



Université de Paris

Université de Paris
Master 2 Economie de la Santé
Evaluation des technologies de Santé
Année 2021-2022

MODULE 7
-
INCERTITUDE

Elise Cabout

ecabout.reesfrance@orange.fr

Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé

28, rue d'Assas
75006 Paris – France
Tel. 01 44 39 16 90

E-mail. launois.reesfrance@wanadoo.fr – Web. www.rees-france.com



Référence bibliographique

- ❖ Claxton, K., 2008. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 26, 781–798.
- ❖ Claxton, K., Martin, S., Soares, M., Rice, N., Spackman, E., Hinde, S., Devlin, N., Smith, P.C., Sculpher, M., 2015. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol. Assess.* 19, 1–504. doi:10.3310/hta19140
- ❖ Drummond, M., McGuire, A. (Eds.), 2015. *Economic Evaluation in Health Care: Merging theory with practice*. Oxford University Press, Oxford, New York.
- ❖ Drummond, M.F., Sculpher M., Claxton, K., Stoddart G., Torrance G. 2015. 4ème édition. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press.
- ❖ Fenwick E. Economic Evaluation, Uncertainty in. In: *Encyclopedia of Health Economics*. Elsevier; 2014:224-231. doi:10.1016/B978-0-12-375678-7.01419-X
- ❖ Andrew Briggs, Mark Sculpher, Karl Claxton. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006
- ❖ Alistair M. Gray , Philip M. Clarke , Jane L. Wolstenholme , Sarah Wordsworth. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*. Oxford HandBooks in Health Economic Evaluation. 2010.
- ❖ Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011 URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- ❖ P. LEVY ET C. LE PEN : L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE - CONCEPTS ET MÉTHODES.

Plan du cours du module 7

1. Les différentes sources d'incertitude
2. Analyse de sensibilité déterministe
 - a. Diagramme Tornado
 - b. Variation unidimensionnelle
3. Analyse de sensibilité probabiliste
 - a. Variation multidimensionnelle
 - b. Choix des lois de probabilités
 - c. Calcul des paramètres des lois avec la méthode des moments
 - d. Monte-Carlo d'ordre 2
 - e. Plan coût-efficacité
 - f. Courbes d'acceptabilité

Plan du cours du module 7

4. Méthode de bootstrap avec les données individuelles
5. Programmation sous VBA
6. Modèle d'impact budgétaire
 - a. Principe
 - b. Modélisation en multicohorte ouverte
 - c. Analyse de sensibilité
 - d. Comparaison avec la modélisation médico-économique



Différentes sources d'incertitude

- ❖ L'évaluation économique prétend fournir une aide à la décision publique donc interrogation sur la pertinence et la fiabilité de ses recommandations et le degré d'incertitude qui affecte les résultats.
- ❖ L'évaluation économique, si elle fait appel aux résultats de la recherche clinique, ne peut prétendre aux mêmes processus de validation dans la mesure où ses méthodologies sont rarement expérimentales mais font le plus souvent appel à la modélisation

- ❖ *La questions d'intérêt a-t-elle été bien formulée ?*
- ❖ *Les comparateurs adéquats ont bien été identifiés ?*
- ❖ *Les données utilisées sont-elles fiables ?*
- ❖ *Les indicateurs de résultats sont-ils pertinents ? robustes ?*

Concepts et Terminologie

Terme	Concept	Autres termes utilisés	Concept analogue dans la régression
Incertitude stochastique	Variabilité aléatoire des résultats entre patients identiques	Erreur de Monte-Carlo, incertitude du premier ordre	Terme d'erreur
Incertitude sur les paramètres	Incertitude sur l'estimation des paramètres d'intérêt	Incertitude du second ordre	Erreur type de l'estimation
Hétérogénéité	Variabilité entre les patients qui peut être attribuée aux caractéristiques de ces patients	Variabilité observée ou hétérogénéité expliquée	Coefficient Bêta (mesure dans laquelle la variable dépendante varie en fonction des caractéristiques des patients)
Incertitude dans structurelle	Incertitude due aux hypothèses inhérente au modèle	Incertitude du modèle	La forme du modèle de régression

- ◆ **Incertitude stochastique** : les individus confrontés aux mêmes probabilités subiront les effets d'une intervention ou une maladie différemment
- ◆ **Incertitude paramétrique** peut être représentée par l'analyse de sensibilité déterministe (ASD) ou par l'analyse de sensibilité probabiliste (ASP)
 - **ASD**, les valeurs des paramètres sont modifiées une par une pour tester la sensibilité des résultats du modèle
 - **ASP**, tous les paramètres varient simultanément **à partir de distributions de probabilité a priori**
- ◆ **Hétérogénéité** : mesure dans laquelle la variabilité entre patients peut être expliquée par les caractéristiques des patients (par exemple, la mortalité par âge et par sexe). Des analyses coût-efficacité distinctes devraient être réalisées pour chaque sous-groupe
- ◆ Toute représentation de l'incertitude dans un modèle de décision dépend de ses **hypothèses structurelles**. Par conséquent, les caractéristiques structurelles constituent un autre niveau d'incertitude à considérer.

- ◆ Elle est relative au modèle lui-même et les questions sont d'ordre qualitatif
 - Choix du type de modèle (statique, dynamique, Markov, DES etc.)
 - Horizon temporel
 - Définition des états de santé
 - Possibilités de transition d'un état à l'autre,
 - Choix des indicateurs de résultats cliniques (QALYs, années de vie, années de vie sans symptômes etc.)
 - Définition des coûts (directs, indirects)
 - Origine des données médicales et économiques
- ◆ Méthodes traditionnelles : revue par les pairs, communications dans des colloques, publication etc.

- ❖ Elle tient à la valeur des données d'entrée dans le modèle
- ❖ Le but est de savoir dans quelle mesure tel ou tel paramètre d'entrée a ou non une influence déterminante sur les résultats du modèle
- ❖ Tester la robustesse des résultats et d'identifier les variables stratégiques pour la décision
- ❖ Analyse de sensibilité : mesurer l'effet de la variation d'une variable d'entrée sur une variable de sortie d'un modèle de structure donnée.

- ❖ **Analyse unidimensionnelles (« one way »)** : effet de la variation d'un seul paramètre toutes choses égales par ailleurs. Cela suppose de définir des « bornes de variation » raisonnables. Les extrêmes sont censés représenter les valeurs les plus favorables et les plus défavorables aux objectifs du décideur
- ❖ **Analyse de scénarios meilleur et pire** : traiter simultanément tous les paramètres en leur affectant successivement les valeurs extrêmes de leur bornes de variations pour dégager le scénario le plus pessimiste et le scénario le plus optimiste
- ❖ **Analyse probabilistes** : réitérer le calcul des résultats un très grand nombre de fois en faisant varier les paramètres selon des lois statistiques prédéfinies entre les bornes elles-mêmes prédéfinies



Analyse de sensibilité déterministe

- ◆ **Analyse unidimensionnelle** : variation d'un seul paramètre à la fois toutes choses égales par ailleurs
- ◆ Analyse utilisé pour quantifier l'incertitude due aux sources de données pour documenter les paramètres du modèle
- ◆ Analyse pour montrer la variabilité du RDCR aux différents paramètres
- ◆ Analyse pour identifier la source de variabilité la plus importante
- ◆ **Processus** :
 - Sélectionnez un paramètre incertain (coût, utilité, effet de traitement, probabilité...)
 - Définir ce paramètre sur la valeur minimale plausible (limite inférieure de l'intervalle de confiance) et recalculer le résultat final
 - Répéter l'analyse avec la valeur maximale plausible
 - Répéter l'analyse pour chaque paramètre incertain

Exemple

	variation	Borne inférieure	Cas de base	Borne supérieure	RDCR borne inf	RDCR de base	RDCR borne sup
Conversion factor CLDQEQ-5D	20%	0,11	0,14	0,17	23 146 €	18 517 €	15 431 €
Frequency of hospitalisations for lactulose	20%	0,77	0,97	1,16	21 525 €	18 517 €	15 509 €
Number of CHE episodes (lactulose)	20%	2,33	2,91	3,49	20 620 €	18 517 €	16 414 €
Parameter of mortality in OHE2 distribution	15%	0,68	0,80	0,92	19 824 €	18 517 €	17 020 €
Lactulose coefficient of transition distribution from CHE2 to OHE2	15%	-0,93	-1,09	-1,26	19 079 €	18 517 €	17 973 €
Rifaximin coefficient of transition distribution from CHE1 to OHE1	15%	0,93	1,09	1,26	19 041 €	18 517 €	18 046 €
Risk of mortality in 30 days after CHE2	10%	0,07	0,08	0,08	18 811 €	18 517 €	18 238 €
Mean dose of lactulose	15%	31,79	37,40	43,01	18 741 €	18 517 €	18 293 €
Risk of mortality in 30 days after CHE1	10%	0,10	0,11	0,12	18 637 €	18 517 €	18 398 €
Mean dose of lactulose in association with rifaximin	15%	35,34	41,58	47,82	18 290 €	18 517 €	18 744 €
Sigma parameter of mortality in CHE1 distribution	15%	0,55	0,65	0,74	18 284 €	18 517 €	18 752 €
Number of CHE episodes (rifaximin branch)	20%	0,82	1,03	1,24	17 802 €	18 517 €	19 232 €
Sigma parameter of transition distribution from CHE1 to OHE1	15%	0,53	0,62	0,72	17 820 €	18 517 €	19 257 €
Frequency of hospitalisations for rifaximin	20%	0,50	0,63	0,75	17 684 €	18 517 €	19 349 €
Sigma parameter of transition distribution from CHE2 to OHE2	15%	0,47	0,55	0,64	17 454 €	18 517 €	19 504 €
Mean dose of rifaximin	15%	935,00	1100,00	1265,00	13 069 €	18 517 €	23 965 €

