

# JOURNAL DE GESTION ET D' ECONOMIE MEDICALES

*Évaluation des pratiques et des organisations de santé*

**JOURNAL OF HEALTH CARE MANAGEMENT AND ECONOMICS**  
*Practices and Organizations in Health Care*

ISSN : 2262-5305

## L'ÉVALUATION

Fondateur :  
† Pr Louis Roche / Lyon  
Editions Alexandre Lacassagne

N° 2-3 - Volume 34 - 2016



Diffusion ESKA



ISBN 978-2-7472-2662-2



9 782747 226622

Publication trimestrielle  
avec suppléments

# JOURNAL DE GESTION ET D'ÉCONOMIE MÉDICALES

ÉVALUATION DES PRATIQUES ET DES ORGANISATIONS DE SANTÉ

## Comité Éditorial (CE)

BARET Christophe (Aix Marseille Université)  
BATIFOULIER Philippe (Univ. Paris X)  
CLAVERANNE Jean Pierre (IFROSS, Lyon)  
CLOSON Marie Christine (INFM, Belgique)  
DAURES Jean Pierre (MCU PH, Nîmes)  
DE KERVASDOUE Jean (CNAM)  
De POUVOURVILLE Gérard (ESSEC Business School, Cergy Pontoise)

DERVAUX Benoît (CRESGE, Lille)  
FLAHAULT Antoine (EHESP, Rennes)  
GADREAU Maryse (Fac. Sc. Eco. Gestion, Dijon)  
JUSOT Florence (Univ. de Rouen)  
KIMBERLY John (Wharton School, USA)  
LE GALES Catherine (Hôp. Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre)  
LE PEN Claude (Univ. Paris Dauphine)  
LEVEQUE Alain (Univ. Libre de Bruxelles)  
MALIK Anne Marie (PROAHSA, Sao Paulo)  
MOATTI Jean-Paul (Aix-Marseille Université)

MOISDON Jean-Claude (Ecole des Mines, Paris)  
MOSSE Philippe (LEST, Aix-Marseille Université)  
NOBRE Thierry (EM Strasbourg)  
PACCAUD Fred (Univ. Lausanne, Suisse)  
ROBINSON James C (BCHT, Univ. de Californie, Berkeley)  
ROCHAIX Lise (Haute Autorité de Santé, St-Denis-la-Plaine)  
RODWIN Victor (New York University)  
SICOTTE Claude (Fac. de médecine, Montréal)  
ZARDET Véronique (ISEOR, Ecully)

## Comité Scientifique et de Rédaction (CSR)

ABECASSIS Philippe (CEPN, Univ. Paris 13 Sorbonne Paris Cité)  
AEGERTER Philippe (Santé Publique, Paris)  
ALLAERT François André (CENBIOTECH, Dijon)  
ALLEMAND Hubert (CNAMTS, Paris)  
AMALBERTI René (HAS, Saint-Denis La Plaine)  
ASTAGNAU Pascal (EHESP, Rennes)  
AULAGNER Gilles (Hôp. Neuro-Cardiologique, Lyon)  
AURAY Jean Paul (LASS, Villeurbanne)  
BERESNIAK Ariel (Data Mining Intern. SA, Suisse)  
BERTRAND Dominique (ENSP, Rennes)  
BLUM Georges Fabrice (Univ. Haute Alsace)  
BOIDIN Bruno (CLERSE, Univ. Lille 1)  
BRECHAT Pierre Henri (EHESP)  
BURON Catherine (HCL, Lyon)  
CHAPUIS François (HCL, Lyon)  
CHATELIER Gilles (AP HP Hôp. Européen Georges Pompidou, Paris)  
CORVEZ Alain (Agence régionale d'hospitalisation, Montpellier)  
D'ALCHE GAUTIER Marie Josée (CHU Côte de Nacre, Caen)  
DOMENIGHETTI Gianfranco (Univ. della Svizzera Italiana, Suisse)  
DOS SANTOS Catherine (FBS Campus de Clermont-Ferrand)  
DUHAMEL Gilles (IGAS, Paris)  
DUMOND Jean Paul (Univ. Paris XII)  
DURAND ZALESKI Isabelle (Hôp. H. Mondor, Créteil)  
FABRY Jacques (Lab. d'hygiène, Lyon)  
FERMON Béatrice (Univ. Paris Dauphine)  
FONTAINE Alain (Fac. Méd. Xavier Bichat, Paris)

FRENKIEL Jérôme (Groupe Hosp. Cochin - St Vincent de Paul, Paris)  
FRESSON Jeanne (CHU, Nancy)  
GANNE Christell (HCL, Lyon)  
GARRIGUES Bernard (CHU, Aix-en-Provence)  
GATSONIS Constantine (Brown Univ. USA)  
GAUBERT Yves (Fédération hosp. de France, Paris)  
GAUTIER Christophe (Univ. Pays de l'Adour)  
GERBAUT Laurent (Hôtel-Dieu, Clermont-Ferrand)  
GOMEZ Marie Léandre (ESSEC Business School, Cergy Pontoise)  
GRENIER Corinne (Euromed Management, Marseille)  
GROUCHKA Cédric (Hôtel Matignon, Paris)  
JOEL Marie Eve (Univ. Paris Dauphine)  
KOHLEF François (UHP, Nancy)  
LACRONIQUE Jean François (Univ. Paris XII)  
LAUDE Laetitia (EHESP, Rennes)  
LEBRUN Louis (Ministère de la Santé, Paris)  
LE COROLLER SORIANO Anne Gaëlle (UMR912-SEAS, Marseille)  
LE GOSTER Corinne (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Paris)  
LHOSTE François (LIRAES, Univ. Paris Descartes)  
LOMBRAIL Pierre (Président de la Société Française de Santé Publique)  
MARES Pierre (CHU, Nîmes)  
MARTY Michel (CNAMTS, Paris)  
MAYEUX Daniel (Unicancer, Nancy)  
MEGERLIN François (LIRAES, Univ. Paris Descartes)  
METRAL Pierre (ATIH Santé, Lyon)  
MICHEL Philippe (Hôpital Pellegrin, Bordeaux)

MIZRAHI Arié (ARgSES, Bourg-la-Reine)  
NISAND Gabriel (CHRU, Strasbourg)  
OBERLIN Philippe (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Paris)  
PASCAL Christophe (IFROSS, Université Lyon 3)  
PERRIER Lionel (Centre Léon Bérard, Lyon)  
PIRSON Magali (Univ. Libre de Bruxelles)  
RIOU François (CHU Pontchaillou, Rennes)  
RIOU FRANCA Lionel (REES France, Paris)  
ROLAND Olivier (EHESP, Rennes)  
SAINTOYANT Valérie (Adoma)  
SALMI Rachid (ISPED Bordeaux 2)  
SAULEAU Erik (CHRU, Strasbourg)  
SAVALL Henri (ISEOR, Ecully)  
SCHOTT Anne Marie (CHU, Lyon)  
SEGOUIN Christophe (Hôp. Lariboisière, Paris)  
STEUHLER François (UNISTRA, Strasbourg)  
TABOULET Florence (UFR de Sciences Pharmaceutiques - Droit Pharmaceutique et Economie de la Santé, Toulouse)  
TABUTEAU Didier (Chaire Santé IEP de Paris)  
TAHADMAJY Ayden (ANAP, Paris)  
TEIL Alice (IFROSS, Lyon)  
TOUZET Sandrine (HCL, Lyon)  
TROMBERT Béatrice (Hôp. St Jean Bonnefons, St-Etienne)  
VALETTE Annick (IAE de Grenoble)  
VENTELOU Bruno (INSERM, Aix-Marseille Université)  
VIDEAU Yann (Erudite, Univ. Paris-Est Créteil)  
VINOT Didier (Univ. Jean Moulin Lyon 3)  
WAEILL Mathias (EHESP, Rennes)

## Responsables des rubriques

*Economie de la santé* (Jean-Paul DOMIN, Philippe BATIFOULIER, Robert LAUNOIS)

*Gestion* (Etienne MINVIELLE, Christophe BARET, Thierry NOBRE)

*Analyse des pratiques médicales* (Catherine QUANTIN, Magali PIRSON, François-André ALLAERT, Pierre MARÈS)

## Directeur de la publication

Serge KEBABTCHIEFF, Editions ESKA, Paris

## Rédacteur en Chef

Pr. Catherine QUANTIN, Service d'Informatique Médicale et Biostatistique, CHU de Dijon, Hôpital Du Bocage, BP 77908, 21079 Dijon Cedex

## Rédacteurs en Chef Adjoints

Jean-Paul DOMIN, Regards (EA 6292), Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR de sciences économiques, sociales et de gestion, 57bis rue Pierre-Taittinger, 51096 Reims Cedex

Etienne MINVIELLE, MOS EHESP, site de Broussais, 75014 Paris

## Rédacteur en Chef Honoraire

Pr. Cyrille COLIN, Hospices Civils de Lyon, 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03

## Secrétariat de Rédaction

Nathalie TOMACHEVSKY, redaction.jgem@yahoo.fr

Les sommaires du *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* sont reproduits dans les « CURRENTS CONTENTS » (Health Services Administration), dans MEDEXPRESS et dans EMBASE/Excerpta Medica.

Le *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* est indexé dans la base du CNRS.

Les articles publiés dans le *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs. © Editions ESKA

## Secrétariat – Fabrication

Editions AGPA, 4, rue Camélinat, 42000 Saint-Étienne, Tél. : 04 77 43 26 70, Fax : 04 77 41 85 04

Editions ESKA, Marise URBANO, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 Paris, Tél. : 01 42 86 55 65, Fax : 01 42 60 45 35

## Administration / Gestion / Publicité

Editions ESKA, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 Paris, Tél. : 01 42 86 55 65, Fax : 01 42 60 45 35

<http://www.eska.fr>

# JOURNAL DE GESTION ET D' ÉCONOMIE MÉDICALES

JOURNAL OF HEALTH CARE MANAGEMENT AND ECONOMICS

2016 – VOL. 34 – N°2-3

L'ÉVALUATION

## SOMMAIRE – CONTENTS

<b>Éditorial</b> par Robert Launois .....	<b>113</b>
<b>Articles originaux / Original Articles</b>	
Quel instrument faut-il choisir pour présenter les résultats d'une évaluation médico-économique d'un médicament ou d'un produit de santé ? Mesurer la santé gagnée d'un traitement innovant. Robert Launois et Anastasiia Kabeshova .....	<b>115</b>
<i>Choosing an instrument to present the results of the economic assessment of innovation? Measuring Health benefit of an innovative treatment</i>	
Multi-state models and cost-effectiveness analysis. Philippe Saint-Pierre .....	<b>133</b>
<i>Modèles Markoviens et analyse coût-efficacité</i>	
Mixed Treatment Comparison and Bayesian Integrated Economic Evaluation of Cost-Effectiveness and Budget Impact of TNF-alpha inhibitors for Rheumatoid Arthritis after Failure of Conventional DMARD Therapy. R. Launois, J.-G. Le Moine et TMT Huynh .....	<b>145</b>
<i>Méta-analyse en réseau et évaluation de l'efficacité des traitements de la polyarthrite rhumatoïde par anti TNF-alpha utilisant un modèle bayésien intégré</i>	
Analyse coût-résultats de la rifaximine- $\alpha$ dans la prévention des récurrences d'encéphalopathie hépatique en France. Soumaïa Ben Hariz, Anastasiia Kabeshova, Elyonore Tsakeu, Robert Benamouzig et Robert Launois .....	<b>161</b>
<i>Cost-effectiveness analysis of rifaximine-<math>\alpha</math> for the prevention of hepatic encephalopathy relapses in France</i>	

## Article méthodologique

Aide à la décision des modèles médico-économiques.

Franck Maunoury ..... **177**

Bulletin d'abonnement 2017 / *Subscription form 2017*, p. 132

Recommandations aux auteurs / *Instructions to Authors*, pp. 187-190

# Éditorial

PR ROBERT LAUNOIS

Directeur scientifique REES France

L'innovation thérapeutique est créatrice de valeur quand elle contribue à l'amélioration de l'état de santé général de la population, mais simultanément elle exerce des effets délétères pour la santé puisqu'elle accapare des ressources qui ne pourront plus être mises au service d'autres priorités sanitaires. Il convient de savoir si les gains de santé qu'elle procure excèdent la valeur de ce que l'on ne pourra pas faire pour la santé du fait de ce que l'on a fait en sa faveur. Faire l'inventaire de toutes les répercussions d'une action de santé est un impératif moral quelles que soient les modalités retenues pour y procéder : que ce bilan soit dressé en termes de santé sous la forme d'un bilan sanitaire net de l'ensemble des conséquences qu'entraîne l'innovation pour la santé des populations concernées ou qu'il soit fait à l'aide d'une unité de compte monétaire valorisant les résultats positifs ou négatifs qui

en découlent pour la santé sous la forme d'un bilan économique net. Les outils pour calculer ces bilans existent. Les articles qui constituent ce numéro en témoignent. Il suffit de les mettre en œuvre. On s'apercevra alors que la guerre des pathologies est déjà engagée. Que le montant de l'effort financier socialement acceptable qui équilibre le niveau de gains et des pertes dans le cadre d'un calcul de bénéfice monétaire net diffère suivant les indications. Que des dépenses très importantes sont engagées ici pour obtenir de piètres résultats de santé alors que les mêmes sommes redéployées ailleurs amélioreraient sensiblement l'état de santé de la population. Une démarche profondément injuste et inégalitaire qui ne pourra qu'inciter les responsables du secteur sanitaire à faire converger les efforts qu'ils déploient en faveur de la santé vers une plage de valeurs de référence unique.

MANUEL PRATIQUE  
D'ANTHROPOLOGIE  
MÉDICO-LÉGALE



Tania DELABARDE  
Bertrand LUDÉS



## Manuel pratique d'Anthropologie médico-légale

Tania Delabarde, Bertrand Ludes

Ce livre s'adresse aux professionnels des sciences criminelles et judiciaires et à toute personne intéressée par le squelette humain en général et l'anthropologie médico-légale en particulier. De la découverte à la levée de corps in situ et l'analyse en laboratoire, le lecteur peut suivre la démarche méthodologique et les nouvelles technologies utilisées dans l'analyse des restes humains.

Tissu dur par définition, les os et les dents sont les éléments anatomiques qui se conservent le mieux, permettant l'étude des squelettes datés de plusieurs millions d'années ou l'identification de victimes récentes dont les corps sont très altérés à la suite de faits criminels ou accidentels. L'originalité de ce livre repose sur une actualisation des connaissances et des travaux récents dans les différents domaines scientifiques étudiant le squelette humain. Au service des étudiants et des professionnels des sciences médicales et criminelles, ce manuel pratique comporte une partie théorique (ex. la recherche et la localisation des corps), des études de cas (ex : les possibilités d'analyse après

la découverte d'un squelette dans l'eau) et des onglets pour les thématiques majeures (ex. : les analyses génétiques, estimation du délai *post mortem* à partir des os).

Ce manuel pratique écrit en collaboration avec de nombreux chercheurs français et étrangers, permettra au lecteur de trouver l'ensemble des méthodes actuelles d'investigation, jamais auparavant réunies au sein d'un même ouvrage.

**Tania Delabarde** est anthropologue légiste à l'Institut de médecine légale de Strasbourg et de Paris. Titulaire d'un doctorat en archéologie et anthropologie, elle a participé durant 10 ans au travail d'exhumation et d'identification des victimes du conflit des Balkans pour les Nations Unies et le Tribunal Pénal pour l'Ex-Yougoslavie, et en Amérique Latine. Elle poursuit les missions dans les pays post-conflits armés en tant que consultante pour l'unité médico-légale du Comité International de la Croix Rouge. Ses deux axes principaux de recherche sont la localisation et le relevage des corps squelettisés sur les lieux de découverte et les lésions traumatiques osseuses.

**Bertrand Ludes** est professeur de médecine légale à la faculté de médecine de l'Université Paris Descartes et directeur de l'Institut Médico-légal de Paris. Il est chef du département d'identification génétique de l'Institut National de Transfusion Sanguine. Il est président de la Société française de Médecine légale et doyen honoraire de la faculté de médecine de Strasbourg. Ses deux axes principaux de recherche sont l'identification des individus par les techniques de biologie moléculaire (ADN) et le diagnostic de la noyade vitale à l'aide des analyses limnologiques (diatomées).

Vient de paraître aux Editions ESKA.

### BON DE COMMANDE

Je désire recevoir ..... exemplaire(s) de l'ouvrage : « **MANUEL PRATIQUE D'ANTHROPOLOGIE MEDICO-LEGALE** », par **Tania Delabarde et Bertrand Ludes** - Code EAN 978-2-7472-2061-3

Prix : 120,00 € + 8,00 € de frais de port, soit ..... € x ..... exemplaire(s) = ..... €

Je joins mon règlement à l'ordre des Editions ESKA :  chèque bancaire

Carte Bleue Visa n° .....  Date d'expiration : .....  
 Signature obligatoire :

par Virement bancaire au compte des Editions ESKA

Etablissement BNP PARIBAS – n° de compte : 30004 00804 00010139858 36  
IBAN : FR76 3000 4008 0400 0101 3985 836 BIC BNPAFRPPCE

Société / Nom, prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : ..... Pays : .....

Tél. : ..... Fax : ..... E-mail : .....

Veuillez retourner votre bon de commande accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :

EDITIONS ESKA – Contact : [adv@eska.fr](mailto:adv@eska.fr)

12, rue du Quatre Septembre – 75002 Paris – France – Tél. : 01 42 86 55 75 – Fax : 01 42 60 45 35

# Quel instrument faut-il choisir pour présenter les résultats d'une évaluation médico-économique d'un médicament ou d'un produit de santé ?

Mesurer la santé gagnée d'un traitement innovant

*Choosing an instrument to present the results of the economic assessment of innovation?*  
*Measuring Health benefit of an innovative treatment*

ROBERT LAUNOIS<sup>1</sup>, PHD et ANASTASIIA KABESHOVA<sup>1</sup>, PHD

<sup>1</sup> Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé, Paris, France

*Correspondance* : Robert Launois, ReesFrance SAS,  
28, rue d'Assas, 75006 Paris – France

Email: launois.reesfrance@wanadoo.fr, Site web : www.rees-france.com

## RÉSUMÉ

Mesurer la santé gagnée d'un traitement innovant nécessite quelques indications et précautions. Le guide de l'utilisateur que prépare actuellement la HAS en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation ex ante, recommande de présenter les résultats en termes de courbes d'acceptabilité lorsqu'il n'existe qu'un seul comparateur, en termes de santé gagnée et de frontière d'acceptabilité lorsqu'il en existe plusieurs. Lorsque les évaluations médico-économiques sont conduites en exploitant des données individuelles dans le cadre d'un modèle stochastique, l'incertitude liée à la variabilité interindividuelle et aux fluctuations d'échantillonnage des mesures sont quantifiées à l'aide des intervalles de confiance. Parmi la panoplie d'outils disponibles pour calculer l'intervalle de confiance du ratio coût résultat, le théorème de Fieller et les méthodes non paramétriques de ré-échantillonnage sont les approches à privilégier compte tenu de la précision de leurs estimations. L'économiste ne peut cependant pas ignorer les pro-

blèmes que pose l'évaluation du ratio coût-efficacité lorsque les répliques du bootstrap sont dispersés dans les quatre quadrants du plan coût efficacité. Les problèmes demeurent lorsque l'incertitude par ignorance est explorée dans le cadre d'un modèle d'analyse de décision. Une démarche bayésienne permet d'associer à chaque paramètre du modèle des distributions de probabilités à partir desquels de multiples tirages pourront être effectués. Dans les deux approches stochastique et décisionnelle, la dérivation de la courbe d'acceptabilité des ratios coût efficacité et l'analyse des gains nets de santé, monétarisés et non monétarisés, permettent de surmonter les difficultés inhérentes au calcul de l'intervalle de confiance d'un ratio. L'objectif de cet article est de procéder à une description de ces outils.

**Mots-clés :** Traitements innovants, santé gagnée, bénéfice de santé net, analyse de Monte-Carlo, courbe d'acceptabilité, frontière d'acceptabilité des meilleurs traitements.

## **ABSTRACT**

*Measuring the Health benefits of an innovative treatment requires the strict indications and precautions. The user's guide for the technical report of an ex-ante evaluation that is currently developing by HAS recommends presenting the results with the cost-effectiveness acceptability curve for one comparator and with the health benefits and the cost-effectiveness acceptability frontier in the case of multiple treatment alternatives. When the health economic evaluations are conducted using individual patient data in the context of a stochastic model, the uncertainty related to sampling fluctuations and variability of the measurement can be quantified by confidence intervals. The theorem of Fieller and the nonparametric methods of resampling are preferred tools to calculate the confidence interval of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). However, a decision maker cannot ignore the problems of cost-effectiveness evaluation when the bootstrap simulations are scattered in all four quadrants of the cost-effectiveness plane. The questions remain when uncertainty is explored in the context of a decision analysis model. A Bayesian approach allows associating of each parameter of the model to the specific probability distribution and providing numerous simulations. In both, stochastic and decision approaches, the cost-effectiveness acceptability curve and the net health or monetary benefits can overcome the difficulties of calculating the confidence interval of ICER. The objective of this article is to conduct an explicit description of these tools.*

**Keywords:** Innovations, Monte-Carlo analysis, acceptability curve, net health benefit, acceptability frontier.



## INTRODUCTION

Si les essais cliniques randomisés permettent d'estimer la quantité d'effet produite par un traitement au regard d'un autre, il est fondamental de replacer les résultats obtenus par un traitement innovant par rapport à l'ensemble des traitements existants dans l'indication. C'est de cette confrontation élargie qu'il sera possible de conclure à l'existence ou non d'un véritable progrès thérapeutique. Instruments incontournables de la connaissance scientifique, les essais randomisés ne peuvent à eux seuls éclairer la décision publique et ne sauraient être le vecteur de l'évaluation des technologies de santé [1]. Aujourd'hui, des techniques spécialisées, de plus en plus précises et sophistiquées permettent de confronter l'ensemble des options thérapeutiques disponibles dans une indication dans le cadre de modèles d'analyse de décision

Un modèle d'analyse de décision est un outil qui combine toutes les informations actuellement disponibles afin d'aider les décideurs à formuler leur choix [2]. La dynamique des interactions entre cliniciens et patients y est mise en situation dans des contextes institutionnels variés. La réalité des comportements de prescription et d'observance et la diversité des modes de prise en charge sont intégrées dans l'analyse. Ce qui produit de nouvelles données qui enrichissent les résultats des essais randomisés et qui permettant de tester en laboratoire des actions de santé sans risque politique et pour un coût restreint [3-7].

Le modèle simule l'évolutivité des états de santé des patients au fil du temps avec et sans traitement, permet d'estimer les coûts et l'efficacité de l'ensemble des options thérapeutiques disponibles et organise leurs confrontations. Loin d'être une « boîte noire », le modèle est un « outil de facilitation » qui permet de décrire une situation complexe dans des termes compréhensibles et mesurables. « 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 » [8]. Pour que les équations mathématiques du modèle puissent être comprises par l'ordinateur, il faut les traduire en algorithmes numériques, les seules formulations qu'un ordinateur soit capable de traiter. Les résultats des calculs sont stockés dans une base de données numériques. Les statistiques sont accumulées durant la période des itérations pour évaluer les grandeurs d'intérêt à la fin de l'exécution du programme.

De multiples types de modélisation sont envisageables. Le plus souvent les modèles utilisés prennent la forme des modèles de cohorte tels que les arbres de décision ou les modèles de Markov agrégés. La faiblesse majeure des modèles de Markov agrégés est liée au fait que ce sont des modèles sans mémoire intégrée. En d'autres termes, les antécédents de l'individu ne sont pas pris en compte d'un cycle à l'autre, et à fortiori au cours des cycles suivants. De surcroît la diversité des terrains individuels et la variabilité des paramètres cliniques d'un patient à l'autre ne sont pas appréhendées. Contrairement aux modèles de Markov agrégés, les modèles de micro-simulations de Markov, qui simulent le devenir des patients en les lançant un par un dans une arborescence multi états, permettent d'incorporer l'historique de chaque individu dans le modèle. Les événements qui se sont déjà produits pour un individu particulier sont mémorisés et les probabilités de transition sont modulées en fonction de ses antécédents et de ses caractéristiques sociodémographiques. En revanche, à aucun moment les réactions du modèle à un quelconque changement de la valeur de ses paramètres ne sont explorées.

Lorsque l'approche est « individus centrés » c'est la distribution des paramètres T dans l'échantillon qui définit les variables d'intérêt puisque les statistiques empiriques sont là pour résumer l'information globale contenue dans l'échantillon et servir d'estimateurs des paramètres liés à la population. Lorsque l'approche est conduite à l'échelle d'une population, c'est

la distribution de l'espérance des paramètres cliniques qui est la variable d'intérêt [E[T] puisque c'est elle qui définit la valeur centrale de la distribution de probabilité qui caractérise l'incertitude dans la population.

Cette distinction entre variabilité interindividuelle et incertitude est riche d'enseignements quant au choix des modèles à mettre en œuvre puisqu'elle permet de distinguer deux types de simulations : les simulations sur paramètres aléatoires (simulations des devenirs individuels dites du premier ordre) et les simulations sur paramètres incertains (simulation de l'évolutivité moyenne d'un groupe de patients qualifiée de simulations de second ordre). Les simulations du premier ordre se bornent à enregistrer les fluctuations d'échantillonnage, elles ne traitent pas de l'incertitude entendue au sens propre du terme, caractérisée par une distribution à priori de valeurs possibles et conçue non pas comme un aléa naturel, mais comme une ignorance qui peut être levée par la collecte de nouvelles données. Ce que font les simulations du second ordre dans le cadre d'une démarche typiquement bayésienne.

Alors que l'école classique fonde le jugement sur une succession d'échantillons virtuels dont la loi statistique est conditionnelle à des paramètres fixes, mais inconnus, l'école bayésienne considère que les paramètres sont des variables aléatoires. Il y a donc un sens à considérer leur distribution probabiliste et à les revoir à la lumière des nouvelles informations [9-10]. Les résultats obtenus tant en matière d'efficacité que de coût, au décours de la simulation, sont le fruit d'expériences répétées sur une paille virtuelle qui mobilisent des valeurs différentes pour l'ensemble des paramètres utilisés. Cette propriété ouvre des possibilités supplémentaires en termes de modélisation. Il devient possible de spécifier des distributions *a priori* pour chaque paramètre, fondées sur des connaissances antérieures et de mettre à jour les *hyper-paramètres* en exploitant les propriétés de lois *conjuguées*

ou en définissant directement les paramètres des lois *a posteriori* par la mise en œuvre de la *méthode des moments*.

Bien que la validation absolue des modèles soit impossible, leur structure et la précision de leurs résultats doivent être évaluées afin d'assurer la crédibilité de leurs conclusions. Le ratio coût résultat (RDCR) a été pendant longtemps le principal critère de jugement utilisé par les économistes, mais les valeurs qu'il prend ne sont pas toujours dépourvues d'ambiguïté [11].

Par exemple, le rapport de deux différences négatives est mathématiquement égal au rapport de deux différences positives, mais les interprétations qui doivent en être données et les règles de décision qui y sont associées sont radicalement différentes puisqu'ils se situent dans deux quadrants distincts du plan coût résultat. Lorsqu'il s'agit du quadrant nord-est (NE) tous les points qui se trouvent sous la droite représentant un niveau donné de l'effort financier socialement acceptable (EFSA), symbolisent des situations pour lesquels la société est prête à faire l'investissement nécessaire pour obtenir le résultat escompté ( $RDCR \leq EFSA$ ). Tous les points qui se trouvent au-dessous cette même droite dans le quadrant sud-ouest (SO) sont considérés comme efficaces puisqu'ils correspondent à une économie nette par années de vie perdues qu'il pourrait être souhaitable de maximiser dans certains cas. Les indemnités versées sous forme de coûts économisés pour compenser une perte d'efficacité, sont alors supérieures au minimum des dommages et intérêts exigibles qui sont représentés sur la même droite de disposition à payer ( $RDCR \geq EFSA$ ), dès lors que l'on suppose que les consentements à payer et à recevoir sont égaux [12]. Une hypothèse forte qui peut être contestée. En principe, le consentement à payer devrait être supérieur au consentement à recevoir pour la simple raison que la valeur subjective d'une perte est plus élevée que celle d'un gain.

De même, un rapport négatif peut signifier que le nouveau traitement « domine » (faiblement ou fortement) les formes anciennes de prise en charge lorsqu'il est plus efficace et moins cher, ou que ce soit l'inverse : que les traitements anciens soient supérieurs au nouveau traitement lorsque celui-ci se révèle être plus cher et moins efficace. Sans oublier, qu'il convient de toujours veiller à ce que les options dominées soient éliminées, faute de quoi les conclusions tirées de l'examen du ratio seraient complètement erronées [13].

Il existe également une probabilité non négligeable que le dénominateur du ratio tende vers zéro auquel cas le rapport tendrait vers l'infini et sa variance ne pourrait plus être calculée en utilisant la méthode des moments. A supposer qu'une différence significative existe, et que les distributions de coûts et d'efficacité convergent vers une loi normale de par le théorème central limite, il serait incorrect de conclure que cela puisse être le cas de leur ratio.

De nouvelles métriques, telles que les courbes d'acceptabilité des ratios coût résultat ou la frontière d'acceptabilité des meilleurs traitements dans le cas d'options thérapeutiques multiples ont été proposées pour pallier ces difficultés [9, 14-16]. Le guide de l'utilisateur que prépare actuellement la HAS en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique recommande de présenter les résultats estimés en termes de courbes d'acceptabilité lorsqu'il n'existe qu'un seul comparateur, en termes de santé gagnée et de frontière d'acceptabilité lorsqu'il en existe plusieurs [17]. La description de ces outils est l'objet de ce tutoriel.

## **COURBE D'ACCEPTABILITÉ DES RAPPORTS COÛT-RÉSULTAT [CAC<sub>CR</sub>]**

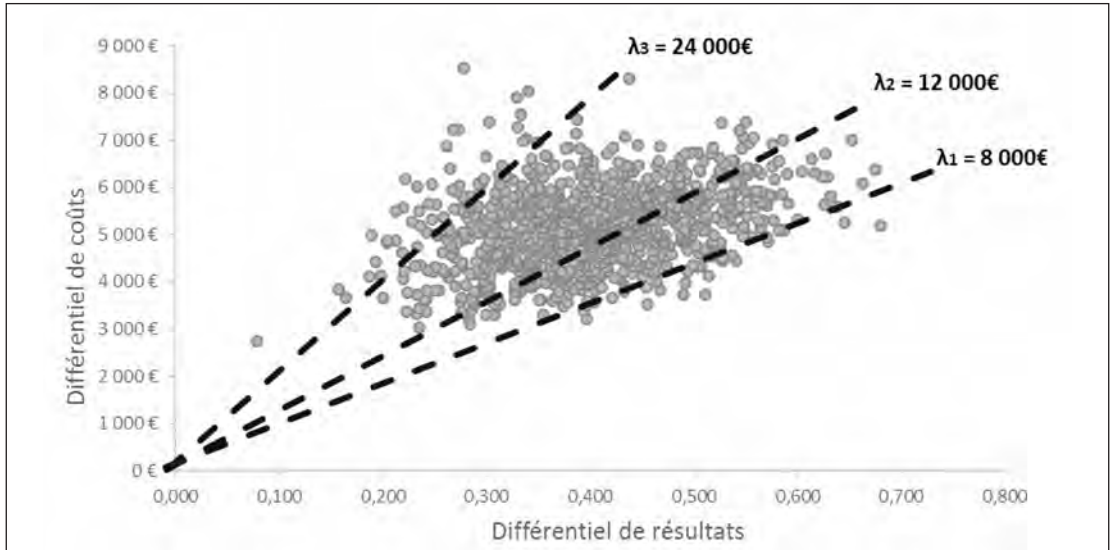
Le rapport différentiel coût-résultat est le critère d'intérêt dans toute analyse confrontant

différents traitements soit en termes d'efficacité clinique soit en termes de qualité de vie. Le choix d'un traitement par rapport à un autre est conditionné par trois inconnues : le différentiel de résultats ( $\Delta R$ ), le différentiel de coûts ( $\Delta C$ ) et la valeur de l'effort financier socialement acceptable (EFSA). Les valeurs des deux premiers paramètres dépendent du modèle élaboré et de sa fiabilité. L'effort jugé socialement acceptable par la société peut être considéré comme une donnée exogène, sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer. Pour représenter l'incertitude [18] liée à l'estimation de ce rapport, une courbe [9] retrace les proportions variables des rapports différentiels coût-résultat d'un traitement donné par rapport à un traitement de référence, qui sont jugés efficaces au décours d'une simulation numérique, pour différents niveaux de l'effort social consenti (Figure 1, Figure 2).

