

« L’Innovation dans la Santé : Accès pour tous les patients marocains»

5 Juin 2015 – Sofitel Jardin des Roses- Rabat

# Les Modèles d’Evaluation Médico-Economique

Prof. Robert Launois

28, rue d’Assas

75006 Paris – France

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

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

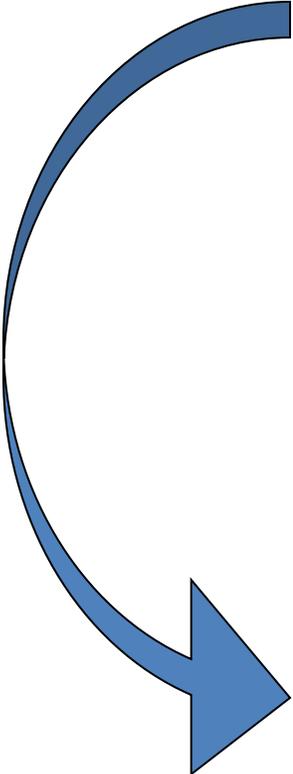
# PRINCIPES DES REVUES SYSTEMATIQUES

# Typologie des Revues Bibliographiques

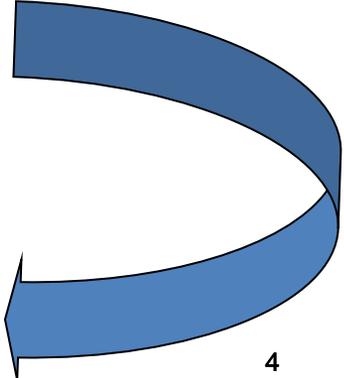
- ✦ **Revue critique** (narrative) :
  - Sans protocole d'interrogation prédéfini
  - Sélection subjective des articles
  - Un expert choisi les études « les plus importantes », les commente et donne un avis souvent « politique »
- ✦ **Revue systématique exhaustive** à la manière « cochrane »
  - Avec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

# Revue Systématique Exhaustive : les Etapes

## Revue méthodique qualitative (7 étapes 3 mois)

- 
1. Formulation d'une question principale unique en s'aidant des critères PICOS : Population-cible, intervention, comparateur, outcome, schéma d'étude
  2. définition ex ante des critères d'éligibilité et de non éligibilité des études
  3. Identification des descripteurs correspondants(CISMef, EMTREE, MESH ou autres) et Ecriture de l'équation de recherche
  4. Interrogation des bases documentaires (deux au moins) sur la période calendaire retenue
  5. Sélection sous END Notes, des articles qui répondent aux critères d'éligibilité, fusion, sélection et présentation du diagramme de flux
  6. Evaluation de la qualité des études (validité interne-externe)
  7. Tableau Résumé des Données Colligées ( TRDC ou SOF SUMMARY OF FINDINGS en anglais: items à définir a priori, 3 / 4 jours de travail) + Résumé en langage simplifié PLAIN LANGUAGE; Finalité Présentation claire des sources

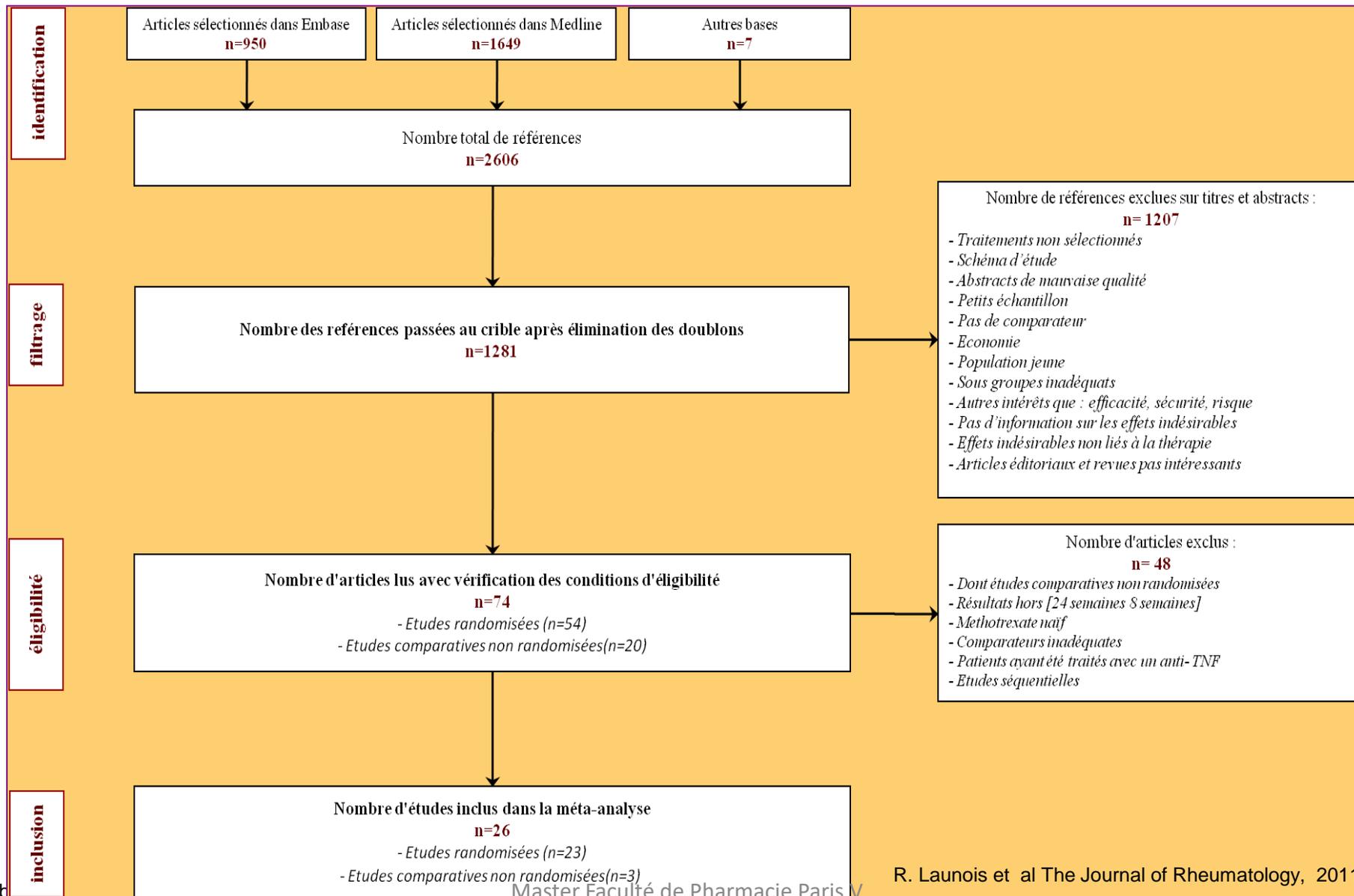
## Revue méthodique quantitative (4 étapes 9 mois)

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

# Protocole d'Extraction : Critères PICOS

- **Patients**
  - de (2ème ligne), Souffrants de polyarthrite rhumatoïde active en cas de **réponse inadéquate aux traitements de fond**, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications)
  - Non éligibles: **patients naïfs** au méthotrexate (1er ligne), , **patients en échec d'un anti-TNF ?** (3ème ligne),
- **Intervention** : etanercept
- **Comparateurs** :
  - **TxT de 2ème ligne, anti-TNF**: adalimumab, infliximab, golimumab, et : tocilizumab IL6.
  - Non retenus: **inhibiteurs d'interleukines**: anakinra IL1 (marginal); **anti CD20** rituximab (3ème ligne); **immunodépresseur**: abatacept, (3ème ligne); **anti-TNF alpha** certolizumab pegol (2ème ligne),
- **Outcomes** :
  - **Efficacité**: ACR 20, et 50 à 24 semaines  $\pm$  8
  - **Tolérance**: arrêts de traitement, effets Indésirables, infections
- **Schémas d'étude**
  - **Essais randomisés, Etudes observationnelles** avec comparateurs

# « FlowChart » Décrivant le Cheminement du Processus de Sélection : Guidelines Prisma 2009



# Sélection Bibliographique : SLR

- ✦ Higgins J., Sally G. 2009. Edt. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. John Wiley & Sons, Ltd.,
- ✦ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. Oct 2009;62(10):e1-34.
- ✦ Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. Epidemiology. Jan 2011;22(1):128; author reply 128.
- ✦ Moher D. Corrigendum to: Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses: The PRISMA Statement International Journal of Surgery 2010; 8: 336-341. Int J Surg. Aug 3 2010.
- ✦ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol. Oct 2009;62(10):1006-1012.
- ✦ Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. University of York. 2009

# PRINCIPES DES ANALYSES COUT RESULTAT

# Est-ce que « Ça » Vaut le Coût?

Le Ratio différentiel Coût-Résultat :  
Le Critère de Jugement des Économistes

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

C : Coût médical total par patient traité

E : Efficacité totale

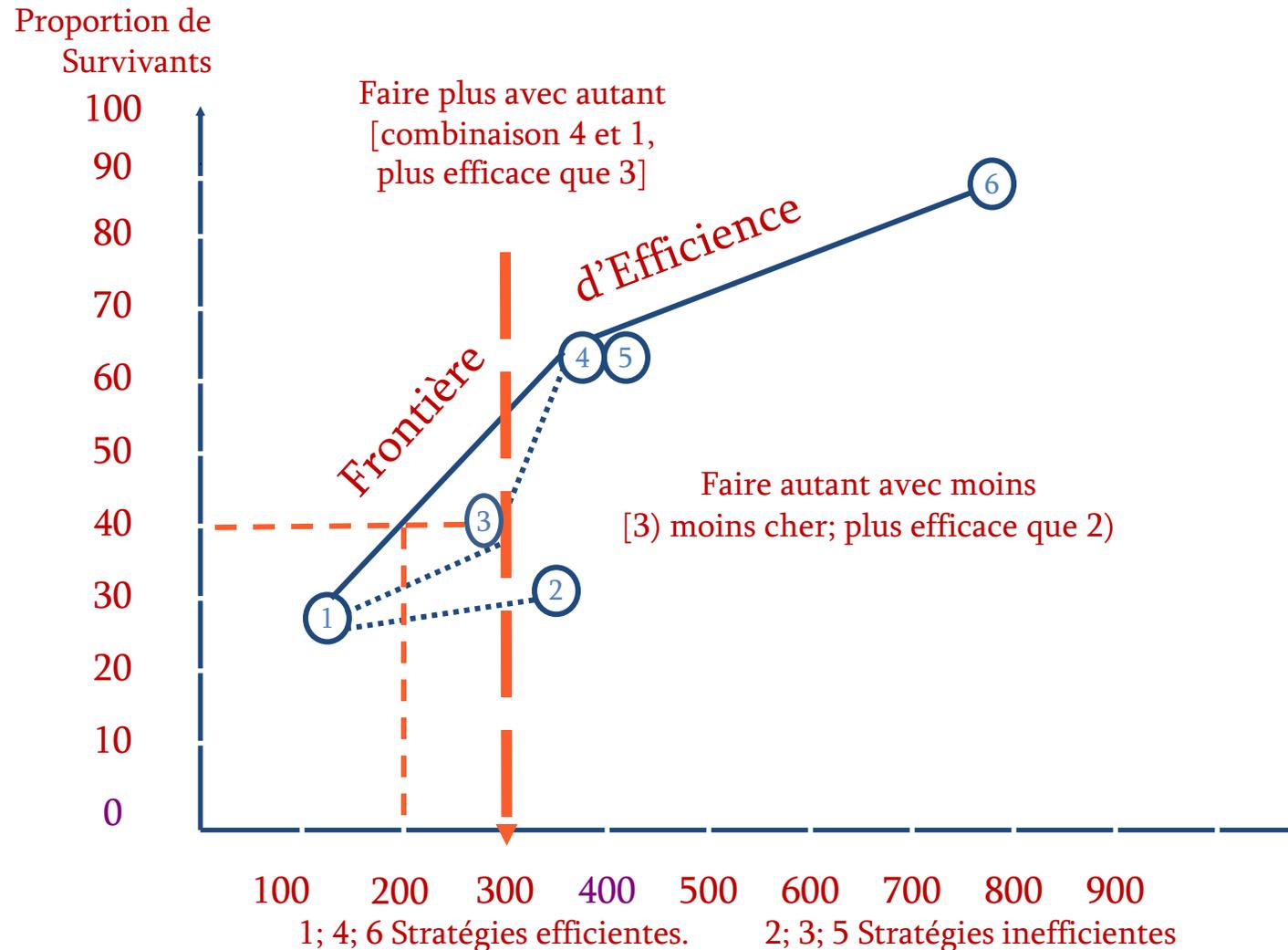
C<sub>t</sub> : Coût du traitement

C<sub>ct</sub> : Coût des complications liées au traitement

C<sub>cm</sub> : Coût des complications liées à la maladie

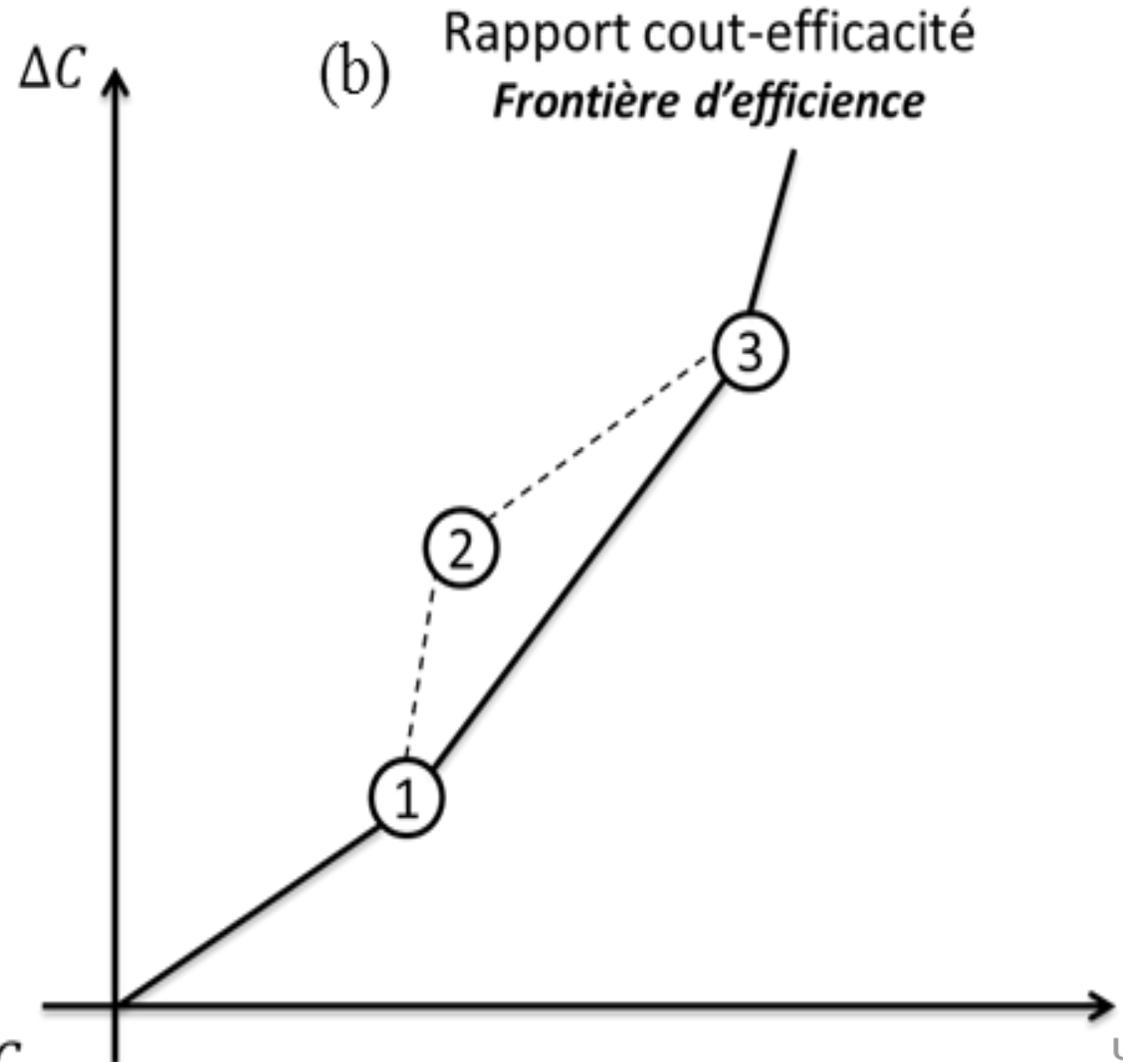
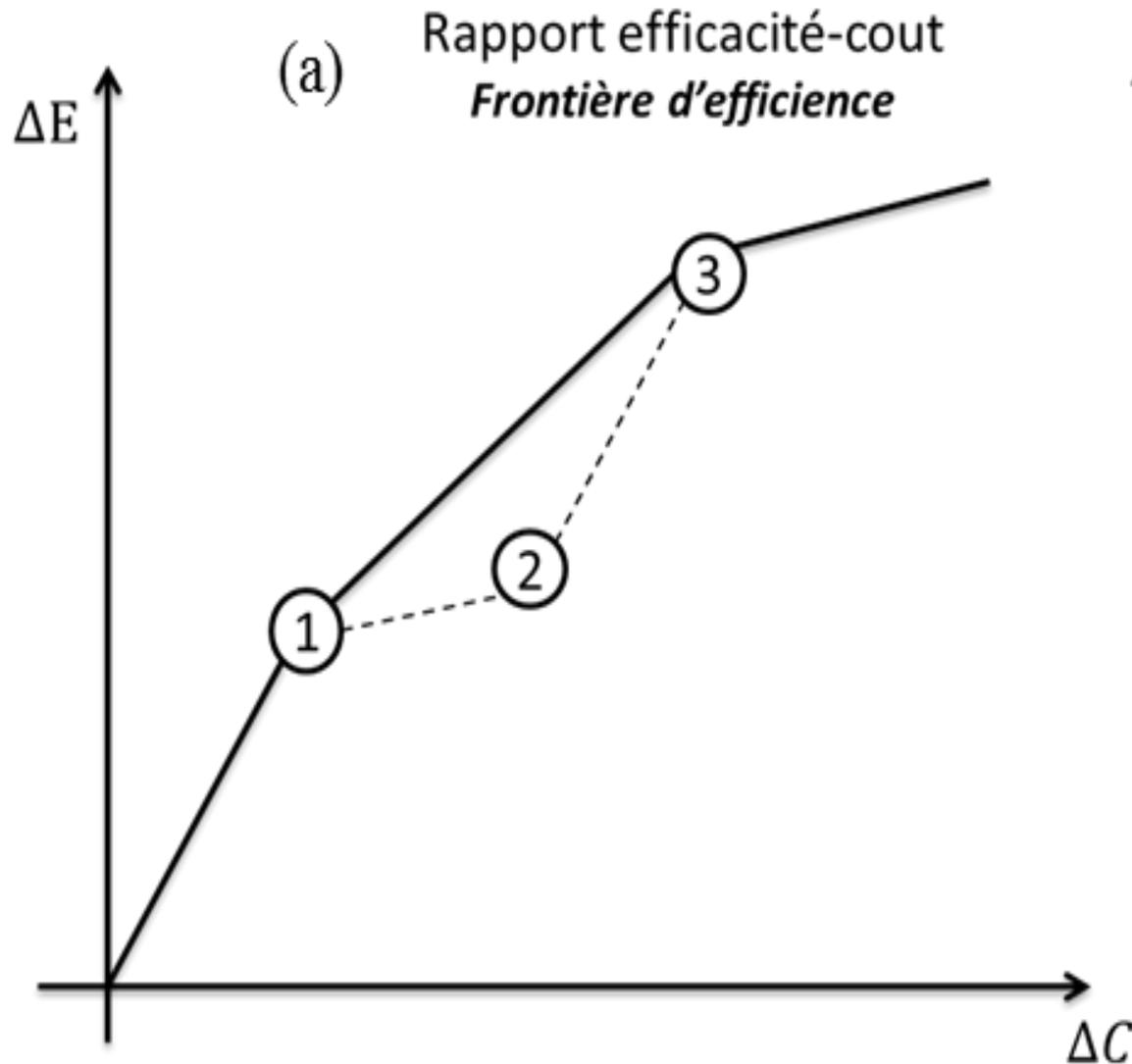
# « Gagner en Efficience Ce n'est Pas Perdre Son Âme »

» Roselyne Bachelot-Narquin CNOM 22 octobre 2008



SOURCE /Launois in Sancho-Garnier INSERM 1997

# Frontières d'Efficiency



# Exemple de Calcul d'une Frontière d'Efficienc

## Stratégies Alternatives pour Diagnostic de la Maladie Coronarienne

### ✦ Six Stratégies de diagnostic

1. Angiographie coronarienne, si atteintes multitronculaires → Chirurgie
2. Scintigraphie cardiaque, si+ → Angiographie coronarienne, si atteintes multitronculaires → Chirurgie
3. Test d'effort, si+ → Angiographie coronarienne, si atteintes multitronculaires → Chirurgie
4. Scintigraphie cardiaque, si+ → Test d'effort, si+ → Angiographie coronarienne, si atteintes multitronculaires → Chirurgie
5. Test d'effort, si+ → Scintigraphie cardiaque, si+ → Angiographie coronarienne, si atteintes multitronculaires → Chirurgie
6. Ne rien faire et observer

# Exemple de Calcul d'une Frontière d'Efficiences

Ordonner les thérapies par ordre croissant de coût (HAS)

Stratégies de diagnostic	Coûts (€)	Années de vie gagnées
6	0	0
5	508000	22,5
4	703000	22,5
3	779000	25,4
2	1220000	42,8
1	2437000	40

# Exemple de Calcul d'une Frontière d'Efficiace

## Éliminer les Stratégies fortement dominées

Stratégies de diagnostic	Coûts (€)	Années de vie gagnées
6	0	0
5	508000	22,5
<del>4</del>	<del>703000</del>	<del>22,5</del>
3	779000	25,4
2	1220000	42,8
<del>1</del>	<del>2437000</del>	<del>40</del>

Source: LAUNOIS, R. & REBOUL-MARTY, J. 1994. Coût-efficacité marginal : un outil de l'économiste. *Cardioscopies* 23, 170-173.

# Exemple de Calcul d'une Frontière d'Efficienc

## Calculer les ratio coût-efficacité des Stratégies adjacentes

Stratégies de diagnostic	Coûts (€)	Surcoût (€)	Efficacité (AVG)	Surcroît d'efficacité	Ratio $\Delta C/\Delta E$
6	0		0		
5	508 000	508 000	22,5	22,5	22578
3	779 000	271 000	25,4	2,9	93448
2	1 220 000	441 000	42,8	17,4	25345

Source: LAUNOIS, R. & REBOUL-MARTY, J. 1994. Coût-efficacité marginal : un outil de l'économiste. *Cardioscopies* 23, 170-173.

