

Association des Pharmaciens de l'Industrie :  
Le Médicament à l'Heure des Comptes  
Paris, 14 Janvier 2014

**Modélisation  
et  
Simulations Numériques**

Robert Launois

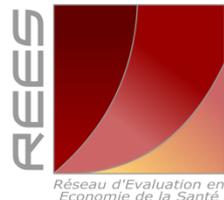
*Directeur Scientifique REES*

**28, rue d'Assas**

**75006 Paris – France**

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr) - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)



**MODÉLISER POUR APPRÉHENDER  
LES RETOMBÉES DE LA PRISE DE  
DÉCISION ET ESTIMER SES RISQUES**

# Ebauches de Définitions

- ✦ Un modèle est un *construit stylisée de la réalité*, qui comporte :
  - une **structure**, sous la forme d'un arbre logique de survenue des événements suite à une prise de décision
  - Un **ensemble de lois** c.a.d. des relations déterministes ou probabilistes liant les **entrées** du système et ses **sorties** en termes de conséquences dommageables ou bénéfiques
  - des **paramètres** c.a.d. des constantes ou des variables pouvant prendre des valeurs numériques, qui permettent de spécifier ces relations.

→ Il permet de **décrire dans des termes compréhensibles, observables ou mesurables** un ensemble restreint de phénomènes
- ✦ Une **simulation** : expérimentation virtuelle sur un modèle

# Modèle = Décision + Hasards + Enjeux »

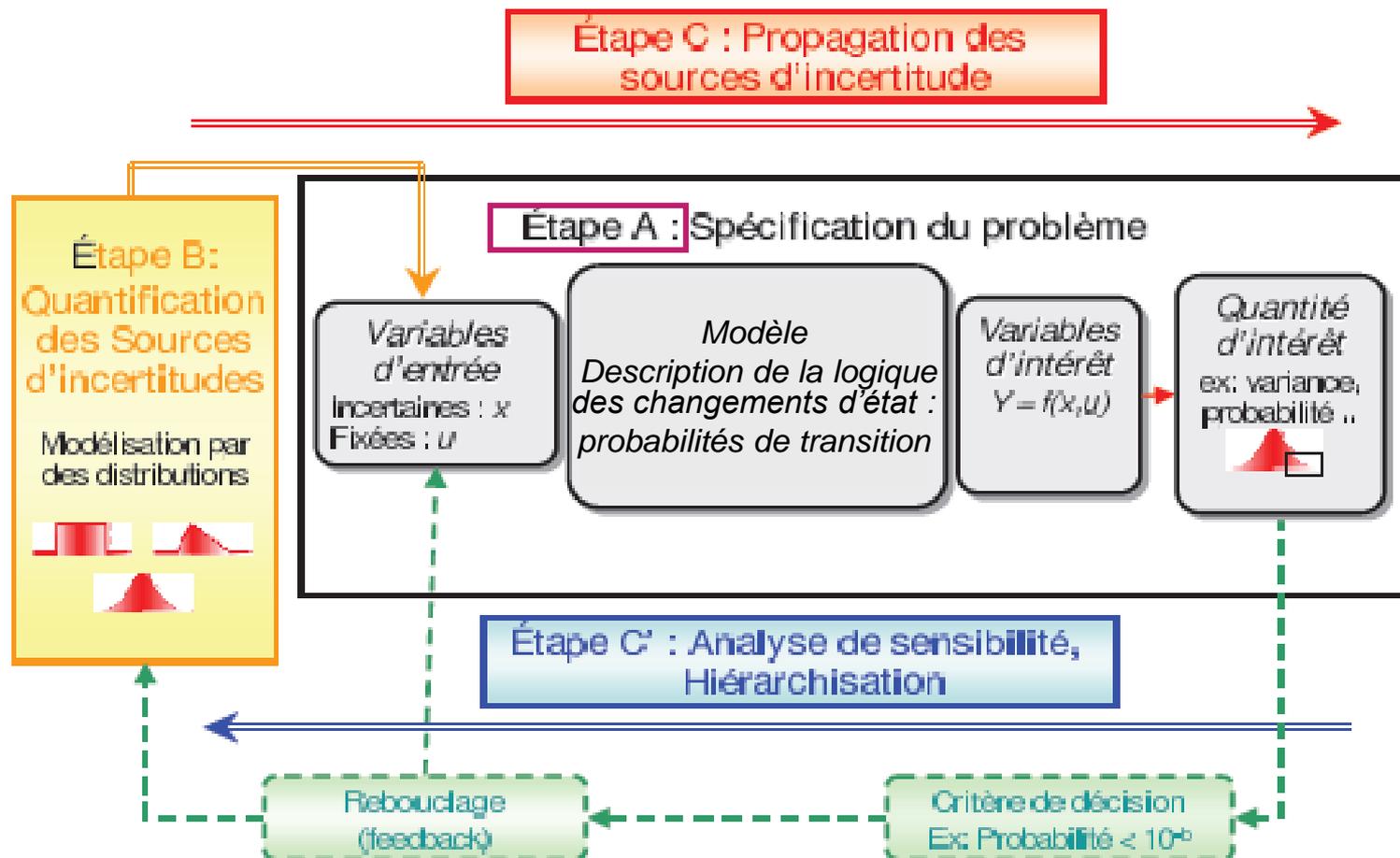
*E. Parent 2006*

TROIS ÉLÉMENTS CARACTÉRISENT LA NATURE DES CHOIX À OPÉRER EN SITUATION À RISQUE

1. **Les options thérapeutiques possibles**
2. **Les probabilités d'occurrence ou les distributions de probabilité** des réponses et des effets indésirables **conditionnellement au choix** thérapeutique fait
3. **L'intensité des conséquences dommageables ou bénéfiques** y compris les conséquences économiques qui y sont associées. *le risque est indissociable de l'intensité du dommage subit, celui ci peut être monétaire ou non*

**L'ANALYSE DECISIONNELLE PERMET D'ASSOCIER CONSEQUENCES ET PRISE DE DECISION EN AVENIR RISQUE**

# Illustration



# Pourquoi Modélise-T-On ?

- ✦ Etudier l'éventail des conséquences possibles et leur probabilités de réalisation suivant l'action choisie
- ✦ Extrapoler dans le temps le devenir du patient *Mortalité à 30 jours → espérance de vie*
- ✦ Estimer des résultats non mesurés directement
  - Critères de substitution dans un essai clinique : *pression artérielle → mortalité*
  - Coûts pertinents dans l'évaluation : *coûts de l'intervention dans l'ostéoporose → coûts des fractures à venir*
- ✦ Synthétiser des sources de données multiples
  - Coûts et efficacité proviennent de sources différentes
  - Comparaisons indirectes entre les interventions à évaluer
  - Plusieurs essais disponibles pour un même critère

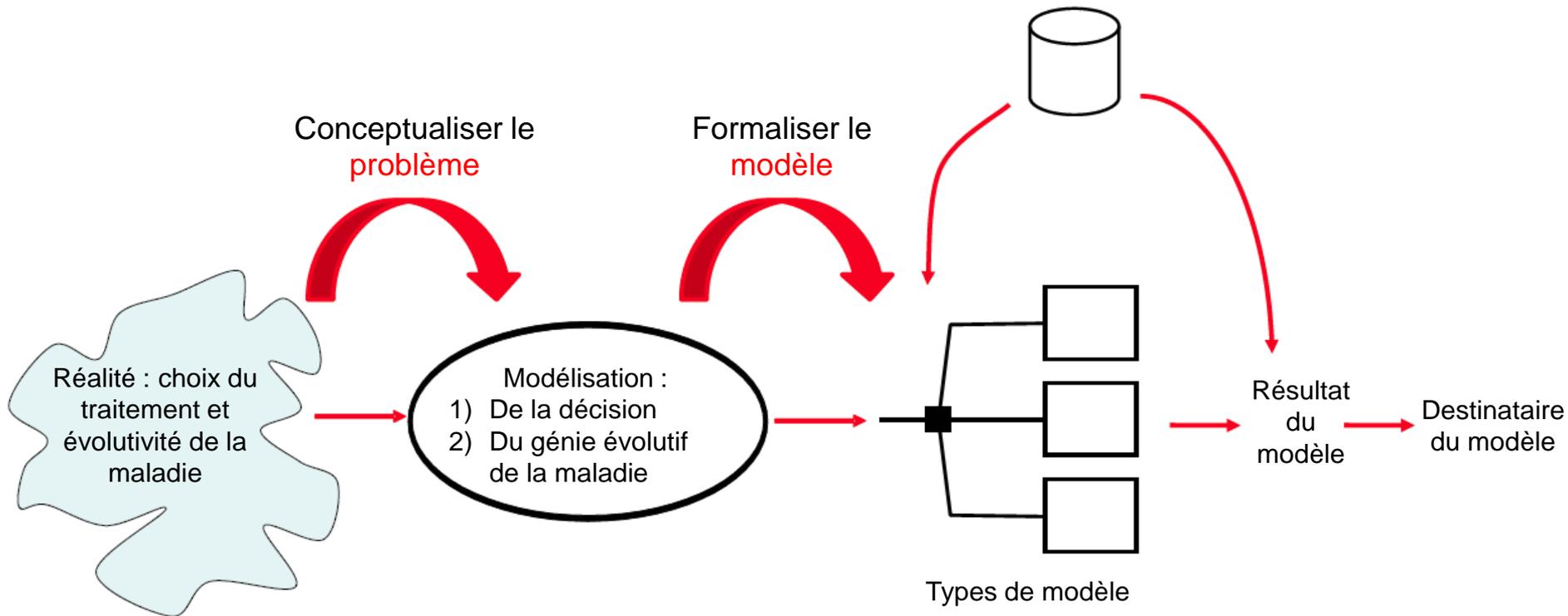
# Les Trois Rôles Possibles d'une Modélisation

- ✦ **Outil descriptif** : instrument de formalisation des connaissances et des hypothèses dans un cadre cohérent qui permet de « *mimer* » le génie évolutif de la maladie.
- ✦ **Outil d'aide à la décision**: Élaboration de **variantes prévisionnelles** pour éclairer les choix en fonction des scénarios retenus. Le choix final reste entre les mains du politique.
- ✦ **Outil normatif** qui représente la réalité aussi fidèlement que possible pour contribuer à la fixation **de règles de gestion** (Seuils pour fixer l'effort financier socialement acceptable) . Attention la beauté de la carrosserie peut cacher la faiblesse du moteur