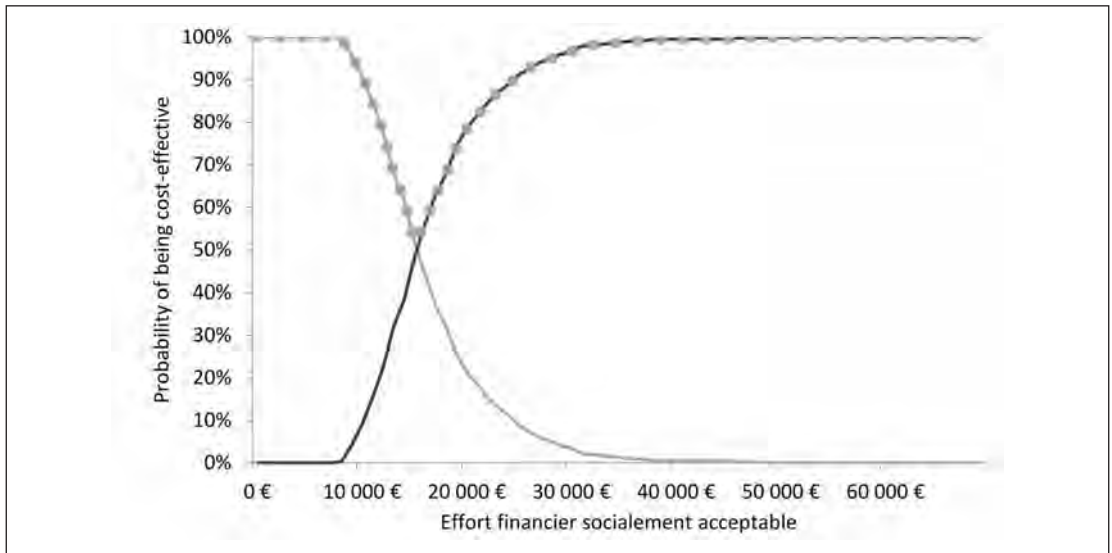
Cette courbe est communément désignée sous le nom de Courbe d'Acceptabilité des rapports Coût Résultat [CAC<sub>CR</sub>] pour les différents niveaux d'efforts financiers que les représentants de la collectivité (en l'occurrence les membres du comité économique des produits de santé : CEPS) sont amenés à considérer comme soutenables. Elle pourrait être désignée de façon plus informelle, sous le nom de « courbe des proportions de cas gagnants ». Le terme d'acceptabilité doit être entendu non pas en référence à la décision qui devrait être prise par les autorités chargées du remboursement ou de la fixation du prix, mais par rapport à l'appareil analytique mis à leur disposition pour éclairer la décision sans la gouverner.

Par exemple, sur la Figure 1 les résultats des simulations Monte-Carlo par chaîne de Markov pour deux traitements alternatifs sont présentés simultanément dans le diagramme de dispersion en termes de différences de coût et de différences d'efficacité. Ces derniers étant mesurés en années de vie gagnées ajustées sur la qualité (AVAQ).

**Figure 1.** Résultats différentiels des simulations Monte-Carlo de deux traitements en termes de différences de coût et de différences d'efficacité mesurée en AVAQS avec les trois seuils de l'effort financier socialement acceptable. Programmation Rees-France sous VBA.



**Figure 2.** Deux courbes d'acceptabilité et frontière d'acceptabilité pour les deux interventions alternatives. Programmation Rees-France sous VBA. Kabeshova A., Launois R. (2016).



Pour les résultats de chaque simulation, il faut déterminer si le point se trouve au-dessus ou en dessous de la droite qui symbolise un niveau d'effort financier envisageable (Figure 1). Les points situés en dessous des droites sont déclarés possibles et acceptables, ceux situés

au-dessus correspondent à des situations insoutenables et inacceptables pour le niveau l'effort financier correspondant. Un décompte visuel du nombre de ces points est difficile, mais cela devient carrément impossible dès que le nombre des options thérapeutiques en

présence est supérieur à deux. La construction des courbes d'acceptabilité permet de tourner cette difficulté. Pour chaque valeur de l'EFSA, le nombre des points situés en dessous de la « droite d'acceptabilité »  $\lambda$  est divisé par le nombre total des simulations, ce qui donne la probabilité que le traitement innovant soit efficace (Tableau 1). Cette probabilité représente un point de la courbe d'acceptabilité pour le niveau d'EFSA (Figure 2). Pour obtenir toute la courbe, il faut répéter ces opérations pour les différentes valeurs  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  de l'effort acceptable en faisant tourner la droite d'acceptabilité dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Pour les décisions concernant seulement deux traitements, la courbe des rapports différentiels coût résultat socialement acceptables ( $CAC_{CR}$ ) est tracée en général que pour le nouveau traitement. Cependant, la courbe  $CAC_{CR}$  de l'alternative thérapeutique à laquelle il a été comparé peut-être présentée. Puisque les traitements sont mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, la courbe d'acceptabilité

des résultats du comparateur est de forme et de localisation opposée. Les deux courbes se croisent lorsque les probabilités d'efficacité sont égales (Figure 2). Ce cas de figure classique n'est valable que lorsque tous les points de la simulation sont situés dans le quadrant nord-est (NE) du plan coût résultat. Mais cela n'est qu'un des tracés possibles de la  $CAC_{CR}$  qui peut prendre de multiples autres formes lorsque les réplicas de la simulation sont dispersés dans tous les quadrants. Les confusions qui existent en ce domaine rendent bien souvent l'interprétation des résultats obtenus incompréhensible.

La  $CAC_{CR}$  permet de cerner l'incertitude qui caractérise l'état actuel des connaissances et d'identifier les paramètres sur lesquels il conviendrait de la réduire par des études appropriées, mais cette mesure ne fournit pas un indicateur de gestion clair au regard duquel la décision pourrait être prise. Au niveau décisionnel, c'est la valeur des gains nets de santé qui est le véritable critère de résultat au regard duquel les choix pourront et devront être effectués.

**Tableau 1.** Résultats de la simulation numérique et calcul de la probabilité d'efficacité du traitement innovant.

Simulations	RDRCR	Probabilité que l'innovation soit efficace*		
		$\lambda_1 = 8\ 000\ €$	$\lambda_1 = 12\ 000\ €$	$\lambda_1 = 24\ 000\ €$
1	10 445 €	0	1	1
2	14 833 €	0	0	1
3	25 532 €	0	0	0
...	...			
474	7 913 €	1	1	1
...	...			
999	12 071 €	0	0	1
1000	14 491 €	0	0	1
<b>Moyenne</b>	<b>12 718 €</b>	<b>0,004</b>	<b>0,376</b>	<b>0,985</b>

1 = oui, 0 = non. Programmation Rees-France sous VBA.

## ÉLÉMENTS DE LANGAGE ET TENTATIVE DE STANDARDISATION DES DÉFINITIONS

L'évaluation du bénéfice de santé net (BSN), mesuré en valeur relative ou en valeur absolue, et sa valorisation en termes de bénéfice monétaire net (BMN) appréhendée dans les mêmes dimensions sont au cœur des préoccupations des autorités responsables de la santé en France.

La simplicité apparente du vocabulaire dissimule de profondes mutations conceptuelles :

- 1) Le bénéfice auquel il est fait référence ne mesure pas simplement l'effet du traitement sur l'évolution du cours de la maladie d'un malade particulier. Le Bénéfice de santé net (BSN) mesuré en valeur absolue, permet d'estimer l'état de santé de la population à un moment donné du temps. Le Bénéfice de santé incrémental net (BSiN) mesure l'évolution de l'état de santé de cette population par rapport à une situation de référence à la suite de la mise en œuvre d'un traitement. Dans les deux cas, sont pris en compte à la fois les bienfaits du traitement pour celui qui en bénéficie et l'effet d'éviction qu'il provoque pour le reste de la population.
- 2) Quel que soit le mode de calcul du bénéfice monétaire, qu'il soit calculé de façon incrémentale (BMiN) ou en valeur absolue (BMN) il correspond à la valorisation du BSN à l'aide d'une unité monétaire. Il y a là, une rupture par rapport à la démarche médicale classique. L'attribution d'une valeur économique aux résultats d'un soin est toujours choquante puisqu'apparemment froidement rationnelle. C'est pourquoi plutôt que de parler de valeur d'évitement d'un décès ou d'un effet indésirable, nous parlerons de valeur de l'amélioration du service médical rendu net, et en termes absolus, de la valeur du service médical rendu.

- 3) Le bénéfice incrémental de santé net ou le bénéfice monétaire incrémental net ne recouvrent que le cas particulier des calculs faits par paire. Le cas général correspond à des situations où il existe non pas deux, mais plus de deux options thérapeutiques. Cette fois c'est la démarche économique classique qui est battue en brèche puisque le raisonnement est alors conduit en termes de valeurs absolues soit en (BSN) soit en (BMN) alors que par tradition, l'économiste est habitué à raisonner sur des grandeurs marginales.
- 4) Désormais nous ne parlerons plus de bénéfice de santé incrémental net (BSiN) mais d'amélioration du service médical rendu net ( $ASMR_N$ ) ; et nous remplacerons l'expression bénéfice monétaire incrémental net (BMiN) par celle de valeur de l'amélioration du service médical rendu net ( $VASMR_N$ ).

## AMÉLIORER L'ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL DE LA POPULATION ET EN ESTIMER LA VALEUR

Lorsqu'il n'existe que deux traitements, le raisonnement peut être conduit en calculant les différences qui existent entre les deux bras de l'étude en termes d'amélioration du service médical rendu net ( $ASMR_N$ ) et de valeur de l'amélioration du service médical rendu net ( $VASMR_N$ ). Le contenu de la première appellation va bien au-delà de la définition traditionnelle de l'ASMR. Toute la différence entre les deux approches tient dans le qualificatif NET. En plaçant l'analyse dans une perspective populationnelle, ce terme réintroduit la notion de coût d'opportunité et permet de poser la question : la valeur de la santé gagnée excède-t-elle celle de la santé perdue. Une question que le ratio coût résultat n'abordait jamais frontalement. Ce faisant, la terminologie proposée recoupe les dénominations internationales précédemment évoquées, de bénéfice de

santé additionnel net attendu par la collectivité et de valorisation de la valeur ajoutée correspondante mais elle reste simple et s'accorde harmonieusement avec les éléments de langage et les traditions du monde médical français.

— **Amélioration du Service Médical Rendu Net.**  $[ASMR_N]$  d'un traitement par rapport à un autre est égale aux gains en santé que rapporte l'innovation ( $\Delta E$ ) moins les préjudices de santé qu'elle crée par rapport à son comparateur ( $\Delta C/\lambda$ ), en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires :

$$ASMR_N = \Delta E - \Delta C/\lambda$$

Toute évaluation économique, quel que soit son champ d'application, se propose de déterminer l'utilité sociale du résultat obtenu en déterminant sa valeur socio-économique, sous la forme d'une valeur exprimée en unités monétaires. Dans le domaine de la santé, l'efficacité clinique sera donc valorisée en termes de bénéfice monétaire différentiel net à l'aide des valeurs susceptibles d'être retenues pour estimer l'utilité sociale d'une unité de résultat.

— **La Valeur de l'Amélioration du Service Médical Rendu Net**  $[vASMR_N]$  est égal au *surcroît* d'efficacité ( $\Delta E$ ), de l'innovation par rapport au traitement conventionnel optimisé, valorisé en fonction de l'effort financier socialement acceptable ( $\lambda$ ) déduction faite des dépenses *additionnelles* qu'il faut engager pour l'obtenir ( $\Delta C$ ) :

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

La valorisation de L'ASMR nette permet d'estimer la contribution de l'innovation au financement du système et d'appréhender derrière le voile monétaire, si elle crée plus de valeur qu'elle n'en détruit. Autrement dit, elle permet de passer d'une métrique de résultat à une métrique de moyens.

Lorsque la  $vASMR_N$  est utilisée comme un indicateur, la règle de décision est très simple : quand deux interventions mutuellement exclu-

sives sont comparées, dans le cadre de chacune des 1000 itérations, l'intervention  $i$  sera préférée à l'intervention  $j$ , pour une valeur donnée de l'effort financier socialement acceptable  $\lambda$ , si et seulement si l'amélioration du service médical rendu de  $i$  par rapport à  $j$  est strictement positive :

$$vASMR_{N\lambda}^i > 0.$$

La probabilité que le traitement soit bénéfique est égale à la proportion des

$$vASMR_{N\lambda}^i$$

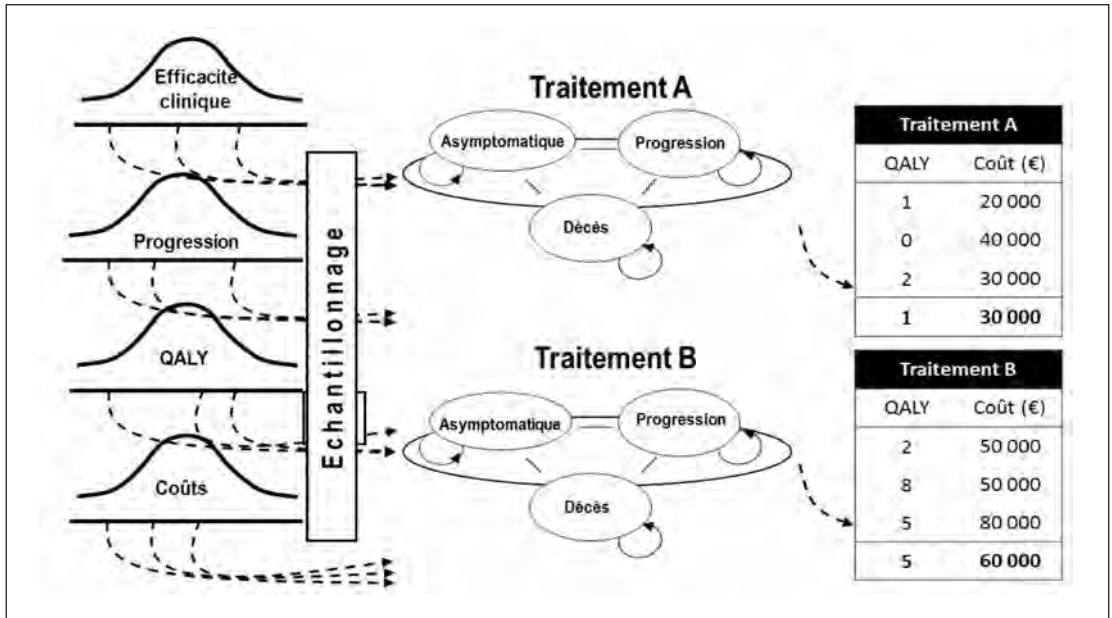
qui se révèle positive dans l'ensemble des simulations, pour une valeur donnée de l'EFSA :

$$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I(vASMR_{N\lambda}^i) > 0; I = 1 \text{ ou } 0$$

Une décision sera bonne pour la santé publique, si le *bilan net* des avantages et des inconvénients supplémentaires qui en découlent, en termes d'ASMR<sub>N</sub> monétarisée, est strictement supérieure à zéro par rapport à celle qui aurait été observée si la décision de substituer le traitement innovant au traitement standard n'avait pas été prise.

Illustrons ce principe dans le cadre d'un modèle de Markov simplifié décrivant et comparant l'évolution des malades après qu'ils aient bénéficié respectivement du traitement A et du traitement B (Figure 3). A chaque paramètre clinique, on associe non pas une probabilité moyenne de survenue, mais une distribution de probabilité qui décrit leur fréquence d'apparition anticipée. Pour une famille arrêtée de courbes, on caractérise la valeur de ses paramètres théoriques qui simule le mieux la réalité observée. Une fois caractérisée la loi de distribution, on tire au sort la réalisation de chaque variable et on y associe les conséquences dommageables ou bénéfiques qui en découlent en termes d'années de vie ajustée sur la qualité (L'ASMR est donc quantifiée à

**Figure 3.** Simulation dans le cadre d'un modèle de Markov simplifié décrivant et comparant l'évolution des malades. figure empruntée à Drummond M *et al.* « Methods for the economic evaluation of health care programmes, 4<sup>th</sup> Edition, p. 399 » [19]. Exemple numérique Rees-France.



l'aide d'une grandeur cardinale en AVAQ c.a.d en Qaly's) et en termes de coût. Après 3 tirages successifs, nous admettons que la moyenne des sorties du modèle approche leur espérance avec une espérance d'efficacité et de coût atteignant respectivement une AVAQ et 30 000 € pour le traitement A et cinq AVAQ's et 60 000 € pour le traitement B (Figure 3).

Pour un effort socialement acceptable de 24 000 € par AVAQ gagné, l'avantage pour la santé publique est avéré au vu de ces résultats, lorsqu'il est mesuré :

- En termes d'**Amélioration du Service Médical Rendu Net** ( $vASMR_N$ ) :

$$ASMR_N = 4 - \frac{30\,000\text{€}}{24\,000\text{€}} = 4 - 1,25 =$$

2,75 AVAQs gagnées

- En termes de **Valeur de l'Amélioration du Service Médical Rendu Net** ( $vASMR_N$ ) :

$$vASMR_N = 4 * 24\,000\text{€} - 30\,000\text{€} = 66\,000\text{€}, \text{ ce qui correspond à } 2,75 \text{ AVAQs gagnées (} 66\,000\text{€}/24\,000\text{€} = 2,75 \text{ AVAQs gagnées)}$$

Quelle que soit la formulation retenue, le service rendu à la population est clairement démontré puisque les bilans socio-économiques nets sont positifs dans les deux cas.

### MAXIMISER LE NIVEAU DE SANTÉ GÉNÉRAL DE LA POPULATION ET ESTIMER SA VALEUR EN TERMES MONÉTAIRES

Lorsque les options thérapeutiques sont multiples, l'évaluation de la contribution respective des différents traitements au niveau de santé de la population peut être définie en termes de service médical rendu net, mesuré



cette fois en *valeur absolue* et non plus en valeur relative [20-23]. Quand de multiples possibilités de traitement existent, il n'est plus nécessaire de calculer leur différence par rapport à la dernière stratégie non dominée, puisque les bénéfices nets associés à chacune des options peuvent être calculés et comparés directement pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable. La différence entre les niveaux absolu du service médical respectivement rendu par deux traitements est égale à l'amélioration du service médical rendu de l'un par rapport à l'autre [20-23].

Soit  $\lambda$  l'effort financier que la société accepte de déployer en faveur de l'innovation. Le produit  $\lambda * E$  traduit l'efficacité clinique en valeur monétaire et  $C$  mesure le coût de la mise en œuvre de l'innovation.

— **Le Service Médical Rendu net** [ $SMR_N$ ], est égal aux gains en santé que rapporte l'innovation à la population ( $E$ ) moins les pertes de santé qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires :  $SMR_N = E - C/\lambda$ .

Par exemple, si  $E = 10$ ,  $C = 120\ 000$  € et  $\lambda = 20\ 000$  € ; alors le coût d'opportunité en termes de santé des sommes qui ont été mobilisées au profit de l'innovation s'élève à 6 AVA-Q's perdus ( $120\ 000 / 20\ 000$ ). Certes la bonne santé des uns fait la mauvaise santé des autres, mais au total le solde net de l'intervention est positif, puisque le bénéfice de santé net pour la population rejointe se chiffre à 4 AVA-Q's ( $SMR_N = 10 - 6$ ).

Une formulation qui permet de vérifier si l'état de santé de la population associé à l'innovation est supérieur au risque qu'elle puisse contribuer à le dégrader. Un calcul du service médical rendu à la collectivité en quelque sorte, puisqu'explicitement minoré du risque d'éviction qu'il comporte pour la santé de la population en accaparant des ressources au profit de l'innovation au détriment de la satisfaction d'autres objectifs de santé.

Les SMR nets des différents traitements sont amenés à être comparés les uns avec les autres, afin d'identifier ceux d'entre eux qui sont le plus à même de contribuer à l'état de santé général de la population, compte tenu de l'effort financier que les autorités sont prêtes à soutenir.

— **La Valeur du Service Médical Rendu net** [ $vSMR_N$ ] mesure la contre-valeur monétaire de l'efficacité clinique ( $E$ ) de l'innovation, valorisée sur la base d'un niveau donné de l'effort financier socialement acceptable ( $\lambda$ ) déduction faite des dépenses qu'il faut engager pour l'obtenir ( $C$ ) :  $vSMR_N = \lambda * E - C$ .

La valorisation du bénéfice net de santé permet d'estimer la contribution de l'innovation au financement du système et d'appréhender derrière le voile monétaire, si elle crée plus de valeur qu'elle n'en détruit. Autrement dit, elle permet de passer d'une métrique de résultat à une métrique de moyens.

Cette présentation est le miroir de la précédente et donne strictement le même résultat. Si  $E = 10$ ,  $\lambda = 20\ 000$ ,  $C = 120\ 000$ , alors  $vSMR_N = 20\ 000 * 10 - 120\ 000 = 80\ 000$ . Le bilan net du service rendu à la collectivité par l'intervention s'élève à 4 AVA-Qs après avoir divisé la différence obtenue précédemment par la valeur de  $\lambda$ .

Les deux formulations calculent un service médical rendu qui tient compte des sacrifices de santé qu'impose inévitablement l'innovation lorsqu'elle se fait au détriment des d'autres médicaments qui pourraient être prescrits dans d'autres indications ou lorsqu'elle introduit des rigidités dans d'autres compartiments du système de soins en réduisant par exemple les possibilités de revalorisation des groupes homogènes de séjour à l'hôpital ou en compromettant les chances de pouvoir financer la modernisation de la médecine ambulatoire. Des réalités que les analystes ont l'habitude de rassembler sous le terme générique de « coût d'opportunité ». Le coût de la santé reflète en définitive, dans un système contraint, la valeur

de la santé qui n'a pas pu être redonnée à ceux dont les besoins n'étaient pas couverts. C'est la valeur de ce qu'il n'a pas été possible de faire en faisant ce qui a été fait.

Pour estimer ces indicateurs de résultats, 1000 échantillons sont construits *par itération* en effectuant une simulation de Monte-Carlo d'ordre deux sous VBA à partir des distributions de probabilité des différents paramètres du modèle. Nous obtenons ainsi 1000 valeurs d'efficacité et de coût dont la moyenne peut être calculée sur l'ensemble des tirages. Lorsqu'un traitement s'avère plus rentable qu'un autre en termes de  $vSMR_N$ , la valeur 1 lui est affectée, dans le cas contraire c'est la valeur 0 qui lui est attribuée (Tableau 2).

Le nombre total d'itérations qui maximisent la valeur de la santé gagnée nette ( $vSMR_N$ ) de chaque alternative thérapeutique est dénombré puis il est rapporté au nombre total des simulations. La simple lecture des probabilités correspondantes indique si le gain net en santé estimé en valeur ( $vSMR_N$ ) associé à un traitement  $i$  est supérieur ou non, en moyenne, à celui des autres traitements pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable (Tableau 2). Le surlignage indique qu'il s'agit d'un gain de santé moyen estimé en valeur sur les sujets des différents groupes de patients traités après que l'ensemble des itérations ait été effectué<sup>1</sup>.

Un traitement sera dit « optimal » pour un niveau d'effort financier socialement acceptable donné, si la valeur moyenne des gains en

santé nets dont il fait bénéficier la population ( $vSMR_i$ ) est supérieure à celle de ses comparateurs ( $vSMR_j$ ). C'est alors, le seul traitement qui comparé aux autres alternatives thérapeutiques dégage par rapport à chacune d'entre elles un différentiel en sa faveur que celui-ci soit positif ou même négatif.

Pour chaque traitement la valeur des gains nets en santé obtenue  $vSMR_N$  est égale à la proportion de cas dont la rentabilité est supérieure à celle de ses concurrents sur les 1000 simulations effectuées. Cette fréquence mesure la probabilité de maximiser les effets de santé monétarisés nets pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable. Cela permet d'obtenir un point sur la courbe d'acceptabilité pour un seuil  $\lambda$  donné. Pour obtenir toute la courbe, il faut répéter ces opérations pour les différentes valeurs de l'effort socialement acceptable comprises entre 0 € et 100 000 € par année de vie gagnée ajustée ou non sur la qualité (Figure 2). La courbe d'acceptabilité construite à partir des gains nets de santé monétarisés ( $vSMR_N$ ) est identique à celle, construite précédemment avec les RDCRs.

### **AMÉLIORER LE SERVICE MÉDICAL RENDU NET OU MAXIMISER LE SERVICE MÉDICAL RENDU NET D'UN TRAITEMENT DONNE LE MÊME RÉSULTAT**

Dénombrer le nombre de fois ou le différentiel entre les  $SMR_N$  de deux traitements est

<sup>1</sup> Techniquement la mesure de la valeur de la santé gagnée nette est opérationnalisée en 8 étapes.

(1) Choix d'une plage de valeurs pour décrire l'éventail des efforts financiers socialement acceptables ( $\lambda_i$ ). (2) Programmation de N (1000) expérimentations pour un niveau donné de  $\lambda_i$ . (3) Estimation de la valeur nette du  $[vSMR]$  associé à chacun des traitements pour chaque itération =  $\lambda_i * AVAQ - Coût$ ; (4) Identification numérique du traitement qui rapporte une  $vSMR_N$  supérieure à celle de ses comparateurs au cours de chaque itération pour un niveau donné de  $\lambda_i$ . (5) Calcul de la valeur moyenne du service médical rendu par traitement sur l'ensemble des tirages et sélection du traitement qui maximise la  $vSMR_N$  moyen au décours des 1000 itérations. (6) Décompte du nombre de cas gagnants par traitement sur l'ensemble des tirages. (7) Calcul de la probabilité d'efficacité de chaque traitement et (8) Répétition de ces opérations pour les différentes valeurs de l'effort financier socialement acceptable. R. Launois, Kabeshova A., Ben Hariz S. *Les avis d'efficience : quels enseignements pour les responsables d'études ?* Association des Pharmaciens de l'industrie API - L'Évaluation Médico-Economique et les Décisions de Prise en Charge - Pavillon Dauphine 1<sup>er</sup> Décembre 2015 Paris. [http:// : www.rees-france.com](http://www.rees-france.com) (accédé le 12/10/2016).

**Tableau 2.** Calcul de la santé gagnée nette pour une valeur de  $\lambda = 24\ 000\ \text{€}$ .

Simulation	Traitement 1		Traitement 2		vSMR <sub>N</sub>		Probabilité que l'innovation soit efficace		
	AVAQ	Coût	AVAQ	Coût	Txt 1	Txt 2	Max (vSMR <sub>Txt1</sub> ) <sup>*</sup>	Max (vSMR <sub>Txt2</sub> ) <sup>*</sup>	Traitement optimal
<b>1</b>	1,28	9 223	0,94	4 001	21 538	18 537	1	0	Txt 1
<b>2</b>	1,36	9 275	0,81	4 303	23 399	15 248	1	0	Txt 1
<b>3</b>	1,53	10 744	1,14	5 365	25 997	22 090	1	0	Txt 1
<b>4</b>	1,51	11 220	1,11	6 242	24 992	20 477	1	0	Txt 1
<b>5</b>	1,34	10 209	0,87	4 716	21 868	16 115	1	0	Txt 1
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
<b>81</b>	2,28	15 373	2,01	8 140	39 459	40 143	0	1	Txt 2
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
<b>1000</b>	1,20	8 576	0,97	4 233	20 308	19 110	1	0	Txt 1
<b>Moyenne</b>	1,55	10 881	1,15	5 710	26 238	21 820	$P(\sqrt{\text{vSMR}_1}) = 0,985$	$P(\sqrt{\text{vSMR}_2}) = 0,015$	<b>Txt 1</b>

1 = oui, 0 = non. Programmation. Rees-France sous VBA.

**Tableau 3.** Calcul de la santé gagnée différentielle pour une valeur de  $\lambda = 24\ 000\ \text{€}$ .

Simulation	vSMR <sub>N</sub>		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	Txt 2	vASMR <sub>N</sub>	vASMR <sub>N</sub> > 0	Max (vSMR <sub>Txt1</sub> ) <sup>*</sup>	Max (vSMR <sub>Txt2</sub> ) <sup>*</sup>	
<b>1</b>	21 538	18 537	3 001 €	1	1	0	Txt 1
<b>2</b>	23 399	15 248	<b>8 152 €</b>	1	1	0	Txt 1
<b>3</b>	25 997	22 090	3 907 €	1	1	0	Txt 1
<b>4</b>	24 992	20 477	4 515 €	1	1	0	Txt 1
<b>5</b>	21 868	16 115	5 754 €	1	1	0	Txt 1
...	...	...	...	...	...	...	...
<b>81</b>	39 459	40 143	-684 €	0	0	1	Txt 2
...	...	...	...	...	...	...	...
<b>1000</b>	20 308	19 110	1 199 €	1	1	0	Txt 1
<b>Moyenne</b>	<b>26 238</b>	<b>21 820</b>	<b>4 417</b>	<b>P = 0,985</b>	<b>P(vSMR<sub>1</sub>) = 0,985</b>	<b>P(vSMR<sub>2</sub>) = 0,015</b>	<b>Txt 1</b>

1 = oui, 0 = non. Programmation. Rees-France sous VBA.

strictement positif et recenser le nombre de fois où le service médical rendu d'un traitement est en valeur absolue, supérieur à celui d'un autre pour une valeur donnée de l'effort socialement acceptable, aboutit au même résultat comme le montre la simulation présentée dans le tableau 3 de la page précédente pour une valeur de  $\lambda$  égale à 24 000 €.

Le recours à l'une ou l'autre de ces formulations s'explique uniquement par des raisons de commodité. Dans le cadre d'un essai randomisé à deux bras, les résultats sont présentés, comme ils le sont de coutume, en termes de différentiel. Rien n'empêche toutefois, de raisonner en termes de maximisation du  $SMR_N$  compte tenu de l'équivalence des deux approches. La frontière d'acceptabilité de la figure 2 symbolisée par un jeu de pointillés a été tracée sur cette base.

Lorsque les options thérapeutiques sont multiples, pour éviter de trop nombreuses comparaisons par paire, c'est la procédure de maximisation du niveau absolu du  $SMR_N$  qui doit être privilégiée.

## **FRONTIÈRE DES MEILLEURS TRAITEMENTS POSSIBLES POUR LES DIFFÉRENTS MONTANTS D'EFFORTS FINANCIERS SOCIALEMENT ACCEPTABLES**

La volonté des décideurs est de maximiser l'état de santé de la population en fonction du niveau d'effort financier  $\lambda$  qu'ils considèrent acceptable. Les coordonnées de la Frontière d'Acceptabilité des Meilleurs Traitements [ $FAC_{MT}$ ] sont définies par la rentabilité sanitaire maximale qu'on en attend et les probabilités qu'elle soit obtenue pour un niveau donné de l'EFSA. La [ $FAC_{MT}$ ] est le lieu géométrique des points pour lesquelles la valeur monétaire de du service médical attendu des traitements disponibles est la plus élevée.

Les traitements étant mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, les courbes qui représentent leur probabilité d'élever le niveau de l'état de santé de la population par rapport aux autres traitements se superposent verticalement les unes par rapport aux autres et leur sommation verticale est égale à l'unité. Seul le traitement qui est supérieur à tous les autres en termes de valeur de service médical rendu net pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable doit être sélectionné. Plus n'est besoin de s'interroger sur le choix du comparateur ou de rechercher quelles sont les stratégies dominantes ou dominées. Dans le cadre du raisonnement probabiliste dont Claxton ou Briggs se sont faits les promoteurs il y a plus de 15 ans [21, 24-30], les axiomes de dominance faible ou forte perdent tout leur intérêt, sachant qu'il deviendrait vite impossible de recalculer les différences par rapport à la dernière stratégie non dominée sur plusieurs centaines d'itérations.

Les fourchettes de valeurs de  $\lambda$ , pour lesquelles les gains en santé sont maximaux ainsi que les seuils à partir desquels un changement dans le choix des stratégies à utiliser en première intention s'impose, permettent de classer les différents traitements les uns par rapport aux autres en fonction de leur aptitude à maximiser l'état de santé de la population [31]. La borne inférieure de la fourchette de valeurs pour laquelle un traitement est considéré comme optimal correspond aux RDCRs de ce traitement et indique l'amplitude des bénéfices sanitaires monétarisés ou non, que la population peut, au minimum, espérer en retirer. La borne supérieure indique les RDCRs des traitements qui lui sont immédiatement supérieurs en termes d'intérêt de santé publique (ISP). Une appellation qui pendant de longues années était dépourvue de contenu trouve enfin un caractère opérationnel.