# Exemple de Calcul d'une Frontière d'Efficience

Éliminer la Stratégie dont le ratio  $\uparrow$  alors que celui d'après  $\downarrow$

Stratégies de diagnostic	Coûts (€)	Surcoût (€)	Efficacité (AVG)	Surcroît d'efficacité	Ratio $\Delta C/\Delta E$
6	0		0		
5	508 000	508 000	22,5	22,5	22578
<del>3</del>	<del>779 000</del>	<del>271 000</del>	<del>25,4</del>	<del>2,9</del>	<del>93448</del>
2	1 220 000	441 000	42,8	17,4	25345

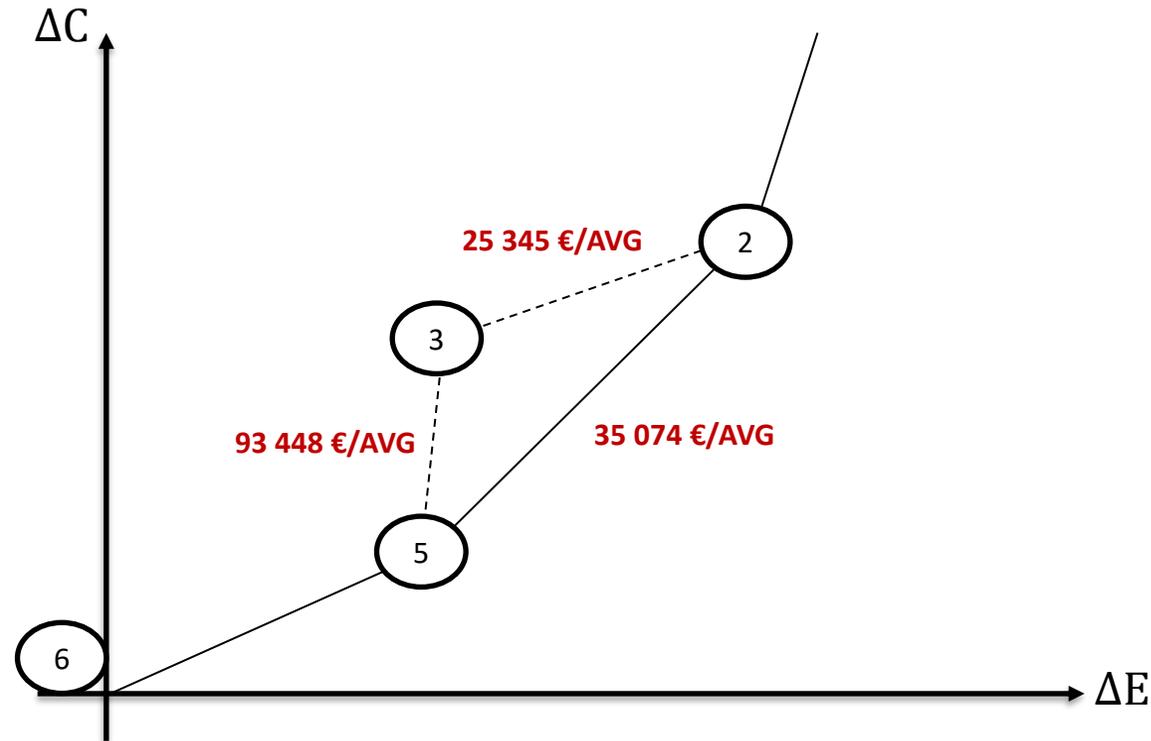
# Exemple de Calcul d'une Frontière d'Efficiences

Re-calculer le rapport coût-efficacité p/r à la dernière stratégie non dominée

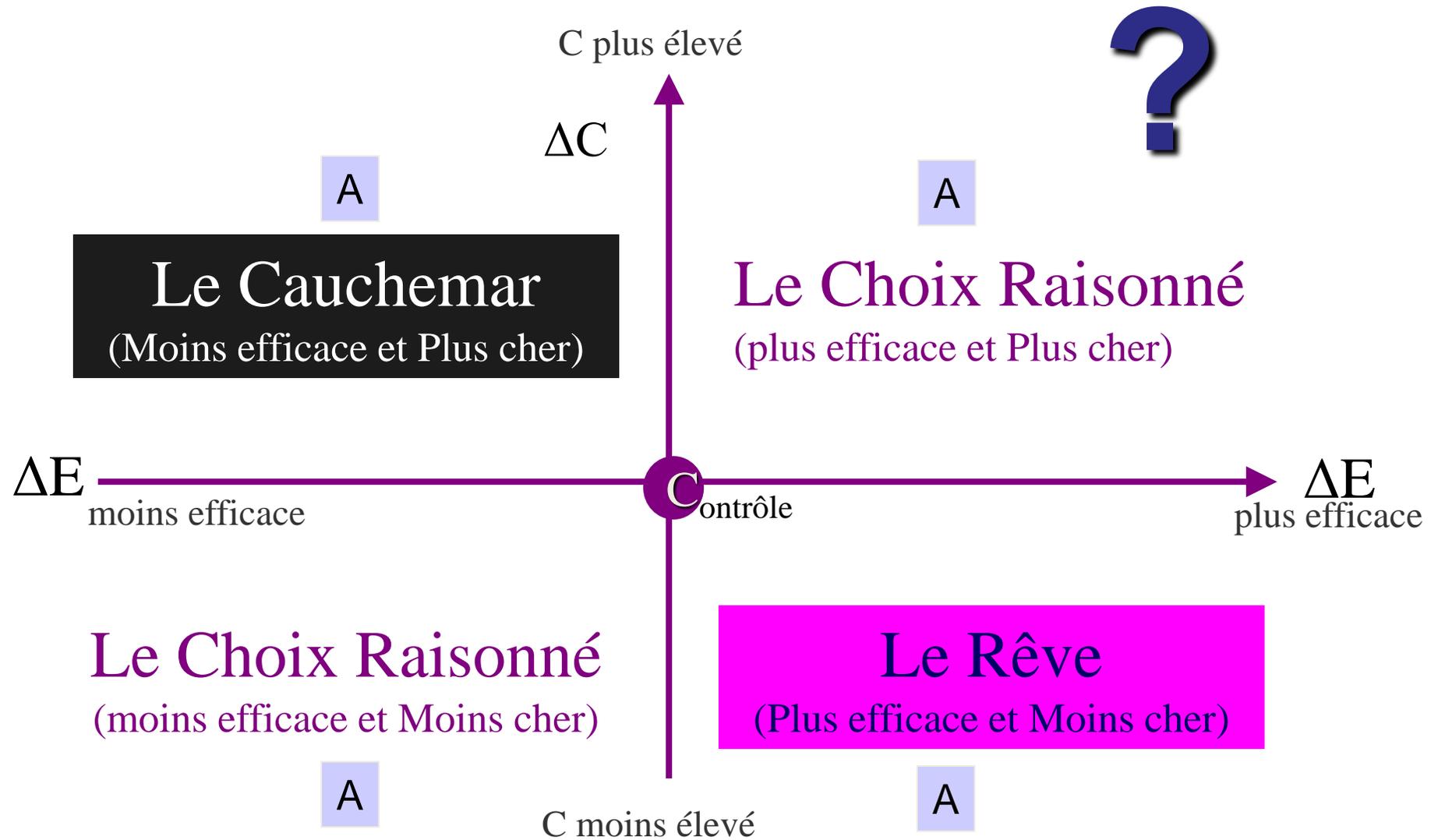
Stratégies de diagnostic	Coûts (€)	Surcoût (€)	Efficacité (AVG)	Surcroît d'efficacité	Ratio $\Delta C/\Delta E$
6	0		0		
5	508 000	508 000	22,5	22,5	22 578
2	1 220 000	712 000	42,8	20,3	35 074

# Exemple de Calcul d'une Frontière d'Efficiences

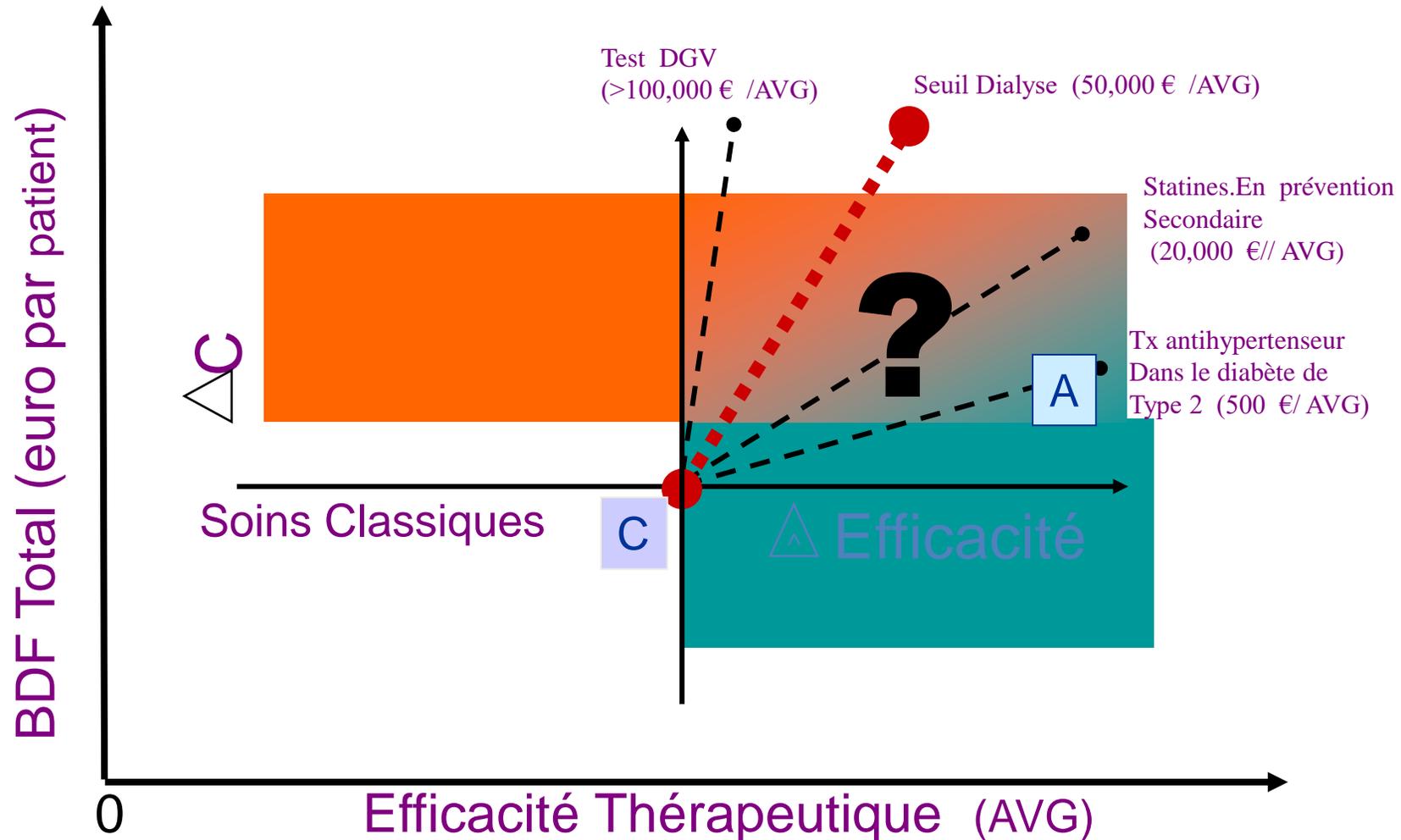
## Deux stratégies coût-efficaces



# En Avoir ou Non Pour Son Argent : Où est A?



# A la Recherche d'un Critère de Référence pour Eviter la "Cannibalisation" des Priorités de Santé Publique



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

# Tableau de Présentation des Résultats

Horizon temporel = 2 ans

Classement	Traitement	Coût	$\Delta C$	AVAQ (R)	$\Delta R$	RDCR
1	lactulose	5690 €		0,926		0
2	rifaximine + lactulose	8 281 €	2 591€	1,090	0,164	<b>15 817 €</b>

Horizon temporel = 5 ans

Classement	Traitement	Coût	$\Delta C$	AVAQ	$\Delta R$	RDCR
1	lactulose	9 186 €		1,743		0
2	rifaximine + lactulose	16 432 €	7 245€	2,202	0,459	<b>15 781 €</b>

Horizon temporel = 10 ans

Classement	Traitement	Coût	$\Delta C$	AVAQ	$\Delta R$	RDCER
1	lactulose	12 181€		2,462		0
2	rifaximine + lactulose	25 164 €	12 983 €	3,272	0,810	<b>16 030 €</b>

# Diversité des Valeurs de Référence

Country	Authors	ICER threshold
<i>Explicit ICER threshold range</i>		
UK	NICE <sup>151</sup>	£20 000 - £30 000 per QALY
<i>Implicit ICER threshold values or ranges based on past allocation decisions</i>		
Australia	Henry et al. and the PBAC <sup>95</sup>	AU\$69 900 per QALY
New Zealand	Pritchard et al. and PHARMAC <sup>93</sup>	NZ\$20 000 per QALY
Canada	Rocchi et al. and the CDR <sup>94</sup>	Range of acceptance: dominant to CAN\$80 000 per QALY Range of rejection: CAN\$31 000 to CAN\$137 000 per QALY
<i>ICER threshold values or ranges broposed by individuals or institutions</i>		
USA	Weinstein <sup>140</sup>	\$50 000 per QALY
USA	Braithwaite et al. <sup>96</sup>	\$109 000 - \$297 000 per QALY
The Netherlands	The Council for Public Health and Health Care <sup>156</sup>	€80 000 per QALY
Canada	Laupacis et al. <sup>155</sup>	CAN\$20 000 to CAN\$100 000 per QALY
<i>No ICER threshold values or ranges identified</i>		
Finland, Sweden, Norway, Denmark		

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

# 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

# ACR sur Données Individuelles

## Deux groupes indépendants



Groupe Contrôle b		Groupe Traité a	
Patient	(Coût, Effet)	Patient	(Coût, Effet)
1	$(C_b^1, E_b^1)$	1	$(C_a^1, E_a^1)$
2	$(C_b^2, E_b^2)$	2	$(C_a^2, E_a^2)$
3	$(C_b^3, E_b^3)$	3	$(C_a^3, E_a^3)$
▪		▪	
▪		▪	
$n_c$	$(C_b^n, E_b^n)$	$n_T$	$(C_a^n, E_a^n)$
Moyenne de l'échantillon :	$(\overline{C}_b, \overline{E}_b)$	Moyenne de l'échantillon :	$(\overline{C}_a, \overline{E}_a)$

# Estimation du RDCR Par Ré-échantillonnage

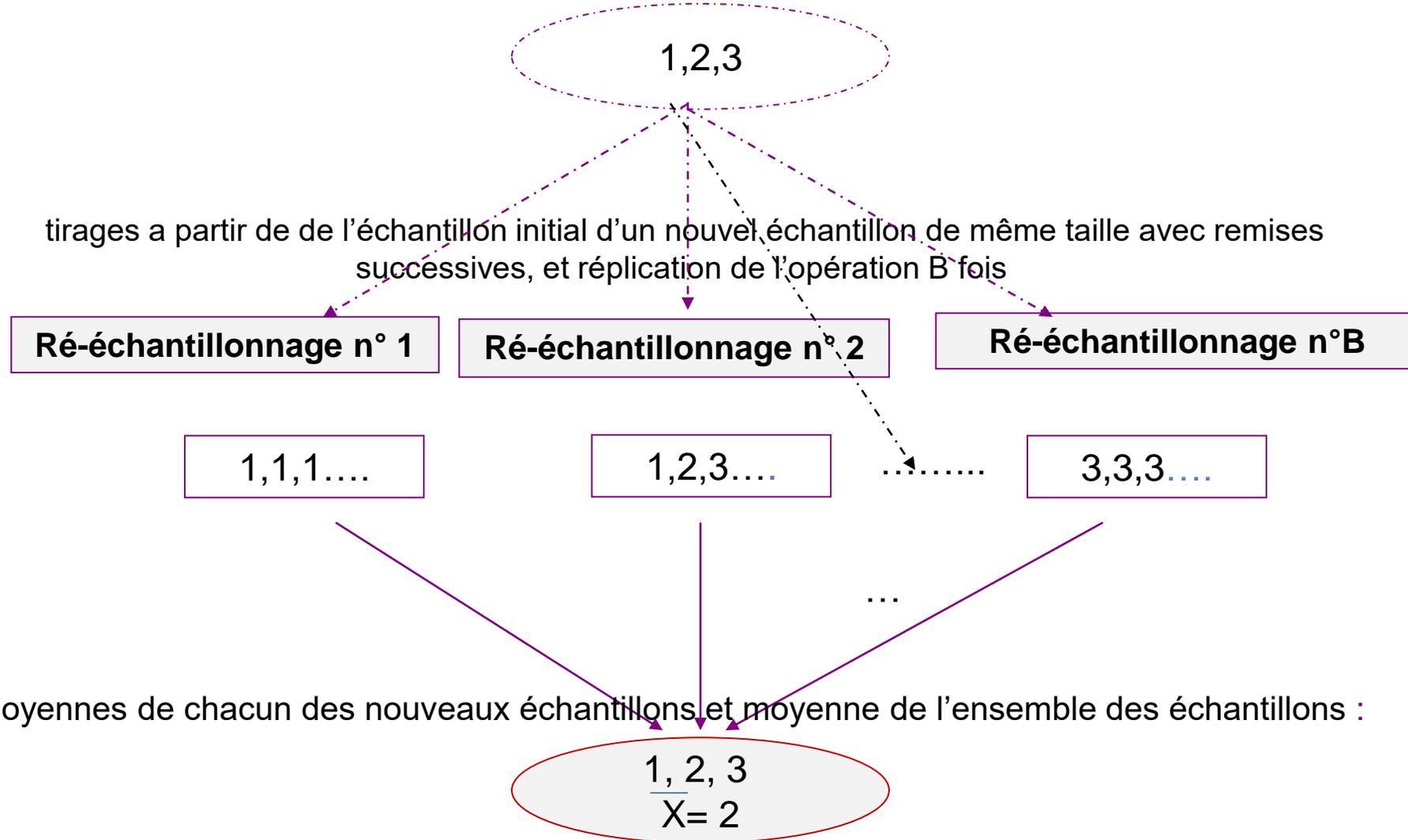
## Simulation non paramétrique : Bootstrap

La technique comporte quatre étapes :

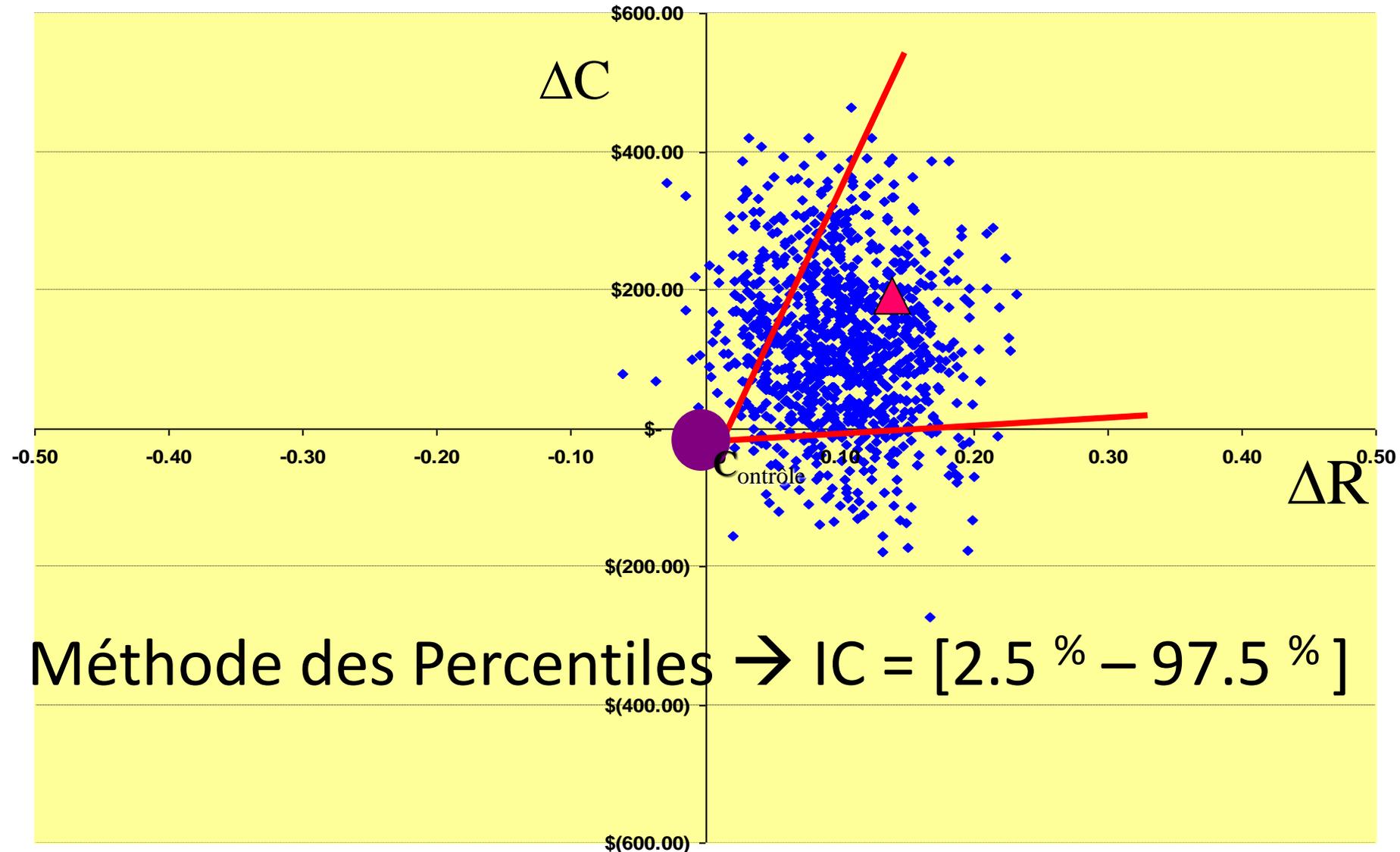
1. Estimation des coûts et de l'efficacité :  $C_b^n$   $E_b^n$  d'un échantillon de (n) individus appartenant au groupe contrôle par **réplication du tirage avec remise** et calcul du coût **moyen** et l'efficacité **moyenne sur cet échantillon**
2. Estimation des coûts et de l'efficacité :  $C_a^n$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

# Illustration Numérique n=3

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

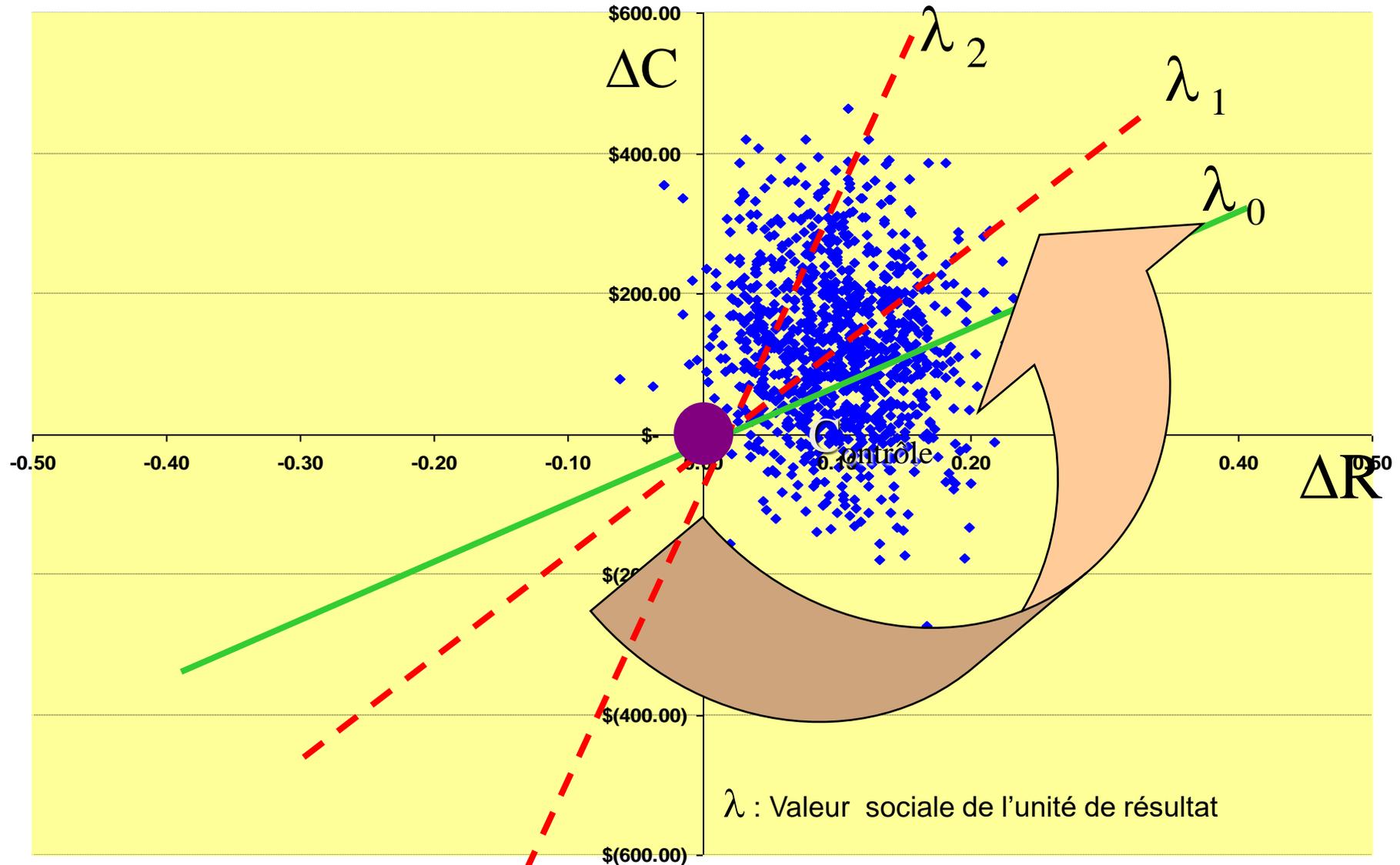


# Le Choix de la Simplicité : La Méthode des Centiles



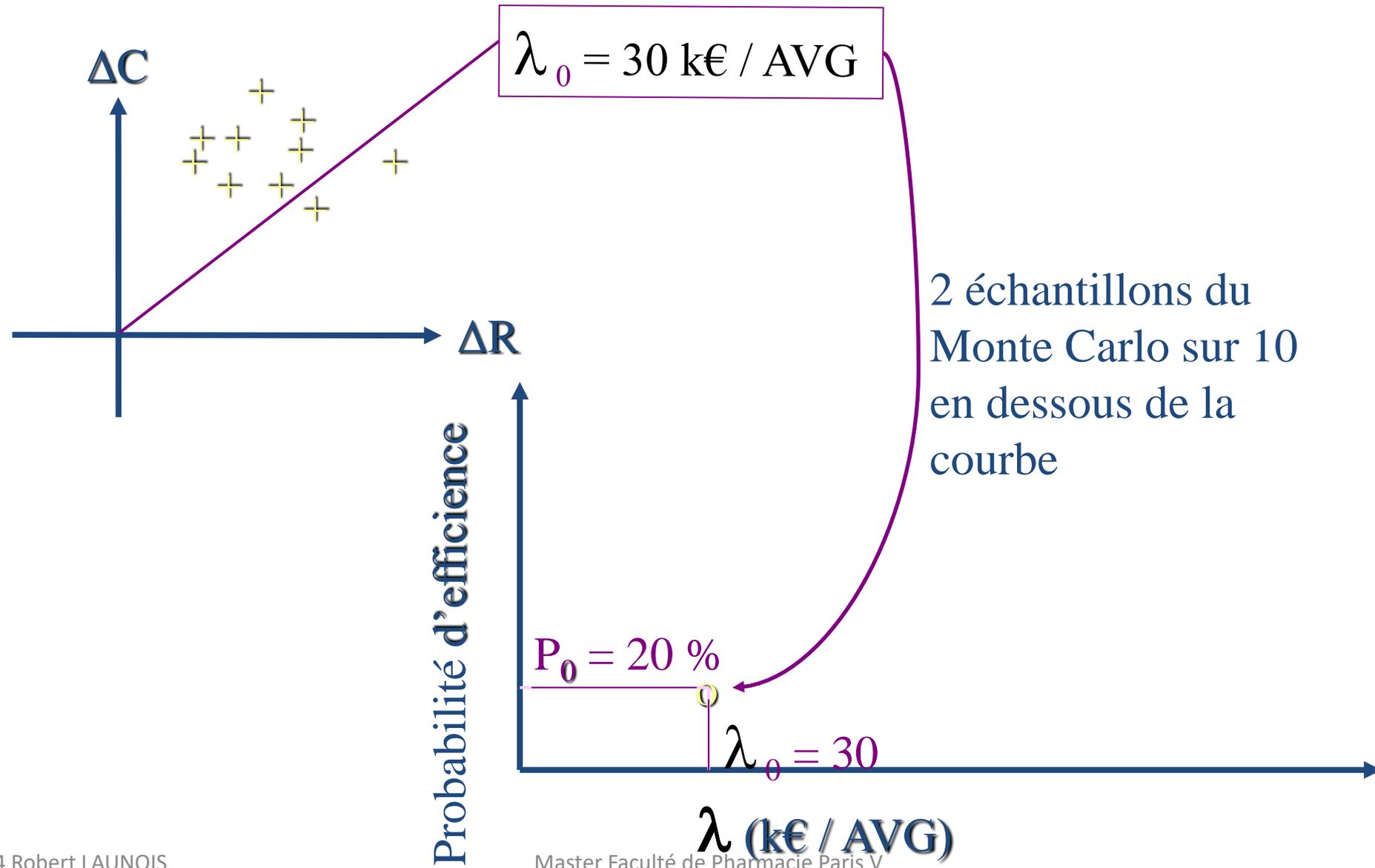
Méthode des Percentiles  $\rightarrow$  IC = [2.5 % – 97.5 %]

