

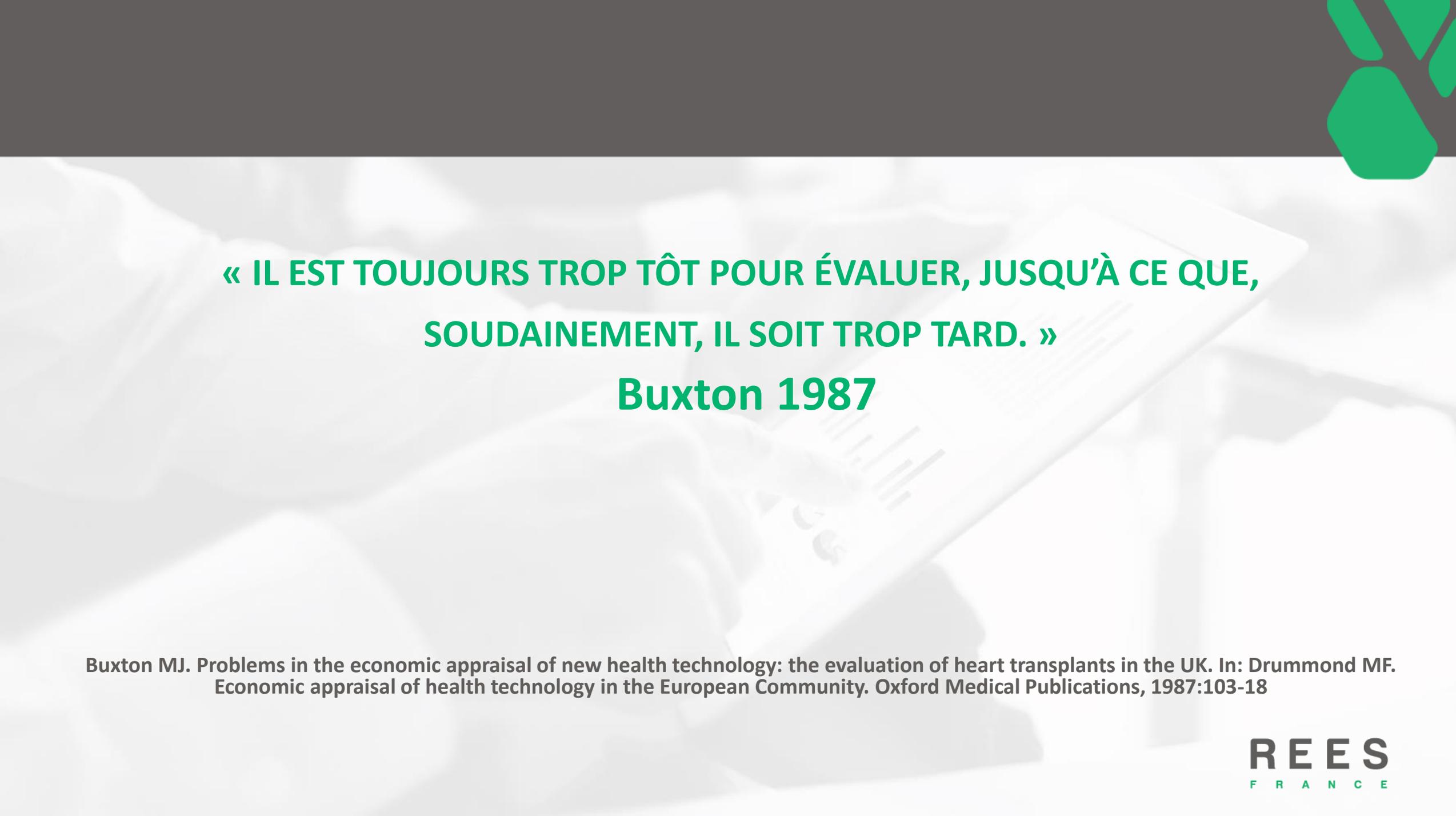
Méthodes pratiques de modélisation  
Paris, 2016

# Analyse Bayésienne et Simulations Numériques

Pr. Robert Launois  
Soumaia Ben Hariz  
Anastasiia Kabeshova

28, rue d'Assas  
75006 Paris – France  
Tel. 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92  
E-mail : [reesfrance@wanadoo.fr](mailto:reesfrance@wanadoo.fr) – Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)





**« IL EST TOUJOURS TROP TÔT POUR ÉVALUER, JUSQU'À CE QUE,  
SOUDAINEMENT, IL SOIT TROP TARD. »**

**Buxton 1987**

Buxton MJ. Problems in the economic appraisal of new health technology: the evaluation of heart transplants in the UK. In: Drummond MF. Economic appraisal of health technology in the European Community. Oxford Medical Publications, 1987:103-18

# SOMMAIRE:

1. Introduction
2. Modèle de survie partitionnée
3. Ajustements paramétriques
4. Modèle de Markov classique et choix des distributions de probabilité
5. Paramétrage à partir des statistiques descriptives
6. Comment documenter le modèle
7. Synthèse quantitative
8. L'essai randomisé n'est pas le vecteur exclusif de l'évaluation
9. Caractériser l'incertitude associée aux résultats
10. Modèle d'impact budgétaire



# INTRODUCTION

1

# S'IL VOUS PLAÎT, DESSINE MOI ...UN MODÈLE

- Un objet modélisé, ou un objet modélisant ?
- Une représentation stylisée ou un instrument d'expérimentation ?  
→ adopter la 2ème 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)**

# « MODÈLE = DÉCISION + HASARDS + ENJEUX »

*E. Parent 2006*

6

## Tout modèle comporte :

- **Une structure** : un arbre logique de survenue des événements, suite à une prise de décision,
- **Un ensemble de lois** : des relations déterministes ou probabilistes qui lient les entrées du système et ses sorties en termes de conséquences
- **Des paramètres** c.a.d. des constantes ou des variables pouvant prendre des valeurs numériques, qui permettent de spécifier ces relations,
- **Des enjeux de fin de Partie**

Pas une « boîte noire », mais un « outil de facilitation » qui décrit une situation complexe dans des termes compréhensibles et mesurables (Varennnes 2009)

# 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.

$$\text{Loi Normale : } T \sim \text{Norm}(X, s^2)$$

avec :  $X$  = 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]

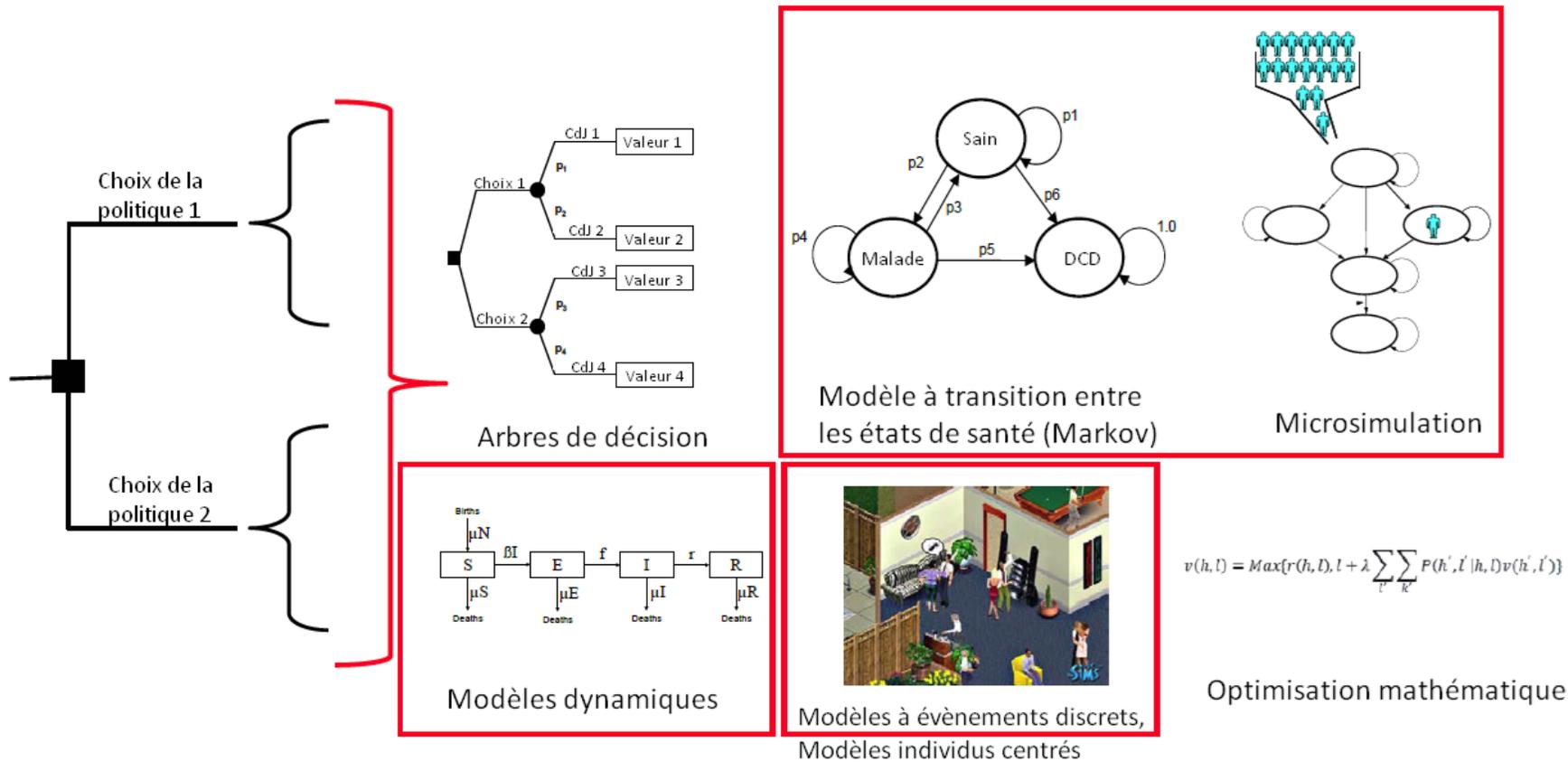
$$\text{Loi normale : } E[T] \sim \text{Norm}(\mu, \sigma^2),$$

$\sigma^2 = s^2/n$  est une représentation de l'incertitude sur la variabilité de la moyenne dans la population selon les échantillons

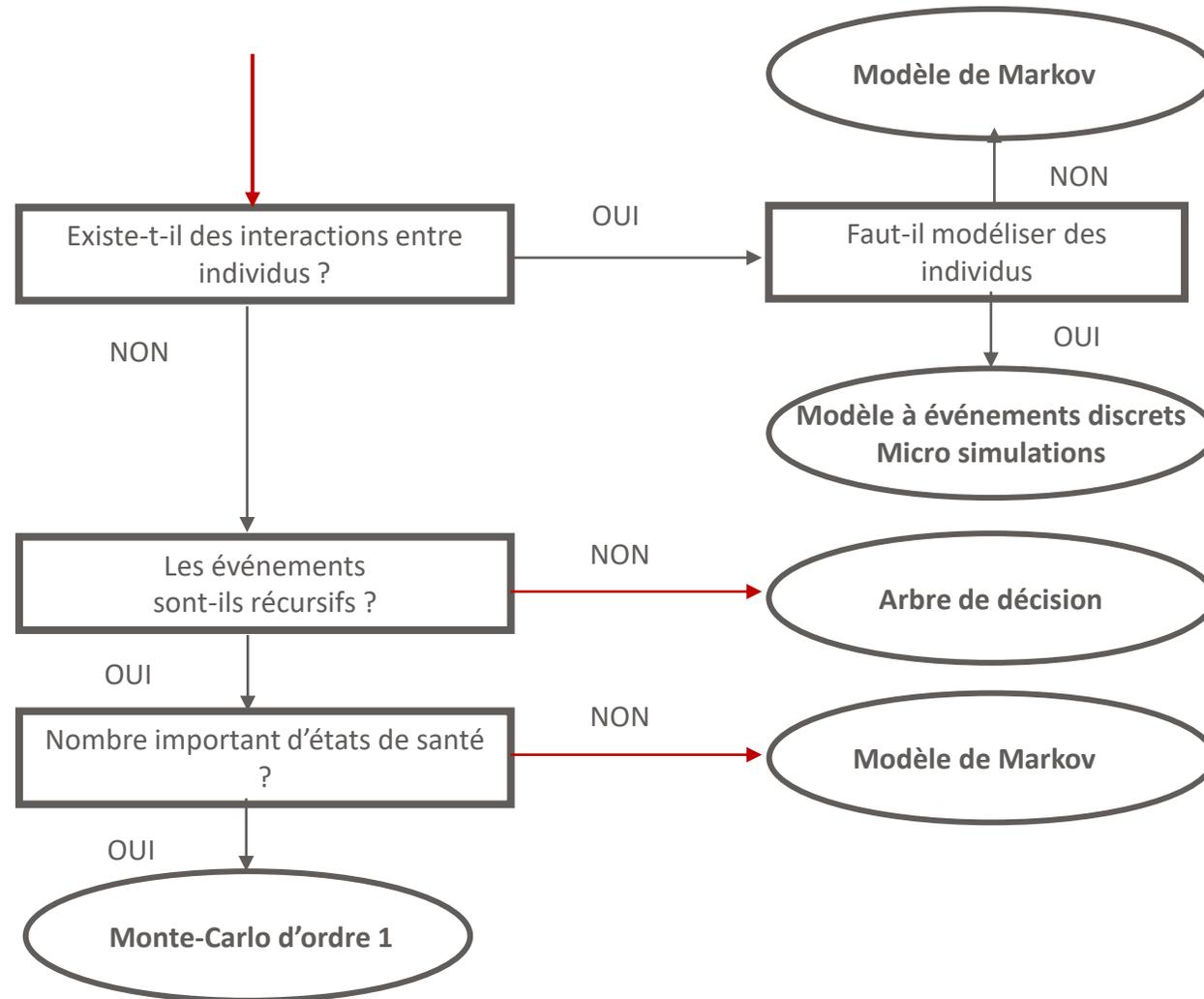
# A QUOI LE MODÈLE PEUT IL SERVIR?

- **Outil prédictif +++** : Élaborer des variantes prévisionnelles. Objectif : « passer d'une médecine de la réactivité à une médecine d'anticipation ».
- **Outil normatif ++**: Contribuer à la fixation de règles de gestion (Seuils pour fixer l'effort financier socialement acceptable) .
- **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

# LA MULTITUDE DES MODÈLES POSSIBLES



# QUEL MODÈLE CHOISIR ?



# 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.*

# SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : MODÈLES (2/2)

- 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 Ier 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: 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, 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.**





2

# MODÈLE DE SURVIE PARTITIONNÉE

# MODÈLE DE DURÉE: LES FONCTIONS DE BASE

- La **fonction de répartition**  $F(t)$  (CDF: Cumulative density function) indique la probabilité cumulée que l'événement survienne avant le temps  $t$  (autrement dit une probabilité de non dépassement):

$$F(t) = P(T \leq t)$$

- La **fonction de survie**  $S(t)$  est la probabilité que l'événement se produise après le temps  $t$  (autrement une probabilité de dépassement). Elle est définie par l'équation suivante :

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t)$$

- La **fonction de densité**  $f(t)$  (PDF: Probabilité density function) représente la probabilité que l'événement se produise après le temps  $t$  dans l'intervalle  $[t; t + \varepsilon]$  :

$$f(t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \varepsilon)}{\varepsilon} \quad \text{ou} \quad f(t) = \frac{dF(t)}{dt} = \frac{d(1 - S(t))}{dt} = -S'(t)$$

- La **fonction de risque instantané**  $h(t)$  (le taux ou l'intensité de risque) est le risque que l'événement se produise au cours d'un intervalle de temps  $[t; t + \varepsilon]$  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  $t$  .

$$H(t) = \int_0^t \frac{f(u)}{S(u)} du \implies S(t) = \exp(-H(t))$$

# MÉTHODE D'ESTIMATION DE KAPLAN-MEIER

- La méthode de Kaplan-Meier (KM) est utilisée pour estimer à partir des données individuelles patients (DIP) documenté dans un ERC **la proportion des patients initialement inclus (S) qui survivent à un instant donné (t)** conditionnellement au fait qu'ils ont survécu juste avant cet instant.
- La méthode résume les DIP sous la forme d'une série d'intervalles de temps débutant à l'instant où un événement se produit:  $[0, t_1), [t_1, t_2), \dots, [t_r, \infty)$
- Pour chaque intervalle de temps  $m = 1, 2, \dots, r$  :
  - $n_m$  le nombre de patients à risque juste avant le début de l'intervalle"
  - $d_m$  le nombre d'événements survenant au début de l'intervalle;
  - $c_m$  le nombre d'individus censurés au cours de l'intervalle;
  - $n_{m+1}$  le nombre de survivants exposés au risque de décéder juste avant l'instant  $m+1$

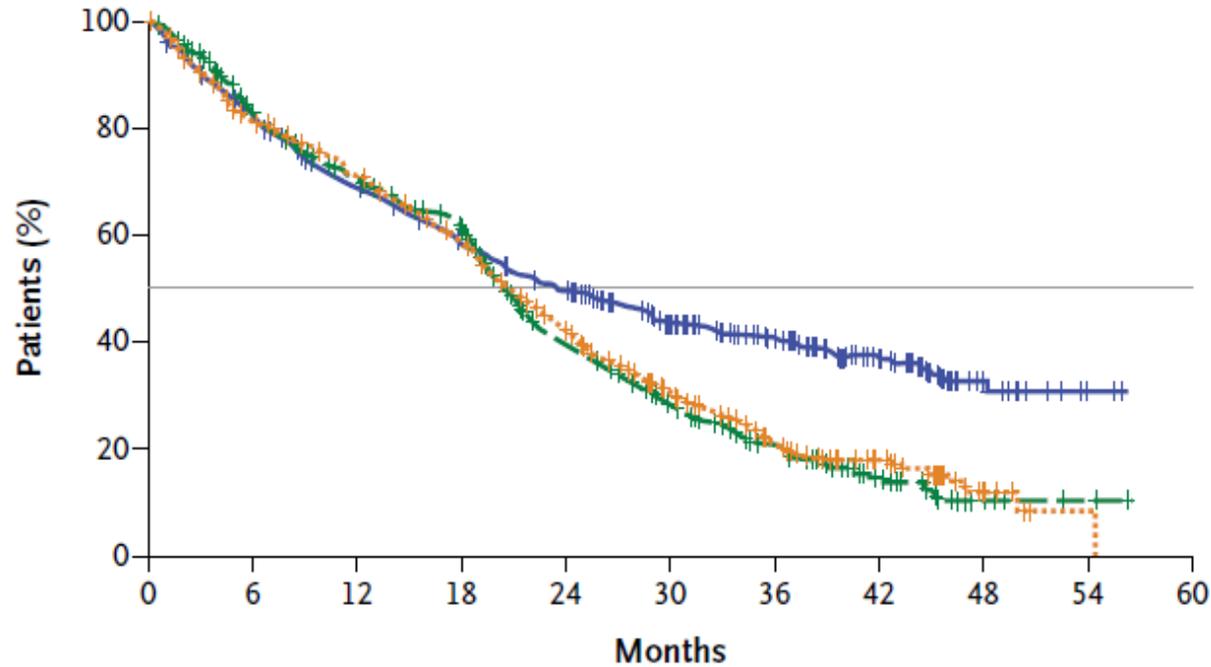
$$n_{m+1} = n_m - d_m - c_m$$

$$S^{KM}(t_m) = \prod_{j=1}^m \frac{n_j - d_j}{n_j} = S^{KM}(t_{m-1}) * \frac{n_m - d_m}{n_m}$$

# COURBE DE KAPLAN MEIER :

## Survie Sans Progression

**A Progression-free Survival**



	Median Progression-free Survival (mo)
Innovation	25.5
Treatment A	20.7
Treatment B	21.2