Diagramme Tornado

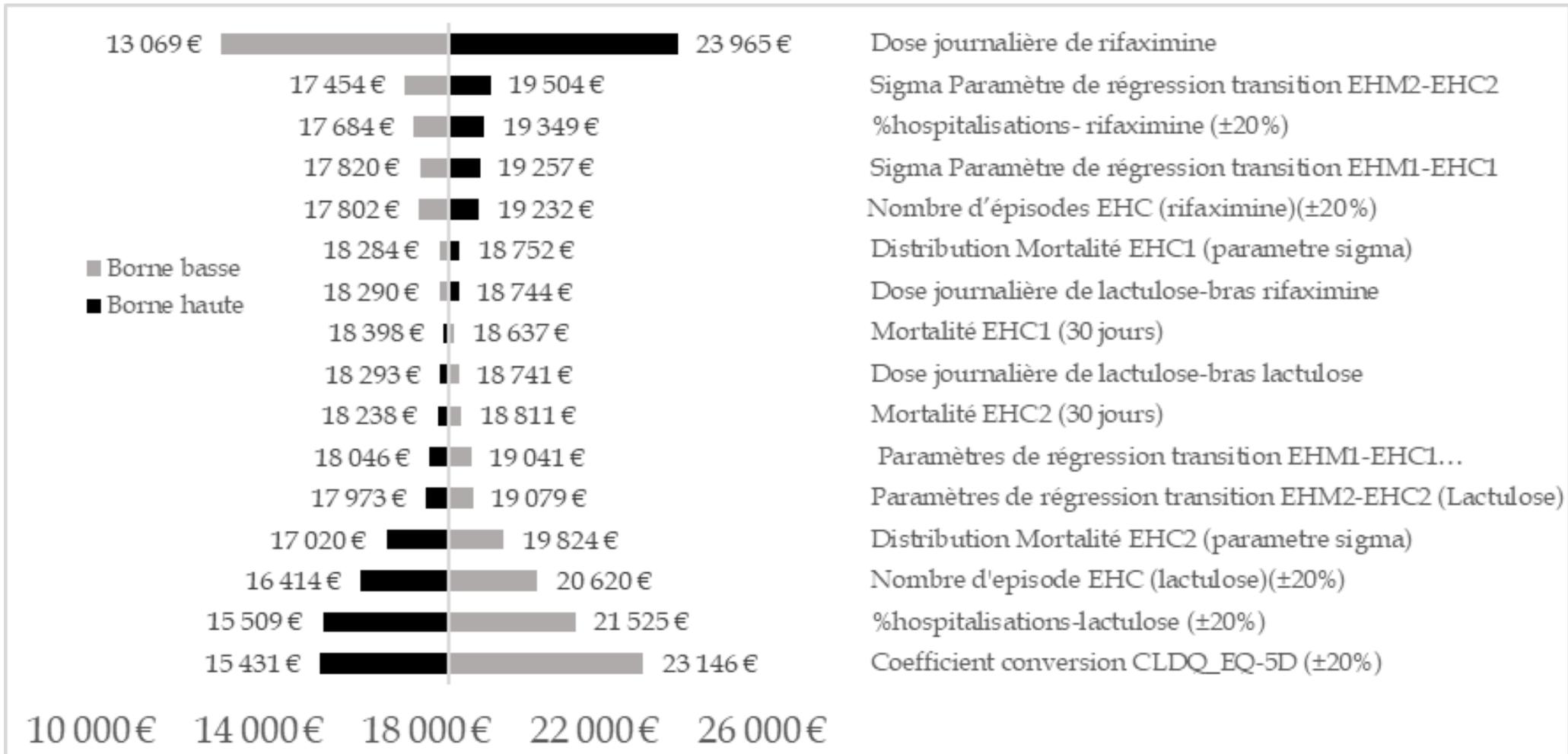


Diagramme Tornado

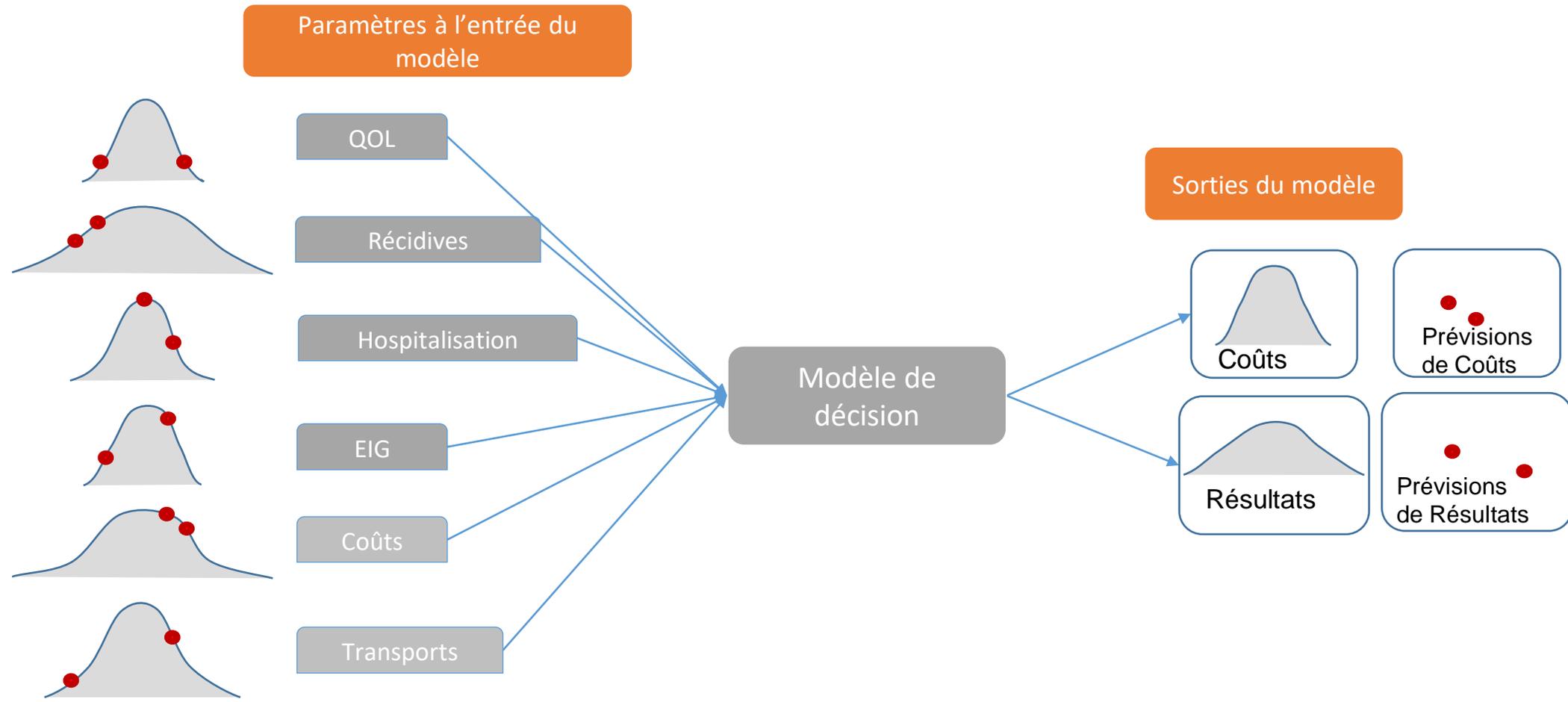
Représentation graphique usuelles des analyses unidimensionnelle effectuées sur plusieurs variables en permettant de visualiser les influences comparées de chacune d'entre elles



Analyse de sensibilité probabiliste

- ◆ A chaque variable aléatoire utilisée, on associe non pas une **probabilité moyenne** mais une **distribution de valeurs possibles** associées à leur probabilité de survenue
- ◆ Pour une famille arrêtée de loi de probabilité, on « **cale** » la **valeur de ses paramètres théoriques** qui simule le mieux la réalité observée
- ◆ Après **avoir spécifier la loi de distribution** de chaque variable, on **tire au sort la réalisation** de chacune d'entre elles et l'incertitude **se propage** dans tout le modèle.
- ◆ Le résultat d'une **analyse probabiliste des risques** est une distribution de probabilité. Sur un grand nombre de tirages, la moyenne des sorties du modèle approche leur espérance.

Réunir l'Incertitude dans de grands sacs d'ignorance



Analyse fréquentiste standard :

- Les données issues d'un échantillon aléatoire reproductible
- **Paramètres** estimés à partir des données et considérés comme des **vrais valeurs**
- Les paramètres restent **constants**

Méthodologie bayésienne :

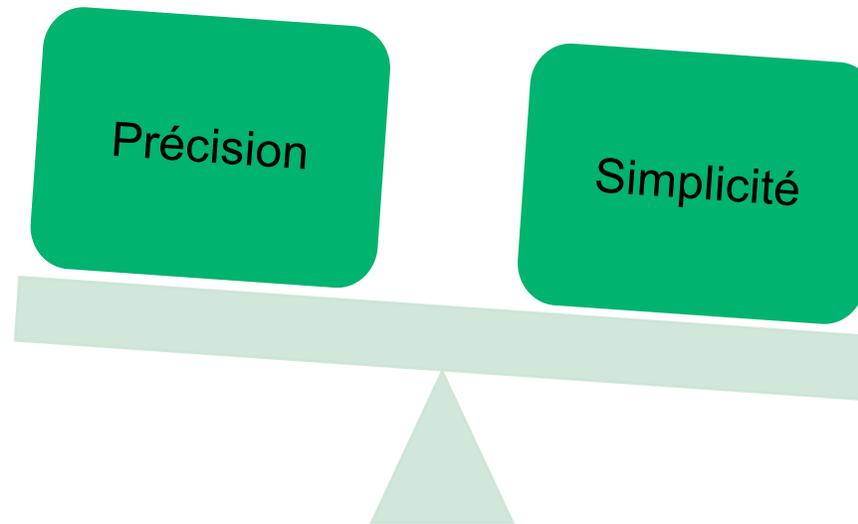
- **Paramètres** considérés comme des **variables aléatoires**, qui peuvent prendre différentes valeurs en fonction de la distribution spécifiée
- Lorsque les **données sont manquantes** et qu'il devient nécessaire d'engager des experts pour fournir des informations sur les distributions, un certain nombre d'**experts** devraient être consultés afin que les distributions reflètent l'incertitude entre experts plutôt que les croyances subjectives d'un seul expert

Choix des Distributions Pour les Paramètres d'Efficacité

22

Choisir la distribution appropriée

La **précision** de l'ajustement améliorera la précision du modèle



La **simplicité** protège contre les erreurs des utilisateurs et facilite la révision, la reproductibilité et la faisabilité du calcul.

Distributions Couramment Utilisées

Distribution	Parameters	Application
Normal	Mean (μ); standard deviation (σ)	Effectiveness, utilities
Beta	α, β	Effectiveness, utilities
Dirichlet	α, β	Effectiveness
Gamma	α, β	Costs, utilities
LogNormal	Mean (μ); standard deviation (σ)	Costs, effectiveness
Weibull	λ, κ	Effectiveness
Gompertz	γ, λ	Effectiveness
Exponential	λ	Effectiveness

Estimation des paramètres de la population par la Méthode des Moments

La méthode des moments implique l'égalisation des **moments empiriques** avec des **moments théoriques**

♥ $E(X^k), E((X - E(X))^k)$ k^{th} moments théoriques de la distribution, $k = 1, 2, \dots$

♥ $M_k = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i^k, M_k^* = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^k$, sont les moments empiriques, $k = 1, 2, \dots$

L'idée: estimer les paramètres recherchés en égalisant les premiers moments théoriques avec leurs contreparties empiriques:

$$M_1 = E(X) = \bar{X} \text{ avec } E(X) - \text{espérance}$$

$$M_2 = E((X - E(x))^2) = s^2 \text{ avec } E((X - E(x))^2) - \text{variance de la variable}$$



Distribution de probabilité de l'efficacité

Qu'entendons-Nous par Paramètres d'Efficacité?

Dans un modèle de décision pour l'analyse coût-efficacité :

⇒ Représentation du flux de patients

⇒ Ils ont des événements cliniques

⇒ Les événements cliniques sont mesurés dans la vie réelle en menant des recherches cliniques

⇒ Les résultats de recherche sont représentés par les **paramètres d'efficacité**

❖ Un groupe de patients : le taux d'événements dans le temps, la probabilité dans une période de temps fixe.

❖ Deux groupes ou plus de patients : l'efficacité relative par opposition à l'efficacité absolue (risque relatif tels que odds ratio ou hazard ratio)

- ✔ Probabilité de passer d'un état de santé à un autre (modèle multi-état)
- ✔ Probabilité de survenue d'un événement (simulation d'événements discrets)

- ✔ De nombreux types des variables sont disponibles dans la littérature:
 - Probabilité (risque)
 - Taux (mortalité)
 - Risque relatif
 - Odds Ratio
 - Différence de risque
 - Moyenne
 - Médiane
 - Différence des moyennes
 - Différence des moyennes normalisée

Types des Variables Disponibles dans la Littérature

Statistic	Evaluates	Range
Probability/Risk (aka Incidence Proportion)	$\frac{\text{\# of events that occurred in a time period}}{\text{\# of people followed for that time period}}$	0-1
Rate	$\frac{\text{\# of events that occurred in a time period}}{\text{Total time period experienced by all subjects followed}}$	0 to ∞
Relative Risk (aka Risk Ratio)	$\frac{\text{Probability of outcome in exposed}}{\text{Probability of outcome in unexposed}}$	0 to ∞
Odds	$\frac{\text{Probability of outcome}}{1 - \text{Probability of outcome}}$	0 to ∞
Odds Ratio	$\frac{\text{Odds of outcome in exposed}}{\text{Odds of outcome in unexposed}}$	0 to ∞
Risk Difference	Difference in risk (probability) of event amongst exposed and unexposed	-1 to 1
Survival Curve	Point = $\text{\# of people who are alive at time } t \mid \text{being alive at time } t - 1$	0 to n
Mean	$\frac{\text{Sum of all observations}}{\text{Total \# of observations}}$	$-\infty$ to ∞
Mean Difference	Mean of Group 1 – Mean of Group 2	0 to ∞
Standardized Mean Difference	$\frac{\text{Mean of Group 1 – Mean of Group 2}}{\text{Pooled Standard Deviation}}$	$-\infty$ to ∞

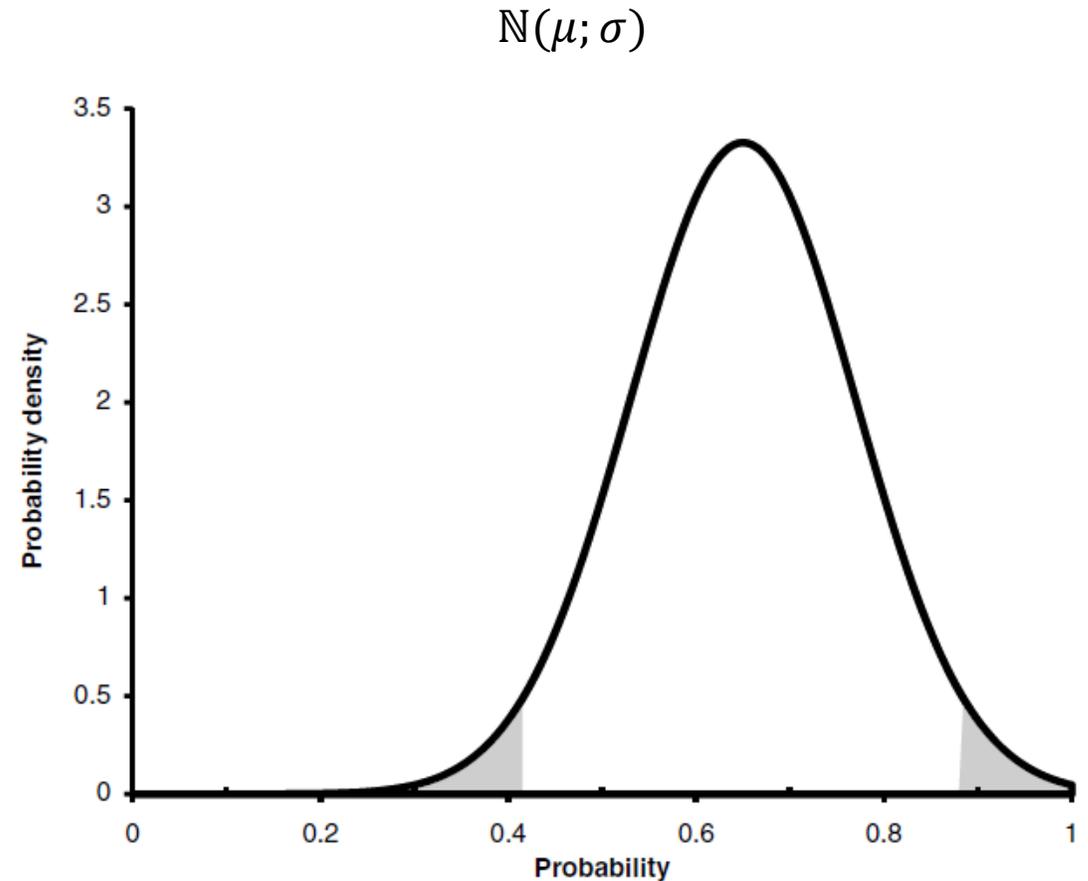
Ajustement d'une Distribution (Exemple de Distribution Normale)