# Proportion de Tirages Coût/Efficace pour Différentes Valeurs de lambda

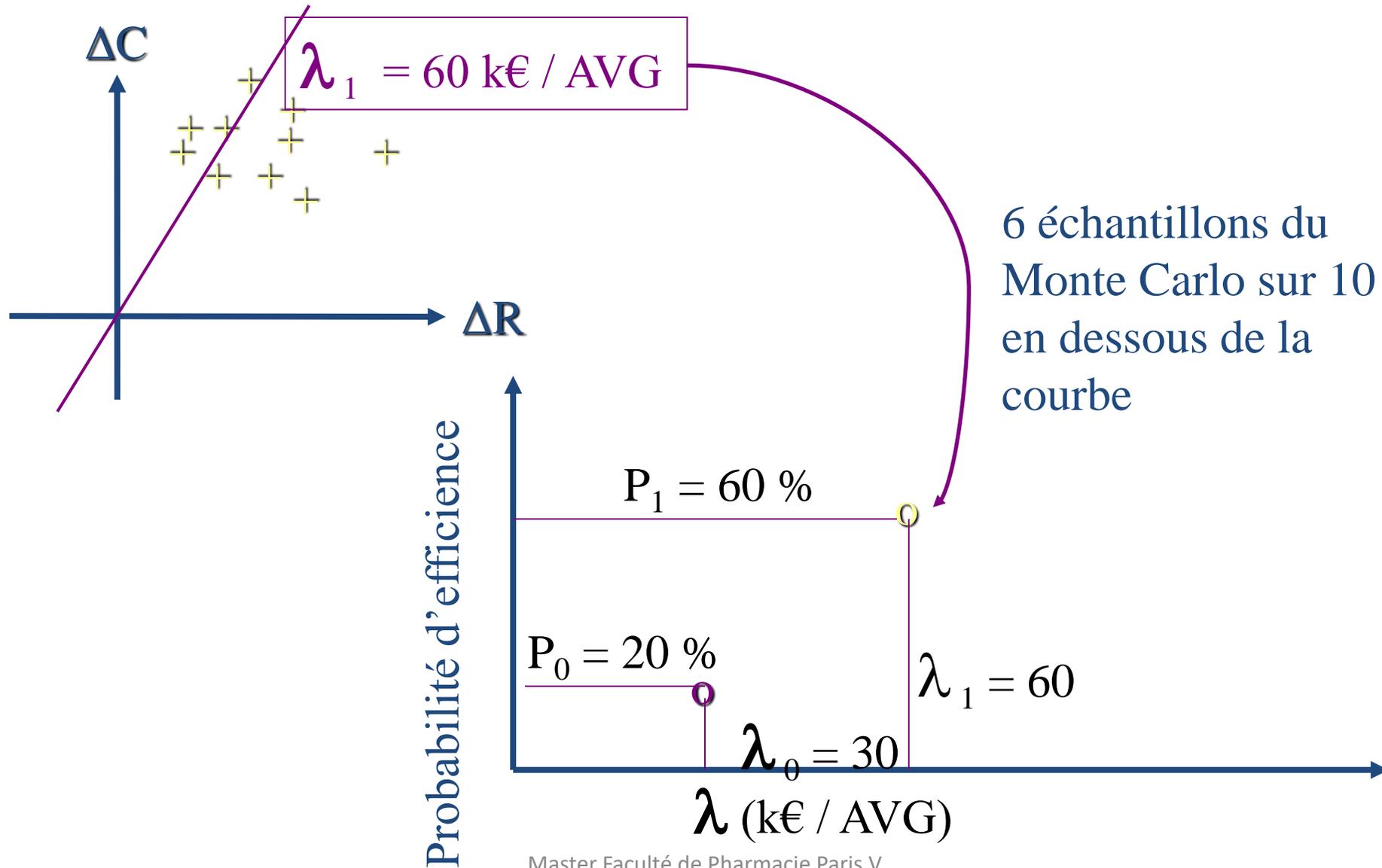


$\lambda$  : Valeur sociale de l'unité de résultat

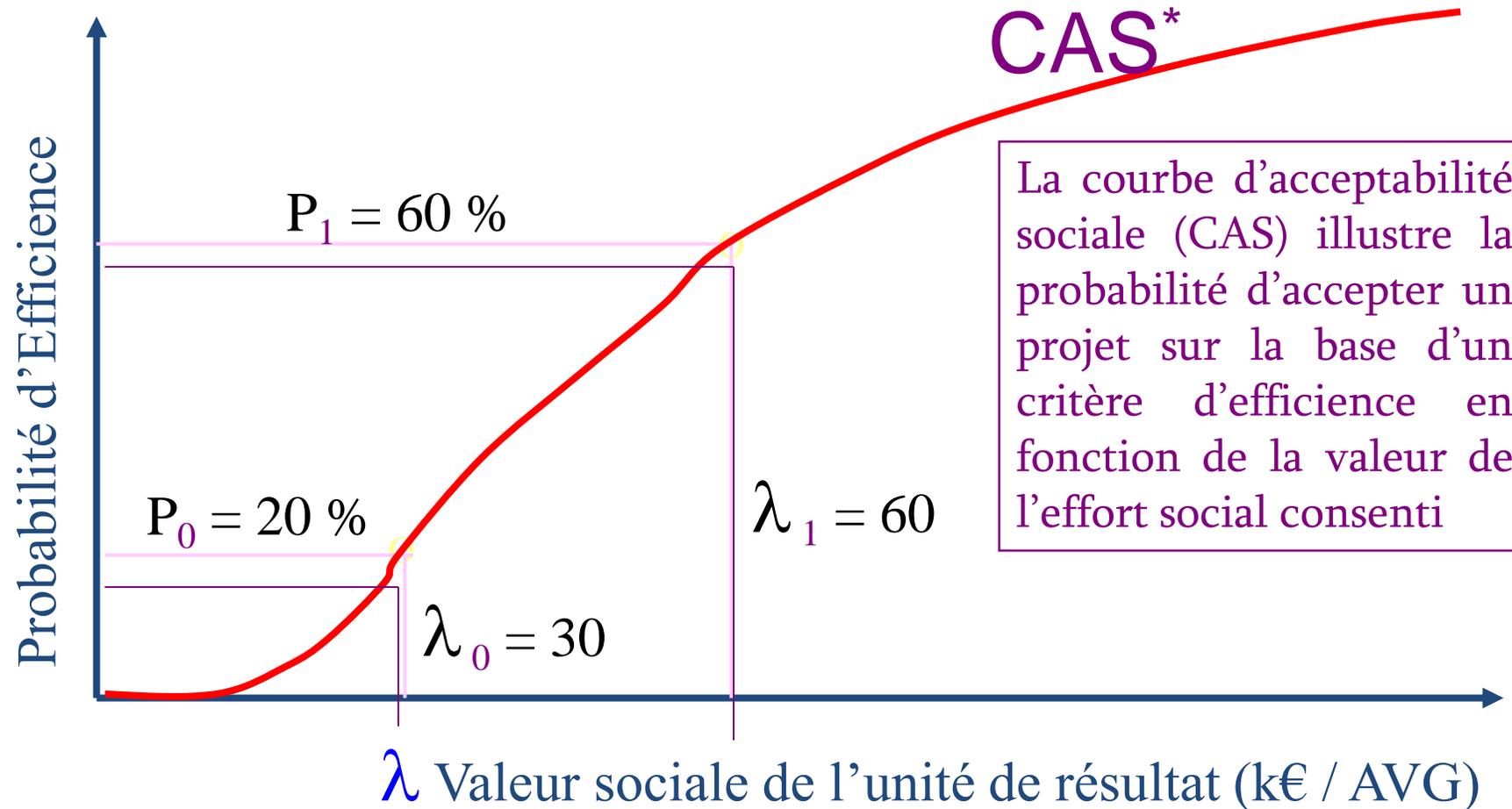
# Efficiency Expected of Innovation as a function of the Value of $\lambda$



# Efficiency Expected of Innovation as a Function of the Value of $\lambda$



# Distribution des Niveaux d'Efficiences Socialement Acceptables



# Sélection Bibliographique : ACE

- ✦ Launois R. " *La recherche de l'efficience : un impératif déontologique* ". Médecine Sciences (NS) août 1990 : 25-30.
- ✦ Launois R. *Évaluation économique des stratégies thérapeutiques* ". Réalités industrielles, Annales des Mines. 1991 (juillet-août) : 81-86. Repris dans Communication Partenaires Santé 1992 (NS) : 27-35.
- ✦ Launois R. " *Note méthodologique sur l'analyse coût-efficacité marginale* ". La Lettre du Collège des Economistes de la Santé, avril 1994.
- ✦ Launois R, Reboul-Marty J. " *Coût-efficacité marginal : outil de l'économiste* " Cardioscopies 1994 ; 23 :170-173. Repris sous le même titre dans Revue de l'ADPHSO 1994, 19 (2) : 27-32.
- ✦ Launois R. " *Qu'est-ce que la régulation médicalisée* ". In : Evaluation et régulation SNIP. John Libbey Eurotext. Paris. 1993 p. 7-24.
- ✦ Launois R., Payet S., Riou-França L., Le Lay K., Francesconi C., Devaux M., Quéméner A., Lootvoet E. « L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération » Journal d'Économie Médicale 2006, Vol. 24, n° 5 : 213-228

**CONSTRUIRE UN MODÈLE POUR  
DISPOSER D'UNE PAILLASSE VIRTUELLE**

# « S'il vous plait, Dessine Moi »...un Modèle

- ✦ **Un modèle : un objet modélisé? ou un objet modélisant?** Une représentation stylisée ou un instrument d'expérimentation? → adopter la 2<sup>ème</sup> définition
  - « Pour un observateur B, un objet A\* est un modèle d'un objet A,  
« dans la mesure où B peut utiliser A\*  
« pour répondre à des questions qui l'intéressent au sujet de A ». (Legay 1963)
- ✦ Tout modèle 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,
- ✦ Loin d'être une « *boite noire* », c'est un « *outil de facilitation* » qui permet de **décrire** une situation complexe **dans des termes compréhensibles et mesurables** (Varennès 2009)

# 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**

# 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

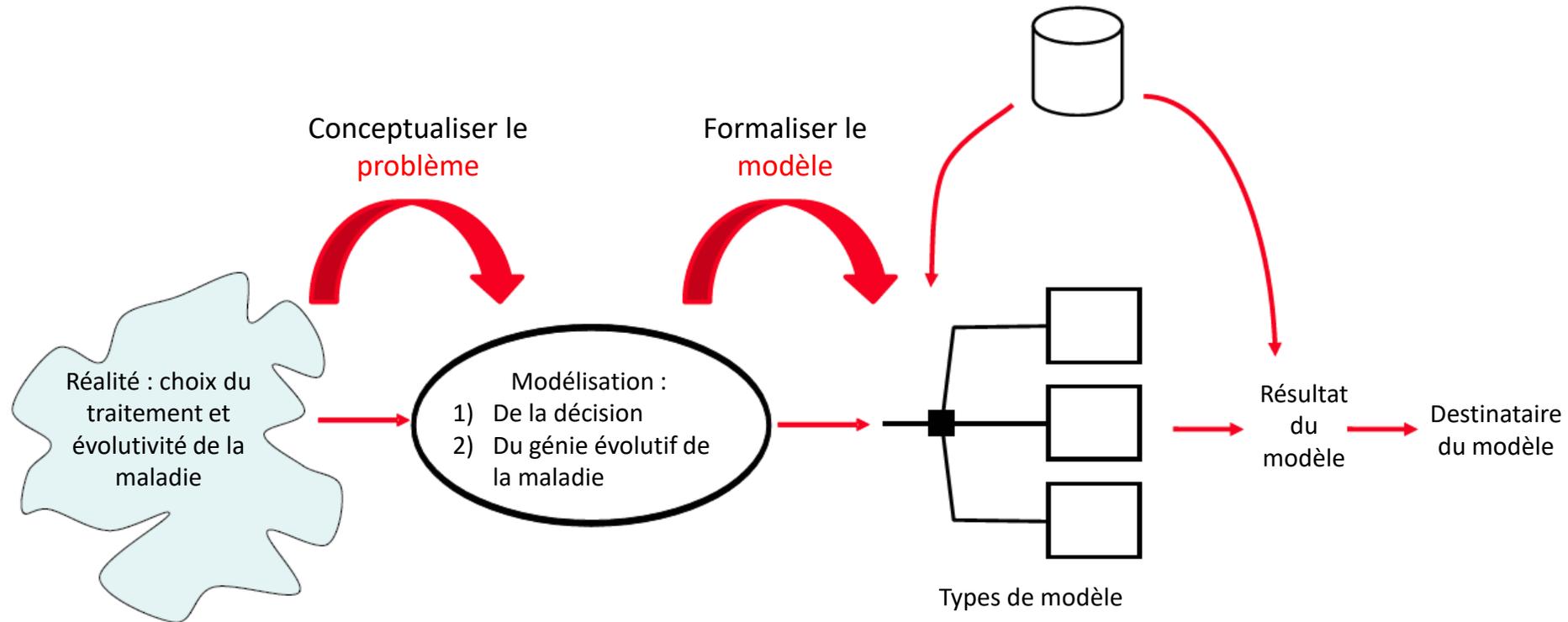
# A Quoi le Modèle Peut il Servir?

- ✦ **Outil prédictif +++ : Élaborer des variantes prévisionnelles** pour éclairer les choix en fonction des scénarios retenus. Objectif : « *passer d'une médecine de la réactivité à une médecine d'anticipation* ». Le choix final reste entre les mains du politique (**vision HAS/CEPS**).
- ✦ **Outil normatif ++: Contribuer à la fixation de règles de gestion** (Seuils pour fixer l'effort financier socialement acceptable) . Attention la beauté de la carrosserie peut cacher la faiblesse du moteur !!!
- ✦ **Outil descriptif +/- : « mimer » le génie évolutif** de la maladie en formalisant les connaissances et les hypothèses dans un cadre cohérent .  
→ *Construire le modèle en fonction des besoins de ceux dont il doit éclairer la prise de décision*

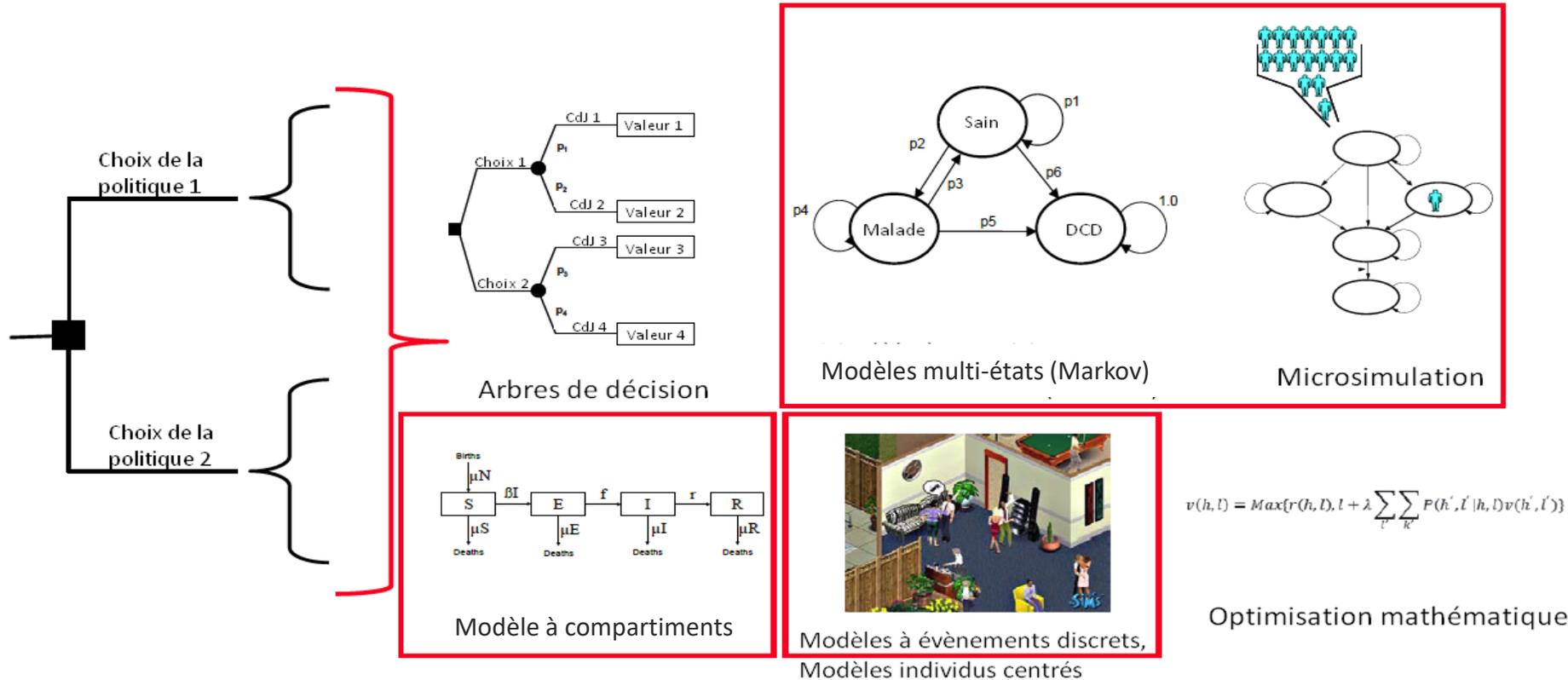
# Réfléchir Avant de Programmer

## ✦ La modélisation est une abstraction de la réalité

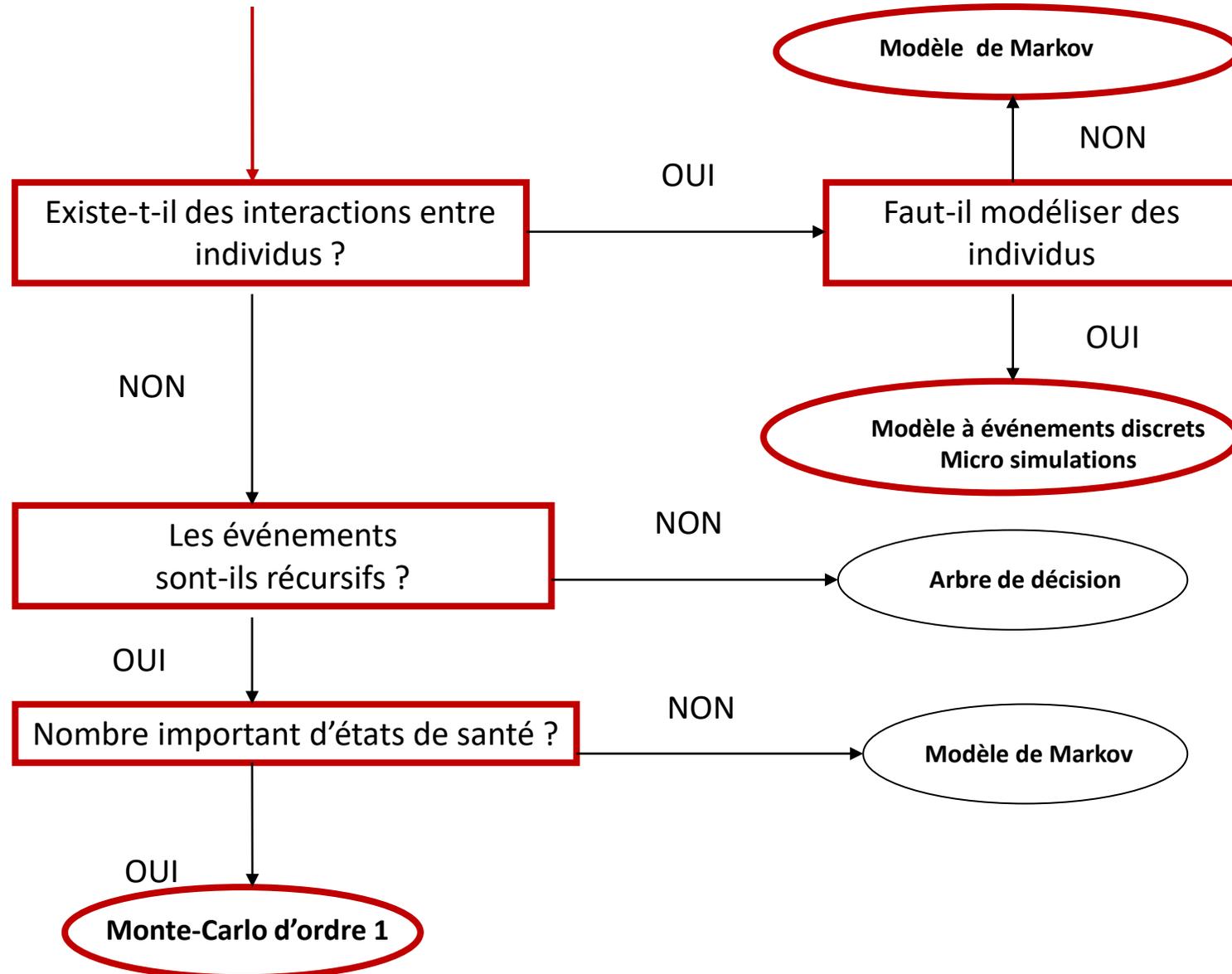
- Le modélisateur fait d'abord des hypothèses sur ce qui caractérise au mieux la situation,
- avant de formaliser le modèle qui en donne une bonne représentation



