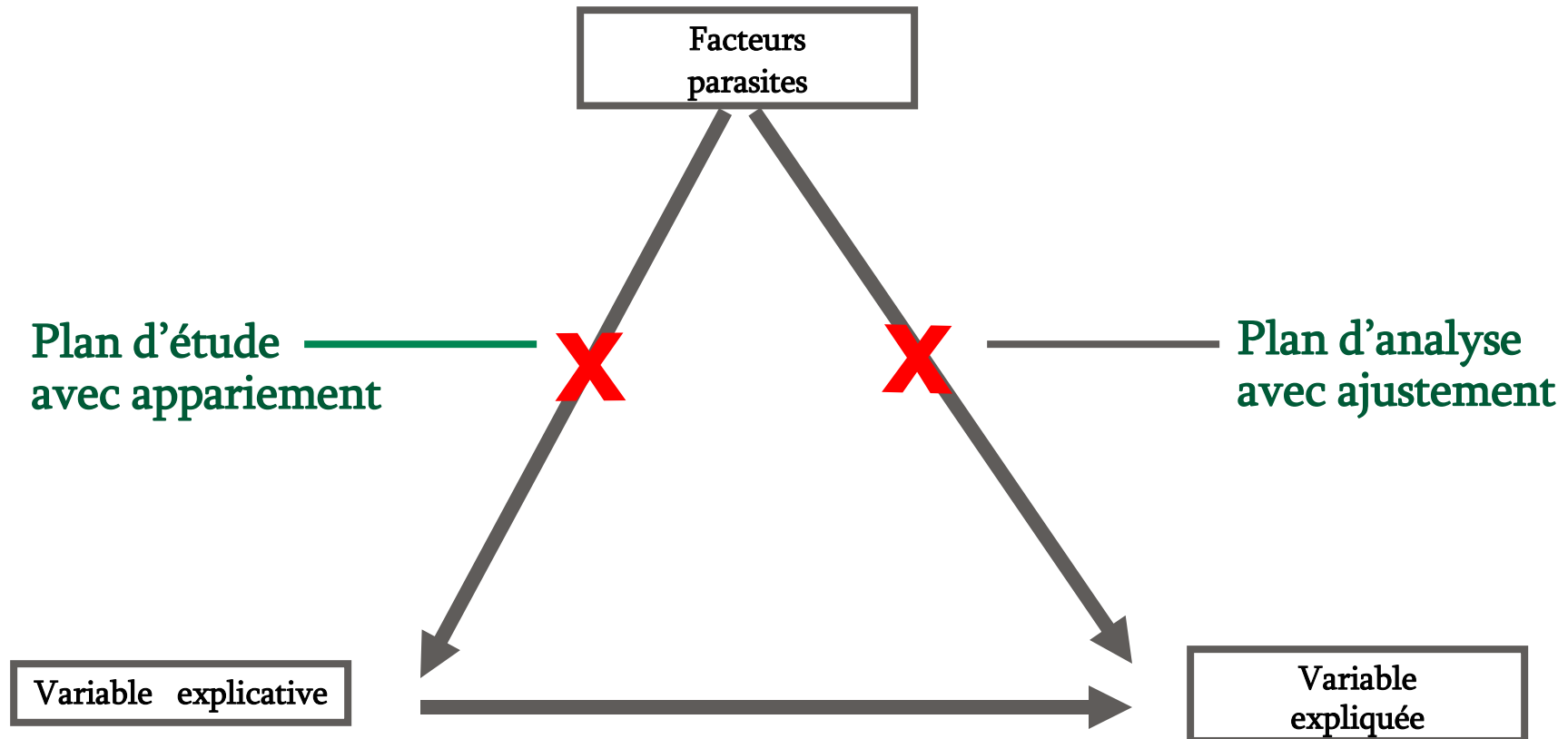
LES BIAIS : UN RISQUE INHÉRENT À LA NATURE DES ETUDES OBSERVATIONNELLES

- Un biais, c'est une *erreur systématique* qui introduit un écart entre la valeur estimée des variables d'intérêt et leur vraie valeur, ce qui entraîne une interprétation erronée du résultat.
- Un facteur de confusion est un *mélange d'effets* (effet propre du traitement et effet de population) qui biaise l'interprétation des résultats de l'étude parce que *l'association simultanée du facteur tiers : l'effet de population*
 - avec l'exposition (i.e le programme, le traitement)
 - et avec la survenue de l'événementfait croire faussement que le facteur d'exposition (l'effet propre du traitement) est le fait générateur de la survenue de l'événement. Ex cheveux gris /infarctus /age