Exemple 1 (paramètre de la probabilité) :
moyenne = 0.65; 95 % IC [0.415 ; 0.885]

95 % CI couvre 3.92 déviations
standards (2×1.96)

$$\sigma = \frac{0.885 - 0.415}{3.92} = 0.12$$
$$\mu = 0.415 + 1.96 * 0.12 = 0.65$$

Calculez la moyenne et l'écart-type
pour un paramètre normalement
distribué qui a un intervalle de
confiance de 95% de 1.514 – 2.423

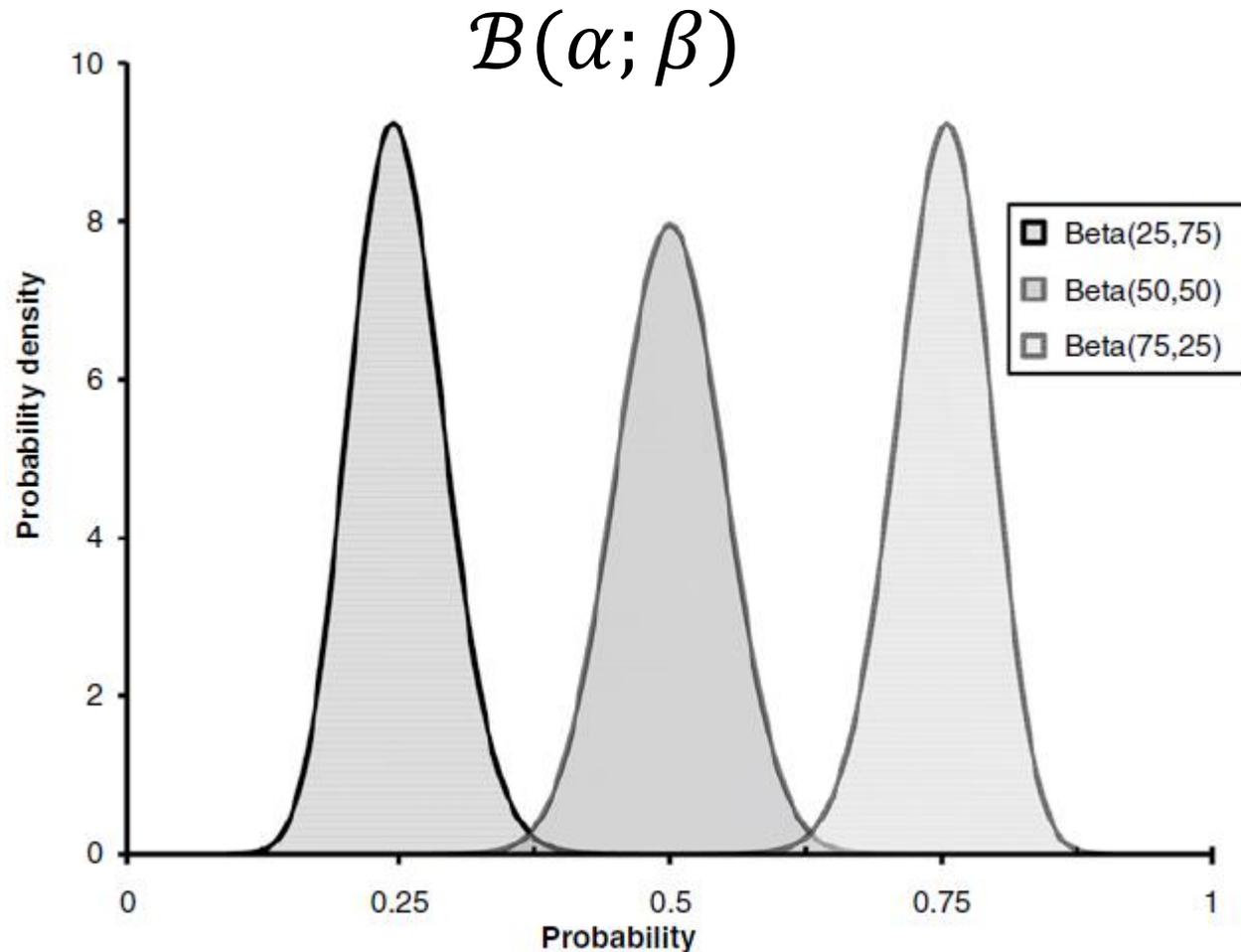


- ◆ Les probabilités de modèles coût-efficacité sont souvent basées sur les proportions observées de l'événement d'intérêt (ex. nombre de cas traités avec succès)
- ◆ Forme **binomiale** de la probabilité des données : distribution discrète liée à la taille de l'échantillon, alors qu'il est logique de modéliser la probabilité en continue
- ◆ Méthodes fréquentistes estiment un IC en supposant une distribution d'échantillonnage normale : $(p - 1,96 * \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}; p + 1,96 * \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}})$
- ◆ Transformation logarithmique?
- ◆ Méthodes bayésiennes : **distribution Bêta**
 - Distribution continue sur l'intervalle (0;1)
 - Converge vers la distribution binomiale
 - $moyenne = \frac{r}{n}$ $\sigma = \sqrt{\frac{r(n-r)}{n^2(n+1)}}$, r succès sur n essais

Distribution Beta pour les Probabilités

31

31



Distribution **Bêta** peut être utilisée pour des paramètres binomiaux de probabilité

Exemple 2:

- 5 patients meurent
- 1 426 restent en vie
- Population totale : 1 431 patients
- La distribution Bêta représentant la probabilité de décès est définie:

$$B(\alpha = 5; \beta = 1426)$$

Moments de la Distribution Bêta

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

$$E(x) = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

$$V(x) = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$$

Méthode des Moments : Distribution Bêta

- ◆ Définir les moments théoriques et les moments empiriques à partir de l'échantillon:

$$\bar{\mu} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

$$s^2 = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$$

- ◆ Et réorganiser:

$$(\alpha + \beta) = \frac{\bar{\mu}(1 - \bar{\mu})}{s^2} - 1$$

$$\alpha = \bar{\mu}(\alpha + \beta) \quad \beta = (\alpha + \beta) - \alpha$$

Méthode des Moments : Distribution Bêta

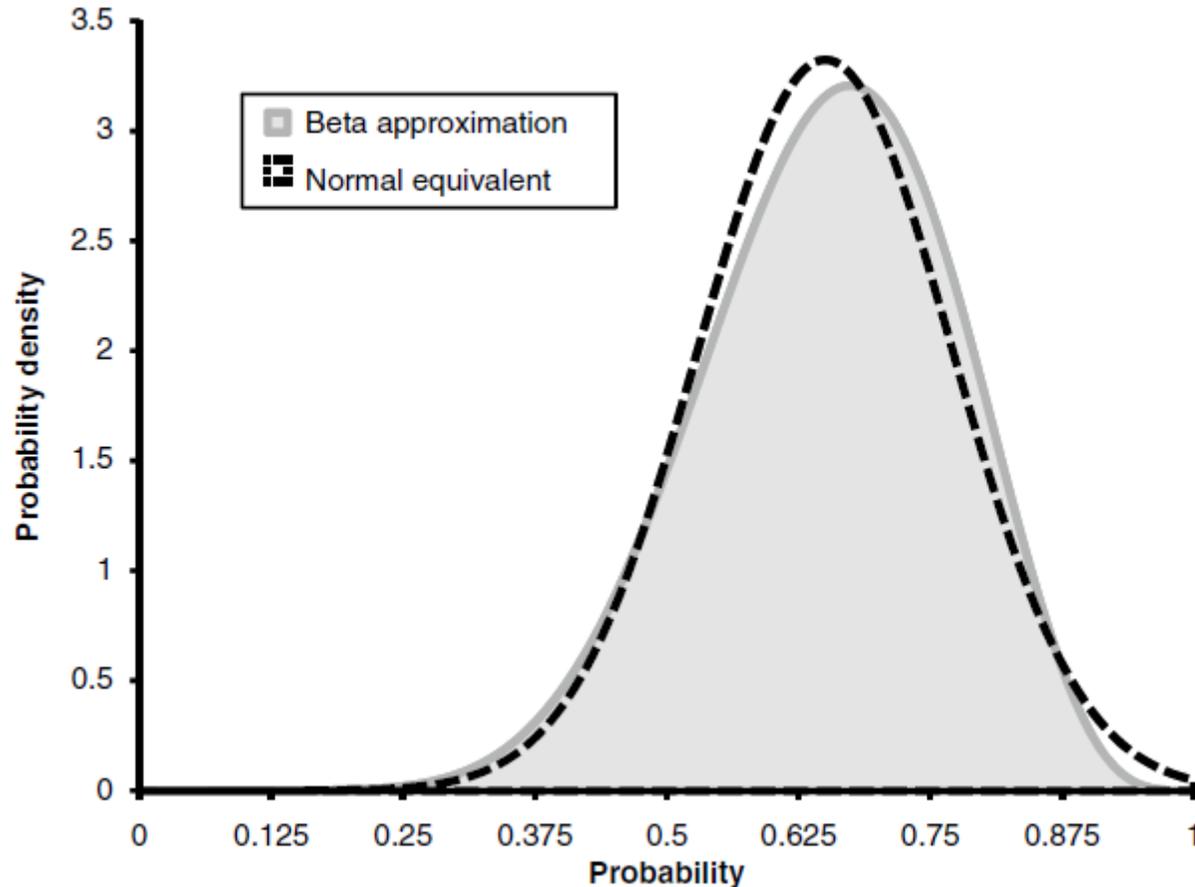
$$E(x) = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad V(x) = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$$

$$\alpha = E(x)(\alpha + \beta) \quad \beta = (\alpha + \beta) - \alpha$$

Exemple 1:

$$\begin{aligned} \alpha + \beta &= \frac{0.65(1 - 0.65)}{0.12^2} - 1 = 14.80 \\ \alpha &= 0.65 * 14.80 = 9.62 \\ \beta &= 14.80 - 9.62 = 5.18 \end{aligned}$$

Distribution Normale vs Bêta



- Distribution normale dépasse 1
- La distribution Bêta est moins symétrique
- La répartition erronée pourrait avoir une incidence sur une décision de remboursement de plusieurs façons

Distribution de Dirichlet pour les Probabilités Multinomiales

- ◆ La distribution de **Dirichlet** est la généralisation multivariée de la distribution Bêta
- ◆ Peut être utilisé pour des paramètres multinomiaux (ex. dans un modèle de Markov : probabilité de transition d'un état de santé vers deux ou plusieurs états alternatifs)

◆ Nombreux logiciels, y compris Excel, ne disposent pas d'une fonction Dirichlet

◆ Solution : utiliser les distributions individuelles Gamma avec un seul paramètre

Dans Excel : = *Gamma.Inv*(*Rand*() , α , β) ; $\beta = 1$, $\alpha =$ nombre d'événements observés



Chacune des probabilités multinomiales est alors dérivée en divisant le tirage pour la probabilité d'intérêt sur la somme des tirages pour tous les résultats de la distribution.