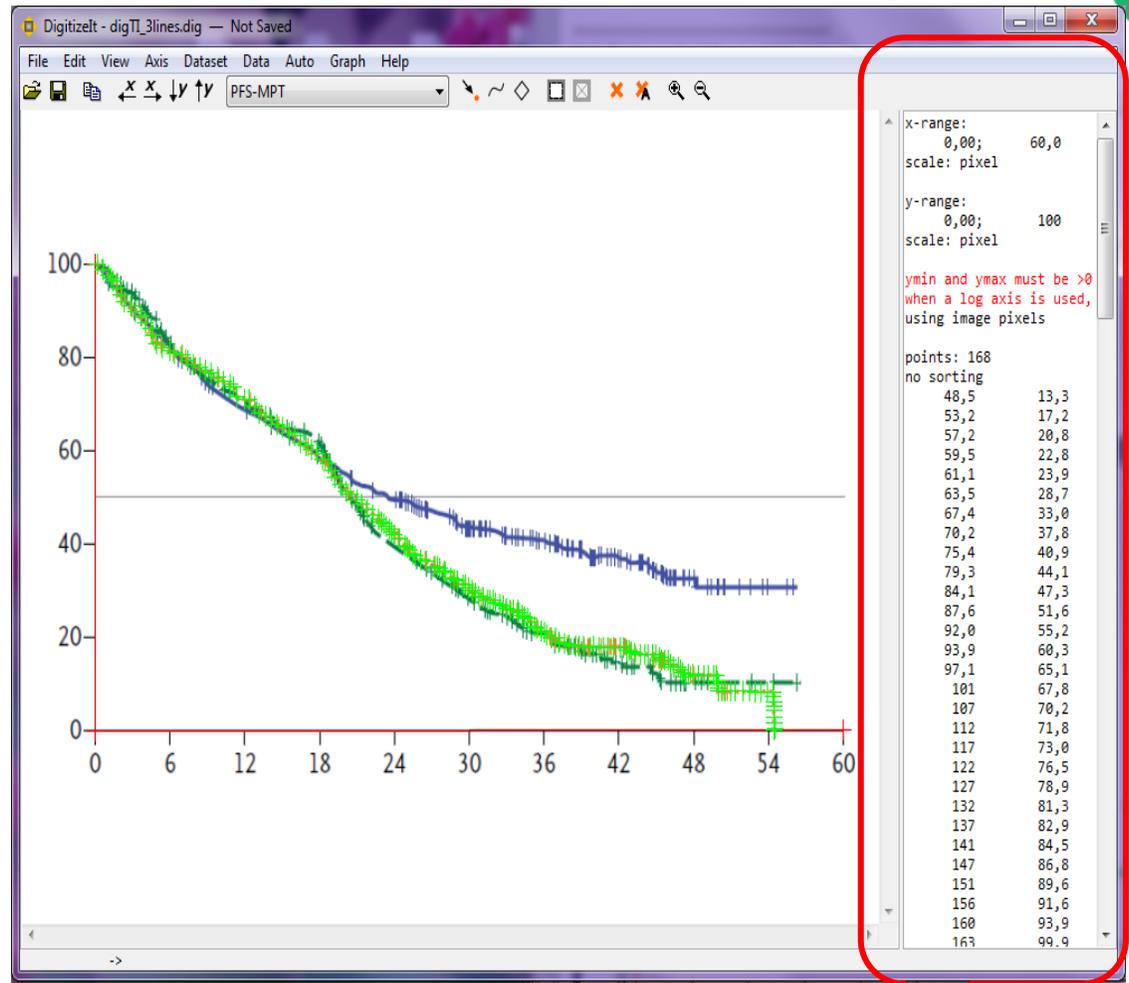
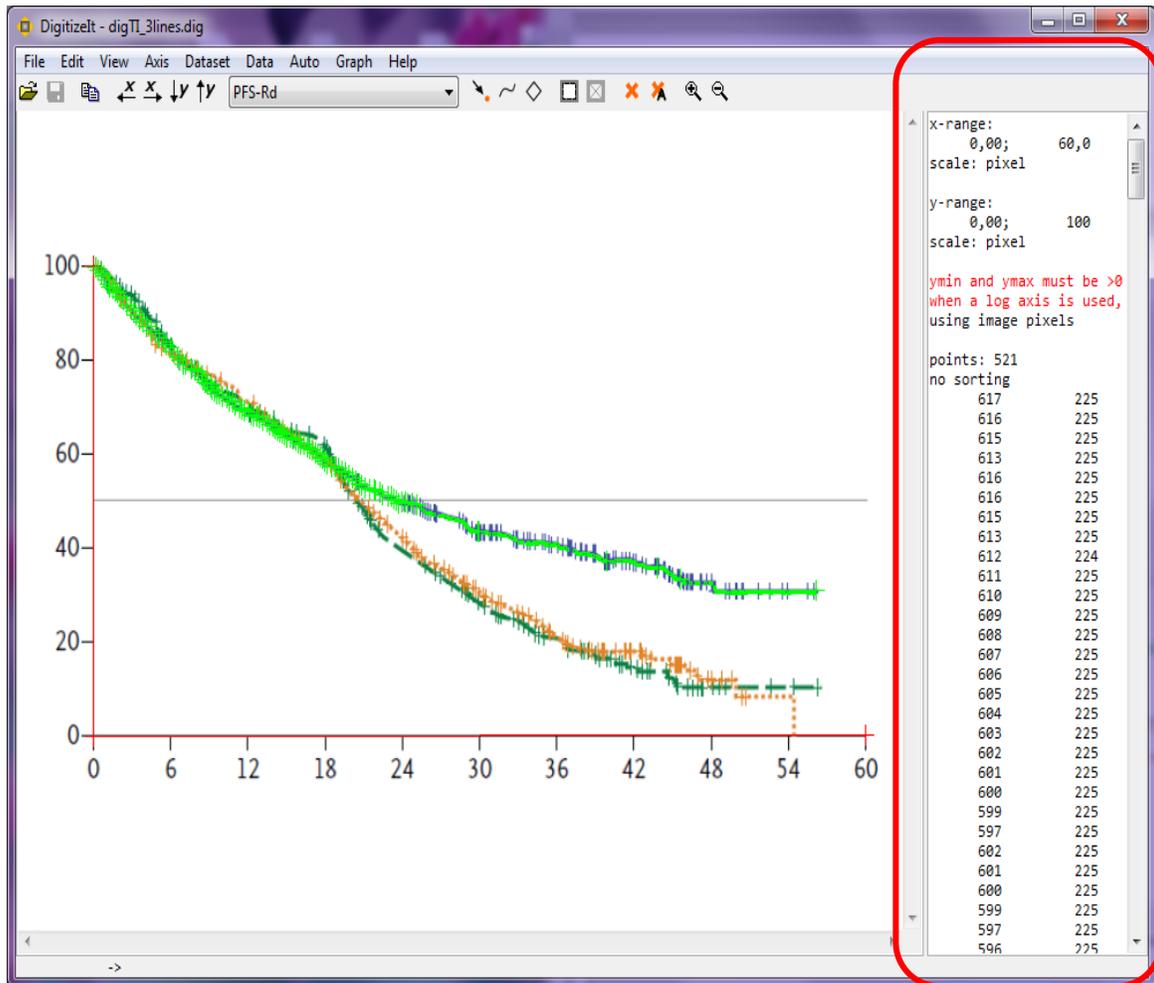
Hazard ratio:  
Continuous Ld vs. MPT, 0.72; P<0.001

Continuous Ld vs. Ld18, 0.70; P<0.001

**No. at Risk**

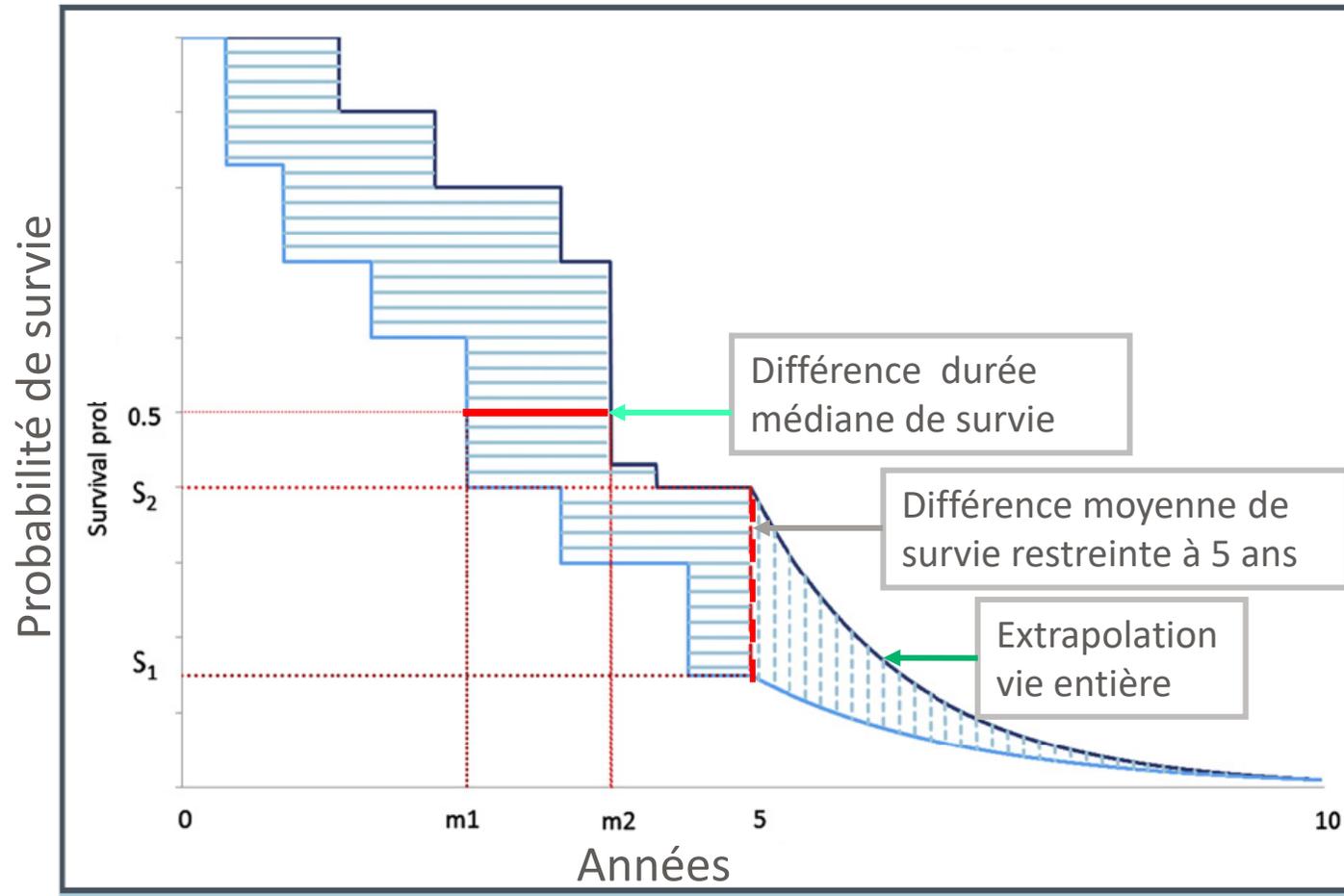
Innovation	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
Treatment A	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
Treatment B	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