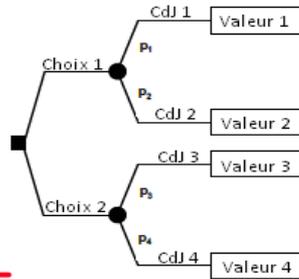
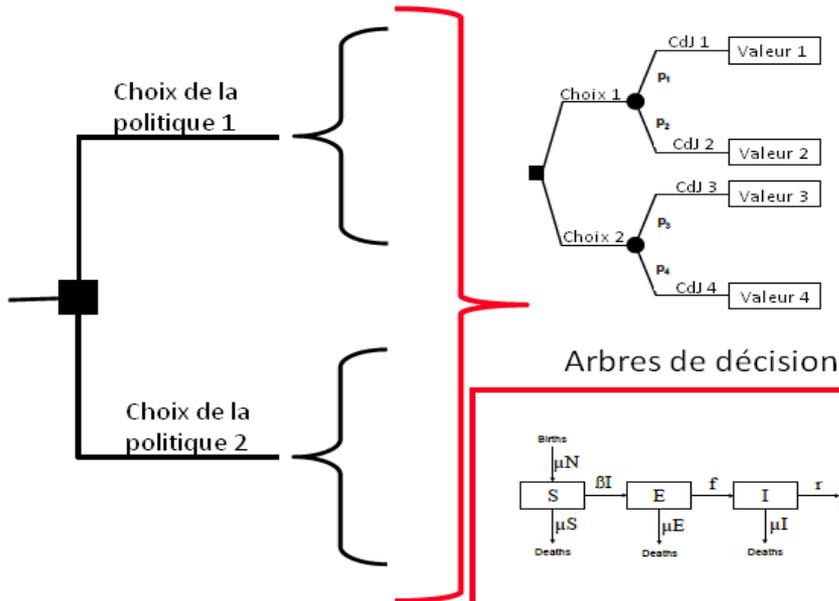
# Réfléchir Avant de Programmer

## ✦ La modélisation est une abstraction de la réalité

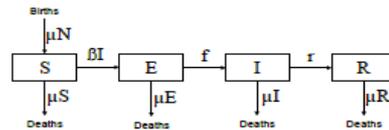
- Le modélisateur fait d'abord des hypothèses sur ce qui caractérise au mieux la situation,
- avant de formaliser le modèle qui en donne une bonne représentation



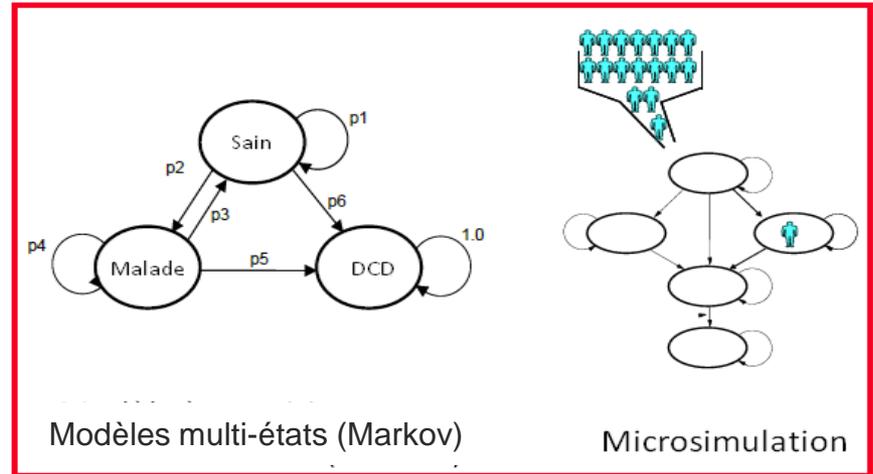
# Une Grande Diversité de Modèles Possibles :



Arbres de décision



Modèle à compartiments



Modèles multi-états (Markov)

Microsimulation



Modèles à évènements discrets,  
Modèles individus centrés

$$v(h, l) = \text{Max}\{r(h, l), l + \lambda \sum_{h'} \sum_{l'} P(h', l' | h, l) v(h', l')\}$$

Optimisation mathématique

# Comment Choisir ?

- ✦ L'unité de modélisation doit elle être
  - **agrégée** sur un groupe de sujets présentant des caractéristiques communes (*modèle de cohorte/ agrégé*)? ou
  - **Individu centrée** pour refléter la spécificité des antécédents médicaux de chacun (*modèle individu centré /microsimulation/SED*) ?
- ✦ L'incertitude doit elle intégrée sous la forme
  - d'une **probabilité moyenne** de survenue (*modèle déterministe*) ? ou
  - par une **plage de valeurs** -une distribution de probabilité- qui se substituerait à tout facteur d'incertitude (*modèle probabiliste*) ?
- ✦ le temps doit il être pris en compte de façon **implicite** ou **explicite**?  
Doit il être mesuré de façon **continu** ou à intervalles **discrets**?
- ✦ les individus
  - **n'ont pas d'interaction** pas entre eux (*modèle multi-états/ Markov /microsimulation*)?
  - Ou **interagissent-ils** entre eux (*modèle dynamique /à compartiments*)?

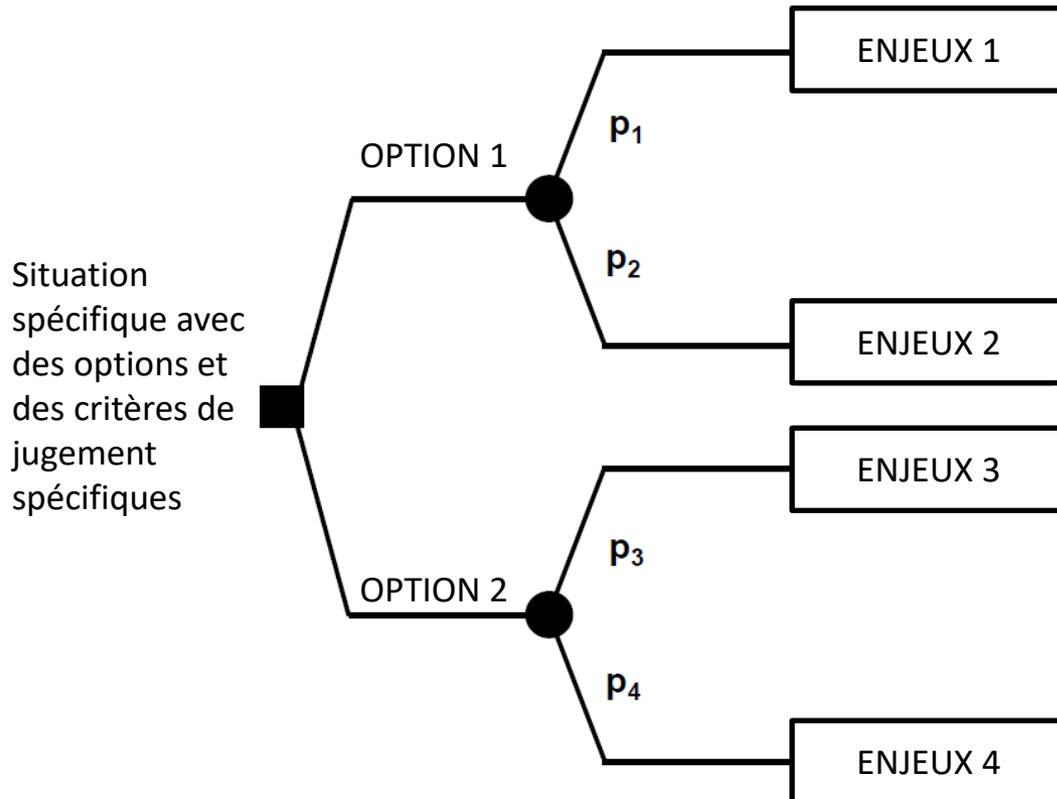
# Typologie des Modèles

			Modèles de cohorte / agrégés		Modèles Individu-centrés	
			Déterministes	probabilistes	probabilistes	
Prise en compte du temps	Implicite		Sans Interactions	Arbre de décision	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 2 <sup>nd</sup> ordre)	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>nd</sup> ordres)
	Explicite	Discret		Modèle de Markov	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 2 <sup>nd</sup> ordre)	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>nd</sup> ordres)
		Continu	Avec Interactions	Modèles dynamiques (systèmes d'équations différentielles)	Chaîne de Markov à temps discret (GMTD)	Micro simulations
	Modèles à événements discrets			Chaîne de Markov à temps continu (GMTC)		

Source : HAS, d'après Brennan et al. (2006)

Référence : Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. Health Economics 2006; 15: 1295-1310.

# Arbre de Décision

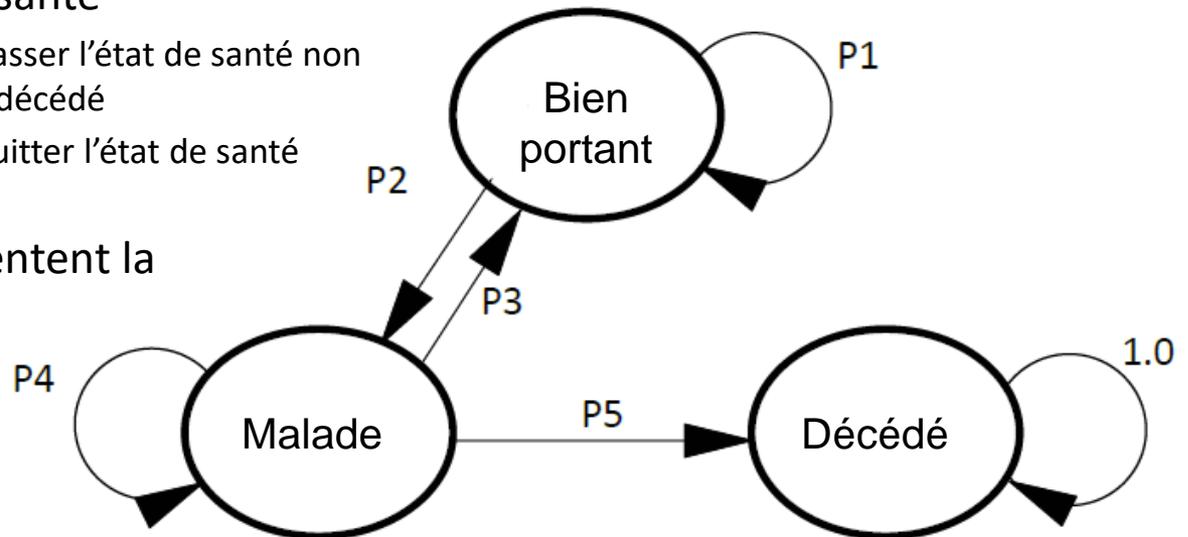


Pour les modèles les plus simples, ou les situations très spécifiques (horizon temporel très court, très peu de critères de jugement), un arbre de décision peu s'avérer approprié

