



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. Modèle d'impact budgétaire
 - a. Principe
 - b. Modélisation en multicohorte ouverte
 - c. Analyse de sensibilité
 - d. Comparaison avec la modélisation médico-économique



Méthode bootstrap sur données individuelles

Deux approches analytiques

- ▼ **Model-based** : le calcul économique se fonde sur un exercice de simulation qui utilise des hypothèses et des données issues de plusieurs sources
- ▼ **Trial-based** : le calcul économique utilise les données individuelles de chaque patient d'un essai clinique ou d'une étude observationnelle

→ Deux outils différents mais les résultats de l'évaluation s'expriment de la même façon

Les études sur données individuelles d'essais cliniques :

- ✔ Minimisent les biais et améliorent la validité interne (cadre expérimental, protocole d'étude déjà validé)
- ✔ Mais ont une validité externe limitée (transposabilité des résultats en conditions réelles : souvent uniquement sur les critères d'inclusions et les pratiques réalisées).
- ✔ Il peut être nécessaire de compléter ou d'ajuster les données d'un essai par d'autres informations disponibles (techniques bayésiennes)

Données dans les essais cliniques

1. Mesure des résultats de santé (qualité de vie, outcomes)
2. Mesure de coûts (consommations de ressources utilisées + valorisation)

Prise en compte de l'incertitude

9

- ❖ Les résultats d'efficacité et de coûts sont récoltés pour chaque individu
- ❖ Uniquement les données d'efficacité et de coûts
- ❖ Pas de paramètres pour construction d'un modèle
- ❖ Les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste impossible

→ **Techniques de ré-échantillonnage (bootstrap)**

Techniques de ré-échantillonnage : bootstrap

10

- ❖ Technique permettant d'effectuer de l'inférence statistique dans les situations complexes où les méthodes analytiques ne suffisent pas
- ❖ Repose sur la simulation de données à partir d'un nombre limité d'observations comme les données individuelles par **tirage au sort avec remise**

Techniques de bootstrap

11

Sous-simulations :

S_1	S_2	S_3		S_k		S_{460}
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-----------

Paquets :

S'_1	S'_2		S'_i		S'_{20}
S_1	S_{24}		$S_{[(i-1) \times 23] + 1}$		S_{438}
S_2	S_{25}		...		...
....					
S_{23}	S_{46}		$S_{i \times 23}$		S_{460}

S'_1	S'_1	S'_3	S'_4	S'_5
S'_9	S'_9	S'_7	S'_{11}	S'_6
S'_{14}	S'_{14}	S'_{15}	S'_{17}	S'_{18}
S'_{18}	S'_{16}	S'_{18}	S'_{19}	S'_{20}

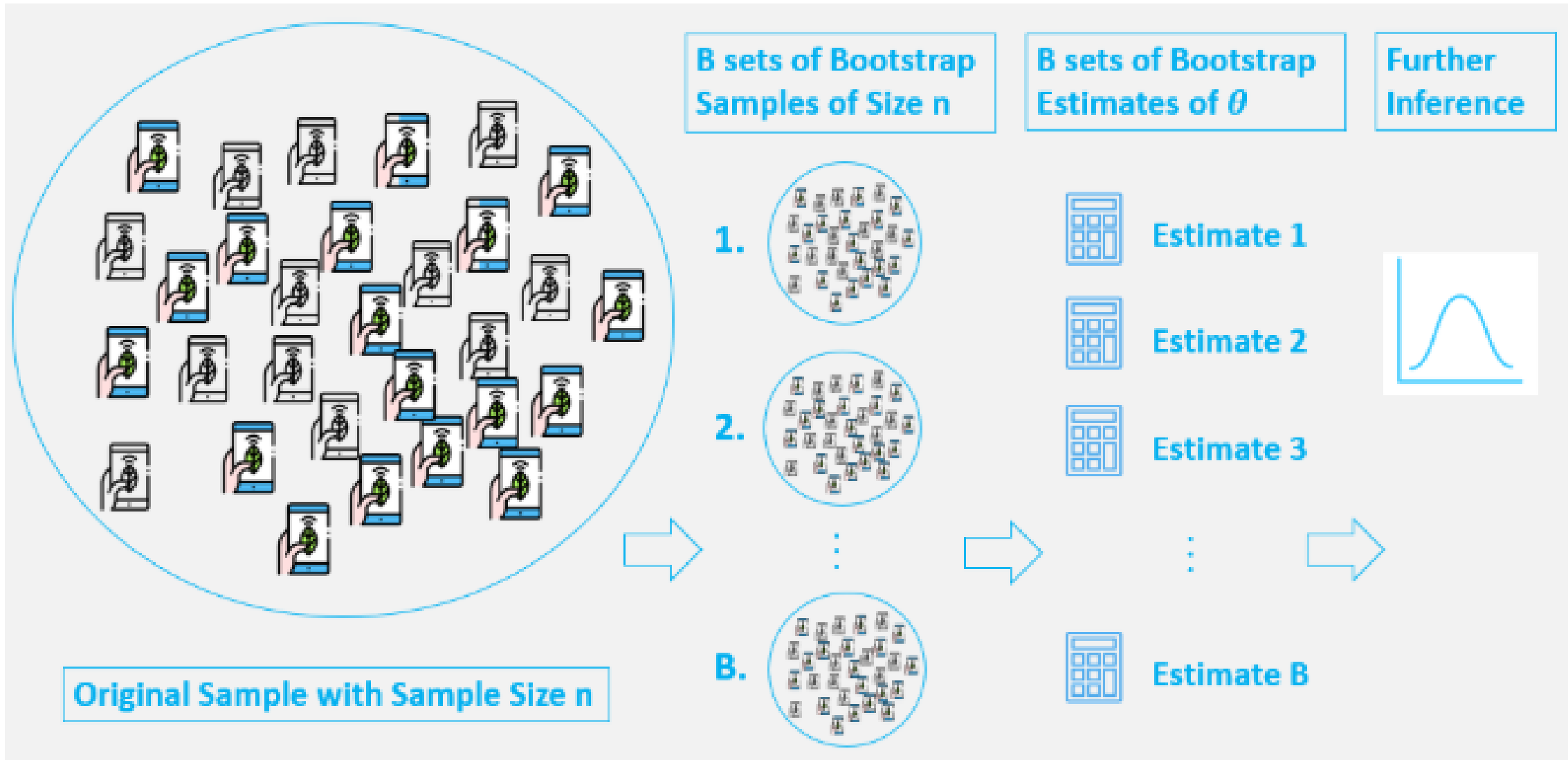
Echantillon-bootstrap1

S'_2	S'_3	S'_6	S'_2	S'_{20}
S'_4	S'_7	S'_9	S'_{10}	S'_{13}
S'_{17}	S'_{16}	S'_{15}	S'_{12}	S'_{15}
S'_{20}	S'_4	S'_{15}	S'_4	S'_8