# NUMÉRISATION DE LA COURBE DE SURVIE AVEC DIGITIZEIT

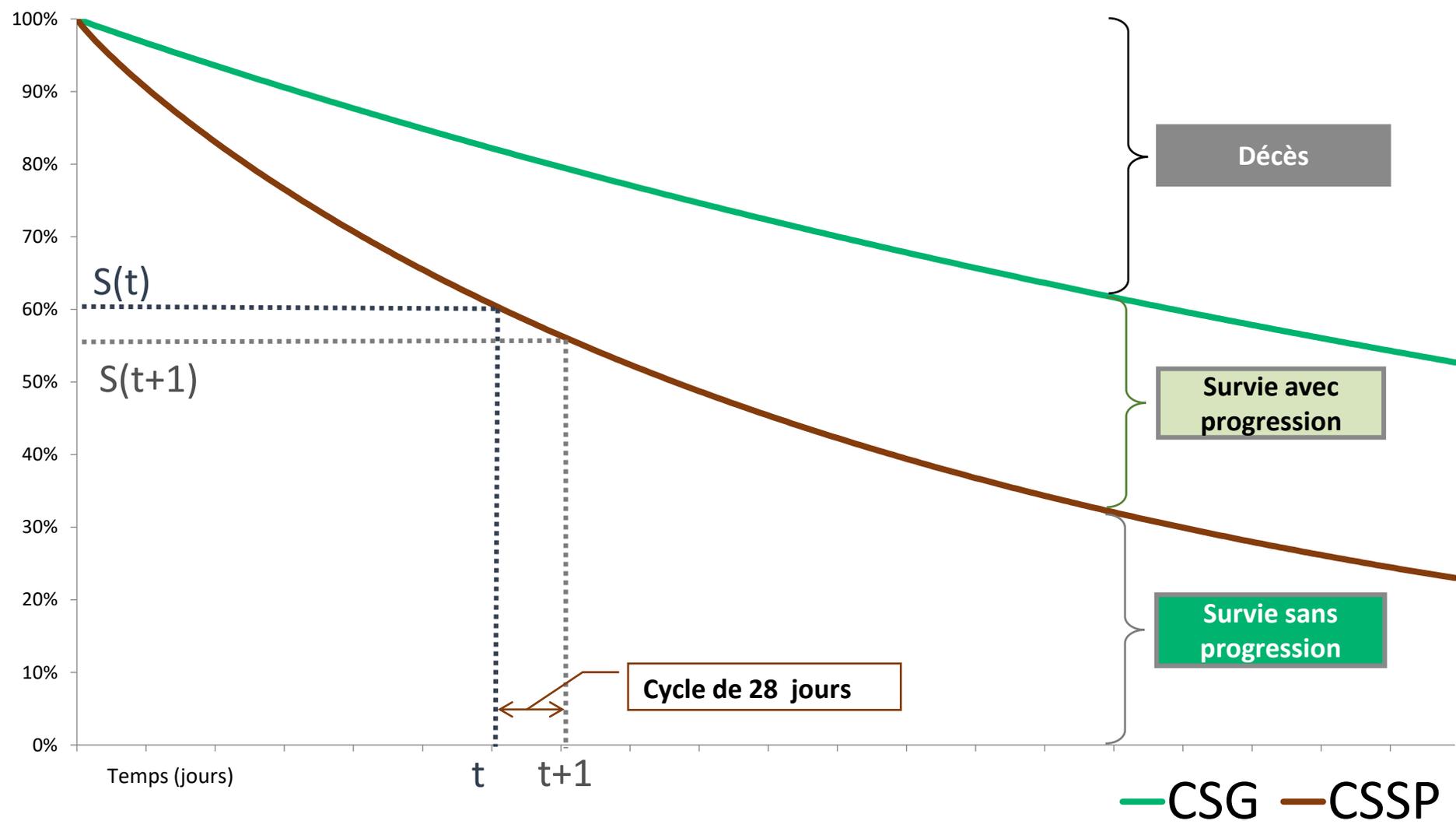


coordonnées extraites

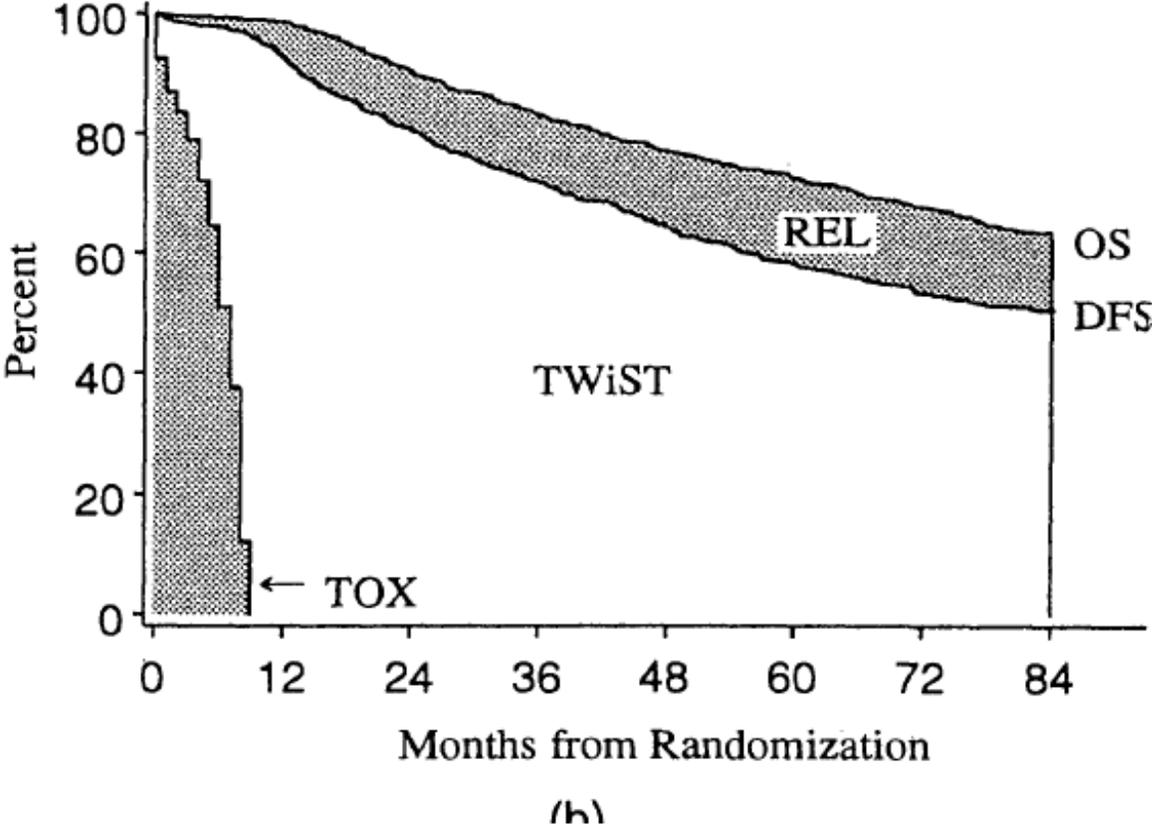
# EXTRAPOLATION SURVIE VIE ENTIÈRE ET CALCUL DES DIFFÉRENCES



# MODÈLE DE SURVIE PARTITIONNÉE A TROIS ETATS

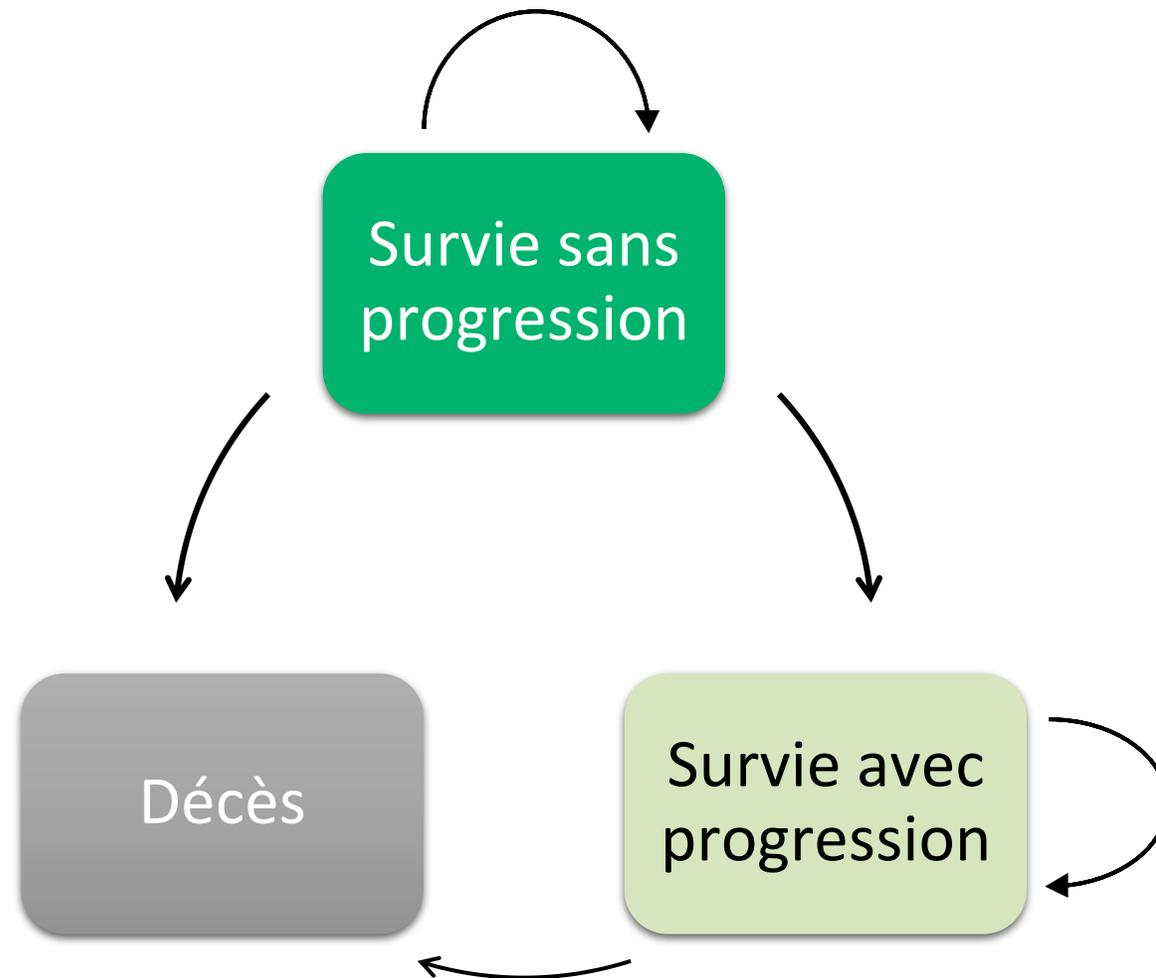


# SES ANTÉCÉDENTS : LE Q-TWIST



Gelber 1993

# MODÈLE À TROIS ETATS





3

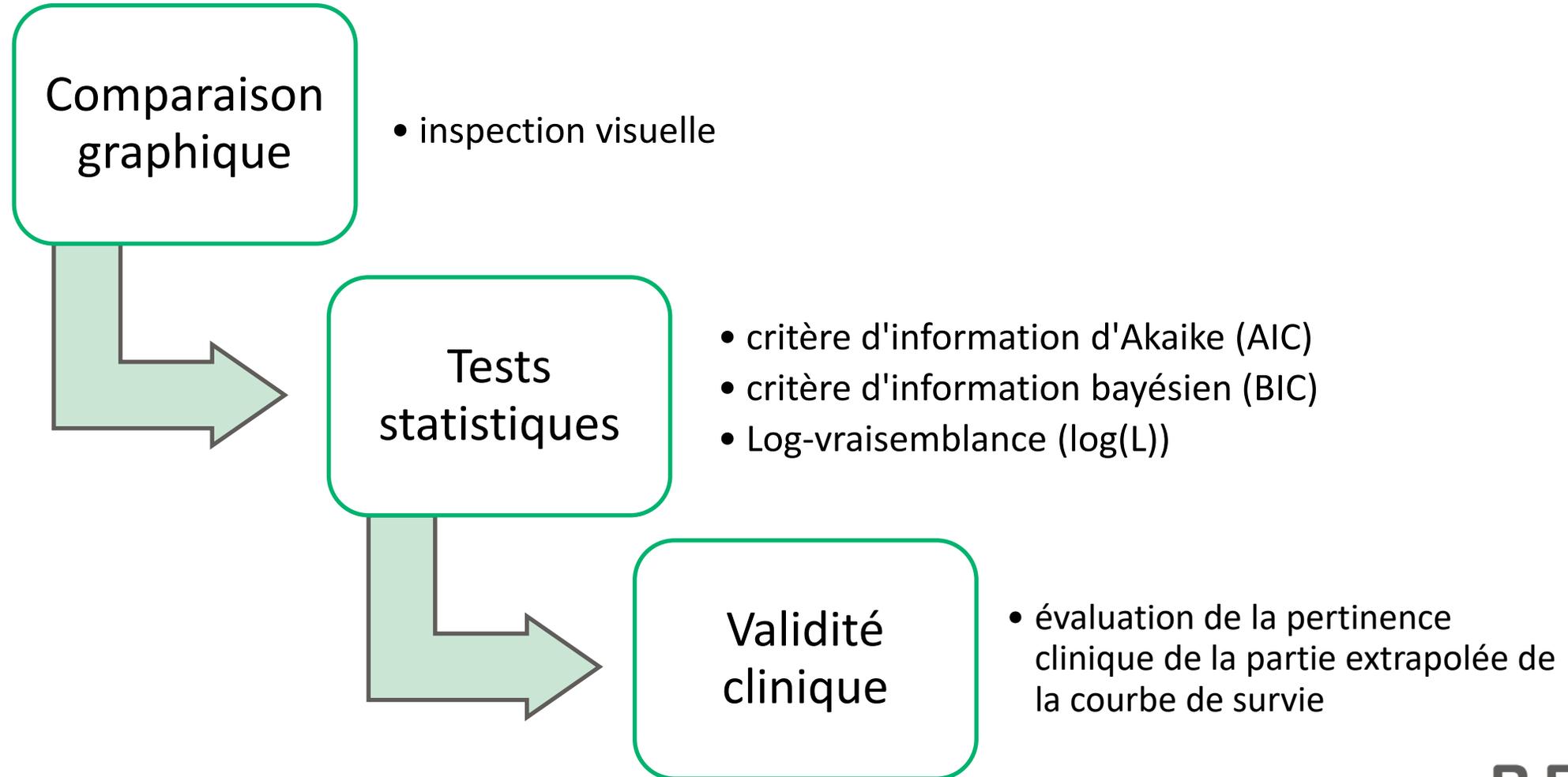
# AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES

# AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES

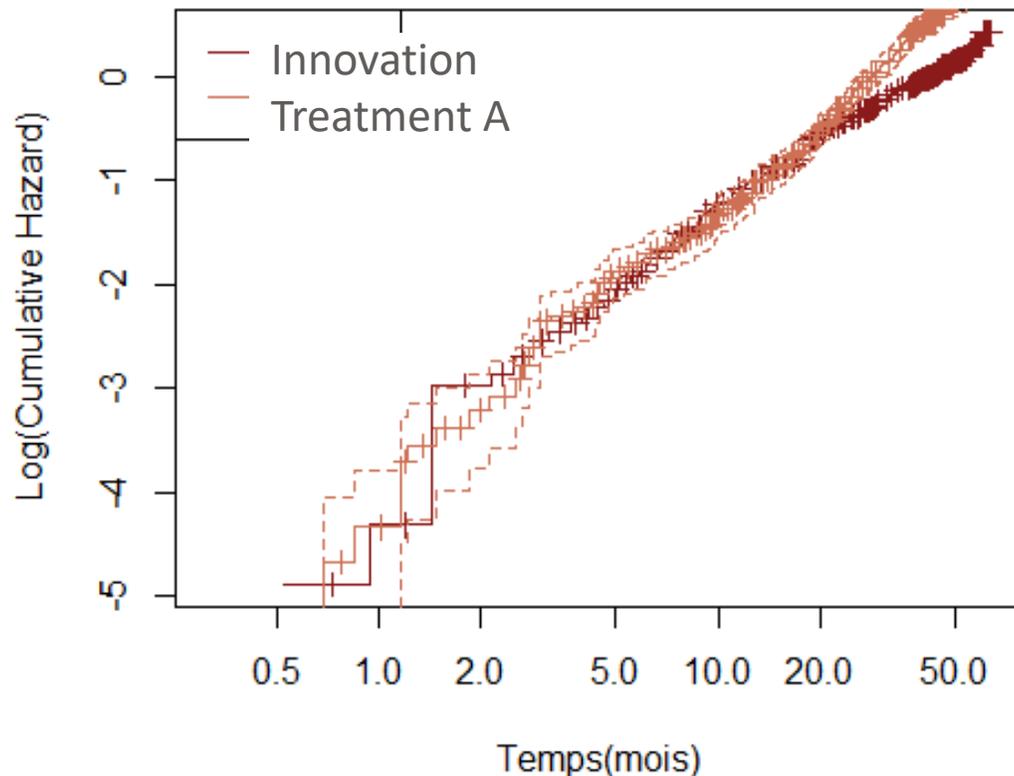
- Modèles de survie choisis doivent être validés :
  - par des tests statistiques appropriés (validité interne)
  - Et sur le plan clinique (validité externe)
- Modèles paramétriques standard:
  - **Exponentiel**
  - **Weibull**
  - **Gompertz**
  - **Log-normal**
  - **Log-logistique**
- Modèles plus flexibles peuvent être nécessaires (poly-Weibull model, *spline-based* modèle paramétrique, generalized gamma, generalized F model, etc.)

# CHOIX DES FORMES FONCTIONNELLES APPROPRIÉES À LA REPRÉSENTATION DES DONNÉES

25



# AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES DES COURBES DE SURVIE SANS PROGRESSION (SSP)



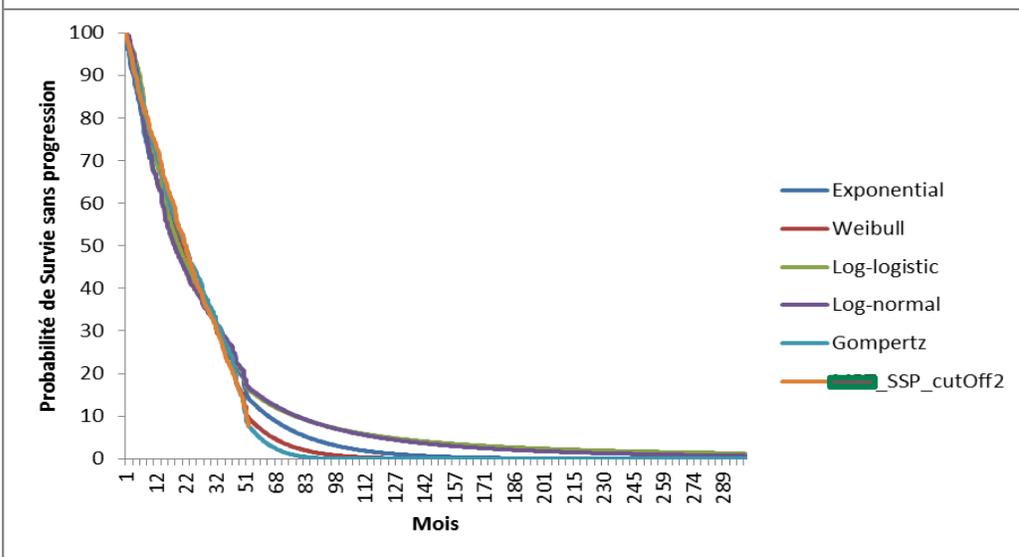
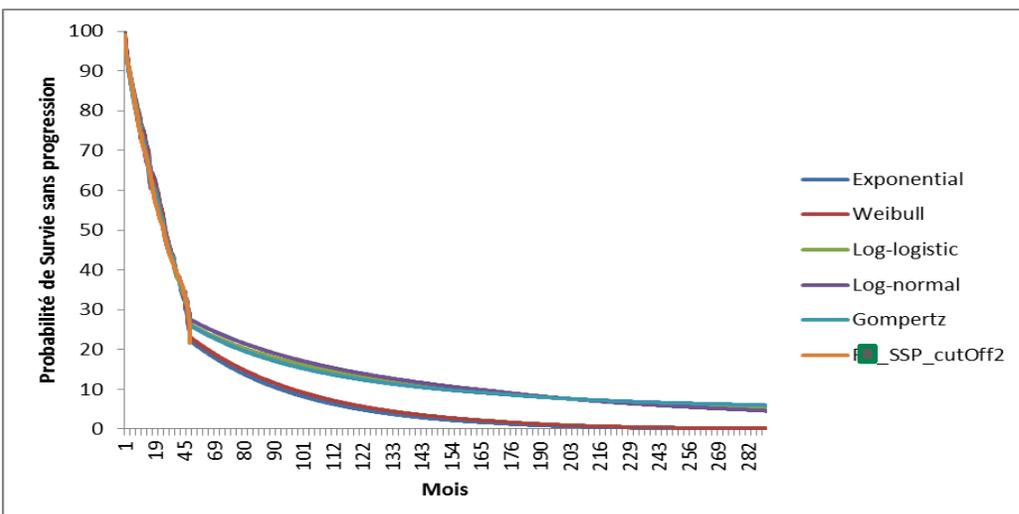
## Rejet de l'Hypothèse de risque proportionnel (PH) pour   et

- du fait que les courbes représentant le log-cumulative hazards 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 DES COURBES

## SSP : Innovation et Groupe Contrôle



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

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

# FONCTION LOGNORMAL SSP INNOVATION:

paramètres de la loi LogNormal à partir du résultat de l'ajustement sous STATA

28

## Résultat STATA

Lognormal

_t	Coef.	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf. Interval]
RIF	1,094415	0,2686496	4,07	0	0,5678712 1,620958
_cons	1,795881	0,1766731	10,16	0	1,449608 2,142154
/ln_sig	0,6234861	0,0763196	8,17	0	0,4739023 0,7730698
sigma					

$$\mu = \text{\_cons} + \text{RIF}$$

$$\sigma = \exp(\text{/ln\_sig})$$

## Fonction Log-Normale

- Fonction de densité:

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{1}{2}\left[\frac{(\log t) - \mu}{\sigma}\right]^2\right)$$

- Fonction de risque instantané:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \text{ pour } 0 < t < \infty$$

- Fonction de survie:

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

$\Phi$ : la fonction cumulée de la loi normale standard;

$\mu$ : paramètre d'emplacement;

$\sigma$ : paramètre d'échelle de la distribution gaussienne associée

# FONCTION LOGNORMAL SSP INNOVATION:

Tracé de la Loi en Fonction de paramètres  $\mu$  et  $\sigma$

Lognormal

_t	Coef.	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf. Interval]
RIF	1,094415	0,2686496	4,07	0	0,5678712 1,620958
_cons	1,795881	0,1766731	10,16	0	1,449608 2,142154
/ln_sig	0,6234861	0,0763196	8,17	0	0,4739023 0,7730698
sigma					

$\mu = \text{\_cons} + \text{RIF} = 2,890$   
 $\sigma = \exp(\text{/ln\_sig}) = 1,865$

Mois (t)	S(t) Log-Normale
0	100%
1	93,94%
2	88,06%
3	83,16%
4	79,00%
5	75,38%
6	72,20%
.	.
.	.
60	25,93%
.	.
.	.
120	15,46%

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

**REES**  
FRANCE

# CALCUL DIRECT DES PROBABILITÉS DE TRANSITION SSP INNOVATION à partir du tracé de la loi

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

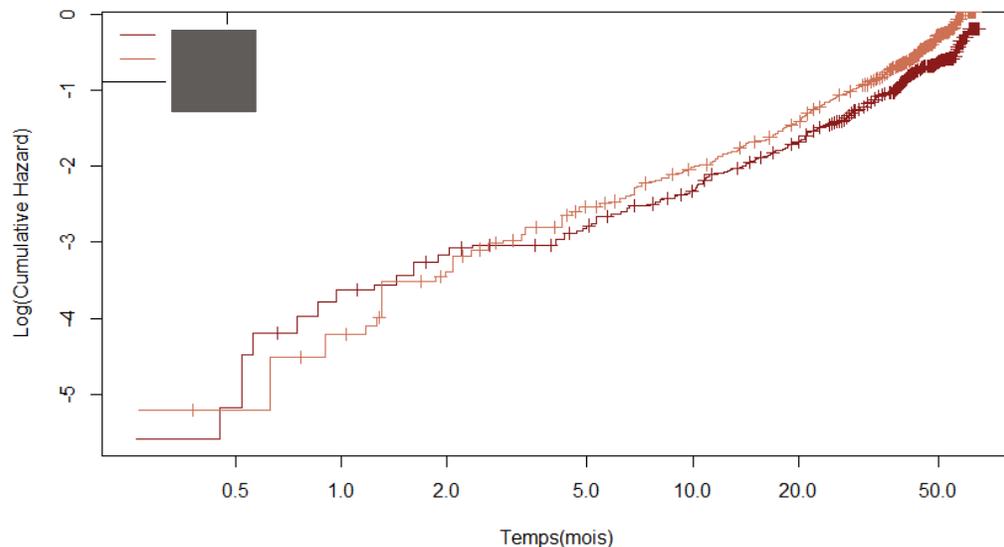


$$t_p(t_u) = 1 - S(t) / S(t - u)$$

Cycle de Markov de durée  $u=1$  ( le pas de la simulation)

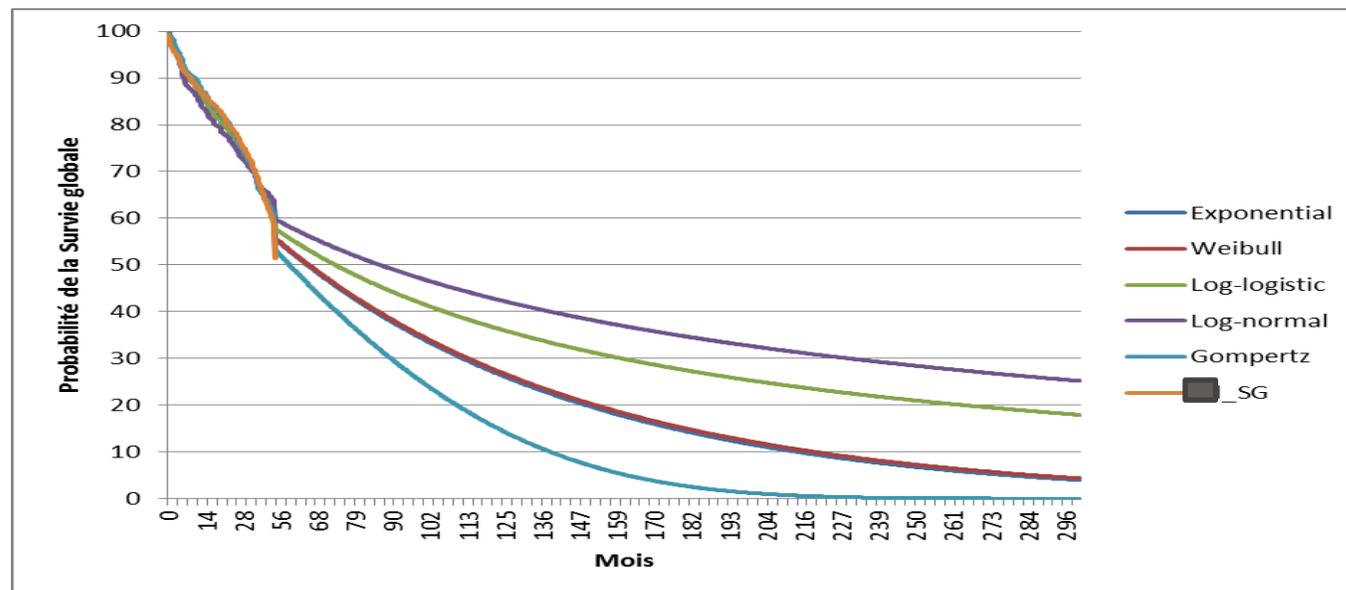
Mois (t)	LogNormal S(t)	LogNormal S(t-1)	Probabilité de transition LogNormal $t_p(t_1)=1-S(t)/S(t-1)$
0	100%		
1	93,94%	100%	1- 93,94%/100%
2	88,06%	93,94%	6%
3	83,16%	88,06%	6%
4	79,00%	83,16%	5%
5	75,38%	79,00%	5%
6	72,20%	75,38%	4%
.	.	72,20%	.
.	.	.	.
60	25,93%	.	1%
.	.	25,93%	.
.	.	.	.
120	15,46%	.	1%
.	.	15,46%	.