Distribution de Dirichlet : Exemple

- ◆ $P(\text{Sain} \rightarrow \text{Maladie})$ ou $P(\text{Sain} \rightarrow \text{Décès})$ ou $P(\text{Sain} \rightarrow \text{Sain})$ peut être représentée par une distribution de Dirichlet :

$$\text{Dirich}(u, v, w)$$

- ◆ Si les probabilités ont été estimées à partir d'un échantillon de 100 patients, où à la fin de la période de temps 1, 70 patients sont restés sains, 20 ont développé la maladie et 10 sont morts: $\text{Dirich}(70, 20, 10)$
- ◆ Dans Excel :

$$u \sim \text{Gamma}(70, 1), P(\text{Well}_{t+1} | \text{Well}_t) = \frac{u}{u + v + w}$$

$$v \sim \text{Gamma}(20, 1), P(\text{Disease}_{t+1} | \text{Well}_t) = \frac{v}{u + v + w}$$

$$w \sim \text{Gamma}(10, 1), P(\text{Dead}_{t+1} | \text{Well}_t) = \frac{w}{u + v + w}$$

Paramètres Pour le Risque Relatif (RR)

- ❖ Les méthodes de calcul des IC pour le RR dans ces essais supposent que le théorème centrale limite conduira au **logarithme** naturel du RR **normalement distribué**
- ❖ Cette approche standard de l'estimation de l'IC suggère une distribution log-normale pour le RR dans une analyse de sensibilité probabiliste.
- ❖ En outre, comme la distribution normale est auto-convergente, l'application du théorème de Bayes sur un paramètre normalement distribué est particulièrement simple

Distribution Normale pour le Logarithme du RR

- ◆ Considérons le modèle de Markov à trois états
- ◆ Si la nouvelle intervention réduit la probabilité de passer de l'état *Well* à l'état *Disease*, son effet réduit $P(Disease_{t+1} | Well_t)$
- ◆ Solution : garder la probabilité initiale $P(Disease_{t+1} | Well_t)$ identique dans les deux versions du modèle mais appliquer un RR dans la version avec la nouvelle intervention

		End of period t (start of period $t+1$)		
		Well	Disease	Dead
Start of period t	Well	$1 - P(Disease_{t+1} Well_t) \times RR - P(Dead_{t+1} Well_t)$	$P(Disease_{t+1} Well_t) \times RR$	$P(Dead_{t+1} Well_t)$
	Disease	$P(Well_{t+1} Disease_t)$	$P(Disease_{t+1} Disease_t)$	$P(Dead_{t+1} Disease_t)$
	Dead	$P(Well_{t+1} Dead_t)$	$P(Disease_{t+1} Dead_t)$	$P(Dead_{t+1} Dead_t)$

- ◆ Il est mathématiquement cohérent d'inclure le logarithme du risque relatif dans un modèle, qui est normalement distribué.



Distributions de Probabilité Pour les Paramètres de Coût

- ❖ Les coûts ne peuvent pas être négatifs et, par conséquent, la distribution des paramètres de coût doit être strictement positive $[0; +\infty)$
- ❖ La distribution bêta n'est pas appropriée ayant une valeur maximale de 1.
- ❖ La distribution normale n'est pas appropriée en raison de la valeur minimale de moins l'infini.

L'utilisation des ressources de santé tend à se regrouper autour de la valeur de mode, mais un petit nombre d'observations prennent des valeurs très élevées

Les observations rares ont des coûts importants qui génèrent une différence significative entre le mode, la médiane et la moyenne. Cette caractéristique de l'utilisation des ressources et des données de coûts rend les distributions symétriques non appropriées.

- ❖ Les distributions **LogNormal** et **Gamma** sont strictement positives et peuvent traiter des données extrêmes

Distribution Log-Normale

❖ Paramètres: μ et σ

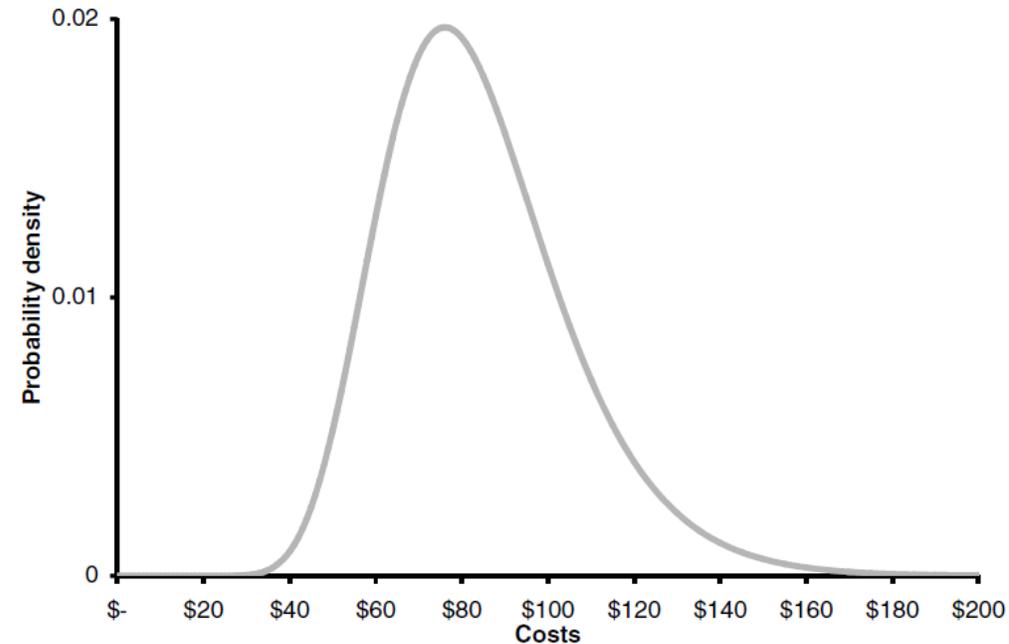
❖ Si les données individuelles sont disponibles → ajuster un modèle de régression linéaire → obtenir les paramètres μ et σ

! correlation si un seul modèle de régression est utilisé pour estimer les coûts pour plus d'un des états

$$\text{Median} = e^{\mu}$$

$$\text{Expected value} = E(x) = e^{\mu + \frac{1}{2}\sigma^2}$$

$$\text{Variance} = s^2 = (e^{\sigma^2} - 1)e^{2\mu + \sigma^2}$$



Distribution Log-Normale

◆ $Log \mathcal{N}(\mu ; \sigma^2)$

◆ Support: $x \in [0; \infty)$

◆ Densité de probabilité:

$$f(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right)$$

◆ Moyenne :

$$E(X) = e^{\mu + \sigma^2/2}$$

◆ Variance :

$$V(X) = \left(e^{\sigma^2} - 1\right) e^{2\mu + \sigma^2}$$

◆ Si $X \sim Norm(\mu ; \sigma^2)$ alors $e^X \sim Log \mathcal{N}(\mu ; \sigma^2)$

▼ Par la méthode des moments:

$$\bar{x} = e^{\mu + \frac{\sigma^2}{2}}$$
$$\mu = \ln(\bar{x}) - \frac{\sigma^2}{2}$$
$$\sigma = \sqrt{\ln\left(1 + \frac{s^2}{\bar{x}^2}\right)}$$

Distribution Log-Normale via la Méthode des Moments

- ◆ Si la littérature fournit l'**espérance** et l'**écart type** pour les paramètres de coût:

$$E(X) = e^{\mu + \frac{\sigma^2}{2}}$$
$$\Rightarrow \mu = \ln(E(x)) - \frac{1}{2}\sigma^2$$

$$\sigma = \sqrt{\ln\left(1 + \frac{s^2}{E(x)^2}\right)}$$

- Si la littérature rapporte l'**espérance** et la **médiane**:

$$\mu = \ln(\text{Médiane})$$

$$\sigma = \sqrt{2(\ln(E(x)) - \mu)}$$

- ❖ Le quantité de ressources qu'un patient consomme peut être considéré comme une variable discrète
- ❖ Loi de Poisson avec le paramètre λ
- ❖ Solution bayésienne : **distribution Gamma**
 - converge à la distribution de Poisson
 - positive
 - entièrement continue

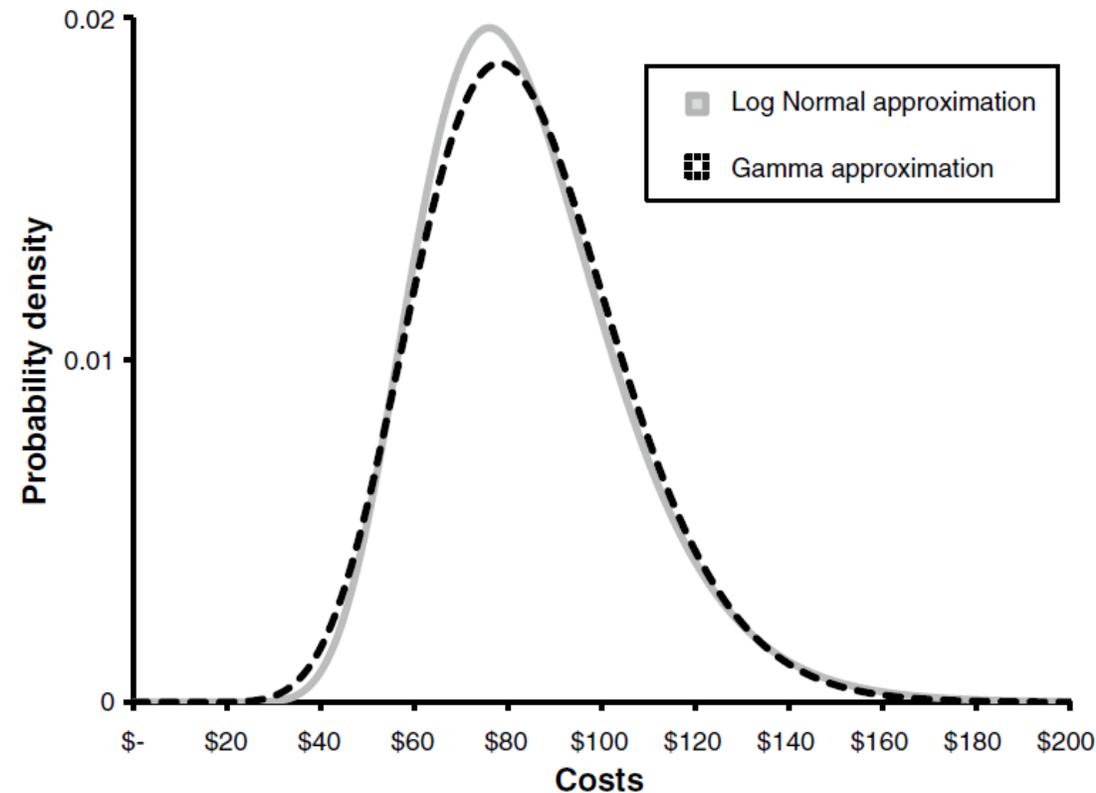
Distribution Gamma

◆ Distribution Gamma a 2 paramètres, α et β

$$\text{Espérance} = \bar{\mu} = \alpha\beta$$

$$\text{Variance} = s^2 = \alpha\beta^2$$

Comment savoir quand utiliser Log-Normale et quand utiliser une distribution Gamma?



- ◆ Définir les moments théoriques et les moments empiriques à partir de l'échantillon:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$
$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$
$$E(X) = \frac{\alpha}{\lambda}$$
$$V(X) = \frac{\alpha}{\lambda^2}$$

Méthode des Moments : Distribution Gamma

$$\bar{\mu} = \alpha\beta \quad s^2 = \alpha\beta^2$$

$$\begin{aligned} \alpha &= \frac{s^2}{\beta^2} \\ \bar{\mu} = \alpha\beta &= \frac{s^2}{\beta^2} \beta = \frac{s^2}{\beta} \implies \beta = \frac{s^2}{\bar{\mu}} \\ \alpha &= \frac{s^2}{\beta^2} = \frac{s^2 \bar{\mu}^2}{s^4} = \frac{\bar{\mu}^2}{s^2} \end{aligned}$$

Paramètres : $\alpha = \frac{\bar{\mu}^2}{s^2} \quad \beta = \frac{s^2}{\bar{\mu}}$



Distributions de Probabilité Pour les Paramètres d'Utilité

- ❖ Les utilités sont des pondérations qui sont appliquées à la durée de vie pour construire des années de vie ajustées sur la qualité (**QALY**) (*Williams et al. 1985*).
- ❖ QALYs sont fréquemment utilisées comme le critère de jugement dans l'évaluation des technologies de la santé
- ❖ Le différence des QALYs constitue le dénominateur dans le calcul du rapport coût-efficacité (**ICER**) (*Drummond et al., 1987*), et les résultats des analyses coût-efficacité sont souvent très sensibles aux petits changements dans les utilités.
- ❖ Les utilités sont le plus souvent obtenues à partir de questionnaires, tels que **EQ-5D**, **SF-36** ou Health Utilities Index (*Dolan 1997; Brazier et al. 2001; Feeny et al. 2002*).