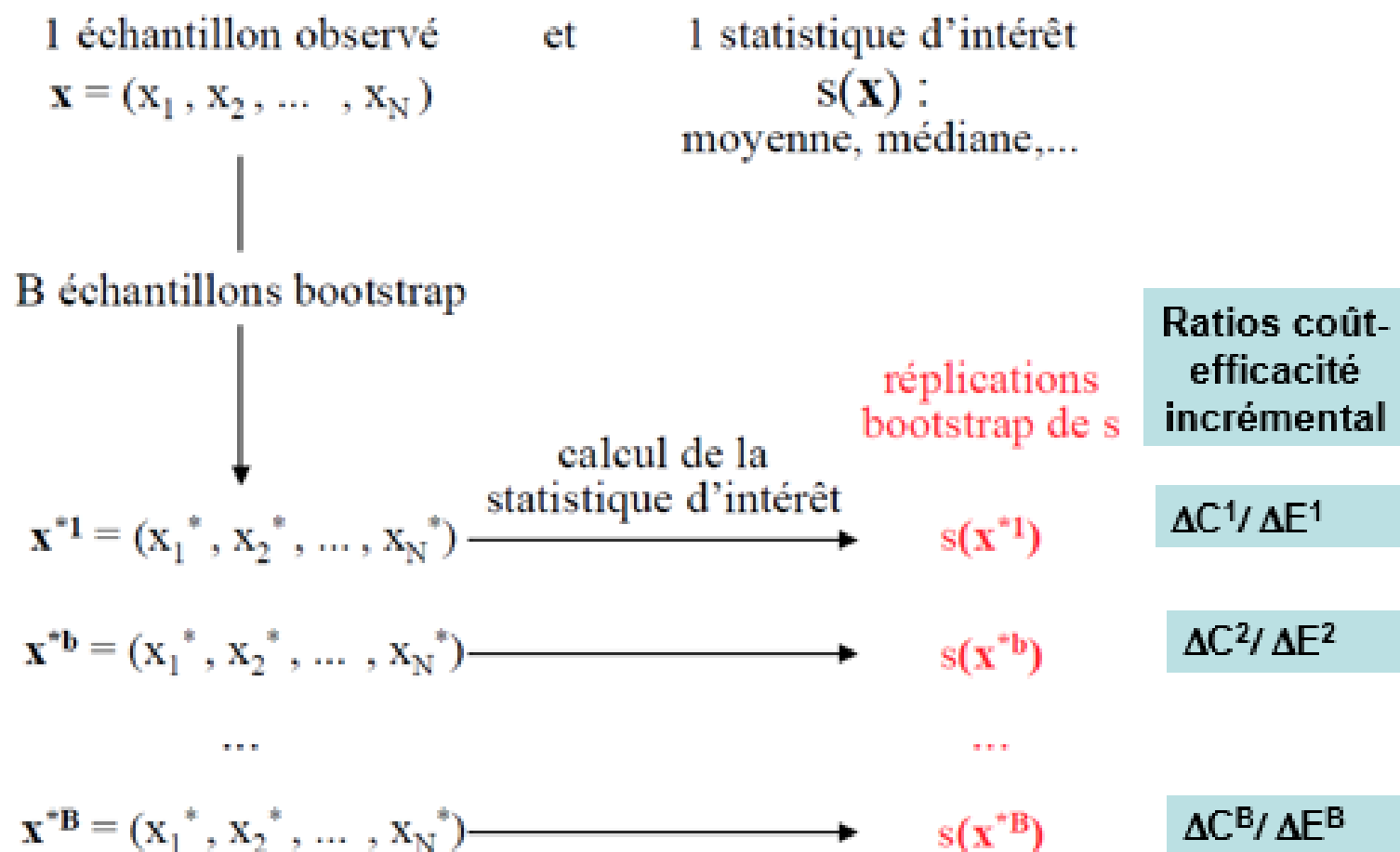
Echantillon-bootstrap2

Bootstrap et analyse

12



Distribution du ratio coût-efficacité incrémental



Modèle d'impact budgétaire

- ❖ La recherche de l'efficacité (rentabilité médico-économique) d'une stratégie par son RDCR est l'objet principal de l'évaluation économique des biens et stratégies de santé
- ❖ Mais cette efficacité ne préjuge en rien de la capacité à payer du système de santé
- ❖ Des innovations jugées « efficaces » en théorie peuvent néanmoins être difficiles à financer en pratique

Analyse d'impact budgétaire (AIB)

16

▼ Définition :

Évaluation de l'accessibilité financière de l'adoption d'une intervention étant donné les contraintes de ressources et de budget de l'institution en question.

Approche financière destinée à estimer sur un horizon temporel, les conséquences financières annuelles de l'adoption d'une intervention de santé.

▼ Objectif :

Outil de prévision de l'impact financier potentiel de l'adoption et/ou de la diffusion d'une intervention dans un système de santé aux ressources contraintes par les responsables budgétaires.

▼ Analyse d'impact budgétaire :

Chiffrer les conséquences budgétaire de l'innovation pour identifier les besoins de financement correspondants et étudier leur compatibilité avec les budgets dont disposent chaque année les organismes concernés pour y faire face.

• Analyse coût-efficacité :

Vérifier que l'amélioration de l'état de santé de la population obtenue est, à moyen ou long terme, supérieure à l'ampleur des sacrifices sanitaires additionnels qui ont dû être consentis pour en assurer la mise en place.

Un médicament peut être considéré comme **coût-efficace** dans le cadre d'une ACE mais **inabordable** si l'on se place dans une perspective budgétaire

ACE vs. MIB

18

	ACE/ACU	MIB
Objectif	Efficienne coût-résultat	Capacité à payer des institutions
Indicateurs d'efficacité	Indicateurs cliniques / QALYs	La balance des coûts engagés et évités
Horizon temporel	Dépendant du contexte médical	Dépendant de l'horizon budgétaire (3 à 5 ans)
Perspective	Collective ou sociétale	Payeur public et institutions concernées
Nature des coûts	Coût directs et indirects réels	Coûts budgétaires supportés par les institutions
Actualisation des coûts	Oui	Non
Prise en compte du contexte épidémiologique	Non (point de vue d'un patient représentatif)	Oui (impact de la diffusion de la technique)
Caractéristiques de la population d'intérêt	Représentative au plan national	Représentative de la population traitée par les institutions concernées