# AJUSTEMENT DE LA COURBES DE SURVIE GLOBALE CONTROLE: SG



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

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



# FONCTION DE WEIBULL SG: Identification des Paramètres de Weibull à Partir des Résultats de l'Ajustements sous STATA

## Résultat STATA

Weibull						
_t	Coef.	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf. Interval]	
RIF	0,3887942	0,0812775	-4,52	0	0,2580928	0,5856844
<b>cons</b>	<b>0,1734194</b>	0,0262301	-11,58	0	0,1289292	0,2332621
/ln_p						
<b>p</b>	<b>0,8157952</b>	0,0707607			0,688255	0,9669698
1/p						

$$\text{cons} = \ln(\lambda) \rightarrow \lambda = \exp(\text{cons})$$

$$p = \gamma \rightarrow \gamma = p$$

## Fonction Weibull

- Fonction de risque instantané :

$$h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$$

- Fonction de survie :

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

- Fonction de risque cumulé :

$$H(t) = \lambda t^\gamma$$

$\gamma$  : paramètre de forme;  
 $\lambda$  : paramètre d'échelle

# FONCTION DE WEIBULL SG:

Extrapolation en fonction de  $\lambda$  et  $\gamma$

$$\lambda = \exp(\textit{\_cons}) = \exp(0,3888) = 0,067$$

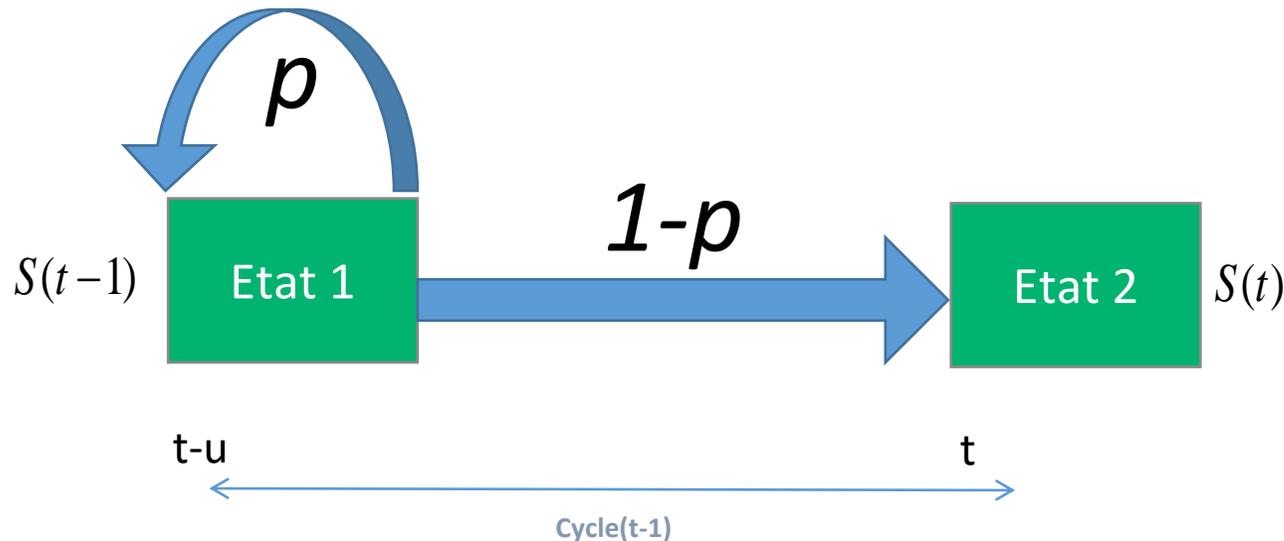
$$\gamma = p = 0,8158$$

Mois (t)	S(t) Weibull
0	100%
1	93,48%
2	88,81%
3	84,77%
4	81,15%
5	77,83%
6	74,76%
.	.
.	.
60	14,91%
.	.
.	.
120	3,51%

Weibull						
_t	Coef.	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
<u>Innov</u>	<b>0,3888</b>	0,0813	-4,52	<0,001	0,2581	0,5857
<u>_cons</u>	0,1734	0,0262	-11,58	<0,001	0,1289	0,2332
<u>/ln_p</u>						
<u>p</u>	<b>0,8158</b>	0,0708			0,6882	0,9670
<u>1/p</u>						

$$S(t) = \exp\{-\lambda t^\gamma\}$$

# PROBABILITÉS DE TRANSITION



Au début du cycle  $t$  le patient peut:

- Soit se maintenir dans l'état de santé qui était le sien en  $t-1$  (Etat 1) avec une probabilité  $p$  sachant qu'il était vivant en  $S(t-u)$
- Soit voir son état de santé se dégrader ou s'améliorer selon une probabilité  $(1-p)$  en passant de l'Etat 1 à l'Etat 2

$$t_p(t_u) = 1 - p = 1 - S(t)/S(t - u)$$

$$t_p(t_u) = 1 - \frac{\exp\{-H(t)\}}{\exp\{-H(t - u)\}} = 1 - \exp\{H(t - u) - H(t)\}$$

# CALCUL DIRECT DES PROBABILITÉS DE TRANSITION à partir de la Survie Globale (Weibull)

$$\begin{aligned} S_{Weibull} &= \exp(-\lambda t^\gamma) = \exp(-0,067 * t^{0,816}) \\ p &= \exp\{\lambda(t - u)^\gamma - \lambda t^\gamma\} = \\ &\quad t = 2, \quad u = 1 \\ &= \exp\{0,067 * 1^{0,816} - 0,067 * 2^{0,816}\} = 0,9503 \end{aligned}$$

la probabilité pour un patient traité avec *Innovation* soit toujours vivant au début du deuxième cycle sachant qu'il était vivant au début du premier cycle = 95,03%

Probabilité de décéder =  $1 - p = 1 - 0,9503 = 0,0497 \Rightarrow 4,97\%$

# PROBABILITÉS DE TRANSITION :

## Trace de la Loi Weibull

36

$$S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$$



$$t_p(t_u) = 1 - S(t)/S(t - u)$$

Cycle de Markov de durée **u=1** ( le pas de la simulation)

Mois (t)	Weibull S(t)	Weibull S(t-u)	Probabilité de transition vers le décès
0	100%		
1	93,52%	100%	1- 93,52%/100%
2	88,88%	94%	5%
3	84,86%	89%	5%
4	81,25%	85%	4%
5	77,95%	81%	4%
6	74,90%	78%	4%
7	72,06%	75%	4%
		⋮	
120	3,58%	4%	2%
121	3,50%	4%	2%
		⋮	

# SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE: AJUSTEMENTS

- Briggs, A.H., 2004. Statistical approaches to handling uncertainty in health economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16, 551–561.
- **Briggs, A., Sculpher, M., Claxton, K., 2006. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*, 1 edition. ed. OUP Oxford.**
- Davies, C., Briggs, A., Lorgelly, P., Garellick, G., Malchau, H., 2013. The “Hazards” of Extrapolating Survival Curves. *Med Decis Making* 33, 369–380.
- Demiris, N., Lunn, D., Sharples, L.D., 2015. Survival extrapolation using the poly-Weibull model. *Stat Methods Med Res* 24, 287–301.
- **Grieve, R., Hawkins, N., Pennington, M., 2013. Extrapolation of survival data in cost-effectiveness analyses: improving the current state of play. *Med Decis Making* 33, 740–742.**
- **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 medical research methodology* 12, 9.**
- **Latimer, N.R., 2013. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-- extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making* 33, 743–754.**





4

# MODELES DE MARKOV CLASSIQUE ET CHOIX DES DISTRIBUTIONS DE PROBABILITE

# 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**

## • Deux 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

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

# INCERTITUDE-VARIABILITÉ -HÉTÉROGÉNÉITÉ

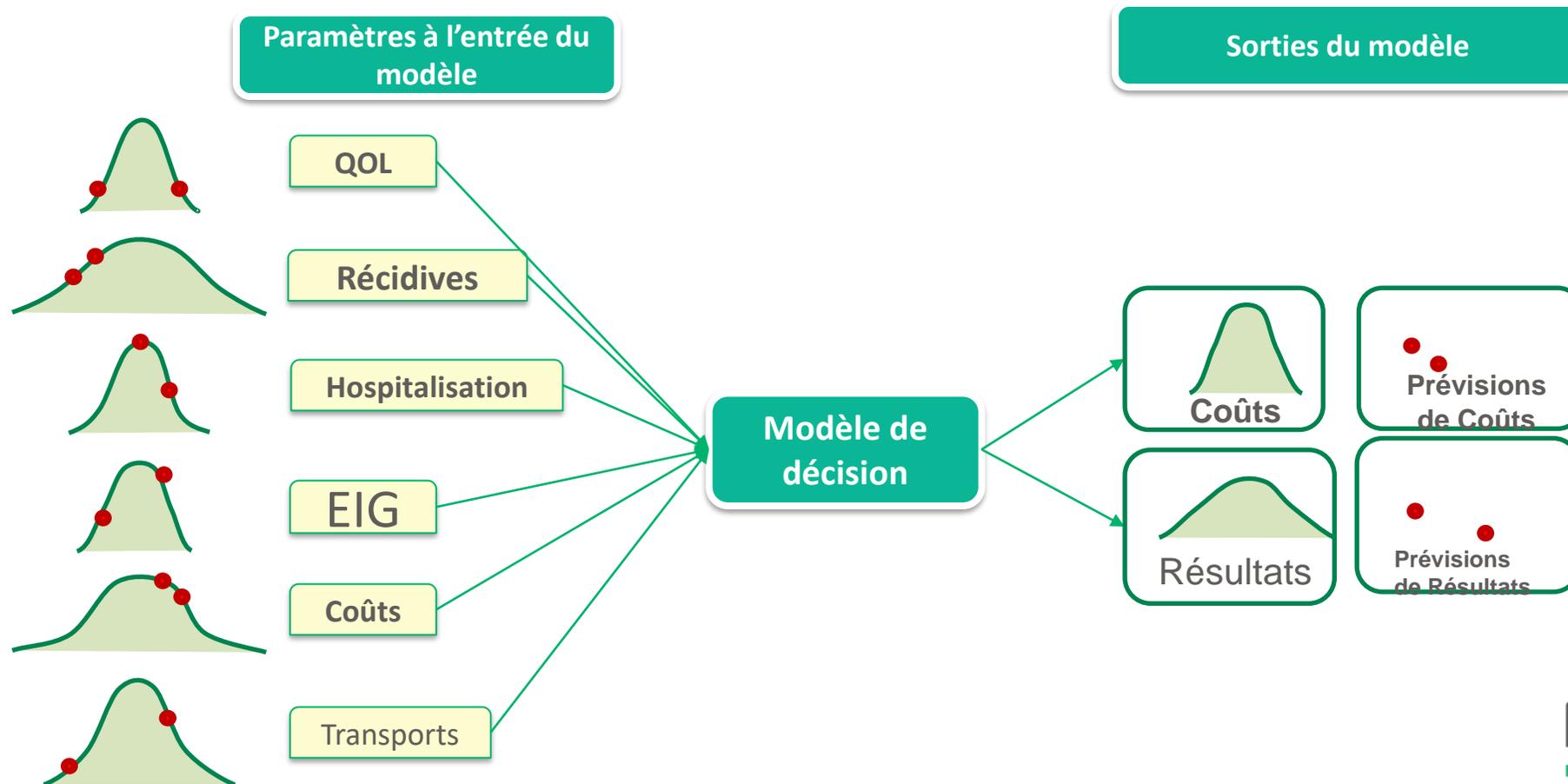
Sources des incertitudes	Nature de l'incertitude	Autre terminologie	Analogie avec la régression
<i>Variabilité stochastique</i>	Incertain par essence : variation purement aléatoire entre les mesures successives d'un même phénomène, →irréductible	Variabilité. Erreur de Monté Carlo. Incertitude d'ordre 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	sur le construit de la modélisation	Forme du modèle de régression (linéaire, log linéaire).

- 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.

# ANALYSE DE SENSIBILITÉ PARAMÉTRIQUE :

« 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



# LOIS DE PROBABILITÉ USUELLES

## ❖ **Uniforme : Unif(Min = a ; Max = b)**

- Loi **bornée** sur  $[a;b]$
- Utile lorsque l'on n'a aucun a priori sur la probabilité des valeurs prises par un paramètre, mais que l'on connaît son intervalle de variation

## ❖ **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  $]-\infty ; +\infty[$** ,
- symétrique, comporte des valeurs négatives, à utiliser avec césure

## ❖ **Log-Normal:LogNorm( $\alpha ; \beta$ )**

- Définie sur  $[0 ;+\infty[$
- Recommandée pour les distributions asymétriques

## ❖ **Beta : Beta(a ; b)**

- Définie sur  $[0 ;1]$
- Distribution polymorphe

## ❖ **Gamma: Gamma( $\alpha ; \beta$ )**

- Définie sur  $[0 ;+\infty[$
- Distribution polymorphe

- Probabilités  $[0 ; 1]$  : loi Beta
- Risques relatifs  $[0 ; \infty[$  : log normale ou loi Gamma
- Utilité  $]-\infty ; 1]$  : loi Beta ou Normale tronquée à 1
- Coûts  $[0 ; \infty[$  loi Gamma ou Lognormale
- Valeurs inconnues : Loi Uniforme non informative





5

# DEDUCTION DES PARAMETRES A PARTIR DES STATISTIQUES DESCRIPTIVES

# 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.

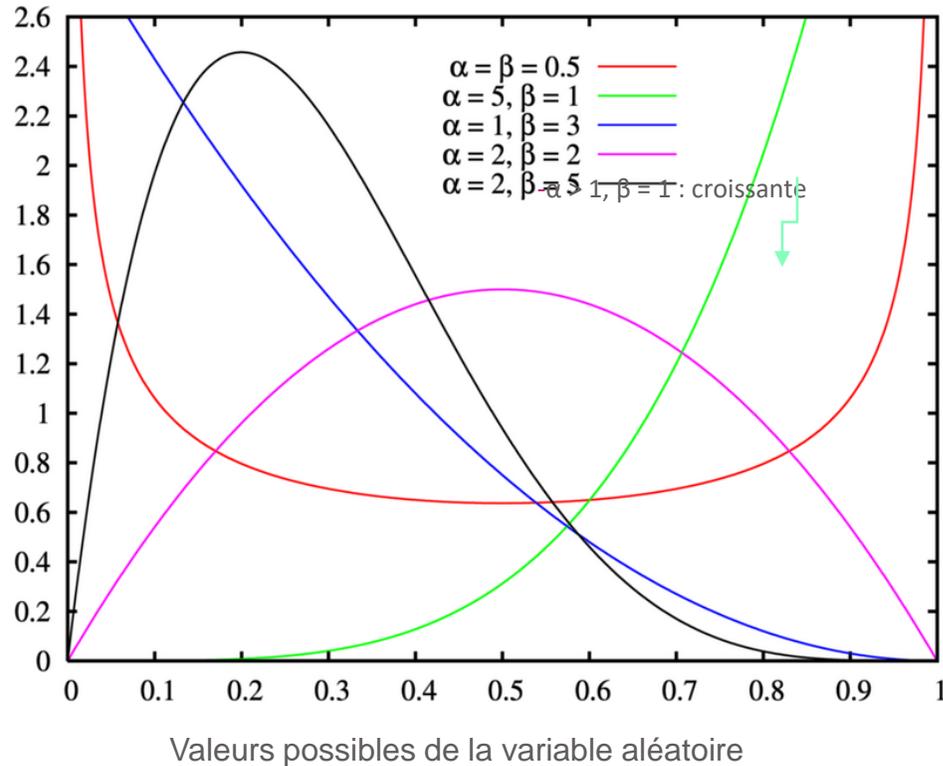
# CARACTÉRISATION D'UNE PROPORTION

50

- Bornée sur  $[0 ; 1]$  → Loi Beta
- Méthode des moments :  
Retrouver  $\alpha$  et  $\beta$  à partir des caractéristiques de la distribution : moyenne, variance , médiane, bornes d'un Intervalle de Confiance...
- Méthode Pragmatique :
  - $\alpha$  = Nombre de succès
  - $\beta$  = Nombre d'échecs

# DISTRIBUTIONS DE PROBABILITÉ DE LA LOI BETA

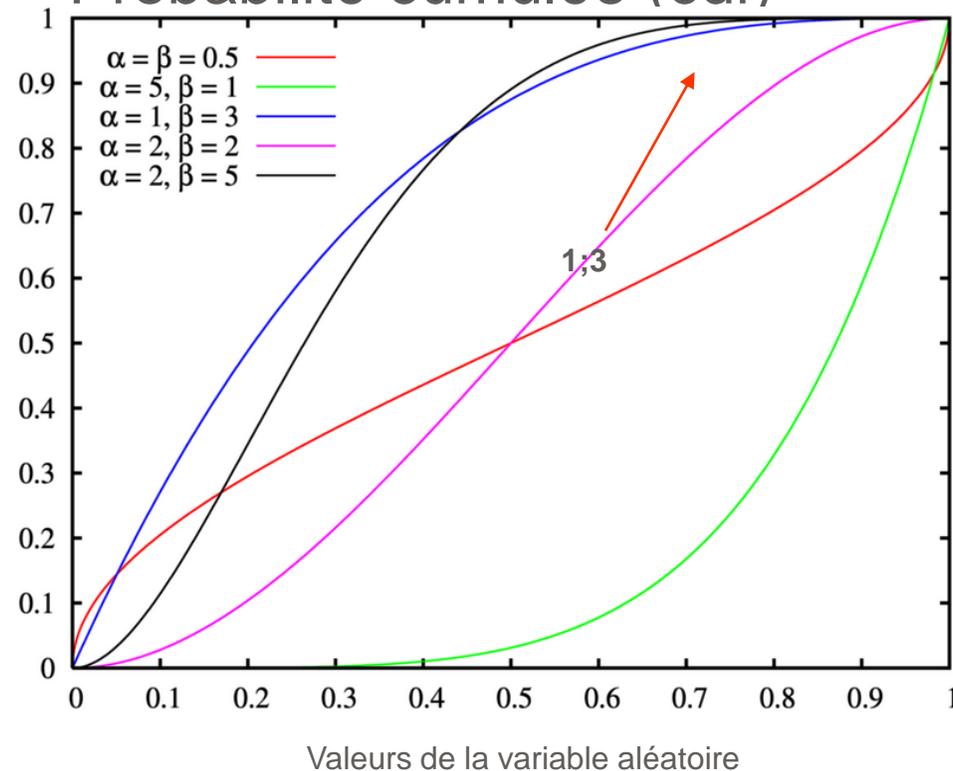
## Densité de probabilité (pdf)



- “Les distributions de probabilité sont associées à des variables numériques continues ou discrètes. Elles précisent comment se répartissent les probabilités associées aux différentes valeurs que peut prendre une variable aléatoire. Il y a deux manières équivalentes de représenter les distributions : soit par leur densité, soit par leur probabilité cumulée”

J B Denis 2005

## Probabilité cumulée (cdf)



# LOI BETA

• Beta( $\alpha$  ;  $\beta$ )

• Continue sur  $[0 ; 1]$

• Densité : 
$$f(x) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1}$$

• Espérance : 
$$E[X] = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

• Variance : 
$$V[X] = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$$

• Caractéristiques de forme :

- $\alpha = \beta = 1$  : Unif(0 ; 1) ;  $\alpha = \beta$  : symétrique
- $\alpha < 1, \beta < 1$  : Courbe en U
- $\alpha = 1, \beta > 1$  : décroissante ;  $\alpha > 1, \beta = 1$  : croissante

# CALCUL DES MOMENTS: LOI BETA

•  $\bar{x}$  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  $\alpha$  p/r aux variables observables et  $\beta$  p/r à  $\alpha$

$$\alpha = \bar{x}(\bar{x}(1 - \bar{x}) / (s^2 - 1))$$

$$\beta = \alpha(1 - \bar{x}) / \bar{x}$$

• Calcul simplifié: beta est caractérisée par deux paramètres  $(r; n-r)$  où  $r$  décompte le nombre d'événements, et alpha son complément c.a.d le nombre de non événements  $n-r$ : beta  $(r; n-r)$ .