**Box 7.1: Example Health-Related Quality of Life Descriptive System:
EQ-5D-3L Oemar and Oppe (2013)**

Mobility

1. I have no problems in walking about
2. I have some problems in walking about
3. I am confined to bed

Self-Care

1. I have no problems with self-care
2. I have some problems washing or dressing myself
3. I am unable to wash or dress myself

Usual Activities

1. I have no problems with performing my usual activities
2. I have some problems with performing my usual activities
3. I am unable to perform my usual activities

Pain/Discomfort

1. I have no pain or discomfort
2. I have moderate pain or discomfort
3. I have extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression

1. I am not anxious or depressed
2. I am moderately anxious or depressed
3. I am extremely anxious or depressed

- Ces mesures décrivent les états de santé en utilisant des domaines et des niveaux.
- EQ-5D :
 - Mobilité
 - Autonomie de la personne
 - Activités courantes
 - Douleurs / gêne
 - Anxiété / Dépression
- EQ-5D-3L dispose de 3 niveaux pour chaque domaine
- EQ-5D-5L utilise 5 niveaux

- ❖ L'échelle d'utilité est censurée à **1,0**
- ❖ Limite inférieure est de **moins l'infini**
- ❖ Pour un certain nombre d'instruments largement utilisés, la limite inférieure a été artificiellement censurée à **-1**.
- ❖ 4 distributions sont largement utilisées pour les données d'utilité:
 - **Beta**
 - **Gamma**
 - **Log-Normale**
 - **Normale**

- ◆ Les valeurs d'utilité: 1 = la santé parfaite; 0 = la mort
- ◆ Peut avoir des états pire que la mort : $(-\infty; 0]$
- ◆ Si loin de 0, approche pragmatique est d'adapter la **distribution Bêta**
- ◆ S'il est important de représenter des utilités négatives :
considérer la transformation $X = 1 - U$ (décrément d'utilité) et
ajuster la distribution Gamma ou log-normale à X

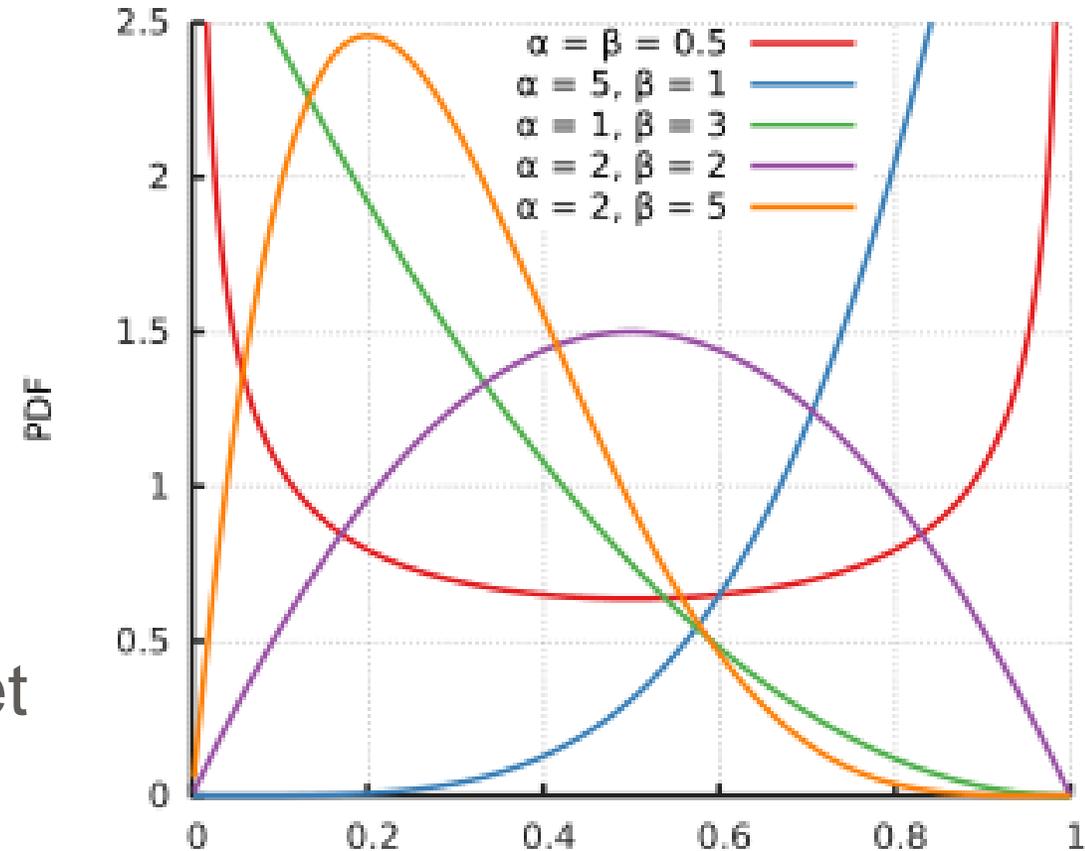
Caractérisation de l'Incertitude Quand les Valeurs Attendues d'Utilité sont Près de 1

55

Distribution Bêta:

- + Valeur maximale = 1.0
- [0.0 - 1.0], alors que de nombreux instruments HrQol ont des valeurs négatives

➔ La distribution Bêta peut être utilisée lorsque l'espérance est proche de 1,0 et la variance est faible



Exemple : Distribution Bêta

56

◆ Utilité moyenne = 0.85

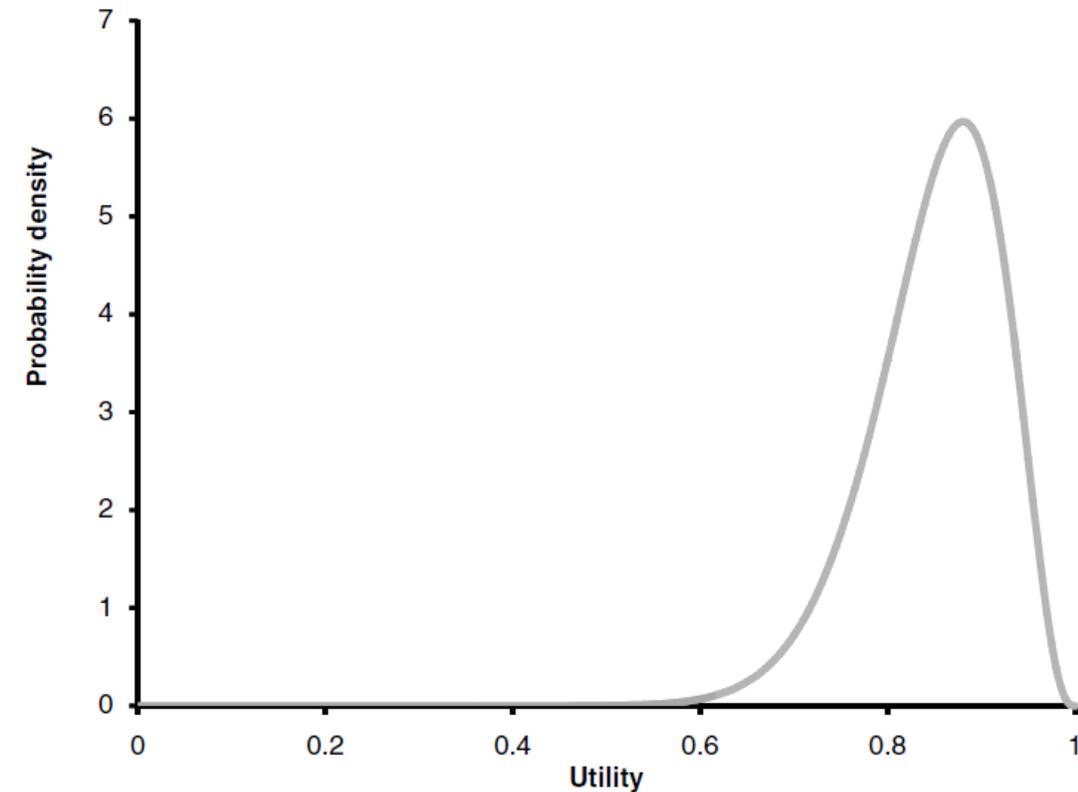
◆ Ecart-type = 0.07

◆ α, β ?

$$\begin{aligned}\alpha &= E(x)(\alpha + \beta) \\ &= E(x) \left(\frac{E(x)[1 - E(x)]}{s^2} - 1 \right) \\ &= 0,85 * \left(\frac{(0,85 * 0,15)}{0,0049} - 1 \right) = 21,27\end{aligned}$$

$$\beta = (\alpha + \beta) - \alpha = 3,75$$

Beta distribution; $\alpha = 21.27, \beta = 3.75$



Caractérisation de l'Incertitude Quand les Valeurs Attendues d'Utilité sont Loin de 1

57

57

- ▶ Quand dans CEA, les utilités se situent sensiblement à l'écart de 1
- ▶ Et nous avons besoin d'une distribution qui peut prendre des valeurs négatives
- ▶  Comment devrions-nous ajuster la distribution pour ces paramètres?

Transformer les données de l'échelle d'utilité à l'échelle de désutilité :