Contrairement aux courbes d'acceptabilité des rapports coût résultat jugés soutenables, la frontière qui regroupe des bénéfices nets optimaux dans le cadre d'options thérapeutiques

multiples évalue la probabilité que les traitements soient efficaces pour différentes valeurs de  $\lambda$  dans le seul cas où ceux-ci permettent de maximiser simultanément la valeur monétaire des gains en santé nets. Les options optimales étant les seules options représentées, le tracé de la  $FAC_{MT}$  ne correspond pas nécessairement aux interventions pour lesquelles la probabilité qu'ils soient efficaces est la plus élevée [29]. La raison en est simple. Au décours de la simulation le traitement A peut-être déclaré gagnant, un plus grand nombre de fois que le traitement B. Mais la différence observée en valeur absolue entre le bénéfice net différentiel de A par rapport à B lorsque A est gagnant peut être beaucoup plus grande que celle que l'on observe de B par rapport à A lorsque le bénéfice net de B est supérieur à celui de A. La probabilité qu'un traitement soit optimal peut être différente de celle qu'il soit efficace.

La maximisation de l'intérêt de santé publique doit donc être effectuée en deux temps. Une fois que le traitement maximisant le gain net en santé estimé en valeur ( $\sqrt{SMR}_N$ ) a été identifié pour chaque niveau de  $\lambda$  sur l'axe des x, les probabilités que ce traitement soit efficace peuvent alors être lues sur l'axe des y. La probabilité de déclarer que des stratégies sont efficaces sans risquer de se tromper est représentée par la seule proportion des résultats qui permet de maximiser simultanément la contre-valeur monétaire des gains en santé nets associée aux différents niveaux d'efforts financiers socialement acceptables. Son complément correspond à la probabilité de prendre une mauvaise décision. Les conclusions de l'étude sont alors parfaitement claires. Le responsable de santé sait pour les différentes gammes des dépenses qui peuvent être envisagées, quel est le meilleur produit disponible dans l'indication. Il n'est plus confronté, quand il doit prendre une décision à l'angoisse de prendre la mauvaise, comme il l'était avec les courbes d'acceptabilité. Bien sûr il peut encore se tromper, mais son choix reste le meilleur de ceux qu'il pouvait faire en situation d'incertitude.

## CONCLUSION

Mesurer la santé gagnée c'est évaluer son acceptabilité statistique, économique et sociale. Compte tenu des contraintes budgétaires, des arbitrages seront inévitables et ne pourront pas être confiés exclusivement aux experts médicaux ou administratifs. Un choix en matière de santé n'est jamais dicté par des considérations purement scientifiques. Il s'explique par une certaine idée du bien, et il repose sur une hiérarchie de valeurs. Il convient que la population générale puisse participer à la définition de celle-ci. Cela implique que les représentants du patient-consommateur soient associés à la prise de décision en matière de santé à l'échelon régional et national. Dans une démocratie pluraliste ouverte, il est normal qu'il existe un débat sur les finalités. Encore faut-il que les principaux intéressés aient la possibilité d'y participer.

## RÉFÉRENCES

- [1] Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ.* 2006 Jul;15(7):677–87.
- [2] Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *PharmacoEconomics.* 2000 May;17(5):461–77.
- [3] Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *PharmacoEconomics.* 1996 Nov;10(5):504–21.
- [4] Launois R, Croutsche JJ, Megnigbeto AC, Lay KL, Portafax C. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *J d'économie Médicale.* 1999;17(5):343–61. publication at: [researchgate.net/profile/Robert-Launois](https://www.researchgate.net/profile/Robert-Launois)
- [5] Launois R, Giroud M, Mégnigbêto AC, Le Lay K, Présenté G, Mahagne MH, *et al.* Estimating

- the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):770–5.
- [6] Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, França LR, Boissier M-C. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2008 Dec;75(6):688–95.
- [7] Launois R, Moine JGL, Huynh TMT. PMS88 Mixed Treatment Comparison, Cost-Effectiveness Analysis and Budget Impact Model in the Treatment of Rheumatoid Arthritis After Failure of Conventional Dmard Therapy Using Comprehensive Bayesian Decision Analytical Modelling. *Value Health*. 2012 Jun 1;15(4):A50.
- [8] Varenne F. Epistémologie des modèles et des simulations. In: *Epistémologie des modèles et des simulations : tour d'horizon et tendances* [Internet]. Paris, France; 2008 [cited 2016 Aug 31]. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00674144>
- [9] Launois R, Payet S, Riou-Franca L, Lay KL, Francesconi C, Devaux M, *et al*. L'évaluation des technologies de santé: les protocoles de deuxième generation. *J d'économie Médicale*. 2006;24(5):213–228. publication at: [www.researchgate.net/robert\\_launois](http://www.researchgate.net/robert_launois) 2006 JEM 1132-0 Launois
- [10] Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, *et al*. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):835–45.
- [11] Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Bayesian estimation of cost-effectiveness ratios from clinical trials. *Health Econ*. 1999 May;8(3):191–201.
- [12.] Chauvin P. Evaluating health expenditures with cost-effectiveness analysis : foundations, methods and application to colorectal cancer mass screening [Internet]. Rennes 1; 2011 [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://www.theses.fr/2011REN1G011>
- [13] Birch S, Gafni A. Cost effectiveness/utility analyses. *J Health Econ*. 1992 Oct 1;11(3):279–96.
- [14] Riou França L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P, *et al*. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(1):101–8.
- [15] Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 1998 Jun;18(2 Suppl): S68-80.
- [16] Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FFH. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ*. 1994 Sep 1;3(5):309–19.
- [17] Haute Autorité de Santé. Consultation publique : notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique. [Internet]. Jun 15, 2015. Available from: <http://www.has-sante.fr>
- [18] Ghabri S, Hamers FF, Josselin JM. Exploring Uncertainty in Economic Evaluations of Drugs and Medical Devices: Lessons from the First Review of Manufacturers' Submissions to the French National Authority for Health. *PharmacoEconomics*. 2016 Jun;34(6):617–24.
- [19] Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 4th Edition. Oxford Medical Publications. Oxford University Press; 2015. 464 p.
- [20] Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *J Health Econ*. 1999 Jun;18(3):341–64.
- [21] Claxton K. Information Analysis, Value of. In: *Encyclopedia of Health Economics - Culyer, Anthony J* [Internet]. San Diego: Elsevier; 2014 [cited 2016 Sep 2]. p. 53–60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123756787014218>
- [22] Fenwick E, Claxton K, Sculpher M, Briggs A. Improving the efficiency and relevance of health technology assessment: the role of iterative decision analytic modelling [Internet]. Centre for Health Economics, University of York; 2000 [cited 2016 Aug 31]. Report No.: 179chedp.

- Available from: <https://ideas.repec.org/p/chy/respap/179chedp.html>
- [23] Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ.* 2001 Dec;10(8):779–87.
- [24] Briggs A. Handling Uncertainty in the Results of Economic Evaluation | OHE. 1995 [cited 2016 Aug 31]; Available from: <https://www.ohe.org/publications/handling-uncertainty-results-economic-evaluation>
- [25] Briggs AH. A Bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. *Health Econ.* 1999 May;8(3):257–61.
- [26] Briggs A. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice* - Drummond Michael F. Oxford University Press; 2001. p. 172–215.
- [27] Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ.* 1998 Dec;7(8):723–40.
- [28] Briggs A, Tambour M. The design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies for the evaluation of health care interventions [Internet]. 1998 [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://ebslgwp.hhs.se/hastef/abs/hastef0234.htm>
- [29] Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *PharmacoEconomics.* 2008;26(9):781–98.
- [30] Claxton K, Griffin S, Koffijberg H, McKenna C. Expected health benefits of additional evidence : principles, methods and applications. York : University of York, Centre for Health Economics; 2013. (CHE research paper).
- [31] Fenwick E, O’Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves—facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ.* 2004 May;13(5):405–15.

JOURNAL DE  
**G E S T I O N**  
ET D'  
**E C O N O M I E**  
**M E D I C A L E S**

## ABONNEMENTS / SUBSCRIPTIONS 2017

UN AN / ANNUAL SUBSCRIPTION	FRANCE		ÉTRANGER / CEE		TARIF ÉTUDIANT
	Normal	Institution	Normal	Institution	
<b>Journal de Gestion et d'Économie Médicales</b> <i>Journal of Health Care Management and Economics</i> (6 N° + 2 suppl.)	<input type="checkbox"/> 231 €	<input type="checkbox"/> 274 €	<input type="checkbox"/> 276 €	<input type="checkbox"/> 334 €	<input type="checkbox"/> 138 €

**Adresse de paiement à l'ordre de / Please, send your order and payment to :**  
Éditions ESKA, bureaux et ventes, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 Paris, France

Les abonnements sont mis en service dans un délai maximum de quatre semaines après réception de la commande et du règlement /  
*Subscriptions begin 4 weeks following receipt of payment.*

Les abonnements partent du premier numéro de l'année / *Subscriptions begin with the first issue for calendar year.*

Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximum de six mois / *Claims may be submitted to the publisher for missing issues for a period of six months after publication of each individual issue.*

Numéros séparés de l'année et volumes antérieurs / *Back issues and volumes*  
(jusqu'à épuisement du stock) :

**Éditions ESKA**  
12, rue du Quatre-Septembre, 75002 PARIS, France  
Tél. 01 42 86 55 65 – Fax 01 42 60 45 35



### BULLETIN D'ABONNEMENT 2017 / SUBSCRIPTION FORM 2017

Nom / Name ..... Prénom / First name .....

Adresse / Address .....

Code postal / Zip Code ..... Ville / Town ..... Pays / Country .....

Je désire m'abonner à la revue « **Journal de Gestion et d'Économie Médicales** » /  
*I wish to subscribe to the review "Journal of Health Care Management and Economics"*

Nombre d'abonnements   
*Number of subscriptions*

Ci-joint la somme de / *Please find enclosed the sum of* ..... €  
à l'ordre des Éditions ESKA / *made payable to Éditions ESKA*

(Une facture vous sera retournée comme justificatif de votre paiement).  
*(An invoice will be sent to you to acknowledge payment).*

**Bulletin à retourner avec votre paiement à / Return your order and payment to :**  
Éditions ESKA, bureaux et ventes, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 PARIS FRANCE





# Multi-state models and cost-effectiveness analysis

## *Modèles Markoviens et analyse coût-efficacité*

PHILIPPE SAINT-PIERRE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de Mathématiques de Toulouse, Université Paul Sabatier - Toulouse III  
118 route de Narbonne - F-31062 Toulouse Cedex 9, France

E-mail : philippe.saint-pierre@univ-tlse3.fr

### ABSTRACT

Multi-state models provide a relevant tool for studying the observations of a continuous-time process at arbitrary times. The underlying process is often supposed to be Markov for sum-up the history. These models have been successfully implemented in various applications. Semi-Markov processes provide an interesting alternative to describe a succession of observations. Indeed, the process evolution depends on the time spent in the current state. The distribution of sojourn times is a parameter of model whereas an exponential distribution is implicitly supposed in Markov models. A review of the main estimation methods for various multi-state models is proposed. First, the homogeneous Markov model (constant intensities) and non homogeneous Markov models (time-dependent intensities) are considered. A parametric estimation method in semi-Markov models is then proposed. Distributions of the sojourn times can be chosen and maximum likelihood estimation in a parametric framework is considered. Cost-effectiveness analysis based on multi-state Markov models is discussed. Indeed, a cost model can easily be considered to evaluate costs and effectiveness of an intervention. Application to severe asthma follow-up will illustrate the potential of multi-state models.

**Keywords:** Multi-state Markov and semi-Markov models, longitudinal data, cost-effectiveness analysis.

## RÉSUMÉ

*Les modèles multi-états permettent d'étudier l'évolution dans le temps d'un phénomène observé à différents moments. Le processus associé est souvent Markovien afin de résumer le passé. Ces modèles sont appliqués avec succès dans différents domaines. Les modèles semi-Markoviens sont une alternative intéressante puisque l'évolution du processus dépend du temps passé dans un état. En effet, la distribution des temps de séjour est exponentielle dans les modèles Markoviens alors que c'est un paramètre du modèle semi-Markovien. Une revue des principales méthodes d'estimation dans ces modèles est présentée. Les modèles Markoviens homogènes avec des intensités constantes et les modèles Markoviens non homogènes avec des intensités dépendantes du temps sont présentés. Une méthode d'estimation paramétrique dans les modèles semi-Markoviens est ensuite proposée. La méthode du maximum de vraisemblance permet d'estimer les paramètres des distributions des temps de séjours. On discute ensuite l'utilisation des modèles multi-états dans les analyses coût-efficacité. En effet, un modèle de coût peut aisément être ajusté pour évaluer les coûts et l'efficacité d'une intervention. L'application de ces modèles au cas de l'asthme permet d'illustrer le potentiel de ces méthodes.*

**Mots-clés :** *Modèles multi-états Markovien et semi-Markovien, données longitudinales, analyse coût-efficacité.*

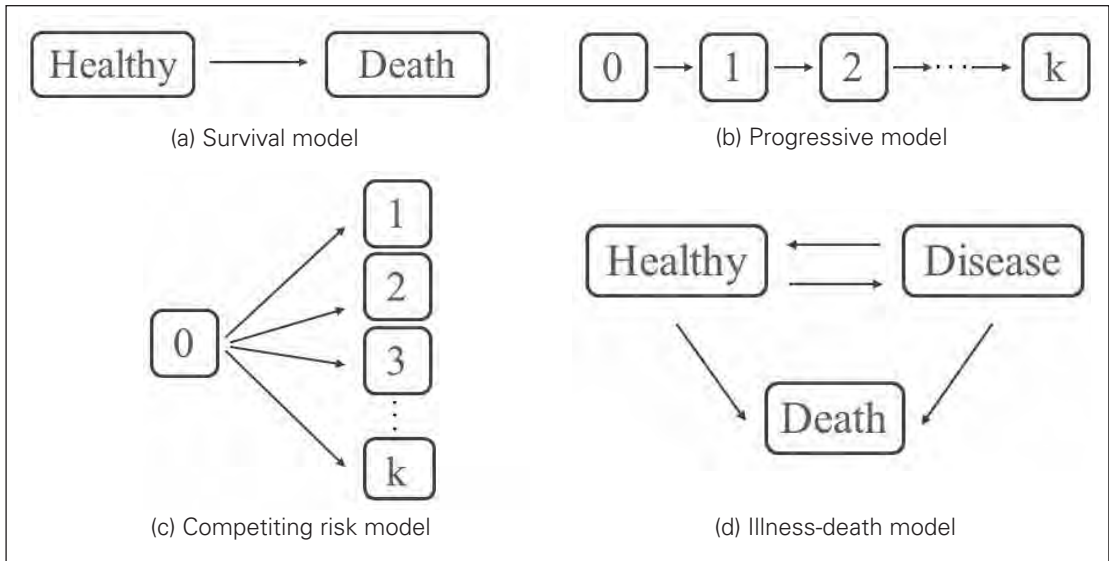
## 1. INTRODUCTION

In longitudinal medical studies, patients are observed (and covariate information collected) at several occasions over time. Observations are often censored or truncated and survival analysis approach is often implemented. However, patients may experience several kind of events and survival analysis is not well adapted. The multi-state approach is often used to deal with such longitudinal observations. The patient's evolution is considered as a succession over time of disease states. A multi-state model is based on continuous time stochastic process allowing individuals to move among a finite number of states. In health sciences, evolution of patients between the stages of cancer [1], the stages of HIV infection [2, 3] or the stages of diabetic retinopathy [4] are among the first applications of these models. A multi-

state model needs to define the states of the process and to specify which changes of state (transition or event) are possible. The simplest multi-state model is the survival analysis framework : two states ("alive" and "dead") and only one possible transition (Figure 1a). A natural extension is to split the "alive" state into several transient states representing the disease progression (Figure 1b). This progressive model (no return possible) is referred as recurrent event analysis since it can be used for instance for studying the number of exacerbations in asthma disease.

The competing risks model is another common extension of survival analysis in which each subject may "die" due to several causes (Figure 1c). One can also allows for reversible transitions between states. For instance, the widely used illness-death model (Figure 1d)

**Figure 1:** Exemples of multi-state models.



suppose that an individual can move back and forth between the ‘healthy’ state and the ‘disease’ state. Reversible transitions lead to very flexible models. Assumptions are then necessary to define identifiable models. In particular, the history of individuals becomes very specific and must be sum-up using the Markov assumption. This assumption implies that the individual’s full history is summarized by the current state and leads to the multi-state Markov models.

Time-homogeneous Markov models are widely used but induce severe limitations on process evolution since transition intensities should be constant. This time-homogeneity assumption is often too stringent over long periods for most phenomena. Simple time-inhomogeneous models which preserve the tractability of constant intensities can be defined [5]. Another way is to consider non homogeneous Markov models in which the transition intensities are depending on time. [6] proposed a non parametric estimator based on counting process approach to estimate the transition probabilities of a Markov process. This non parametric approach is more flexi-

ble but the underlying mathematical framework is more complex. Due to the recent development of R packages, this method is now used in various fields.

A non homogeneous Markov model is well adapted when the process evolution depends on calendar time, age or time since the beginning of the study. Semi-Markov models provide an interesting alternative when process evolution depends mainly on time spent in the current state. Indeed, the distributions of sojourn times are supposed exponential in Markov model whereas these distributions are parameters in semi-Markov models. In an homogeneous semi-Markov models the transition intensities depend only on sojourn time. A non parametric estimation of the semi-Markov process hazard rate can be found in [7]. The parametric maximum likelihood estimation based on a parametric definition of the sojourn times distributions is introduced by [8]. For instance, the Weibull or the exponentiated (generalized) Weibull distributions are efficient and flexible to fit the  $\cap$  or  $\cup$  shape (of the hazard rates) common in biology, life science or in reliability. In the following we

focus on the parametric approach since it is more interpretable and enables us to introduce covariates in the distribution of sojourn times.

The purposes of this paper are twofold. The first is to present methods based on continuous-time Markov and semi-Markov models and discuss their application to study asthma control evolution. The second purpose is to discuss the implementation of such models to perform cost-effectiveness analysis. Indeed, one can simply adjust a regression model for explaining the costs of an intervention in each health state. The cumulated cost can then be estimated for each trajectory. Cost-effectiveness analysis can then be performed using, for instance, the incremental net benefit or the incremental cost-effectiveness ratio.

The rest of this paper is organized as follows. Section 2 introduces the multi-state semi-Markov models. Estimation methods are given for both the homogeneous model, the piecewise model and the non homogeneous model. Semi-Markov model and parametric maximum likelihood estimation are presented in section 3. Section 4 provides methods for medical cost evaluation using Markov multi-state models. These methods are illustrated on asthma disease in section 5.

## 2. CONTINUOUS-TIME MARKOV PROCESSES

### 2.1. Markov process

Consider a model consisting of  $q$  states belonging in the state space  $E$ , with an individual being unequivocally in some state at time  $t$ . Let  $(X(t), t \in \tau = [0, +\infty])$  denote the state occupied at time  $t$  by a randomly chosen individual. Assume that individuals independently move among  $k$  states according to a continuous-time homogeneous Markov process. Then, for  $0 \leq s \leq t$ , the entries of the  $k \times k$  transition probabilities matrix  $\mathbf{P}(s, t)$  is such that:

$$p_{hj}(s, t) = \Pr\{X(t) = j \mid X(s) = h\}, \quad h, j = 1, \dots, k. \tag{2.1}$$

The process evolution can also be specified in terms of the transition intensities:

$$\begin{aligned} \alpha_{hj}(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p_{hj}(t, t + \Delta t) - p_{hj}(t, t)}{\Delta t}, & h \neq j, \\ \alpha_{hh}(t) &= - \sum_{h \neq j} \alpha_{hj}(t), & h = 1, \dots, k, \end{aligned} \tag{2.2}$$

and let  $\mathbf{Q}(t)$  be the  $k \times k$  transition intensities matrix with entries  $\alpha_{hj}(t)$ .

### 2.2. Homogeneous Markov model

This section concerns the time-homogeneous models in which the transition intensities are independent of time  $t$ , *i.e.*  $\alpha_{hj}(t) = \alpha_{hj}$ . In this case, the transition probabilities can be rewritten using the Chapman-Kolmogorov equation:

$$\mathbf{P}(s, s + t) = \mathbf{P}(0, t) = \exp(\mathbf{Q} \times t),$$

where  $\mathbf{Q} = (\alpha_{hj})$ . A simple procedure for computing the transition probabilities matrix  $\mathbf{P}(0, t) = \exp(\mathbf{Q}t)$  in terms of eigenvalues and eigenvectors of  $\mathbf{Q}$  was suggested in [9]. The model above can be extended in a straight forward way to allow for regression modelling of  $\mathbf{Q}$ . Assuming a proportional hazards regression model, the transition intensities can be expressed as:

$$\alpha_{hj}(\mathbf{z}) = \alpha_{hj0} \exp(\beta'_{hj} \mathbf{z}) \quad h \neq j,$$

where  $\mathbf{z}$  is a  $s$ -dimensional vector of covariates,  $\beta_{hj}$  is a vector of  $s$  regression parameters relating to the transition from state  $h$  to state  $j$  and  $\alpha_{hj0}$  represents the baseline intensity parameter associated to transition from state  $h$  to state  $j$ .

An estimation of parameters  $\alpha_{hj0}$  and  $\beta_{hj}$  can be obtained using maximum likelihood estimation. Contribution of a given individual to the likelihood function is simply the product of the probabilities associated to each

observed transition. The full likelihood function is the product of all individual contributions. Asymptotic estimates of the standard errors of the estimates can be obtained by inverting the empirical information matrix. Likelihood ratio test or Wald test can be used to evaluate various null hypothesis. For instance, a useful test is  $H_0 : \beta_{hj,k} = 0$  since this hypothesis represents the absence of relationship between the  $k^{th}$  covariate and a transition from state  $h$  to state  $j$ . Note that, the model can handle time-dependent covariates by assuming that the covariate remains constant between two consecutive times.

### 2.3. Piecewise homogeneous model

A model with piecewise constant intensities can easily be defined using an homogeneous Markov model with time-dependent covariates. Let us divide the time axis into intervals  $[\tau_{l-1}, \tau_l[$ , where  $l = 1, \dots, r + 1$  and  $\tau_{r+1} = +\infty$ , and assume constant intensity in each interval. Let us consider a vector  $\tilde{\mathbf{z}}(t) = (\tilde{z}_0(t), \tilde{z}_1(t), \dots, \tilde{z}_r(t))'$  of artificial time-dependent covariates defined as:

$$\tilde{z}_0(t) = 0 \quad \forall t$$

$$\tilde{z}_l(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } \tau_0 \leq t < \tau_l \\ 1 & \text{if } t \geq \tau_l \end{cases} \quad \text{for } l = 1, 2, \dots, r.$$

where time is measured from the beginning of the process under study. The transition intensities of the model are as follows:

$$\alpha_{hj}(t | \tilde{\mathbf{z}}(t)) = \alpha_{hj0} \exp\{\tilde{\beta}_{hj} \tilde{\mathbf{z}}(t)\} \quad h \neq j,$$

where  $\tilde{\beta}_{hj}$  are regression coefficients and  $\alpha_{hj0}$  represents the baseline transition intensitie in the interval  $[\tau_0, \tau_1[$ . This model leads to a non homogeneous Markov model in which the transition intensities are step-functions defined on given intervals  $[\tau_{l-1}, \tau_l[$ ,  $l = 1, \dots, r + 1$ .

Transition intensities are constant in each time interval but are different for one interval to another. Transition probabilities can be rewritten using the Chapman-Kolmogorov equation in order to obtain the likelihood func-

tion [5]. Estimations of parameters are obtained by maximizing the likelihood function. Note that the comparison between an homogeneous model and a piecewise model using likelihood ratio test can be performed to evaluate the homogeneity assumption.

### 2.4. Non homogeneous Markov model

This section focuses on non homogeneous model in which transition intensities depend on time. The non parametric approach introduced in [6] is considered to estimate transition probabilities. Note that this method based on multivariate counting process is adapted to deal with censored version of Markov process [10]. Let  $(X(t), t \in \tau = [0, +\infty[)$  a Markov process with a finite state space  $E = \{1, \dots, q\}$ . The estimation method is based on the fact that a counting process can be associated to the Markov process  $X(\cdot)$ . Indeed, equivalent informations are given by the counting process  $N_{hj}(t)$  which counts the number of observed direct transitions from state  $h$  to state  $j$  in the time interval  $[0, t]$ ,  $h, j = 1, \dots, q, h \neq j$  and  $Y_h(t)$  which count the number of sample paths observed to be in  $h$  just prior to time  $t$ . Under independent censoring, the Doob-Meyer decomposition can be applied to the counting process  $N_{hj}$  [10] in order to derive a non parametric estimator. Let us define the cumulative intensities functions

$$A_{hj}(t) = \int_0^t \alpha_{hj}(s) ds, \quad \forall h \neq j,$$

$$A_{hh}(t) = -\sum_{h \neq j} A_{hj}(t),$$

and assume that  $A_{hj}(t)$  is finite for  $t \in \tau$ , for all  $h, j$ . The transition probabilities matrix denoting by  $\mathbf{I}$  the  $(k \times k)$  identity matrix, the transition probabilities matrix  $\mathbf{P} = \{p_{hj}\}$  can be defined using the cumulative intensities  $\mathbf{A} = \{A_{hj}\}$ :

$$\mathbf{P}(s, t) = \prod_{]s,t]} (\mathbf{I} + d\mathbf{A}(u)). \tag{2.3}$$

where  $\prod$  represents the product integral which is continuous version of the ordinary product. If we consider  $J_h(t) = \mathbf{1}_{\{Y_h(t) > 0\}}$ , then a non

parametric estimator for  $A_{hj}(t)$ ,  $h \neq j$ , may be obtained using the Nelson-Aalen estimator defined by:

$$\hat{A}_{hj}(t) = \int_0^t \frac{J_h(s)}{Y_h(s)} dN_{hj}(s).$$

Using the relation (2.3), [6] introduces a non parametric estimator for the transition probabilities matrix:

$$\hat{P}(s, t) = \prod_{|s,t|} (\mathbf{I} + d\hat{A}(u)). \tag{2.4}$$

### 3. HOMOGENEOUS SEMI-MARKOV MODEL

#### 3.1. Homogeneous semi-Markov process

Let us consider a Markov renewal process  $(J_n, T_n)_{n \in \mathbb{N}}$  where  $0 = T_0 < T_1 < \dots < T_n < \infty$  are the successive times of entry to states  $J_0, J_1, \dots, J_n$  where  $J_n \neq J_{n+1}$  for all  $n \in \mathbb{N}$ . The sequence  $(J_n)_{n \in \mathbb{N}}$  is an embedded homogeneous Markov chain taking values in a discrete finite state space  $E$  with transition probabilities  $p_{hj} = P(J_{n+1} = j | J_n = h), n \in \mathbb{N}$ . Let  $S_n = T_n - T_{n-1}$  be the inter-arrival time for all  $n \in \mathbb{N}, d \in \mathbb{R}_+$  and  $(h, j) \in E \times E$ , the Markov renewal kernel  $Q_{hj}(d)$  satisfies:

$$Q_{hj}(d) = P(J_{n+1} = j, S_{n+1} \leq d | J_0, \dots, J_n = h, S_1, \dots, S_n) = P(J_{n+1} = j, S_{n+1} \leq d | J_n = h). \tag{3.1}$$

Let  $N(t) = \sup\{n \in \mathbb{N} : T_n \leq t, t \in \mathbb{R}_+\}$  the counting process which counts the total number of observed transitions during the time interval  $[0, t]$ . The process  $J_{N(t)}$ , which represents the state of the process at time  $t$ , defines a homogeneous semi-Markov process.

The probability distribution function of sojourn times is related to the semi-Markov kernel through the transition probabilities of the embedded Markov chain,

$$F_{hj}(d) = P(S_{n+1} \leq d | J_n = h, J_{n+1} = j) = \frac{Q_{hj}(d)}{p_{hj}}. \tag{3.2}$$

Let us assume that the survival function  $G_{hj}(\cdot)$ , the density function  $f_{hj}(\cdot)$  and the hazard rate  $\alpha_{hj}(\cdot)$  associated to this distribution exist. The survival function of sojourn time in state  $h$  is defined by  $G_h(d) = 1 - P(S_{n+1} \leq d | J_n = h) = \sum_{j \in E} p_{hj}(1 - F_{hj}(d))$ . The hazard rate of the semi-Markov process corresponds to the probability of transition towards state  $j$  between time  $d$  and  $d + \Delta d$ , given that the process is in state  $h$  for a duration  $d$ :

$$\lambda_{hj}(d) = \lim_{\Delta d \rightarrow 0} \frac{P(J_{n+1} = j, d < S_{n+1} \leq d + \Delta d | J_n = h, S_{n+1} > d)}{\Delta d}. \tag{3.3}$$

The hazard of the semi-Markov process is related to the hazard rate of the sojourn time, the survival functions of the sojourn times and the transition probabilities of the Markov chain by the following relation:

$$\begin{aligned} \lambda_{hj}(d) &= \frac{p_{hj} S_{hj}(d) \alpha_{hj}(d)}{G_h(d)}, \quad h \neq j, \\ \lambda_{hh}(d) &= - \sum_{j \neq h} \lambda_{hj}(d). \end{aligned} \tag{3.4}$$

#### 3.2. Sojourn times distribution

Let us assume that distributions of sojourn times belong to a parametric family. The simplest model is obtained using the exponential distribution  $\varepsilon(\sigma_{hj})$ , for which the hazard rate is constant over time (corresponding to the Markov case):

$$\alpha_{hj}(d) = \frac{1}{\sigma_{hj}}, \forall d \geq 0. \tag{3.5}$$

The Weibull distribution [11], which generalizes the exponential one, is often used in practical applications. Indeed, the Weibull distribution with two parameters  $W(\sigma_{hj}, \nu_{hj})$  is well adapted to deal with various shapes of monotone hazards:

$$\alpha_{hj}(d) = \frac{\nu_{hj}}{\sigma_{hj}} \left( \frac{d}{\sigma_{hj}} \right)^{\nu_{hj}-1}, \tag{3.6}$$

where  $\sigma_{hj} > 0$  is a scale parameter and  $\nu_{hj} > 0$  is a shape parameter. The exponentiated Weibull distribution  $\varepsilon W(\sigma_{hj}, \nu_{hj}, \theta_{hj})$  [12] with an additional shape parameter  $\theta_{hj} > 0$  is very useful to fit  $\cup$  and  $\cap$  shapes of hazard rates:

$$\alpha_{hj}(d) = \frac{\theta_{hj} \frac{\nu_{hj}}{\sigma_{hj}} \left( \frac{d}{\sigma_{hj}} \right)^{\nu_{hj}-1} \exp \left( - \left( \frac{d}{\sigma_{hj}} \right)^{\nu_{hj}} \right) \left[ 1 - \exp \left( - \left( \frac{d}{\sigma_{hj}} \right)^{\nu_{hj}} \right) \right]^{\theta_{hj}}}{\left( 1 - \left[ 1 - \exp \left( - \left( \frac{d}{\sigma_{hj}} \right)^{\nu_{hj}} \right) \right] \right)} \tag{3.7}$$

These three distributions which allow to fit various shapes of the hazard ratio are nested : a  $\varepsilon W(\sigma_{hj}, 1, 1)$  is equivalent to a  $W(\sigma_{hj}, 1)$  which is equivalent to a  $\varepsilon(\sigma_{hj})$ . The Wald test can be used to test each parameter and evaluate the relevance of a given distribution. Others choices of distributions are possible.

### 3.3. Parametric maximum likelihood estimation

In a parametric framework, distributions of sojourn times are supposed to belong to a class of parametric functions. For each transition, the distribution (which depends on a finite number of parameters) can be specified using either the hazard rate  $\alpha_{hj}(\cdot)$ , the density  $f_{hj}(\cdot)$  or the cumulative distribution function  $F_{hj}(\cdot)$ .

The likelihood function associated to a single semi-Markov process can be written as:

$$L = \left[ \prod_{n=1}^N p_{J_{n-1}J_n} f_{J_{n-1}J_n}(S_n) \right] \times [G_{J_N}(U)]^\delta, \tag{3.8}$$

where  $N$  is the total number of observed transitions between two different states,  $U$  denotes the duration between the time of the last observation and  $T_N$  time of the end of the study. The indicator  $\delta$  is equal to 1 if the last sojourn time  $U$  is right-censored by the end of the study. Indeed, the last duration and the last arrival state are unknown unless the process enters an absorbing state ( $\delta = 0$ ). When an observation

is right-censored ( $\delta = 1$ ), the survival function of the sojourn times is taken into account. The first part of Equation 3.8 corresponds to the contribution of the observed transitions. Consider that each individual is associated to a semi-Markov process, equation 3.8 can be used to compute each individual contribution to the likelihood  $L_i$ . The full likelihood  $L$  is the product of all individual likelihood contributions  $L_i$ .

### 3.4. Cox proportional model

The influence of covariates on the sojourn times distributions can be studied using a Cox proportional regression model [13]. Let  $Z_{hj}$  be a vector of explanatory variables and  $\beta_{hj}$  a vector of regression parameters associated to the transition from state  $h$  to state  $j$ . The hazard rate is defined by:

$$\alpha_{hj}(d | Z_{hj}) = \alpha_{hj0}(d) \exp(\beta'_{hj} Z_{hj}), \quad d \geq 0, h, j \in E, h \neq j, \tag{3.9}$$

where  $\alpha_0(d)$  denotes the baseline hazard defined in section 3.2.