Les spécificités d'une AIB

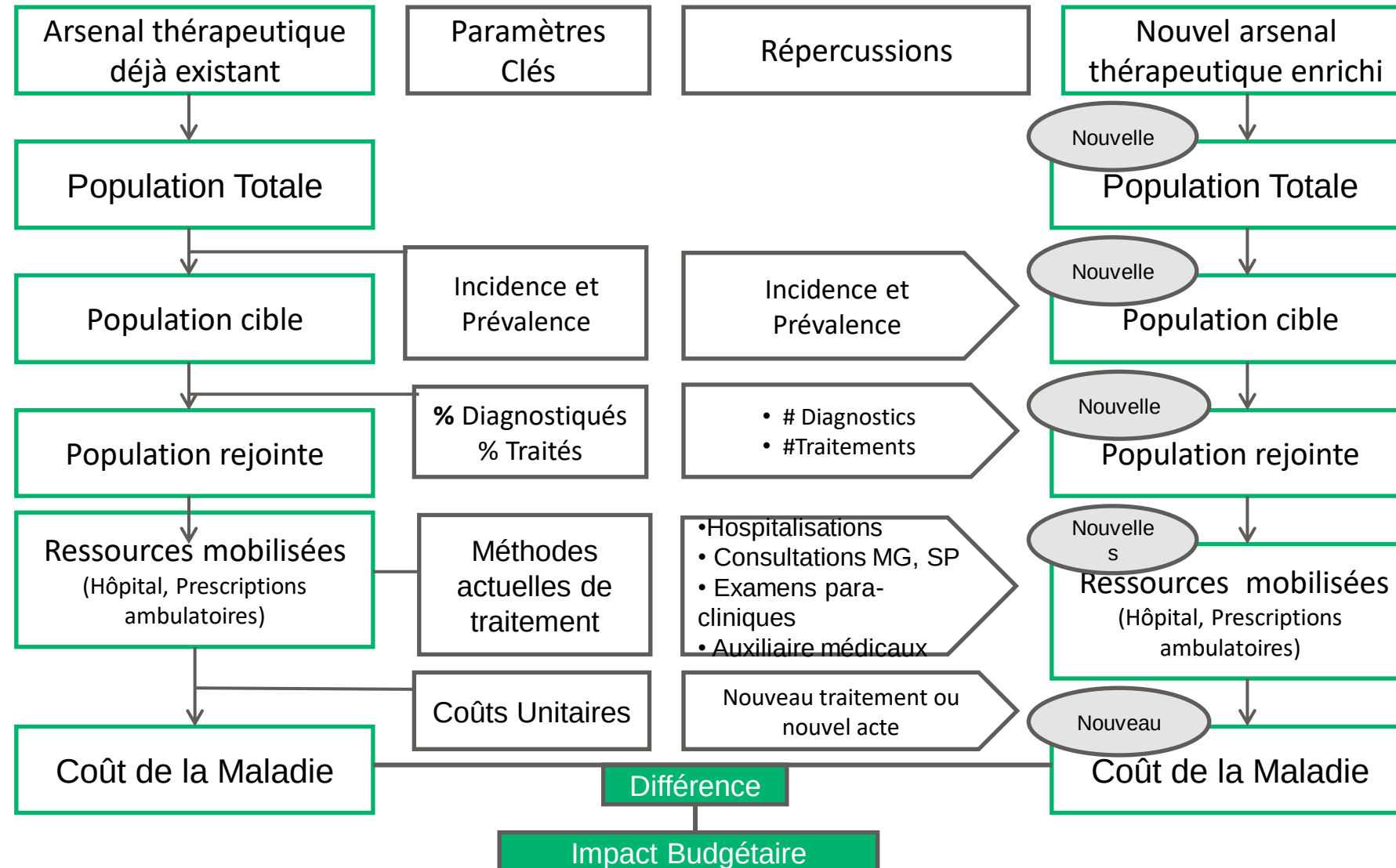
19

	AIB	Analyse coût efficacité
Perspectives	A titre principal l'assurance maladie	Collectivité/Société
Rationnel	Conséquences financières	Rendement sanitaire
Horizon Temporel	Court et moyen terme	Vie entière
Comparateurs	Ensemble des interventions	Interventions individuelles
ÉPIDÉMIOLOGIE	PRÉVALENCE & INCIDENCE	INCIDENCE
DYNAMIQUE POPULATIONNELLE	COHORTE OUVERTE	COHORTE FERMEE
DYNAMIQUE DU MARCHÉ	Tx de DIFFUSION	100% par BRAS
DYNAMIQUE DE LA MALADIE	COHORTES REGISTRES	RCT, BDMA
Etats de santé	VARIABLE OMISE	QALYs
Coûts pris en compte	Impact annuel et cumulé coût AM	Coût Direct
Actualisation	Prix courants indexés	4%

Les analyses de sensibilités sont uniquement **déterministes**

Anticiper les conséquences financières de la fixation du prix

20



Prévalence vs. Incidence

21

- ♦ **Population prévalente** : nombre total de cas dans une population donnée à un moment donné.
- ♦ **Population incidente** : nombre de nouveaux cas dans une population donnée pendant une période donnée.

Exemple :

Soit une population de 1 000 individus. Pendant l'année 2016, il y a eu 100 nouveaux cas d'une maladie. Au début de l'année 2016, 500 personnes avaient déjà cette maladie.

Population incidence de 2016 ?

Population prévalente début 2016 ? Fin 2016 ?

Prévalence vs. Incidence

22

- ♥ **Population prévalente** : nombre total de cas dans une population donnée à un moment donné.
- ♥ **Population incidente** : nombre de nouveaux cas dans une population donnée pendant une période donnée.

Exemple :

Soit une population de 1 000 individus. Pendant l'année 2016, il y a eu 100 nouveaux cas d'une maladie. Au début de l'année 2016, 500 personnes avaient déjà cette maladie.

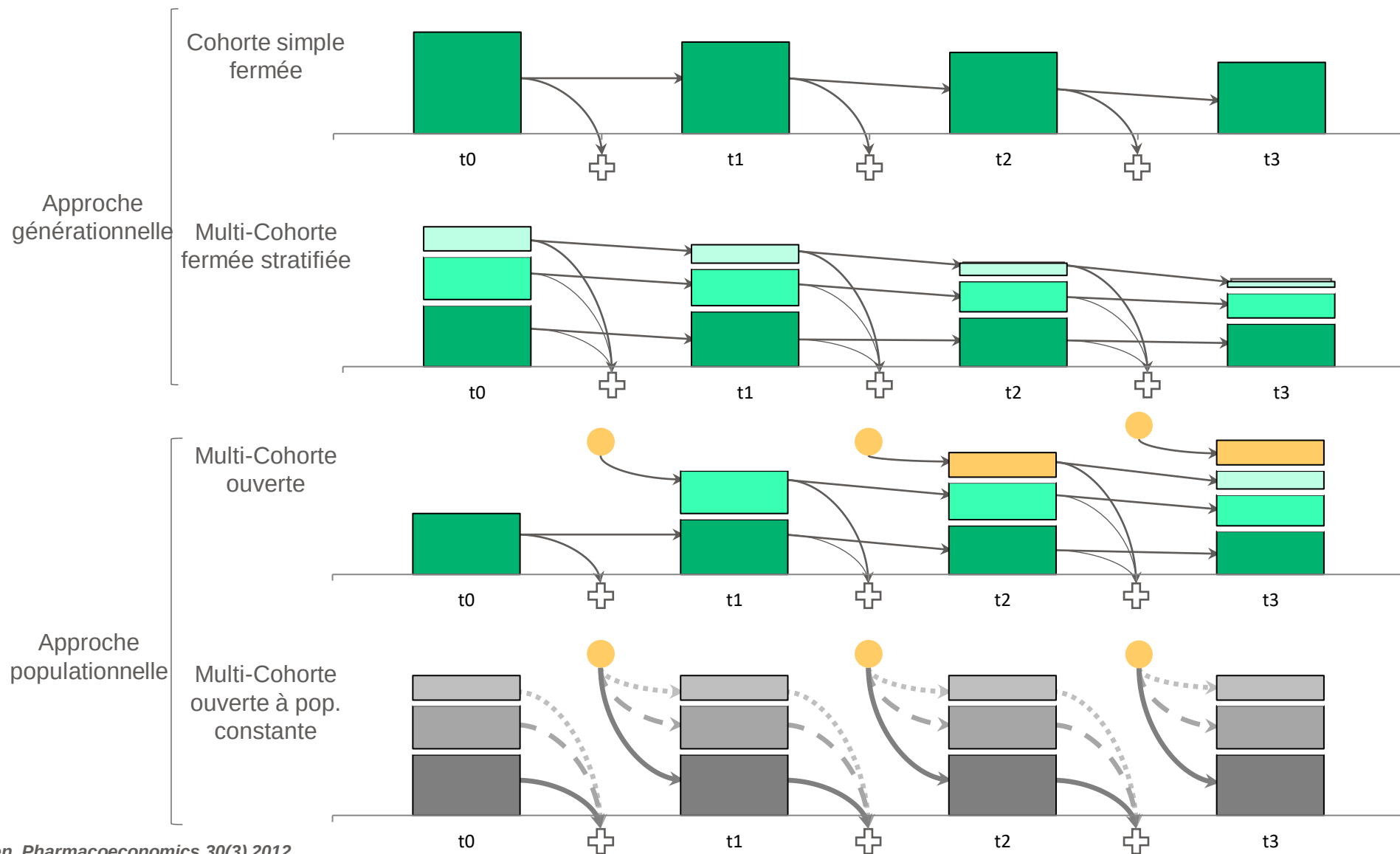
L'**incidence** de l'année 2016 est de 100 personnes.

La **prévalence** au **1^{er} janvier 2016** est de 500 personnes.

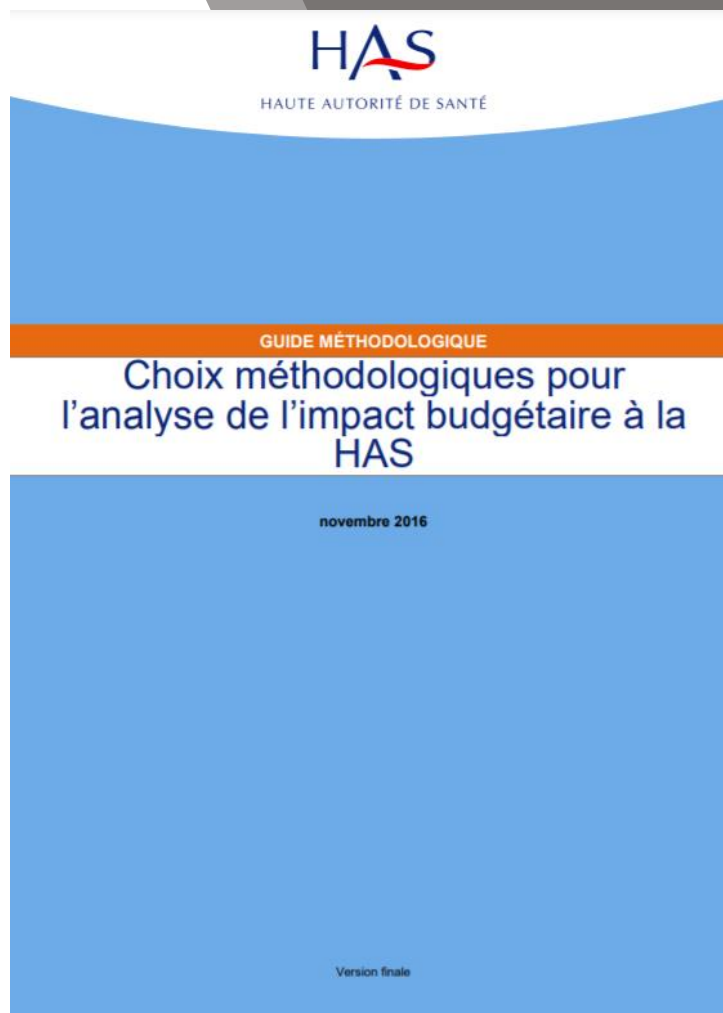
La **prévalence** au **31 décembre 2016** est de 600 personnes.