De façon générale, tout type de modèle débute par la construction d'un arbre de décision

# Modèles Multi-Etats du Devenir d'une Cohorte

- ✦ Dans le cas où l'on distingue plusieurs états de santé mutuellement exclusifs dans lequel peuvent se trouver les patients, la situation peut être représentée par un modèle multi-états de cohorte (modèle de Markov)
- ✦ Les ovales représentent les états de santé
- ✦ Les flèches représentent les transitions possibles entre état de santé
  - Il n'est pas possible de passer l'état de santé non malade à l'état de santé décédé
  - Il n'est pas possible de quitter l'état de santé décédé
- ✦ Les probabilités représentent la vraisemblance

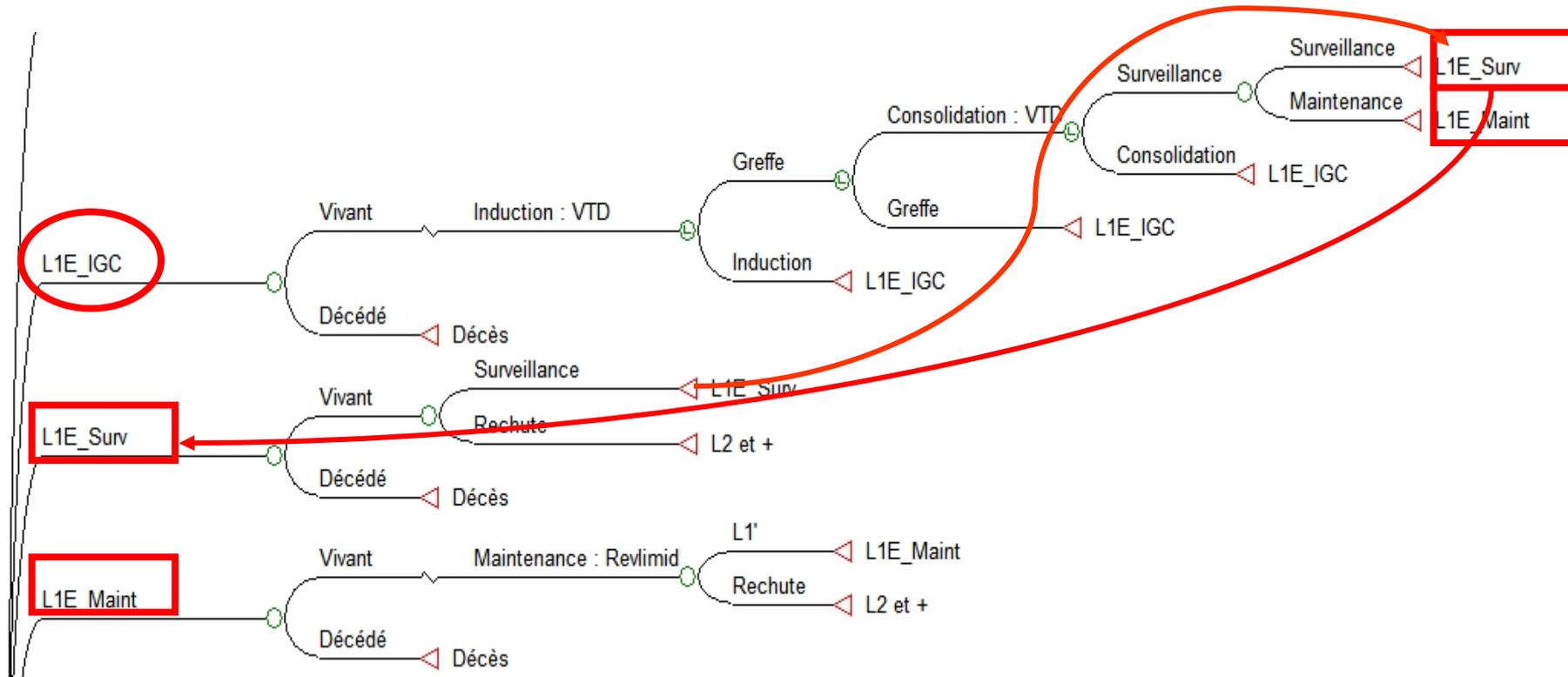


# Le Moteur : Les Probabilités de Transition

## Ex de calcul:

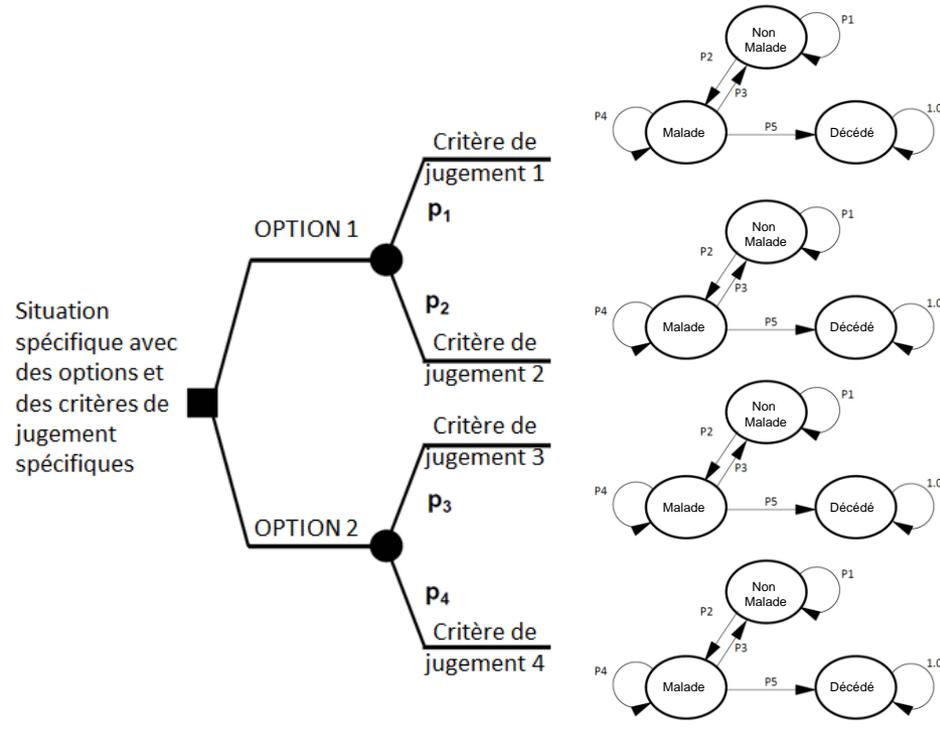
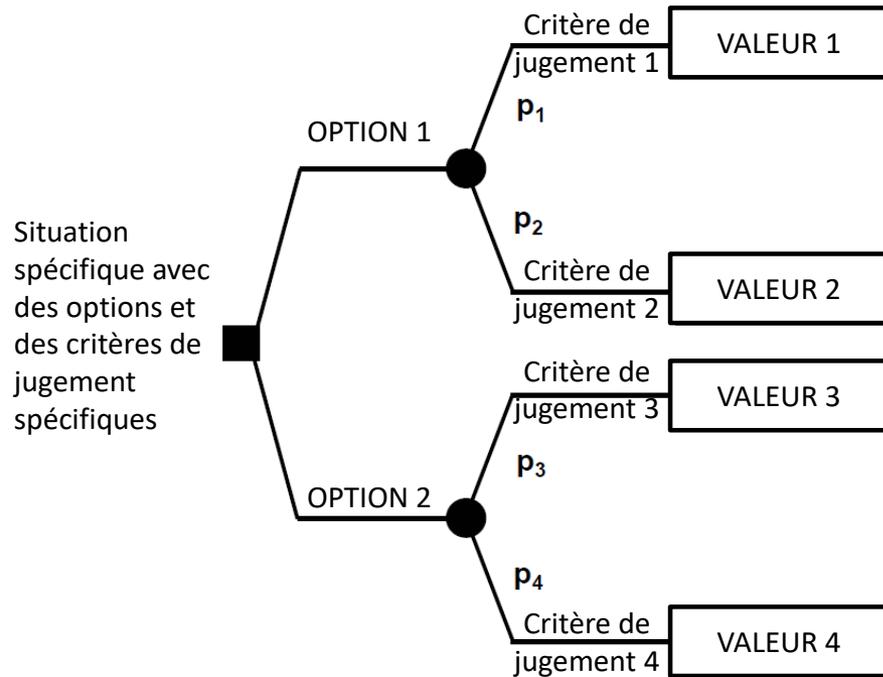
- ✦ L'étude Cavo 2010 donne une survie globale à 3 ans de 86% pour le protocole VTD + Greffe + VTD. Cela signifie qu'à 3 ans, la fréquence cumulée des décès est de 14%
- ✦ On transforme cette fréquence en un taux de survie hebdomadaire :
  - $\text{taux} = -\ln(1 - 0,14) / (3 * 52) = -\ln(0,86) / 156$
- ✦ On transforme ce taux en probabilité :
  - $\text{Probabilité} = 1 - \exp(- \text{taux})$
- ✦ Ici on obtient :
  - $P_{\text{VTD+G+VTD}}(\text{Décès})=0,000966346$
- ✦ Selon le même principe, on estime la probabilité de décès ou rechute
- ✦ La probabilité de rechute est égale à la différence des deux