In this model, the regression coefficients can be interpreted in terms of relative risk. As in the Cox model, time-dependent covariates can be considered assuming that the value of the covariate is constant between two consecutive events. Let us mention that the previous notation allows to consider different sets of covariates for each transition. It is then possible to consider sparse models with only significant regression parameters.

## 4. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS

Markov models are well suited for modelling chronic disease and can be used for economic evaluation of health care. Medical cost data are routinely collected and are of great interest to evaluate the cost of health care inter-

ventions. Many regression models have been proposed for cost analysis but they often do not deal with censored data which are frequent in longitudinal studies. Regarding censored data, approaches based on random effect [14] or on inverse probability weighting [15] have been introduced for survival analysis.

Decision trees are often used to consider different kinds of event and to take the whole clinical evolution of the disease into account [16]. This method is based on a description of all possible trajectories using a discrete time Markov process. This is very useful but it is not adapted to study the effect of time. Unlike most of decision trees, Markov models enable us to incorporate passage of time by using continuous-time processes. [17] used a Markov model for modelling the clinical evolution whereas [18] considered a semi-Markov model. Regression models are then adjusted to estimate cumulative costs in each health state. Time spent in health state is often divided in several intervals and a cost regression model is adjusted on each interval. Cumulative cost functions can then easily be estimated for each health state according to patient's covariates.

Markov and semi-Markov models are adapted to study the patient's clinical evolution. Estimated cumulative costs can then depend on time spent in health states and on patient profiles. Note that Markov and semi-Markov models enable us to estimate the expectations of the sojourn time in a state. As for survival analysis, these quantities can be used to evaluate a mean survival difference. Semi-Markov model seems more adapted since the sojourn time distribution is a parameter whereas it is an exponential one in Markov model. Indeed, the time spent in each state is an important factor in the setting of cost studies.

The cost-effectiveness analysis can be performed using for instance the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) index or the incremental net benefit (INB). The ICER index is the ratio of difference in costs to the difference

in effects between the two interventions. However, the ratio estimation leads to difficulties when the difference between the effects of the two groups is closed to 0. The INB is a convenient alternative since it is constructed as a difference between the mean difference of cost and a weighted mean difference of effectiveness. Indeed, the mean difference of effectiveness should be multiplied by the decision-makers' willingness to pay for a gain of one unit in health outcome. The sign and the value of INB inform on the cost-effectiveness of interventions.

## 5. APPLICATION TO ASTHMA CONTROL DATA

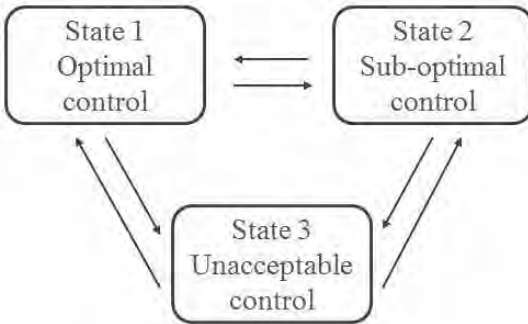
Asthma control data come from a follow-up study of severe asthmatic patients conducted in France between 1997 and 2001. Adult asthmatics were prospectively enrolled over a 4-year period by a number of French chest physicians. The data reflect the real follow-up of patients consulting at varied times according to their perceived needs. At each visit, several covariates were recorded and asthma was evaluated using the concept of control states [19]. The evolution of asthma control can be represented using three transient states (Figure 2) : the optimal control (State 1), the sub-optimal control (State 2) and the unacceptable control (State 3).

The data consist in 371 patients with at least two visits, 557 transitions between states are observed and no deaths are reported. At each visit, control states and many covariates are measured. In this application only Body Mass Index ( $BMI \geq 25$  or  $BMI < 25$ ) is involved.

Firstly, an homogeneous Markov model with covariates can be considered to model asthma evolution. One can use for instance the R package *msm* [20] to easily fit homogeneous Markov in continuous-time and discrete-time. Table 1 provides estimations of regression coefficients, their standard deviations and *p*-val-



**Figure 2:** Three states model used for asthma control evolution.



ues, using the likelihood ratio test for “ $H_0 : \beta_{ij} = 0$ ”. For instance  $\beta_{31} = -1.17 (p < 0.01)$  means that a transition from state 3 (unacceptable control) to state 1 (optimal control) is highly reduced (multiplied by  $\exp(-1.17)$  for patients with  $BMI \geq 25$ . The transition probabilities at time  $t$  are also easily interpretable, for instance, Figure 3 represents transition probabilities from state 3 to state 1 for both patients with  $BMI < 25$  and patients with  $BMI \geq 25$ .

A non homogeneous Markov model with piecewise constant intensities was then used to evaluate time homogeneity assumption. The R package [20] can be used to consider a model where intensities are supposed to be constant over the time interval  $0 \leq t < 240$  and constant over  $t \geq 240$ . One can compare this piecewise model with the time homogeneous model using the likelihood ratio statistics. In our case, all

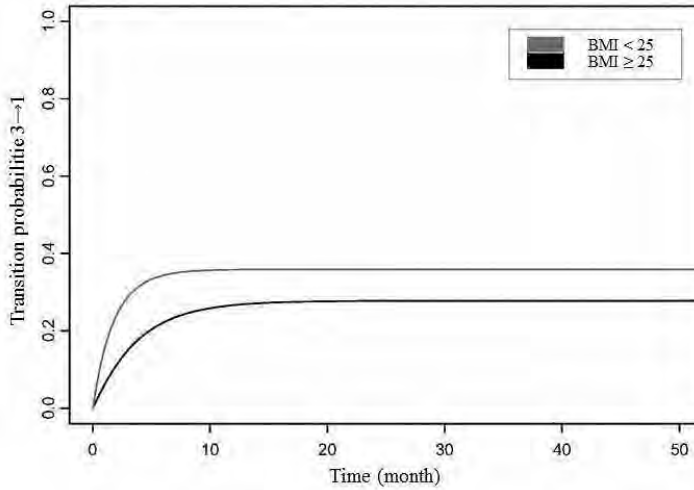
coefficients are significantly different from zero which means that there is a relation between all transitions and time elapsed from the beginning of the process.

A fully non homogeneous Markov model based on Aalen-Johansen estimate (2.4) was then considered. Note that the R packages `mstate` [21] and `etm` [22] can be used to perform non or semi parametric estimation in non homogeneous Markov models. Estimation of regression coefficients given in Table 1 indicates that intensity  $3 \rightarrow 1$  is lower for patients with  $BMI \geq 25$ . Transition probabilities from state 3 (unacceptable) to state 1 (optimal) for both patients with  $BMI < 25$  (thin line) and patients with  $BMI \geq 25$  (thick line) are given in Figure 4. These curves indicate that a patient with  $BMI \geq 25$  is less likely to reach the optimal control state.

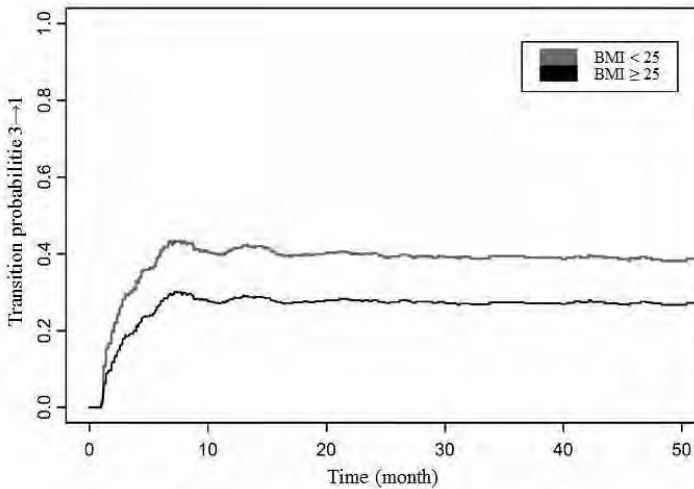
Since time spent in a control state can be an important factor to explain asthma control evolution, a semi-Markov model was adjusted using the R package `SemiMarkov` [23]. A proportional model is used to evaluate the effect of BMI. The waiting times distributions are supposed to be Weibull distributed for all transitions. The regression coefficients associated with BMI are given in Table 1 together with their standard deviations and p-value of the Wald test statistic for testing  $H_0 : \beta_{hj} = 0$  (BMI is not a risk factor). The coefficient associated with transition from state 3 to state 1 is significantly different from 0 ( $\beta = -0.611, p =$

**Table 1:** Estimations of regression coefficients, standard deviations and p-values in an homogeneous Markov model, a non homogeneous Markov model.

Transition	Homogeneous Markov			Non homogeneous Markov			Semi-Markov		
	$\hat{\beta}$	SD	p-value	$\hat{\beta}$	SD	p-value	$\hat{\beta}$	SD	p-value
1 → 2	0.41	0.38	0.02	-0.25	0.24	0.28	-0.28	0.22	0.21
1 → 3	-0.12	0.27	0.71	0.66	0.30	0.03	-0.88	0.35	0.01
2 → 1	0.542	0.36	<0.01	-0.03	0.20	0.88	0.03	0.19	0.86
2 → 3	0.04	0.38	0.87	0.20	0.25	0.42	0.11	0.27	0.68
3 → 1	-1.17	0.37	<0.01	-0.59	0.22	<0.01	-0.61	0.20	<0.01
3 → 2	-0.56	0.29	<0.01	-0.23	0.19	0.21	-0.24	0.21	0.25



**Figure 3:** Estimation of transition probability 3→1 in an homogeneous model for patients with BMI < 25 (black line) and BMI ≥ 25 (gray line).

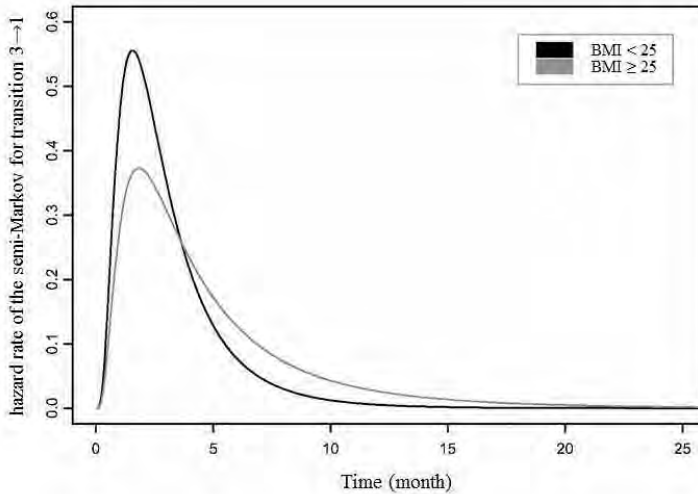


**Figure 4:** Estimation of transition probability 3→1 in a non homogeneous model for patients with BMI < 25 (black line) and BMI ≥ 25 (gray line).

0.002). It means that a BMI ≥ 25 decreases the risk of leaving the unacceptable state to enter in the optimal control state. The effect of BMI on the hazards of waiting times and on the hazards of the semi-Markov process can also be evaluated using the hazard plot (Figure 5). Patients with BMI < 25 have a greater intensity of leaving the unacceptable state.

Finally, multivariate models should be considered to take into account confounding factors. In particular, asthma severity and history

of corticosteroids treatment could lead to confusion bias. This multivariate analysis was already performed in [19] and indicates that BMI still has a negative effect after adjusting on several risk factors. Note that the number of parameters is quickly too important comparing to the size of data set and leads to optimization difficulties. Note that cost medical data were not available for the asthma control data. The cost-effectiveness could be performed using, for instance, the cost regression model proposed in [18].



**Figure 5:** Hazard rate of the semi-Markov process for transition 3→1 for patients with BMI < 25 (black line) and BMI ≥ 25 (gray line).

## REFERENCES

- [1] Kay R. A Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies. *Biometrics* 1986;42(4):855-865.
- [2] Gentleman RC, Lawless JF, Lindsey JC, Yan P. Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease. *Stat Med* 1994;13(8):805-821.
- [3] Longini IMJ, Clark WS, Byers RH, Ward JW, Darrow WW, Lemp GF, *et al.* Statistical analysis of the stages of HIV infection using a Markov model. *Stat Med* 1989;8(7):831-843.
- [4] Marshall G, Jones RH. Multi-state models and diabetic retinopathy. *Stat Med* 1995 Sep;14(18):1975-1983.
- [5] Alioum A, Commenges D. MKVPCI : a computer program for Markov models with piecewise constant intensities and covariates. *Comput Meth Prog Bio* 2001;64(2):109-119.
- [6] Aalen OO, Johansen S. An empirical transition matrix for non-homogeneous Markov chains based on censored observations. *Scand J Stat* 1978;5:141-150.
- [7] Gill RD. Nonparametric estimation based on censored observations of a Markov renewal process. *Z Wahrscheinlichkeit* 1980;53:97-116.
- [8] Perez-Ocon R, Ruiz-Castro JE. 14. In : *Semi-Markov Models and Applications* Kluwer Academic Publishers ; 1999. p. 229-238.
- [9] Cox DR, Miller HD. *The theory of stochastic processes*. London : Chapman & Hall ; 1965.
- [10] Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer-Verlag ; 1993.
- [11] Weibull W. A statistical Distribution Function of Wide Applicability. *J Appl Mech* 1951;18: 293-297.
- [12] Mudholkar GS, Srivastava DK. Exponentiated Weibull Family for Analyzing Bathtub Failure-Rate Data. *IEEE Trans Reliab* 1993 ;42 :299-302.
- [13] Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220.
- [14] Liu L, Wolfe RA, Kalbfleisch JD. A shared random effects model for censored medical costs and mortality. *Stat Med* 2007;26:139-155.
- [15] Willan AR, Lin DY, Manca A. Regression methods for cost-effectiveness analysis with censored data. *Stat Med* 2005;24:131-145.
- [16] Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making : a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-338.

- [17] Gardiner JC, Luo Z, Bradley CJ, Sirbu CM, Given CW. A dynamic model for estimating changes in health status and costs. *Stat Med* 2006;25:3648-67.
- [18] Castelli C, Combescure C, Foucher Y, Daurès JP. Cost-effectiveness analysis in colorectal cancer using a semi-Markov model. *Stat Med* 2007; 26:5557-71.
- [19] Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daurès JP, Godard P. Are overweighted asthmatics are more difficult to control ? *Allergy* 2006;61(1):79-84.
- [20] Jackson CH. Multi-State Models for Panel Data : The msm Package for R. *J Stat Softw* 2011;38:1-28.
- [21] de Wreede LC, Fiocco M, Putter H. mstate : An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models. *J Stat Softw* 2011;38 (7):1-30.
- [22] Allignol A, Schumacher M, Beyersmann J. Empirical Transition Matrix of Multi-State Models : The etm Package. *J Stat Softw* 2011;38:1-15.
- [23] Król A, Saint-Pierre P. SemiMarkov : An R Package for Parametric Estimation in Multi-State Semi-Markov Models. *J Stat Softw* 2015; 66(1):1-16.

# Mixed Treatment Comparison and Bayesian Integrated Economic Evaluation of Cost-Effectiveness and Budget Impact of TNF-alpha inhibitors for Rheumatoid Arthritis after Failure of Conventional DMARD Therapy

*Méta analyse en réseau et évaluation de l'efficacité  
des traitements de la polyarthrite rhumatoïde par anti  
TNF-alpha utilisant un modèle bayésien intégré*

R. LAUNOIS\*<sup>1</sup>, J.-G. LE MOINE\*<sup>2</sup> and TMT HUYNH\*

\* French Network for Evaluation in Health Economics

<sup>1</sup> Email: launois.reesfrance@wanadoo.fr

<sup>2</sup> Email: jglemoine.reesfrance@orange.fr

## ABSTRACT

**Background:** Eighteen percent of patients with rheumatoid arthritis (RA) do not respond adequately to conventional treatment with Methotrexate, upon which biological agents known as TNF- $\alpha$  inhibitors may be used.

**Objectives:** Our objective was three-fold: first, to assess the efficacy and safety of second line biotherapies on a patient population presenting moderate to severe RA and who were unsuccessfully treated with conventional DMARDs, second, to evaluate the cost-effectiveness of different RA therapeutic strategies, and third, to estimate the budget impact of RA management in France.

**Method:** We conducted a systematic review of randomized control trials, conducted between 1999 and 2010, targeting RA patients undergoing treatment with a biological agent, as well as a quantitative synthesis using a mixed treatment comparison approach. A Markov model was built to reproduce RA patients' care trajectories within the French healthcare system. Data on resource consumption were collected from an observational study and used to as model parameters in order to assess the cost-effectiveness and budget impact of biotherapies available in France.

**Results:** Our analysis revealed significant differences between biotherapies and DMARDs, in terms of ACR50 response. When considering a willingness-to-pay (WTP) of €1,715, adalimumab was the most efficient treatment within, and etanercept the most effective beyond this threshold. The Budget Impact Analysis (BIA) showed that a decision to replace etanercept with more expensive and less effective therapies could result in a €28 million loss over 5 years.

**Conclusion:** As cost-effective second-line treatments in RA management, adalimumab and etanercept should constitute the preferred therapeutic options in France.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, TNF-alpha inhibitors, Cost-effectiveness, Budget impact, Markov model, Mixed treatment comparison.

## RÉSUMÉ

**Contexte :** 80% des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ne répondent pas aux traitements à base de méthotrexate et font l'objet d'une prise en charge par anti TNF- $\alpha$ .

**Objectifs :** Cette étude se propose d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des biothérapies utilisées en seconde ligne de traitement sur les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou sévère dont la réponse aux traitements conventionnels est inadéquate, d'estimer leur efficacité respective et d'estimer l'impact budgétaire des traitements mis en œuvre.

**Méthode :** Une revue systématique de la littérature disponible entre 1999 et 2013 a été faite en respectant les recommandations Prisma. La synthèse quantitative des résultats publiés dans les essais randomisés retenus a fait l'objet d'une méta-analyse en réseau. Un modèle de Markov a été développé pour retracer l'évolution de la pathologie sous traitement et le parcours de soins des malades. Les consommations de biens et services médicaux ont été extraites d'une étude observationnelle dont les résultats ont alimenté l'analyse coût efficacité et le modèle d'impact budgétaire.

**Résultat :** La méta-analyse montre des différences significatives sur le critère ACR 20 des biothérapies par rapport au méthotrexate mais aucune différence significative entre les biothérapies sur la base de ce même critère. L'analyse coût efficacité révèle que l'adalimumab se situe sur la frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables en deçà du seuil de 1,715 € et qu'au-delà, c'est l'etanercept qui est le meilleur traitement. Le modèle d'impact budgétaire montre que le remplacement de l'etanercept par des molécules plus onéreuse et moins efficace coûterait à la collectivité 28 millions d'euros en cinq ans.

**Mots-clés :** Polyarthrite rhumatoïde, anti-TNF- $\alpha$ , méta-analyse en réseau, bénéfice monétaire net, analyse d'impact budgétaire.

## INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with an estimated 0.31% prevalence in France [1]. Women constitute the majority of the patient population, giving a 5.7-fold increase in prevalence relative to men [1]. Between 120,000 and 220,000 individuals suffer from the disease, making it the most common inflammatory arthritis in the country. The annual incidence is estimated at 90 per million with an overrepresented population of sufferers aged 25 to 55 years old [2]. As such, the importance of this disease prescribes a regularly optimized therapy.

To this day, a number of treatments have been developed to manage this condition. The conventional first-line therapy proposed is a disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD), which can result in either halting or slowing down disease progression. DMARD treatment consists of administering sulfasalazine or methotrexate (MTX). Both these treatments have similar efficacy [3], though MTX remains the preferred choice for most physicians [4].

Following DMARD therapeutic failure, the favored treatment is either tocilizumab (TCZ), an anti-IL-6 or any one of the following five TNF- $\alpha$  inhibitors: infliximab (INF), golimumab (GOL), etanercept (ETA), certolizumab pegol (CZP), and adalimumab (ADA) or This group of treatments is sometimes referred to as biotherapies. In case of inadequate response to biotherapies, the therapeutic arsenal for RA includes molecules like rituximab (RTX) and abatacept (ABA).

These biotherapies have all been approved by the French health authorities as second line treatments. Yet, evidence on the relative efficiencies of biotherapies remains scarce in the current body of knowledge. Such information on efficiency is crucial when deciding an RA patient's course of treatment. An insightful comparison of treatments should encompass not only an assessment of efficacy, safety, and

discontinuation rates, but also a complete medico-economic analysis including a budgetary impact (BIA) and cost-effectiveness (CEA) analysis. In this paper, we present the results of a sim (CE) and budget impact (BI) in order to support and nuance the future therapeutic choices facing clinicians specialized in RA.

## MATERIALS & METHODS

### Systematic review

A systematic review of the literature was conducted in accordance with PRISMA recommendations [5-7]. We sought to identify randomized clinical trials (RCT) conducted between 1999 and 2010 targeting RA patients who were treated with ADA, CZP, ETA, GOL, INF, or TCZ. The search equations were constructed from PICOS criteria [5, 8, 9]. The PICOS acronym refers to the following five search components: characteristics of the target population(P), nature of the intervention(I); chosen comparators(C), outcomes(O) and study designs(S). These were strategically considered in order to provide a robust level of evidence. We searched the bibliographic databases MEDLINE and EMBASE in October 2010 and updated in June 2011, using descriptors from Emtree, Cismef and MeSH. In addition, the publications referenced in the selected articles were considered in the selection process. Selection criteria were: (i)the target population was aged 18 years or older diagnosed with RA and non-responsive to conventional DMARD therapy; (ii)the second-line treatment was either ADA, CZP, ETA, GOL, INF, or TCZ; (iii)the comparators used included either conventional DMARD or a biotherapy; (iv)the outcome was estimated to be ACR50 response<sup>1</sup> at 24 $\pm$ 10 weeks, early discontinuations at 12 $\pm$ 10weeks, and infections at 24 $\pm$ 10 weeks; and (v)the study was designed as a randomized controlled trial (RCT). Duplicate refer-

ences were eliminated and the first selection round began on the basis of abstract and title screening. The remaining articles were read by two independent reviewers. Clinical data were extracted using a standardized form implemented in Excel®. Prior to quantitative synthesis, Higgins I<sup>2</sup> and Cochrane’s heterogeneity tests were performed on the final selection of articles.

**Mixed treatment comparison**

Most available data are contained in pairwise treatments comparisons. However, even when several comparisons (A vs. B, A vs. C, C vs. D, etc.) are performed for a single indication, it is rather rare to obtain data for each comparison. Mixed treatment comparison (MTC) is a Bayesian method that combines both direct and indirect evidence [10] and estimates the effectiveness of a particular treatment relative to another, regardless of whether direct comparisons were actually performed or not. The MTC model used for this approach is as follows:

where  $p_{jk}$  is the response rate of treatment  $k$  in trial  $j$ ,  $\mu_{jb}$  is the effectiveness outcome presented as log-odds of treatment  $b$  in trial  $j$ , and  $\delta_{jbk}$  is the additional effectiveness of treatment

$$\text{logit}(p_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb}, & \text{if } k = b; b = A, B, C, \dots \\ \mu_{jb} + \delta_{jbk}, & \text{if } k \neq b; b = A, B, C, \dots \end{cases}$$

$k$  relative to treatment  $b$  in trial  $j$  corresponding to the log-odds ratio between  $b$  and  $k$ . We then consider that

where  $d_{bk}$  is the pooled log odds ratio of  $k$  relative to  $b$ .

$$\delta_{jbk} \sim N(d_{bk}, \sigma_{bk}^2)$$

The absolute rate of response of treatment  $k$  ( $T_k$ ) is hence calculated from its log-odds ratio when compared to standard treatment  $b$ , and obtained as a result of the MTC. Thus, it is calculated as:

$$\begin{aligned} \text{Log} \left( \frac{T_k}{1 - T_k} \right) &= \mu_b + \delta_{bk} \leftrightarrow \left( \frac{T_k}{1 - T_k} \right) = \\ \exp[\mu_b + \delta_{bk}] &\leftrightarrow T_k = \frac{\exp[\mu_b + \delta_{bk}]}{1 + \exp[\mu_b + \delta_{bk}]} \end{aligned}$$

**Markov model**

A Markov model was developed to reproduce an RA patient’s trajectory within the healthcare system, an approach that allows us to simulate the cyclical aspect of RA management. The model comprises 22 mutually exclusive health states: 20 are related with the biotherapies of interest, one is the absorbing state and corresponds to third line therapies, and the last one is used to allow for incident patients to enter the model.

After failure of conventional DMARDs, the patient enters the second line of treatment and receives one of the five available biotherapies<sup>2</sup>. The patient can then, drop out of the treatment, develop an infection or be non-responsive to the therapy. Otherwise, the patient is considered responsive, with regards to the ACR50 criteria, and proceeds with treatment. After failure of two successive biotherapies, patients are treated with either RTX or ABA, which corresponds to the third line of treatment. A simplified version of the model is presented in Figure 1.

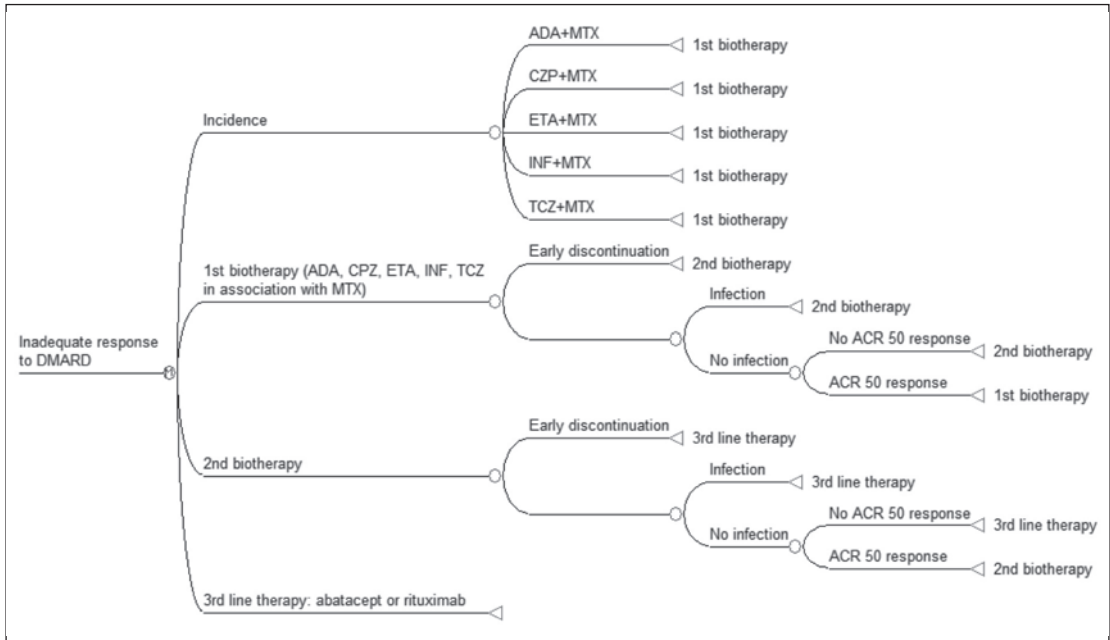
We considered a five-year horizon, divided in six-month cycles. At the end of each cycle, new incident cases were injected into the

<sup>1</sup> ACR 50 response is defined as a 50 percent improvement in tender or swollen joint counts as well as 50 percent improvement in three of the following five criteria: acute phase reactant, patient assessment, physician assessment, pain scale, disability/functional questionnaire.

<sup>2</sup> At the time of the study, Golimumab was not available on the French market for rheumatoid arthritis. Thus, it was not considered any further in the economic evaluation.



**Figure 1:** Simplified structure of the Markov model used in the economic evaluation.



model. Thus, the model enables us to follow cohorts across time while taking different treatment conditions (i.e. first, second and third treatment lines) into account [11].

**Population data**

The study focused on patients aged 18 years or older who present with active RA and are non-responsive to conventional DMARDs. We used appraisals from the Transparency Commission to estimate the size of our target population. According to Guillemin and Sarau [1] 0.31% of France’s residents aged 18 and older are affected by RA. This translates to 151,000 RA patients in the year 2009, based on the census data obtained by INSEE.

According to the French National Health Insurance Fund (CNAM), 150,032 individuals had severe progressive long-term RA in 2007. An increase of 6.2% was observed between 2005 and 2006, followed by 6.8% between 2006 and 2007. Assuming a 6% yearly increase, we hypothesized that there would be

168,576 RA patients in 2009. Considering that CNAM covers 88% of the French population, the total number of patients with severe RA in France is estimated at 191,000. Of these patients, 45% to 60% are treated with MTX, 18% of which do not respond to the treatment and require a second line therapeutic alternative [12]. Consequently, the estimated number of prevalent patients eligible for second line treatment is situated between 16,000 and 20,000. We used the latter estimate in our model. Moreover, we used the incidence findings published by Guillemin et al, which estimates the number of new cases per year as 90 per million inhabitants [2].

**Resource use and unit cost**

The consumption of resources related to the management of RA was categorized into five groups: drug acquisition, drug administration, follow-up visits, laboratory, and imaging. The distinction was made between hospital and ambulatory care. The data came from

an ad hoc observational study conducted in 2006, which included 277 French patients with severe RA undergoing a second line of treatment [13]. In the study, consumption associated with certolizumab and tocilizumab were not available, thus it was assumed that patients receiving certolizumab had consumption patterns identical to the average study patient. Due to identical administration patterns, user consumption of tocilizumab was assumed to be equivalent to infliximab in all respects except posology. Probability distributions (i.e. beta, normal, and gamma) were fitted to all parameters in order to take uncertainty into account.

We retained the French health insurance perspective for the economic evaluation. All resource uses were valued on the basis of the latest tariffs of the French health insurance nomenclatures (i.e. CCAM v32, NABM, v22, NGAP and Ameli.fr drug database). The cost of drug administration was estimated as a weighted average of five diagnostic-related groups (DRG) established by the CNAM and the cost of third line therapies was extracted from a 2010 French observational study [14]. Following French authorities' recommendations [15], a 4% discount rate was applied on costs and effectiveness.

### Health economic evaluations

Following the mixed treatment comparison, we conducted a full economic evaluation using a Bayesian framework. This included a CEA together with a BIA. This approach is otherwise denominated as 'integrated' [16] giving that it does not separate the evidence synthesis from the occurrence of clinical events in the study of their economic consequences. Both of the analyses relied on the Markov model described previously. Probabilistic sensitivity analyses [17] were run so as to quantify the uncertainty around the estimates.

The cost-effectiveness of the biotherapies was analyzed in terms of treatment retention

rates, also understood as adequate treatment response, and calculated using the following formula:

$$\text{retention rate} = (1 - \text{dropout rate}) \times (1 - \text{infection rate}) \times (1 - \text{ACR50 response})$$

The CEA was designed as a three-step process, including: (1) the estimation of incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) and construction of the efficiency frontier, (2) the pairwise comparison of strategies introducing the traditional four-quadrant plot and the willingness-to-pay (WTP), and (3) the use of the net health benefit (NHB) framework to build the acceptability frontier.

The first step of our CEA was to calculate ICERs, and to build the efficiency frontier. When comparing two interventions, ICER is calculated as the difference in cost ( $\Delta C$ ) divided by the difference in effectiveness ( $\Delta E$ ). ICER allows for the identification and elimination of the most costly and less effective strategies, which are also known as dominated. It also enables the construction of the efficiency frontier. A strategy is part of the frontier when its ICER is lowest compared to all other therapeutic options. Hence, the efficiency frontier exposes strategies increasing in efficiency from left to right and in cost downward, with a slope that corresponds to the ICER. Though widely used in economic evaluation, this approach is no longer sufficient as uncertainty is not taken into account [18].

A complementary approach to ICER results from plotting results in the cost-effectiveness plane, whereby differences in cost are displayed on the Y-axis and differences in effectiveness on the X-axis. The resulting graph includes four quadrants. The new strategy is preferred when it is displayed in the south-east quadrant (i.e. less costly and more effective) while the reference strategy is displayed in the north-west one (i.e. more costly and less effective). Within the remaining two quadrants, no distinction can be made between the interventions. Thus, we introduce willingness-to-pay

(WTP), which corresponds to the amount that the health care system is willing to pay in order to receive an additional health unit. As such, the probability of an intervention being cost-effective compared to a reference can be calculated in accordance with the retained WTP, and a decision made.

The net health benefit framework offers a more straightforward approach than cost-effectiveness ratios. NHB was defined by Stinnet and Mullahy [19] as the net benefit of investing resources in a strategy instead of investing the same resources in an alternative, albeit marginally cost-effective, one. It is calculated according to the following formula:  $NHB = \mu_{Ei} - \mu_{Ci} / \lambda$ , where  $\lambda$  represents the willingness-to-pay. Thus, NHB can be used to classify the considered strategies as it enables an argument in favor of the strategy with the highest NHB. Furthermore, when used in a probabilistic sensitivity analysis, it depicts the strength of the evidence favoring the cost-effectiveness of strategies. By plotting these probabilities for a range of WTP values, it is possible to construct the acceptability frontier.