Briggs A, Smdm 2002 ;22:298-308

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

# VARIANTES

- $p_1 = 48\%$ , estimé sur 50 patients
- **Méthode des moments: utilisation de la loi normale**
  - Si on connaît  $x$  et son  $IC_{95\%} \rightarrow IC = x \pm 1.96*s$ 
    - 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
  - $EV \sim \text{Norm}(7,9 ; 1,53^2)$
- **Méthode pragmatique : utilisation d'une loi beta**
  - $\alpha =$  Nombre de « succès » = 24
  - $\beta =$  Nombre d'« échecs » = 26
  - $p_1 \sim \text{Beta}(24 ; 26)$

# CALCUL DES MOMENTS: LOI 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  $E[\theta] = \alpha\beta$

• Variance  $V[\theta] = \alpha\beta^2$

• Égalisation des moments  $\bar{x} = \alpha\beta$        $s^2 = \alpha\beta^2$

• Résolution p/r variables observées  $\alpha = \frac{\bar{x}^2}{s^2}$        $\beta = \frac{s^2}{\bar{x}}$

# SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : PSA

56

- Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. 2011 Accounting for Methodological, Structural, and Parameter Uncertainty in Decision-Analytic Models : A practical guide *Med Decis Making*; 31: 675.
- 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, A. H., Goeere, 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
- 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..
- 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



6

# COMMENT DOCUMENTER LES MODELES ?



# Revue de littérature

# TYPOLOGIE DES REVUES BIBLIOGRAPHIQUES

59

- » **Revue critique** (narrative) :
  - Pas de 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 des données, 1 base utilisée
  - Sélection partiellement argumentée des données
- » **Revue systématique mixte pour la modélisation économique**
- » **Revue systématique quantitative ou méta analyse**
  - Regroupement en un seul indice des quantités d'effet

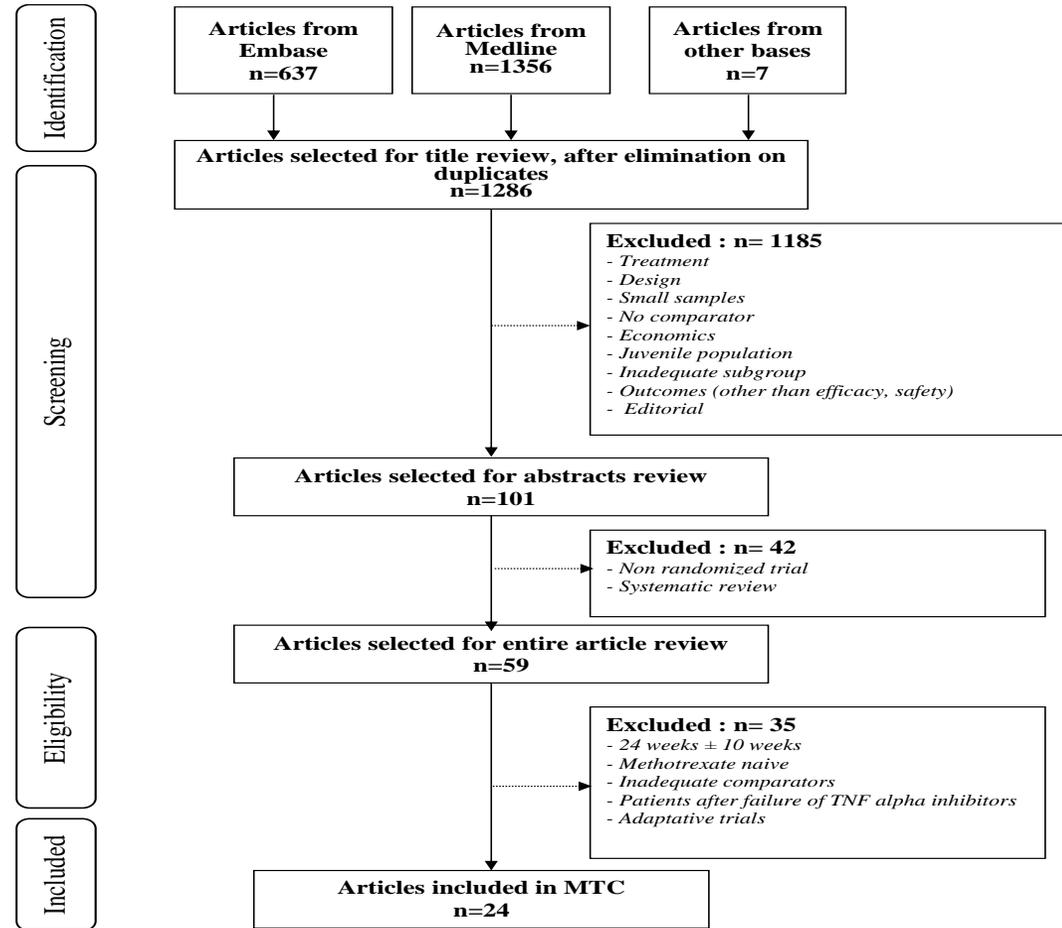
# REVUE COCHRANE SYSTÉMATIQUE EXHAUSTIVE QUALITATIVE (6MOIS)

60

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)
4. Ecriture des **équations de recherche** (une ou plusieurs dizaines) dans les bases documentaires (*deux* au moins) sur la période calendaire retenue
5. Sélection et classement **des abstracts** sous **END Notes**, répondant aux critères d'éligibilité, fusion, sélection et présentation du **diagramme de flux**
6. Évaluation de la **qualité** des études (validité interne-externe)
7. Tableau Résumé des Données Colligées (SOF (**Summary of Findings**) : items à définir a priori, 3 / 4 jours de travail) + Résumé en langage simplifié (**PLAIN language**); Finalité Présentation claire des sources

# «FLOWCHART » DÉCRIVANT LE CHEMINEMENT DU PROCESSUS DE SÉLECTION

Template PRISMA 2009



# REVUE SYSTÉMATIQUE EXHAUSTIVE : QUANTITATIVE (3 MOIS)

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

# REVUE SYSTÉMATIQUE CIBLÉE (1-6 MOIS)

- ❖ **Durée** :1 à 6 mois
- ❖ Personnes impliquées : **2ETP**;
- ❖ Recherches systématiques sur un **nombre réduit** de bases documentaires;
- ❖ **Sources privilégiées** : meta analyse, ECR;
- ❖ **Sources à écarter** : séries cliniques, étude de cas;
- ❖ Champs explorés : qualité de l'étude, données cliniques, données économiques;
- ❖ Consultation quasi systématique des **KOL**

# REVUE SYSTÉMATIQUE MIXTE (MODÉLISATION)

- ❖ **Sélection des valeurs** après justification,
  - une revue méthodique complète pas envisageable sur tous les paramètres, Toutes les informations ne peuvent pas être obtenues en une seule requête structurée PICOS. (pour le dépistage CCR UE 120 questions PICOS)
  - prendre des raccourcis : modèles ace existants, guidelines, revues systématiques, chaîner les auteurs
  - se concentrer sur les v.a. a forts impacts sur le résultat et accepter de s'arrêter
  - Privilégier la précision plutôt que la sensibilité et les jugements d'experts
- ❖ **Hiérarchie des preuves** : différente selon les champs
- ❖ **Extraction** : Construction base Excel; libellés définis à priori pour appréhender les différences entre études et l'hétérogénéité des études
- ❖ **Synthèse** : est ce qu'il vaut la peine de faire une méta? Oui pour l'efficacité

# SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : SLR

- [Cooper N](#), [Coyle D](#), [Abrams K](#), [Mugford M](#), [Sutton A](#) Use of evidence in decision models: an appraisal of health technology assessments in the UK since 1997. [J Health Serv Res Policy](#). 2005 Oct;10(4):245-50.
- 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



# SYNTHESE QUANTITATIVE

7

# SYNTHÈSE QUANTITATIVE : LES OUTILS

- **Méta-Analyse par paires [MA]**
- **Comparaisons indirectes[CI] ajustées sur un dénominateur commun**
- **Méta-Analyse Bayésienne en Réseau [MAR] également désignée sous le nom de Mélange de types de Comparaisons [MTC]**
- **Méta-Analyse Bayésienne multi-schémas d'étude [MAS]**

# MÉTA-ANALYSE

Un outil statistique qui combine les résultats de plusieurs études pour obtenir une mesure agrégée de l'effet du traitement

En utilisant les résultats de plusieurs études les MA's augmentent la précision et la puissance statistique

# CHOIX D'UN MODÈLE D'EFFETS

Les **modèles à effets fixes**: chaque essai estime le même effet ( $d$ ) sous jacent, seule la variabilité liée à la fluctuation d'échantillonnage est prise en compte.

Les **modèles à effets aléatoires**: chaque essai estime un effet différent ( $d_i$ ) mais les effets de chaque essai sont issus d'une même distribution de probabilités

Lorsque variabilité inter-études est faible, même estimation de l'effet global moyen ; sinon CI plus large

# L'ANALYSE BAYESIENNE : UN NOUVEL OUTIL DE SYNTHÈSE

- L'analyse Bayésienne ne pose pas la question « quel est l'effet de a par rapport à b » mais « **comment votre opinion a changé** vis-à-vis de a par rapport à b suite à la publication des résultats de l'étude »
- L'analyste doit définir une distribution de **probabilité a priori** qui ne tient pas compte des résultats de l'étude, intégrer la vraisemblance des valeurs de résultats possibles qui découlent de l'essai et combiner les 2 sources pour produire une synthèse globale
- L'approche Baysienne introduit donc explicitement **des données probantes extérieures à l'essai dans l'interprétation de ses résultats**. Elle permet d'intégrer l'ensemble des données disponibles : avis d'expert, jugement de valeur et données observationnelles.

# VARIABLES DE SORTIE

71

- **Efficacité des traitements:** (moyenne, écart-type, intervalle de crédibilité à 95%) :
- **L'efficacité absolue** de chaque ttx  $k$  intégrant la valeur de base du critère de jugement sur le groupe contrôle des essais qu'ils ont en partage exprimée en log odd: [T] (i.e.le SMR).
- **L'efficacité relative** des ttx  $k$  mesurée en **log ORs** [ $d_k$ ] par rapport à un comparateur pivot: «le numéraire » (i.e.l' ASMR).
- **L'efficacité relative** des traitements  $k$ , les uns par rapport aux autres tx mesurée en **ORs** : or [,]
- **Classement des traitements** : Probabilité pour chaque traitement  $k$  d'être le traitement le plus efficace par rapport à l'ensemble des traitements disponibles: best [,] ou d'être plus efficace qu'un autre traitement: psup [,].

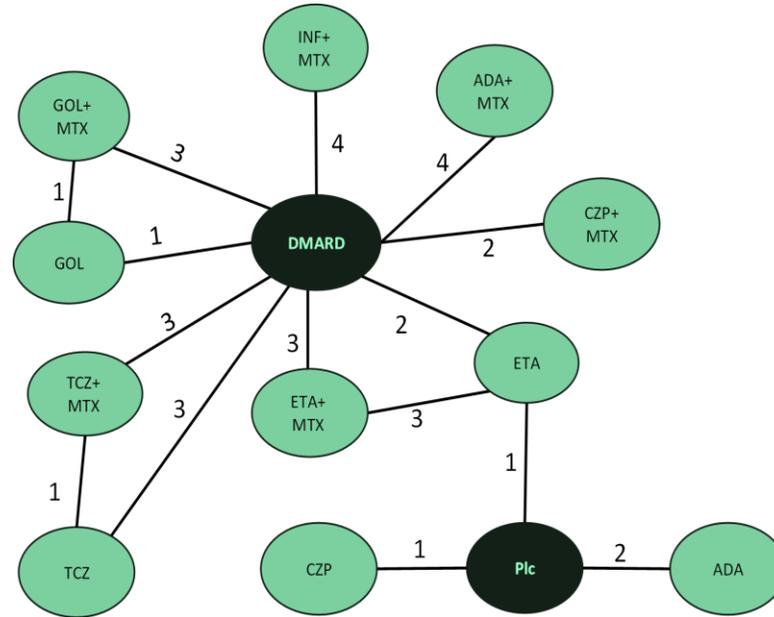
# MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU SOUS WinBUGS

node	mean	sd	MC error	0,025	median	0,975
d [1,2]	1,508	0,2846	1,10E-03	1,025	1,482	2,143
d [1,3]	1,334	0,1036	2,59E-04	1,142	1,33	1,547
d [1,4]	2,15	0,2941	1,10E-03	1,632	2,13	2,782
d [1,5]	1,104	0,08562	2,37E-04	0,9466	1,101	1,282
<b>d [2,1]</b>	<b>0,6869</b>	<b>0,1298</b>	<b>4,98E-04</b>	<b>0,4667</b>	<b>0,6747</b>	<b>0,9754</b>
d [2,3]	0,9108	0,1562	5,97E-04	0,6431	0,898	1,253
d [2,4]	1,45	0,1869	4,94E-04	1,117	1,438	1,851
d [2,5]	0,7563	0,1421	5,59E-04	0,516	0,7432	1,072
d [3,1]	0,7541	0,05854	1,47E-04	0,6462	0,7519	0,8753
d [3,2]	1,13	0,1937	7,44E-04	0,7982	1,114	1,555
d [3,4]	1,612	0,1807	6,85E-04	1,288	1,602	1,994
d [3,5]	0,8303	0,06329	1,63E-04	0,7132	0,828	0,9612
d [4,1]	0,4738	0,06476	2,42E-04	0,3594	0,4695	0,6128
d [4,2]	0,7012	0,09046	2,40E-04	0,5403	0,6955	0,8949
d [4,3]	0,6282	0,07039	2,67E-04	0,5016	0,6244	0,7763
d [4,5]	0,5216	0,07081	2,64E-04	0,396	0,5171	0,6734
d [5,1]	0,9109	0,0706	1,95E-04	0,7799	0,9082	1,056
d [5,2]	1,369	0,257	1,03E-03	0,9327	1,346	1,938
d [5,3]	1,211	0,09235	2,38E-04	1,04	1,208	1,402
d [5,4]	1,952	0,2653	9,94E-04	1,485	1,934	2,525

Numéro des traitements : 1=TT INNOVANT, 2=PREMIER CMPARATEUR, 3= DEUXIEME, 4=TROISIEME , 5= QUATRIEME Hazard ratio positionné par rapport à 1

# EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Etudes	N patients
Combe 06	254
Klareskog 04 (TEMPO)	682
Weinblatt 99	89
Keystone 08 (RAPID1)	592
Smollen 09 (RAPID2)	373
Furst 03 (STAR)	636
Keystone 04 (DE019)	407
Kim 07	128
Weinblatt 03 (ARMADA)	129
Maini 99 (ATTRACT)	174
Schiff 08 (ATTEST)	275
Westhoven 06 (START)	723
Zhang 06	173
Kay 08	70
Keystone 09 (GO-FORWARD)	222
Kremer 10	386
Genovese 08 (TOWARD)	1 216
Maini 06 (CHARISMA)	151
Smolen 08 (OPTION)	409
Moreland 99	158
Miyasaka 08 (CHANGE)	178
Van de Putte 04	223
Nishimoto 2007 (SAMURAI)	306
Nishimoto 2008 (SATORI)	127
<b>TOTAL</b>	<b>8 081</b>

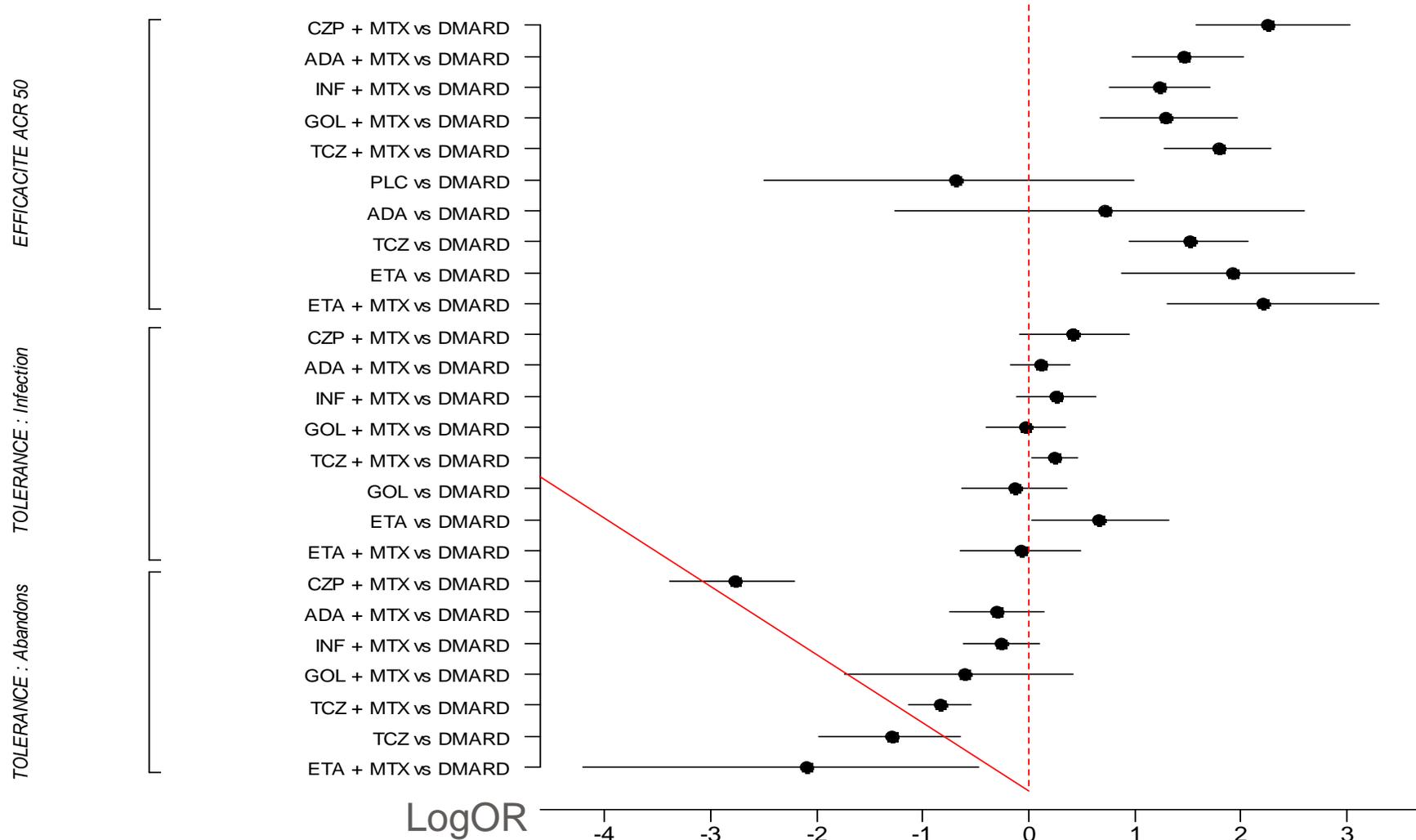


- 24 Essais randomisés,
  - 11 traitements
  - 13 comparaisons
  - 32 protocoles mis en oeuvre aux doses AMM
- 8081 patients

Protocoles mis en oeuvre	N patients
4 ADA <sub>40mg</sub> + MTX vs DMARD	1 300
4 INF <sub>3mg/kg</sub> + MTX vs DMARD	1 345
3 GOL <sub>50mg</sub> + MTX vs DMARD	550
1 GOL <sub>50mg</sub> + MTX vs GOL <sub>50mg</sub>	257
1 GOL <sub>50mg</sub> vs DMARD	257
3 TCZ <sub>8mg/kg</sub> + MTX vs DMARD	1 724
1 TCZ <sub>8mg/kg</sub> + MTX vs TCZ <sub>8mg/kg</sub>	102
3 TCZ <sub>8mg/kg</sub> vs DMARD	534
3 ETA <sub>25mg</sub> + MTX vs DMARD	699
2 ETA <sub>25mg</sub> + MTX vs ETA <sub>25mg</sub>	650
2 ETA <sub>25mg</sub> vs DMARD	604
1 ETA <sub>25mg</sub> vs PLC	158
2 ADA <sub>40mg</sub> vs PLC	401
2 CZP <sub>200mg</sub> vs DMARD	965
<b>TOTAL: 32 PROTOCOLES</b>	<b>9 546</b>

Source : Launois et al 23ème congrès français de rhumatologie 2010 abstract n°005980

# MTC: EFFICACITÉ RELATIVE ESTIMÉE ACR 50 24S



Source : R Launois, Le Moine JG, Huynh MT, Boissier MC 23ème congrès français de rhumatologie 2010 abstract n°005980

# SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE : MTC

- \*\*Ades AE, Welton N, Lu G. Introduction to mixed treatment comparisons. MRC Health Services Research Collaboration 2006
- Ades AE. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. *Stat Med* 2003;22:2995–3016
- Ades AE, Claxton K, Sculpher M. Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. MRC Health Service Collaboration 2004
- \*\*Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-91
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;7:177-188
- Glenn AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005 Jul;9(26):1-134.
- Hasselblad V. Meta-analysis of multitreatment studies. *Med Decis Making* 1998;18:37–43
- Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996;15:2733–49
- Launois R, Payet S, Francesconi C, Riou-França L, Boissier MC « Budget impact of rituximab after failure of one or more TNF $\alpha$  inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis in France ». *Joint Bone Spine* 2008, Vol 75 : 688-695.
- \*\*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
- \*\* Lu G, Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons » *Statistic in Medecine* 2004; 23 : 3105-3124
- Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313–24
- \*McCarron E, Pullenayegum E, Thabane L, Goeree R, Tarride JE, The importance of adjusting for potential confounders in Bayesian hierarchical models synthesising evidence from randomised and non-randomised studies : an application comparing treatments for abdominal aortic aneurysms, *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10:64
- \*\* Prevost TC, Abrams KR, Jones DR, Hierarchical models in generalized synthesis of evidence : an example based on studies of breast cancer screening, *Statistics in Medecine* 2000;19:3359-33762
- \*\*Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement *Ann Intern Med* August 18, 2009 151:264-269
- \*Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS: The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995, 123:A12-3.
- \*\*Song F., Loke Y., Walsh T., & al “ Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating health care interventions: survey of published systematic reviews” *BMJ* 2009;338 :338-347
- Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002 ;21 :1559-73



8

# L'ESSAI RANDOMISE N'EST PAS LE VECTEUR EXCLUSIF DE L'EVALUATION

# LES LIMITES DES ESSAIS RANDOMISÉS

- Comparaison impossible de toutes les options thérapeutiques
- Vision tronquée du génie évolutif de la maladie
- Négation des réalités épidémiologiques et institutionnelles locales
- Scotomisation d'éléments décisifs pour la prise de décision politique  
*(Événements indésirables, QdV, trajectoires et contacts, diversité des modes de prises en charge , toutes informations autres que celles se rapportant à la taille des effets )*

# UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (1)

## ◆ Efficacité clinique:

- 1+ Méta-analyse par paire vs **ttx actif** sur critère de **jugement final**;
- 1 **Un** essai clinique randomisé (ECR) unique vs **ttx actif** sur critère de **jugement final**;
- 2+ MA par paire vs **ttx actif** sur critère de **jugement intermédiaire**;
- 2 **Un** ECR vs **ttx actif** sur critère de **jugement intermédiaire**; ECR vs **placebo** sur critère de **jugement final**;
- 3+ MA par paire vs **placebo** sur critère de **jugement final**;
- 3 **Un** ECR vs **placebo** sur critère de résultat **intermédiaire**
- 4 cas témoins, cohortes
- 5 séries cliniques,
- 6 Avis d'experts

# UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (2)

## • Situation épidémiologique de référence

1. Etudes observationnelles **récentes spécialement** colligées pour construire le modèle dans le pays où il sera utilisé;
2. Etudes observationnelles **récentes**, colligées dans **le pays**
3. Etudes observationnelles **récentes**, colligées à **l'étranger**
4. Etudes observationnelles **anciennes, essais randomisés**
5. Estimations tirées d'une étude **déjà publiée**
6. Avis d'experts

# UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (3)

## ❖ Ressources consommées

- 1 Étude observationnelle **prospective dédiée** ou extraction ciblée utilisant une Banque de Données Médico Administratives (**BDMA**) française;
- 2 Données prospectives françaises **publiées récentes** , exploitation récente BDMA française ;
- 3 **Données non référencées** extraites d'une **étude économique française déjà publiée**
- 4 Étude **étrangère** prospective récemment publiée , exploitation récente **BDMA étrangère**
- 5 Données non référencées extraites d'une étude économique étrangère déjà publiée
- 6 Avis d'expert

## ❖ Valorisation des ressources consommées

- 1 Mobilisation des **nomenclatures françaises** ou **bases françaises** représentatives ou **études observationnelles** françaises dédiées fiables ;
- 2 Recours à **des données déjà publiées** ayant utilisé des bases françaises représentatives ou les données d'études observationnelles française dédiées
- 3 **Données non référencées** extraites d'une étude économique française déjà publiée
- 4 Études de coûts étrangères faites à partir **d'études dédiées** ou de BDMA fiables
- 5 Données non référencées extraites d'une étude économique étrangère déjà publiée
- 6 Avis d'experts

# UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (4)

## » Score d'utilité

1 **Mesure directe** de l'utilité dans le cadre d'une étude à ad hoc sur un échantillon:

- (a) de citoyens représentatifs de la population générale
- (b) de sujets ayant une bonne connaissance de la maladie
- (c) de patients ayant la maladie

**Mesure indirecte** de l'utilité en interrogeant les malades à l'aide d'un questionnaire standardisé et validé;

2 **Mesure indirecte** de l'utilité en interrogeant les malades à l'aide d'un **questionnaire standardisé non validé dans l'indication**

3 Mesure directe de l'utilité provenant **d'études antérieures**

Mesure indirecte de l'utilité provenant **d'études antérieures**

4 Données d'utilité non référencées; **méthodes de révélation** des préférences non documentée

5 Score de qualité de vie obtenues à partir d'**une VAS**

6 Panel Delphi, Avis d'experts

# SYNTHÈSE GÉNÉRALISÉE DES DONNÉES PROBANTES

	Revue narrative	Revue systématique exhaustive	Revue systématique rapide ciblée	Reco de bonnes pratiques	Biblio des experts	Jugement d'experts	Travaux originaux
<b>Efficacité clinique</b>	-	<b>1</b>	-	-	-	-	-
<b>Histoire naturelle de la maladie</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	-	-
<b>Événements indésirables</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	-	-
<b>Cm de ressources liée au ttx</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	-	-
<b>Cm de ressources liée aux EI</b>	-	-	-	-	<b>1</b>	-	-
<b>Cm de ressources liée au monitoring</b>	-	-	-	<b>1</b>	-	<b>2</b>	-
<b>Estimations des coûts</b>	<b>2</b>	-	-	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Score d'utilité</b>	-	<b>1</b>	-	-	-	-	-





9

# CARACTERISER L'INCERTITUDE ASSOCIEE AUX RESULTATS

# ESTIMATION DU RDCR PAR MISE EN OEUVRE D'UNE SIMULATION PARAMÉTRIQUE DE MONTE CARLO

85

- La technique du Monte Carlo est opérationnalisée en quatre étapes :
  1. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique du **groupe test** et calcul du coût total et de l'efficacité totale
  2. Tirage aléatoire à partir des distributions de probabilité d'une valeur pour chaque paramètre caractéristique du **groupe contrôle** et calcul du coût total et de l'efficacité totale correspondantes
  3. Calcul par différence du ratio différentiel coût résultat correspondant
  4. Répétition de l'opération B fois pour obtenir une estimation de la distribution du RDCR dans le plan ACR

# SIMULATION NUMÉRIQUE SOUS EXCEL

	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK					
1	Transitions												Simulation						COST-EFFECTIVENESS RESULTS					
2	Mortalité en EHC RFHE3001		EHM1 à EHC1: paramètres log_normal			EHM2 à EHC2: paramètres log_normal			Mortalité EHM1:log-normal		Mortalité EH		Diff											
3	Mortalité 30jrs EHC1	Mortalité 30jrs EHC2	Rif	_Cons	In_sig	Lac	_Cons	In_sig	_Cons	In_sig	_Cons	In_sig	QALYs	Coût	QALYs	Coût	QALYs	Coût						
4	11,1%	7,7%	1,094415	1,795881	0,6234861	-1,094415	1,383009	0,5532788	5,361574	0,6471332	0,0267796	0,8002098	1,78	8 555,47	2,09	14 411,43	0,32	5 855,96						
5													1,15	5733,66	1,54	10881,08	0,40	5147,42						
6	0,1280	0,0700	1,0533	1,5040	0,4970	-0,7650	1,3931	0,6387	5,1936	0,7060	0,2114	0,8690	0,80	4 582,04	1,17	8 720,30	0,37	4 138,26						
7	0,1059	0,0880	0,8056	2,1921	0,7034	-0,9130	1,3916	0,6831	5,6938	0,6179	0,1009	0,8786	1,34	6 121,18	1,64	11 480,09	0,30	5 358,91						
8	0,0615	0,1041	1,1144	1,6608	0,6083	-0,8648	1,2261	0,4134	5,2763	0,7329	0,2585	0,7416	0,98	5 053,16	1,38	9 719,38	0,40	4 666,23						
9	0,1223	0,1271	1,1854	2,0390	0,7097	-1,4353	1,5667	0,4537	5,3122	0,6758	0,1169	0,7366	1,43	6 468,43	1,84	12 029,86	0,41	5 561,43						
10	0,1007	0,1043	1,4357	1,6502	0,6586	-1,8291	1,6710	0,4759	5,3708	0,6938	0,1403	0,8067	1,17	6 243,35	1,67	10 877,42	0,50	4 634,07						
11	0,1089	0,0568	1,3324	1,6186	0,5263	-0,8799	1,2014	0,4419	5,5173	0,7052	0,2392	0,8290	0,82	5 069,28	1,28	10 855,68	0,46	5 016,40						
12	0,1071	0,0780	1,3404	1,7286	0,6134	-1,2064	0,9785	0,4105	5,2776	0,6206	0,5826	0,6964	0,87	4 285,30	1,39	9 607,36	0,52	5 322,06						
13	0,1350	0,0457	1,3111	1,3325	0,5814	-1,2957	1,2077	0,3798	5,4767	0,6896	0,3099	0,7019	0,88	5 241,46	1,35	9 921,67	0,47	4 680,21						
14	0,1381	0,0924	1,0316	1,7712	0,5061	-0,9468	1,3022	0,7069	5,4540	0,5664	0,4761	0,7059	0,93	4 164,84	1,39	9 636,96	0,46	5 472,11						
15	0,1139	0,1026	0,6974	1,8559	0,6211	-0,8071	1,3857	0,5963	5,2287	0,7333	0,2211	0,7695	1,05	5 116,83	1,32	9 636,24	0,27	4 519,41						
16	0,0986	0,1126	1,3769	2,1183	0,9019	-1,2121	1,4612	0,5157	5,3790	0,5760	0,7619	0,5624	1,08	4 624,53	1,51	10 874,15	0,43	6 249,61						
17	0,1152	0,0449	1,1892	2,0174	0,7603	-0,9306	1,0186	0,5751	5,3554	0,5207	0,1017	0,7273	1,62	7 625,82	2,00	13 425,27	0,38	5 799,45						
18	0,1291	0,0722	0,9113	1,7532	0,5992	-1,2562	1,2994	0,6018	5,2707	0,6663	0,2023	0,8553	0,93	4 871,88	1,26	9 229,82	0,33	4 357,94						
19	0,1176	0,0822	1,3959	1,6978	0,5883	-1,1616	1,3490	0,5115	5,1674	0,5234	0,4074	0,5440	1,10	6 010,30	1,62	11 792,16	0,52	5 781,85						
20	0,1221	0,0663	0,6757	2,0494	0,6636	-0,9497	1,2475	0,4934	5,6956	0,7611	0,1357	0,7232	1,40	6 664,16	1,68	11 919,99	0,28	5 255,84						
21	0,1466	0,0561	1,0237	1,6434	0,6338	-1,2956	1,3744	0,4994	5,0559	0,6431	0,3585	0,7327	0,88	4 303,22	1,23	9 046,87	0,36	4 743,65						
22	0,1663	0,0746	1,2197	1,3843	0,6136	-1,1670	1,2367	0,4473	5,1827	0,5705	0,2181	0,7093	0,92	6 712,16	1,32	9 885,27	0,40	3 173,12						
23	0,1026	0,0588	1,4319	1,7121	0,6899	-1,3261	1,6066	0,6071	5,2756	0,6076	0,1802	0,7762	1,09	5 430,96	1,55	10 950,34	0,46	5 519,39						
24	0,0747	0,0514	1,5016	1,6438	0,6809	-1,2701	1,4463	0,5291	5,6395	0,5932	0,9896	0,3625	1,10	5 975,39	1,66	11 653,81	0,56	5 678,42						
25	0,1037	0,0584	1,8114	1,6267	0,6433	-0,8833	1,2048	0,5678	5,3128	0,5094	0,5655	0,6350	0,96	4 841,09	1,67	11 475,06	0,72	6 633,97						
26	0,1455	0,0472	0,8843	1,6533	0,4917	-1,5075	1,3708	0,5617	5,3402	0,6273	0,1505	0,8140	1,09	6 334,30	1,45	10 112,81	0,36	3 778,50						
27	0,1328	0,0760	1,2867	1,4979	0,5129	-1,0334	1,3742	0,5584	5,6625	0,6397	1,0931	0,3649	0,95	5 131,86	1,50	10 279,18	0,56	5 147,33						
28	0,0729	0,1071	1,0405	1,9263	0,5616	-1,6139	1,4218	0,5020	5,2859	0,7181	0,0792	0,7234	1,48	8 310,47	1,84	12 837,17	0,36	4 526,70						
29	0,0980	0,0489	1,1849	1,8965	0,6813	-1,0180	1,1237	0,5206	5,4262	0,6560	0,1120	0,7399	1,55	7 326,38	1,96	12 735,29	0,41	5 408,91						
30	0,1083	0,1061	0,9804	1,6903	0,5893	-1,3461	1,3241	0,5202	5,1853	0,6102	0,1581	0,7850	1,14	6 005,43	1,53	10 332,31	0,38	4 326,87						
31	0,1051	0,1233	1,1835	1,7740	0,6377	-1,2387	1,5474	0,4262	5,4529	0,5924	0,2888	0,5593	1,27	6 541,07	1,73	11 664,77	0,46	5 123,70						
32	0,1447	0,0657	0,7385	1,8315	0,6172	-1,2403	1,1805	0,4206	5,1980	0,7104	0,4639	0,6528	1,02	5 110,45	1,32	8 725,71	0,30	3 615,27						
33	0,1281	0,0925	0,6539	1,8651	0,7101	-1,2107	1,0767	0,5028	5,2130	0,7161	0,2055	0,6673	1,30	5 502,40	1,57	10 855,37	0,27	5 352,97						
34	0,1516	0,0678	0,7825	1,8333	0,5909	-0,8534	1,4481	0,5932	5,0495	0,6994	0,9329	0,3869	1,05	4 809,33	1,37	9 647,75	0,32	4 838,42						
35	0,1190	0,0788	0,4373	1,8890	0,4248	-1,5323	1,5377	0,5086	5,5271	0,7304	0,2397	0,8071	0,97	5 405,22	1,18	8 599,06	0,21	3 193,85						



Microsoft Visual Basic pour Applications - Plate Forme ACE v10\_AK.xlsm

Fichier Édition Affichage Insertion Format Débogage Exécution Outils Compléments Fenêtre ?

Li 1, Col 1

Projet - VBAProject

VBAProject (Plate Forme ACE v10\_AK.xlsm)

- Microsoft Excel Objets
  - Feuil1 (REES FRANCE)
  - Feuil10 (Rifaximine)
  - Feuil11 (Brouillon)
  - Feuil12 (Tornado)
  - Feuil13 (PSA\_reference)
  - Feuil14 (Plan CE & CEAC)
  - Feuil15 (Diapo)
  - Feuil16 (Sceranii)
  - Feuil2 (Structure du Modèle)
  - Feuil3 (Analyse)
  - Feuil4 (Parameters)
  - Feuil5 (Fonction de risque)
  - Feuil6 (Survie courbe et graph)
  - Feuil7 (Table de mortalité)
  - Feuil8 (Probabilité de transitions)
  - Feuil9 (Lactulose)
  - ThisWorkbook
- Modules
  - Module1
  - Module2
  - Module3
  - Module4
  - Module5
  - Module6

Propriétés - Module2

Module2 Module

Alphabétique Par catégorie

(Name) Module2

Plate Forme ACE v10\_AK.xlsm - Module1 (Code)

(Général) simulation\_psa

```

Sub simulation_psa ()
'
' simulation_psa Macro
'
'
Sheets("Analyse").Select
Range("B65").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "1"
Application.DisplayStatusBar = True
Sheets("PSA_reference").Select
Dim index
Dim Trials
index = 0
Trials = 1000
Do

Range("B4:AK4").Select
Selection.Copy
Range("B6:AK6").Select
ActiveCell.Offset(index, 0).Range("A1").Select
Selection.PasteSpecial Paste:=xlPasteValues, Operation:=xlNone, SkipBlanks _
:=False, Transpose:=False
index = index + 1
Application.StatusBar = "Simulation " & index & " of 1000 trials"

Loop While index < Trials

Application.DisplayStatusBar = False
Sheets("Analyse").Select
Range("B65").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "0"
Sheets("PSA_reference").Select
Range("A1").Select
End Sub

```

Plate Forme ACE v10\_AK.xlsm - Module2 (Code)

(Général) courbe\_CEAC

```

Sub courbe_CEAC ()
'
' courbe_CEAC Macro
'
'
Application.DisplayStatusBar = True
Sheets("PSA_reference").Select
Dim index
Dim Trials
index = 0
Trials = 70
Do

Range("AX6").Select
ActiveCell.Offset(index, 0).Range("A1").Select
Selection.Copy
Range("AO1").Select
ActiveSheet.Paste
Range("AS4:AV4").Select
Application.CutCopyMode = False
Selection.Copy
Range("AY6").Select
ActiveCell.Offset(index, 0).Range("A1").Select
Selection.PasteSpecial Paste:=xlValues, Operation:=xlNone, SkipBlanks:= _
False, Transpose:=False
index = index + 1
Application.StatusBar = "Calculation " & index & " of " & Trials

Loop While index < Trials

Application.DisplayStatusBar = False
Sheets("PSA_reference").Select
Range("AX1").Select
End Sub

```

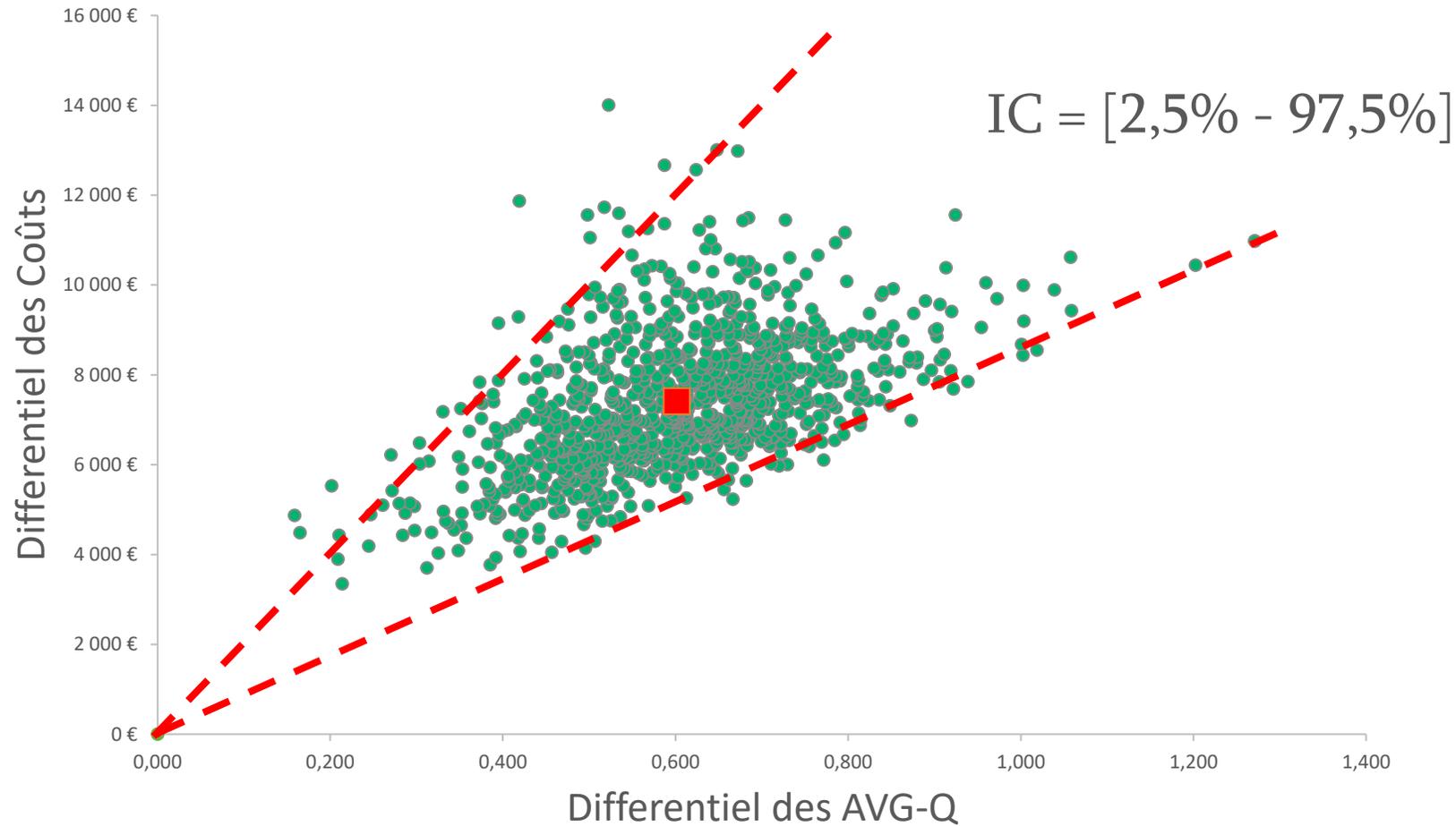
# CONSTRUCTION D'UNE PAILLASSE VIRTUELLE

- 1000 expérimentations - Stockage des résultats dans une base de données numérique  
Calcul des Moyennes et des différences de moyennes

N° tirage	Treatment A		Innovation		Diff		RDCR
	QALYs	Coût	QALYs	Coût	$\Delta$ QALYs	$\Delta$ Coût	
1	1,27	6 925,44	1,94	13 929,52	0,67	7 004,07	10 445 €
2	2,49	11 161,39	3,15	20 884,48	0,66	9 723,09	14 833 €
3	2,89	9 992,23	3,41	23 998,71	0,52	14 006,48	26 812 €
4	0,81	4 730,33	1,56	11 180,91	0,75	6 450,58	8 608 €
5	1,65	6 773,71	2,24	15 138,95	0,59	8 365,24	14 134 €
6	2,16	8 605,70	2,82	18 339,09	0,66	9 733,39	14 704 €
7	1,26	6 502,00	1,85	13 954,19	0,59	7 452,19	12 643 €
8	1,14	4 441,84	1,72	11 717,84	0,58	7 276,00	12 577 €
9	1,29	5 931,33	2,05	15 173,46	0,76	9 242,13	12 134 €
...	...	...	...	...	...	...	...