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



*Traduction TreeAge module 1 : Patients Eligibles, 1<sup>ère</sup> Ligne*

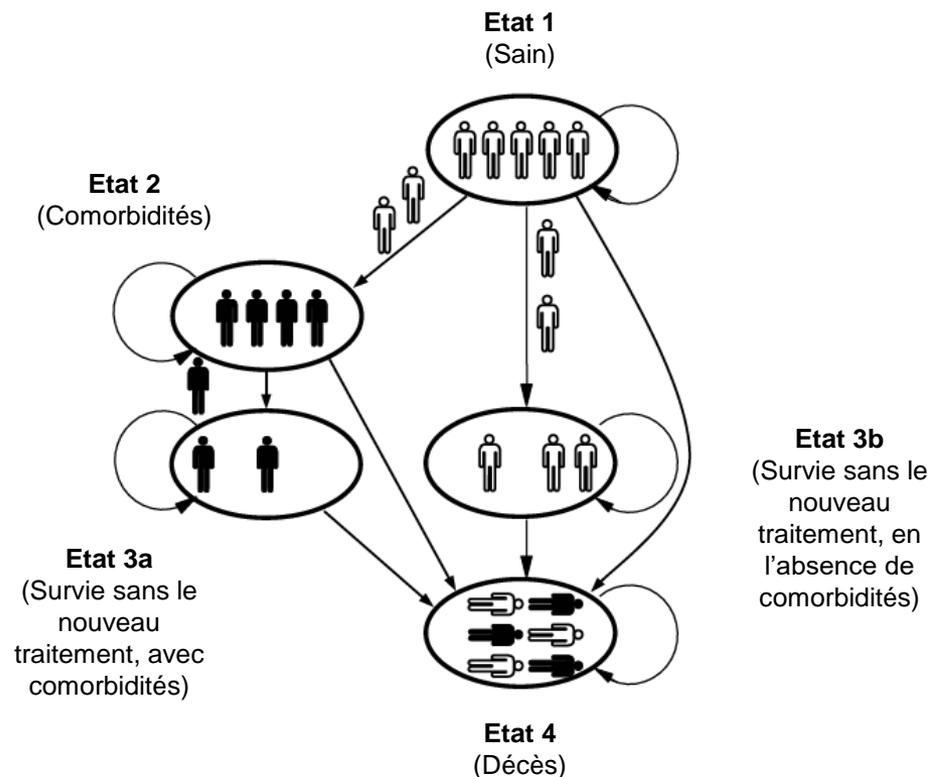
# Modèles Hybrides Couplant Arbre de Décision et Modèle Multi États de cohorte



Si la conceptualisation implique de représenter la maladie ou la prise en charge sous la forme d'une série d'états de santé, alors choisir un modèle multi-état est approprié

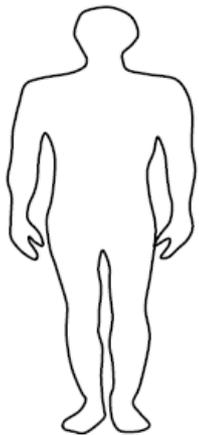
# Limites des Modèles de Cohorte

- ✦ Une limite des modèles de Markov est l'hypothèse d'absence de mémoire
- ✦ Pour contourner le problème, on peut toujours augmenter le nombre d'états de santé
- ✦ Mais cela rend plus difficile la compréhension du modèle

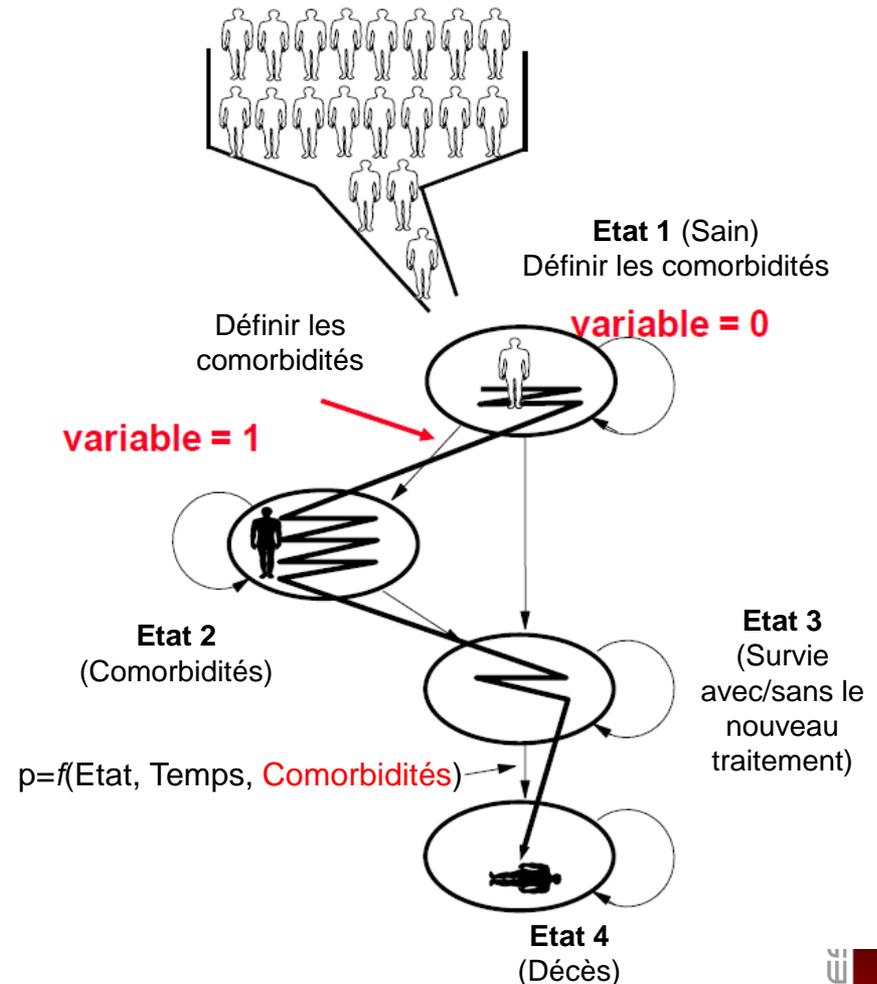


# Modèles Multi-Etats de Simulation des Trajectoires Individuelles

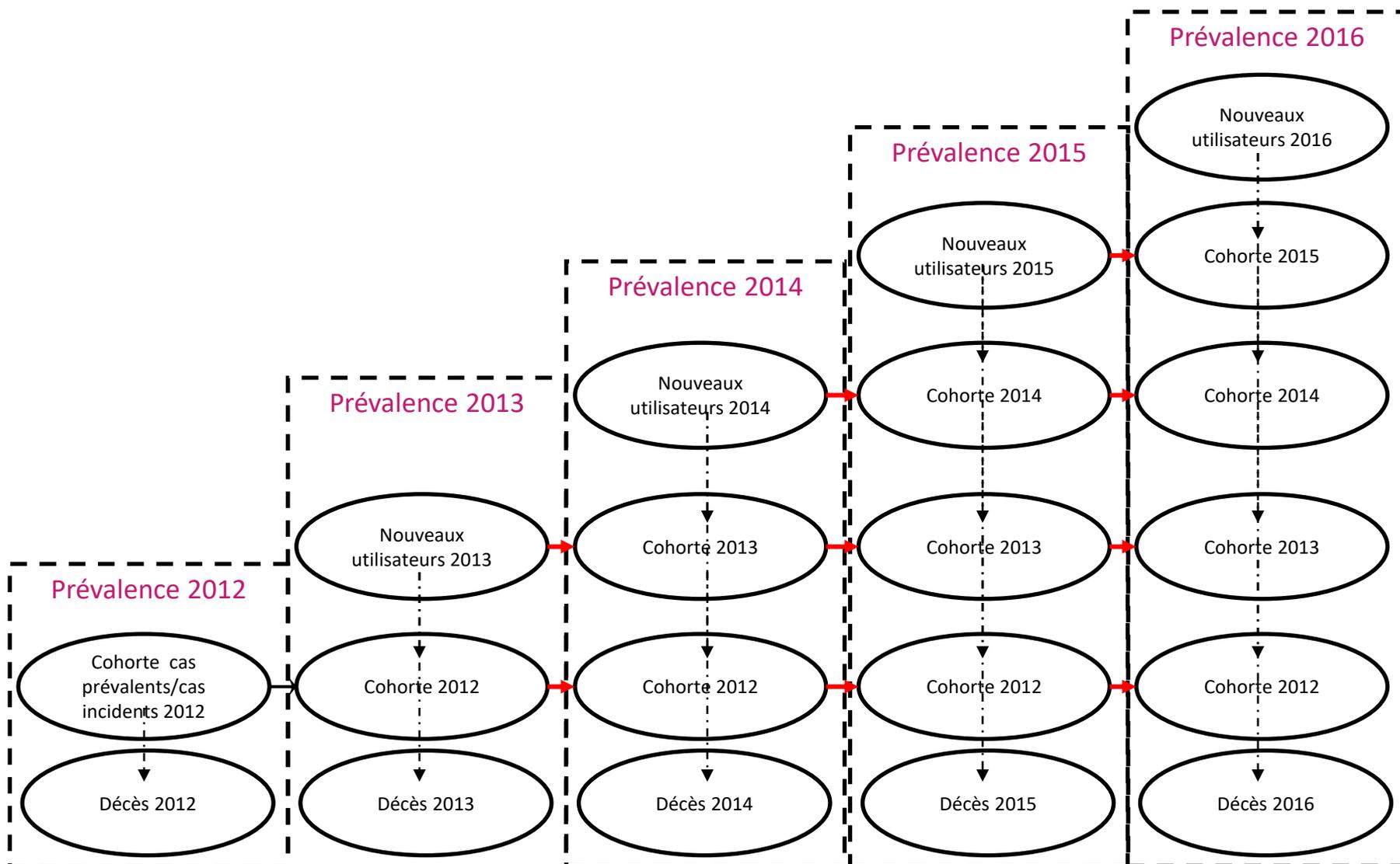
- ✦ L'insertion des individus un par un dans le modèle, permet de reconstituer l'histoire naturelle de la maladie de chacun d'entre eux



- ✦ Pour chaque individu, une **variable** indique si oui ou non il est porteur de comorbidités