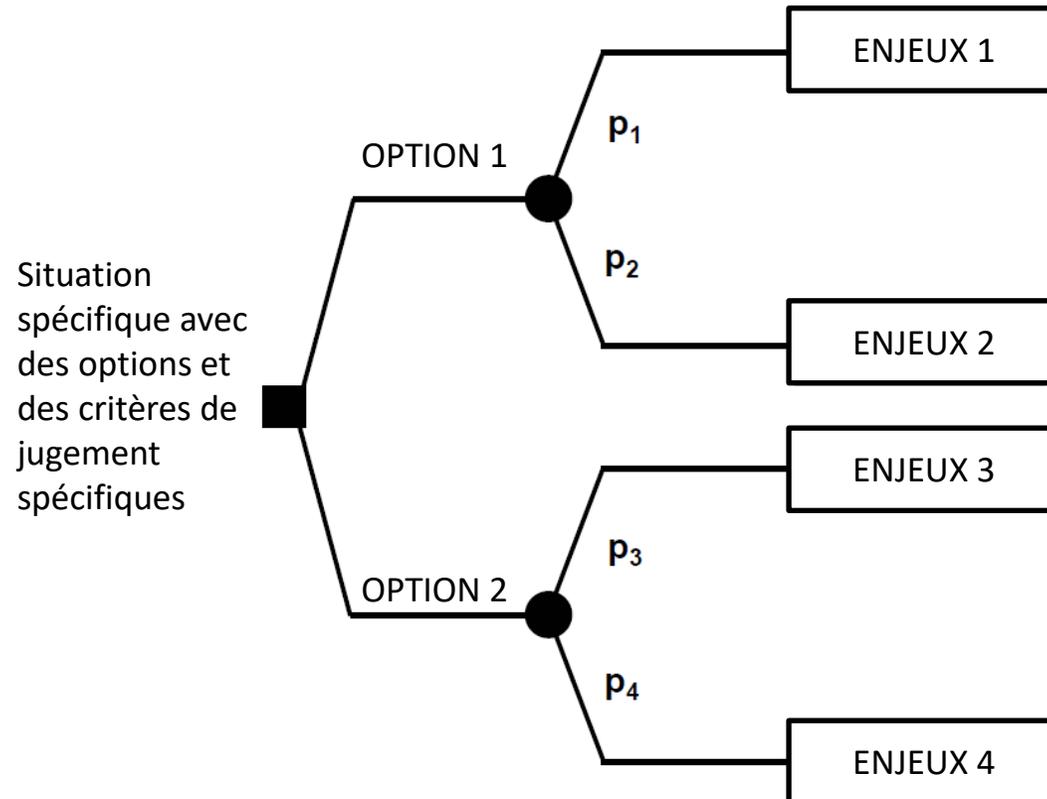
# Une Grande Diversité de Modèles Possibles :



# Comment Choisir ?



# Arbre de Décision

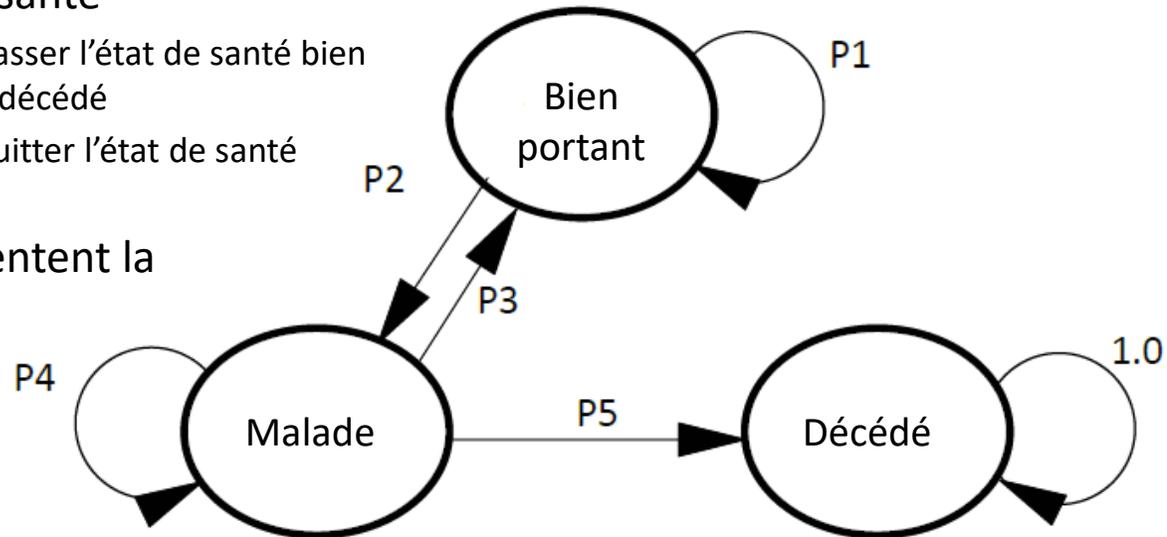


Pour les modèles les plus simples, ou les situations très spécifiques (horizon temporel très court, très peu de critères de jugement), un arbre de décision peu s'avérer approprié

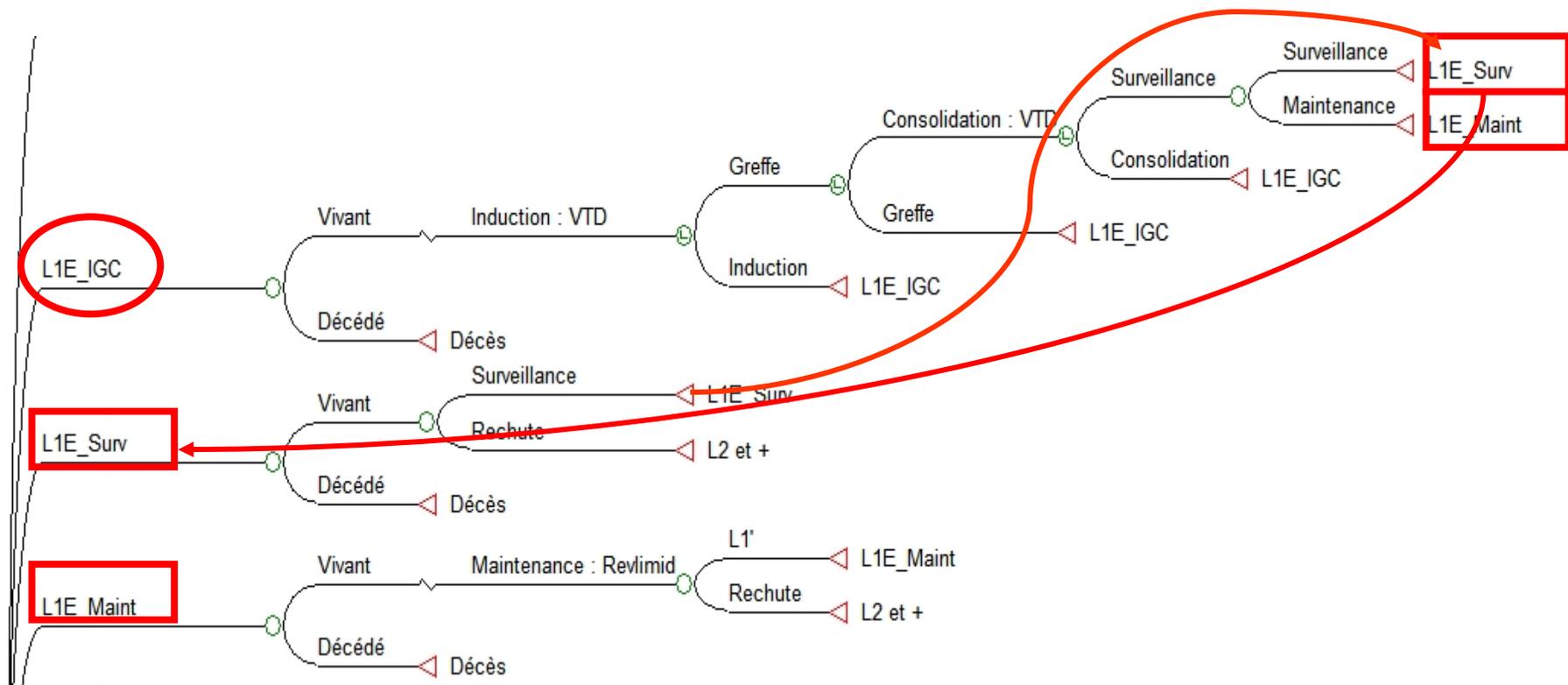
De façon générale, tout type de modèle débute par la construction d'un arbre de décision

# 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 de cohorte multi-états (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 bien portant à l'état de santé décédé
  - Il n'est pas possible de quitter l'état de santé décédé
- ✦ Les probabilités représentent la vraisemblance

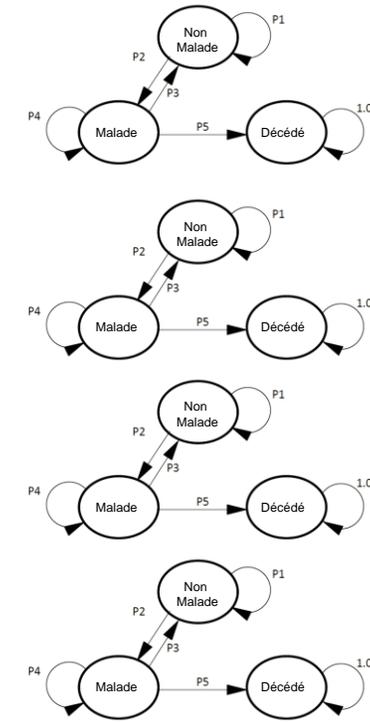
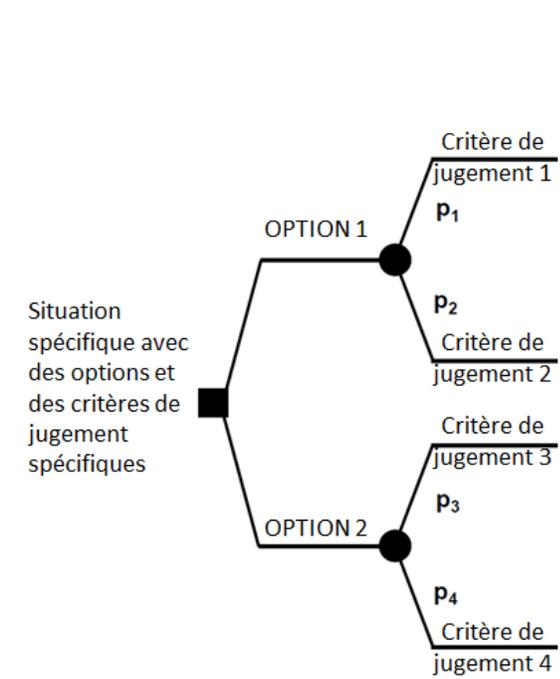
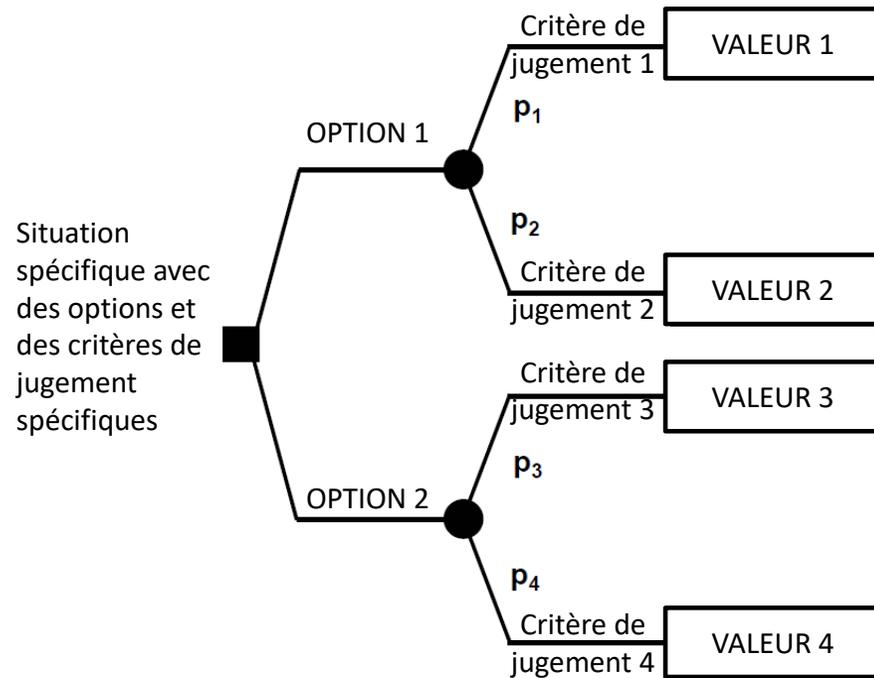


# Les Sorties d'un Cycle Sont les Entrées du Cycle Suivant



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

# Modèles Hybrides Couplent Arbre de Décision et Processus de Markov



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

# Sélection Bibliographique : Modèles (1/2)

- Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy*. Apr 2004;9(2):110-118..
- **Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. Dec 2006;15(12):1295-1310.**
- **Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):835-842.**
- **Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. *Handbook in health economic evaluation series*. Oxford University press, 2006, 237**
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):796-803
- **Beck RJ., Pauker SG., Gottlieb JE., Klein K., Kassirer JP. A convenient Approximation of Life Expectancy (The DEALE ). *The American Journal of Medicine*. 1982 ; 73 ; 889-897.**
- Cooper K, Brailsford S, Davies R. Choice of modelling technique for evaluating health care interventions. *Journal of the operational research society*. 2007;58:168-176.
- Dams J, Bornschein B, Reese JP, et al. Modelling the cost effectiveness of treatments for Parkinson's disease: a methodological review. *Pharmacoeconomics*. Dec 2011;29(12):1025-1049.
- Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev*. 2006;28:88-100.
- Davies R, Roderick P, Raftery J. The evaluation of disease prevention and treatment using simulation models. *European journal of Operational Research*. 2003;150:53-66.
- Davis S, Stevenson M, Tappenden P, Wailoo A. NICE DSU technical Support Document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. Sheffield: SchARR;2014.
- Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):843-850.
- Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med*. Dec 15 1999;18(23):3263-3282.
- Garnett GP, Cousens S, Hallett TB, Steketee R, Walker N. Mathematical models in the evaluation of health programmes. *Lancet*. Aug 6 2011;378(9790):515-525.
- Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine*. Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/155-163.
- Groot Koerkamp B, Stijnen T, Weinstein MC, Hunink MG. The combined analysis of uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. *Med Decis Making*. Jul-Aug 2011;31(4):650-661.
- Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. *Med Decis Making*. Jul-Sep 2000;20(3):314-322.
- Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Moller J. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--4. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):821-827.
- Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):191-215.
- Klein E. Comprendre, Concevoir et agir : les trois finalités de la simulation. *CLEFS CEA*. 2002(47):1-18.
- Kreke JE, Schaefer AJ, Roberts MS. Simulation and critical care modeling. *Curr Opin Crit Care*. Oct 2004;10(5):395-398.
- Kuntz K, Sainfort F, Butler M, et al. Decision and Simulation Modeling in Systematic Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; Feb 2013.
- **Launois R., Croutsche JJ., Mégnigbêto AC., Le Lay K. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale*, 1999, 17( 5): 343-361**
- Miller ler DK., Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Medical Decision Making* 1994 ; 14: 52-58
- Munz P, Hudea I, Imad J, Smith R. When zombies attack!: Mathematical modelling of an outbreak of zombie infection. In: Tchienche 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.

# Sélection Bibliographique : Modèles (2/2)

- ✦ Sargent R. Verification and validation of simulation models. *Journal of simulation*. 1996;7(1):12-24.
- ✦ Sharif B, Kopec JA, Wong H, et al. Uncertainty analysis in population-based disease microsimulation models. *Epidemiology research international*. 2012;2012:1-14.
- ✦ **Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):812-820.**
- ✦ Soares MO, Canto e Castro L. Simulation or cohort models ? Continuous time simulation and discretized Markov models to estimate cost-effectiveness. York: Centre for Health Economics;2010.
- ✦ **Sonneberg FA., Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A practical guide. *Medical Decision Making* 1993 ; 13 ; 322-338.**
- ✦ Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health*. Jan-Feb 2003;6(1):9-17.
- ✦ Weinstein MC, Toy EL, Sandberg EA, et al. Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. *Value Health*. Sep-Oct 2001;4(5):348-361.
- ✦ **Briggs A. (2004) Parametric survival models and decision models : relating continuous hazards to discrete-time transition probabilities., in: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (Ed.), 7th European Congress, Hamburg.**

# PRINCIPES DES MODÈLES DE DURÉE

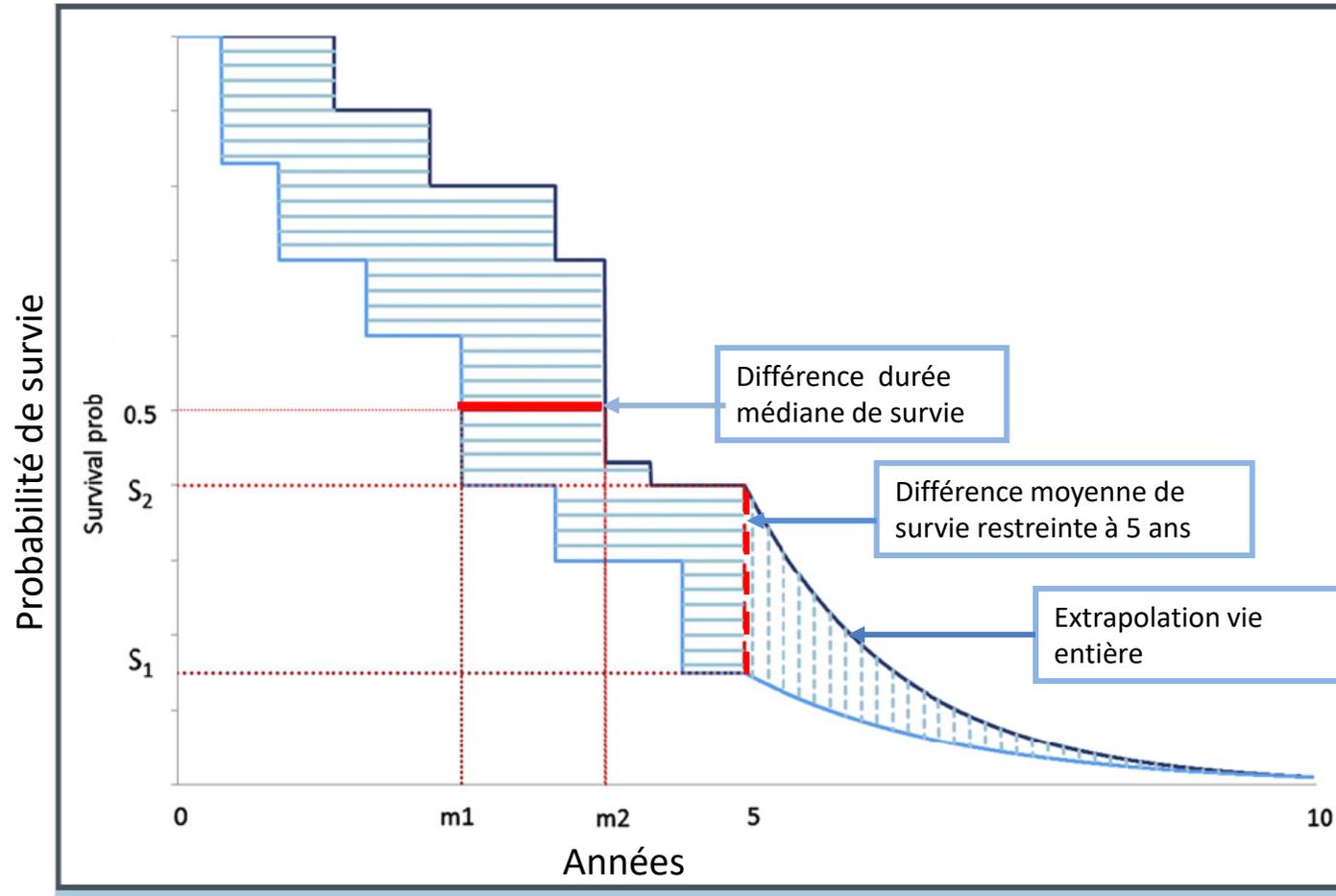
# Modèle de Durée: les Fonctions de Base

- ✦ La **fonction de répartition**  $F(t)$  ou *fonction de distribution cumulative* (cdf) est la probabilité que l'événement se produise avant le temps  $t$  :  $F(t) = P(T \leq t)$
- ✦ La **fonction de densité**  $f(t)$  ou (pdf) représente la probabilité que l'événement se produise après le temps  $t$  dans l'intervalle  $]t, t + \varepsilon[$  :  $f(t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \varepsilon)}{\varepsilon}$
- ✦ La **fonction de survie**  $S(t)$  est la probabilité que l'événement ne se produise pas avant le temps  $t$ . Elle est définie par l'équation suivante:  $S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t)$
- ✦ La **fonction de risque ou de risque instantané**  $h(t)$  est le risque que l'événement se produise au cours d'un intervalle de temps infinitésimal entre le temps  $t$  et le temps  $t + \varepsilon$  sachant que jusqu'à  $t$  cet événement n'a pas eu lieu

$$h(t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \varepsilon | t \leq T)}{\varepsilon} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

- ✦ La **fonction de risque cumulé**  $H(t)$  est l'intégrale de la fonction de risque instantané jusqu'à l'instant à  $t$

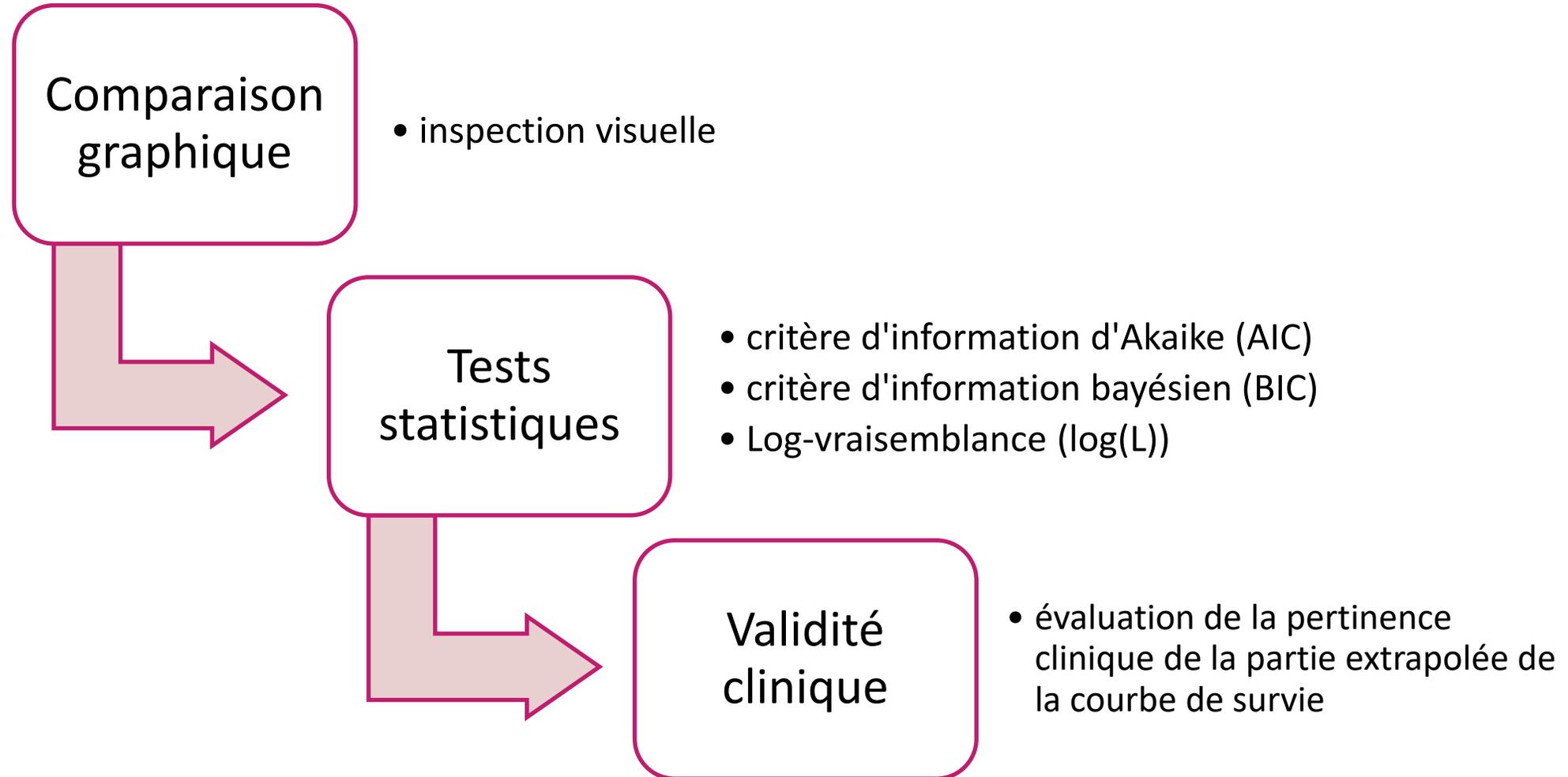
# Extrapolation Survie Vie Entière et Calcul des Différences



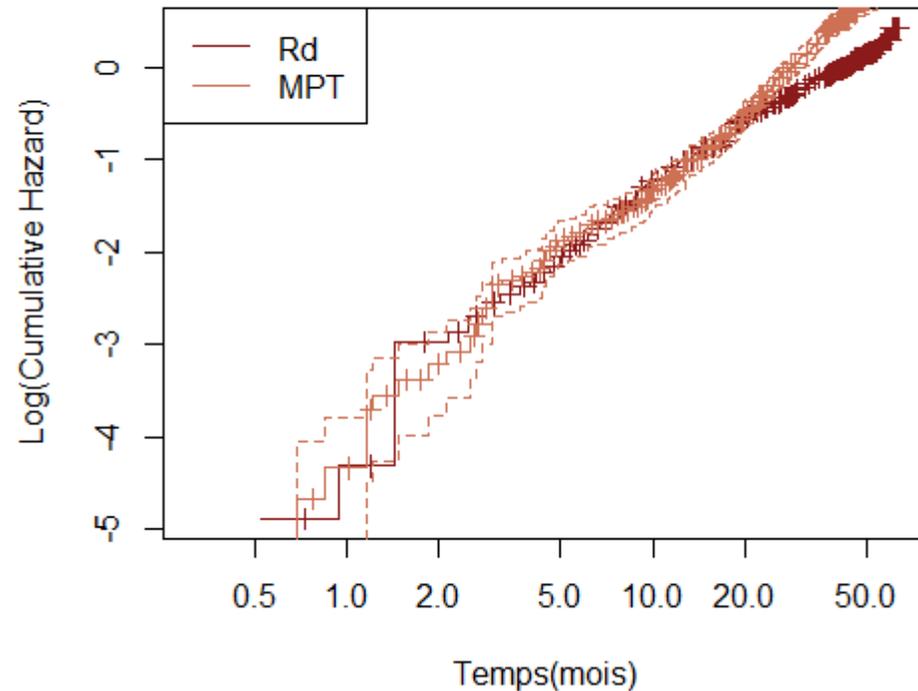
# Ajustements Paramétriques

- ✦ **Modèle à risque proportionnel (PH, Proportionnel Hazards):** si les tracées des Log des fonctions de risque cumulé des courbes KM des deux bras ne sont pas parallèles, on rejette l'hypothèse de proportionnalité.
  