Cohorte générationnelle ou populationnelle

23



L'analyse d'impact budgétaire par la HAS



- La réalisation d'AIB s'inscrit dans la procédure de dépôt des dossiers d'efficience des produits de santé à la HAS.
- Accord cadre du 11 janvier 2016 entre le CEPS et le Leem : obligation de fournir une AIB en plus de l'ACE pour les produits ayant un chiffre d'affaire supérieur à 50M€ en 2^{ème} année de commercialisation.
- Éclairage **complémentaire à l'ACE** en renseignant le décideur sur la soutenabilité financière par le budget considéré.

- ❖ Utiles pour la décision publique en complément d'une analyse coût-efficacité ou coût-utilité
- ❖ La notion de solvabilité ne saurait se substituer à celle de l'efficacité. Il serait absurde de recommander la prise en charge d'une stratégie uniquement parce qu'il est aisément finançable.
- ❖ Les notions d'efficacité et d'efficacité précèdent logiquement celle de solvabilité dans la hiérarchie des critères d'accès au marché
- ❖ La solvabilité n'a de sens que dans un contexte institutionnel précis. Elle met en question l'organisation du système de santé, l'origine des ressources...
- ❖ La question du temps : la logique budgétaire est de court terme qui n'a pas de sens du point de vue médicale



Analyse d'un traitement A en deuxième ligne de traitement de l'Encéphalopathie Hépatique Clinique (EHC)

Forme de l'Encéphalopathie Hépatique

27

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

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

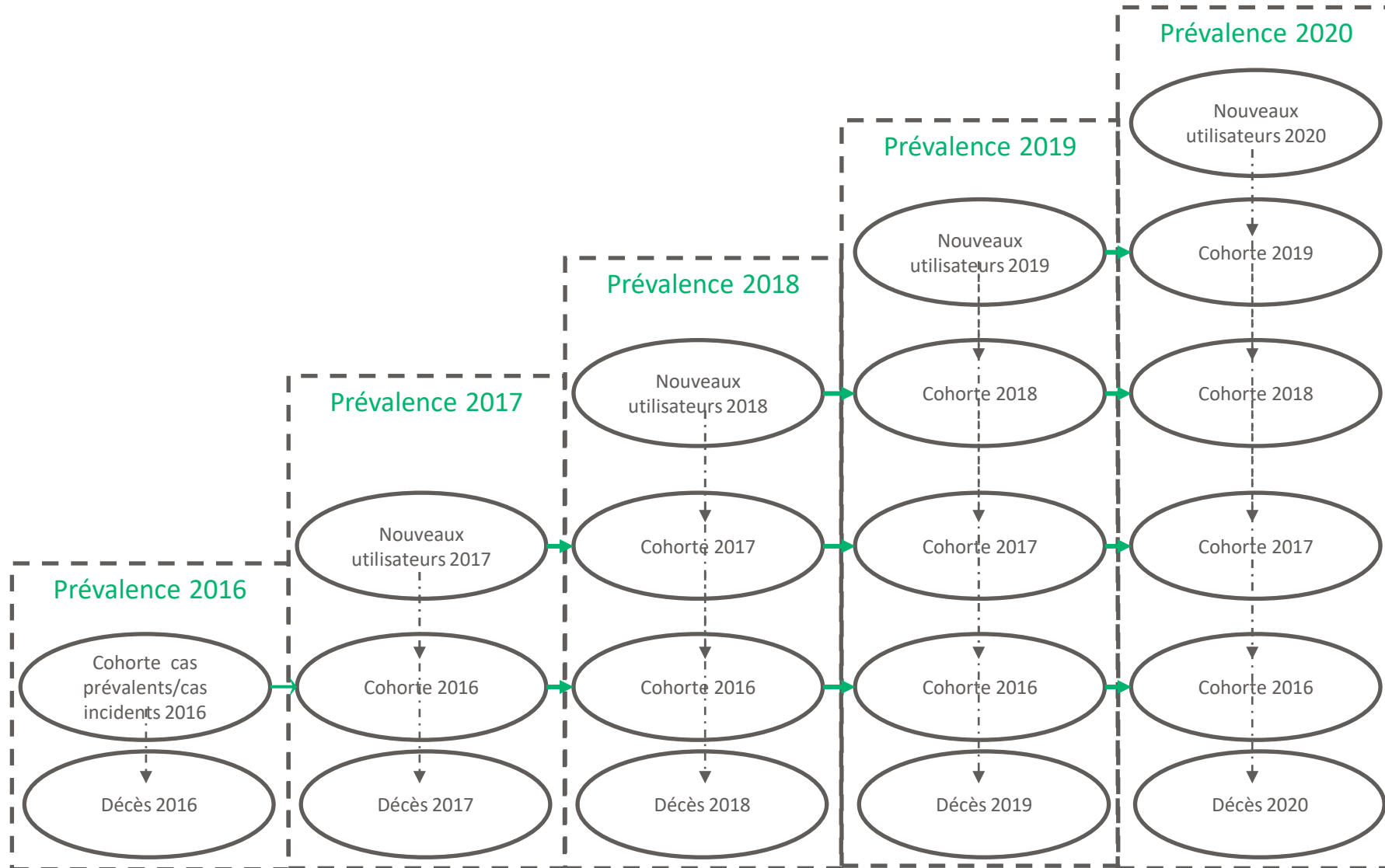
Choix Structurants du modèle

28

- ❖ **Objectif:** comparer les dépenses prévisionnelles mises à la charge de l'assurance maladie avant et après l'introduction du traitement sur le marché des médicaments remboursables
- ❖ **Durée :** 5 ans
- ❖ **Principe:** Association de la prévalence à l'incidence de la population de patients cirrhotiques âgés de plus de 18 ans, ayant présenté au moins deux épisodes antérieures d'EHC
- ❖ **Compareurs:** baseline vs traitement A
- ❖ **Perspective des coûts:** assurance maladie (pas de reste à charge, pathologie classée en ALD)
- ❖ **Données:** PMSI, essais RFHE3001 et RFHE3002, étude de Toulouse

Un raisonnement multi cohorte

29





Population cible et rejointe

Récapitulatif des hypothèses en N

31

Hypothèses	Source	
Proportion estimée des plus de 18 ans	<i>Insee</i>	77,06%
Taux d'incidence de cirrhose en France (pour 100 000)	<i>HAS</i>	17,50
Taux de prévalence de cirrhose en France	<i>INSERM 2012</i>	1,40%
Taux de prévalence de cirrhose sévère en France	<i>INSERM 2012</i>	30%
Taux de prévalence de EHC chez les cirrhotiques sévères en France	<i>AASLD 2014 ⁽¹⁾</i>	12%
Taux de mortalité des patients cirrhotiques sévères en France	<i>Hypothèse de base</i>	40%
Taux de mortalité des patients cirrhotiques stabilisés en France	<i>Hypothèse de base</i>	5%