Finally, a budget impact analysis was conducted with three scenarios considered. The baseline scenario considers that the market shares remain constant over the period of interest. Scenario one simulates a 10-point increase of ETA shares over a five-year period while scenario two, a 10-point drop of drug shares. The fluctuations were assumed to be linear. The changes in ETA market shares were compensated by those of existing therapies, which were proportional to their original market shares. We calculated the cumulated and annual costs, both for the entire cohort and per patient, while comparing each scenario.

### Statistical software

All statistical and economic analyses were conducted using WinBUGS® version 1.4.3 and R version 2.3.

## RESULTS

### Systematic review

Figure 2 presents the article selection process using the PRISMA flowchart. Two thousand articles were initially identified. After removing duplicates, 1,286 articles were short-listed, from which 1,185 references were eliminated following the screening of relevant titles. The abstracts of 101 articles were read and 59 publications were selected to be fully read. Eventually, 24 trials were deemed relevant to the study [20-43].

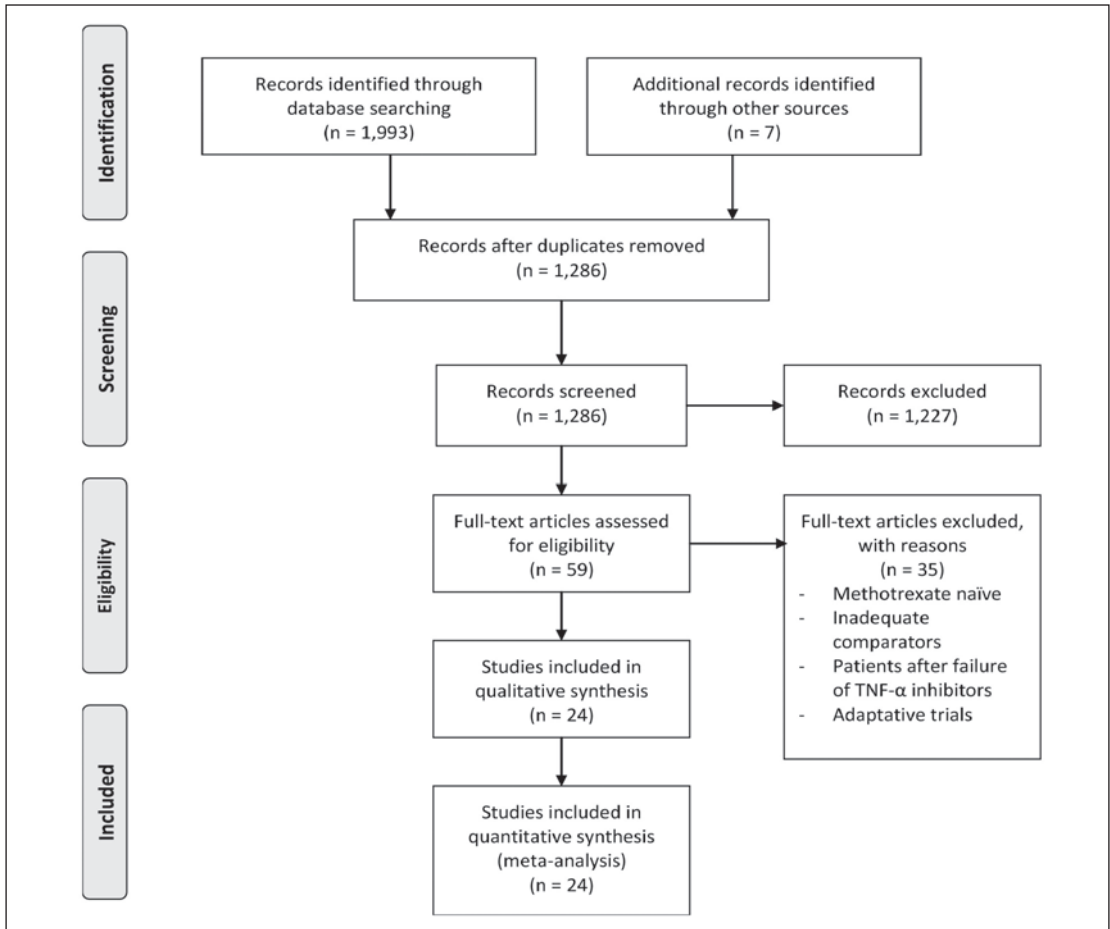
Two of them [28, 40] were excluded after running the heterogeneity tests. We selected a final list of 22 articles from which we were able to establish a network of evidence including: 11 protocols, 10 direct comparisons, and a cumulative total of 7,182 patients (Figure 3).

### Bayesian network meta-analysis

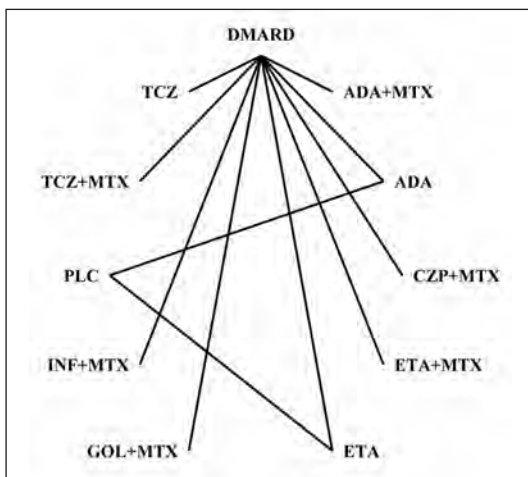
The mixed treatment comparison assessed the efficacy and safety of the six biotherapies. The observed results concerning ACR50 response, infections and early discontinuations were measured as log-odds ratios (log OR) and are presented solely for combination protocols.

Figure 4 presents the forest plot with the log OR for ACR50 response, infection, and dropout rates across different therapy courses in comparison to DMARDs. All the considered biotherapeutic alternatives have a significantly higher efficacy than DMARDs. We did not observe any significant differences between biotherapies in terms of efficacy and infections. However, as it regards early discontinuations, the MTC analysis demonstrates that CZP+MTX, ETA+MTX and TCZ+MTX have significantly less dropouts than DMARDs. Furthermore, CZP+MTX have significantly lower early discontinuation rates than the other associations, with the exception of ETA+MTX.

**Figure 2:** Flowchart of the selection process.



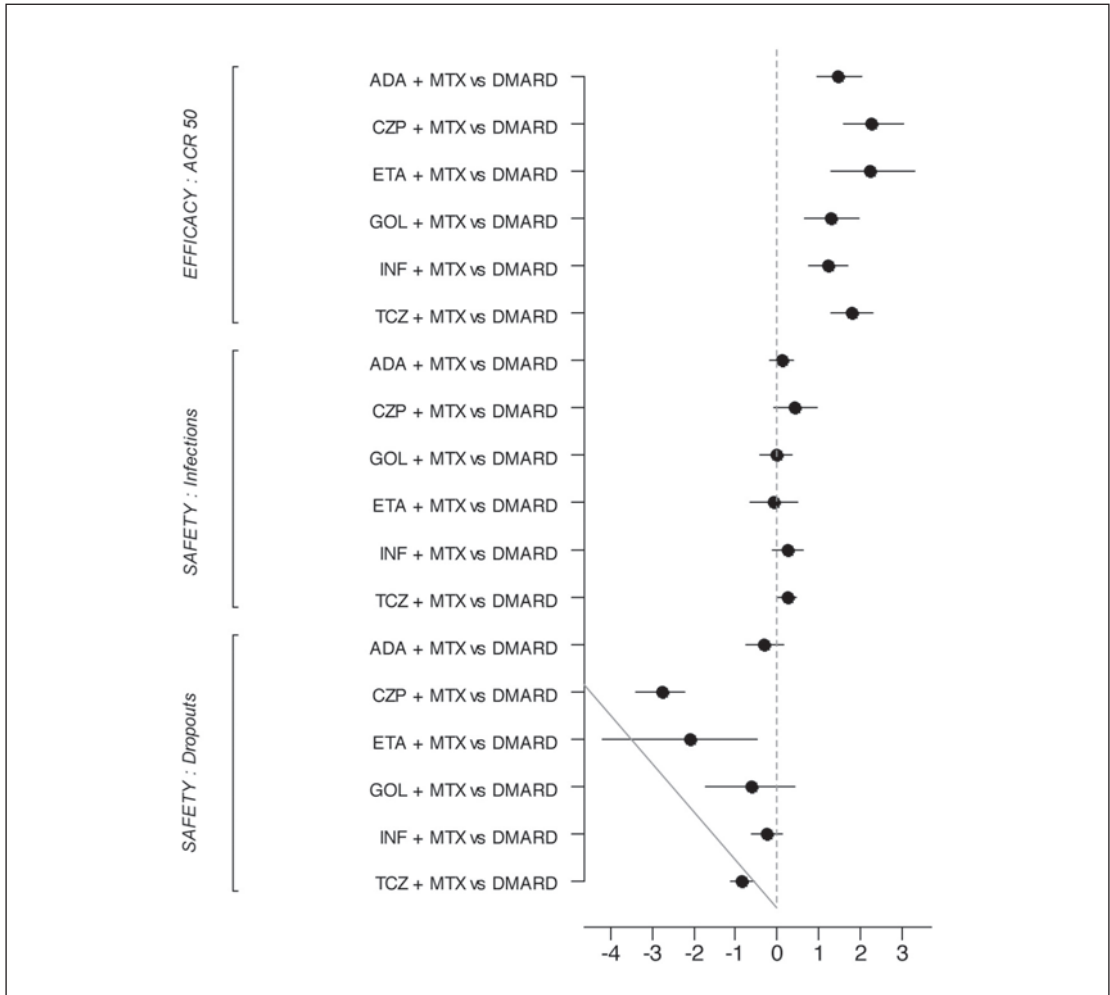
**Figure 3:** Network of evidence.



**Cost-effectiveness analysis**

The efficiency frontier was constructed from the results of 3,000 simulations, based on the average annual cost per patient (i.e. cost criterion) and the average annual treatment retention rate (i.e. efficacy endpoint). ADA and ETA are part of the efficiency frontier, dominating the remaining three treatments, as such, they are identified as less costly and more effective than their counterparts. ADA was identified as the less costly and less efficient therapy while ETA was identified as the most efficient and most costly. This would mean that ETA proposes a sustained response to treat-

**Figure 4:** Log-odds ratio for ACR 50 response, infection, and dropout rates.



ment over a longer period of time for an additional €1,715.

In the probabilistic sensitivity analysis, ADA and ETA were found to be part of the efficiency frontier in 61% and 84% of the 3,000 simulations, respectively, followed by CZP (54%), TCZ (0%) and INF (0%).

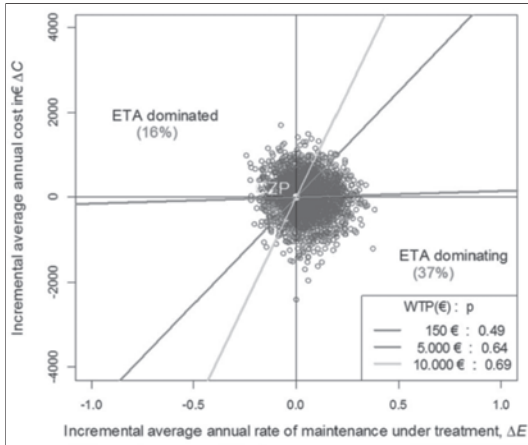
Treatment comparisons concerning differences in cost and effectiveness were also measured in the cost-effectiveness plane by introducing willingness-to-pay (WTP). When comparing ETA to CZP, inadequate response

to DMARDs, ETA dominates CZP in 37% of the simulations and is dominated in 16% of them (Figure 5a). Moreover, ETA dominates in 64% of the simulations when the WTP is set to €5,000 and in 69% when the WTP is set to €10,000.

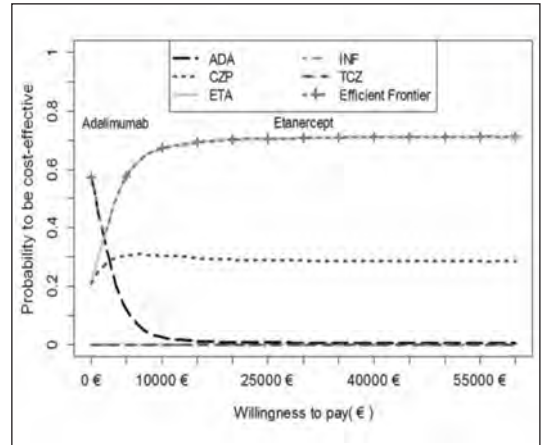
Figure 5b displays the acceptability frontier representing the probability of being the most efficient treatment according to the WTP value.

This probability was calculated from the estimated net health benefits of biological ther-

**Figure 5:** (a) Incremental cost-effectiveness plane of ETA compared to CZP; (b) Acceptability frontier.



(a)



(b)

apies. Compared to their counterparts, ADA and ETA are the sole biotherapies located on the acceptability frontier. ADA is the most efficient treatment situated under the €1,715 WTP, while ETA is the most efficient beyond the same threshold.

The two figures are connected when focusing on ETA and CZP. In figure 5b, the probability for ETA being more effective than CZP increases in parallel to the WTP. Similarly, in figure 5a, the probability of ETA dominating CZP increases with the WTP. The more ETA is dominating CZP, the more its probability of being efficient is superior to CZP's.

**Budget impact analysis**

With a 10-point increase in ETA's market shares over a 5-year period, the model predicted a reduction in the overall expenditure equal to 7 million euros (all expenses included). The potential savings amounted to an average of €200 per patient per year, which reduced the annual cost of care by nearly 1.2%. Detailed results are presented in Table 1.

Conversely, when ETA's market shares decreased by 10 points in favor of its com-

petitors over the same 5-year period, our model estimated an overall additional cost of 21 million euros (all expenses included). This corresponds to an average 510€ cost increase per patient per year; – nearly 3% (Table 2).

**DISCUSSION**

Our study aimed to synthesize the existing evidence concerning the efficacy and safety of biotherapies in the management of rheumatoid arthritis following non-response to conventional DMARDs. This quantitative synthesis was then mobilized to conduct a full Bayesian economic evaluation. We identified significant efficacy differences in favor of TNF $\alpha$  inhibitors when compared to conventional DMARDs. Our results suggest that both ADA+MTX and ETA+MTX should be considered reference treatments to be used separately when RA patients are non-responsive to conventional DMARDs treatment. While we did not use QALYs to measure treatment efficacy, our findings were consistent with previous studies identifying ADA or ETA as cost-effective in the management of rheumatoid arthritis [44, 45].

**Table 1:** Budget impact of a 10-point increase in ETA's market shares.

	<b>Cohort costs 2011-2015</b>					
	<b>Cumulative cost</b>	<b>Δ Cumulative cost</b>	<b>Δ in %</b>	<b>Annual cost</b>	<b>Δ Annual cost</b>	<b>Δ in %</b>
Biotherapy	660 000 000 €	1 100 000 €	0,17%	132 000 000 €	200 000 €	0,15%
Hospitalization	204,600,000 €	-6 600 000 €	-3,13%	40 930 000 €	-1 320 000 €	-3,12%
Ambulatory care	65 640 000 €	-150 000 €	-0,23%	13 130 000 €	-30 000 €	-0,23%
Total L2	930 300 000 €	-5 700 000 €	-0,61%	186 100 000 €	-1 100 000 €	-0,59%
L3	1 725 000 000 €	-2 000 000 €	-0,12%	345 000 000 €	-500 000 €	-0,14%
Total L2+L3	2 656 000 000 €	-7 000 000 €	-0,26%	531 100 000 €	-1 600 000 €	-0,30%
	<b>Patient costs 2011-2015</b>					
	<b>Annual cost</b>	<b>Δ Annual cost</b>	<b>Δ in %</b>	<b>Daily costs</b>	<b>Δ Daily costs</b>	<b>Δ in %</b>
Biotherapy	11 950 €	-10 €	-0,08%	33 €	-0,03 €	-0,08%
Hospitalization	3 722 €	-174 €	-4,47%	10 €	-0,48 €	-4,47%
Ambulatory care	1 189 €	-8 €	-0,67%	3 €	-0,02 €	-0,67%
Total L2	16 860 €	-200 €	-1,17%	46 €	-0,55 €	-1,17%

**Table 2:** Budget impact of a 10-point reduction in ETA's market shares.

	<b>Cohort costs 2011-2015</b>					
	<b>Cumulative cost</b>	<b>Δ Cumulative cost</b>	<b>Δ in %</b>	<b>Annual cost</b>	<b>Δ annual cost</b>	<b>Δ in %</b>
Biotherapy	659 700 000 €	800 000 €	0,12%	131 900 000 €	100 000 €	0,08%
Hospitalization	228 800 000 €	17 600 000 €	8,33%	45 760 000 €	3 510 000 €	8,31%
Ambulatory care	66 250 000 €	460 000 €	0,70%	13 250 000 €	90 000 €	0,68%
Total L2	954 700 000 €	18 700 000 €	2,00%	190 900 000 €	3 700 000 €	1,98%
L3	1 729 000 000 €	2 000 000 €	0,12%	345 900 000 €	400 000 €	0,12%
Total L2+L3	2 684 000 000 €	21 000 000 €	0,79%	536 800 000 €	4 100 000 €	0,77%
	<b>Patient costs 2011-2015</b>					
	<b>Annual cost</b>	<b>Δ Annual cost</b>	<b>Δ in %</b>	<b>Daily cost</b>	<b>Δ Daily cost</b>	<b>Δ in %</b>
Biotherapy	12 020 €	60 €	0,50%	33 €	0,16 €	0,50%
Hospitalization	4 341 €	445 €	11,42%	12 €	1,22 €	11,42%
Ambulatory care	1 212 €	15 €	1,25%	3 €	0,04 €	1,25%
Total L2	17 570 €	510 €	2,99%	48 €	1,40 €	2,99%

Regarding the treatments' safety profiles, we revealed that CZP, ETA, and TCZ, in association with MTX, induced significantly less cases of early discontinuation than DMARDs. In addition, using CZP resulted in significantly fewer dropouts than its biological counterparts, with the exception of ETA due to overlapping confidence intervals. The CEA demonstrated ADA and ETA to be cost-effective in the second line management of RA. Among the two therapies, ADA was identified as the less costly and less efficient therapy while ETA was identified as the most efficient and most costly with an associated ICER of €1,715. The willingness-to-pay and the acceptability frontier analyses led to the same conclusion – advocating for the use of ADA if WTP fell under €1,700 and for ETA otherwise. We further analyzed the impact that changes in market shares would incur on the budget by introducing a 10-point increase or decrease of ETA shares. Increasing ETA market shares by 10 points over five years was associated with average savings corresponding to seven million euros in RA management. Conversely, a 10-point reduction of ETA's market share was responsible for an average increase of 21 million euros in care costs related to the disease.

Our methodological concern was to build the model within a full Bayesian framework that could benefit from the 'integrated' approach advocated by Spiegelhalter and Best [16]. This type of model uses the posterior distribution of clinical parameters, such as efficacy and safety, enabling the analyst to extend the resulting uncertainty through to the economic evaluation. Compared with a two-stage approach, the integrated approach does not need to fit a parametric distribution for the posterior probability distribution. Hence no correlation loss between parameters occurs. Furthermore, the integrated approach is judged to be more transparent due to the fact that it is programmed within only one framework.

Present findings should be interpreted in light of the following limitations. First, the

Markov model built to reproduce the management of rheumatoid arthritis did not include a "death" health state. This could have led to the overestimation of RA management costs. While this may be viewed as a major limitation, the absence of a "death" health state is in accordance with the death rates reported in the randomized controlled trials, which were close to 0%. Second, our cost-effectiveness analysis is based on the treatment retention rate, a unique effectiveness criterion, defined as the probability to observe an adequate treatment response. While most cost-effectiveness analyses use quality of life outcomes, we believe our use of the treatment retention rate as the effectiveness criterion provides insightful evidence for clinicians and policy makers. Treatment retention rate relies on an effectiveness parameter, the ACR 50 response, as well as, on the early discontinuation and infection rates, which we believe provide more complete results. A criterion that is built upon three diverse aspects of effectiveness may be more useful in guiding clinical decision making concerning RA treatment options. Third, at the time when this economic analysis was conducted, only five treatments were available for RA management following non-response to DMARDs in France. Notwithstanding, the literature review identified six biotherapies of potential interest. As no data were available for the sixth therapy (i.e. golimumab) regarding pricing, resource use, and market shares, we opted not to include it in the analysis as it would have added major assumptions, thus weakening the results. Moreover, hypothesizing an ASMR level for golimumab would have been hazardous to our analysis. Fourth, the resource use parameters included in our model were derived from a French observational study conducted in 2006. We recognize that the data could be considered as outdated. We used it nonetheless giving that, to our knowledge, this is the latest study that collected both outpatient and hospital data on the management of rheumatoid arthritis in France. Finally, we advocated the use of French individual data in



order to provide more relevant results to decision makers working within the French public health system. We acknowledge that this may limit the generalizability of our study's findings.

## CONCLUSION

As cost-effective second-line treatments in RA management, adalimumab and etanercept should constitute the preferred therapeutic options in France. The increasing use of these biotherapies and subsequent replacement of comparatively more expensive therapies and less effective therapies could lead to a substantial reduction of the care-related costs associated with the management of rheumatoid arthritis in France. The emergence of new data could enable us to update the latest second line therapeutic options for RA available to French patients.

## ACKNOWLEDGEMENT

This study was conducted with the institutional support of Pfizer Inc.

## REFERENCES

- [1] Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, Cantagrel A, Chary-Valckenaere I, Euller-Ziegler L, Flipo RM, Juvin R, Behier JM, Fautrel B, Masson C, Coste J (2005) Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 64 (10):1427-1430.
- [2] Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J (1994) Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol* 23 (5):264-268.
- [3] Hider SL, Silman A, Bunn D, Manning S, Symons D, Lunt M (2006) Comparing the long-term clinical outcome of treatment with methotrexate or sulfasalazine prescribed as the first disease-modifying antirheumatic drug in patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 65 (11):1449-1455.
- [4] Aletaha D, Smolen JS (2002) The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology (Oxford)* 41 (12):1367-1374.
- [5] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 62 (10):e1-34.
- [6] Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J (2011) PRISMA statement. *Epidemiology* 22 (1):128; author reply 128.
- [7] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62 (10):1006-1012.
- [8] Sackett DR, WS; Rosenberg, W; Haynes, RB (1997) *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. Churchill Livingstone, New York, NY.
- [9] O'Connor D, Green S, Higgins J (2008) Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins J, Green S (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.0.0. The Cochrane Collaboration.
- [10] Lu G, Ades AE (2004) Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 23 (20):3105-3124.
- [11] Ades AE, Cliffe S (2002) Markov chain Monte Carlo estimation of a multiparameter decision model: consistency of evidence and the accurate assessment of uncertainty. *Med Decis Making* 22 (4):359-371.
- [12] Commission de la Transparence (2009) *Avis pour ROACTEMRA*. Haute Autorite de Sante, Paris.
- [13] Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC (2008) Budget impact model of rituximab after failure

- of one or more TNF $\alpha$  inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 75 (6):688-695.
- [14] Maravic M (2010) Economic impact of rheumatoid arthritis (RA) biotherapies in France. *Joint Bone Spine* 77 (4):319-324.
- [15] Lebègue D (2005) Révision du taux d'actualisation des investissements publics. Commissariat général du plan, Paris.
- [16] Spiegelhalter DJ, Best NG (2003) Bayesian approaches to multiple sources of evidence and uncertainty in complex cost-effectiveness modelling. *Stat Med* 22 (23):3687-3709.
- [17] Briggs AH (2000) Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 17 (5):479-500.
- [18] Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ (2002) Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 22 (4):290-308.
- [19] Stinnett AA, Mullahy J (1998) Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 18 (2 Suppl):S68-80.
- [20] Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S (2006) Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 65 (10):1357-1362.
- [21] Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK (2003) Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 30 (12):2563-2571.
- [22] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ (2008) Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 58 (10):2968-2980.
- [23] Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU (2008) Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 58 (4):964-975.
- [24] Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr., Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K (2008) Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 58 (11):3319-3329.
- [25] Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU (2009) Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 68 (6):789-796.
- [26] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK (2004) Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 50 (5):1400-1411.
- [27] Kim HY, Lee SK, Song YW, Yoo DH, Koh EM, Yoo B, Luo A (2007) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the

human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology* 10:9-16.

- [28] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M (2004) Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363 (9410):675-681.
- [29] Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, Han J, Taylor P (2010) Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 62 (4):917-928.
- [30] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P (1999) Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354 (9194):1932-1939.
- [31] Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T (2006) Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 54 (9):2817-2829.
- [32] Miyasaka N (2008) Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol* 18 (3):252-262.
- [33] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME (1999) Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130 (6):478-486.
- [34] Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T (2007) Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 66 (9):1162-1167.
- [35] Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T (2009) Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 19 (1):12-19.
- [36] Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M (2008) Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67 (8):1096-1103.
- [37] Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D (2009) Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 68 (6):797-804.
- [38] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E,

- Woodworth T, Alten R (2008) Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 371 (9617):987-997.
- [39] van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, Settas L, Bijlsma JW, Todesco S, Dougados M, Nash P, Emery P, Walter N, Kaul M, Fischkoff S, Kupper H (2004) Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 63 (5):508-516.
- [40] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48 (1):35-45.
- [41] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ (1999) A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340 (4):253-259.
- [42] Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU (2006) The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 54 (4):1075-1086.
- [43] Zhang FC, Hou Y, Huang F, Wu DH, Bao CD, Ni LQ, Yao C (2006) Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a preliminary study from China. *APLAR Journal of Rheumatology* 9:127-130.
- [44] Benucci M, Li Gobbi F, Sabadini L, Saviola G, Baiardi P, Manfredi M (2009) The economic burden of biological therapy in rheumatoid arthritis in clinical practice: cost-effectiveness analysis of sub-cutaneous anti-TNFalpha treatment in Italian patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22 (4):1147-1152.
- [45] Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O (2005) Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 64 (7):995-1002.

# Analyse coût-résultats de la rifaximine- $\alpha$ dans la prévention des récurrences d'encéphalopathie hépatique en France

## *Cost-effectiveness analysis of rifaximine- $\alpha$ for the prevention of hepatic encephalopathy relapses in France*

SOUMAIA BEN HARIZ<sup>1</sup>, MSc, ANASTASIIA KABESHOVA<sup>1</sup>, PhD, ELYONORE TSAKEU<sup>1</sup>, MSc,  
ROBERT BENAMOUZIG<sup>2</sup>, MD et ROBERT LAUNOIS<sup>1</sup>, PhD

<sup>1</sup> REES France, 28 rue d'Assas, 75006 Paris ;

<sup>2</sup> Département de gastro-entérologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, France ;

*Correspondance* : Robert Launois, REES France,  
28 rue d'Assas, 75006 Paris, E-mail : launois.reesfrance@wanadoo.fr

### RÉSUMÉ

**Contexte** : L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique survenant dans le contexte d'une maladie hépatique. La rifaximine- $\alpha$  est le premier traitement indiqué dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) chez les adultes.

**Objectif** : Estimer le rapport coût-résultat, dans une perspective de l'assurance maladie, de l'utilisation de rifaximine- $\alpha$ +lactulose comparativement au lactulose seul, dans la prévention des récurrences d'EHC chez les patients cirrhotiques ayant présenté au moins deux épisodes.

**Méthode** : Un modèle de Markov à cinq états a été utilisé sur un horizon temporel de 5 ans afin d'estimer l'efficacité de rifaximine- $\alpha$ +lactulose comparée au lactulose seul. Les données cliniques ont été extraites de deux essais randomisés, RFHE3001 et RFHE3002, et d'une étude en vie réelle française. Les coûts ont été estimés à partir des tarifs français et du PMSI 2014. L'utilité a été mesurée en années de vie ajustée sur la qualité (QALYs). Un taux d'actualisation

de 4% a été appliqué. Pour caractériser l'incertitude des prévisions, une analyse probabiliste a été conduite.

**Résultats :** Le ratio différentiel coût-résultat de rifaximine- $\alpha$ +lactulose comparé au lactulose après 5 ans de suivi est égal à 13507€/Qaly (8887€–21733€/Qaly). Au seuil de 28500€, la rifaximine- $\alpha$  est efficiente dans 99,8% des simulations et dans 100% des cas pour un seuil de 43000€.

**Conclusion :** L'utilisation de rifaximine- $\alpha$  s'accompagne d'une réduction des hospitalisations et d'une augmentation de la qualité de vie des patients. Pour un seuil supérieur à 28500€, le risque d'erreur en déclarant cette molécule efficiente ne dépasse pas 1%.

**Mots-clés :** Coût-résultats, efficience, encéphalopathie hépatique, Qaly, rifaximine.

## ABSTRACT

**Context:** *Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome occurring concomitantly to a hepatic disease. Rifaximine- $\alpha$  is the first treatment indicated in the prevention of overt HE (OHE) in adult patients.*

**Objective:** *To estimate, using the French National Insurance perspective, the cost-effectiveness ratio of rifaximine- $\alpha$  + lactulose versus lactulose in cirrhotic patients who have experienced at least two prior OHE events.*

**Methods:** *A five states Markov model was developed and used to estimate the effectiveness of rifaximine- $\alpha$  + lactulose relative to lactulose alone, over a 5 years' period. Clinical data were extracted from two randomized controlled trial, RFHE3001 and RFHE3002, and one French observational study. Costs data were estimated using French tariffs and the 2014 PMSI database. Utility was measured as quality adjusted life year. A 4% actualization rate was applied. Uncertainty was investigated through a probabilistic sensitivity analysis.*

**Results:** *Incremental cost-effectiveness ratio of rifaximine- $\alpha$  + lactulose versus lactulose alone is equal to 13507€/Qaly (8887€–21733€/Qaly) at 5 years. Using a 28500€ cost-effectiveness threshold, rifaximine- $\alpha$  + lactulose is found to be cost-effective in 91,8% of the simulations, and in 100% for a 43000€ threshold.*

**Conclusion:** *Use of rifaximine- $\alpha$  implies a reduction of the number of hospitalizations as well as an increase of patients' quality of life. Given a 28500€ threshold, considering this molecule cost-effective implies an error rate below 1%.*

**Keywords:** *Cost-effectiveness, efficiency, hepatic encephalopathy, Qaly, rifaximin.*

## INTRODUCTION

L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique complexe qui survient le plus souvent dans un contexte de dysfonctionnement hépatique aigu ou chronique. C'est une des complications sévères de la cirrhose du foie avec une mortalité à un an proche de 40%. Cette pathologie entraîne progressivement une perte d'autonomie des patients qui en sont atteints qui s'accroît avec son degré de sévérité. En dépit de la gravité de cette pathologie, peu de traitements ont été développés pour améliorer sa prise en charge. L'arsenal thérapeutique est resté identique depuis une vingtaine d'années ; à l'heure actuelle le seul traitement autorisé est le lactulose, mais son efficacité est peu documentée et près de 30% des patients atteints d'encéphalopathie hépatique sont intolérants au traitement. La rifaximine- $\alpha$  est le premier traitement, ayant fait l'objet d'un développement clinique dans l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC), qui satisfait aux exigences des recommandations contemporaines. Elle est indiquée dans la prévention des rechutes d'épisodes d'EHC chez les patients adultes [1], et sa place dans la stratégie thérapeutique a été clairement établie par les résultats des études cliniques.

La rifaximine- $\alpha$  (TIXTAR®) est un antibiotique intestinal à large spectre développé à partir de la rifamycine, et l'une des premières spécialités recommandée dans le traitement des encéphalopathies hépatiques aiguës [2] L'efficacité et la tolérance de la rifaximine- $\alpha$  chez les patients atteints d'EH ont été étudiées dans un essai contrôlé randomisé double aveugle de phase III RFHE3001 [2, 3] et dans l'essai clinique ouvert RFHE3002 [4] respectivement achevés en 2009 et 2010. L'essai RFHE3001, incluait 299 patients qui ont fait l'objet d'un suivi pendant 6 mois. Ses résultats par rapport au placebo ont démontré une réduction significative du risque d'EHC et une amélioration significative de la qualité de vie des sujets traités. Les effets à long terme de la rifaximine- $\alpha$

chez les patients atteints d'EH ont été évalués dans l'essai RFHE3002. 322 patients, dont 152 issus de l'essai RFHE3001, ont participé à cette étude en ouvert et ont été suivis pendant deux ans. Les résultats de l'étude montrent qu'à long terme la rifaximine- $\alpha$  réduit le nombre d'hospitalisations liées à l'EH, sans augmenter les effets indésirables pour les patients.