- ✦ **Modèles de survie accélérée (AFT, Accelerated Failure Time):**
  - Exponentiel
  - Weibull
  - Gompertz
  - Log-normal
  - Log-logistique

# Choix des Formes Fonctionnelles Appropriées à la Représentation des Données



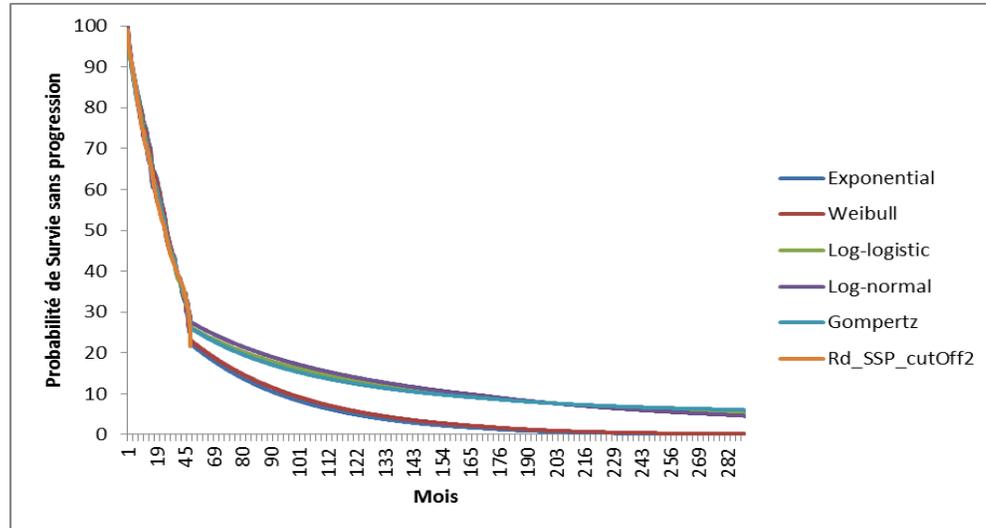
# Ajustements Paramétriques de la Courbe de Survie sans Progression (SSP)



- Rejet de l'**Hypothèse de risque proportionnel (PH)** pour Rd et MPT
- (du fait que les courbes représentant le log- des fonctions de risque cumulé des deux traitements ne sont pas parallèles)
- => les risques entre les traitements ne sont pas proportionnels les uns aux autres dans le temps

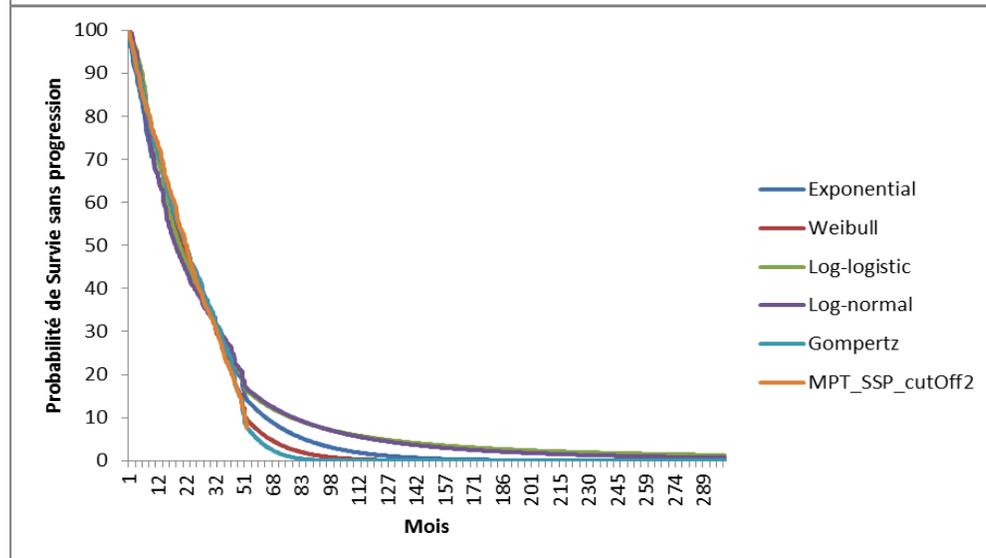
# Ajustements Paramétriques sur 2 Courbes SSP

Rd



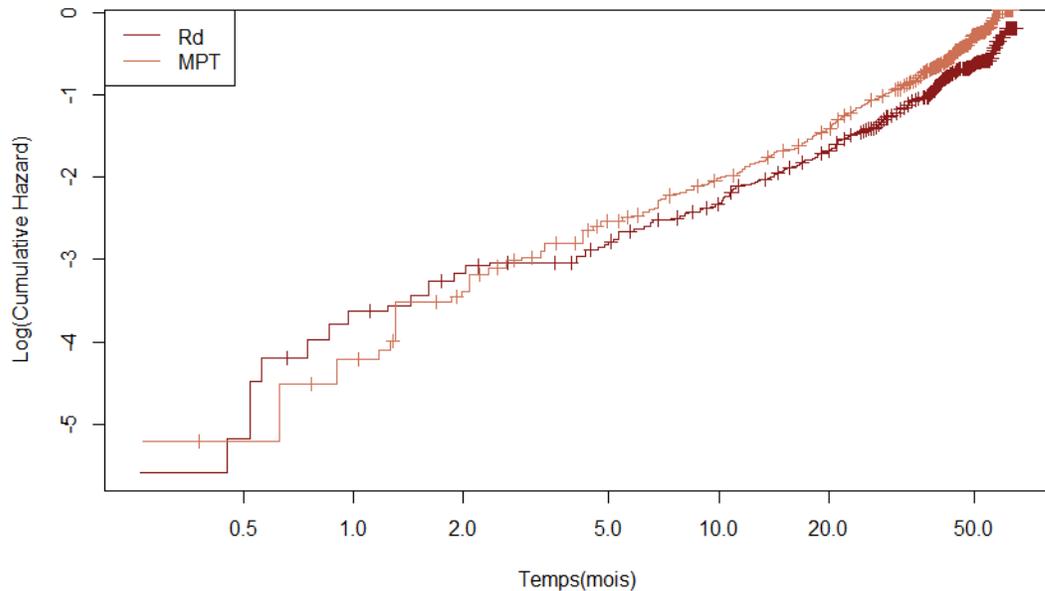
Loi de distribution	AIC	BIC	Log-vraisemblance
Exponentiel	1406.993	1411.275	-702.496
Weibull	1408.284	1416.849	-702.142
Log-normale	1394.876	1403.44	-695.437
Log-Logistique	1397.702	1406.267	-696.851
Gompertz	1396.269	1409.116	-695.134
Gamma	1403.436	1412.001	-699.718

MPT



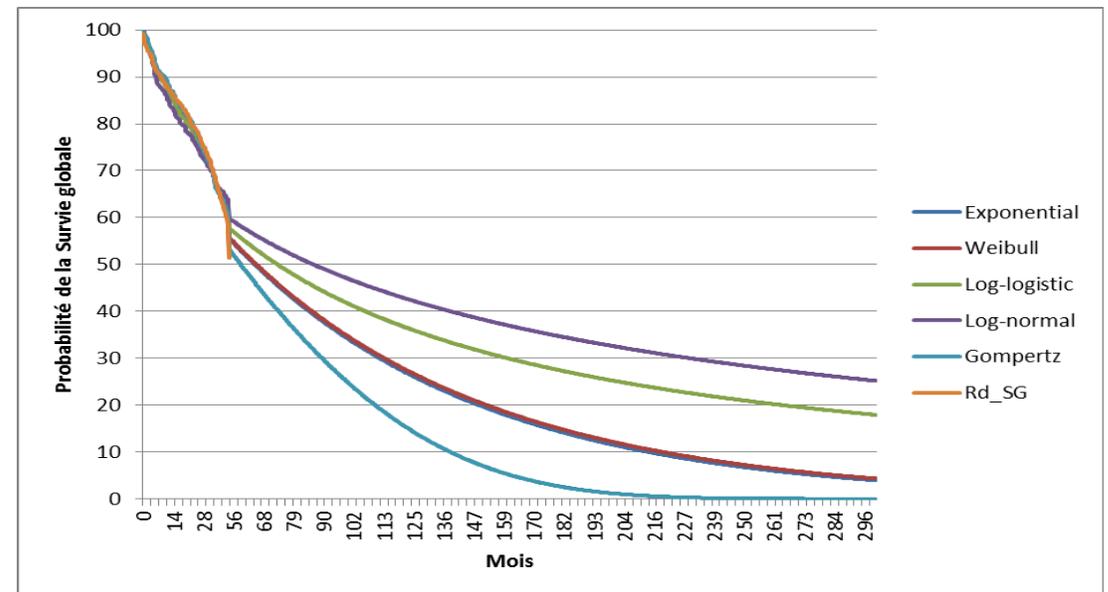
Loi de distribution	AIC	BIC	Log-vraisemblance
Exponentiel	1286.433	1290.738	-642.216
Weibull	1260.929	1269.538	-628.464
Log-normale	1311.013	1319.622	-653.506
Log-Logistique	1295.47	1304.079	-645.735
Gompertz	1261.288	1274.202	-627.644
Gamma	1261.896	1270.505	-628.948

# Ajustement des Courbes de Survie Globale (SG)

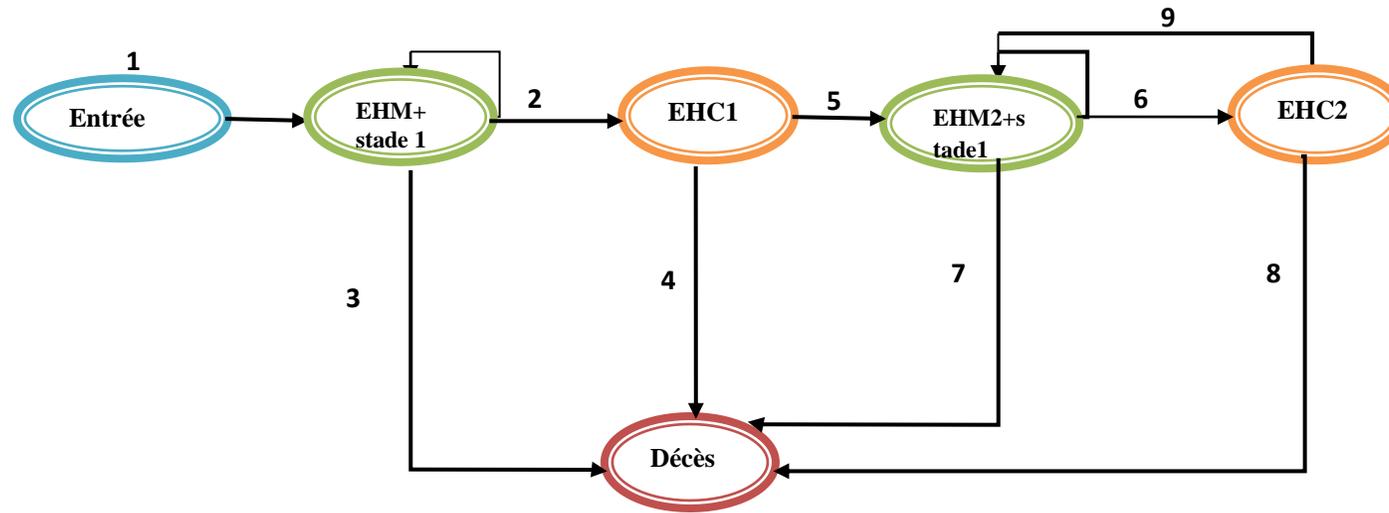


- **Proportionnalité des risques** pour les deux traitements Rd et MPT
- **Choix d'une seule forme fonctionnelle** pour la survie de référence sous MPT et estimation dérivée de la courbe Rd

Loi de distribution	AIC	BIC	Log-vraisemblance
Exponentiel	1170.687	1174.97	-584.34373
Weibull	1172.662	1181.226	-584.33083
Log-normale	1200.734	1209.299	-598.36714
Log-Logistique	1181.43	1189.994	-588.71488
Gompertz	1168.19	1181.036	-581.09481
Gamma	1170.124	1178.689	-583.06214

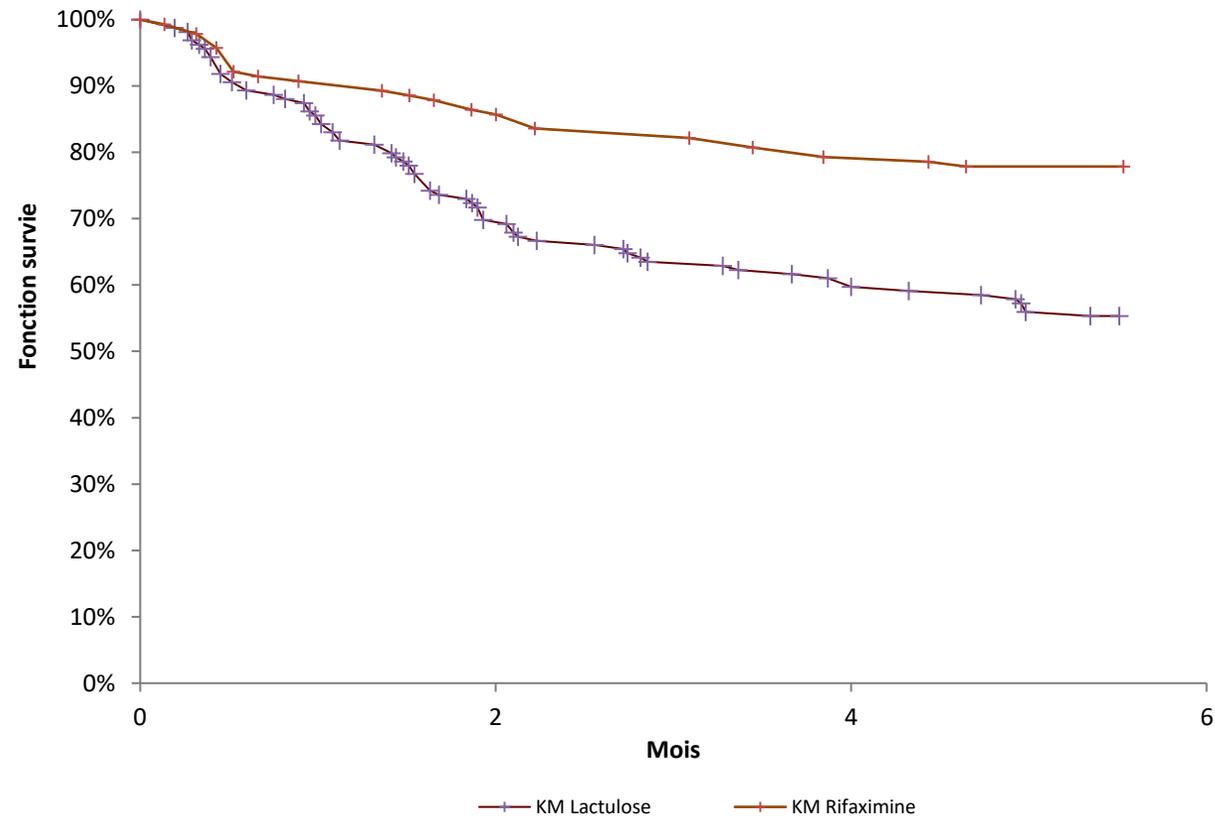


# Structure du Modèle

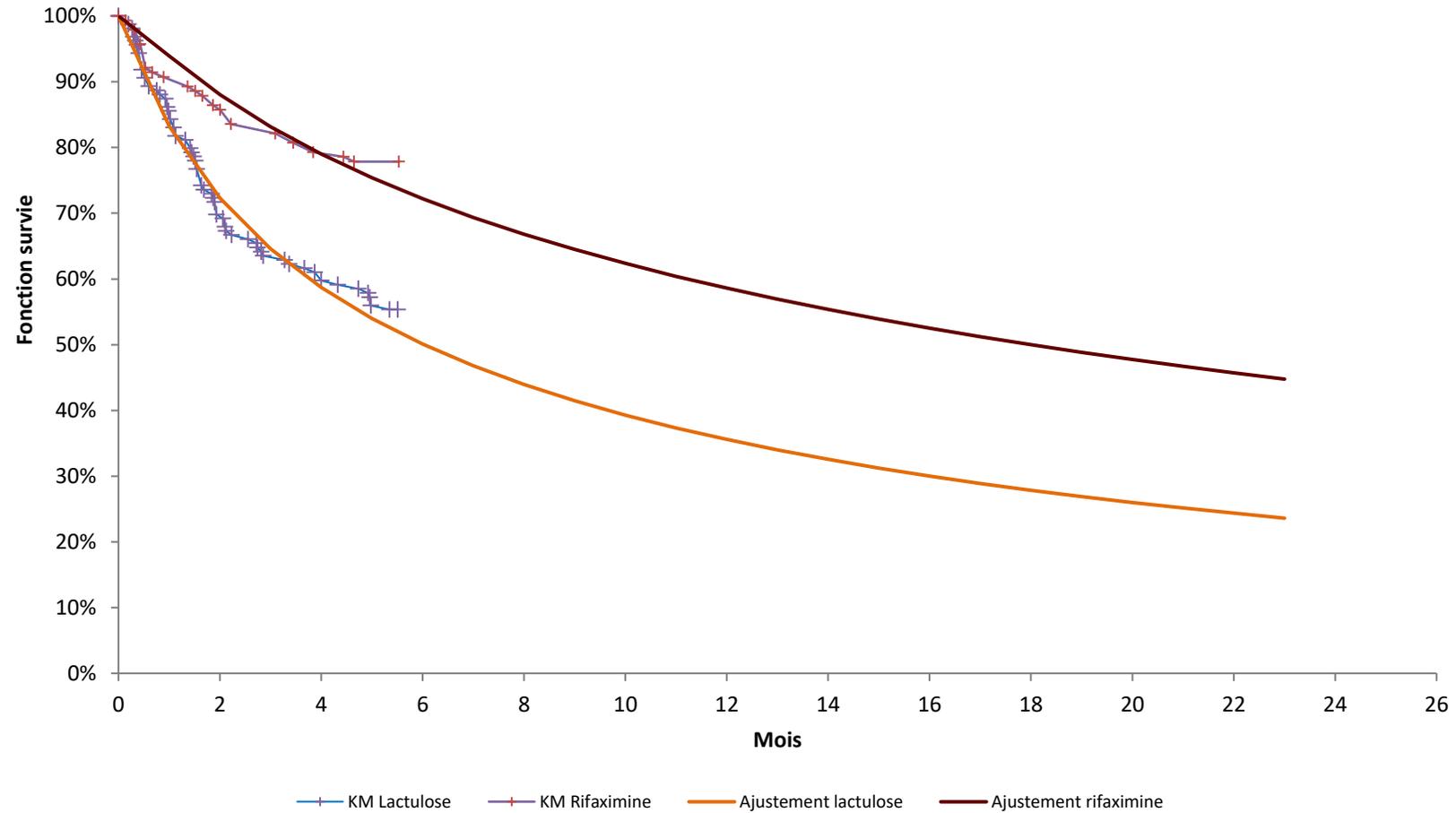


1. Entrée du patient dans le modèle en état de rémission (EHM)
2. Transition de l'état d'EHM1 au premier épisode d'EHC1
3. Transition de l'état d'EHM1 à décès
4. Transition du premier épisode d'EHC1 à décès
5. Récupération de l'état d'EHC1 vers l'état de rémission suivant EHM2
6. Transition de l'état d'EHM2 suivant vers l'épisode d'EHC suivant
7. Transition de l'état de rémission suivant EHM2 à décès
8. Transition de l'état d'EHC2 suivant à décès
9. Récupération de l'état d'EHC2 vers l'état de rémission suivant

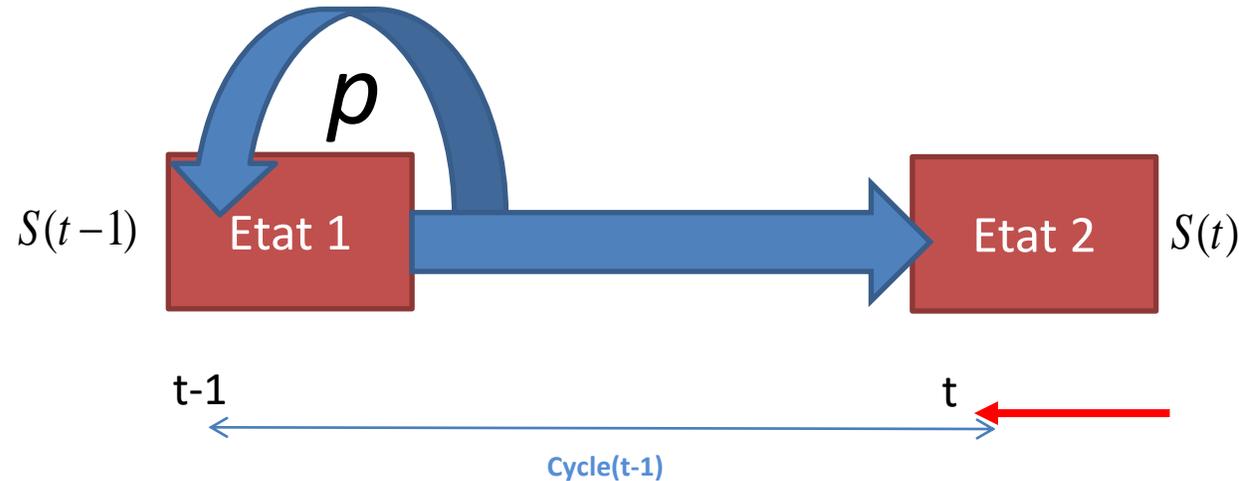
# Courbe de Survie de Kaplan Meier : Transition EHM / 1<sup>er</sup> épisode EHC (essai pivot)



# Ajustements Paramétriques: Transition de EHM / 1<sup>er</sup> épisode EHC (*essai pivot*)



# Probabilités de Transition



Au début du cycle  $t$  le patient peut:

- soit se maintenir dans l'état de santé dans lequel il se trouvait (c.à.d. état 1) avec une probabilité  $p$
- soit **transiter** avec une probabilité  $(1-p)$ .