(1) AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

Récapitulatif des hypothèses en N + 1

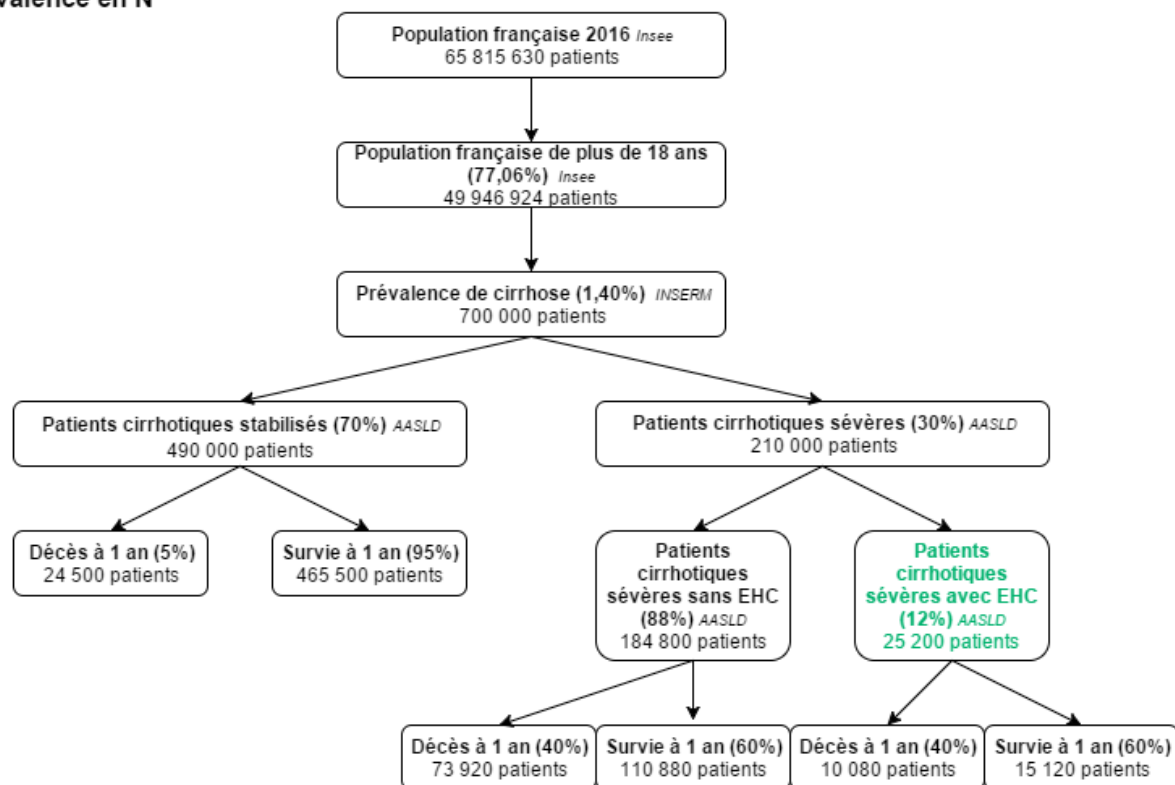
32

Hypothèses	Source	
Proportion estimée des plus de 18 ans	<i>Insee</i>	77,06%
Taux d'incidence de cirrhose en France (pour 100 000)	<i>HAS</i>	17,50
Taux de prévalence de cirrhose en France	<i>INSERM 2012</i>	1,40%
Taux de prévalence de cirrhose sévère en France	<i>INSERM 2012</i>	30%
Taux de prévalence de EHC chez les cirrhotiques sévères en France	<i>AASLD 2014</i>	12%
Taux de mortalité des patients cirrhotiques sévères en France	<i>Hypothèse de base</i>	40%
Taux de mortalité des patients cirrhotiques stabilisés en France	<i>Hypothèse de base</i>	5%
Taux de EHC parmi les patients cirrhotiques sévères sans EHC survivants	<i>Hypothèse de base</i>	5%
Taux de cirrhoses sévères parmi les patients cirrhotiques stabilisés survivants	<i>Hypothèse de base</i>	10%