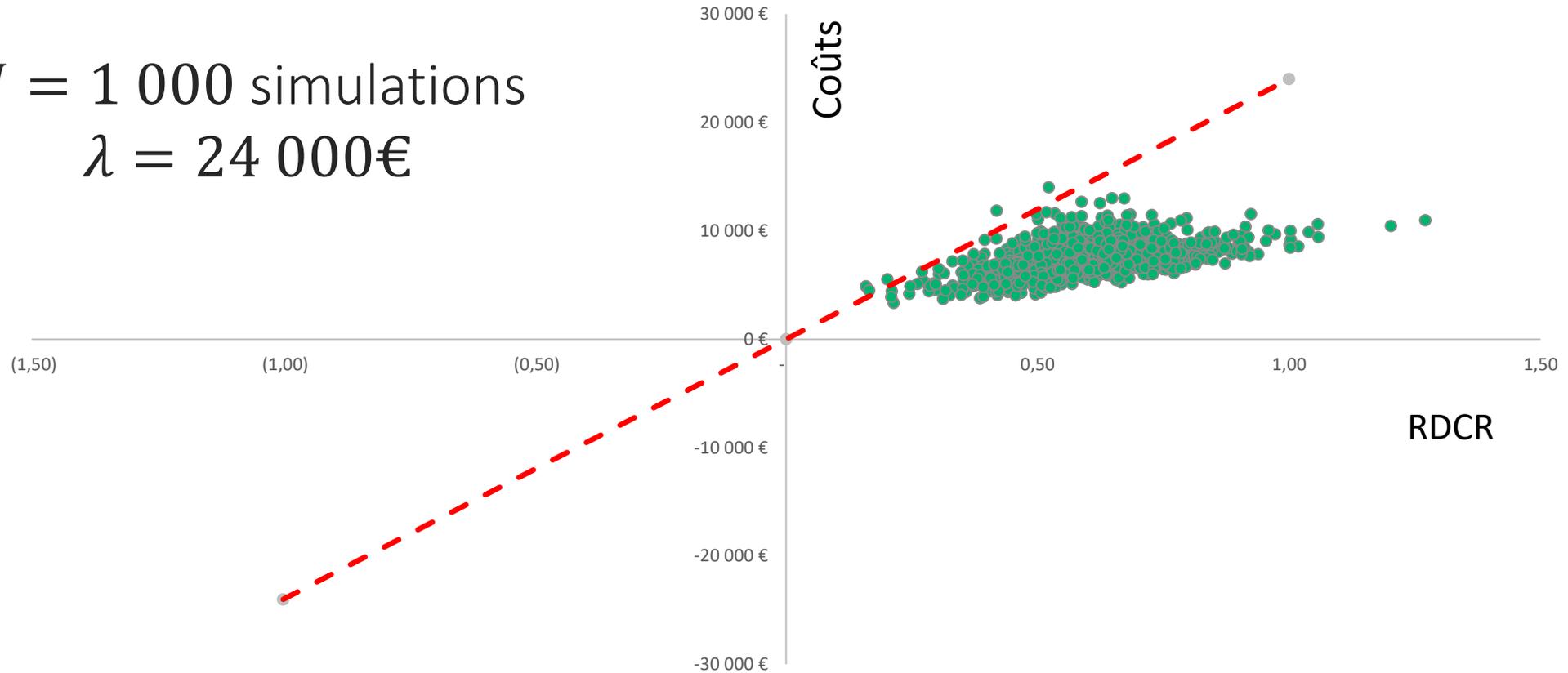
Moyenne RDCR = **12 718 €**

# INTERVALLE DE CONFIANCE DU RDCR : MÉTHODE DES PERCENTILES

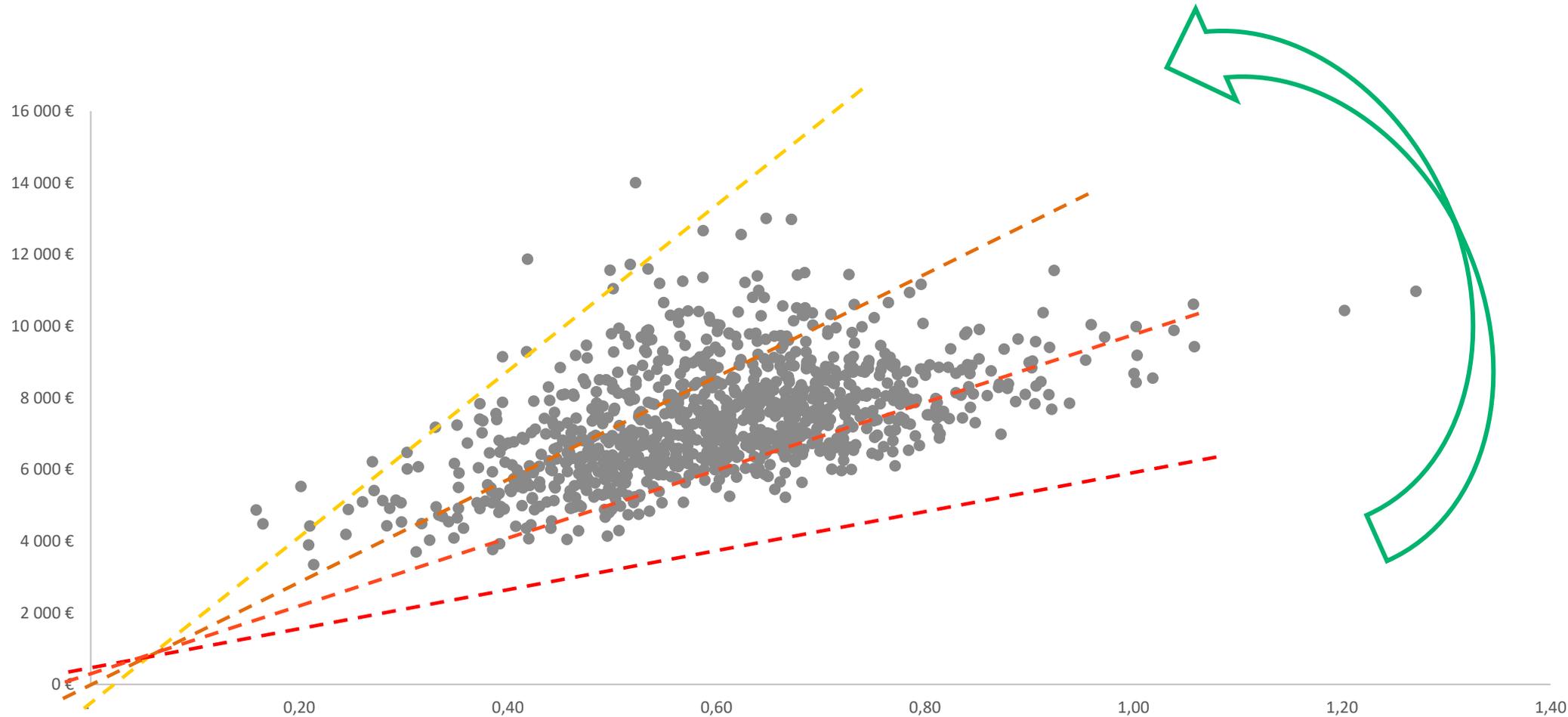


# NUAGE DE POINTS SUR LE PLAN COÛT-EFFICACITÉ

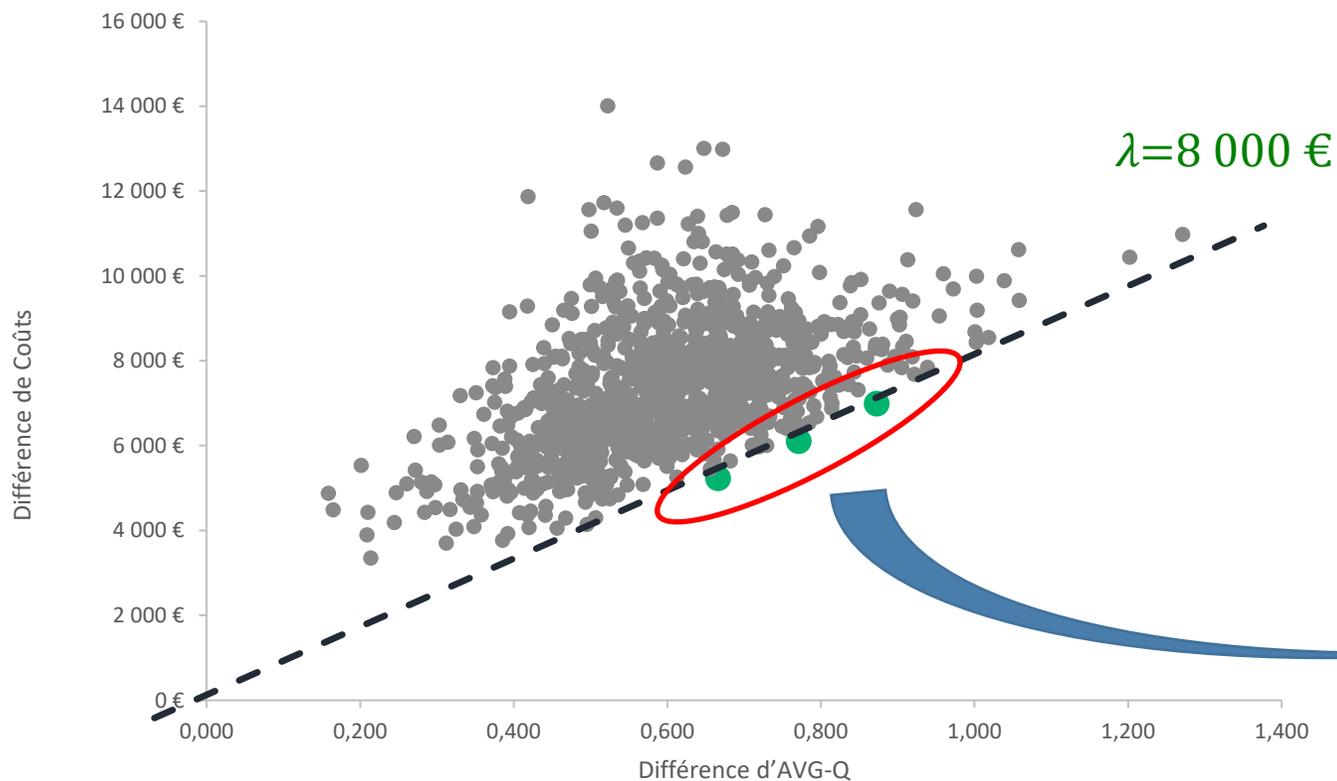
$N = 1\,000$  simulations  
 $\lambda = 24\,000\text{€}$



# PROPORTION DE TIRAGES COÛT/EFFICACE POUR DIFFÉRENTES VALEURS DE $\lambda$



# EFFICIENCE DE L'INNOVATION EN FONCTION LA VALEUR DE L'EFFORT FINANCIER SOCIALEMENT ACCEPTABLE



Seuil	Treatment A	Innovation
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
8 000 €	99,70%	0,30%
9 000 €		
10 000 €		
11 000 €		
12 000 €		
...		
80 000 €		

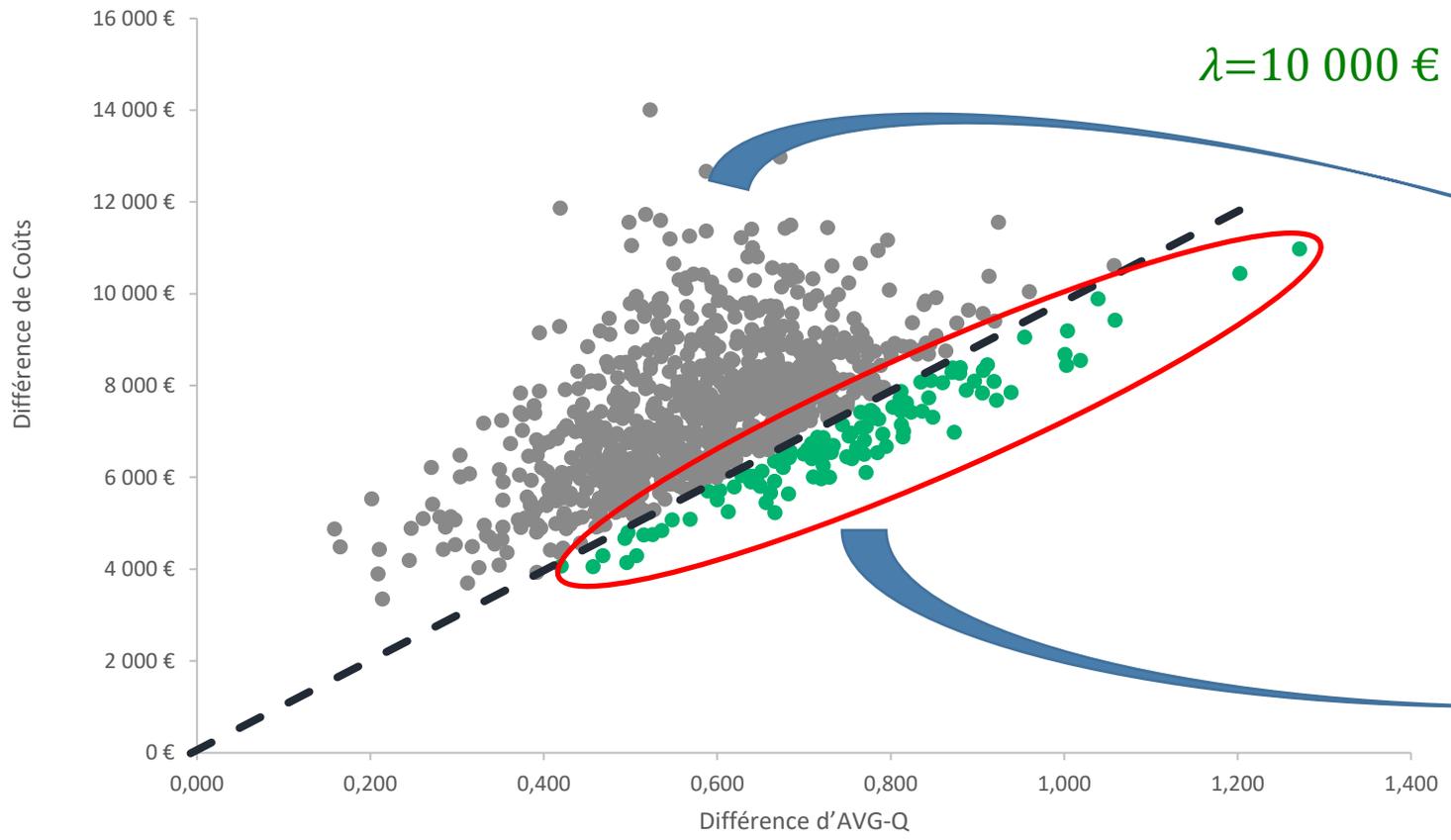
# COÛT-EFFICACE?

$$\lambda = 8\,000 \text{ €}$$

Simulations	RDCR	L'Innovation est Coût-efficace
1	10 445€	0
2	14 833€	0
3	12 532€	0
...		
474	7 913€	1
...		
999	12 071 €	0
1000	14 491 €	0
<b>Somme</b>		<b>3</b>

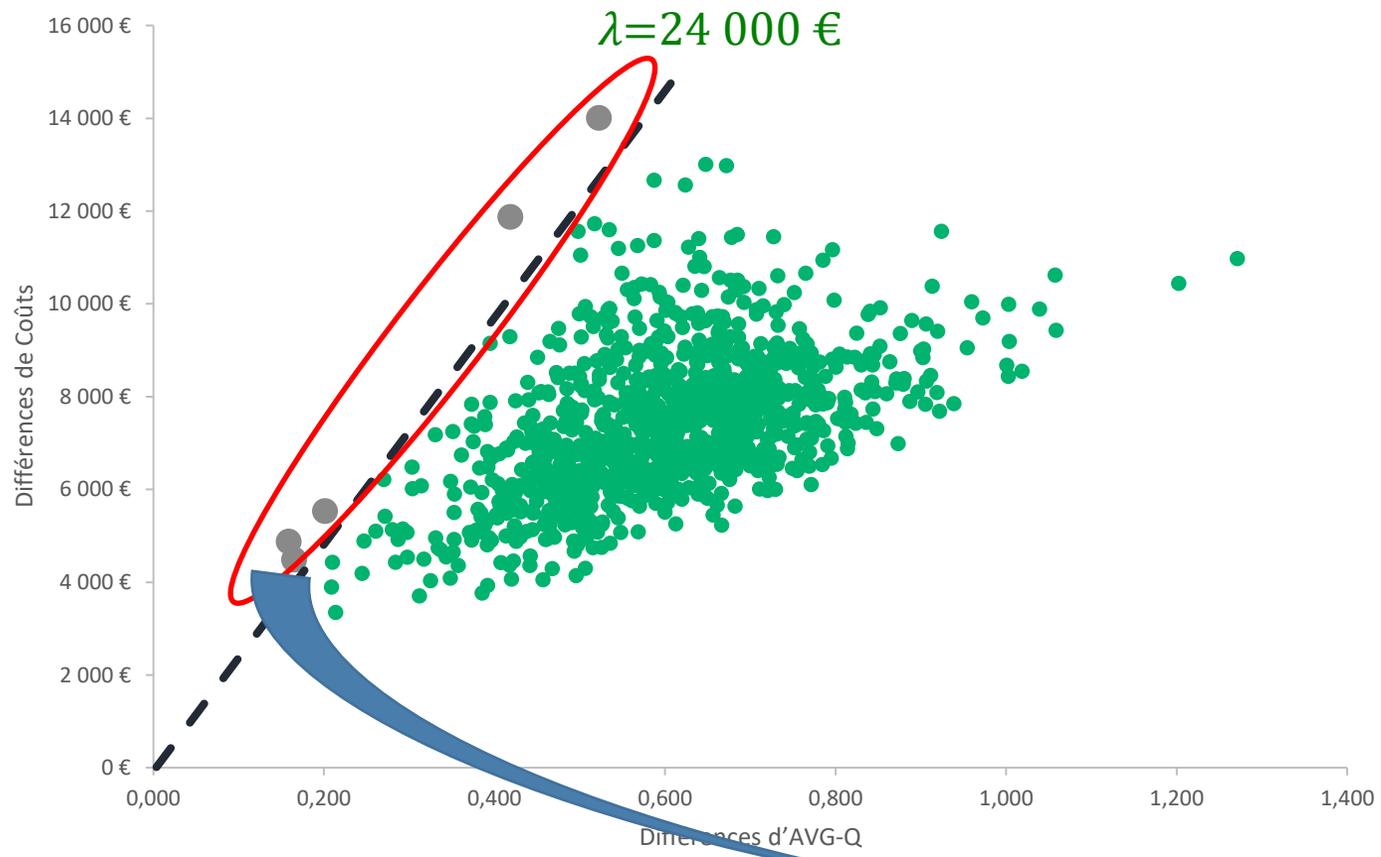
*Si (Seuil  $\lambda > RDCR$ )  $\Rightarrow$  Oui (1)*

# EFFICIENCE DE L'INNOVATION (2)



Seuil	Treatment A Innovation	
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
8 000 €	99,70%	0,30%
9 000 €	95,00%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €		
12 000 €		
...		
80 000 €		