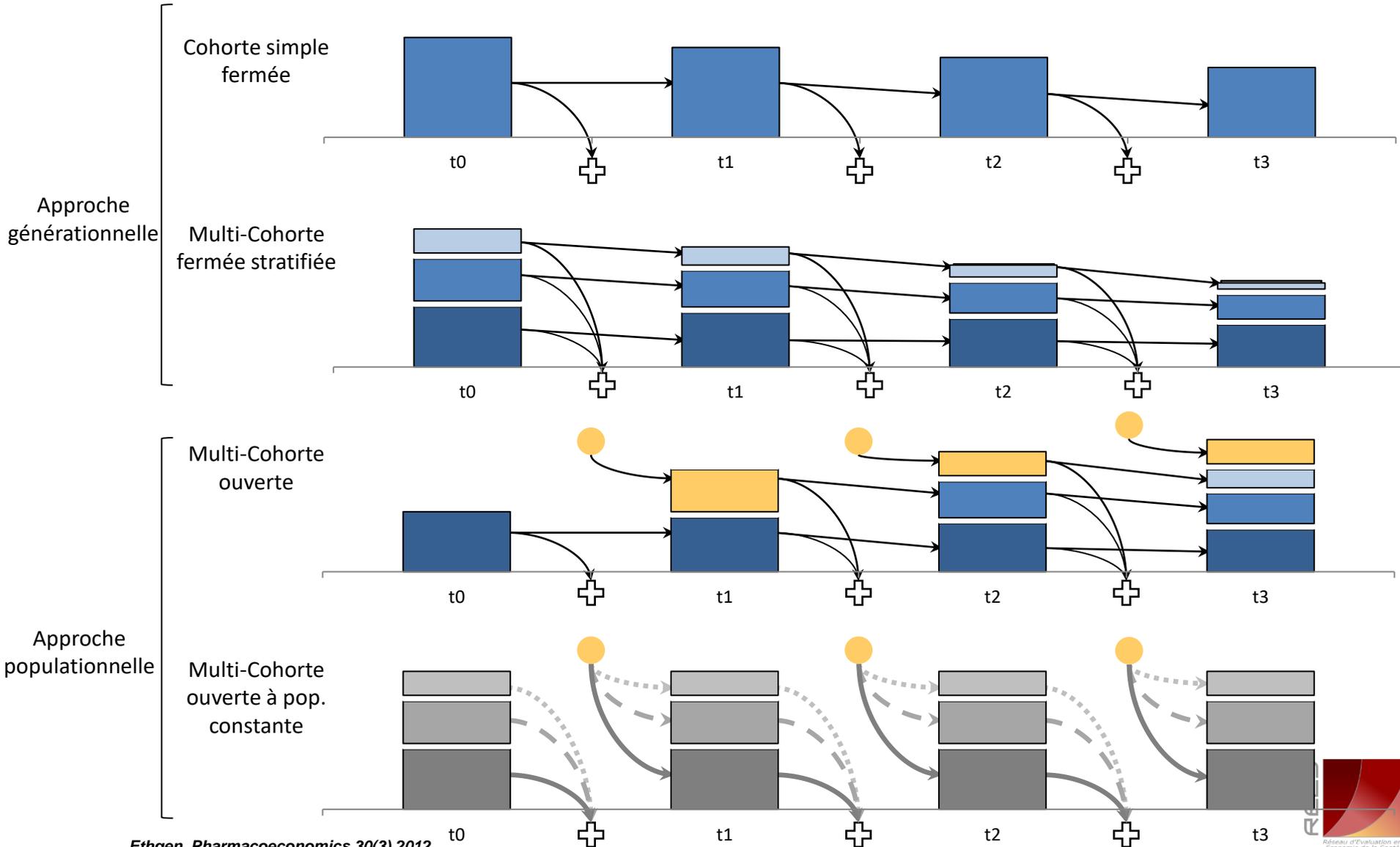


# Modèle Multi-Cohortes



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

# Cohorte Générationnelle ou Populationnelle



**L'INCERTITUDE EST  
CONSUBSTANTIELLE À LA PRISE  
DE DECISION**

# L'Analyse du Risque Dans les Évaluations Économiques

On souhaite :

- ✦ **Représenter** l'incertitude associé à *l'ensemble* des paramètres incertains
- ✦ **Propager** ces incertitudes dans le cadre d'un modèle numérique → pas de solution simple (ou connue) pour la loi de probabilité des sorties → recours à la simulation  
[ les statistiques sont accumulées durant la période de simulation pour évaluer les grandeurs d'intérêt à la fin de l'exécution du programme]
- ✦ **Analyser** les résultats du modèle sur la grandeur d'intérêt incertaine de manière analogue à celles d'un modèle statistique (variance, intervalles de confiance) pour estimer la valeur qui serait la plus proche possible de la « vraie » valeur du paramètre inconnu

# Incertitudes : Définition et Causes

- *Incertitude = incapacité à donner une valeur unique*

## ✦ Quatre catégories d'incertitude

- *Incertitude par essence* due à la *variabilité intrinsèque* de la grandeur concernée pour cause de fluctuations d'échantillonnage
- *Incertitude par ignorance* due au *manque d'information* sur le phénomène étudié
- *Incertitude due à l'hétérogénéité naturelle des tableaux cliniques*
- *Incertitude structurelle sur le bien fondé du construit*

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

- Les incertitudes par essence *sont irréductibles*
- Les incertitudes par ignorance sont *réductibles* par apport de données nouvelles.

## ✦ **Tout ce qui est incertain est probabilisé**, pas de paramètres fixes; à la sortie on n'a pas un valeur mais une distribution de valeur

# Variabilité - Incertitude - Hétérogénéité

Sources des incertitudes	Nature de l'incertitude	Autre terminologie	Analogie avec la régression
<i>Variabilité stochastique</i>	Incertain par essence : variation purement aléatoire entre les mesures successives d'un même phénomène, → irréductible	Variabilité. Erreur de Monté Carlo. Incertitude d'ordre 1 ou à une dimension 1D	Erreur aléatoire
<i>Incertain sur la valeur des paramètres</i>	Incertain par ignorance, → réductible	Incertain du second ordre ou à deux dimensions 2D	Erreur standard de l'estimateur
<i>Hétérogénéité</i>	Variabilité interindividuelle attribuable à la diversité des tableaux cliniques, → réductible	Variabilité. Hétérogénéité observée ou expliquée	Coefficients beta (la valeur de la variable dépendante change selon les patients)
<i>Incertain de modélisation</i>	Bien fondé des hypothèses sur la structure du modèle de décision → réductible	Incertain sur le construit de la modélisation	Forme du modèle de régression (linéaire, log linéaire).

# Que Mesure le Paramètre ?

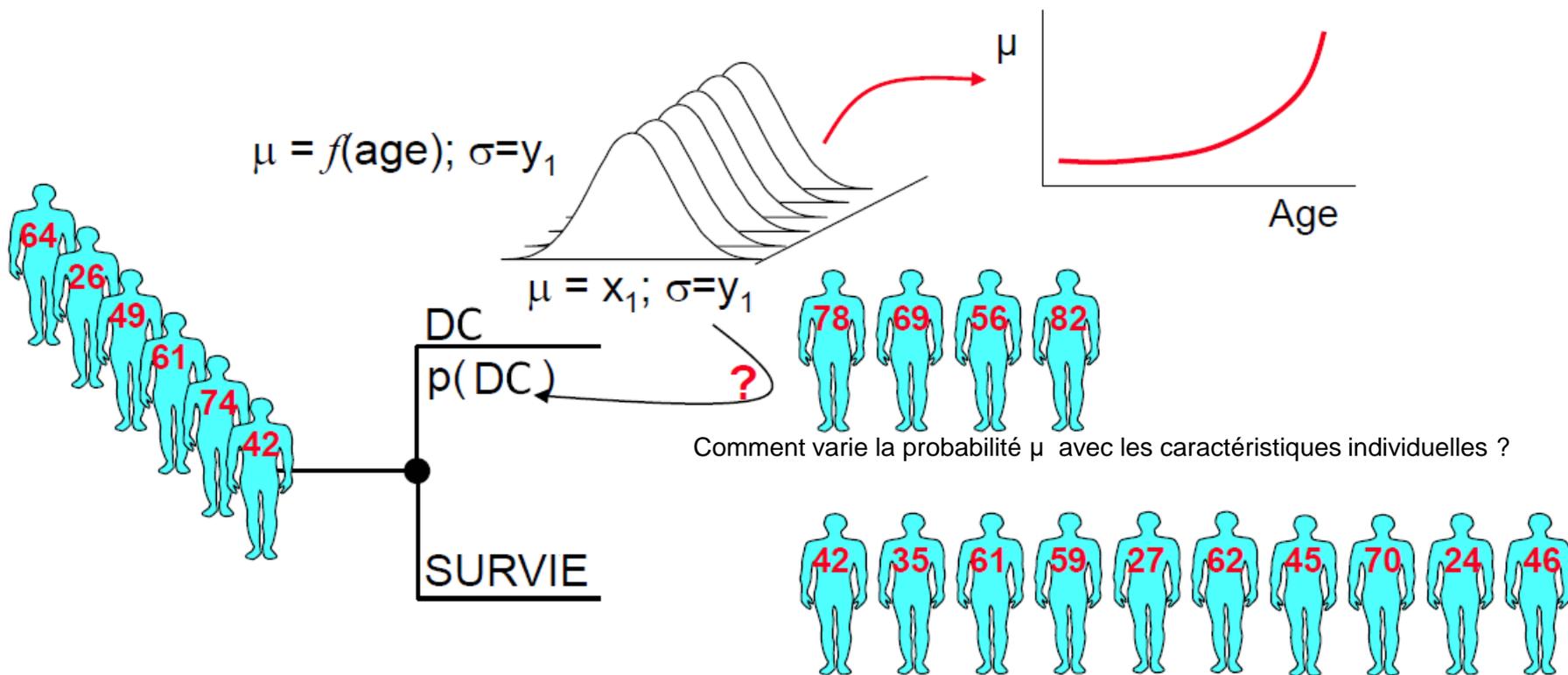
## ✦ Modèles « individus centrés » :

- C'est la distribution du paramètre T (la taille par ex) **dans l'échantillon** qui nous intéresse pour pouvoir les utiliser comme estimateurs des paramètres liés à la population.
- Loi Normale :  $T \sim \text{Norm}(\bar{X}, s^2)$ , avec :
  - $\bar{X}$  = moyenne de l'échantillon
  - $s^2$  = variance estimée à partir de l'échantillon