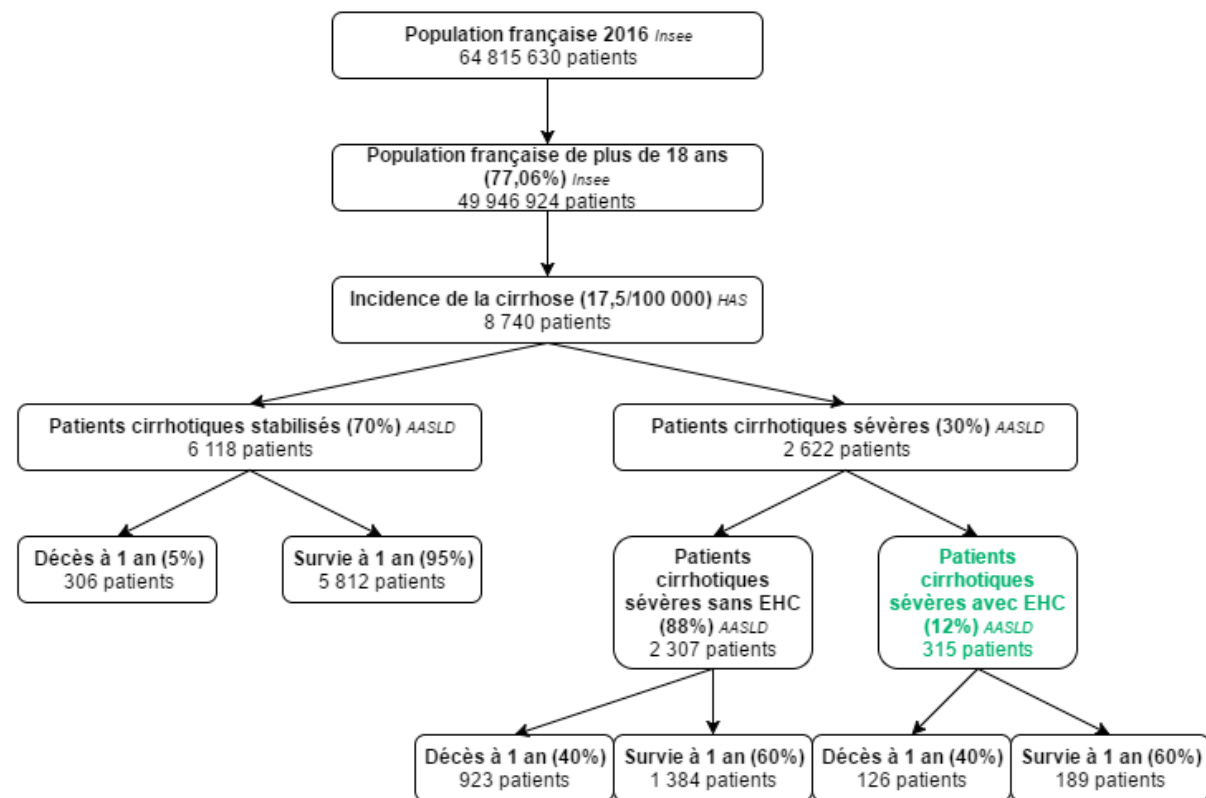
Population cible en N

33

Prévalence en N



Incidence en N



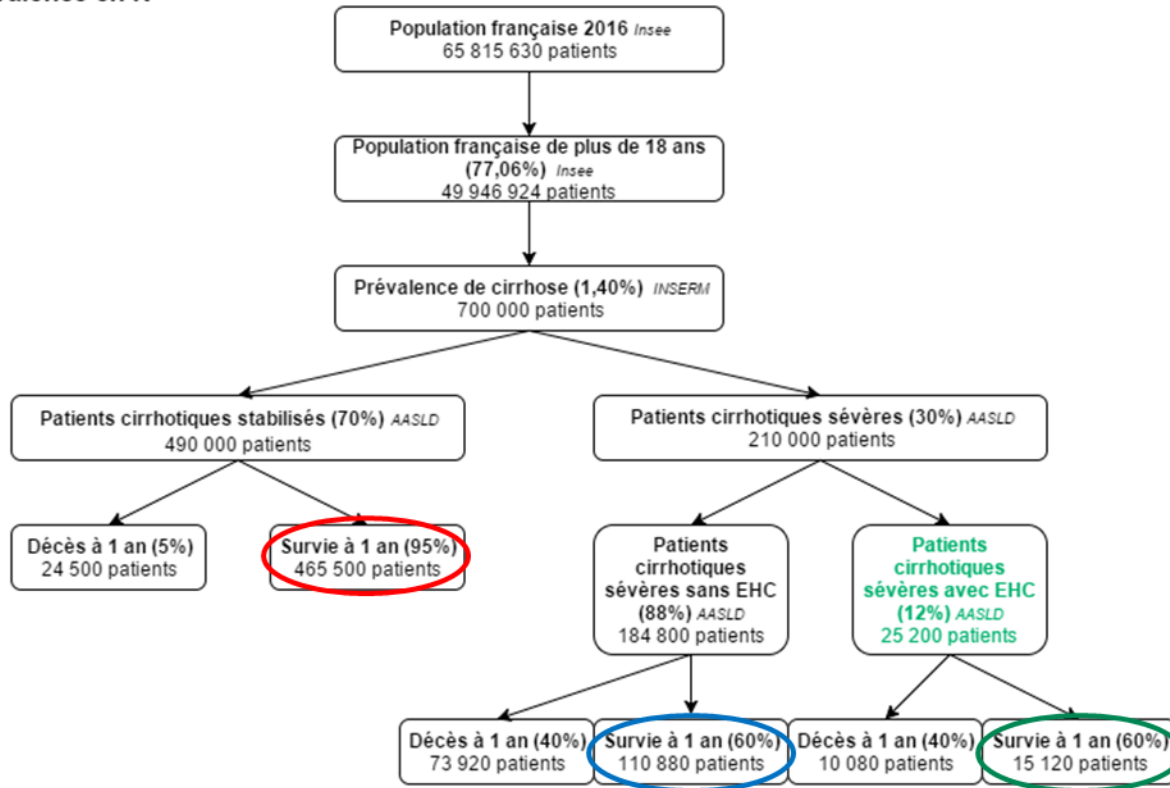
Population cible en N: Patients cirrhotiques sévères avec EHC

25 200 + 315 = 25 515 patients

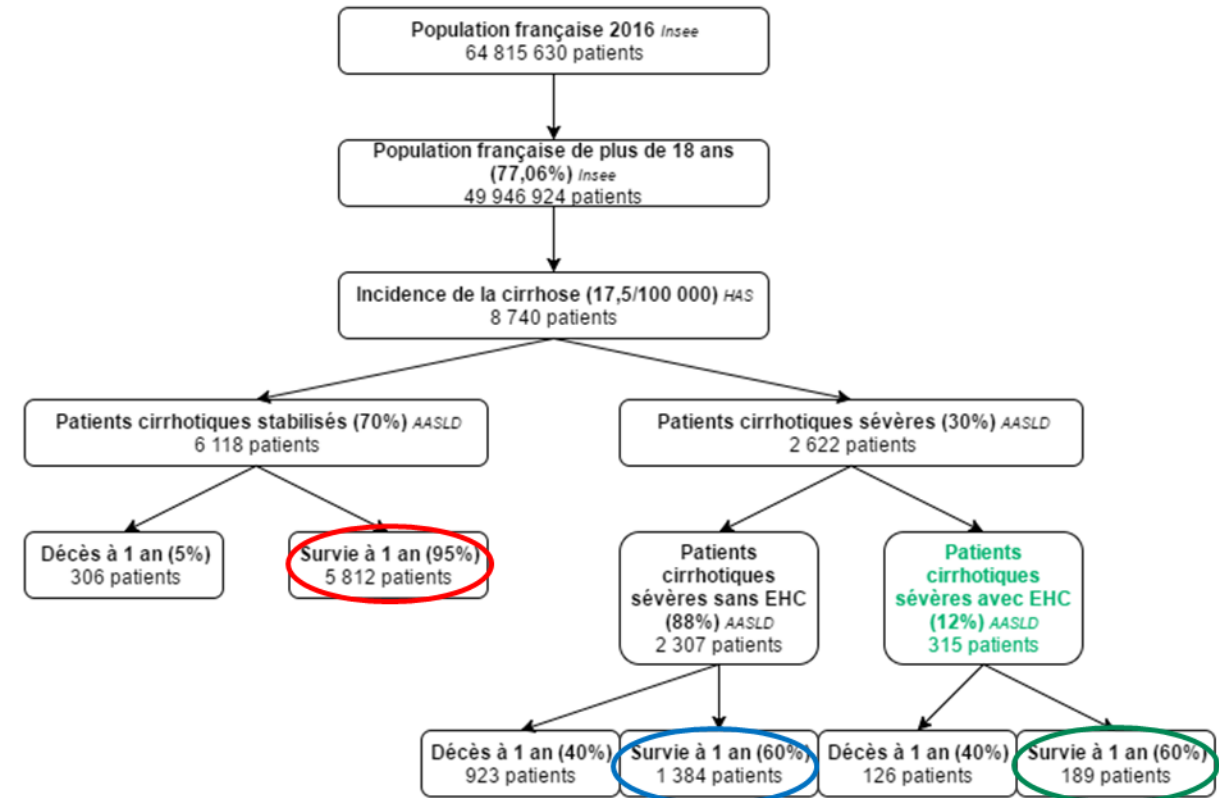
Population cible en N

34

Prévalence en N



Incidence en N



Population cible en N: Patients cirrhotiques sévères avec EHC
25 200 + 315 = 25 515 patients

Point sur le population à la fin de l'année N

35

Patients cirrhotiques stabilisés survivants en N

$$465\,500 + 5\,812 = 471\,312$$

→ Décompensation des cirrhotiques stabilisés en cirrhotiques sévères en N +1

Patients cirrhotiques sévères sans EHC survivants en N

$$110\,880 + 1\,384 = 112\,264$$

→ Décompensation des cirrhotiques sévères sans EHC en cirrhotiques sévères avec EHC en N +1