$p$  représente la probabilité pour un sujet de rester dans un état à la fin du cycle  $(t-1)$  (c.à.d. le début du cycle  $t$ ) sachant qu'il était vivant en début de période, c'est-à-dire

$$\begin{aligned} p_{etat1-etat2}^t &= 1 - p \\ &= 1 - S(t)/S(t-1) \end{aligned}$$

# Exemple de Calcul des Probabilités de Transition EHM / 1<sup>er</sup> épisode EHC [log-normale]

		lactulose	rifaximine
$\mu$		1,7959	2,8903
$\sigma$		1,8654	1,8654
Cycle			
30,4 jours	années		
1	0,08	16,78%	6,06%
2	0,17	13,14%	6,26%
3	0,25	10,66%	5,56%
4	0,33	9,11%	5,01%
5	0,42	8,02%	4,57%
6	0,50	7,21%	4,22%
7	0,58	6,57%	3,93%
8	0,67	6,06%	3,68%

$$Pt = 1 - S(t)/S(t-1)$$

$$S(t) = \exp\{-H(t)\}$$

Loi log-normale:

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right)$$

# Vignettes de Résultats du Modèle

## ✦ Utilité:

- Valorisée à partir du SF-36 (+standard gamble) de l'étude RFHE3001
- Pondérée par la durée du séjour hospitalier, RHFE3001
- Ajustée sur l'âge, coefficient associé à chaque âge au fil de l'horizon temporel (kind, 1999)

## ✦ Coûts

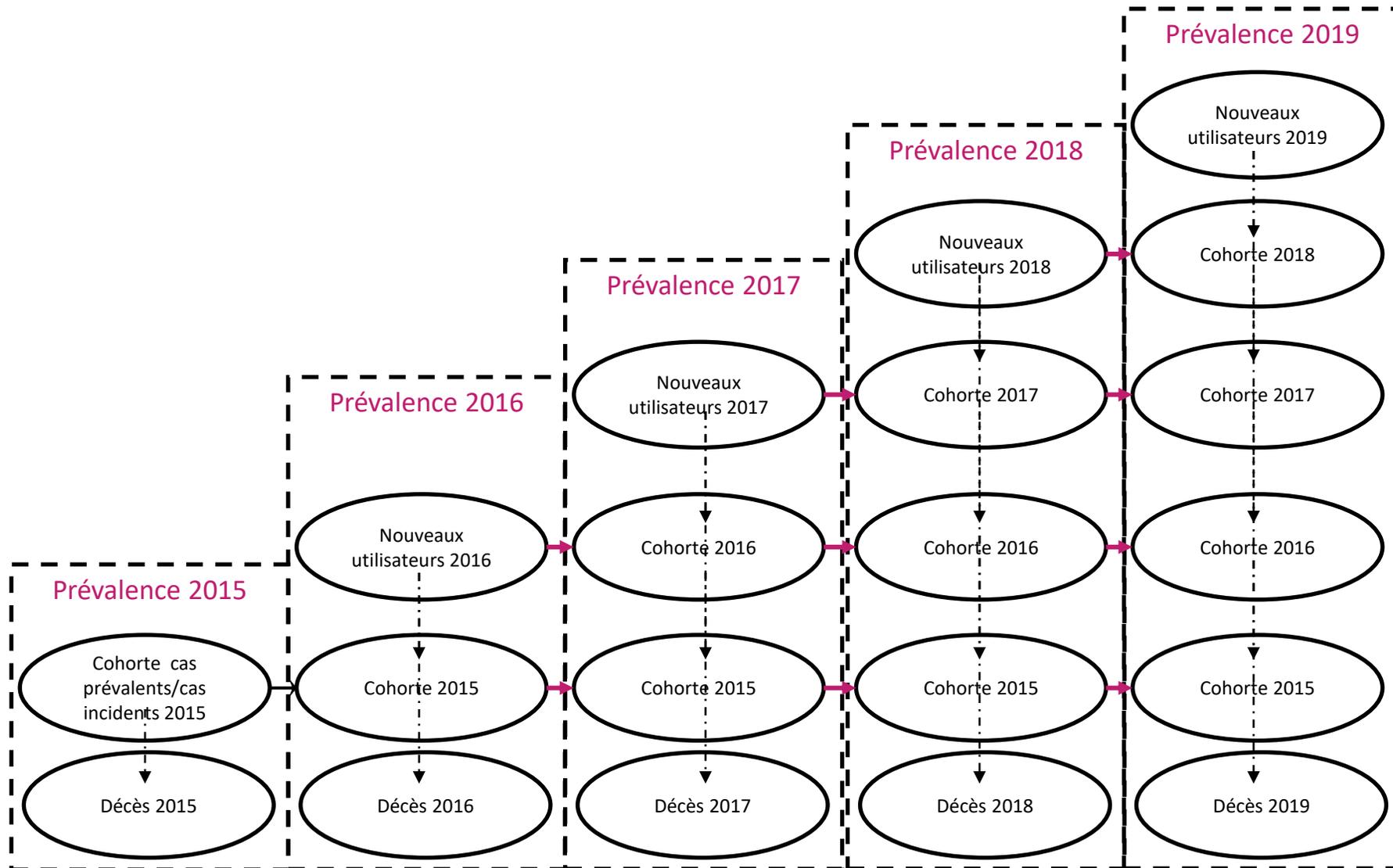
- Coût de la lactulose (Assurance maladie)
- Coût de la rifaximine: Hypothèse
- Coûts du séjour hospitalier pour EHC (PMSI, 2013)
- Durée du séjour (Etude de Toulouse)

# Sélection Bibliographique

- ✦ BRIGGS, A., CAMPBELL, H. & CLARKE, P. 2004. Parametric survival models and decision models Relating continuous hazards to discrete-time transition probabilities. *Health Economists' Study Group Conference*. Glasgow.
- ✦ DAVIES, A., BRIGGS, A., SCHNEIDER, J., LEVY, A., EBEID, O., WAGNER, S., KOTAPATI, S. & RAMSEY, S. 2012. The Ends Justify the Mean: Outcome Measures for Estimating the Value of New Cancer Therapies. *Health Outcomes Research in Medicine*, 3, 25-36.
- ✦ DIABY, V., ADUNLIN, G. & MONTERO, A. J. 2014. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*, 32, 101-8.
- ✦ GELBER, R. D., GOLDBIRSCHE, A. & COLE, B. F. 1993. Evaluation of effectiveness: Q-TWiST. The International Breast Cancer Study Group. *Cancer Treat Rev*, 19 Suppl A, 73-84.
- ✦ GUYOT, P., ADES, A. E., OUWENS, M. J. & WELTON, N. J. 2012. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*, 12, 9.
- ✦ GUYOT, P., WELTON, N. J., OUWENS, M. J. & ADES, A. E. 2011. Survival time outcomes in randomized, controlled trials and meta-analyses: the parallel universes of efficacy and cost-effectiveness. *Value Health*, 14, 640-6.
- ✦ ISHAK, K. J., KREIF, N., BENEDICT, A. & MUSZBEK, N. 2013. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*, 31, 663-75.
- ✦ LATIMER, N. 2011. *NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials -- extrapolation with patient-level data* [Online]. Sheffield, UK: National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit. Available: <http://www.nicedsu.org.uk>.
- ✦ LATIMER, N. R. 2013. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical Decision Making*, 33, 743-54.

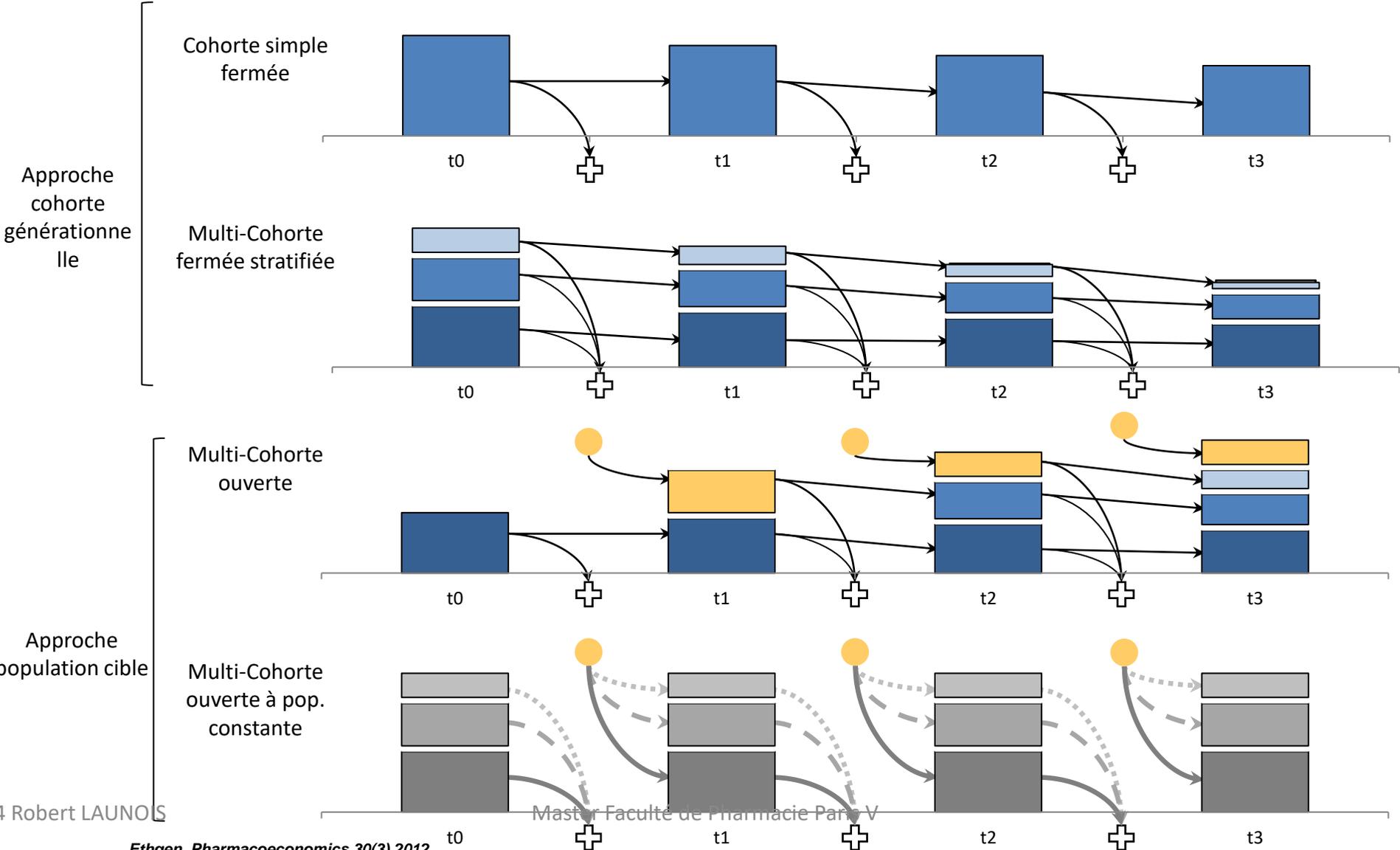
# PRINCIPES DES MODÈLES D'IMPACT BUDGÉTAIRE

# A la Base: Un Raisonnement Multicohorte



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

# Cohorte Simple vs MultiCohorte



# La Spécificité des BIM

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

# Les Choix Structurants du Modèle

- ✦ **Objectif:** comparer les dépenses prévisionnelles mises à la charge de l'assurance maladie avant et après l'introduction de la rifaximine sur le marché des médicaments remboursables
- ✦ **Durée :** 5 ans
- ✦ **Principe:** Association de la prévalence à l'incidence de la population de patients cirrhotiques âgée de plus de 18 ans, ayant présenté au moins deux épisodes antérieurs d'EHC
- ✦ **Comparateurs:** lactulose (situation sans rifaximine) **vs** rifaximine + lactulose (situation avec rifaximine)
- ✦ **Perspective des coûts:** assurance maladie (pas de reste à charge, pathologie classée en ALD)
- ✦ **Données:** Source: PMSI, essais RFHE3001 et RFHE3002, étude de Toulouse

# Sélection Bibliographique

- ++ Annemans L. Budget impact analysis. *Pharmaco-economics : from theory to practice* 2009.
- CES. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Paris: Collège des économistes de la santé;2008.
- CES. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé - Recommandations méthodologiques. Paris: Collège des économistes de la santé;2003.
- **Etghen O., Sanderst B (2012)** Population- versus cohort-based modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. Mar;30(3):171-81
- Cohen JP, Stolk E, Niezen M. Role of budget impact in drug reimbursement decisions. *J Health Polit Policy Law*. Apr 2008;33(2):225-247.
- ++ HIQA. Guidelines for the Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority;2010.
- HAS (Haute Autorité de Santé). Polyarthrite Rhumatoïde : Synthèse des recommandations. Recommandations professionnelles, septembre 2007
- Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. Oct 15 2007;26(8):1147-1161.
- ++ Launois R., Avouac B., Berenbaum F., Blin O., Bru I., Fautrel B., Joubert J.-M., Sibilis J., Combe B., Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment bayesian meta-analysis, *The Journal of Rheumatology*, 2011 May;38(5):835-45
- ++ Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Dec 2008;75(6):688-695.
- ++ Launois R, Payet S, Riou Franca L, et al. L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération. *Journal d'Économie Médicale*. 2006;24(5).
- Launois R, Payet S. Évaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récives. *Neuropsychy news*. 2003;2(5):209-221.
- Maravic M « Economic impact of rheumatoid arthritis (RA) biotherapies in France » *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2010;77(6):546-51.
- **Mauskopf J.A (1998)** Prevalence-based economic evaluation. *Value Health*. Nov 1998;1(4):251-259.
- Mauskopf J. Meeting the NICE requirements: a Markov model approach. *Value Health*. Jul-Aug 2000;3(4):287-293.
- **Mauskopf J.A., Earnshaw S., Mullins C.D. (2005)** Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5:65-79. DOI: 10.1586/14737167.5.1.65.
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. Sep-Oct 2007;10(5):336-347.
- NICE. Developing costing tools - Methods guide. London: National Institute for Health and Clinical Excellence;2008.
- Niezen MG, de Bont A, Busschbach JJ, Cohen JP, Stolk EA. Finding legitimacy for the role of budget impact in drug reimbursement decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. Jan 2009;25(1):49-55.
- ++ Orlewska E, Gulacsi L. Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(10):807-827.
- Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health*. Jan-Feb 2004;7(1):1-10.
- Shaya T, Mullins CD, Wong WC. Clinical, Epidemiological, and Economic Dimensions of Formulary Decision Making: PART 2 of 2. *ISPOR connections*. 2003;9(1):1.
- Shaya T, Mullins CD, Wong WC. Clinical, Epidemiological, and Economic Dimensions of Formulary Decision Making: PART I of 2. *ISPOR connections*. 2002;8(5):1.

# METTRE L'INCERTITUDE DANS DE GRANDS SACS D'IGNORANCE

# 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*

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

– Les incertitudes par essence *sont irréductibles*

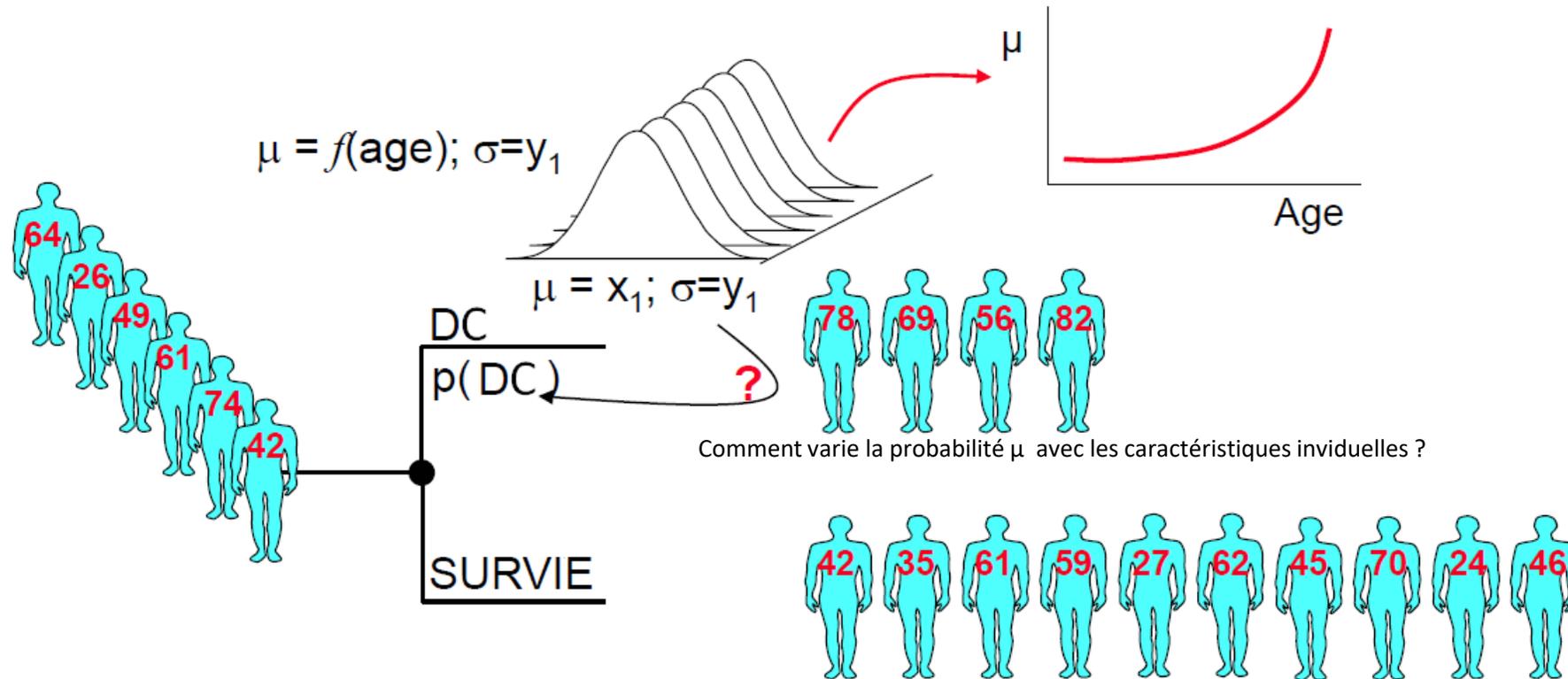
– Les incertitudes par ignorance sont *réductibles* par apport de données nouvelles.

## ✦ **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

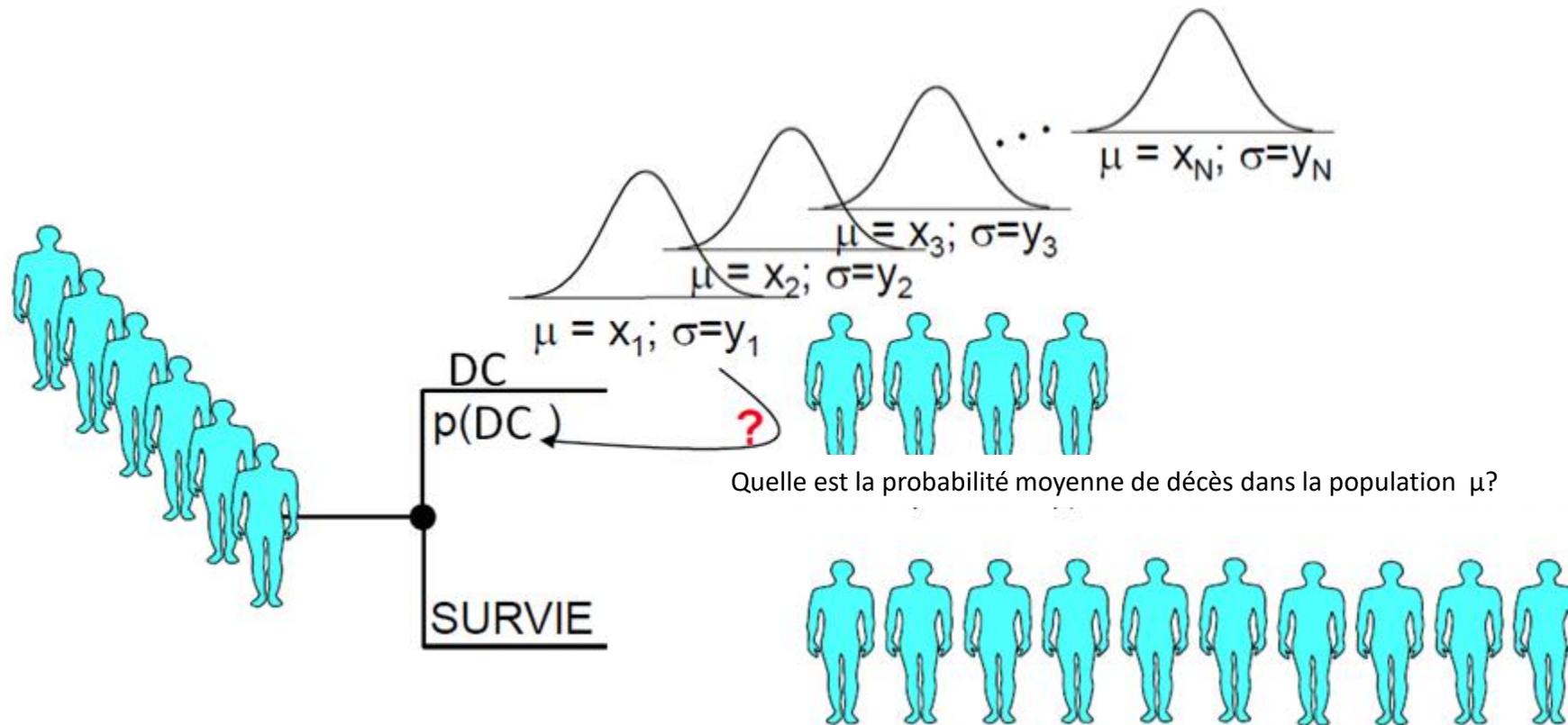
Sources des incertitudes	Nature de l'incertitude	Autre terminologie	Analogie avec la régression
<i>Variabilité stochastique</i>	Incertain par essence : variation purement aléatoire entre les mesures successives d'un même phénomène, → irréductible	Variabilité. Erreur de Monté Carlo. Incertitude d'ordre 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 des situations personnelles</i>	Variabilité interindividuelle attribuable à la diversité des tableaux cliniques, → Analyse en sous groupes	Variabilité. Hétérogénéité observée ou expliquée	Coefficients beta (la valeur de la variable dépendante change selon les patients)
<i>Incertain structurelle</i>	Bien fondé des hypothèses sur la structure du modèle de décision → situation de référence	Incertain sur le construit de la modélisation	Forme du modèle de régression (linéaire, log linéaire).

# Hétérogénéité des Tableaux Cliniques



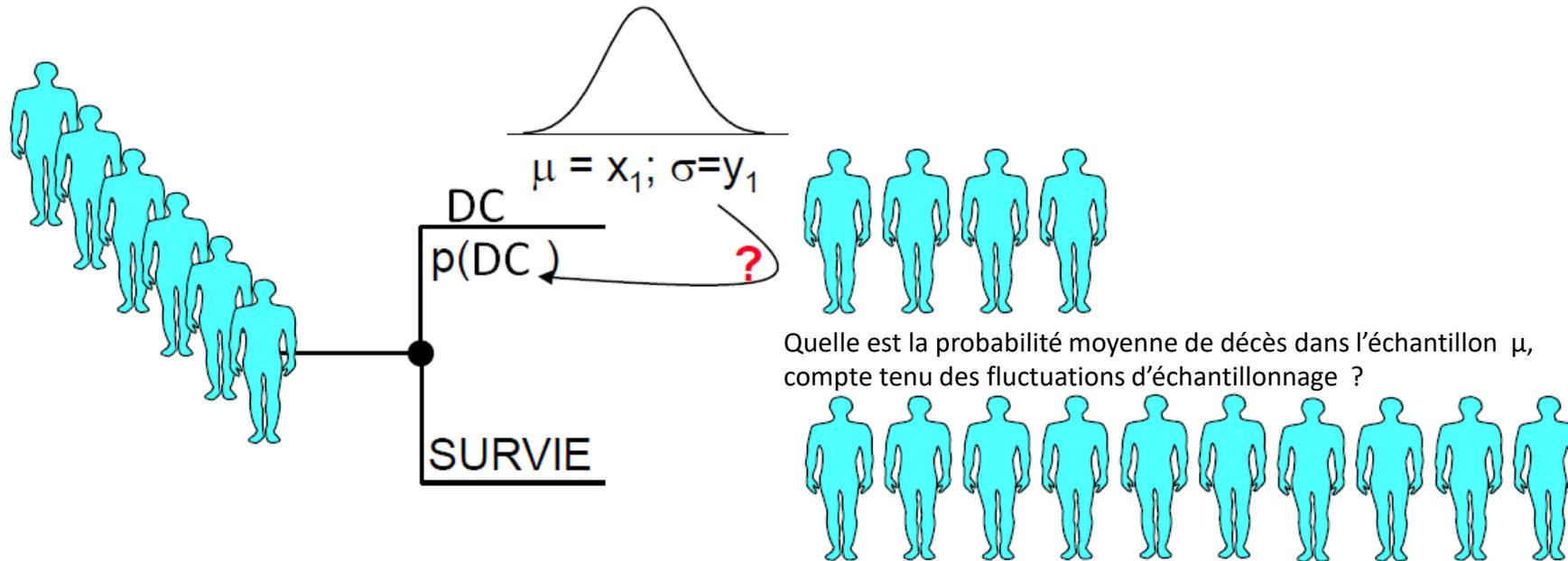
Les patients dans la vraie vie (et donc ceux dont on simule le devenir dans le modèle) présentent des caractéristiques différentes (âge, genre, maladie, etc...). Quelle est l'influence de ces caractéristiques sur le taux de décès ?