## ✦ Modèles à l'échelle d'une population : Majorité des modèles en évaluation économique.

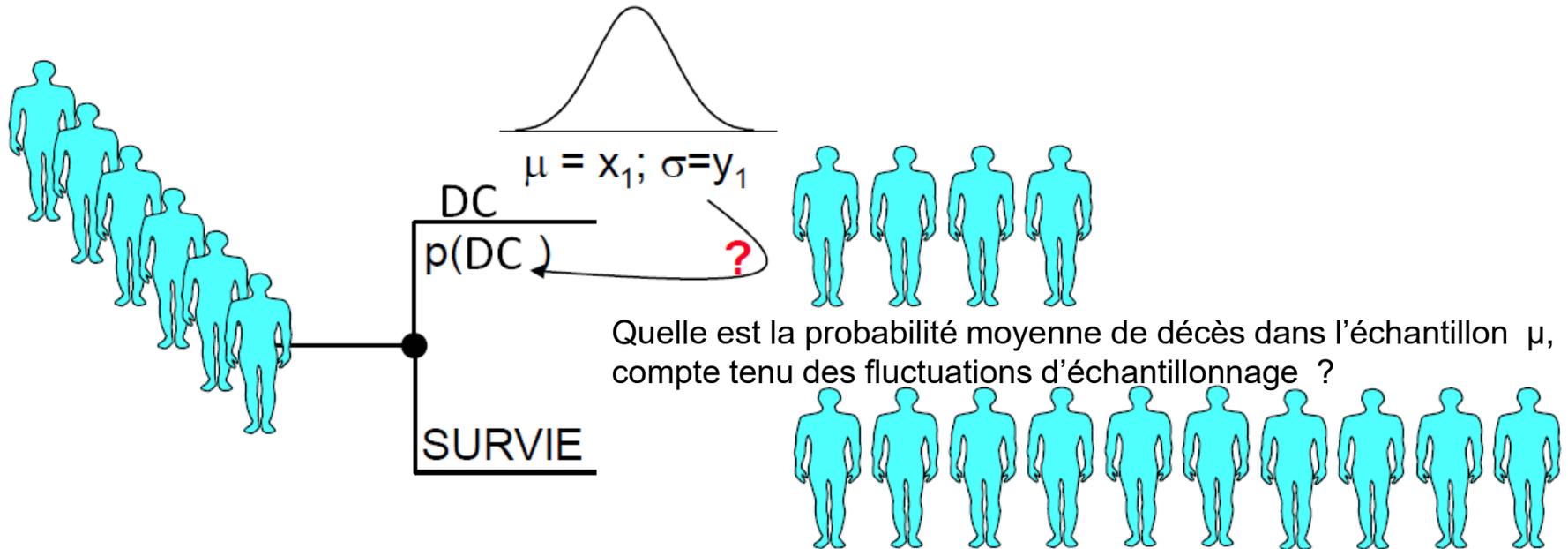
- C'est la distribution **de l'espérance du paramètre** qui nous intéresse.  $E[T]$  est la valeur centrale d'une distribution de probabilité qui est une représentation de l'incertitude de la moyenne dans la population, alors que la moyenne caractérise un échantillon]
- Loi normale :  $E[T] \sim \text{Norm}(\mu, \sigma^2)$ ,
  - $\sigma^2 = s^2/n$  est une représentation de l'incertitude sur la variabilité de la moyenne dans la population

# Hétérogénéité des Tableaux Cliniques



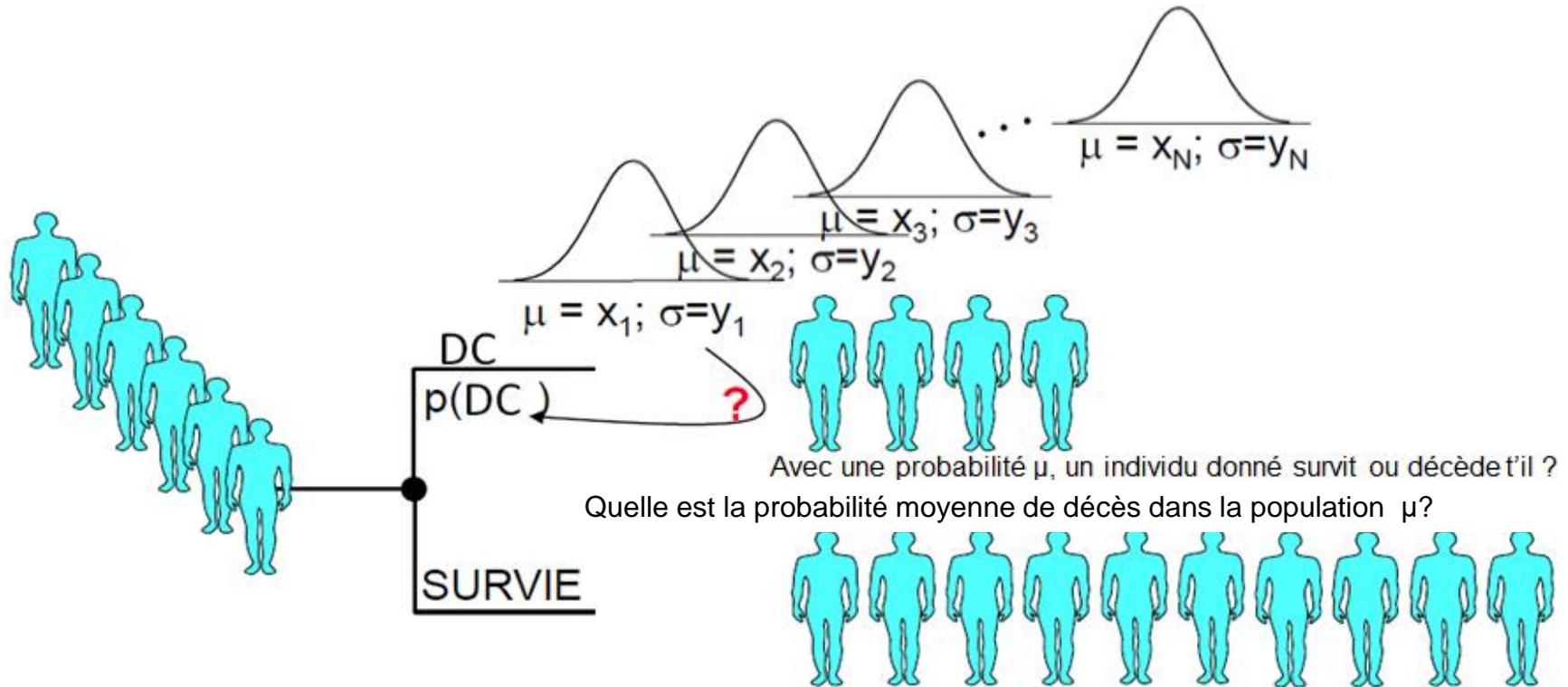
Les patients dans la vraie vie (et donc ceux dont on simule le devenir dans le modèle) présentent des caractéristiques différentes (âge, genre, maladie, etc...). Quelle est l'influence de ces caractéristiques sur le taux de décès ?

# Simulation de Monte Carlo d'ordre 1



Le modèle est stochastique. Les tirages selon la loi de probabilité adoptée vont conduire à résultats différents..

# Simulation de Monte Carlo d'ordre 1



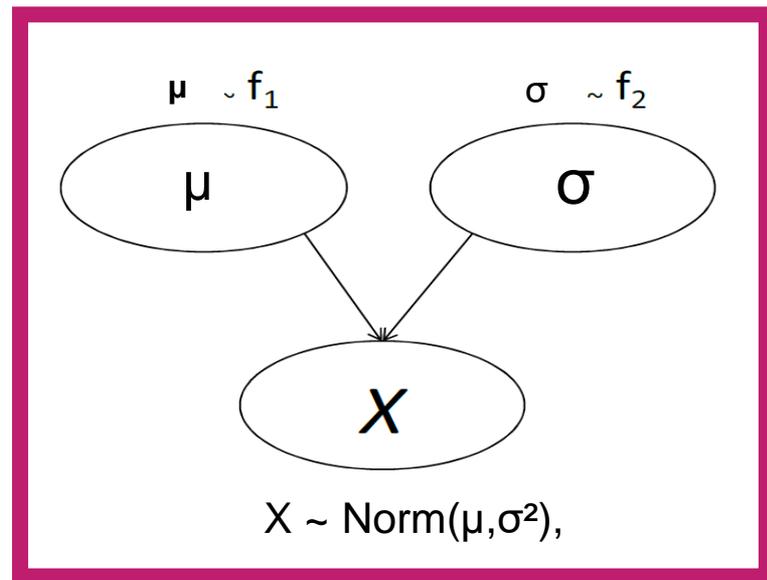
La valeur de la moyenne  $x$  de chaque échantillon est différente d'une itération à l'autre  
La probabilité vraie de décès ( $\mu$ ) dans la population, n'est pas connue avec certitude,  
De multiples tirages sont donc nécessaires pour obtenir une estimation stable de la probabilité moyenne de décès.

# Simulation de Monte Carlo d'ordre 1

- ✦ Les sujets sont envoyés un par un dans le modèle
- ✦ Au franchissement du premier embranchement de l'arborescence, on simule une des réalisations possibles de la loi Uniforme  $[0,1]$  :
  - Si sa valeur est comprise  $[0, 0.1]$ , le sujet décède
  - Si sa valeur est comprise  $[0.1, 0.3]$ , le sujet tombe malade
  - Si sa valeur est comprise  $[0.3, 1]$ , il reste en bonne santé
  - Lorsque l'expérience est répétée sur un grand nombre d'individus, les effectifs relevés dans les différents état de santé sont les mêmes que ceux obtenus dans un modèle de simulation agrégé de cohorte
- ✦ Le modèle permet de retracer l'histoire de la maladie
  - Une variable binaire permet de distinguer le premier épisode de celle ci et les rechutes
  - La valeur des probabilités de transition seron fontion de la valeur de la variable binaire

# Simulation de Monte Carlo d'ordre 2

- ✦ Dans le cadre d'un MC d'ordre 2, la variabilité et l'incertitude sont appréhendées dans deux dimensions différentes
- ✦ La variabilité d'une statistique d'un échantillon suit une loi normale de moyenne  $\mu=x1$  et d'erreurs standard  $\sigma=y1$ , conditionnellement aux valeurs que peuvent prendre ces valeurs pivots en fonction de la forme des lois de probabilité qui régissent leur réalisation.  $\mu$  et  $\sigma$  sont appelés des hyperparamètres.