En France, en 2013, une étude de cohorte réalisée au CHU de Toulouse [5] et conduite sur 62 patients atteints d'une cirrhose sévère ayant eu au moins deux épisodes d'EH associés à cette pathologie a analysé l'utilisation de la rifaximine- $\alpha$  en vie réelle. L'étude conclut que l'utilisation de la rifaximine- $\alpha$  a permis de réduire le nombre d'EH, le nombre d'hospitalisations et la durée de celles-ci.

Les résultats des essais RFHE3001 et RFHE3002 ont déjà été exploités dans trois études coût-efficacité, réalisées en Angleterre, en Belgique et au Pays-Bas. À partir de ces mêmes données, et en s'appuyant sur les résultats issus de l'étude de Toulouse, nous proposons, dans un contexte français, une analyse médico-économique qui évalue l'efficacité de la Rifaximine- $\alpha$  associée au Lactulose (association ci-après appelée Rifaximine- $\alpha$ ) par rapport au Lactulose seul dans la prise en charge des patients ayant eu au moins deux épisodes d'EHC liés à une cirrhose sévère.

## MÉTHODES

### Choix structurants

#### *Population cible*

L'étude porte sur des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'une cirrhose sévère ayant eu au moins 2 épisodes d'EHC, caractérisés par un score de Conn  $\geq 2$  durant les 6 mois ayant précédé leur inclusion. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude de Toulouse était de 62,43 ans, ce qui est cohérent avec l'âge moyen des patients hospitalisés pour EHC à

l'échelle nationale en 2013, 62,7 ans [6]. L'âge initial des patients dont l'évolution a été suivie dans le cadre de la modélisation mise en œuvre est de 62 ans.

### ***Perspective adoptée***

La perspective retenue est celle de l'assurance maladie. L'encéphalopathie hépatique étant classée en affection de longue durée (ALD) la totalité du coût des soins a été prise en compte. Les effets du traitement ont été mesurés en termes d'années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ce qui permet de combiner les effets attendus du traitement à la fois en termes de longévité et de qualité.

### ***Comparateurs***

La rifaximine- $\alpha$  est utilisée en association avec le lactulose chez les patients qui ont connu deux épisodes d'encéphalopathie hépatique, c'est donc un traitement de deuxième ligne pour des patients ayant échappé au traitement après avoir été mis sous lactulose. Il n'existe aucun comparateur actif à la rifaximine- $\alpha$  en deuxième ligne de traitement, pour réduire la fréquence de survenue des épisodes d'EHC.

### ***Horizon temporel***

Un horizon temporel de 5 ans a été pris en considération. Compte tenu de la durée de suivi de l'essai RFHE3001, la longueur du cycle adoptée a été d'un mois (30,4 jours) et aucune correction de demi-cycle n'a été appliquée.

### ***Actualisation***

Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [7], un taux d'actualisation annuel de 4% a été retenu pour calculer les coûts et les résultats.

### ***Données source***

L'efficacité de la rifaximine- $\alpha$  a été démontrée dans l'essai contrôlé en double aveugle de Phase III, RFHE3001. 299 patients (rifaximine- $\alpha$  n=140 ; placebo n=159) y ont été suivis pendant 6 mois. Les conditions de suivi de l'essai ne précisait pas le délai d'apparition d'un nouvel épisode d'encéphalopathie hépatique (EHC) suite à une rechute. Une seconde étude, RFHE3002, en ouvert, a été mise en place pour obtenir cette information.

### ***Modèle***

#### ***Caractéristiques de la population simulée***

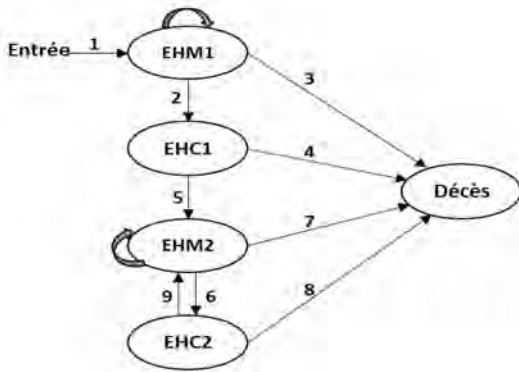
Sur la base de la population des essais RFHE3001 et RFHE3002, deux cohortes de 1000 patients atteints d'une cirrhose sévère ayant eu au moins 2 épisodes d'EHC ont été introduites dans un modèle de Markov. La population a été stratifiée pour tenir compte de la sévérité de la maladie, en utilisant l'échelle de Conn. Ont été distingués : les patients avec une EH « minimale » ou « cachée » (EHM : score de Conn 0 ou 1) et les patients présentant une EH « clinique » ou « évidente » (EHC : score de Conn  $\geq 2$ ) [8]. Ces deux cohortes ont été suivies durant 5 ans, soit une simulation de 60 cycles de 30,4 jours.

#### ***Description de la structure du modèle***

Le modèle comporte cinq états : quatre états de santé et un état « décès » (Figure 1). Ce dernier constitue l'état absorbant, à partir duquel un patient ne peut plus évoluer. Les 4 états de santé du modèle correspondent aux phases de l'encéphalopathie minimales et cliniques de la maladie. Les états d'EHC (EHC1 et EHC2) ont été définis par un score de Conn de 0 ou 1. Les états d'EHC (EHC1 et EHC2) ont été définis conformément aux critères adoptés dans l'étude pivot RFHE3001 par une augmentation du score de Conn d'un niveau 0 ou 1 à un niveau  $\geq 2$  ou par le passage du score de Conn



**Figure 1 :** Forme schématique du modèle de Markov.



*EHM1* : encéphalopathie hépatique minimale initiale, phase de rémission initiale ; *EHM2* : phases de rémission suivantes ; *EHC1* : première crise d'encéphalopathie hépatique clinique ; *EHC2* : crises d'EHC suivantes ; (1) Initialisation du traitement chez des patients en rémission (EHM) ; (2) Survenue d'un premier épisode d'EH clinique après une 1<sup>re</sup> rémission ; (3) Décès au cours du premier épisode d'encéphalopathie minimale ; (4) Décès suite à un 1<sup>er</sup> épisode d'EHC ; (5) Probabilité d'une stabilisation (EHM2) après un premier épisode d'EHC (6) Nouvel épisode d'EHC ; (7) Décès au cours d'une phase d'EHM ; (8) Décès suite à un nouvel épisode d'EHC ; (9) Probabilité d'une stabilisation (EHM2) après un nouvel épisode d'EHC (EHC2).

du niveau 0 au niveau 1 associé à une augmentation d'une unité sur l'échelle mesurant le nombre d'astérisis. Par hypothèse, le modèle prévoit obligatoirement une phase d'EHM entre deux épisodes d'EHC.

Au début de la simulation, les patients sont considérés comme étant en rémission (EHM1). Au cours des cycles suivants, l'état de santé des patients peut rester stable ou développer les signes d'un premier épisode d'EHC (état EHC1). Celui s'achève à la fin du cycle et les patients ayant survécu entrent en rémission (EHM2). À nouveau la situation des patients peut demeurer stationnaire (EHM2) ou évoluer vers un épisode d'encéphalopathie clinique (EHC2). La santé des patients dans chacun des états traversés peut s'aggraver et

évoluer vers le décès. La même évolution est reproduite à l'identique jusqu'à la fin de la simulation.

### Estimation de l'efficacité

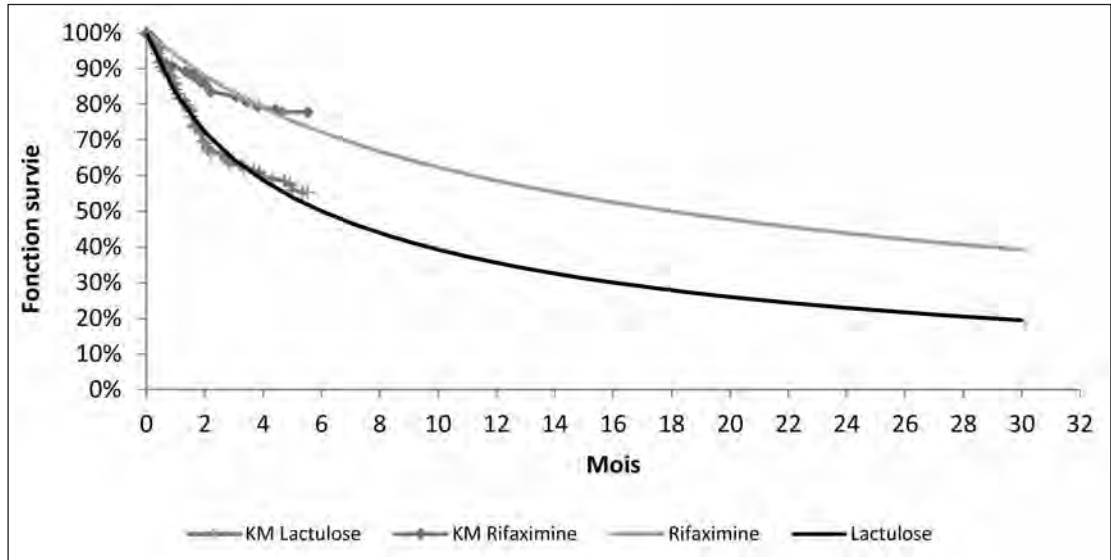
Sur la base des résultats des essais RFHE3001 et RFHE3002, un ajustement paramétrique a été réalisé pour estimer, pour chacun des traitements, les durées de survie sans récurrence d'encéphalopathie hépatique clinique [9]. Cinq distributions de probabilité ont été ajustées sur chacune des courbes de Kaplan-Meier publiées : exponentielle, Weibull, log-normale, log-logistique et Gompertz. Le choix entre ces distributions de probabilités a été réalisé sur la base des travaux de Latimer [10]. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été testée en analysant les corrélations entre les résidus de Schoenfeld et la durée de survie [11].

La modélisation de la survenue du premier épisode d'EHC et celle des épisodes suivants ont été considérées séparément, et à partir de données différentes. Les données de RFHE3001 ont été mobilisées pour la survenue du premier épisode d'EHC (Figure 2).

Dans un premier temps, l'analyse des résidus de Schoenfeld a permis d'accepter l'hypothèse de proportionnalité des risques. La log-vraisemblance, le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) ont ensuite confirmé que la distribution log-normale était celle qui présentait le meilleur ajustement aux données. Celle-ci a donc été retenue pour modéliser l'évolutivité de la maladie jusqu'au premier épisode d'EHC (Tableau I).

La durée jusqu'à survenue des épisodes suivants d'EHC n'a pas pu être modélisée à partir du même essai, en raison du suivi limité à 6 mois et de l'absence de ce critère de jugement dans l'essai. L'étude RFHE3002 a répertorié tous les épisodes d'EHC autres que ceux relevés durant RFHE3001 et c'est donc elle qui a été utilisée. À nouveau le meilleur ajustement

**Figure 2 :** Courbes de Kaplan-Meier représentant le délai jusqu'à apparition du premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique et ajustement paramétrique correspondant (log-normal) par traitement (essai RFHE3001).



**Tableau I :** Comparaison de l'ajustement aux données des différentes distributions paramétriques envisagées pour la survie avant le premier épisode d'EHC.

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

*En gras est indiquée la distribution présentant le meilleur ajustement aux données.*

tement aux données a été obtenu en modélisant une distribution log-normale.

L'essai RFHE3002 ne comportant qu'un seul bras avec des patients traités sous rifaximine- $\alpha$ , aucune donnée pour le lactulose n'était disponible. L'hypothèse de proportionnalité des risques ayant été précédemment acceptée, le rapport des risques instantanés de rifaximine- $\alpha$  versus lactulose a été estimé à partir des données de RFHE3001, a été inversé pour estimer la fréquence de survenue des épisodes d'EHC sous lactulose ( $\log HR = -1,09 [-1,62-$

$0,57]$ ). Sur la base des avis d'experts, il a été admis que la durée d'un épisode d'EHC n'excédait pas 30 jours, période au terme de laquelle les patients étaient de nouveau en rémission. Les effets indésirables associés aux traitements n'ont pas été intégrés dans le modèle, aucune différence statistiquement significative entre rifaximine- $\alpha$  et lactulose n'ayant été mise en évidence par l'essai randomisé RFHE3001.

Les taux de mortalité spécifiques associés à chacun des états de santé traversés ont été calculés. Le taux de mortalité toutes causes a

été colligé dans les tables de mortalité française de 2012 (Insee, 2013). La surmortalité associée aux maladies hépatiques n'a pas été prise en compte, en raison leur faible contribution à la mortalité générale. Des doubles emplois peuvent donc subsister.

### *Valorisation des états de santé*

Pour chacun des quatre états de santé du modèle (EHM1, EHC1, EHM2 et EHC2), des scores d'utilités ont été attribués. Par convention un coefficient d'utilité de 0 a été attribué à l'état décès. Les coefficients d'utilité des rémissions (EHM) ont été estimés à partir d'une analyse post-hoc de l'essai RFHE3001 [2] où le questionnaire spécifique des maladies chroniques hépatiques (Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ) avait été mis en œuvre, puis en réalisant un mapping de cette échelle vers l'EQ-5D à l'aide d'un modèle de régression généralisé (General Estimating Equations) à mesures répétées. Les utilités associées aux états d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM1 et EHM2) ont été estimées à 0,588 pour le lactulose et 0,694 pour la rifaximine- $\alpha$ . Pour les épisodes d'EH cliniques (EHC1 et EHC2), la perte de qualité de vie associée au passage d'un état d'EHM à un état d'EHC a été estimée en utilisant les méthodes du « marchandage de temps » (Time Trade off) et du pari standard (Standard Gamble). En 2013, une enquête réalisée sur un échantillon aléatoire de 200 personnes a permis d'estimer l'utilité associée à chacun des scores de l'échelle de Conn (0 à 4). Les utilités moyennes pondérées des patients ne présentant aucun symptôme (score de Conn de 0 ou 1) et des patients victime d'EHC (score de Conn entre 1 et 4) ont été calculées. La différence entre les deux représente la perte d'utilité associée au passage d'un état d'EHM à celui d'EHC. Dans le cadre de la simulation, les coefficients d'utilité ont été ajustés en fonction du vieillissement des patients mis sous traitement. Les études cliniques n'ayant démontré aucune différence significative entre les deux traitements

en termes d'effets indésirables, aucun coefficient d'utilité n'a été intégré dans le modèle à cet égard. Les coefficients d'utilité associés aux états de santé du modèle ont fait l'objet d'une actualisation au taux de 4%, conformément aux recommandations de la HAS [7].

### *Mesure et valorisation des coûts*

Un prix de 2,62€ a été relevé dans la base du médicament et information tarifaire de l'Assurance Maladie pour une boîte de 20 sachets de 15 ml de lactulose 10 g/15 ml. Le prix de 294€ par boîte de 56 comprimés de 550 mg de rifaximine- $\alpha$  a été obtenu auprès du fabricant. Les posologies ont été colligées au cours de l'étude de Toulouse. Les patients sous lactulose seul recevaient un dosage moyen de 37,40 g par jour, tandis les patients traités avec rifaximine- $\alpha$  recevaient en moyenne 1100 mg de rifaximine- $\alpha$  et 41,58 g de lactulose. Ajusté pour l'observance, relevée dans les essais RFHE 3001 et 3002, le coût du traitement a été estimé à 12,75€ et 295,36€ par patient et par mois, pour les bras lactulose et rifaximine- $\alpha$  respectivement.

La fréquence des hospitalisations associées aux EHC chez les patients sous rifaximine- $\alpha$  a été extraite de l'étude de Toulouse II s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, incluant 62 patients suivis pendant 1 an : les 6 premiers mois sans rifaximine- $\alpha$  et les 6 mois suivants sous rifaximine- $\alpha$ . La probabilité d'être hospitalisée suite à la survenue d'un épisode d'EHC a été estimée à 96,77% pour les patients sous lactulose et à 62,90% pour les patients sous rifaximine- $\alpha$ . Le coût correspondant pour une hospitalisation liée à un épisode d'EHC a été extrait du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) 2014. Toutes les hospitalisations pour lesquelles un diagnostic principal d'EHC (Insuffisance hépatique, sans précision : K72.9, classification CIM10) était posé ont été extraites de la base. Elles ont été valo-

risées sur la base des tarifs en vigueur en 2014. Le coût par séjour s'élevait alors à 5598€.

L'étude de cohorte française a permis d'établir qu'un patient en phase minimale bénéficie d'un suivi régulier tous les trois mois à l'hôpital, impliquant un coût mensuel moyen de 95€ par patient sous lactulose et 28,80€ par patient sous rifaximine- $\alpha$ . De même que pour l'utilité, les coûts ont fait l'objet d'une actualisation au taux de 4%.

### *Analyse de sensibilité*

Pour caractériser le degré d'incertitude qui accompagne nos résultats, et faciliter la prise de décision, des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées.

Dans le cadre de l'analyse de sensibilité déterministe, les valeurs du RDCR ont été étudiées après avoir modifié les paramètres qui étaient susceptibles d'avoir un impact important sur les résultats. Des lois de probabilité ont été attribuées à chacun des paramètres utilisés dans le modèle pour représenter au mieux leur distribution. L'effet des modifications simultanées de l'ensemble des paramètres du modèle a été étudié dans le cadre d'une analyse de sensibilité probabiliste. Des tirages aléatoires ont été effectués à partir de ces distributions. L'analyse de sensibilité probabiliste a été menée, à partir de 1000 simulations de Monte Carlo, en utilisant les formes fonctionnelles décrites dans le Tableau II avec les paramètres correspondant qui en spécifient la forme et l'échelle. Certains paramètres étant corrélés, une décomposition de Cholesky a été utilisée pour en neutraliser les effets.

### **Présentation des résultats**

Les résultats de l'analyse ont été présentés en accord avec les recommandations de la HAS [7] a en utilisant les outils traditionnels courbes d'acceptabilité, bénéfice de santé net net et frontière d'acceptabilité multioptions.

### *Courbe d'acceptabilité*

Les résultats doivent être interprétés au regard de l'effort socialement acceptable ( $\lambda$ ). Lorsqu'il n'existe aucune valeur de référence recommandée, l'approche la plus pertinente est de construire une courbe d'acceptabilité des ratio cout résultat ( $CAC_{CR}$ ) : cette courbe 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. En faisant varier la valeur de l'effort socialement acceptable  $\lambda$  sur un intervalle défini, et pour chaque valeur de  $\lambda$  possible, on calcule la probabilité que la stratégie thérapeutique soit efficiente au regard des valeurs de référence possibles. La  $CAC_{CR}$  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.

### *Bénéfice de santé net*

Lorsque les décideurs se proposent de maximiser l'état de santé de la population, les choix doivent être faits en fonction du bénéfice de santé net attendu. Ce bénéfice net peut être défini soit en unités naturelles soit en unités monétaires [12].

Le Bénéfice de Santé Net d'une intervention (BSN) est égal à l'amélioration de l'état de santé de la population imputable au traitement, déduction faite des sacrifices sanitaires auxquels il faut consentir pour en assurer la mise en œuvre. En divisant le montant des dépenses engagées par la valeur sociale d'une unité résultat, la formule montre clairement qu'un coût n'est autre chose qu'une quantité de santé sacrifiée. Soit  $E_i$  l'Efficacité de la nouvelle stratégie ;  $C_i$  le Coût de celle ci ;  $\lambda$ aleur sociale de l'unité de résultat obtenu :

$$BSN_i = E_i - \frac{C_i}{\lambda}$$

**Tableau II** : Paramètres des lois de distribution utilisées dans l'analyse probabiliste.

Variables	Distrubution	Paramètres			Source
		ES*	Alpha	Beta	
Utilité SG* pour score de Conn =0	Beta	0,020	182	17	RFHE3001 (essai pivot)
Utilité SG pour score de Conn =1	Beta	0,026	167	32	RFHE3001 (essai pivot)
Utilité SG pour score de Conn =2	Beta	0,033	136	63	RFHE3001 (essai pivot)
Utilité SG pour score de Conn =3	Beta	0,035	97	102	RFHE3001 (essai pivot)
Utilité SG pour score de Conn =4	Beta	0,029	43	156	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =0 (baseline)	Beta	2,70%	199,3	98,7	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =1	Beta	3,70%	15,8	83,2	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =2	Beta	5,00%	51,5	47,5	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =3	Beta	4,10%	21,8	77,2	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =4	Beta	1,70%	3	96	RFHE3001 (essai pivot)
Mortalité EHC1 (30 jours)	Beta	0,027	15	120	RFHE3002 (%observée)
Mortalité EHC2 (30 jours)	Beta	0,019	15	179	RFHE3002 (%observée)
Taux d'hospitalisation en EHC-bras lactulose	Beta	0,022	60	2	Etude CHU Toulouse
Taux d'hospitalisation en EHC-bras rifaximine- $\alpha$	Beta	0,061	39	23	Etude CHU Toulouse
Dose journalière de lactulose-bras lactulose	Normale	2,657			RFHE3001 (essai pivot)
Dose journalière de lactulose-bras rifaximine- $\alpha$	Normale	1,083			RFHE3001 (essai pivot)
Fréquence de visites en ville	Normale	0,148			Avis cliniciens
Nombre d'épisodes en 6 mois-bras lactulose	Normale	0,260			RFHE3001 (essai pivot)
Nombre d'épisodes en 6 mois-bras rifaximine- $\alpha$	Normale	0,150			RFHE3001 (essai pivot)
Facteur de conversion CLQD-EQ-5D	Normale	0,006			RFHE3001 (essai pivot)
Paramètres de régression transition EHM1-EHC1 (Log-normale)	Décomposition de Cholesky				Ajustements paramétriques
Paramètres de régression transition EHM2-EHC2 (Log-normale)	Décomposition de Cholesky				Ajustements paramétriques
Paramètres de régression mortalité EHM1 (Log-normale)	Décomposition de Cholesky				Ajustements paramétriques
Paramètres de régression mortalité EHM2 (Weibull)	Décomposition de Cholesky				Ajustements paramétriques

\* ES : Erreur Standard ; SG : Standard Gamble.

Le Bénéfice Monétaire Net d'une option thérapeutique (BMN) est égal à l'utilité sociale de l'efficacité du traitement innovant monétarisée sur la base des efforts financiers considérés comme acceptables par la société, déduction faite du coût qu'entraîne son financement :

$$BMN_i = E_i * \lambda - C_i$$

En pratique, le bénéfice monétaire net de chaque traitement pour une valeur donnée de  $\lambda$  est calculé au décours de chacune des 1000 simulations effectuées. Lorsqu'un traitement s'avère plus rentable qu'un autre en termes de bénéfice monétaire net la valeur 1 lui est affectée, dans le cas contraire c'est la valeur 0 qui lui est attribuée. Le nombre total des réponses égales à l'unité est dénombré puis il est rapporté au nombre total des simulations pour estimer l'impact probable de chacun des traitements sur le niveau de santé de la population, pour une valeur donnée de l'effort financier socialement acceptable. L'opération est reproduite à l'identique pour toutes les valeurs possibles de  $\lambda$  choisies entre 1€ et 150 000€. La fréquence relative des cas gagnants de chacun des traitements pour les différentes valeurs de  $\lambda$  permet de dériver les courbes de bénéfice monétaire net associées à chacun de ceux-ci à partir desquelles la frontière d'acceptabilité des meilleurs traitements peut être construite compte tenu des différentes fourchettes de dépenses que les pouvoirs publics sont susceptibles d'engager. Dans le cadre de chacune de ces fourchettes, il sait quel sera le traitement à sélectionner en première intention.

### Frontière des choix multi-options

La frontière des choix multi-options, quand il existe plusieurs options thérapeutiques, est le lieu géométrique des points pour lesquelles le bénéfice monétaire net attendu des divers traitements disponibles est le plus élevé. Une fois identifié quel traitement maximise le bénéfice net moyen pour chaque niveau de  $\lambda$ , il ne reste

plus qu'à tracer la probabilité que le bénéfice net moyen soit maximisé sur l'axe des y pour les différentes valeurs de  $\lambda$ , portées sur l'axe des x. Cette probabilité n'est autre que celle qui s'attache à l'option thérapeutique dont le rendement en termes de santé gagnée est le plus élevé. Contrairement à la courbe d'acceptabilité, la frontière des meilleurs traitements évalue la probabilité que le traitement soit efficace pour différentes valeurs de l'effort social consenti dans le seul cas où celle-ci permet de maximiser simultanément le bénéfice monétaire net. Le décideur dispose d'un critère de décision clair au regard duquel il peut faire ses choix. Il sait si les avantages du nouveau traitement par rapport à ses comparateurs l'emportent sur ses inconvénients en termes de santé publique, pour le montant des sommes qu'il accepte d'investir. Cette probabilité de maximiser l'état de santé de la population sans risquer de se tromper est représentée par la proportion des résultats qui maximisent la valeur marchande du bénéfice de santé net pour différents niveaux de l'effort socialement acceptable.

### Identification des ratios coût-résultat pertinents

Les ratios coût-résultat traditionnels sont faciles à recalculer sur la base d'une telle analyse. Le point à partir duquel un traitement devient plus avantageux qu'un autre est défini par la valeur de  $\lambda$  correspondant à la résolution de l'égalité entre les bénéfices monétaires nets moyens des deux traitements :

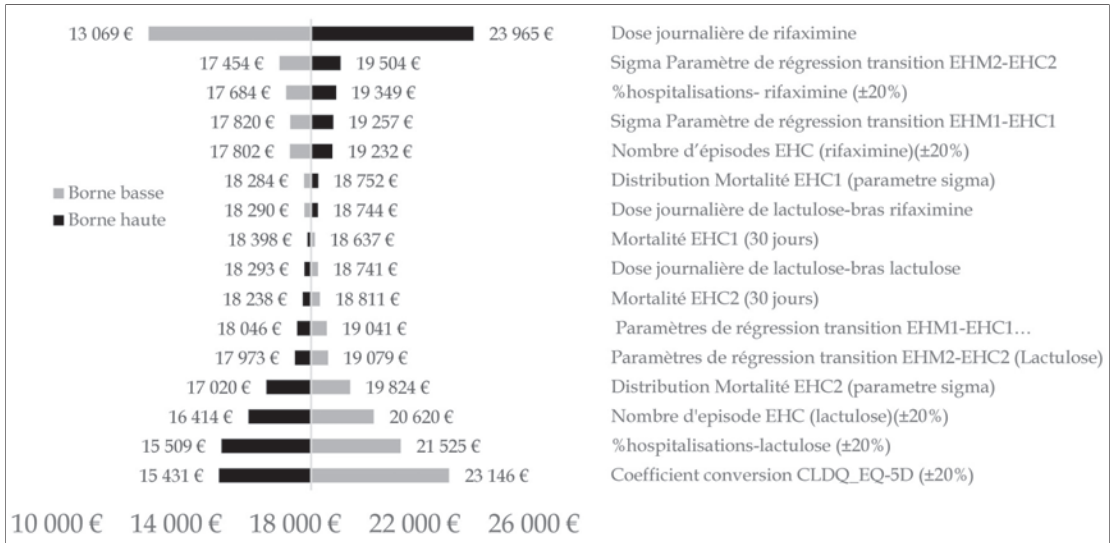
$$\overline{BMN}_2 = \overline{BMN}_1$$

$$\overline{E}_2 * \lambda^* - \overline{C}_2 = \overline{E}_1 * \lambda^* - \overline{C}_1$$

$$\lambda^* = \frac{\overline{C}_2 - \overline{C}_1}{\overline{E}_2 - \overline{E}_1} = RDCR$$

$C_i$  Coût de la nouvelle stratégie ;  $E_i$  Efficacité de la nouvelle stratégie ;  $\lambda$  Seuil de la disposition à payer ;  $\overline{BMN}_i$  Bénéfice monétaire net stratégie i.

**Figure 3 :** Diagramme Tornado : On fait varier les valeurs des paramètres à la hausse de +20% et à la baisse de -15% pour étudier la sensibilité du RDCR par rapport au résultat de l'analyse principale (18517€/Qaly).



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. 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'efficacité.

ce même traitement, l'utilité associée à une année de vie gagnée est quant à elle estimée à 2,094 QALYs. Lorsque qu'elle est comparée au traitement de référence, lactulose monothérapie, la prise en charge est plus coûteuse (14411€ versus 8555€, différence : 5856€), mais également plus efficace (2,094 QALYs versus 1,778 QALYs par patients, différence : 0,316 QALYs par patients). Le rapport différentiel coût-résultats qui en résulte est estimé à 18517€ pour obtenir une année de vie ajustée sur la qualité en plus.

## RÉSULTATS

### Analyse principale

Notre analyse de référence a comparé l'association du lactulose et de la rifaximine-α par rapport au lactulose seul dans le cadre de la prise en charge de patients souffrants d'encéphalopathie hépatique. Les résultats en termes de coûts et d'utilité à cinq ans ont été estimés.

A cinq ans, la dépense moyenne pour la prise en charge des patients traités avec rifaximine-α est estimée à 14411€ par patients. Pour

### Analyse de sensibilité déterministe

Une analyse de sensibilité déterministe a été conduite. On a choisi de faire varier 16 facteurs clés du modèle à la hausse et à la baisse et voir l'ampleur de l'impact dû à leur variation. La dose journalière de rifaximine-α, le taux d'hospitalisation, et le coefficient du mapping CLDQ-EQ5D ont un impact significatif sur le RDCR quand on les fait varier autour de la valeur de l'analyse de base (18 517 €/QALY). Ses résultats sont présentés dans le diagramme en Tornado (Figure 3).

### Analyse de sensibilité probabiliste

En complément de l'analyse principale, et pour permettre de tenir compte de l'incertitude associée aux paramètres du modèle, nous avons réalisé une analyse de sensibilité probabiliste (ASP).

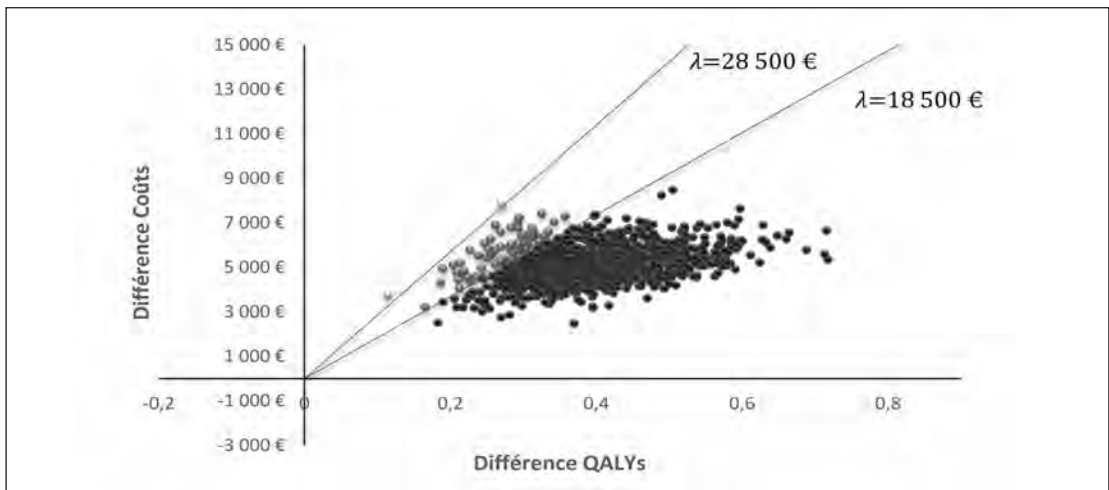
Les résultats de l'ASP en termes de coût par QALY sont présentés dans le plan coût-efficacité (Figure 4). Le ratio différentiel coût-résultat de la rifaximine- $\alpha$  par rapport à la lactulose après 5 ans de suivi est égal à 13 507 €/Qalys (IC 95% : [8887 € - 21 733€]). Dans 100% des simulations, on observe que la rifaximine- $\alpha$  est plus chère et plus efficace que la lactulose. Les deux stratégies ne peuvent être départagées sur la base de ces seules informations.

Pour faciliter la prise de décision, les résultats ont été analysés au regard l'effort financier socialement acceptable. La HAS ne donne aucune valeur de référence au regard de laquelle le rapport entre les coûts et les résultats obtenus pourrait être jugé disproportionné. Dans un premier temps nous avons utilisé la borne basse des valeurs seuils de 20 000 £ - 30 000 £ parfois mis en œuvre en Grande-Bretagne par le National Institute of Clinical Excel-

lence (NICE) (28 500 € - 43 000 €). La Rifaximine- $\alpha$  se révèle alors être efficace dans 99,8% des expérimentations faites in silico. Dans un second temps la valeur tutélaire encore plus extrême de 12 936 £ (18500 €) calculée par Claxton en 2015 [13]) a été utilisée comme seuil. La Rifaximine- $\alpha$  demeure encore efficace dans ce contexte par rapport au lactulose utilisé seul, dans 92,9% des simulations (Figure 4).