# Incertitude de 1<sup>er</sup> Ordre



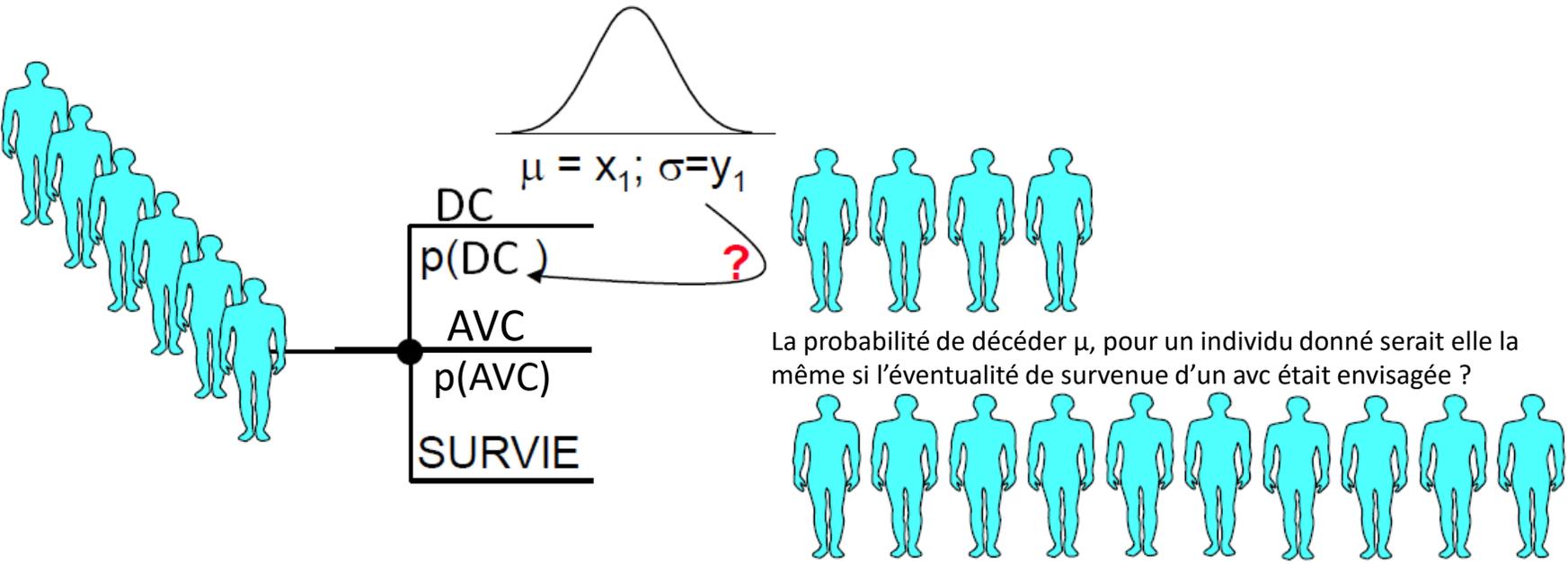
La probabilité vraie de décès ( $\mu$ ) dans la population, n'est pas connue avec certitude, de multiples itérations doivent être réalisées, la valeur de la moyenne  $y$  de chaque échantillon est différente d'une itération à l'autre conditionnellement aux valeurs possibles des hyperparamètres

# Incertitude de 2<sup>nd</sup> Ordre



Le modèle est stochastique, les tirages selon la loi de probabilité adoptée pour décrire la variabilité des résultats dans l'échantillon donne un éventail de taux de décès possibles. De multiples tirages sont donc nécessaires pour obtenir une estimation stable de la probabilité moyenne de décès.

# Incertitude sur la Structure du Modèle



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

Source adapté de MS Roberts 2013

# Incertitude et Médecine

- ✦ L'incertitude est **consubstantielle** à l'activité médicale. Quand un médecin prend une décision c'est toujours dans l'angoisse de prendre la mauvaise
- ✦ Les analyses économiques sont entachées de la même caractéristique à la fois sur l'estimation de l'efficacité, des coûts et des conséquences de la pathologie
- ✦ Le fait qu'on soit dans l'incertitude doit inciter à se poser des questions : « **What if ?** » : **Qu'est ce qu'il se passerait si ?**.
- ✦ L'analyse de sensibilité a pour but d'évaluer la stabilité des conclusions d'une analyse par rapport aux hypothèses émises
- ✦ Il y **plusieurs manières de la faire**

# Analyse De Sensibilité Classique

## ✦ Modalités

- Analyse uni,bi ou tri-dimensionnelles
- Jeu limité de scénarios
- Chaîne de corrélations entre variables
- Recherche des seuils de renversement des choix

## ✦ Limites :

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

→ **Le traitement de l'incertitude exige un regard nouveau**

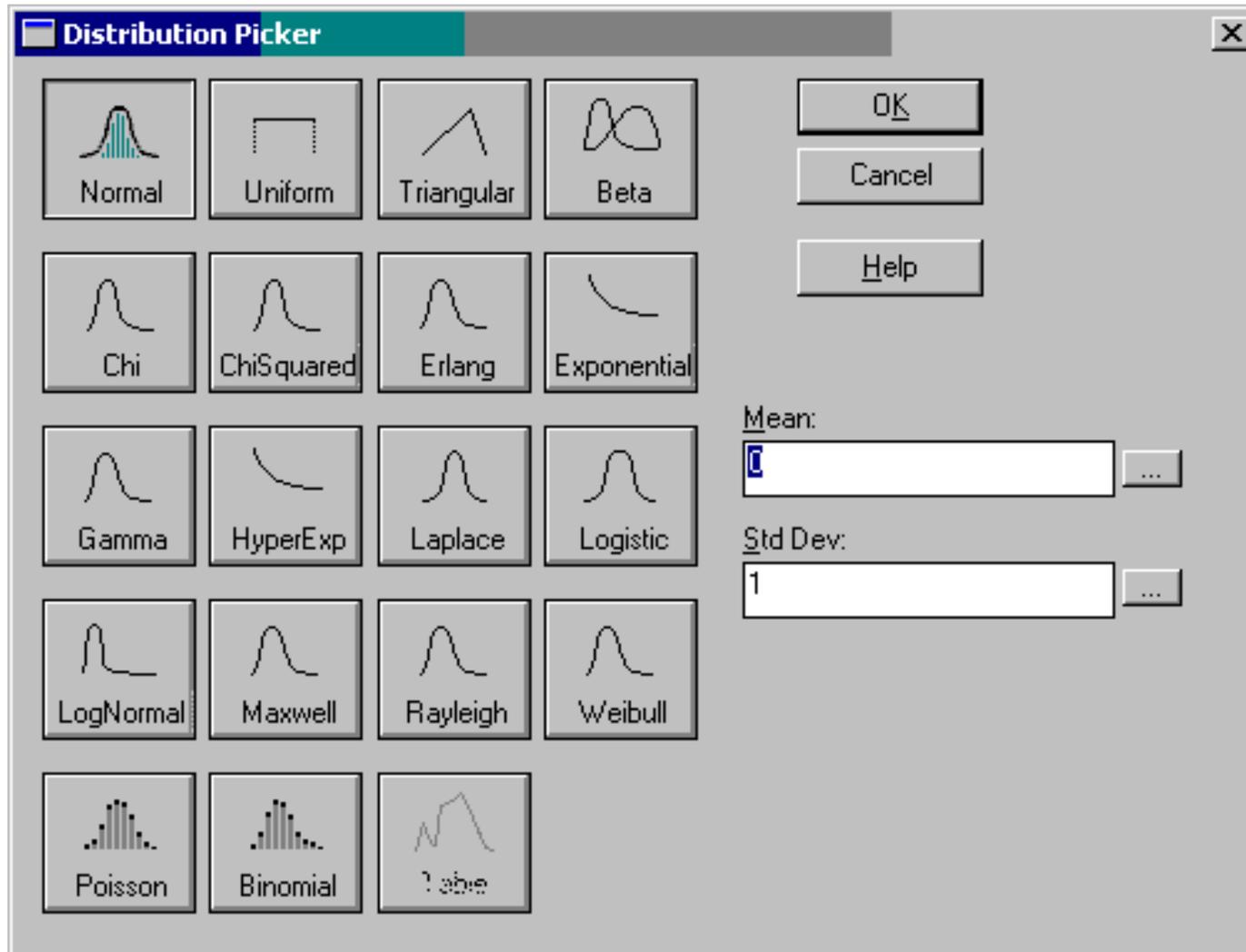
# Analyse de Sensibilité Probabiliste : 3 Méthodes

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

# Analyse de Sensibilité Paramétrique

- ✦ A chaque variable aléatoire, on associe non pas une **probabilité moyenne** 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 non observables qui simule le mieux la réalité observée
- ✦ Une fois caractérisée la loi de distribution, **on tire au sort** la réalisation de chaque variable,
- ✦ l'incertitude **est incorporée et se propage** dans tout le modèle.
- ✦ le résultat d'une analyse quantitative stochastique des risques est une **distribution de probabilité**.
- ✦ Sur un grand nombre de tirages, **la moyenne des sorties du modèle approche leur espérance**

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

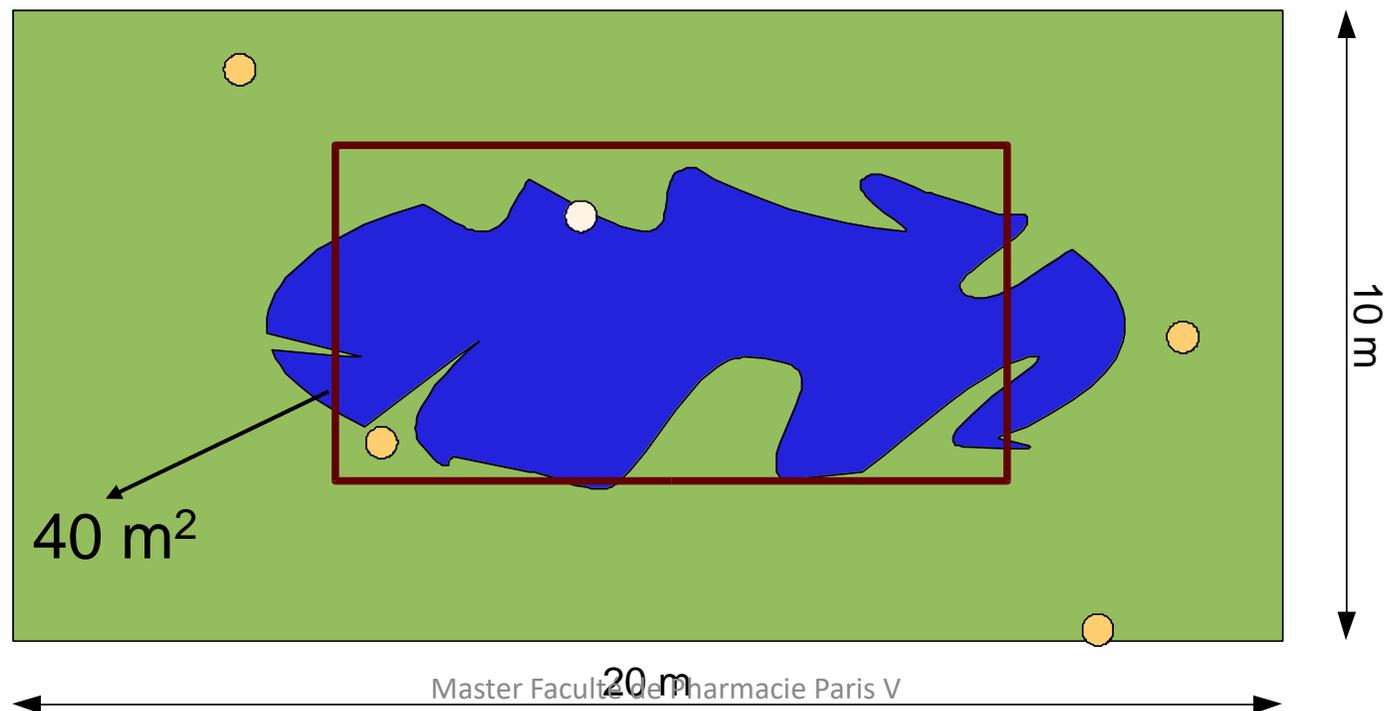


† Désignée en France sous l'appellation beaucoup plus simple de « population virtuelle réaliste » !!

# Ex d'Estimation par Simulation de Monte Carlo

- ✦ Calcul de la surface d'un lac; surface du terrain  $10 \times 20 = 200 \text{ m}^2$ . 5 tirs effectués.  $1/5^{\text{e}}$  des tirs touchent le lac  $\rightarrow$  surface du lac =  $200 \text{ m}^2 / 5 = 40 \text{ m}^2$

Attention à procéder à un nombre suffisant de tirages !



# Types De Monte-Carlo

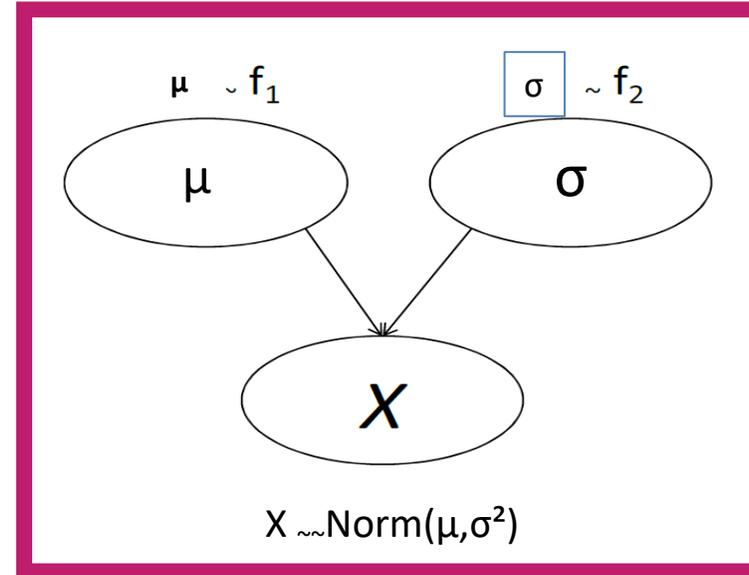
- ✦ **Simulation de premier ordre** : La simulation de premier ordre consiste à tirer au hasard le devenir d'un patient dans l'arborescence:
  - On compare la valeur ( $R$ ) prise par une variable aléatoire tirée d'une loi de *distribution uniforme* comprise entre 0 et 1 à *la probabilité fixe de survenue* ( $p$ ) de chacun des événements qui se trouvent sur son chemin.
  - si  $R < p \rightarrow$  pas de changement d'état,
  - si  $R > p \rightarrow$  changement d'état
  - Sur un grand nombre d'itinéraires, on retrouve la probabilité de survenue de chaque conséquence possible. Seule la variabilité est étudiée; l'incertitude ne l'est pas car *la stratégie optimale reste toujours la même*
- ✦ **Simulation de second ordre** : tirage au sort de chaque variable aléatoire en fonction de sa loi de probabilité, puis calcul des résultats attendus
  - Prise en compte de l'incertitude sur les variables
  - Selon les valeurs obtenues, le choix de la stratégie optimale pourra différer
- ✦ **Simulation de troisième ordre** : combinaison des deux simulations précédentes

# Simulation de Monte Carlo du 1<sup>er</sup> ordre

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

# Simulation de Monte Carlo du 2<sup>ème</sup> ordre

- ✦ 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  $x_1$  et d'écart type  $y_1$ , **conditionnellement** aux valeurs que peuvent prendre ces valeurs en fonction de **la forme des lois de probabilité qui régissent leur réalisation** qui est caractérisée par leur moyenne:  $\mu$  et leur erreur standard:  $\sigma$ .  $\mu$  et  $\sigma$  sont appelés des hyperparamètres.



*Une modélisation hiérarchique*

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

# 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

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

# 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
  - $EV \sim Norm(7,9 ; 1,53^2)$

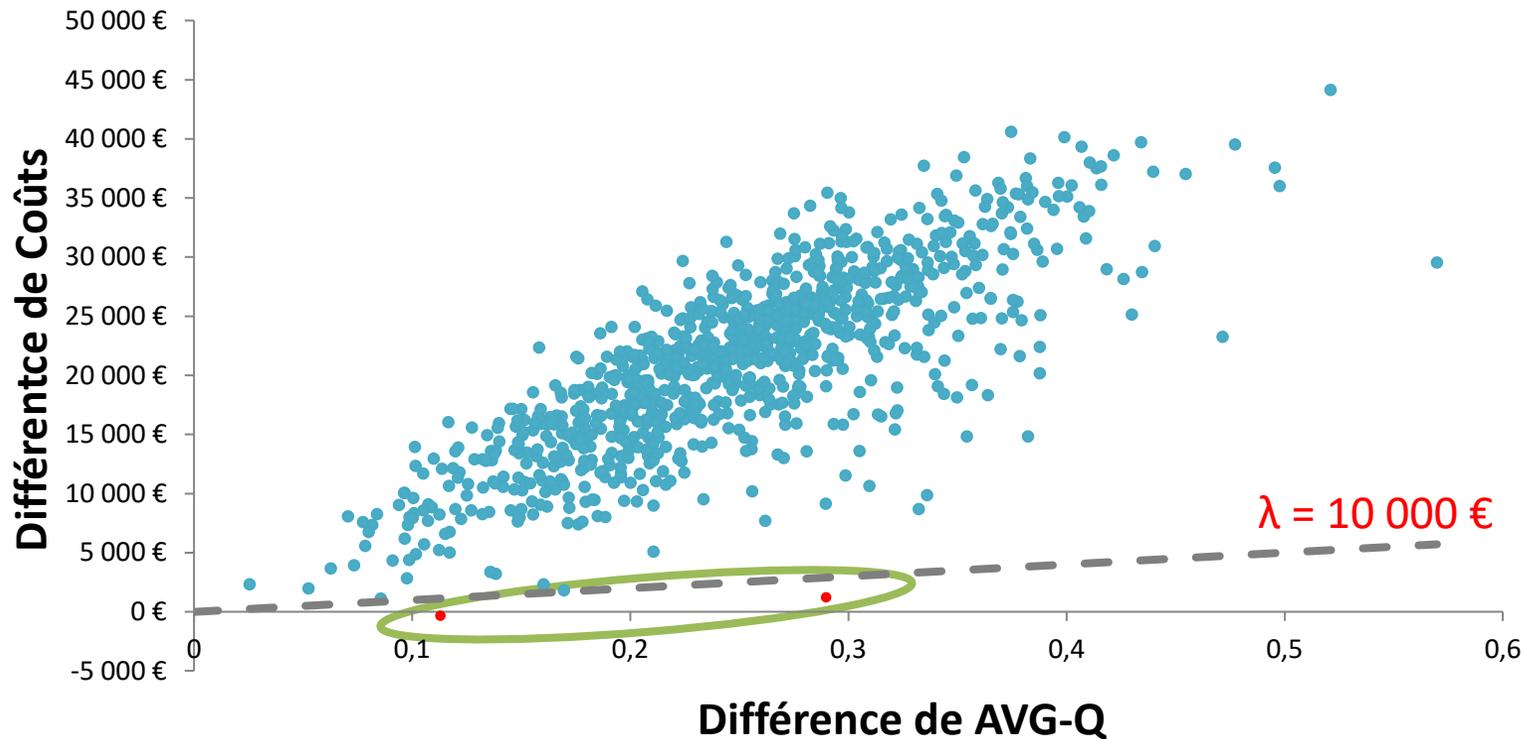
# Sélection Bibliographique : PSA

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

# PRESENTATION DES RESULTATS

# Efficiency Expected of Innovation as a Function of the Value of the Financial Effort Socially Acceptable :

$\lambda = 10\ 000$



Seuil	Rd	MPT
5 000 €	0,00%	100,00%
10 000 €		
15 000 €		
...		
80 000 €		
85 000 €		
90 000 €		
95 000 €		
100 000 €		
...		
120 000 €		
...		

# Coût-Efficace?

$$\lambda = 10\ 000$$

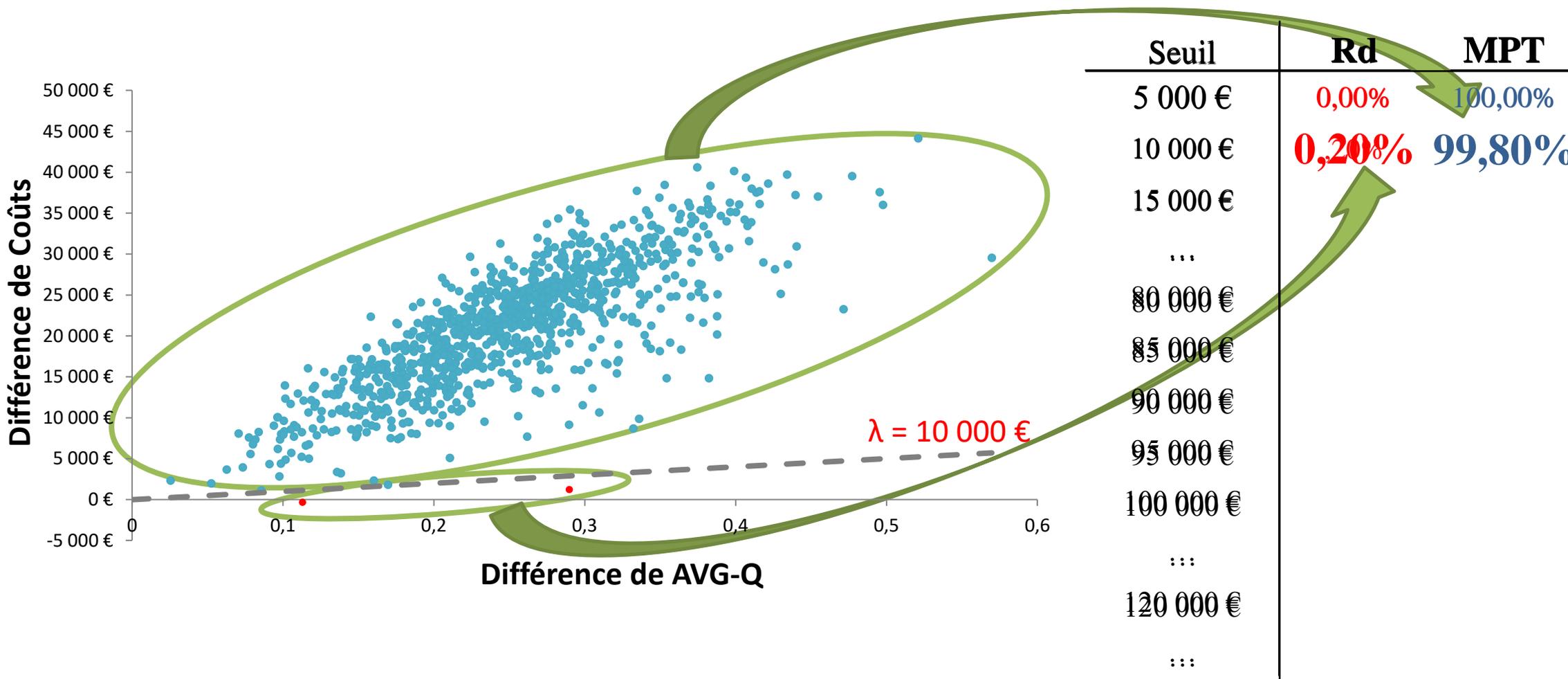
Itération	RDCR	Rd est Coût-efficace
1	81 420 €	0
2	70 368 €	0
3	97 994 €	0
4	4 158 €	1
5	86 828 €	0
...		
999	14 424 €	0
1000	110 580 €	0
<b>Somme</b>		<b>2</b>

$$\lambda = 10\ 000\ \text{€}$$

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

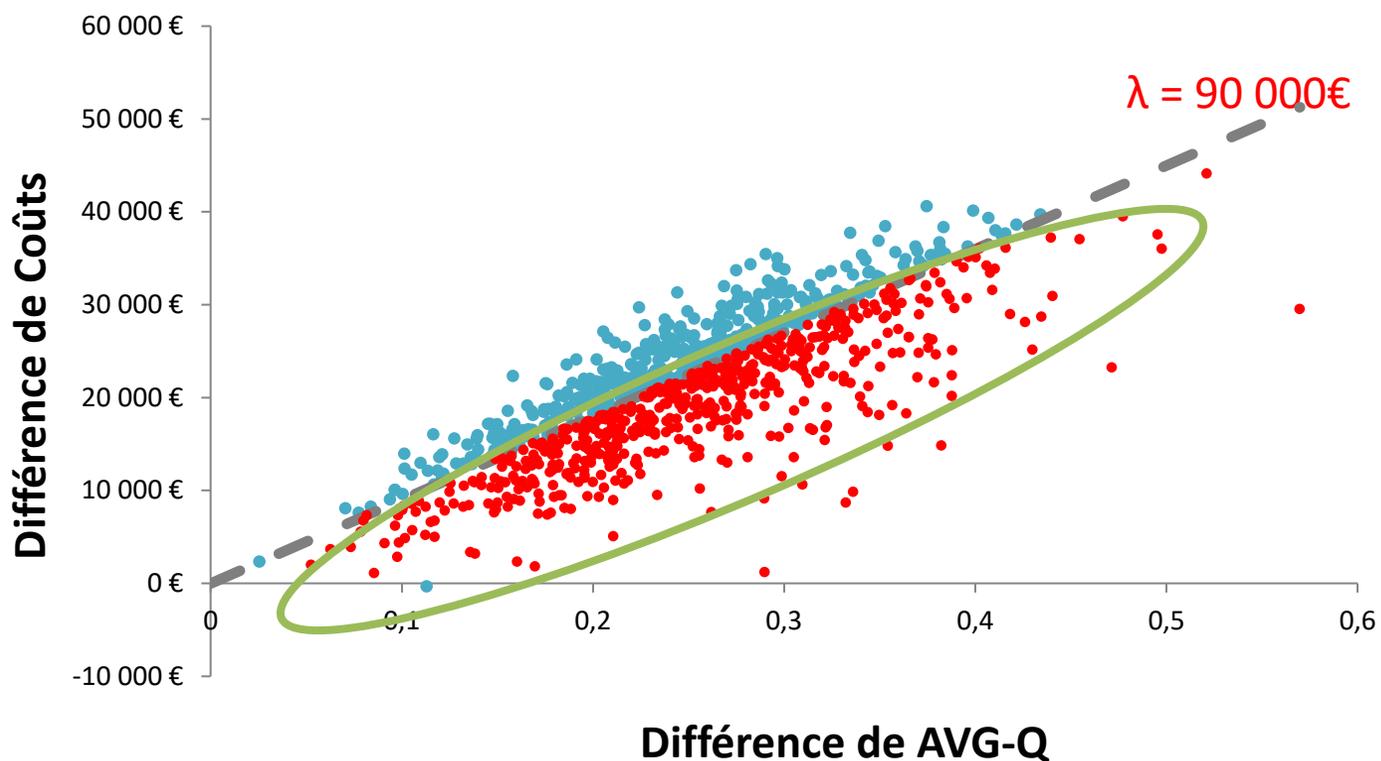
# Effici ence Attendue de l'Innovation en Fonction de la Valeur de l'Effort Financier Socialement Acceptable :

$\lambda = 10\ 000$



# Efficiences Attendues de l'Innovation en Fonction de la Valeur de l'Effort Financier Socialement Acceptable :

$$\lambda = 90\ 000$$



Seuil	Rd	MPT
5 000 €	0,20%	100,00%
10 000 €	0,20%	99,80%
15 000 €	0,50%	99,50%
...	...	...
80 000 €	33,30%	66,70%
85 000 €	44,20%	55,80%
90 000 €		
95 000 €		
100 000 €		
...		
120 000 €		
...		