$$E(x_u) = \mu \quad \sigma = s, x_u = \text{utility}$$

$$E(x_d) = 1 - \mu \quad \sigma = s, x_d = \text{utility}$$

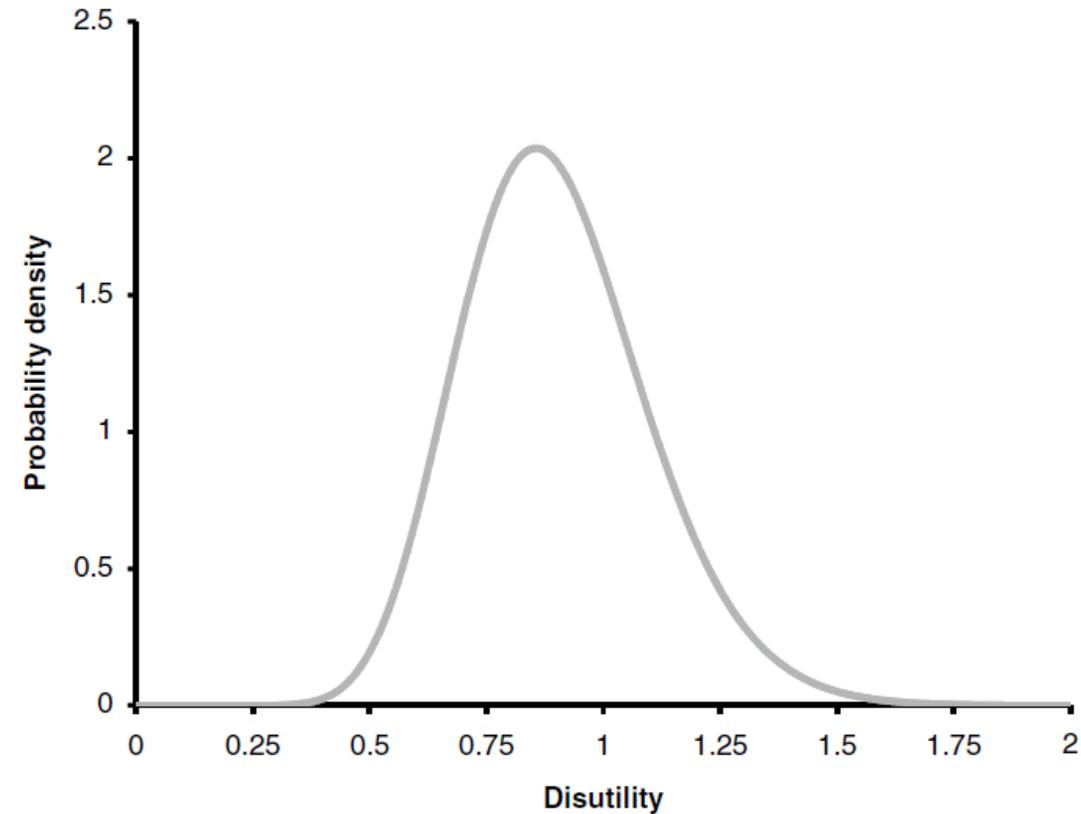
$$x_u = 1, x_d = 0$$

Exemple : Distribution Gamma

$$E(x) = 0.1, s = 0.20$$
$$\alpha, \beta ?$$

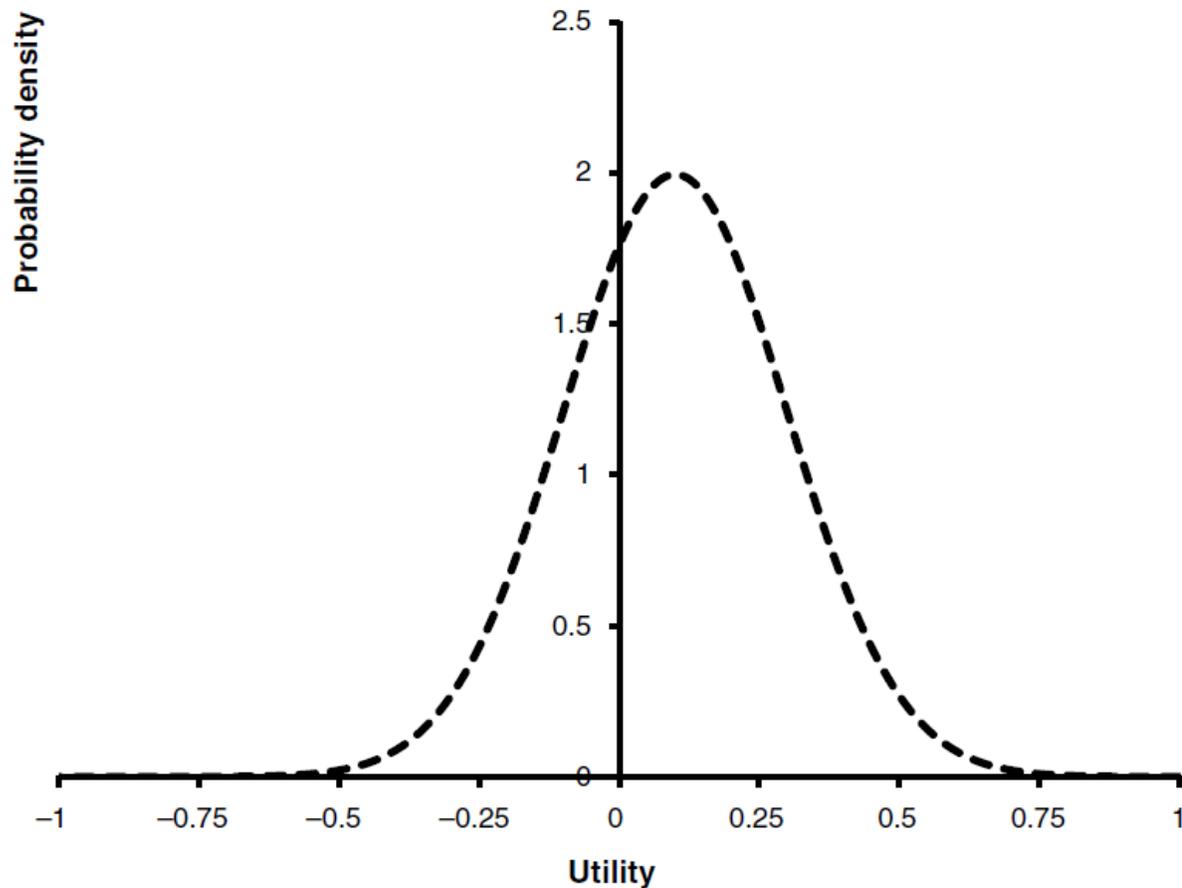
$$\alpha = \frac{\bar{\mu}^2}{s^2} \quad \beta = \frac{s^2}{E(x)}$$
$$\beta = \frac{s^2}{E(x)} = \frac{0,04}{0,9} = 0,0444$$
$$\alpha = \frac{E^2(x)}{s^2} = 20,25$$

Distribution Gamma : $\alpha = 20.25, \beta = 0.044$

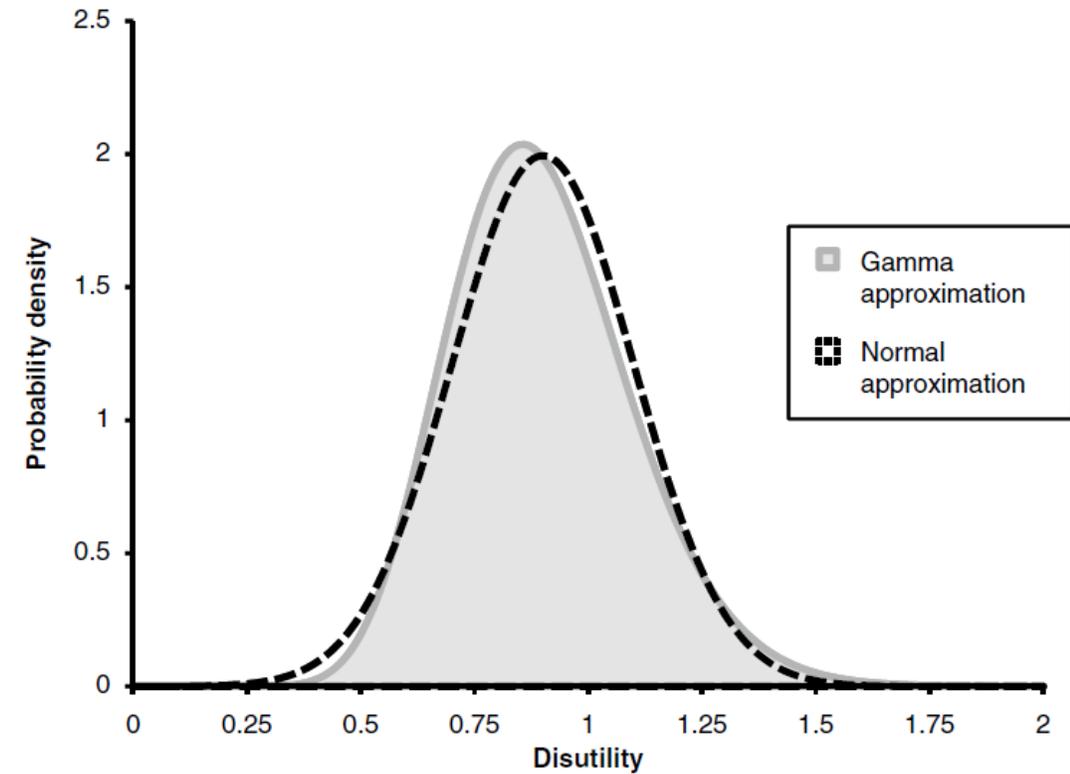


Quel est l'Avantage d'une Distribution Gamma?

Distribution Normale avec $E(x) = 0.9, s = 0.20$



Distributions Normale and Gamma : $x_d = 0.9, s_d = 0.2$



Ordre Logique pour les Utilités dans les Modèles Coût-Efficacité

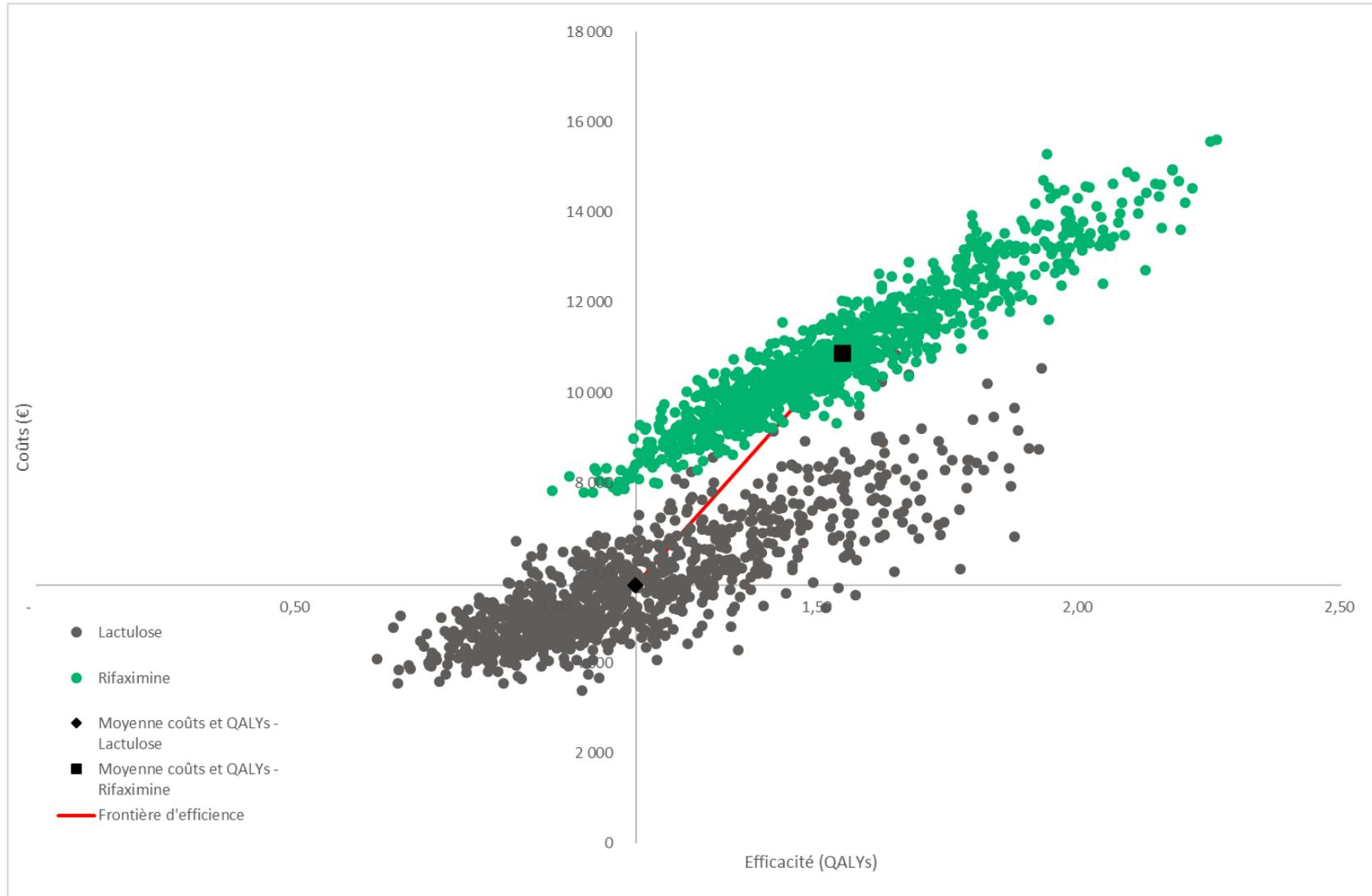
- ❖ Jusqu'à présent, nous avons considéré les paramètres d'utilité comme s'ils étaient indépendants des autres paramètres du modèle, y compris les paramètres d'utilité pour d'autres états de santé de modèle.
- ❖ Il existe un ordre logique des utilités pour chaque état de santé
- ❖ Solution : modéliser les utilités comme les décrets à partir du meilleur état de santé
- ❖ Si les états de santé dans le modèle sont tous sensiblement éloignés de 1, nous pourrions paramétrer les utilités pour tous les états de santé comme des distributions normales corrélées en utilisant la décomposition de Cholesky