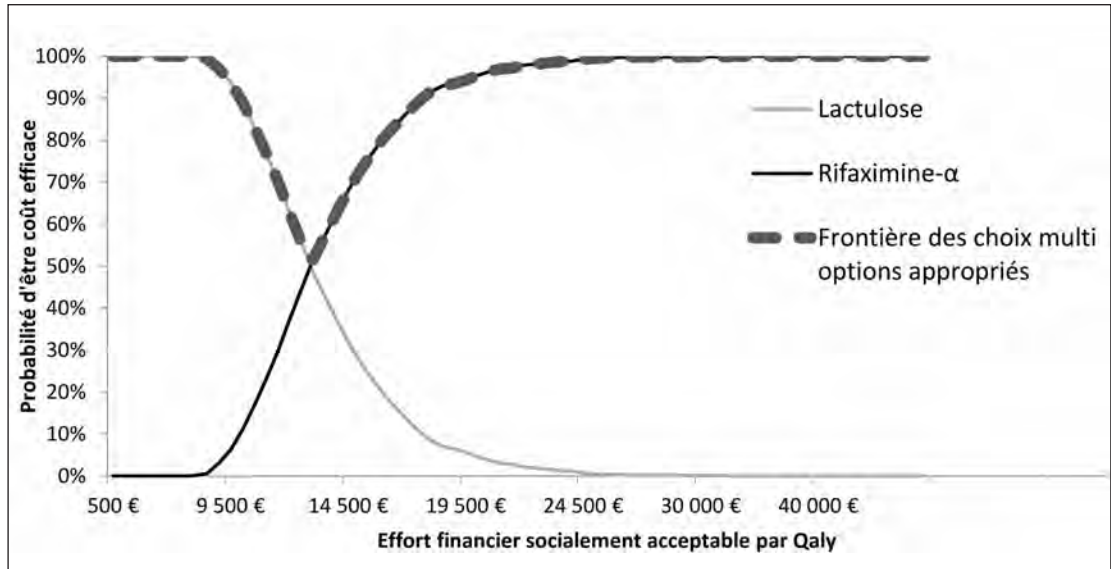
Pour caractériser l'incertitude inhérente à l'estimation de ce ratio, nous avons tracé les courbes d'acceptabilité puis construit la frontière des meilleurs traitements correspondante. Le point de « switch » entre les deux stratégies sur la frontière correspond à l'égalité des BMN moyens des deux traitements a été obtenue pour une valeur seuil de lambda de 12 985 € (Figure 5). En deçà de cette valeur seuil, le décideur sera amené à recommander l'usage de la lactulose en monothérapie. Au-delà, le bénéfice sanitaire net attendu de la rifaximine- $\alpha$  devient supérieur à celui de la lactulose, et son usage doit être privilégié en première intention compte tenu des efforts financiers que l'Etat souhaite déployer dans cette indication. Pour une valeur seuil de 12 985 €/QALYs, la probabilité que la rifaximine- $\alpha$  puisse être préférée à son compa-

**Figure 4 :** Résultats de l'analyse coût-utilité de rifaximine- $\alpha$ +lactulose versus lactulose seul au regard des seuils de disposition à payer britanniques dans le plan coût-efficacité.





**Figure 5 :** Frontière des choix multi options appropriés et identification de la stratégie efficiente en fonction de la valeur de l'effort financier socialement acceptable.



rateur n'est que de 51,4%. Autant dire que le décideur a autant de chance d'avoir raison qu'il n'a de risque d'avoir tort. La valeur sociale que l'on reconnaît au traitement est trop faible pour qu'il soit mis en œuvre dans des indications plus larges où son efficacité clinique, bien que moindre en raison de la loi des rendements décroissants, demeure incontestable.

## DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'estimer le rapport coût-résultat de l'utilisation de la rifaximine- $\alpha$  en association avec la lactulose comparativement à l'usage de la lactulose seul, dans la prévention des récurrences d'EHC chez les patients cirrhotiques ayant déjà présenté au moins deux épisodes d'EHC. Elle constitue, à notre connaissance, la première analyse de ce type réalisée pour cette indication pour la France. L'analyse centrale montre que la rifaximine- $\alpha$  est plus coûteuse et plus efficace que la lactulose utilisée en monothérapie, et le ratio différentiel coût-résultat à cinq ans corres-

pondant a été estimé à 12 985 €/QALYs. L'analyse probabiliste confirme ces résultats avec un RDCR de 13 507 €/QALY (IC95% : [8887€ - 21733€]). Ces ratios peuvent être examinés à la lumière des seuils adoptés par le NICE en Grande-Bretagne dont la rigueur peut aboutir au refus de soins : une doctrine que la France a toujours refusé de faire sienne. Tant bien même, on accepterait de transposer les règles les plus extrêmes du NICE à la France en considérant qu'un traitement pour être déclaré efficace devrait avoir un rapport coût-efficacité inférieur à 20 000£ soit (28 500 €), la rifaximine dans ce cas extrême, serait encore efficace par rapport au traitement compassionnel dans 99,8% des simulations exécutées et dans 100% des cas si la borne supérieure de 30 000 £ soit 43 000 € était jugée pertinente. La construction des courbes d'acceptabilité sociale et de la frontière des meilleurs traitements permet de conclure que pour toute valeur supérieure à 12 985 €, le décideur est amené à utiliser la rifaximine- $\alpha$  en première intention.

Au moins trois études similaires ont été conduites dans cette indication en Europe, l'une

au Pays-Bas [14], la seconde au Royaume-Uni [15, 16], la dernière en Belgique [17]. Ces analyses ont conclu à l'efficacité de rifaximine- $\alpha$ , mais elles présentent des RDCR supérieurs à celui que nous avons obtenu. Dans le cadre des modèles réalisés pour la Belgique et pour l'Angleterre, la dominance forte de rifaximine- $\alpha$  a même été démontrée. Les différences avec nos estimations s'expliquent d'abord par les spécificités propres à ces pays, que ce soit quant à la perspective retenue pour le calcul des coûts ou la nature des techniques mises en œuvre pour modéliser l'utilité. Les perspectives adoptées dans ces différents modèles varient, le modèle hollandais adoptant par exemple une perspective sociétale là où notre analyse retient celle de l'Assurance Maladie, ce qui entraîne une estimation des dépenses plus importantes dans le premier cas que dans le second.

Les résultats de notre analyse doivent être interprétés en tenant compte des limites qu'elle comporte.

Les données cliniques utilisées dans le cadre de notre modélisation n'ont été extraites que d'un seul essai randomisé et d'un suivi post thérapeutique en ouvert. Il est possible que les données mobilisées ne reflètent pas des résultats qui auraient pu être observés dans d'autres études. La mobilisation de données issues de plusieurs essais randomisés et leur synthèse dans le cadre d'une méta-analyse aurait permis d'intégrer des estimations plus robustes de l'efficacité clinique des stratégies considérées. Notons toutefois qu'au moment où cette étude a été réalisée il n'existait à notre connaissance aucun essai randomisé portant sur le produit et qu'aucune revue systématique de la littérature n'était disponible. Ce n'est qu'en 2015, que la première méta-analyse a été publiée dans l'indication encéphalopathie hépatique Zhu *et al.* [18].

Notre analyse compare la prise en charge thérapeutique des encéphalopathies hépatiques par rifaximine- $\alpha$  et celle par lactulose seule. Une troisième alternative thérapeutique, la néomycine aurait pu être considérée. D'autant

qu'elle a fait l'objet d'un essai randomisé double-aveugle [19]. Ce traitement n'a pas été jugé pertinent, dans la mesure où il n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, et qu'il n'a pas démontré une supériorité par rapport au placebo et qu'il présente une toxicité importante [20]. Les effets indésirables associés au traitement des patients n'ont pas été pris en compte dans la modélisation. Bien que cela puisse conduire à la fois à une sous-estimation des dépenses de prise en charge ainsi qu'à une surestimation de l'efficacité des thérapies, la décision de ne pas intégrer ces données s'appuie sur le fait qu'aucune différence significative entre les deux traitements en termes d'incidence d'effets indésirables n'a été observée dans l'essai randomisé RFHE3001. Nous estimons que cela ne modifie pas les conclusions de notre étude.

L'estimation des coefficients d'utilité associés aux différents états de santé a été réalisée à l'aide de plusieurs sources de données et repose sur de nombreuses hypothèses. La robustesse des données d'utilité du modèle devra être améliorée à l'aide de nouvelles mesures de qualité de vie obtenues dans le cadre d'un ou plusieurs essais randomisés double-aveugle. En l'absence de données de ce type, la prise en compte de l'incertitude associée à ces paramètres dans le cadre de l'analyse de sensibilité probabiliste accroît la robustesse des résultats observés. Nous jugeons minime l'impact de ces limites sur les conclusions de notre étude.

## RÉFÉRENCES

- [1] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–35.

- [2] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071–81.
- [3] Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, *et al.* Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):853–61.
- [4] Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, *et al.* Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014 Aug;12(8):1390–7.e2.
- [5] Chautant F. Evaluation de l'utilisation de la rifaximine dans la prise en charge de l'encephalopathie hepatique du patient cirrhotique au chu de toulouse [Internet]. Universite de limoges; 1986 [cited 2015 Dec 7]. Available from: <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/53adaa5a-261f-4438-8152-4ce055f18a1c/blobholder:0/P20133355.pdf>
- [6] HEVA. Rapport d'étude préparé pour Norgine et Alfa Wassermann Analyse des hospitalisations avec encéphalopathie hépatique au. 2015;
- [7] HAS. Guide Méthodologique: Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011.
- [8] Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1986;3(1):75–82.
- [9] Briggs A. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation.* 1 edition. Oxford: Oxford University Press, USA; 2006. 250 p.
- [10] Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2013 Aug;33(6):743–54.
- [11] Schoenfeld D. Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. *Biometrika.* 1982;69(1):239–41.
- [12] Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2002 Aug;22(4):290–308.
- [13] Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, *et al.* Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess.* 2015 Feb;19(14):1–504.
- [14] Whitehouse J, Berni E, Conway P, Radwan A, Brown RS, Currie CJ. Evaluation of cost-effectiveness and societal impact of rifaximin- $\alpha$  550mg in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy in the Netherlands. *ISPOR;* 2015.
- [15] Berni E, Poole CD, Conway P, Radwan A, Currie CJ, Whitehouse J. Cost effectiveness of rifaximin- $\alpha$  550mg in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy in United Kingdom. *ISPOR;* 2015.
- [16] Poole CD, Berni E, Conway P, Radwan A, Currie CJ. Evaluation of The Cost Effectiveness of Rifaximin- $\alpha$  550mg In The Reduction of Recurrence of Overt Hepatic Encephalopathy In Sweden. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2015 Nov;18(7):A626.
- [17] Berni E, connolly M, Whitehouse J, Conway P, Radwan A, Currie CJ. Evaluation of cost-effectiveness of rifaximin- $\alpha$  550mg in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy in the Belgium. *ISPOR;* 2015.
- [18] Zhu G-Q, Shi K-Q, Huang S, Wang L-R, Lin Y-Q, Huang G-Q, *et al.* Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):624–35.

- [19] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, *et al.* Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 1992 Dec;39(6):542-5.
- [20] Francoz C, Durand F. Encéphalopathie hépatique : comment optimiser la prise en charge en réanimation ? *Réanimation*. 2007 Oct;16(6):498-503.

# Aide à la décision des modèles médico-économiques

## *Making decision aid from medico-economic models*

FRANCK MAUNOURY\*

\* Docteur en économie de la santé,  
Directeur Statésia, MCF associé Conservatoire National des Arts et Métiers Paris, université du Maine

*Correspondance :*  
F. Maunoury, Statésia, Technopôle de l'université,  
19-21 rue Thalès de Milet, 72000 le Mans  
franck.maunoury@statesia.com

### 1. INTRODUCTION

La Haute Autorité de santé (HAS) a proposé lors d'une consultation publique récente un nouveau format de rapport technique [1] concernant les études d'évaluation médico-économique des produits et technologies de santé destinées à la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique de la HAS. Dans ce nouveau format, la HAS suggère d'apporter une attention particulière à l'analyse de l'incertitude des résultats de l'analyse de référence de la modélisation médico-économique et à la présentation, la discussion et l'interprétation des résultats. De nouvelles méthodes et métriques d'aide à la décision des modèles médico-économiques ont été proposées par la HAS, notamment la simulation numérique du bénéfice collectif monétaire net (BMN) et la production de la frontière d'acceptabilité multi-

options de maximisation de ce bénéfice monétaire net.

L'objectif de cet article méthodologique est de présenter ces nouvelles métriques de présentation de l'incertitude des résultats obtenus à partir des modèles médico-économiques, en rappelant dans un premier temps le rationnel du recours aux distributions de probabilité permettant de quantifier l'incertitude paramétrique du modèle d'efficience. Dans un second temps, le calcul statistique et la programmation informatique du bénéfice monétaire net sont explicités et, in fine, la méthode de création et d'interprétation de la frontière multi-options de maximisation du bénéfice monétaire net est présentée.

Selon Andrew H. Briggs [2], l'objectif d'un modèle médico-économique ou modèle d'efficience est d'apporter une aide aux décisions

médicales d'allocation des ressources de soins de santé. Les modèles utilisent des méthodes quantitatives et qualitatives pour structurer les bases de données cliniques, épidémiologiques et économiques et pour aider les décideurs à prendre les meilleures décisions possibles pour la collectivité. D'un point de vue politique, la valeur d'une analyse décisionnelle fondée sur un modèle ne réside pas simplement dans sa capacité à générer une estimation ponctuelle précise pour un résultat spécifique mais réside aussi dans l'examen systématique de l'incertitude [3] entourant ce résultat pour prendre la décision finale. Le meilleur choix serait ainsi celui qui maximise le résultat de santé sous la contrainte de disponibilité des ressources en santé.

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Pour rendre informative cette aide à la décision, une analyse d'incertitude des résultats de l'analyse de référence du modèle d'efficience doit être conduite [2, 4, 5]. L'analyse de l'incertitude des résultats d'un modèle médico-économique concerne ici plus particulièrement l'incertitude attachée aux paramètres d'entrée du modèle. La boîte à outils de l'analyste décisionnel va tout d'abord consister à réaliser des conjectures sur la distribution statistique des paramètres pour explorer toutes les valeurs possibles de chaque paramètre et leurs résultats d'efficience correspondants. Dans chacune des stratégies de santé comparées, le bénéfice monétaire net (BMN), c'est-à-dire la valeur monétaire ( $\lambda$ ) de l'espérance d'efficacité (E) minorée du coût (C) permettant d'atteindre ce niveau d'efficacité (BMN =  $\lambda E - C$ ), est ensuite simulé numériquement pour identifier quelle stratégie, parmi l'ensemble des stratégies de santé comparées, maximise ce bénéfice collectif net en fonction des différents niveaux de dispositions à payer par la collectivité pour gagner une unité d'efficacité (année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY)). Le résultat graphique de cette simulation numérique

est ensuite présenté, sous le terme de frontière d'acceptabilité multi-options de maximisation du bénéfice monétaire net. La définition, la programmation informatique et l'interprétation de ces métriques décisionnelles sont exposées dans la présente section.

### 2.1. Rappel préalable du processus de l'analyse de sensibilité probabiliste

Le rationnel des analyses de sensibilité probabilistes (ASP) recommandées repose sur le fait que les ASP permettent d'explorer la stabilité des conclusions du modèle d'analyse décisionnelle et la variabilité aléatoire des estimations ponctuelles des paramètres d'entrée du modèle. En faisant varier l'ensemble des paramètres d'entrées de manière concomitante, l'ASP complète l'analyse de sensibilité déterministe univariée. La question qui se pose alors est celle du choix d'une distribution statistique a priori fondé sur la nature de chacun des paramètres inclus dans l'analyse de l'incertitude paramétrique.

Souvent, les coûts des états de santé sont approximés par une loi asymétrique à droite de type Gamma. Cette asymétrie est observée dans la mesure où un faible nombre de patients peuvent concentrer les dépenses de santé les plus élevées, on pense au cas des patients en affection de longue durée dont la prise en charge médicale annuelle par le système de santé est intensive. Une loi triangulaire est généralement attribuée aux coûts des événements indésirables, dans la mesure où ce paramètre est régulièrement documenté par des dires d'experts qui peuvent être variables. La loi triangulaire consiste à considérer la valeur moyenne ou médiane du paramètre, son minimum et son maximum. Les utilités des états de santé sont approximées par une loi bêta, les valeurs possibles de ce paramètre étant comprises entre 0 et 1. Il en est de même pour les probabilités de transition entre états de santé, les probabilités de mortalité et les taux de réponse aux traitements. Concernant les pertes

de qualité de vie potentielles (désutilités) relatives à l'administration des traitements, la loi lognormale est une distribution adaptée. Ainsi, les lois suggérées ont une certaine forme (famille de lois) : la loi Béta est définie sur l'intervalle [0-1], la loi gamma est adaptée pour les distributions asymétriques à droite, la loi log-normale est une loi idoine pour les risques relatifs ou les hazard ratios et la loi logistique pour les odds-ratio.

Les distributions peuvent être mobilisées pour la réalisation de l'ASP dans le cadre de simulations paramétriques ou pour obtenir un intervalle de valeurs à partir de l'erreur standard permettant de justifier l'amplitude des valeurs du paramètre dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée (ASD). Dans ce second cas, l'erreur standard (ES) est obtenue par la formule (1).

$$(1) ES = \sqrt{p(1-p)/n}$$

Avec  $p$  le paramètre étudié, il peut s'agir d'un taux de réponse à un traitement défini par une loi béta, et  $n$  la taille de l'échantillon sur lequel la valeur observée du paramètre est obtenue. Par exemple, si le taux de réponse est de 0,95 et la taille de l'échantillon de 124 patients, l'erreur standard sera égale à 0,02. En appliquant la méthode des moments [6] pour estimer les paramètres de la loi béta, nous obtenons  $Par1=117,05$  et  $Par2=5,95$  à partir des formules (2) et (3). La méthode des moments estime chaque paramètre de la loi de probabilité pour correspondre à la moyenne et l'écart type observés de la variable d'intérêt.

$$(2) Par1 = \frac{p^2 - p^3}{ES^2} - p$$

$$(3) Par2 = \frac{Par1}{p} - Par1$$

Les bornes basse et haute de l'intervalle du paramètre pour l'ASD sont alors calculées sous Excel de la manière suivante :

$$\text{Borne basse (BB)} = \text{Beta.inverse}(0,025; Par1; Par2) = 0,91$$

$$\text{Borne haute (BH)} = \text{Beta.inverse}(0,975; Par1; Par2) = 0,98$$

Dans le cadre de l'ASP, la valeur stochastique de  $p$  pour une simulation parmi 1000 est alors égale à :

$$\hat{p} = \text{Beta.inverse}(\text{alea}(); Par1; Par2) = 0,94$$

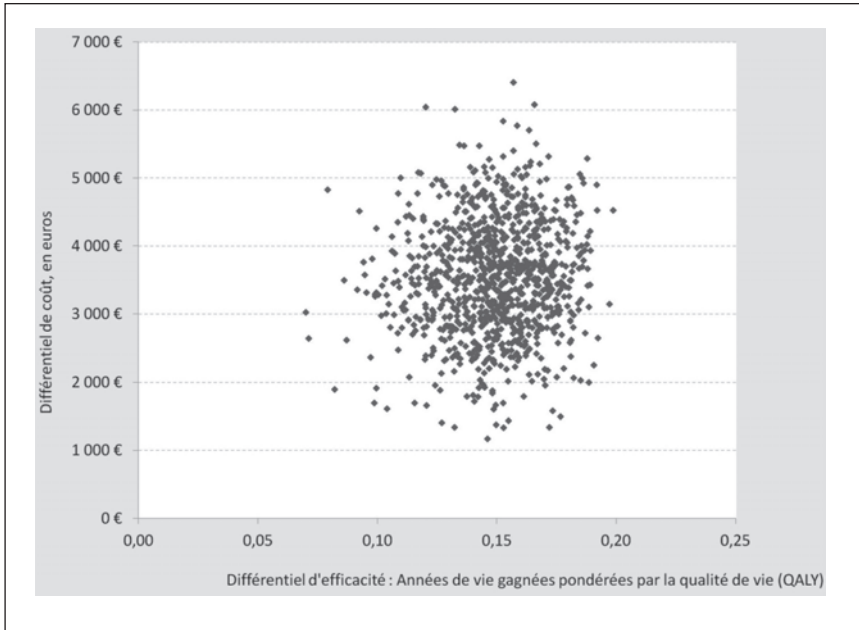
Lorsqu'il existe peu d'informations sur les paramètres en raison d'un faible nombre d'études disponibles ou de l'absence d'expertise, il est possible de proposer un intervalle de valeurs assez large défini par des dires d'experts. Un taux fixe bilatéral autour de la valeur moyenne observée du paramètre peut alors être utilisé.

## 2.2. Méthodologie de l'analyse de sensibilité probabiliste selon le nombre de stratégies de santé comparées

Si l'analyse porte sur un seul comparateur (comparaison de deux stratégies de santé), la Haute Autorité de Santé recommande de :

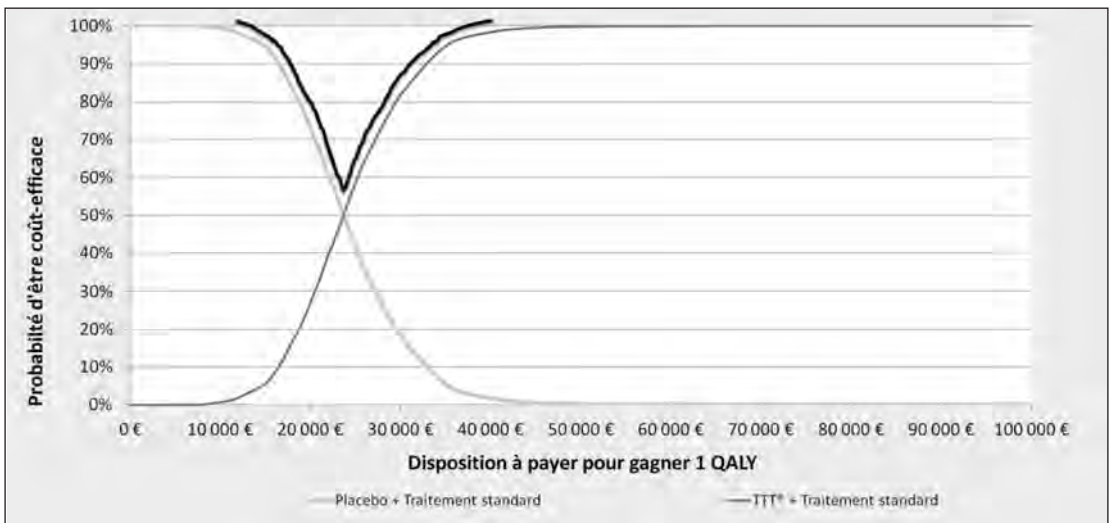
- Indiquer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) moyen ;
- Présenter le diagramme du nuage de points de l'analyse probabiliste (Figure 1) et d'indiquer le pourcentage de points dans les quatre cadrans du plan coût-efficacité (Figure 1) ;
- Présenter et commenter la courbe d'acceptabilité du produit de santé évalué (Figure 2).

Si plusieurs comparateurs sont pris en compte dans l'évaluation (comparaison de trois stratégies de santé ou plus), une présentation tabulaire des résultats estimés en bénéfice net en fonction de plusieurs valeurs de référence  $\lambda$  est attendue (Tableau I). Dans cette présentation, il est suggéré d'indiquer le produit de santé qui maximise le bénéfice net et de présenter les résultats sous forme graphique selon



**Figure 1 :**  
Sorties graphiques de l'analyse de sensibilité probabiliste (ASP) dans le cadre de la comparaison de deux stratégies de santé : Nuage de points du plan coût-efficacité.

**Figure 2 :** Sorties graphiques de l'analyse de sensibilité probabiliste (ASP) dans le cadre de la comparaison de deux stratégies de santé : Courbe d'acceptabilité des traitements comparés.



le modèle présenté à l'ISPOR 2010 par O'Day [7] (Figure 3).

La métrique du bénéfice monétaire net consiste, pour chaque produit ou technologie de santé, à convertir le nombre de QALY en euros (ou autre devise) en les multipliant par

la disposition à payer de la collectivité pour gagner un QALY et en minorant ce gain de santé « monétaire » du coût lié à la prise en charge du patient dans le cadre d'un traitement par chaque produit de santé comparé. La HAS indique que « Si l'analyse intègre au moins 3 trois comparateurs, indiquer le bénéfice net



moyen de chaque intervention, puis présenter et commenter la courbe d'acceptabilité multi-options ». Cette courbe d'acceptabilité multi-options indique au décideur quelles sont les stratégies qui maximisent le bénéfice monétaire net en fonction de plusieurs niveaux de dispositions à payer par la collectivité pour gagner un QALY.

Le processus pour réaliser cette analyse recommandée par la HAS consiste à :

1. Réaliser  $i$  simulations dans le cadre de l'analyse de sensibilité probabiliste (pour  $i = 1$  à 1000) ;
2. Choisir une plage de « niveaux d'effort socialement acceptables », c'est-à-dire de dispositions à payer pour gagner 1 un QALY ( $\lambda_k$ ), pour  $k = 0$  à 100 000 € avec un pas de 10 000 € ;
3. Calculer les  $BMN_i = \lambda_k * QALY_i - Coût_i$  pour chaque stratégie de santé comparée ;
4. Identifier la stratégie qui maximise le  $BMN_i$  à chaque simulation en répondant à la question « qui est le cas gagnant pour chaque simulation  $i$  ? » ;
5. Sommer les cas gagnants sur l'ensemble des  $n$  (1000) simulations ;
6. Réaliser le graphique qui représente la courbe des proportions de cas gagnants par rapport aux interventions comparées pour différents niveaux de l'effort social acceptable ou dispositions à payer ( $\lambda_k$ ), courbe qualifiée de courbe d'acceptabilité multi-options ou de frontière multi-options.

La présentation tabulaire des résultats exprimés en bénéfice monétaire net recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) est indiquée dans le Tableau I.

La présentation graphique des résultats exprimés en bénéfice monétaire net est indiquée dans la Figure 3.

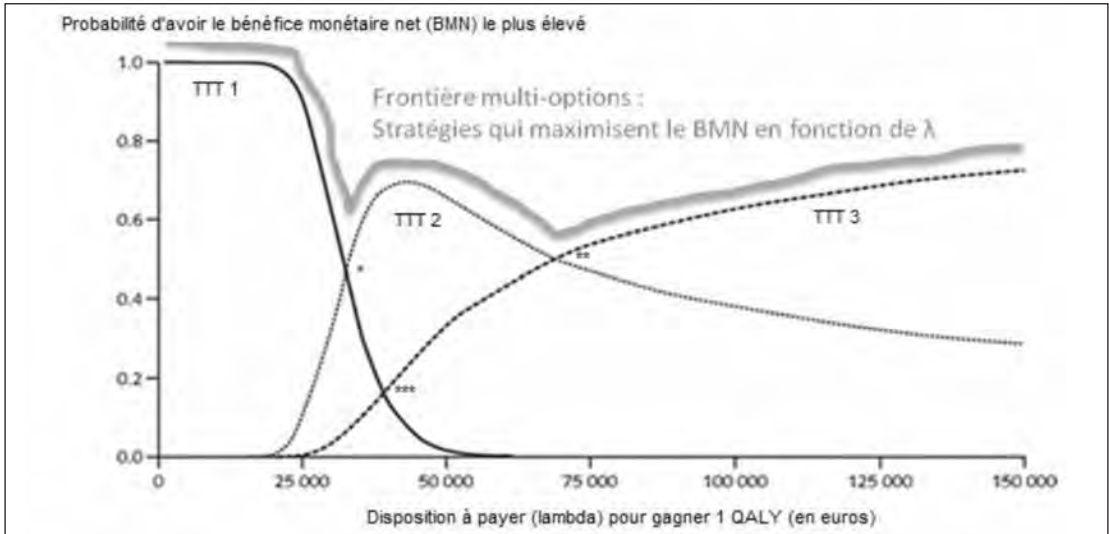
La lecture de cette présentation graphique est la suivante : chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus élevé, soit (nombre de QALY gagnés x disposition à payer pour le QALY) – coût, compte tenu de la disposition à payer pour un QALY. Par exemple, on constate que la stratégie matérialisée par la courbe en trait gras ne maximise le bénéfice net qu'à partir d'une disposition à payer pour un QALY de 70 000 \$, la stratégie représentée par la courbe en pointillés conduit au bénéfice net le plus élevé pour une disposition à payer pour un QALY comprise entre 30 000 et 70 000 \$.

Pour rappel, cette analyse décisionnelle à partir du bénéfice monétaire net est fondée sur la réalisation préalable d'une analyse de sensibilité probabiliste (ASP). Cette ASP repose sur la production de 1 000 simulations paramétriques de Monte Carlo dans chaque stratégie de santé comparée. Ces 1 000 simulations décrivent la répartition de la cohorte de patients à travers les états de santé du modèle à partir de la variabilité paramétrique des probabilités de transition ; elles valorisent la trajectoire de santé moyenne d'un patient moyen représentatif d'une cohorte ou d'un groupe homogène de patients à partir des utilités et des coûts affectés à chaque état de santé. La

**Tableau I :** Résultats de l'analyse en bénéfice net [1].

Lambda ( $\lambda$ )	Produit évalué	Comparateur 1	Comparateur 2	Max BMN (exemple)
$\lambda_1$				Produit évalué
$\lambda_2$ ( $\lambda_2 > \lambda_1$ )				Comparateur 1
$\lambda_3$ ( $\lambda_3 > \lambda_2$ )				Comparateur 2
Etc.				

**Figure 3 :** Exemple de courbe d'acceptabilité multi-options (comparaison de trois traitements TTT 1, TTT 2, TTT 3). Les seuils lambda d'indifférence décisionnelle (pas de différence entre les traitements) sont respectivement matérialisés par \* (TTT1 vs. TTT2), \*\* (TT2 vs. TT3) et \*\*\* (TTT1 vs. TTT3).



justification du nombre minimum de simulations réside dans la stabilisation de l'estimation du RDCR à partir de 1 000 simulations de Monte Carlo. Le nuage de points RDCR décrit la densité conjointe des coûts et des effets différentiels (années de vie ou QALY) obtenus avec le traitement évalué par rapport au traitement comparateur (point origine 0,0).

### 2.3. Courbe d'acceptabilité multi-options : formules sous excel®

Pour rappel, la mise en œuvre opérationnelle des simulations de Monte Carlo consiste à :

- Coder a priori les incertitudes portant sur les paramètres par des distributions de probabilité ;
- Pour une famille donnée, caractériser la valeur de ses paramètres théoriques non observables qui simule le mieux la réalité observée ;
- Tirer au sort chaque réalisation de la variable (1000 tirages) ;

- Évaluer le modèle avec les variables tirées au sort ;

- Sur un grand nombre de tirages, la moyenne des sorties du modèle approche leur espérance.

Le processus décrit ci-dessus est réalisé pour chaque stratégie de santé comparée, ce qui permet de comptabiliser le nombre de cas où les stratégies maximisent le bénéfice monétaire net, pour chaque simulation. Si par exemple la stratégie 3 produit un BMN supérieur à celui des stratégies 1 et 2 pour la simulation n°32 (parmi 1000), une valeur de 1 est affectée à la colonne BMN de la stratégie gagnante 1 et une valeur de 0 est calculée pour les stratégies perdantes 1 et 2. Le Tableau II est alors présenté et la formule de calcul sous Excel® permettant de produire ce tableau est décrite ci-dessous.

Cette probabilité est ensuite calculée pour chaque valeur de disposition à payer (DAP) pour gagner un QALY en considérant un pas de 100 € jusqu'à une DAP de 100 000 €. Le

**Tableau II** : Résultats de simulation du bénéfice monétaire net.

Bénéfice monétaire net (BMN)		Probabilité de maximiser le BMN pour chaque simulation (1=Oui, 0=Non) pour chaque valeur de $\lambda$ (résultat sur 1000 simulations i)	
Placebo + Traitement standard	TTT® + Traitement standard	Placebo + Traitement Standard§	TTT® + Traitement Standard§§
$\lambda E_{1i} - C_{1i}$	$\lambda E_{2i} - C_{2i}$	<b>Mean = 0,50*</b>	<b>Mean = 0,50*</b>

Formule sous Excel : pour  $i = 1$  to 1000 ;  $k = 0$  to 100 000 € (pas : 10 000 €)

$$NMB_i = \lambda_k E_i - C_i$$

$$\S SI(NMB_{1i} = \text{MAX}(NMB_{1i}; NMB_{2i}); 1; 0)$$

$$\S\S SI(NMB_{2i} = \text{MAX}(NMB_{1i}; NMB_{2i}); 1; 0)$$

\* A l'issue des 1000 simulations, la probabilité que chaque stratégie maximise le BMN est calculée à partir de la somme de chaque colonne BMN de chaque stratégie. La formule de calcul sous Excel est la suivante :

$$= \text{SOMMEPROD} ((\$A\$2:\$A\$1001 <= N) * (D\$2:D\$1001) / N)$$

Avec :  $\$A\$2:\$A\$1001$  = compteur du numéro de simulation,  $N$  = nombre de simulations (1000),  $D\$2:D\$1001$  = compteur de cas gagnants maximisant le BMN.

seuil d'indifférence décisionnelle correspond à la DAP pour laquelle la probabilité de maximiser le BMN est égale à 0,50 pour chaque stratégie de santé comparée. Lorsque la DAP est supérieure à ce seuil, la probabilité de maximiser le BMN pour la stratégie de santé évaluée devient supérieure à 0,50 ; elle atteint une valeur maximum de 1 pour une certaine valeur de DAP. La courbe d'acceptabilité multi-option indique alors pour quelles valeurs de DAP les stratégies de santé comparées sont efficaces selon la métrique du bénéfice monétaire net.