# Coût-efficace?

$$\lambda = 90\ 000$$

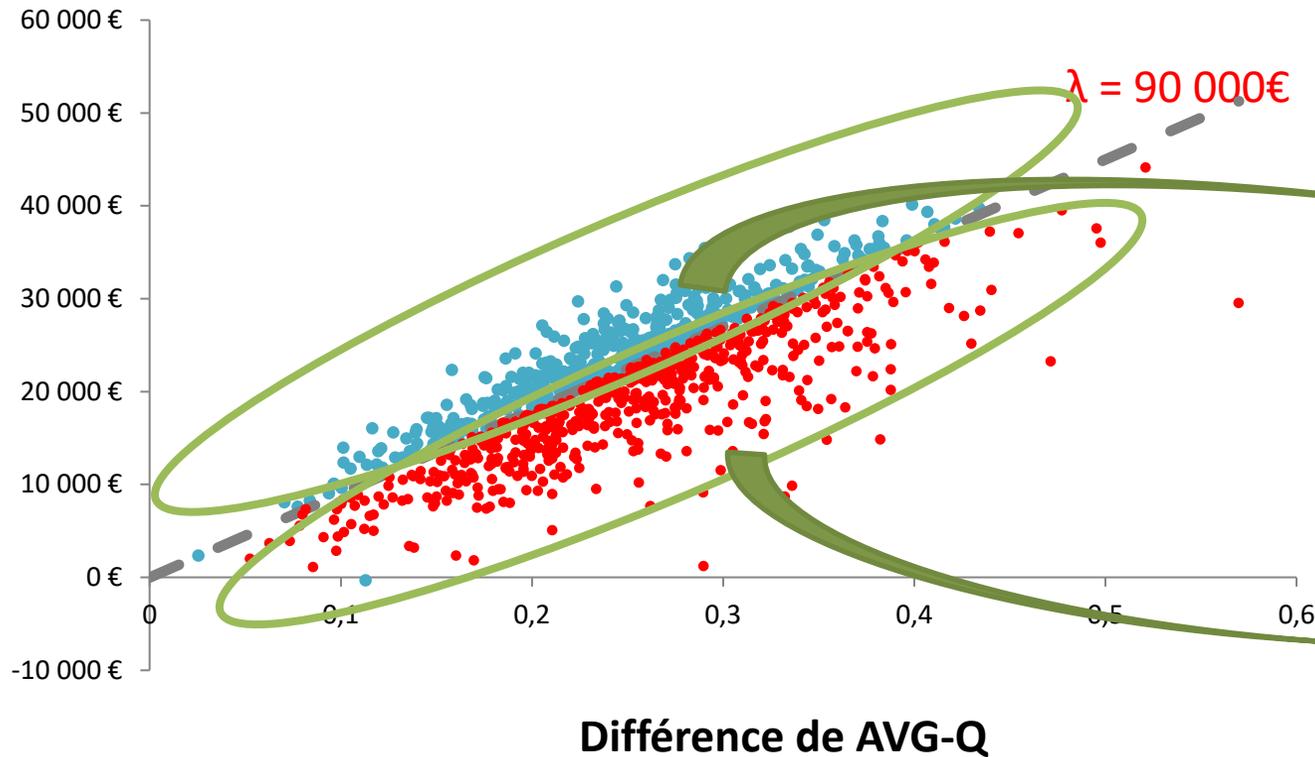
Itération	RDCR	Rd est Coût-efficace
1	81 420 €	1
2	70 368 €	1
3	97 994 €	0
4	4 158 €	1
5	86 828 €	1
...		
999	14 424 €	1
1000	110 580 €	0
<b>Somme</b>		<b>573</b>

$$\lambda = 90\ 000\ €$$

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

# Efficiéncie Attendue de l'Innovation en Fonction de la Valeur de l'Effort Financier Socialement Acceptable :

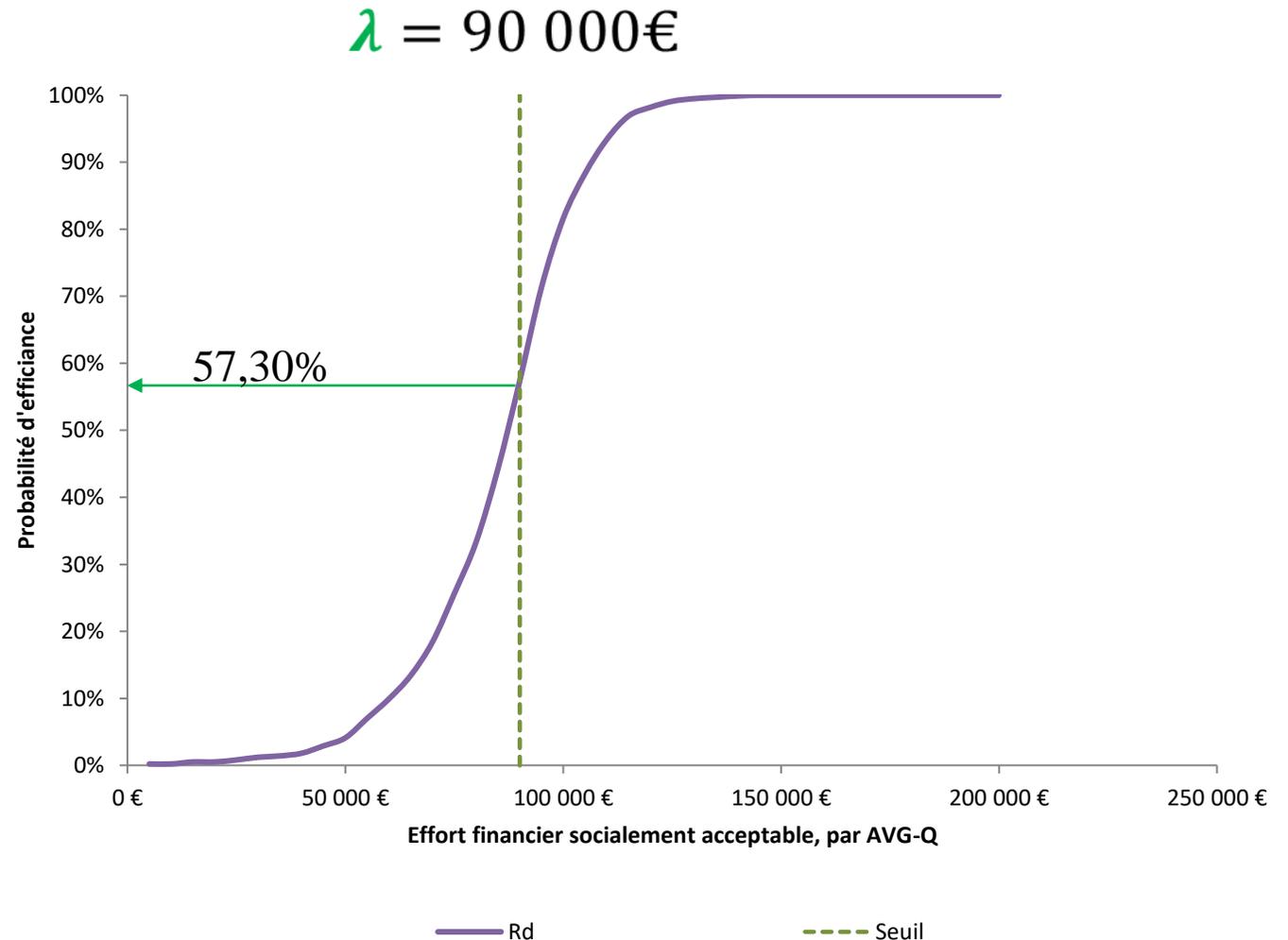
$\lambda = 90\ 000$



Seuil	Rd	MPT
5 000 €	0,20%	100,00%
10 000 €	0,20%	99,80%
15 000 €	0,50%	99,50%
...	...	...
80 000 €	33,30%	66,70%
85 000 €	44,20%	55,80%
90 000 €	<b>57,30%</b>	<b>42,70%</b>
95 000 €	57,30%	
100 000 €		
...		
120 000 €		
...		

# Proportion des « Cas Gagnant »

Seuil	Rd	MPT
5 000 €	0,20%	100,00%
10 000 €	0,20%	99,80%
15 000 €	0,50%	99,50%
...	...	...
80 000 €	33,30%	66,70%
85 000 €	44,20%	55,80%
90 000 €	57,30%	42,70%
95 000 €	71,30%	28,70%
100 000 €	81,60%	18,40%
...	...	...
120 000 €	98,20%	1,80%
...	...	...



# REPERAGE DES QUESTIONS SUSCEPTIBLES D'ÊTRE POSEES AUX REGARD DES RECOMMANDATIONS DE LA HAS

# Des Règles du Jeu Affichées Clairement : Synopsis d'une Etude

## Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS

Octobre 2011

Tableau 2. Résumé de l'analyse de référence

L'analyse de référence distingue les **références « à respecter »**, auxquelles l'auteur de l'évaluation doit s'astreindre, et les références « à privilégier » qui autorisent le recours à une méthode différente dès lors qu'elle est clairement justifiée.

	Analyse de référence	Statut
La méthode d'évaluation économique	Analyse <u>coût-utilité</u> ou <u>coût-efficacité</u> en fonction de la nature des effets des interventions sur la santé	Référence à respecter
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si la qualité de vie est une conséquence importante, l'ACU est privilégiée.</li> <li>- Si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante, l'ACE est privilégiée.</li> </ul>	Références à privilégier
La perspective <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur les coûts</li> <li>- Sur les résultats</li> </ul>	Perspective collective <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous financeurs.</li> <li>- Population dont la santé est affectée (identification et mesure) et population générale (scores de préférence)</li> </ul>	Référence à respecter
La population d'analyse	Ensemble des individus concernés directement ou de manière induite	<b>Référence à privilégier</b>
Les interventions à comparer	Toutes les interventions en concurrence avec l'intervention étudiée sont identifiées. La sélection des interventions comparées est de la responsabilité de l'auteur, qui argumente son choix.	Référence à respecter
L'horizon temporel	Horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus	Référence à respecter
L'actualisation	L'actualisation adopte le taux d'actualisation public fixé à 4 % au moment de l'édition de ce guide et considère que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps.	Référence à respecter
	Le taux d'actualisation décroît après 30 ans jusqu'à 2%. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Basée sur une <u>revue systématique et critique</u> des études cliniques et économiques</li> </ul>	Référence à respecter
Synthèse des données	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous types d'études, sous réserve de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques</li> </ul>	Référence à respecter
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données françaises</li> </ul>	Référence à privilégier
Critère de résultat	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le QALY dans les ACU</li> </ul>	Référence à respecter
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La durée de vie dans les ACE</li> </ul>	Référence à privilégier
Critère de coût	Coûts de production	Référence à respecter
Conclusion de l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcul d'un ratio différentiel coût-résultat sur les interventions non dominées</li> </ul>	Référence à respecter
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse des transferts de dépenses entre financeurs</li> </ul>	Référence à privilégier
Analyse critique de l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse de la <u>variabilité</u> et de l'<u>incertitude</u>, quelle qu'en soit la source</li> </ul>	Référence à respecter
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Discussion des conclusions et des limites de l'évaluation</li> </ul>	Référence à respecter

# Choix Structurants du Modèle de Simulation

1. **Méthode d'évaluation économique**: analyse cout utilité
2. **Critère d'évaluation de l'efficience**: courbe d'acceptabilité
3. **Perspective** : Assurance maladie
4. **Horizon temporel** : vie entière
5. **Taux d'actualisation** : 4%
6. **Population d'analyse** : XXXX
7. **Comparateurs** : XXXXXXXXXXXXX

# Modélisation

[Check list de l'évaluation de l'efficience HAS 2013]

8. **Choix du type de modèle :** Modèle multiétats:
9. **Explicitation des hypothèses structurelles du modèle choisi**
10. **Population simulée :** xxxx
11. **Sous groupes de population, Distribution de départ de la cohorte:**
12. **Définition des états de santé:** Maintien sous traitement, Progression, Décès
13. **Durée des cycles:** 28 jours
14. **Probabilités:** méthodes d'estimation et sources, Paramétrage des distributions de probabilité
15. **Explicitation des hypothèses d'extrapolation durée de vie:**
16. **Discussion de la validité du modèle**

# Valorisation des Etats de Santé

[Check list de l'évaluation de l'efficience HAS 2013]

## ✦ Méthode de valorisation des état de Santé

**17. Description des conséquences en termes de santé y compris les EI**

**18. Estimation de l'espérance de vie:** (MTC et fonctions paramétriques)

**18. Estimation des QALYs (sources et méthode):**

**19. Résultats présentés en espérance de vie et en utilité**

# Analyse de Sensibilité

[Check list de l'évaluation de l'efficience HAS 2013]

- 26. **Type d'analyse de sensibilité:** ASD (Tornado), ASP
- 27. **Choix des bornes ou des distributions**
- 28. **Présentation de ces analyses si analyse probabiliste, représentation des trois courbes d'acceptabilité pour trois niveaux de prix différents du produit: CAS**

# Présentation des Résultats

[Check list de l'évaluation de l'efficience HAS 2013]

- 29. représentation graphique de la Frontière d'efficience**
- 30. caractérisation du degré d'incertitude associé aux résultats quantitatifs**
- 31. discussion de l'impact de l'incertitude sur les résultats**
- 32. Conclusion explicite**

**AU TOTAL 32 CRITERES**



# Sélection Bibliographique : SLR

- ✦ Higgins J., Sally G. 2009. Edt. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. John Wiley & Sons, Ltd.,
- ✦ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. Oct 2009;62(10):e1-34.
- ✦ Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. Epidemiology. Jan 2011;22(1):128; author reply 128.
- ✦ Moher D. Corrigendum to: Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses: The PRISMA Statement International Journal of Surgery 2010; 8: 336-341. Int J Surg. Aug 3 2010.
- ✦ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol. Oct 2009;62(10):1006-1012.
- ✦ Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. University of York. 2009

# Sélection Bibliographique : ACE

- ✦ Launois R. " *La recherche de l'efficience : un impératif déontologique* ". Médecine Sciences (NS) août 1990 : 25-30.
- ✦ Launois R. *Évaluation économique des stratégies thérapeutiques* ". Réalités industrielles, Annales des Mines. 1991 (juillet-août) : 81-86. Repris dans Communication Partenaires Santé 1992 (NS) : 27-35.
- ✦ Launois R. " *Note méthodologique sur l'analyse coût-efficacité marginale* ". La Lettre du Collège des Economistes de la Santé, avril 1994.
- ✦ Launois R, Reboul-Marty J. " *Coût-efficacité marginal : outil de l'économiste* " Cardioscopies 1994 ; 23 :170-173. Repris sous le même titre dans Revue de l'ADPHSO 1994, 19 (2) : 27-32.
- ✦ Launois R. " *Qu'est-ce que la régulation médicalisée* ". In : Evaluation et régulation SNIP. John Libbey Eurotext. Paris. 1993 p. 7-24.
- ✦ Launois R., Payet S., Riou-França L., Le Lay K., Francesconi C., Devaux M., Quéméner A., Lootvoet E. « L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération » Journal d'Économie Médicale 2006, Vol. 24, n° 5 : 213-228

# Sélection Bibliographique : Modèles (1/2)

- Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy*. Apr 2004;9(2):110-118..
- **Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. Dec 2006;15(12):1295-1310.**
- **Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):835-842.**
- **Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. *Handbook in health economic evaluation series*. Oxford University press, 2006, 237**
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):796-803
- **Beck RJ., Pauker SG., Gottlieb JE., Klein K., Kassirer JP. A convenient Approximation of Life Expectancy (The DEALE ). *The American Journal of Medicine*. 1982 ; 73 ; 889-897.**
- Cooper K, Brailsford S, Davies R. Choice of modelling technique for evaluating health care interventions. *Journal of the operational research society*. 2007;58:168-176.
- Dams J, Bornschein B, Reese JP, et al. Modelling the cost effectiveness of treatments for Parkinson's disease: a methodological review. *Pharmacoeconomics*. Dec 2011;29(12):1025-1049.
- Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev*. 2006;28:88-100.
- Davies R, Roderick P, Raftery J. The evaluation of disease prevention and treatment using simulation models. *European journal of Operational Research*. 2003;150:53-66.
- Davis S, Stevenson M, Tappenden P, Wailoo A. NICE DSU technical Support Document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. Sheffield: SchARR;2014.
- Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):843-850.
- Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med*. Dec 15 1999;18(23):3263-3282.
- Garnett GP, Cousens S, Hallett TB, Steketee R, Walker N. Mathematical models in the evaluation of health programmes. *Lancet*. Aug 6 2011;378(9790):515-525.
- Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine*. Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/155-163.
- Groot Koerkamp B, Stijnen T, Weinstein MC, Hunink MG. The combined analysis of uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. *Med Decis Making*. Jul-Aug 2011;31(4):650-661.
- Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. *Med Decis Making*. Jul-Sep 2000;20(3):314-322.
- Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Moller J. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--4. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):821-827.
- Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):191-215.
- Klein E. Comprendre, Concevoir et agir : les trois finalités de la simulation. *CLEFS CEA*. 2002(47):1-18.
- Kreke JE, Schaefer AJ, Roberts MS. Simulation and critical care modeling. *Curr Opin Crit Care*. Oct 2004;10(5):395-398.
- Kuntz K, Sainfort F, Butler M, et al. Decision and Simulation Modeling in Systematic Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; Feb 2013.
- **Launois R., Croutsche JJ., Mégnigbêto AC., Le Lay K. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale*, 1999, 17( 5): 343-361**
- Miller ler DK., Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Medical Decision Making* 1994 ; 14: 52-58
- Munz P, Hudea I, Imad J, Smith R. When zombies attack!: Mathematical modelling of an outbreak of zombie infection. In: Tchienche 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.

# Sélection Bibliographique : Modèles (2/2)

- ✦ Sargent R. Verification and validation of simulation models. *Journal of simulation*. 1996;7(1):12-24.
- ✦ Sharif B, Kopec JA, Wong H, et al. Uncertainty analysis in population-based disease microsimulation models. *Epidemiology research international*. 2012;2012:1-14.
- ✦ **Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. Sep-Oct 2012;15(6):812-820.**
- ✦ Soares MO, Canto e Castro L. Simulation or cohort models ? Continuous time simulation and discretized Markov models to estimate cost-effectiveness. York: Centre for Health Economics;2010.
- ✦ **Sonneberg FA., Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A practical guide. *Medical Decision Making* 1993 ; 13 ; 322-338.**
- ✦ Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health*. Jan-Feb 2003;6(1):9-17.
- ✦ Weinstein MC, Toy EL, Sandberg EA, et al. Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. *Value Health*. Sep-Oct 2001;4(5):348-361.
- ✦ **Briggs A. (2004) Parametric survival models and decision models : relating continuous hazards to discrete-time transition probabilities., in: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (Ed.), 7th European Congress, Hamburg.**

# Sélection Bibliographique : PSA

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

# Sélection Bibliographique:Modèle de Durée

- ✦ BRIGGS, A., CAMPBELL, H. & CLARKE, P. 2004. Parametric survival models and decision models Relating continuous hazards to discrete-time transition probabilities. *Health Economists' Study Group Conference*. Glasgow.
- ✦ DAVIES, A., BRIGGS, A., SCHNEIDER, J., LEVY, A., EBEID, O., WAGNER, S., KOTAPATI, S. & RAMSEY, S. 2012. The Ends Justify the Mean: Outcome Measures for Estimating the Value of New Cancer Therapies. *Health Outcomes Research in Medicine*, 3, 25-36.
- ✦ DIABY, V., ADUNLIN, G. & MONTERO, A. J. 2014. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*, 32, 101-8.
- ✦ GELBER, R. D., GOLDBIRSCHE, A. & COLE, B. F. 1993. Evaluation of effectiveness: Q-TWiST. The International Breast Cancer Study Group. *Cancer Treat Rev*, 19 Suppl A, 73-84.
- ✦ GUYOT, P., ADES, A. E., OUWENS, M. J. & WELTON, N. J. 2012. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*, 12, 9.
- ✦ GUYOT, P., WELTON, N. J., OUWENS, M. J. & ADES, A. E. 2011. Survival time outcomes in randomized, controlled trials and meta-analyses: the parallel universes of efficacy and cost-effectiveness. *Value Health*, 14, 640-6.
- ✦ ISHAK, K. J., KREIF, N., BENEDICT, A. & MUSZBEK, N. 2013. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*, 31, 663-75.
- ✦ LATIMER, N. 2011. *NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials -- extrapolation with patient-level data* [Online]. Sheffield, UK: National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit. Available: <http://www.nicedsu.org.uk>.
- ✦ LATIMER, N. R. 2013. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical Decision Making*, 33, 743-54.

# Sélection Bibliographique : BIM

- ++ Annemans L. Budget impact analysis. *Pharmaco-economics : from theory to practice* 2009.
- CES. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Paris: Collège des économistes de la santé;2008.
- CES. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé - Recommandations méthodologiques. Paris: Collège des économistes de la santé;2003.
- **Etghen O., Sanderst B (2012)** Population- versus cohort-based modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. Mar;30(3):171-81
- Cohen JP, Stolk E, Niezen M. Role of budget impact in drug reimbursement decisions. *J Health Polit Policy Law*. Apr 2008;33(2):225-247.
- ++ HIQA. Guidelines for the Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority;2010.
- HAS (Haute Autorité de Santé). Polyarthrite Rhumatoïde : Synthèse des recommandations. Recommandations professionnelles, septembre 2007
- Huang E, Esraïlian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. Oct 15 2007;26(8):1147-1161.
- ++ Launois R., Avouac B., Berenbaum F., Blin O., Bru I., Fautrel B., Joubert J.-M., Sibia J., Combe B., Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment bayesian meta-analysis, *The Journal of Rheumatology*, 2011 May;38(5):835-45
- ++ Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Dec 2008;75(6):688-695.
- ++ Launois R, Payet S, Riou Franca L, et al. L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération. *Journal d'Économie Médicale*. 2006;24(5).
- Launois R, Payet S. Évaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récives. *Neuropsychy news*. 2003;2(5):209-221.
- Maravic M « Economic impact of rheumatoidarthritis (RA) biotherapies in France » *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2010;77(6):546-51.
- **Mauskopf J.A (1998)** Prevalence-based economic evaluation. *Value Health*. Nov 1998;1(4):251-259.
- Mauskopf J. Meeting the NICE requirements: a Markov model approach. *Value Health*. Jul-Aug 2000;3(4):287-293.
- **Mauskopf J.A., Earnshaw S., Mullins C.D. (2005)** Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5:65-79. DOI: 10.1586/14737167.5.1.65.
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. Sep-Oct 2007;10(5):336-347.
- NICE. Developing costing tools - Methods guide. London: National Institute for Health and Clinical Excellence;2008.
- Niezen MG, de Bont A, Busschbach JJ, Cohen JP, Stolk EA. Finding legitimacy for the role of budget impact in drug reimbursement decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. Jan 2009;25(1):49-55.
- ++ Orlewska E, Gulacsi L. Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(10):807-827.
- Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health*. Jan-Feb 2004;7(1):1-10.
- Shaya T, Mullins CD, Wong WC. Clinical, Epidemiological, and Economic Dimensions of Formulary Decision Making: PART 2 of 2. *ISPOR connections*. 2003;9(1):1.
- Shaya T, Mullins CD, Wong WC. Clinical, Epidemiological, and Economic Dimensions of Formulary Decision Making: PART I of 2. *ISPOR connections*. 2002;8(5):1.

# PRINCIPES POUR GUIDER LE CHOIX D'UN MODELE

# 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.