UN IMPÉRATIF : TRAVAILLER SUR DES POPULATIONS COMPARABLES

- ❖ On peut légitimement imaginer dans le cadre d'une étude observationnelle que ceux qui bénéficient d'une prise en charge spécifique
 - présentent des caractéristiques particulières
 - qui sont autant de facteurs de risque,
 - Et que ces caractéristiques auraient joué en leur défaveur,
 - même s'ils n'avaient pas reçu le traitement.
- ❖ Si ce traitement s'avère néfaste, on doit s'attendre à ce qu'ils subissent de son fait un préjudice **encore plus grand** que celui qui eut été le leur, si ce traitement ne leur avait pas été prescrit → Le **VRAI** préjudice de santé est surestimé.
- ❖ La tâche de l'évaluateur est donc de reconstituer un groupe contrôle à partir du groupe socialement constitué, en **sélectionnant des individus ressemblants autant que possible** à ceux du groupe auxquels le traitement a été administré.

APPARIEMENT A PRIORI OU AJUSTEMENT A POSTERIORI



L'APPARIEMENT DIRECT DE TOUTES LES FACTEURS DE CONFUSION EST IMPOSSIBLE

16
6

- Pour les caractéristiques de chaque patient traité,
 - Il faudrait trouver un patient non traité avec des caractéristiques identiques
 - Si l'on suppose :
 - 10 tranches d'âge,
 - Sexe : masculin/féminin,
 - Antécédents diagnostiques: 2 modalités (oui/non), 5 antécédents,
 - Antécédents thérapeutiques: 2 modalités (oui/non), 5 antécédents
 - 5 niveaux de coût
- $10 * 2 * 2^5 * 2^5 * 5 = 102\ 400$ appariements possibles

LE SCORE DE PROPENSION PERMET D'EXPRIMER TOUS LES FACTEURS DE CONFUSION PAR UN SCALAIRE

■ Définition :

- Score de Propension SP : Modélise le processus selon lequel le médecin a une propension à choisir le txt en fonction des caractéristiques initiales du patient (les covariables ou les facteurs de confusion)
- = Probabilité pour un sujet de recevoir le traitement étudié, quel que soit le groupe dont il relève, compte tenu des paramètres cliniques ou biologiques qu'il présente initialement = $P(\text{traitement} \mid \text{caractéristiques du patient})$
- Si le score $SP_{\text{Traitement}} = \text{le score } SP_{\text{Contrôle}}$ → Les sujets traités et les sujets non traités auront, aux fluctuations d'échantillonnage près, les mêmes caractéristiques initiales.

La randomisation est assurée par les covariables plutôt que par un processus aléatoire d'affectation

SPÉCIFICATION DU SCORE :

1. Rassembler le plus grand nombre d'informations possibles sur les caractéristiques cliniques initiales des patients;
2. Modéliser la probabilité que les malades soient amenés à recevoir le traitement en fonction des caractéristiques initiales qu'ils présentent à l'aide du Score de Propension (SP);
 - $SP = P(\text{Traitement} \mid \text{Caractéristiques initiales})$
 - A l'aide d'une fonction logistique :

$$\ln\left(\frac{PS}{1-PS}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

3. Les groupes de patients dont les scores de propension sont similaires sont considérés comparables.

→ Le SP **simule un essai randomisé** en assurant la comparabilité des patients sur les variables **observées**.