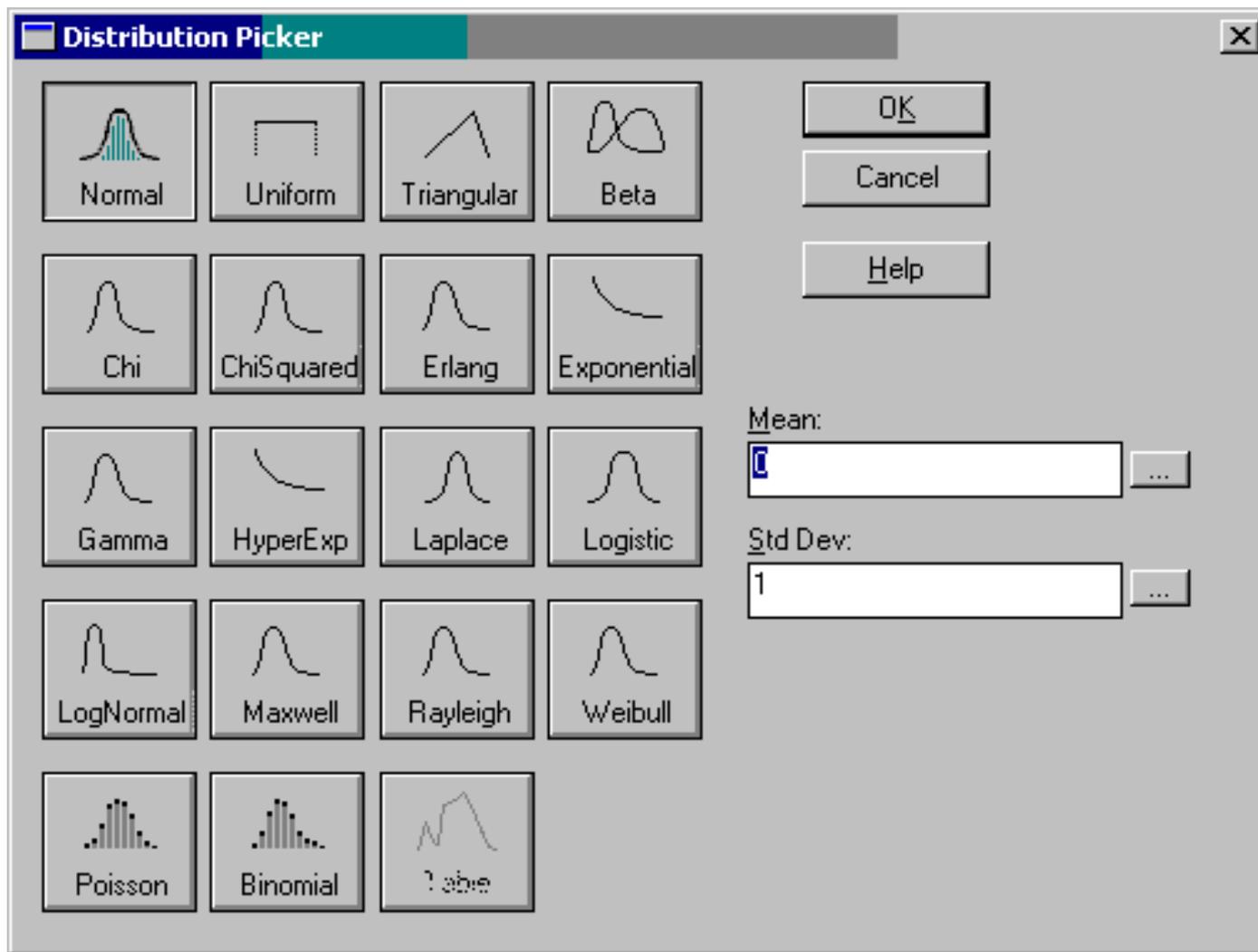
*Une modélisation hiérarchique*

**CHOIX DES LOIS DE PROBABILITÉ ET  
DÉDUCTION DU PARAMÉTRAGE À PARTIR  
DES STATISTIQUES  
DESCRIPTIVES**

# Traitement de l'Incertitude

- ✦ Réunir les Incertitudes dans de Grands Sacs d'Ignorance
- ✦ Faire une typologie de ces sacs,
- ✦ définir leur forme à partir d'un petit nombre de paramètres
- ✦ simuler des tirages au hasard issus de ces lois

# La Spécification des Lois de Probabilités Permet de Passer de « l'Expérience de Pensée » à la Simulation Numérique†



† Désignée en France sous l'appellation beaucoup plus simple de « population virtuelle réaliste » !!

# Mise en Œuvre Opérationnelle

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

# Choix de la Forme Fonctionnelle la Plus Appropriée à la Représentation des Données

- ✦ **Loi Uniforme : Unif(Min = a ; Max = b)**
  - Loi **bornée sur [a;b]**
  - Toutes les valeurs ont une chance égale de se réaliser
- ✦ **Loi Normale :  $N(\mu; \sigma^2)$  avec  $\sigma^2 = s^2/n$** 
  - **Le support de la distribution normale est l'ensemble des réels de moins l'infini à plus l'infini  $]-\infty ; +\infty[$ ,**
  - Les valeurs intermédiaires proches de la moyenne sont celles qui ont le plus de chance de se réaliser
- ✦ **Loi Normale logarithmique : LogNorm( $\alpha ; \beta$ )**
  - Définie sur  $[0 ; +\infty[$
  - Représente des valeurs qui ne tombent jamais sous zero mais qui ont un potentiel positif illimité
- ✦ **Loi Beta : Beta(a ; b)**
  - **Définie sur [0 ;1]**
  - Distribution polymorphe
- ✦ **Loi Gamma: Gamma( $\alpha ; \beta$ )**
  - Définie sur  $[0 ; +\infty[$
  - Distribution polymorphe

# Caractérisation des Lois à Partir des Statistiques Descriptives : [Méthode des Moments]

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

# Calcul des Moments de Gamma

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

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

✦ Espérance :  $E[\theta] = \alpha\beta$   
(Version normale)

✦ Variance :  $V[\theta] = \alpha\beta^2$   
(Version normale)

✦ Egalisation des moments  $\bar{x} = \alpha\beta$   $s^2 = \alpha\beta^2$

✦ Résolution p/r variables observées

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

# Calcul des Moments de Beta

- ✦ La loi beta est caractérisée par deux paramètres
  - Beta(alpha;beta) ou occasionnellement par beta(r;n-r) où r décompte le nombre d'évènements, et alpha son complément c.a.d le nombre de non évènements n-r : beta(r; n-r).
  - $\bar{x}$  est la moyenne empirique et s l'écart type de l'échantillon

- ✦ Egalons les premiers moments

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

- ✦ Puis les seconds

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

- ✦ Et résolvons p/r aux variables observables

$$\alpha + \beta = n = [\bar{x}(1 - \bar{x}) / s^2] - 1$$

Briggs A, Smdm 2002 ;22:298-308

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

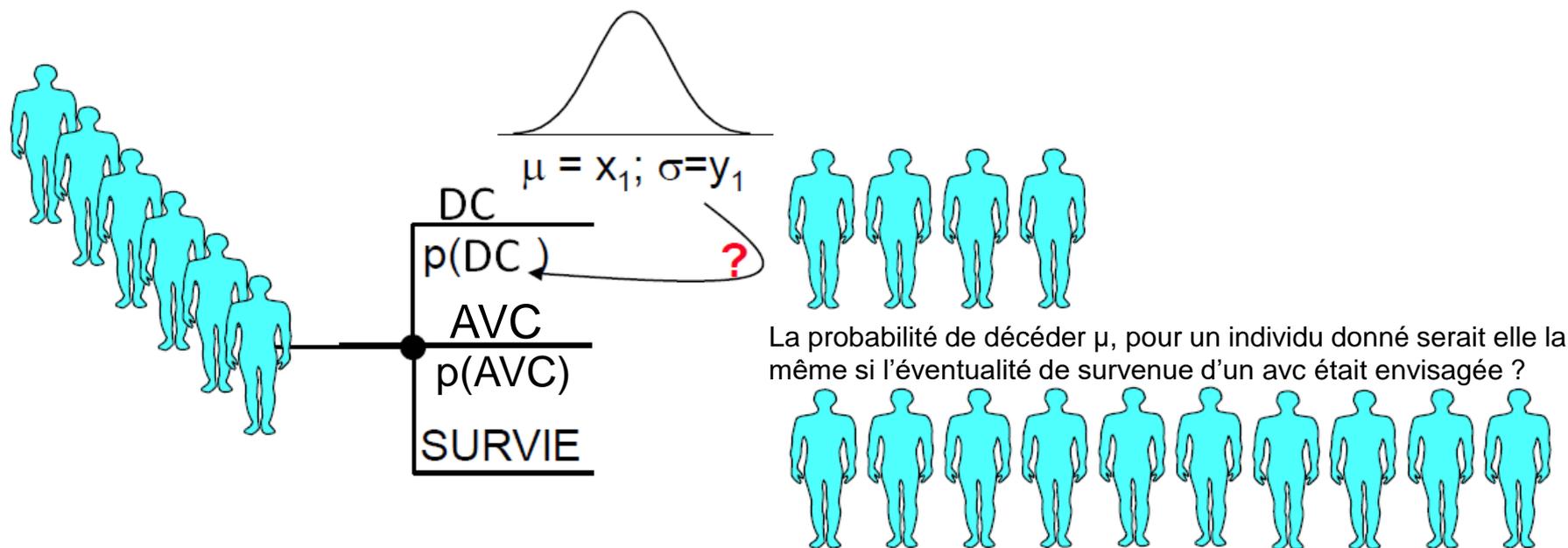
# Calcul des Moments de Beta

- ✦ Calcul d'une loi bornée sur  $[0 ; 1]$  → Loi Beta
- ✦ Méthode Pragmatique :
  - $\alpha$  = Nombre de succès
  - $\beta$  = Nombre d'échecs
- ✦ Exemple :  $p_1 = 48\%$ , estimé sur 50 patients
- ✦ Méthode pragmatique
  - $\alpha$  = Nombre de « succès » = 24
  - $\beta$  = Nombre d'« échecs » = 26
  - $p_1 \sim \text{Beta}(24 ; 26)$