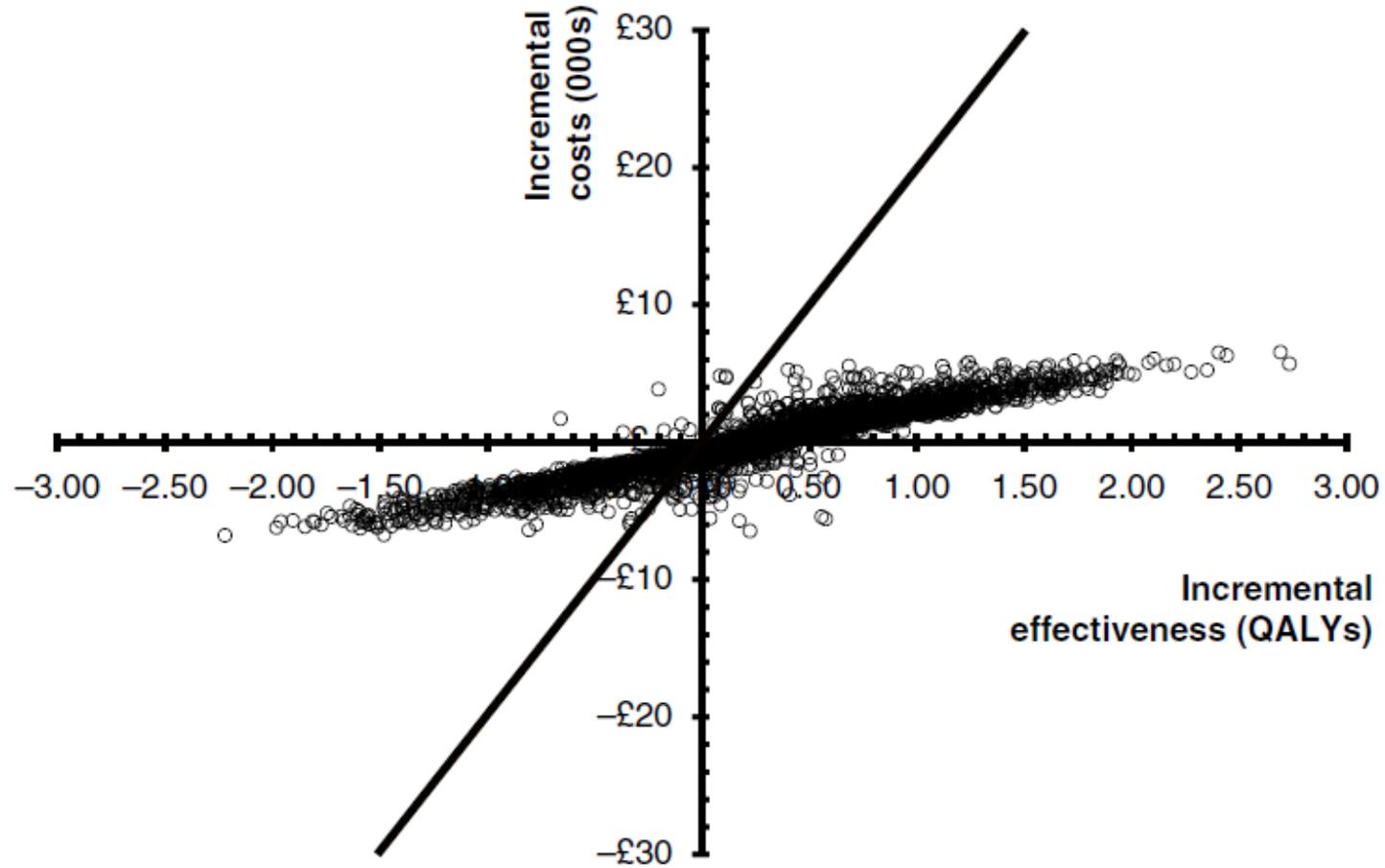


**Courbes d'acceptabilité coût-
résultat (CACR)**
**Frontière d'acceptabilité coût-
résultat (FACR)**

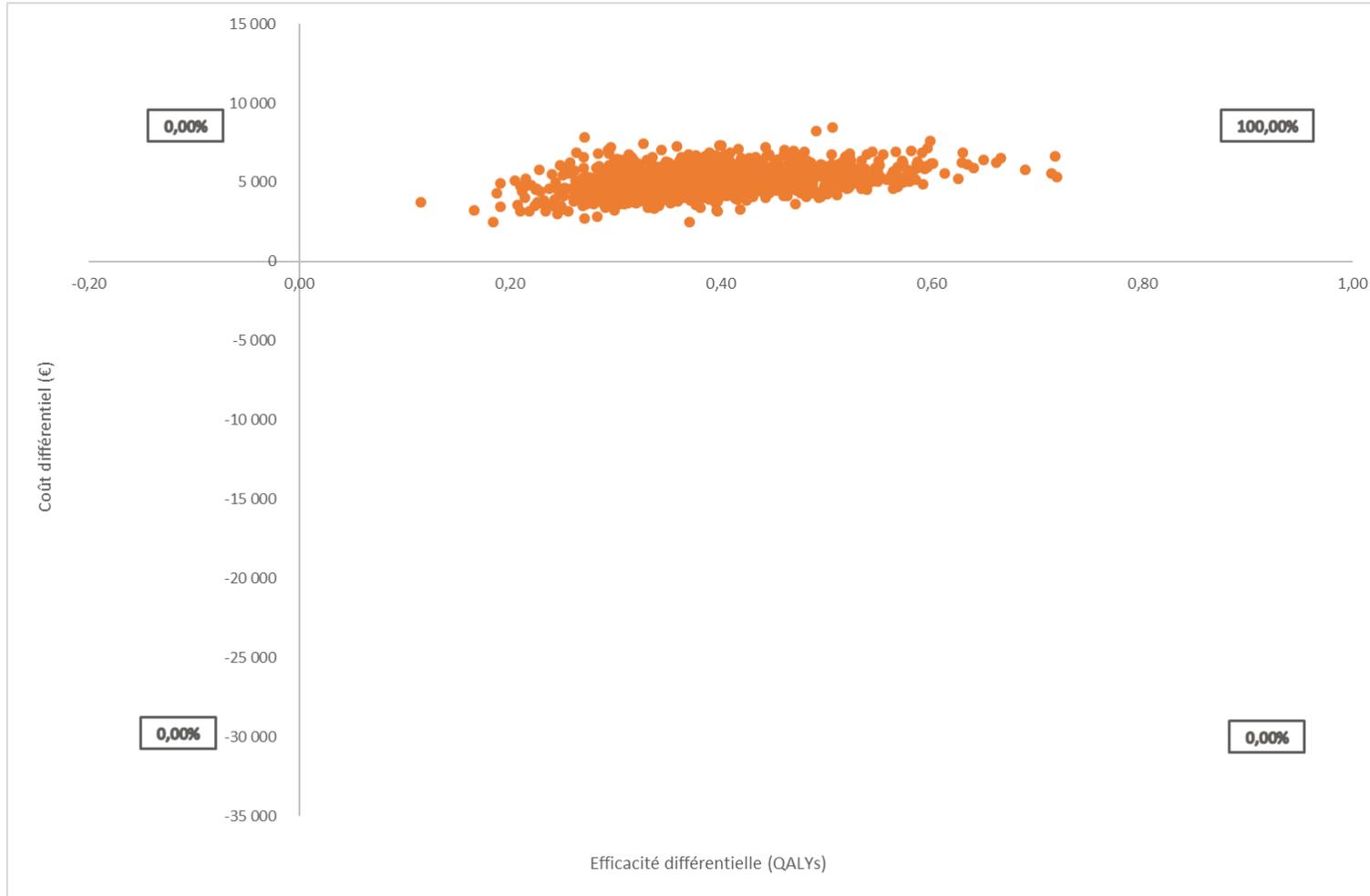
Plan Coût-efficacité



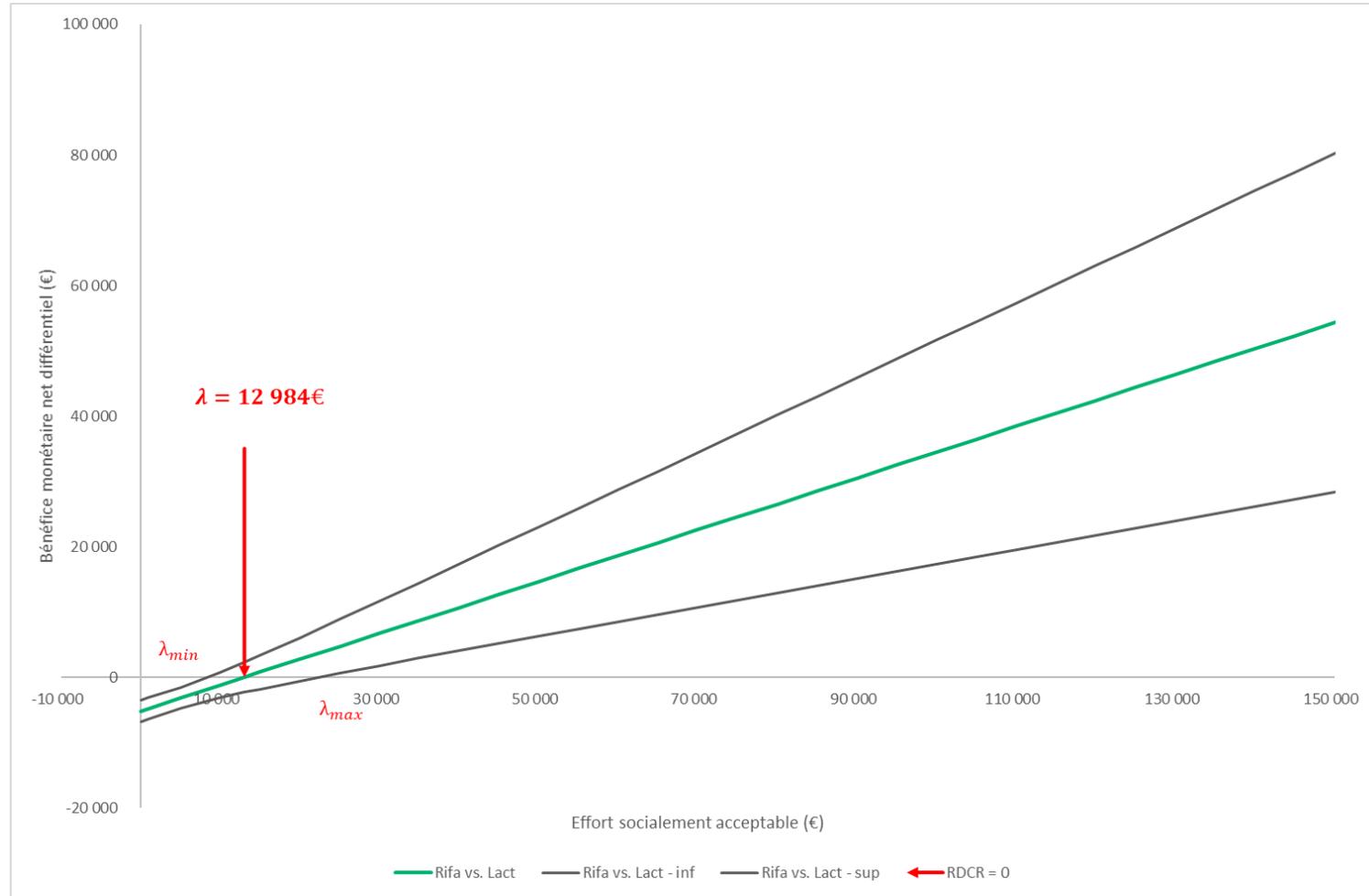
Plan coût-efficacité et décision



Plan coût-efficacité et quadrant

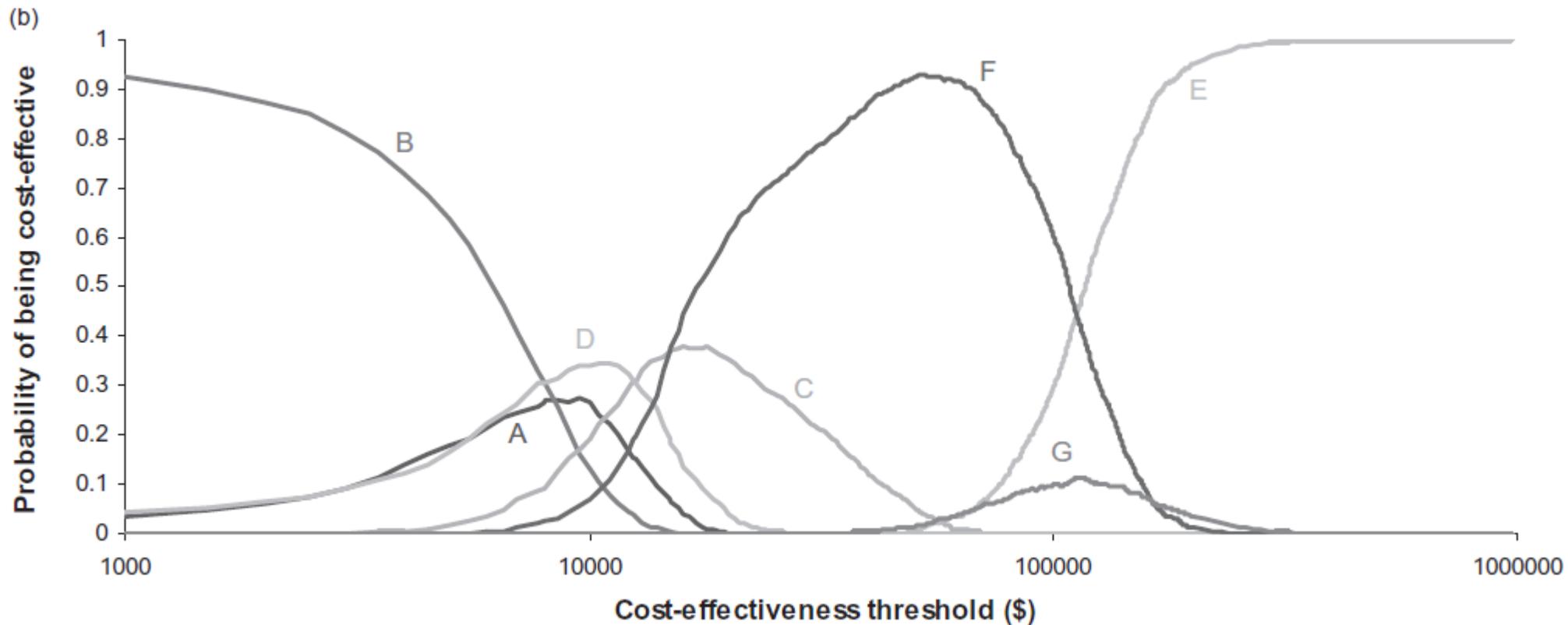


Bénéfice monétaire net incrémental



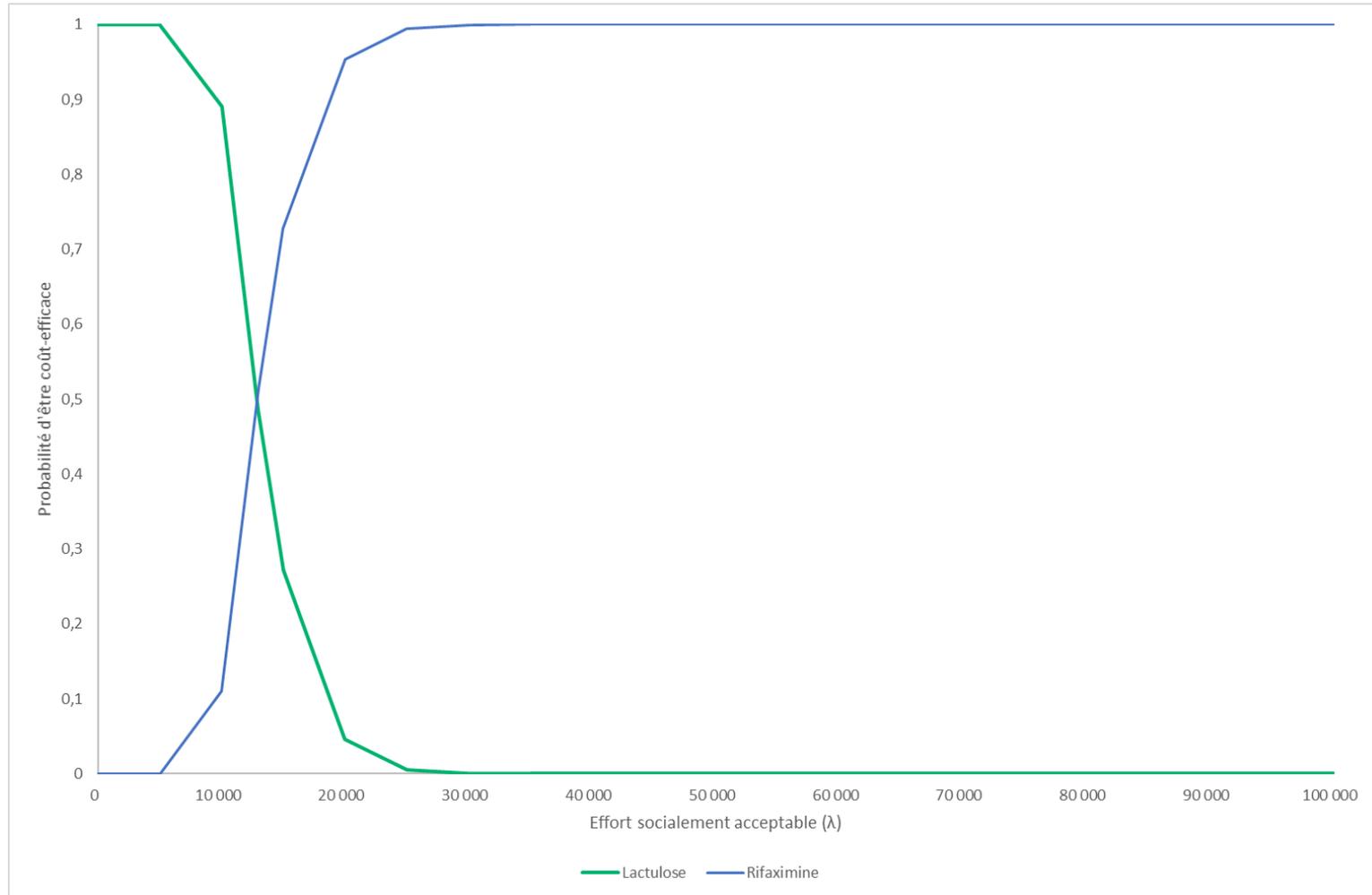
- ❖ La CACR retrace le nombre de fois où la stratégie évaluée est jugée efficiente par rapport à son comparateur, sur l'ensemble des simulations effectuées pour un niveau donné de l'effort social consenti.
- ❖ La CACR précise quantitativement quelles sont les chances de faire le bon choix et les risques de se tromper, mais elle n'offre pas explicitement une règle de décision nette et tranchée au regard de laquelle les choix devraient être effectués.
- ❖ La probabilité d'être efficient permet de caractériser l'incertitude, mais n'offre aucun critère de choix clair pour l'action.

CACR : Représentation



Sources : Barton GR, Briggs AH, Fenwick EAL. Optimal Cost-Effectiveness Decisions: The Role of the Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC), the Cost-Effectiveness Acceptability Frontier (CEAF), and the Expected Value of Perfection Information (EVPI). Value in Health. sept 2008;11(5):886-97.

Courbe d'acceptabilité



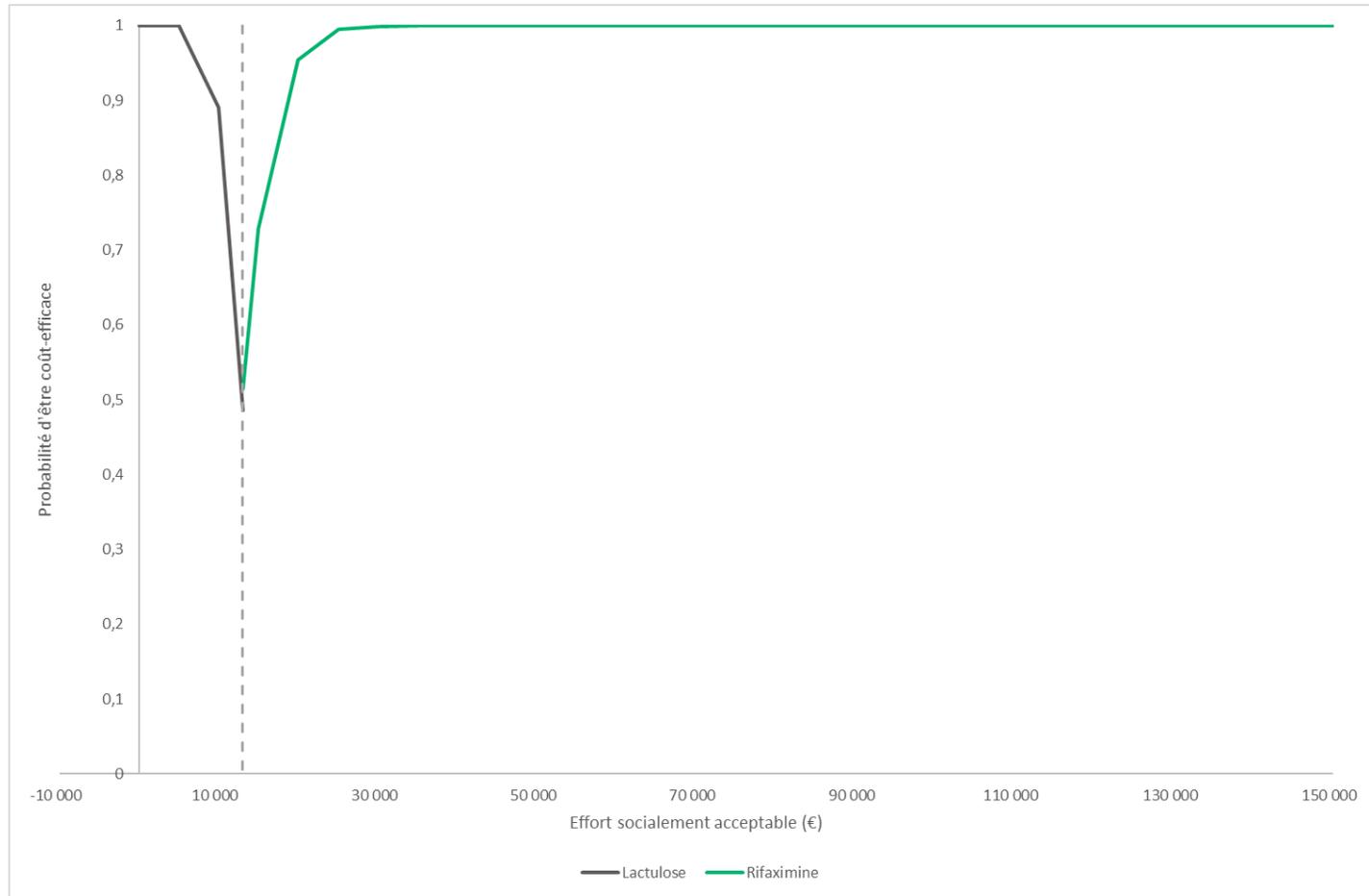
FACR : Définition

69

69

- ❖ La FACR détermine la probabilité d'efficacité du traitement optimal en fonction des valeurs du seuil de rentabilité.
- ❖ Le traitement optimal est le traitement qui maximise le BMN. Il peut être différent de celui qui maximise la probabilité d'être coût-efficace.
- ❖ La FACR permet donc de caractériser l'incertitude associée au traitement optimal.