COMMENT IDENTIFIER LES DÉSÉQUILIBRES INITIAUX ENTRE LES GROUPES

- Calcul des p-value *Chi* tests (pour des variables dichotomiques) où *t* tests pour les variables continues **à proscrire** : *Majore l'importance du déséquilibre en fonction de la taille de l'échantillon. La diff. peut être statistiquement significative avec grand échantillon sans l'être cliniquement*

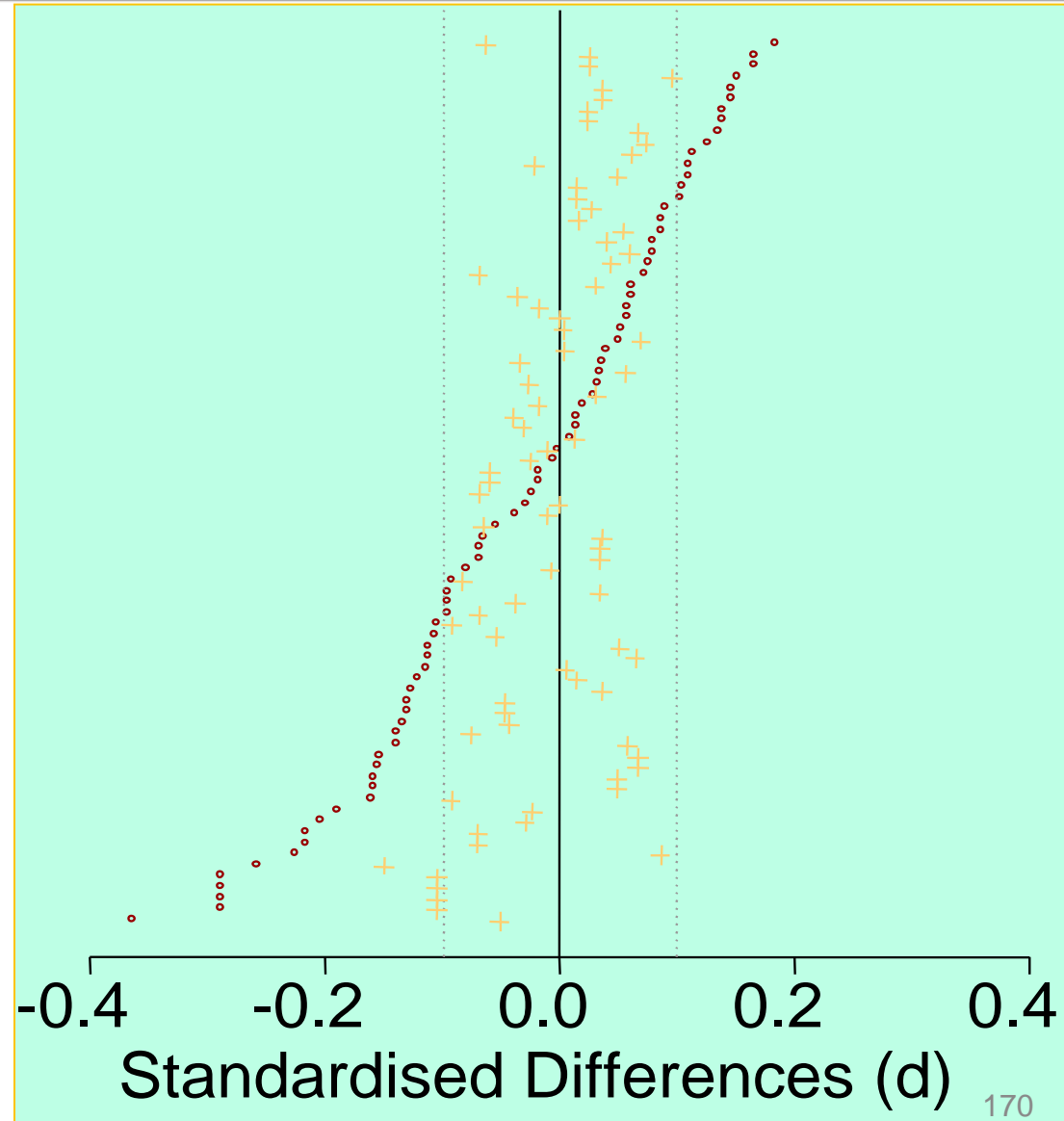
- → recours aux **différences standardisées** :

$$d = \frac{(\overline{x_{\text{traitement}}} - \overline{x_{\text{contrôle}}})}{\sqrt{\frac{S_{\text{traitement}}^2 + S_{\text{contrôle}}^2}{2}}}$$

- $|d| > 10\%$ → déséquilibre entre les deux bras

L'APPARIEMENT SUR LE PS RÉDUIT LES BIAIS

o Avant appariement
+ Après appariement



CONCLUSION



Archibald Cochrane

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