# Exemple

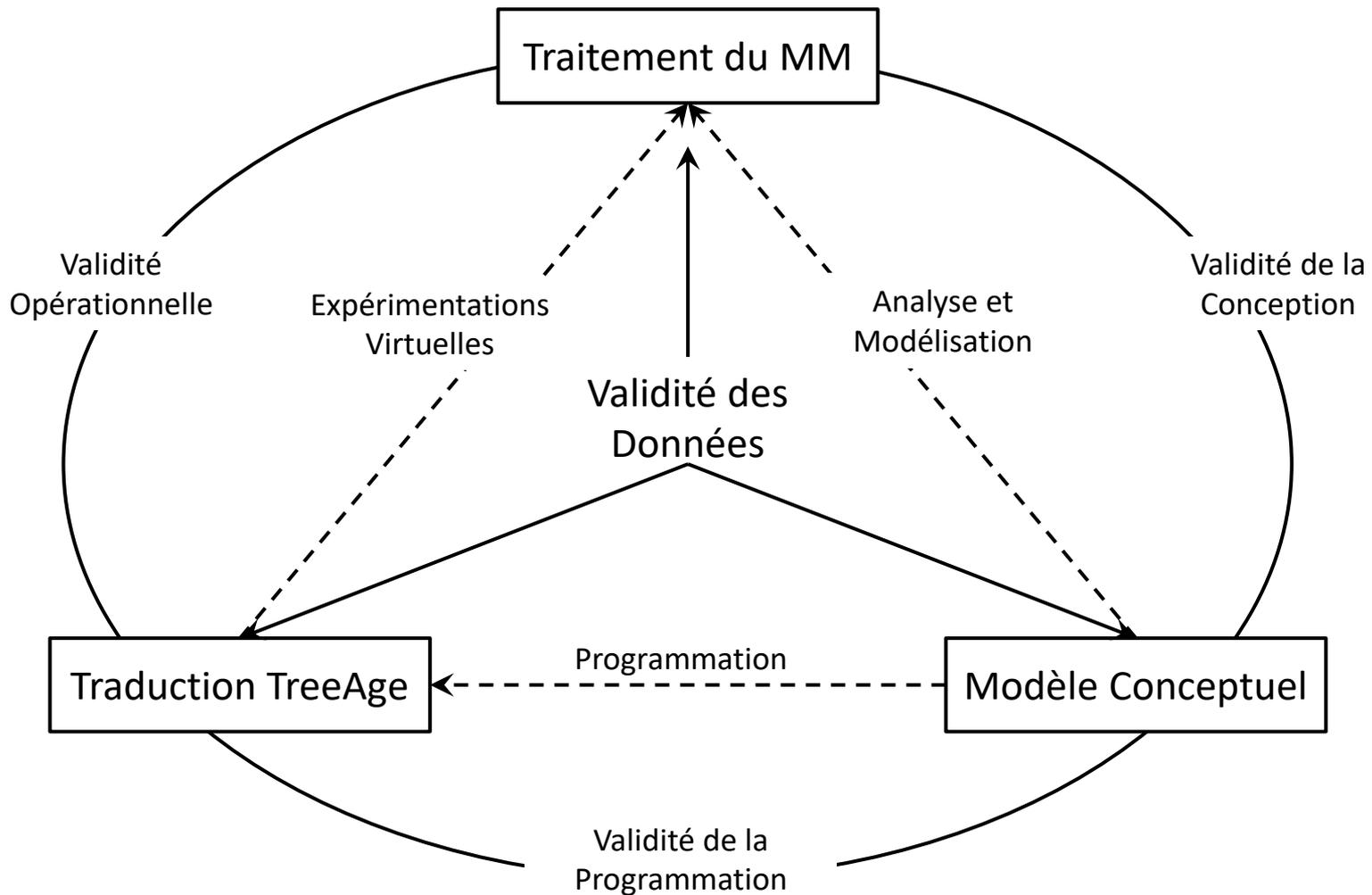
- ✦ Méthode des moments : Retrouver  $\alpha$  et  $\beta$  à partir des caractéristiques de la distribution : moyenne, variance, médiane, bornes d'un Intervalle de Confiance...
- ✦ ;Utilisation de la Loi Normale
  - Si on connaît  $x$  et son  $IC_{95\%}$   $\rightarrow IC = \mu \pm 1.96*s$ 
    - EV = 7,9 ans.  $IC_{95\%} = [4,9 ; 10,9]$  ans :
    - $IC = 7,9 \pm 3,0$
    - $IC = 7,9 \pm 1,96*s$  On mesure l'étendue par rapport à une des bornes
    - $\sigma = 3/1,96 = 1,53$  ans
  - EV  $\sim$  Norm(7,9 ; 1,53<sup>2</sup>)

# Incertitude sur la Structure du Modèle

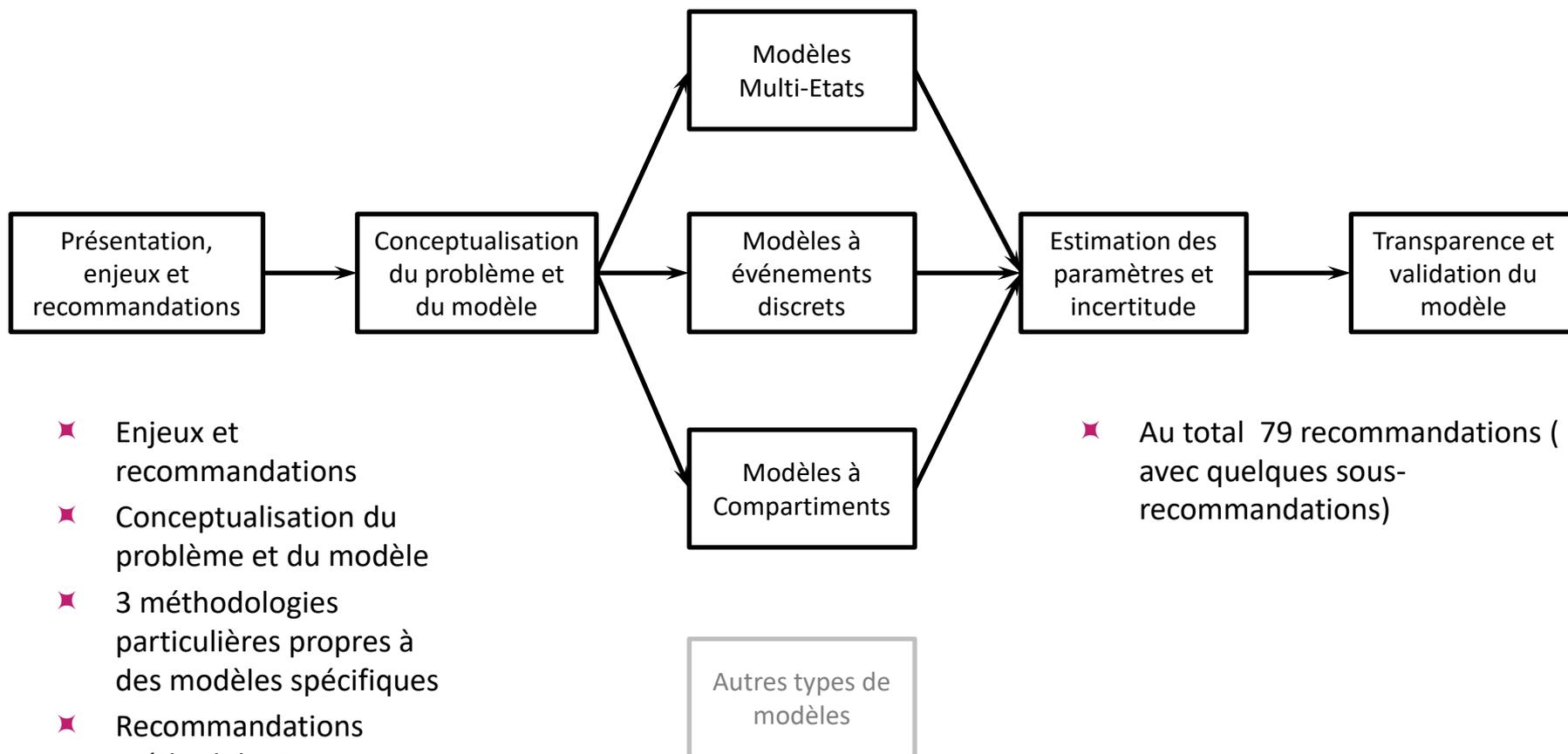


La structure actuelle du modèle est-elle correcte ? les modalités de prise en charge, les durées de traitement et les critères de jugement sont ils les bons ?

# Validité du Modèle par Rapport au Monde Réel



# Les Recommandations ispor/smdm



- ✦ Enjeux et recommandations
- ✦ Conceptualisation du problème et du modèle
- ✦ 3 méthodologies particulières propres à des modèles spécifiques
- ✦ Recommandations méthodologiques applicables à tous les modèles

- ✦ Au total 79 recommandations ( avec quelques sous-recommandations)

# Sélection Bibliographique

- Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy*. Apr 2004;9(2):110-118.
- Bourguignon S, Spadaro A. Les modèles de microsimulation dans l'analyse des politiques de redistribution : une brève représentation. *Economie & Prévision*. 2003(160-161):231-238.
- Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. Dec 2006;15(12):1295-1310.
- Breuil-Grenier P. Les enseignements théoriques et pratiques des microsimulations en économie de la santé. *Economie et statistique*. 1998(315):73-94.
- Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):835-842.
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):796-803.
- Cooper K, Brailsford S, Davies R. Choice of modelling technique for evaluating health care interventions. *Journal of the operational research society*. 2007;58:168-176.
- Dams J, Bornschein B, Reese JP, et al. Modelling the cost effectiveness of treatments for Parkinson's disease: a methodological review. *Pharmacoeconomics*. Dec 2011;29(12):1025-1049.
- Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev*. 2006;28:88-100.
- Davies R, Roderick P, Raftery J. The evaluation of disease prevention and treatment using simulation models. *European journal of Operational Research*. 2003;150:53-66.
- Davis S, Stevenson M, Tappenden P, Wailoo A. NICE DSU technical Support Document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. Sheffield: SchARR;2014.
- Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):843-850.
- Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med*. Dec 15 1999;18(23):3263-3282.
- Ethgen O, Standaert B. Population- versus cohort-based modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. Mar 2012;30(3):171-181.
- Garnett GP, Cousens S, Hallett TB, Steketee R, Walker N. Mathematical models in the evaluation of health programmes. *Lancet*. Aug 6 2011;378(9790):515-525.
- Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine*. Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/155-163.
- Groot Koerkamp B, Stijnen T, Weinstein MC, Hunink MG. The combined analysis of uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. *Med Decis Making*. Jul-Aug 2011;31(4):650-661.
- Groot Koerkamp B, Weinstein MC, Stijnen T, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG. Uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. *Med Decis Making*. Mar-Apr 2010;30(2):194-205.
- Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. *Med Decis Making*. Jul-Sep 2000;20(3):314-322.
- Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Moller J. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--4. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):821-827.
- Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):191-215.
- Klein E. Comprendre, Concevoir et agir : les trois finalités de la simulation. *CLEFS CEA*. 2002(47):1-18.
- Kreke JE, Schaefer AJ, Roberts MS. Simulation and critical care modeling. *Curr Opin Crit Care*. Oct 2004;10(5):395-398.
- Kuntz K, Sainfort F, Butler M, et al. Decision and Simulation Modeling in Systematic Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; Feb 2013.
- Munz P, Hudea I, Imad J, Smith R. When zombies attack!: Mathematical modelling of an outbreak of zombie infection. In: Tchuente J, Chiyaka C, eds. *Infectious Disease Modelling research Progress*: Nova Science Publishers; 2009:133-150.
- Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. *BMJ*. 2011;342:d1766.
- Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. Sep 2004;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.
- Pitman R, Fisman D, Zaric GS, et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):828-834.
- Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):804-811.
- Sargent R. Verification and validation of simulation models. *Journal of simulation*. 1996;7(1):12-24.
- Sharif B, Kopec JA, Wong H, et al. Uncertainty analysis in population-based disease microsimulation models. *Epidemiology research international*. 2012;2012:1-14.
- Siebert U, Alaroz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):812-820.