- ❖ Il est important de déterminer quelle est l'alternative optimale qui est meilleure que toutes les autres et la probabilité qui lui est associée. La maximisation de l'état de santé de la population doit donc être effectuée en deux temps.

Frontière d'efficience





Espérance d'une valeur d'une parfaite information (EVPI)

EVPI : Définition

72

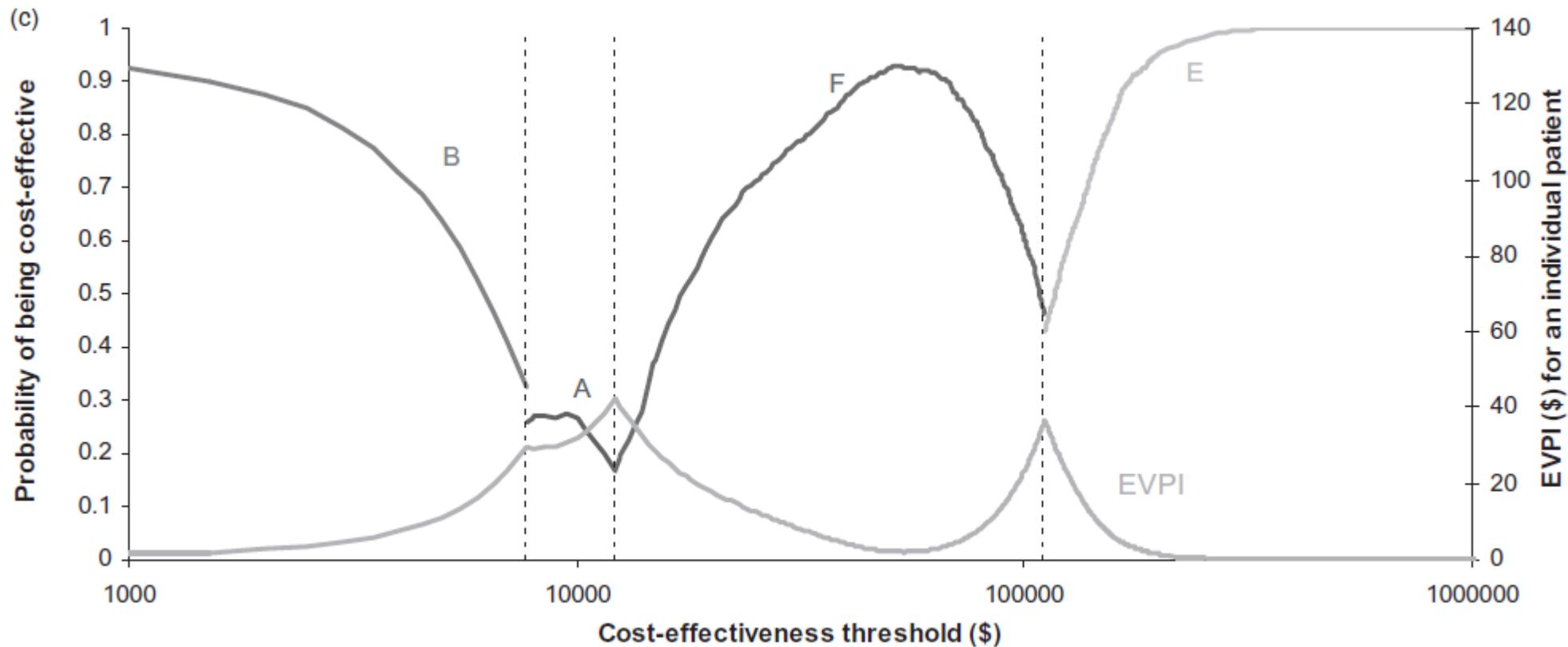
72

- ❖ L'EVPI estime la valeur attendue de l'obtention d'une information parfaite sur les données afin d'éliminer l'incertitude entourant la décision du traitement optimal c'est-à-dire le montant maximum que l'on serait prêt à payer pour éliminer l'incertitude.
- ❖ L'EVPI est déterminé pour un certain λ donné, par la différence entre la valeur attendue avec une information parfaite et la valeur attendue avec les informations actuelle c'est-à-dire la différence entre la moyenne des BMNs maximum et le maximum des BMNs moyens.

$$EVPI = E_{\theta}(\max_j BMN(j, \theta)) - \max_j(E_{\theta} BMN(j, \theta))$$

- ❖ L'EVPI est égal à 0 lorsque le traitement optimal dispose d'une probabilité d'efficacité égale à 1 c'est-à-dire qu'il n'y a aucune incertitude sur la décision du traitement optimal.

FACR & EVPI : Représentation



Sources : Barton GR, Briggs AH, Fenwick EAL. Optimal Cost-Effectiveness Decisions: The Role of the Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC), the Cost-Effectiveness Acceptability Frontier (CEAF), and the Expected Value of Perfection Information (EVPI). Value in Health. sept 2008;11(5):886-97.



Réseau
d'Evaluation
en Economie
de la Santé

- » **Adresse:** REES France
28, rue d'Assas
75 006 Paris, France
- » **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- » **E-mail:** ecabout.reesfrance@orange.fr
- » **Web:** www.rees-france.com

REES
F R A N C E