Patients cirrhotiques sévères avec EHC survivants en N

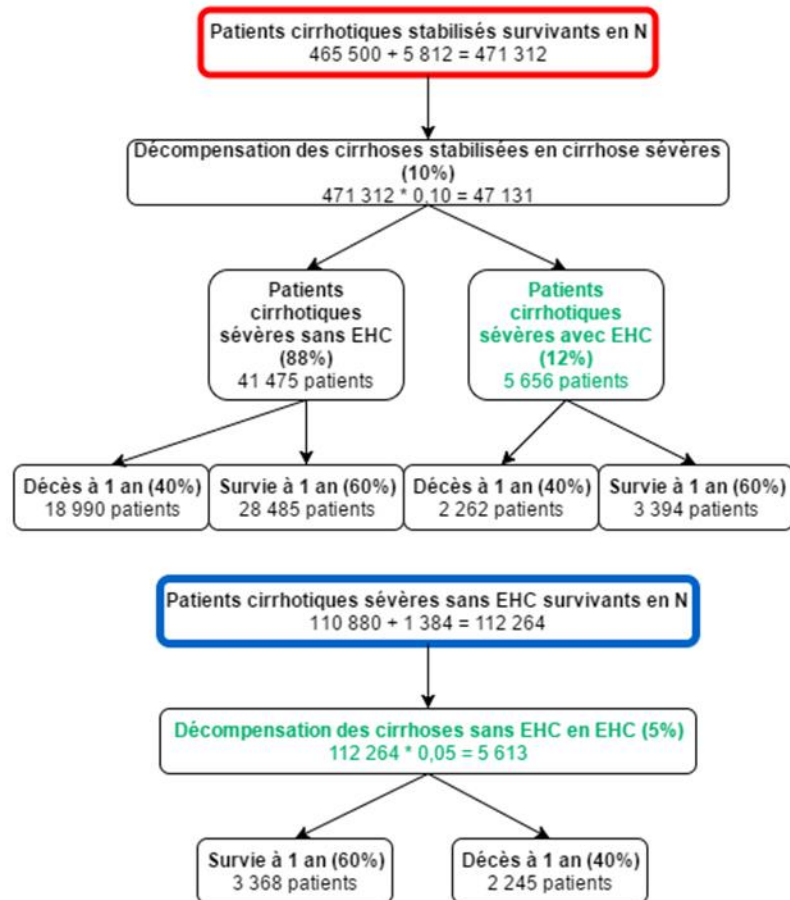
$$15\,120 + 189 = 15\,309$$

→ Survie des cirrhotiques sévères avec EHC en N + 1

Évolution de la population en N + 1

36

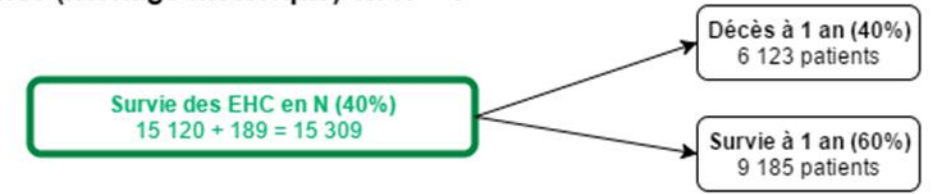
Evolution des cas de N en N+1



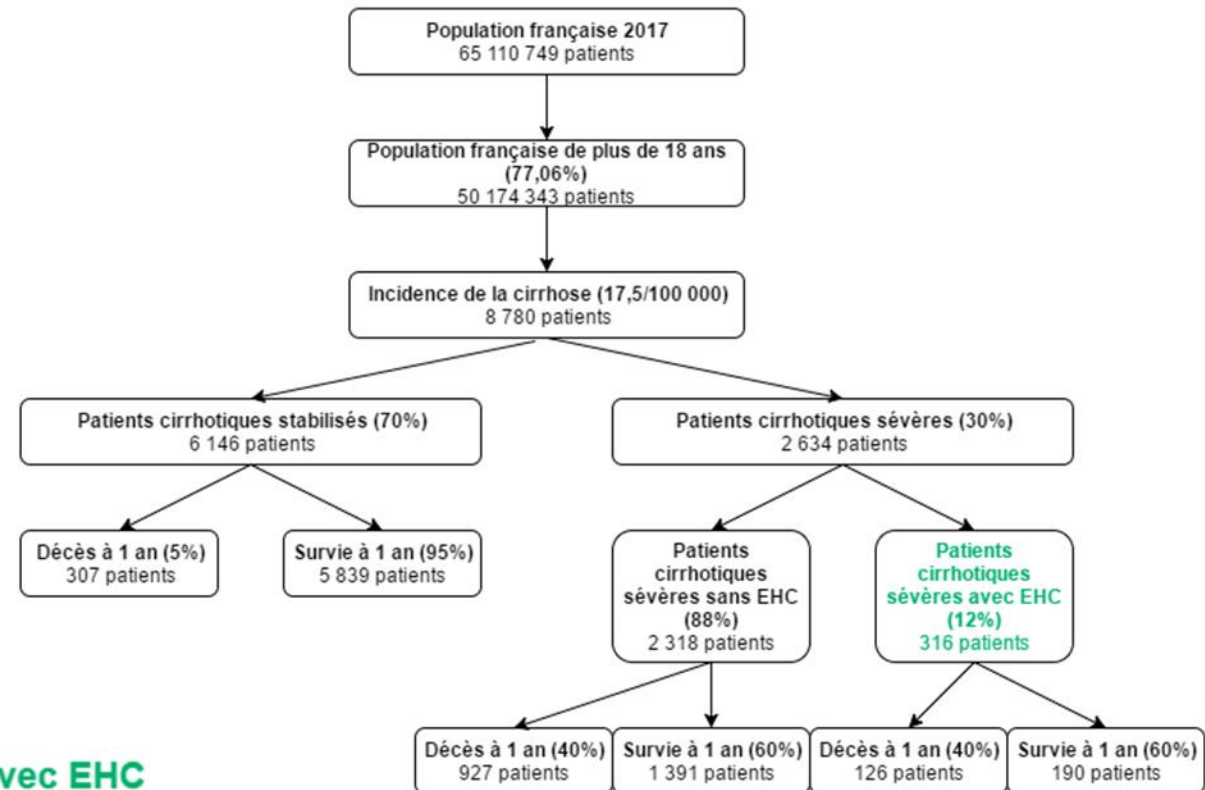
Population cible en N + 1: Patients cirrhotiques sévères avec EHC

$15\,309 + 5\,613 + 5\,656 + 316 = 26\,894$ patients

Prévalence (héritage historique) en N + 1



Nouveau cas en N + 1



Population prévalente et incidente d'Encéphalopathie Hépatique

37

Population de base	2016	2017	2018	2019	2020
Population (Insee)	64 815 630	65 110 749	65 399 893	65 683 421	65 961 631
Population de plus de 18 ans (Insee – 77,06%)	49 946 924	50 174 343	50 397 158	50 615 644	50 830 033
Prévalence					
Population prévalence cirrhotique (AASLD – 1,40%)	700 000	703 187	706 310	709 372	712 377
Population cirrhotique sévère (AASLD – 30%)	210 000	210 956	211 893	212 812	213 713
Population cirrhotique stabilisé (AASLD – 70%)	490 000	492 231	494 417	496 560	498 664
Population cirrhotique sévère sans EHC (Hypo de base - 88%)	184 800	185 641	186 466	187 274	188 067
Population cirrhotique sévère avec EHC (Hypo de base - 12%)	25 200	25 315	25 427	25 537	25 646
Nouveaux cas en N					
Population incidente cirrhotique (HAS – 17,5/100 000)	8 741	8 781	8 820	8 858	8 895
Population cirrhotique sévère (AASLD – 30%)	2 622	2 634	2 646	2 657	2 669
Population cirrhotique stabilisé (AASLD – 60%)	6 118	6 146	6 174	6 200	6 227
Population cirrhotique sévère sans EHC (Hypo de base - 88%)	2 308	2 318	2 328	2 338	2 348
Population cirrhotique sévère avec EHC (Hypo de base - 12%)	315	316	318	319	320

Arithmétique des calculs de l'évolution de la population

38

Prévalence	2016	2017	2018	2019	2020
Population de cirrhotiques stabilisés survivants (95%)	465 500	467 620	469 696	471 732	473 730
Population de cirrhotiques sévères sans EHC survivants (60%)	110 880	111 385	111 879	112 365	112 840
Population de cirrhotiques sévères avec EHC survivants (60%)	15 120	15 189	15 256	15 322	15 387
Incidence					
Population de cirrhotique sévères avec EHC (<i>Hypo de base</i> – 12%) [1]	315	316	318	319	320
Population de cirrhotiques stabilisés survivants (95%)	5 813	5 839	5 865	5 890	5 915
Population de cirrhotiques sévères sans EHC survivants (60%)	1 385	1 391	1 397	1 403	1 409
Population de cirrhotiques sévères avec EHC survivants (60%)	189	190	191	191	192
Décompensation des cirrhotiques stabilisés en cirrhotiques sévères (10%)			47 131		
Population avec EHC chez les décompensés cirrhotiques stabilisés (12%) [2]		5 656			
Décompensation des cirrhotiques sévères sans EHC en EHC (5%) [3]		5 613			
Population cible incidente ([1] + [2] + [3])	315	11 585	11 638	11 689	11 740

Arithmétique des calculs de l'évolution de la population

39

Prévalence	2016	2017	2018	2019	2020
Population de cirrhotiques stabilisés survivants (95%)	465 500	467 620	469 696	471 732	473 730
Population de cirrhotiques sévères sans EHC survivants (60%)	110 880	111 385	111 879	112 365	112 840
Population de cirrhotiques sévères avec EHC survivants (60%)	15 120	15 189	15 256	15 322	15 387
Incidence					
Population de cirrhotique sévères avec EHC (Hypo de base – 12%) [1]	315	316	318	319	320
Population de cirrhotiques stabilisés survivants (95%)	5 813	5 839	5 865	5 890	5 915
Population de cirrhotiques sévères sans EHC survivants (60%)	1 385	1 391	1 397	1 403	1 409
Population de cirrhotiques sévères avec EHC survivants (60%)	189	190	191	191	192
Décompensation des cirrhotiques stabilisés en cirrhotiques sévères (10%)		47 131	47 346	47 556	47 762
Population avec EHC chez les décompensés cirrhotiques stabilisés (12%) [2]		5 656	5 682	5 707	5 731
Décompensation des cirrhotiques sévères sans EHC en EHC (5%) [3]		5 613	5 639	5 664	5 688
Population cible incidente ([1] + [2] + [3])	315	11 585	11 638	11 689	11 740

ES

Population cible annuelle

40

	2016	2017	2018	2019	2020
Incidence EHC ([1] + [2] + [3])	315	11 585	11 638	11 689	11 740
Prévalence EHC - héritage historique	25 200	15 309	16 136	16 664	17 012
Population cible EHC (incidence + prévalence)	25 515	26 894	27 774	28 354	28 752
Décès en fin d'année (40%)	10 206	10 758	11 110	11 342	11 501
Survivants en fin d'année (60%)	15 309	16 136	16 664	17 012	17 251

Population rejointe en fonction du taux d'intégration sur la marhcé

41

- La **population rejointe** représente la population qui sera effectivement traitée par le traitement A.