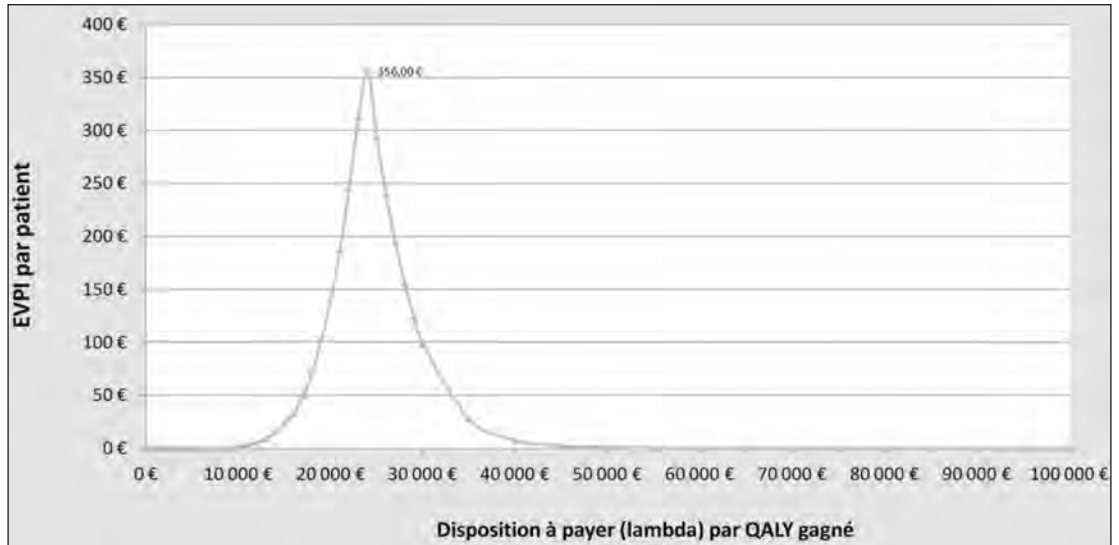
Outre la métrique du BMN, la métrique de la valeur attendue d'une information parfaite (EVPI) complète la valeur informative de l'analyse de l'incertitude des résultats médico-économiques présentée jusqu'ici. En effet, l'EVPI indique le coût par patient que la collectivité doit consentir pour réduire l'incertitude des résultats présentés. La courbe de l'EVPI par patient, présentée sur la Figure 4, est fondée sur le principe que le décideur en santé doit prendre des décisions sous certaines conditions d'incertitude consubstantielles à la décision médicale, et dans ce contexte, une mauvaise décision est possible. Cette mauvaise décision peut induire des pertes de chance pour les

patients ou des dépenses inefficaces pour la collectivité. L'EVPI exprime alors la dépense maximum que la collectivité doit mobiliser pour gagner de nouvelles informations permettant d'éliminer l'incertitude qui pourrait induire de mauvaises décisions, en fonction de différents niveaux de dispositions à payer pour gagner un QALY. Si le coût d'obtention d'une information parfaite permettant d'éliminer l'incertitude est inférieur à l'EVPI correspondant au seuil d'indifférence décisionnelle de la disposition à payer ( $\lambda$ ) ou au seuil fixé par le décideur, l'investissement nécessaire à l'obtention de cette nouvelle information devrait être réalisé. La représentation graphique de l'EVPI en fonction de différentes valeurs de  $\lambda$  est présentée sur la Figure 4.

#### 4. DISCUSSION

L'information produite par l'analyse de quantification de l'incertitude paramétrique du résultat médico-économique est fondamentale pour renseigner la CEESP et le CEPS sur le degré d'incertitude associé à l'évaluation de l'efficacité ex ante. Les nuages de points obtenus dans les plans coût-efficacité renseignent

**Figure 4 :** Représentation graphique de la valeur attendue d'une information parfaite en fonction de plusieurs niveaux de dispositions à payer ( $\lambda$ ).



Pour chaque simulation  $i$  ( $i$  variant de 1 à 1000), l'EVPI est calculée sous Excel® par la formule suivante :

$$EVPI_i = SI(\text{MAX}(\text{BMN1}:\text{BMN2})=\text{BMN1}; \text{MAX}(B_i;C_i)-B_i; SI(\text{MAX}(\text{BMN1}:\text{BMN2})=\text{BMN2}; \text{MAX}(B_i;C_i)-C_i))$$

Avec : BMN1 = BMN moyen dans la stratégie 1 (sur 1000 simulations), BMN2 = BMN moyen dans la stratégie 2 (sur 1000 simulations),  $B_i$  = BMN dans la stratégie 1 pour  $i=1$  à 1000,  $C_i$  = BMN dans la stratégie 2 pour  $i=1$  à 1000.

sur la dispersion attendue des résultats. Les courbes d'acceptabilité permettent d'appréhender le degré de confiance que l'on peut accorder à une conclusion d'efficacité, en fonction de la disposition à payer de la collectivité pour gagner un QALY ( $\lambda$ ).

La principale lacune de l'analyse d'incertitude paramétrique (analyse de sensibilité probabiliste) dans les dossiers d'évaluation ex ante de l'efficacité de nouveaux produits de santé soumis à la CEESP est l'absence d'interprétation des résultats en termes d'incertitude paramétrique. Les auteurs proposent souvent de rappeler les données quantitatives lisibles sur les courbes d'acceptabilité. Une façon d'améliorer l'information transmise serait de prendre réellement position sur l'ampleur de l'incertitude acceptable et le degré de confiance (pente de la courbe d'acceptabilité) que l'on pourrait accorder aux différents niveaux d'efficacité ex ante simulés.

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste (ASP), les questions techniques soulevées par la HAS lors des échanges techniques avec l'industriel qui a soumis un dossier CEESP visent à produire une analyse de sensibilité multi-options, à introduire une nouvelle variable ou à modifier un intervalle de confiance. Les réserves de la HAS émises sur les analyses de sensibilité probabilistes concernent principalement l'absence de prise en compte de variables pertinentes (réserves importantes), la non pertinence ou la non justification des distributions statistiques (réserves importantes et mineures) et le recours à une méthode inadaptée (réserves majeures). Les réserves majeures inhérentes à l'analyse de sensibilité probabiliste, et caractérisant l'invalidité de l'évaluation médico-économique proposée, sont émises par la HAS notamment lorsque l'ASP n'est pas conforme à une évaluation multi-options, à l'absence d'une ASP avec le comparateur idoine, à l'absence d'une

ASP pour une ou des sous-populations d'intérêt caractérisées par une hétérogénéité importante des résultats.

Concernant la discussion des résultats, la HAS souhaite la production d'une discussion apportant une interprétation utile à la décision. Cela implique une prise de position claire, de la part de l'industriel et de la HAS, qui ne peut se limiter à un simple rappel des résultats quantitatifs. Interpréter l'évaluation implique d'être capable d'estimer le degré de confiance qu'il est possible d'accorder au résultat et à sa transposition en pratique courante. L'identification de tous les comparateurs pertinents reste une exigence pour interpréter l'évaluation présentée. Les réserves émises montrent que ce principe de transparence n'est pas encore suffisamment respecté. En revanche, leur introduction dans l'évaluation peut poser de réelles difficultés techniques, en particulier en l'absence de données cliniques ou de prix. Une réflexion et des développements méthodologiques sont donc nécessaires sur la meilleure façon de prendre en compte ces comparateurs.

## CONCLUSION

Trois indicateurs complémentaires sont ainsi proposés pour informer le décideur : Les bornes basse et haute des intervalles de confiance à 95% du ratio différentiel coût-résultat (RDCR) qui identifient les valeurs des dispositions à payer à tester, mais avec des valeurs négatives possibles ininterprétables ; la courbe d'acceptabilité (CEAC) de l'efficacité ex ante du produit de santé évalué qui définit les niveaux de confiance variant de 0 à 100% pour atteindre ces valeurs de dispositions à payer ; et la valeur de l'information (BMN et EVPI) qui quantifie la valeur de l'information nécessaire pour éliminer l'incertitude du résultat médico-économique.

Les conclusions fondées sur le RDCR et le BMN peuvent être différentes en raison de l'approximation faite dans le calcul du RDCR (la

moyenne du ratio n'est pas le ratio des moyennes) et du calcul de la variance du RDCR. Le RDCR n'est pas adapté lorsque la différence d'efficacité est faible ou lorsque la variance de la différence d'efficacité est grande. Si les différences d'efficacité et de coût suivent une loi normale, le RDCR (ratio) peut ne pas suivre une loi normale. Le calcul de l'intervalle de confiance à 95% du RDCR n'est donc pas toujours robuste. Cette limite du RDCR n'est pas observée pour le BMN car son estimateur suit une loi normale si les différences d'efficacité et de coût sont elles-mêmes approximées par une loi normale. Les avantages de la méthode de maximisation du BMN (Briggs 2002) consistent principalement à travailler avec une métrique linéaire, solution aux valeurs négatives possibles du RDCR.

Si l'objectif de l'analyse de sensibilité probabiliste est d'aider la décision en réduisant l'incertitude et donc en acquérant de l'information, la présentation des résultats de valeur attendue de l'information à partir des métriques de bénéfice monétaire net (BMN) et de valeur attendue d'une information parfaite (EVPI) est alors à privilégier. La principale limite du recours à ces métriques pour aider la décision de financement des innovations en santé par la collectivité est l'absence de valeurs de référence incluses dans l'analyse décisionnelle.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les participants qui ont assisté à l'atelier technique du 21 janvier 2016 organisé par la Société Française d'Economie de la Santé et le Journal de Gestion et d'Economie Médicale. Cet atelier a initié, entre autres, la rédaction de cet article.

## RÉFÉRENCES

- [1] Haute Autorité de Santé. Consultation publique sur le projet de notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évalua-

- tion médico-économique dans le cadre de l'article R161-71-1 du Code de la Sécurité sociale. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2044883/fr/notice-de-l-utilisateur-redaction-d-un-rapport-technique-dans-le-cadre-de-l-article-r161-71-1-du-code-de-la-securite-sociale](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2044883/fr/notice-de-l-utilisateur-redaction-d-un-rapport-technique-dans-le-cadre-de-l-article-r161-71-1-du-code-de-la-securite-sociale).
- [2] Andrew H. Briggs, Dphil, Milton C. Weinstein, PhD, Elisabeth A.L. Fenwick, PhD, Jonathan Karnon, PhD, Mark J. Sculpher, PhD, A. David Paltiel, PhD, on Behalf of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *VALUE IN HEALTH* 15 (2012) 835 – 842.
- [3] Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking Outside the Box : Recent Advances in the Analysis and Presentation of Uncertainty in Cost-Effectiveness Studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [4] Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011.
- [5] National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: user guide for company evidence submission template. 8 january 2015.
- [6] Bowman KO, Shenton LR. Estimator: Method of Moments, pp 2092-2098, *Encyclopedia of statistical sciences*, Wiley (1998).
- [7] O'Day K., Globe D. Using Net Benefits to Report Cost-Effectiveness. ISPOR, 14<sup>e</sup> congrès annuel européen, Madrid 2011.

# RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

## Objectifs de la revue

Le *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* est un journal de recherche appliquée en économie de la santé, en gestion des systèmes et des politiques de santé et en évaluation médicale et économique.

La revue publie huit fois par an, à partir de manuscrits adressés à la rédaction, en langue française et anglaise, des éditoriaux, des articles originaux, des mises au point, des articles méthodologiques, des lettres à l'éditeur, des notes d'information et de la correspondance.

La rédaction du *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* a établi avec les éditions ESKA un contrat lui laissant la liberté éditoriale complète dans les conditions fixées par la rentabilité du journal.

## Rubriques

Les articles originaux relèvent de trois catégories :

1 – **Les articles** qui présentent des informations importantes et nouvelles sur des études pragmatiques ou expérimentales. Ils sont exigés sous la forme suivante : titre, résumé, introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion, conclusion, références. Une attention particulière doit être portée à la méthodologie utilisée et en particulier aux calculs statistiques pour lesquels une expertise est systématiquement faite. Ils n'excèdent pas 12 pages et 30 références.

2 – **Les articles méthodologiques** portent sur l'évaluation des méthodes et des procédures d'analyse utilisées dans le domaine de la santé. Ils ne nécessitent pas de résumé et de mots-clés.

3 – **Les analyses** économiques, sociologiques, éthiques et philosophiques relatives aux systèmes de Santé. Elles peuvent prendre un format différent des articles précédents, elles n'excèdent pas 14 pages et 60 références.

**Les mises au point** sont des revues générales apportant une synthèse des données disponibles et un éclairage critique des sujets d'actualité. Les données personnelles ne peuvent constituer le fond même de l'article. Elles n'excèdent pas 14 pages et 60 références.

**Les analyses et compilations statistiques** sont relatives aux indicateurs du système de santé et à leur régulation. Ce type d'analyse peut être présenté selon un plan différent de celui des articles précédents.

**Les lettres à l'éditeur** permettent de présenter des résultats originaux sous une forme concise, de façon à obtenir une publication rapide. Elles n'excèdent pas 40 lignes et 3 références.

**Les notes d'information** permettent de présenter une étude de cas avec discussion ou une question théorique documentée. Elles sont exigées sous la forme suivante : titre court (moins de 100 caractères), auteurs (nom, initiales du prénom) limités à trois. Elles ne comprennent ni résumé ni mots-clés. Elles n'excèdent pas 4 pages et 5 références.

**Les éditoriaux** expriment l'opinion et l'expérience personnelle d'un auteur ou d'une équipe sur un sujet donné. Ils n'excèdent pas 4 pages et 10 références.

**La correspondance** a pour objectif de répondre à une publication récente, pour la confirmer ou la contester.

Le comité de rédaction, dans le but de favoriser l'indexation des articles proposera à l'auteur la rubrique dans laquelle figurera l'article.

## Généralités

Les articles proposés ne doivent pas être ou avoir été soumis à une autre revue. Tout manuscrit, sollicité ou non, est soumis anonymement pour avis au comité de lecture, qui peut refuser l'article ou proposer les modifications qui lui paraissent nécessaires. Les lecteurs dont l'identité ne peut être révélée aux auteurs sont au nombre de deux et sont choisis au sein du comité scientifique et du comité de rédaction, et en cas de nécessité, il peut être fait appel à des lecteurs extérieurs à ce comité.

Après lecture, effectuée dans un délai de 8 à 10 semaines environ, le manuscrit est refusé d'emblée ou refusé pour non-conformité aux instructions, accepté tel quel ou sous réserve de modifications. Dans ce dernier cas, les auteurs doivent renvoyer dans le mois suivant le manuscrit corrigé, accompagné d'une lettre répondant point par point à chaque remarque des lecteurs. Un changement de rubrique peut aussi être demandé aux auteurs.

Pour les articles qui sont définitivement acceptés pour publication, les auteurs sont invités à envoyer les manuscrits au format word par mail. Un jeu d'épreuves du texte imprimé est renvoyé à l'auteur principal pour correction et renvoi à la rédaction dans les 48 heures. Les manuscrits ne sont pas rendus et deviennent la propriété du journal. Les auteurs s'engagent à demander à l'éditeur l'autorisation de reproduire tout ou partie de l'article pour une autre publication.

## Considérations éthiques et légales

Tous les textes présentés doivent obéir aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Toute étude prospective pouvant poser un problème d'éthique nécessite, dans le cadre de la loi Huriet, l'avis d'un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB).

Les auteurs attestent que le texte n'a pas été publié ailleurs ni soumis simultanément à un autre journal.

L'utilisation de tableaux ou de figures empruntés à une autre publication nécessite l'indication de sa provenance dans la légende et l'autorisation écrite de l'auteur et de l'éditeur.

Les auteurs doivent éviter toute indication qui pourrait lever l'anonymat des malades : nom, prénom, nom de l'hôpital.

## Présentation des manuscrits

Les articles sont à adresser en **trois exemplaires** au secrétariat de rédaction. Deux exemplaires ne doivent comporter sur la page de garde que les titres français et anglais et les mots-clés afin de respecter l'anonymat.

**La page de titre** (première page) comportera le titre de l'article en français et en anglais, le nom du ou des auteur(s) avec l'institution et l'adresse, ainsi que l'adresse complète de l'auteur à qui seront envoyées les épreuves à corriger et toute correspondance. Le titre ne doit pas dépasser 50 caractères.

**Le résumé et les mots-clés** seront placés sur la deuxième page. Le résumé ne doit pas dépasser 250 mots. Il devra être rédigé en français et en anglais et indiquer clairement l'objectif, la méthode, les résultats les plus importants avec les données numériques et la conclusion de l'étude. Cette page comportera aussi une série de mots-clés (5 au maximum) en français et en anglais.

# RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

**L'article** (troisième page) doit être dactylographié en double interligne, recto seulement, avec une police de caractère de taille 10 ou 12 et des marges de 3 cm. Les pages doivent être numérotées en haut et à droite.

**Les tableaux et figures** doivent être limités au strict nécessaire. Ils doivent être fournis sur des pages indépendantes (un tableau ou une figure par page). Les tableaux sont dactylographiés en double interligne sans ligne verticale et comportant un numéro (chiffre romain) et un titre complet. Les figures (graphiques ou schémas) ne doivent être utilisées que lorsqu'elles sont nécessaires à la clarté de l'exposé. Toutes les figures doivent comporter une légende détaillée fournie sur une feuille séparée. Les figures sont numérotées (chiffre arabe).

**Les références** sont classées dans l'ordre de leur citation et seront numérotées. Le numéro dans le texte sera placé entre crochets. Les références seront rédigées selon la convention de Vancouver :

- Référence d'un article de périodique : s'il y a plus de six auteurs, seuls les trois premiers seront cités suivis de « et al. ». Le nom des auteurs (la première lettre en majuscule) est suivi des initiales des prénoms en majuscules, contiguës et sans point intercalaire, et d'une virgule. Le dernier nom est suivi d'un point. Le titre de l'article est suivi d'un point. Le nom de la revue est indi-

qué en abrégé selon l'Index Medicus. Il n'est pas suivi d'un point. Après le nom de la revue, l'année de publication est suivie d'un point virgule. Puis le numéro du tome ou volume est suivi de deux points. Enfin, la première page de l'article est séparée par un tiret de la dernière page.

*Exemple :*

Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Eng J Med* 1977;296:716-21.

- Référence d'un livre : la référence d'un livre doit comporter dans cet ordre : le nom des auteurs, le titre du livre en italique, le numéro de l'édition (sauf si première édition), la ville de la maison d'édition, le nom de la maison d'édition, l'année de l'édition et le nombre de pages ou les pages exactes à consulter.

*Exemple :*

Huguier M, Maisonneuve H, Benhamou C, et al. *Les références. Dans : La rédaction médicale. De la thèse à l'article original.* Paris : Doin Éditeurs. 1992:105-18.

**Les remerciements** seront individualisés sur la dernière page de l'article, qui comprend également les indications de subventions éventuellement accordées aux auteurs.

## Les manuscrits doivent être envoyés :

### 1) au secrétariat de rédaction :

Nathalie TOMACHEVSKY, redaction.jgem@yahoo.fr

### 2) au secrétariat de l'éditeur :

Editions ESKA - Marise URBANO, 12, rue du Quatre-Septembre - 75002 PARIS  
Tél. : 01 42 86 55 65 - Fax : 01 42 60 45 35 - agpaedit@wanadoo.fr



# INSTRUCTIONS TO AUTHORS

---

## Scope of the Journal

The *Journal of Health Care Management and Economics* is an applied research periodical dedicated to the following topics: economics of healthcare, healthcare policy, management of health systems, and medical and economic evaluation.

The Journal is issued eight times a year. Editorials, Original Articles, Methodological Articles, Brief Reports, and Letters to the Editor in English and French are equally welcome.

The Editorial board of the Journal have established a partnership with ESKA Editions; this confers a complete editorial freedom, within the expressed conditions, for the benefit of the Journal.

## Contents of the Journal

**Editorials** – They express personal or collective opinions and experiences on a particular issue. They cannot exceed four double-space typed pages and ten references. These are generally solicited.

**Original articles** – They feature new and important information on practical and experimental studies. Authors should prepare the manuscript with the following sections in mind: Title, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References. A special attention should be given to the methodology and to the statistical analysis: these parts are systematically submitted to a vigorous examination. These articles should not exceed 12 double-space typed pages and 30 references.

**Methodological articles** – Their objective is to evaluate the methods and the analytical procedures used in the health field. They do not need summary and Key-words.

**Reviews** – These are broad outlooks that synthesise available information and/or give a critical insight into current economic, sociological, ethical, philosophical issues relative to healthcare systems. They cannot exceed 14 double-space typed pages and 60 references.

**Statistical analyses** – These are articles dedicated to healthcare systems indicators and regulations. This type of manuscript might have a different presentation from the one required for Original articles.

**Letters to the Editor** – These are objective comments on recent publications. They confirm or argue against them. They cannot exceed 40 typed lines and three references.

**Brief reports** – They present original results in a concise form to obtain quick publication. They cannot exceed 40 typed lines and three references.

**Case studies** – They present specific issues with discussion or document theoretical questions. The number of authors should be limited to three. The manuscripts are to be submitted with a short title (less than 100 characters) and no more than four double-space typed pages and five references.

## General procedure

Submitted articles should be original ones that have not been submitted to another journal. All manuscripts, solicited or not, undergo an anonymous reviewing process. The two reviewers whose identities are not revealed are selected among the members of the scientific

committee and/or the Editorial board. However, the Editorial board may seek the advice of an external specialist.

Within ten weeks, the Editorial board may reject a submitted manuscript or accept it. Whenever modifications are required, the revised manuscript should be returned within four weeks together with the authors' answers to the reviewers' remarks. The Editorial board may suggest publication of the revised article under another heading.

For articles that are definitely accepted for publication, authors are invited to submit manuscripts in Word format by email. A first draft of the printed text is sent to the responsible author for an ultimate reading. Only minor modifications are accepted at this stage; these should be returned within two weeks. After copyright signing, reproduction of all or part of a published / an accepted article in another journal is subject to the Publisher's authorisation.

Manuscripts that are not accepted for publication will not be returned to the authors.

## Ethical and legal considerations

All submitted manuscripts should abide by the ethical recommendations of the Declaration of Helsinki. All prospective studies that raise an ethical problem should be submitted to the Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB), in enforcement of the French Loi Huriet, or to an equivalent recognised Ethical committee. This should be stated in the text.

The authors should declare that the article has not been published elsewhere and is not submitted to another journal at the same time.

The use of already published tables or figures requires quoting the source in the legend and a written consent from the authors and the publisher.

The authors should avoid any indication likely to violate data confidentiality.

## Manuscript setting

**Three paper copies** of the manuscript should be sent to the Editorial committee (see address below). The manuscript should be prepared with each of the following parts starting on a new page:

**The title page** should include the title of the article (no more than 50 characters) in French and English, the name(s) of the author(s), his or their affiliation(s), and the name and complete address of the author responsible for correspondence.

The second page should include **the abstract and the key-words**. The abstract, when required, should not exceed 250 words. It should be written in French and English and indicate clearly the objective of the study, the methods, the main results with numerical results / figures, and a conclusion. Five key-words should be provided in French and in English.

**The text** should be typed double-spaced on one side of A4 format paper with 3-cm margins. Pages should be numbered in the top right corner.

# INSTRUCTIONS TO AUTHORS

**Tables and figures** should be scarce, concise, and self-explanatory. They should be provided on separate pages, one per page. The tables should be typed double-spaced with a complete title, no vertical lines, and numbered in the order of appearance in the text with Roman numerals. Figures should be used only when necessary for more clarity. All figures should have detailed legends typed together on a separate page. The figures should be numbered consecutively with Arabic numerals.

**References** should be listed and numbered consecutively. They should appear throughout the text in square brackets. They should follow the Vancouver style.

- Reference of an article in a periodical – If authors are six or less, list all authors. If they are seven or more, list only six authors then “et al.”. The last names of the authors should be followed by the initials of their first names, in capitals, without separations or punctuation marks. Consecutive author names should be separated by a comma, the last one followed by a period. The title of the article should be followed by a period. The name of the periodical should be abbreviated according to Index Medicus

followed by a space, the year of publication, a semi-colon, the volume number, a colon, then the first and the last page numbers separated by a dash.

*Ex:* Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296:716-21.

- References of an article in a book – List in the following order: the name of the author(s), the title of the article then the title of the book in italics separated by “In:”, the edition order (when not first edited), the place and the publisher separated by a colon, the year of publication, the first and the last page numbers or the total number of pages.

*Ex:* Huguier M, Maisonneuve H, Benhalou C, et al. *Les références. In: La rédaction médicale. De la thèse à l'article original.* Paris : Doin Editeurs. 1992:105-18.

**The acknowledgements** should be typed on a separate page and include the financial support of the work.

*All manuscripts should be sent:*

**1) to the sub-editor:**

Nathalie TOMACHEVSKY, redaction.jgem@yahoo.fr

**2) to the publisher's office:**

Editions ESKA - Marise URBANO, 12, rue du Quatre-Septembre - 75002 PARIS  
Tél. : 01 42 86 55 65 - Fax : 01 42 60 45 35 - agpaedit@wanadoo.fr

*Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.*

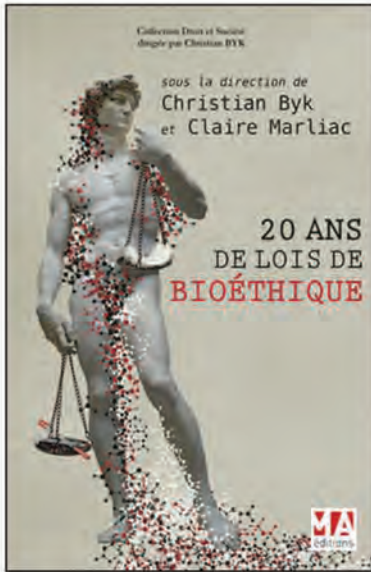
La loi du 11 mars 1957, n'autorisant aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que des copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, que les analyses et courtes citations dans un but d'exemple et d'illustrations, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1<sup>er</sup> de l'art. 40).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français de Copyright, 6 bis, rue Gabriel Laumain, 75010 PARIS.

© 2016 / ÉDITIONS ESKA - Directeur de la Publication : Serge KEBABTCHIEFF

CPPAP N° 0417 T 81497 — ISSN 2262-5305 — ISBN 978-2-7472-2662-2



**MA ÉDITIONS - ESKA**

## **20 ANS DE LOIS DE BIOÉTHIQUE**

**sous la direction de  
Christian BYK et Claire MARLIAC**

La « bioéthique » a toujours été un terrain propice aux débats de tous ordres et tout particulièrement juridiques. Au cours des deux décennies d'application des premières grandes lois françaises de bioéthique (1994) est apparu un besoin constant et renouvelé d'adaptation des normes et comportements.

La recherche scientifique, illustrée par les interventions de spécialistes en biologie et médecine de la reproduction, en histologie, embryologie, cytogénétique ou encore en oncogénétique, nous démontre les difficultés auxquelles les praticiens sont confrontés et les interférences entre la médecine et l'évolution de la société notamment.

Parallèlement, les juristes, publicistes et privatistes sont impliqués. Ils portent leurs regards croisés sur ces problématiques toujours significatives et évolutives, qu'elles concernent des aspects relatifs à la connaissance, à la reproduction, au corps humain, à la fin de vie ou encore au concept d'humanité.

Toute la communauté scientifique est ainsi impliquée dans la gestion des problématiques de bioéthique. Cette communauté, enrichie de la diversité des points de vue, étudie les multiples implications suscitées par la bioéthique. Ces interrogations nous touchent tous et tout citoyen souhaitant être éclairé peut découvrir les analyses et perspectives ici présentées. La bioéthique questionne les recherches scientifiques, soulève des enjeux sociaux, politiques, économiques et juridiques et pousse à la réflexion globale sur l'être humain. Elle illustre les aventures de la vie de l'homme.

**Claire Marliac** est maître de Conférences de droit public, HDR, à l'Université d'Auvergne. Après une thèse consacrée à « *La protection des données nominatives informatiques en matière de recherche médicale* », ses travaux et enseignements, tout particulièrement en libertés publiques et droits fondamentaux, lui ont permis d'étudier les évolutions rencontrées dans le champ de la « bioéthique ». Elle est membre du Centre de recherche Michel de l'Hôpital de l'École de droit (EA 4232) et elle fait partie de l'Espace de réflexion éthique de la région Auvergne.

**Christian Byk**, juge à la cour d'appel de Paris, est secrétaire général de l'Association internationale droit, éthique et science et rédacteur en chef du Journal international de bioéthique. Conseiller spécial pour la bioéthique du Secrétaire général du Conseil de l'Europe (Catherine Lalumière), il a élaboré le projet initial de Convention européenne sur la biomédecine et les droits de l'homme. Il a également participé à l'élaboration des textes adoptés par l'UNESCO sur la bioéthique. Il est vice-président du Comité intergouvernemental de bioéthique (UNESCO) et est l'auteur de nombreuses études académiques ainsi que d'une dizaine d'ouvrages, dont un traité de bioéthique (Ed. Les Etudes Hospitalières 2011).

### **BON DE COMMANDE**

Je désire recevoir ..... exemplaire(s) de l'ouvrage : « **20 ANS DE LOIS DE BIOÉTHIQUE** », sous la direction de **Christian BYK** et **Claire MARLIAC** - Code EAN 978-2-8224-0426-6

Prix : 35,00 € + 1,00 € de frais de port, soit ..... € x ..... exemplaire(s) = ..... €

Je joins mon règlement à l'ordre des Editions ESKA :  chèque bancaire

Carte Bleue Visa n° .....  Date d'expiration : .....

Signature obligatoire :

par Virement bancaire au compte des Editions ESKA

Etablissement BNP PARIBAS – n° de compte : 30004 00804 00010139858 36

IBAN : FR76 3000 4008 0400 0101 3985 836 BIC BNPAFRPPCE

Société / Nom, prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : ..... Pays : .....

Tél. : ..... Fax : ..... E-mail : .....

Veillez retourner votre bon de commande accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :

MA Editions - ESKA – Contact : [adv@eska.fr](mailto:adv@eska.fr)

12, rue du Quatre Septembre – 75002 Paris - France - Tél. : 01 42 86 55 75 - Fax : 01 42 60 45 35

# Les Événements de l'année EN ÉCONOMIE MÉDICALE 2017

## PARIS

Jeudi 26 Janvier 2017

**Sous la Présidence du Pr Robert LAUNOIS**

COMITÉ SCIENTIFIQUE ET D'ORGANISATION

Jean-Paul AURAY, Dominique BEGUE, Jean-Paul DOMIN,  
Gérard DURU, Maryse GADREAU, Paul GARASSUS, Salah GHABRI,  
Marie-Hélène JEANNERET, Michel HANNOUN, Michel LAMURE,  
Etienne MINVIELLE, Franck MAUNOURY, Catherine QUANTIN,  
Sibilia QUILICI, Roland SAMBUC, Mondher TOUMI

Vendredi 27 Janvier 2017

**Sous la Présidence du Pr Catherine QUANTIN**

COMITÉ SCIENTIFIQUE ET D'ORGANISATION

Philippe AEGERTER, Philippe BATIFOULIER, Jean-Pierre DAURES,  
Jean-Paul DOMIN, Isabelle DURAND-ZALESKI, Maryse GADREAU,  
Robert LAUNOIS, Etienne MINVIELLE, Magali PIRSON,  
Catherine QUANTIN

## SAVE THE DATE



Des journées de Centre de Formation des Éditions ESKA, Editeur du Journal de Gestion et d'Économie Médicales

Inscription CFEE adressée aux Éditions ESKA-CONGRÈS - Serge KEBABTCHIEFF - Hélène FROMON

12, rue du Quatre Septembre, 75002 Paris

Tél. : 01 42 86 55 69 / 79 - Fax : 01 42 60 45 35 - Email : [congres@eska.fr](mailto:congres@eska.fr) - Site : [www.eska.fr](http://www.eska.fr)

AGRÉÉ PAR LE CONSEIL RÉGIONAL DE FORMATION MÉDICALE CONTINUE - CFEE : N° 1153436775