Il s'agit de la population cible pondérée par le poids relatif de l'intervention : les taux annuels de intégration sur le marché

	2016	2017	2018	2019	2020
Population cible éligible au traitement	25 515	26 894	27 774	28 354	28 752
Part de marché du traitement A	5%	12%	28%	43%	51%
Population rejointe	1 276	3 227	7 777	12 192	14 664



Analyse de sensibilité déterministe

Scénarios envisagés

43

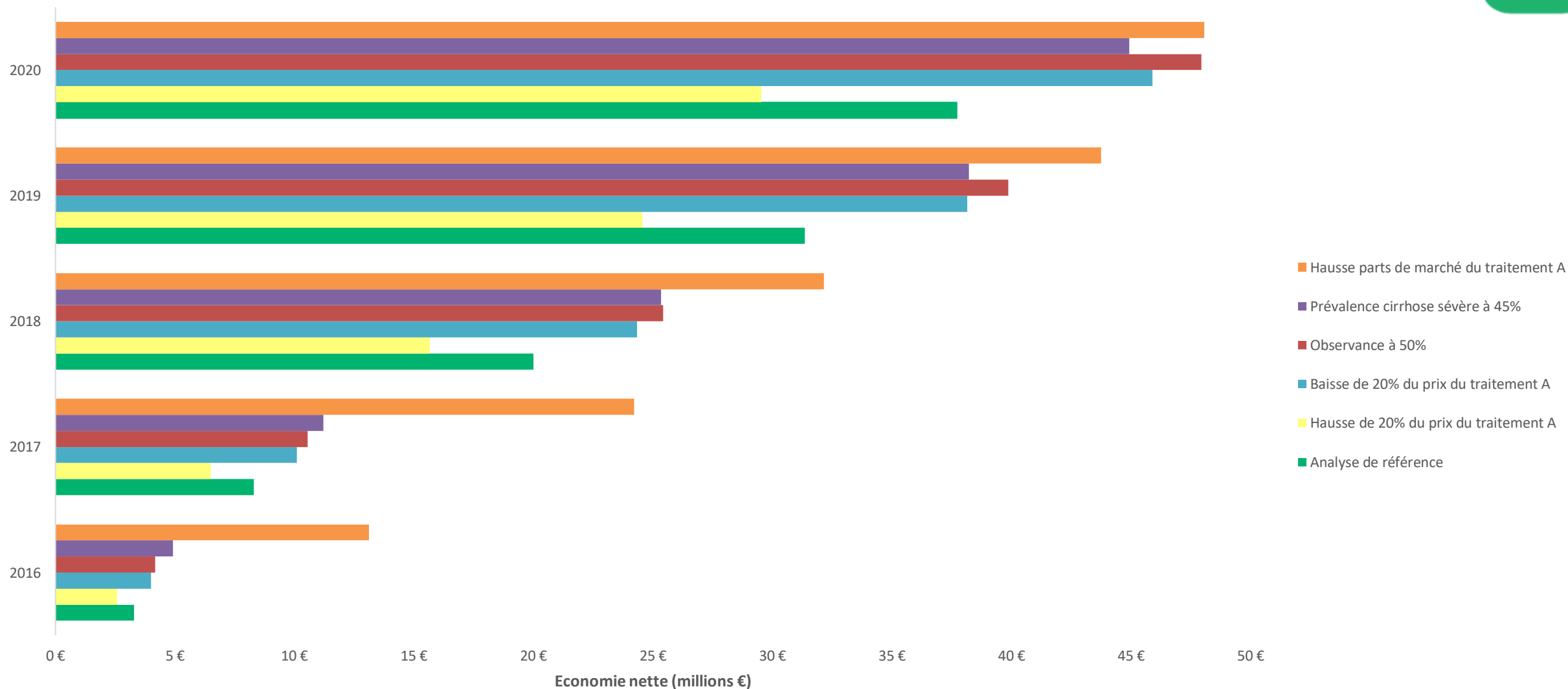
43

Paramètre	Référence	Borne inférieure	Borne supérieure
Prix traitement A (+/- 20%)	294 €	235 €	353 €
Observance (+/- 20%)	80%	60%	100%
Prévalence cirrhose sévère (+/- 15%)	30%	15%	45%
Prévalence EHC (10-14%)	12%	10%	14%
Incidence cirrhose (15-20/100 000)	17,5	15	20
Mortalité à 1 an (+/- 10%)	40%	30%	50%
Réduction relative du nombre de séjours	63,34%	52,23%	71,39%

Économie nette par scénario envisagé

44

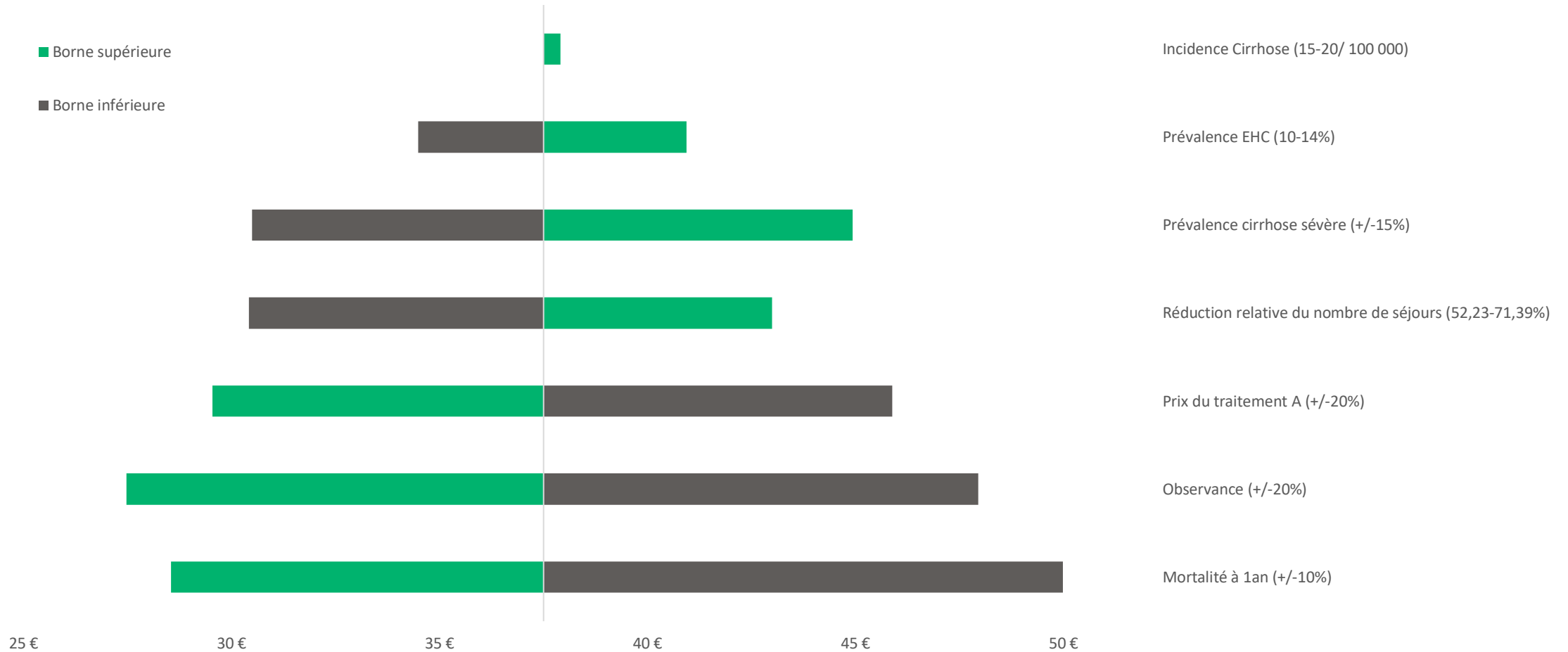
44



Les éléments déterminants pour dégager des économies

45

45





- » **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