# EFFICIENCE DE L'INNOVATION (3)

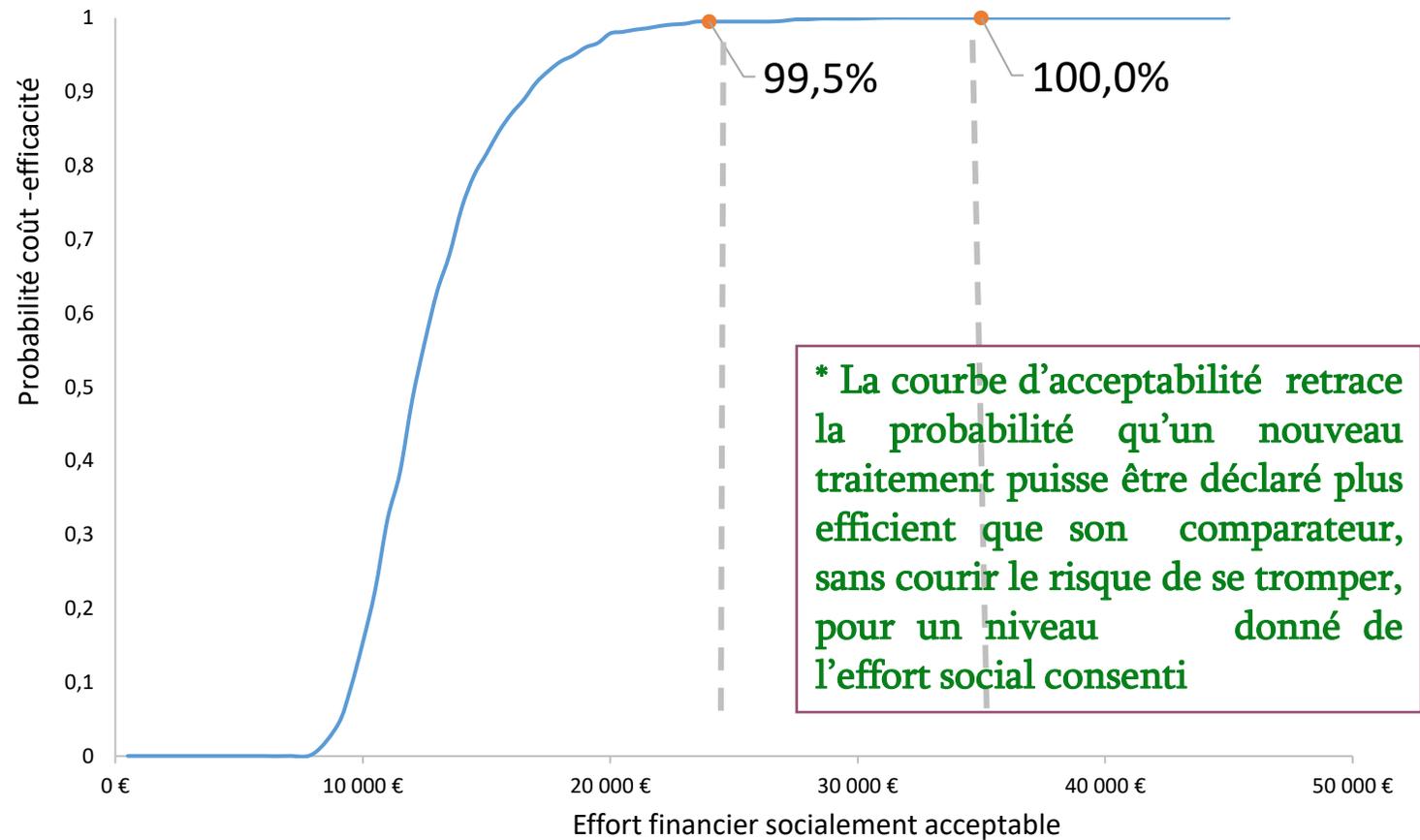


Seuil	Treatment A	Innovation
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
9 000 €	95,70%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €	67,90%	32,10%
12 000 €	51,70%	48,30%
...		
24 000€	0,50%	99,50%

80 000 €

# LA COURBE D'ACCEPTABILITÉ : Quelle Est La Probabilité De Ne Pas Se Tromper Dans Ses Choix?

Seuil	Treatment A	Innovation
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
8 000 €	99,70%	0,30%
9 000 €	95,70%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €	67,90%	32,10%
12 000 €	51,70%	48,30%
...		
80 000 €	0,00%	100,00%



# NOUVELLE MÉTRIQUE: BÉNÉFICE DE SANTE NET (BSN)

97

1. Réalisation de N (10 000) expérimentations
2. Choix d'une plage de niveaux d'effort socialement acceptable ( $\lambda_i$ )
3. Calculs du BSN =  $\lambda_i * QALY's - Coût$
4. Identification de la stratégie qui maximise le BSN à chaque simulation
5. Proportion de chaque traitement qui dégage un bénéfice de santé positif au décours de toutes les simulations pour un valeur donnée de  $\lambda_i$
6. Frontière des choix thérapeutiques qui maximise le bénéfice de santé net par rapport aux concurrents pour différents niveaux de l'effort social acceptable

# ESTIMATION DU BSN À PARTIR DES DENSITÉS DE PROBABILITÉ, MONTE CARLO

N° tirage	L		R		RDCR
	QALYs	Coût	QALYs	Coût	
1	1,27	6 925,44	1,94	13 929,52	10 445 €
2	2,49	11 161,39	3,15	20 884,48	14 833 €
3	2,89	9 992,23	3,41	23 998,71	26 812 €
4	0,81	4 730,33	1,56	11 180,91	8 608 €
5	1,65	6 773,71	2,24	15 138,95	14 134 €
6	2,16	8 605,70	2,82	18 339,09	14 704 €
7	1,26	6 502,00	1,85	13 954,19	12 643 €
8	1,14	4 441,84	1,72	11 717,84	12 577 €
9	1,29	5 931,33	2,05	15 173,46	12 134 €
...	...	...	...	...	...
Moyenne	1,37	6 450,08	1,97	13 858,99	12 718 €

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

$$\lambda = 24\ 000 \text{ €}$$

BMN		Traitement optimal
L	R	
23 646 €	32 736 €	R
48 600 €	54 609 €	R
59 256 €	57 787 €	L
14 710 €	26 244 €	R
32 815 €	38 653 €	R
43 130 €	49 284 €	R
23 691 €	30 385 €	R
22 849 €	29 458 €	R
24 967 €	34 006 €	R

Traitement optimale =

$$\begin{cases} \text{si } BMN_{Lactulose} > BMN_R & R \\ \text{sinon} & L \end{cases}$$

# SIMULATION NUMÉRIQUE

EFSA ( $\lambda_i$ )	Proportion de La (%)	cas gagnants Ri (%)	BMN La	BMN Ri	prob Max BMN
1000	100,00%	0,00%	-5082,55	-11889,5	100,00%
2000	100,00%	0,00%	-3710,64	-9916,236	100,00%
3000	100,00%	0,00%	-2338,73	-7942,967	100,00%
4000	100,00%	0,00%	-966,812	-5969,698	100,00%
5000	100,00%	0,00%	405,1024	-3996,429	100,00%
6000	100,00%	0,00%	1777,016	-2023,16	100,00%
7000	100,00%	0,00%	3148,93	-49,89143	100,00%
8000	99,70%	0,30%	4520,844	1923,377	99,70%
9000	95,70%	4,30%	5892,758	3896,646	95,70%
9500	90,90%	9,10%	6578,715	4883,281	90,90%
...	...	...	...	...	...
11500	61,60%	38,40%	9322,543	8829,818	<b>61,60%</b>
12000	51,70%	48,30%	10008,5	9816,453	<b>51,70%</b>
12500	44,00%	56,00%	10694,46	10803,09	<b>56,00%</b>
13000	37,10%	62,90%	11380,41	11789,72	62,90%
...	...	...	...	...	...

*BMN d'un Traitement =  $\lambda_i * AVG-Q$  moyen – Coût moyen*

*Proportion de cas gagnants pour  $\lambda_i = X$*   

$$\frac{\text{Nombre des cas (Traitement est optimal)}}{\text{Nombre total de simulations (1000)}}$$

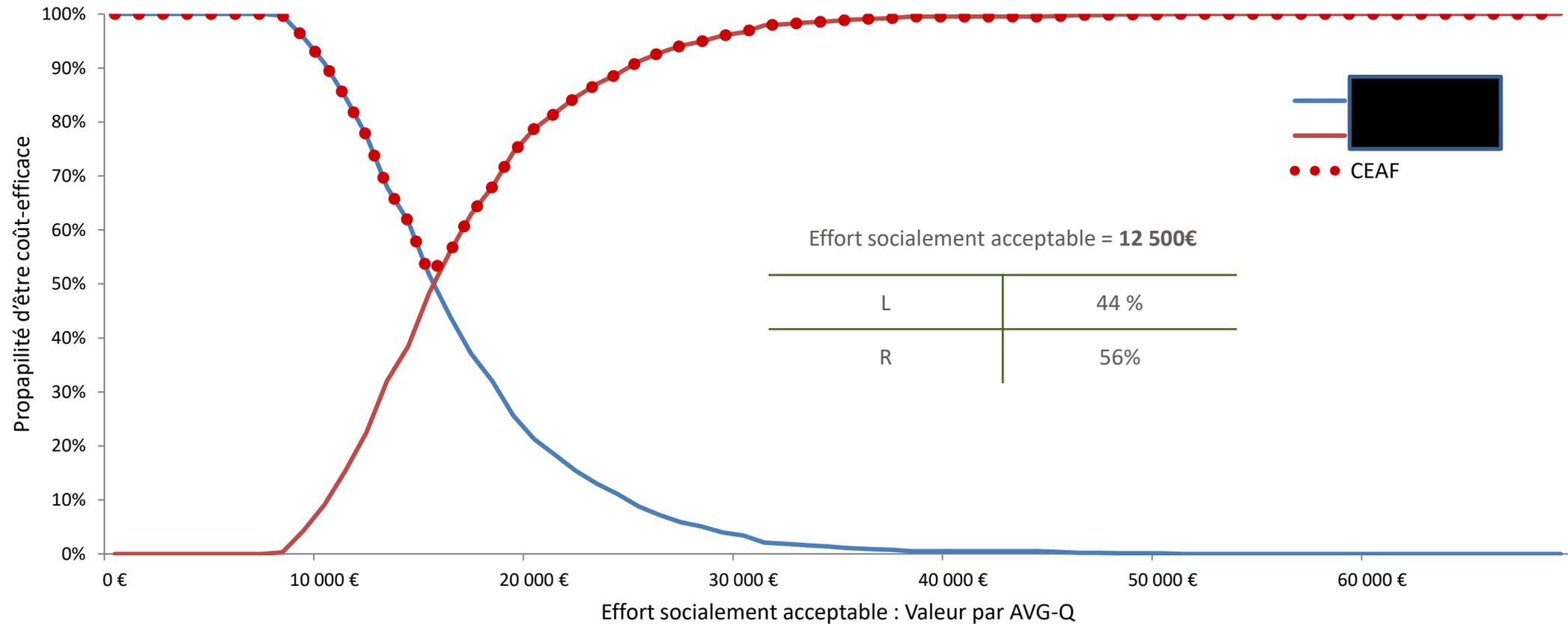
**Frontière Multi Options des Choix Appropriés**  

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{si le BMN } Lc > \text{ au BMN } Ri \\ \Rightarrow \text{inscrire la} \\ \text{proba que se soit le } La \text{ qui Max BMN} \\ \text{sinon inscrire la proba de } Ri. \end{array} \right.$$

# CONSTRUCTION DE LA FRONTIÈRE DES CHOIX MULTIOPTION APPROPRIÉS

1. Des tirages successifs sont effectués à partir des distributions de probabilité des différents paramètres du modèle;
2. L'intervention optimale pour un niveau d'effort financier socialement acceptable donné est celle qui maximise le bénéfice monétaire net (BMN)
3. Cette opération est répétée pour toutes les valeurs de l'effort socialement acceptable comprises entre 0€ et 200 000 € par année de vie gagnée → 1 Courbe d'acceptabilité
4. Les traitements sont mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, les courbes qui représentent leur probabilité respective de dégager un bénéfice monétaire net, se superposent verticalement les unes par rapport aux autres et leur sommation verticale est égale à l'unité.
5. Lorsque le choix du traitement qui contribue le plus à améliorer l'état de santé de la population, se porte sur une autre stratégie, «les points de retournement » permettent de classer les RDCR des différents traitements les uns par rapport aux autres,
6. La borne inférieure de la fourchette de valeur pour laquelle un traitement est considéré comme optimal correspond au RDCR de ce traitement, et la borne supérieure indique du RDCR du traitement qui lui est immédiatement supérieur en termes d'efficience.
7. Cette probabilité de défendre l'intérêt de santé publique sans risquer de se tromper est représentée par la proportion des résultats des simulations qui maximise la valeur marchande du bénéfice collectif pour différents niveaux de l'effort socialement acceptable. Son complément correspond à la probabilité de faire un mauvais choix.

# FRONTIÈRE D'ACCEPTABILITÉ



# EFFICIENCE !!! EFFICIENCE !!!

- La recherche de l'efficacité médico-économique ne consiste pas à **retenir un acte ou un produit qui ferait faire des « économies » au système**. Une telle situation ne se rencontrera d'ailleurs que de manière exceptionnelle.
- L'approche de l'efficacité consiste en général à **comparer pour différentes modalités alternatives les suppléments d'utilité et les surcoûts** résultants et à **retenir la modalité qui présente le meilleur bilan médico-économique**.



# COMMENT ACCELERER LA FIXATION DU PRIX?

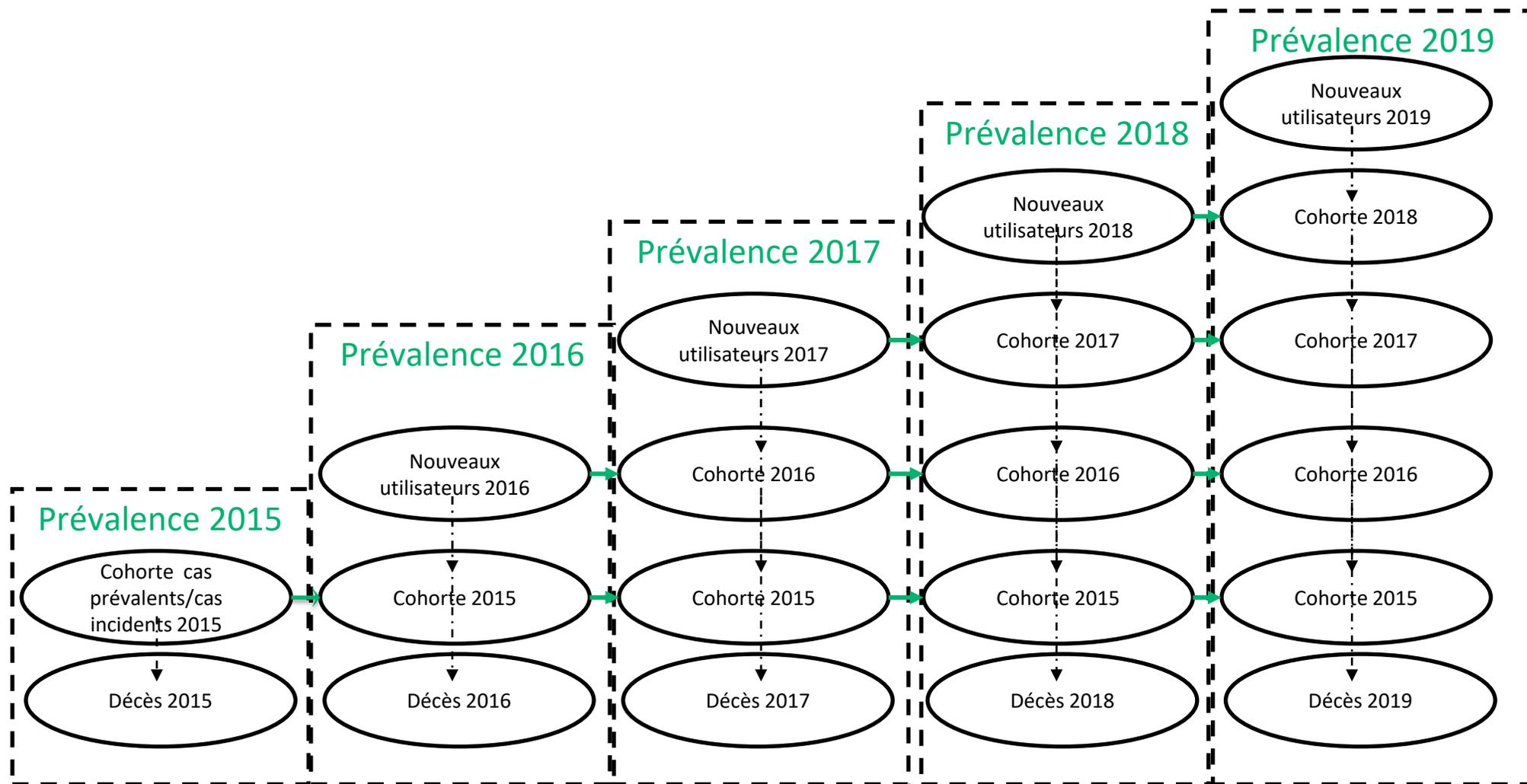
## LES MODÉLES D'IMPACT BUDÉTAIRE

10

# L'ÉVALUATION MÉDICO-ECO AU CŒUR DE LA NÉGOCIATION AVEC LE CEPS

- Fin du référencement automatique aux prix européens
- Transmission des études médico-économiques initiées par les industriels à la CEESP pour validation
- Transmission des mêmes documents en parallèle au CEPS
- Transmission de :
  - l'avis de la CT au CEPS avec le niveau d'ASMR
  - L'avis de la CEESP au CEPS
- Arbitrage CEPS avis médico technique, médico économique → contrat de prix conditionnel

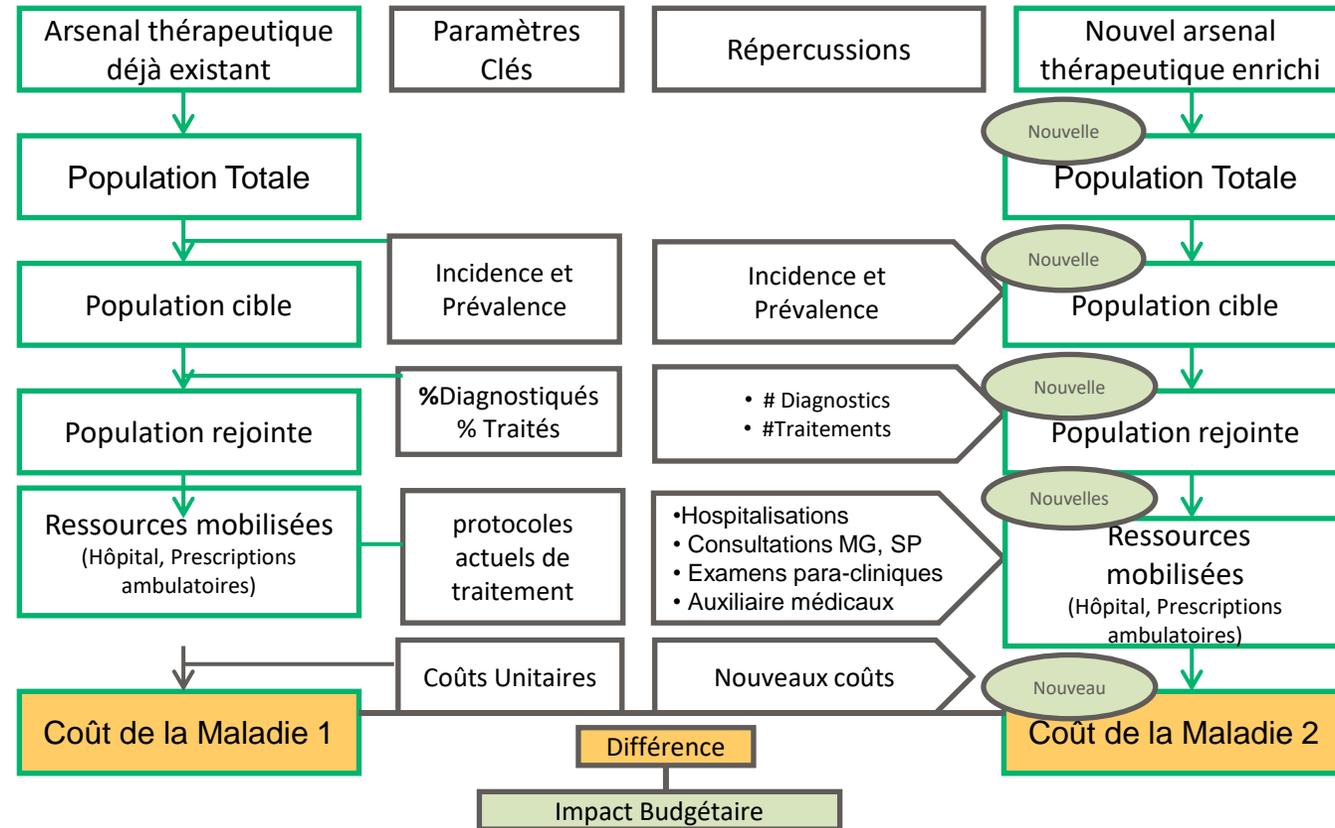
# A LA BASE: UN RAISONNEMENT MULTICOHORTE



# LA SPÉCIFICITÉ DES BIM

	<b>AIB</b>	<b>Analyse coût efficacité</b>
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	Impact annuel et cumulé	Coût Direct
Actualisation	<b>NON</b>	<b>4%</b>

# ANTICIPER LES CONSÉQUENCES FINANCIÈRES DE LA FIXATION DU PRIX



# Les CHOIX STRUCTURANTS DU MODÈLE

108

- ❖ **Objectif:** comparer les dépenses prévisionnelles mises à la charge de l'assurance maladie avant et après l'introduction de R sur le marché des médicaments remboursables
- ❖ **Durée :** 5 ans
- ❖ **Principe:** Association de la prévalence à l'incidence de la population de patients âgée de plus de 18 ans, ayant présenté au moins deux épisodes antérieures d'EHC
- ❖ **Comparateurs:** L(situation sans R) vs R + L
- ❖ **Perspective des coûts:** assurance maladie (pas de reste à charge, pathologie classée en ALD)
- ❖ **Données:** Source: PMSI, essais 3001 et 3002, étude de Toulouse

# IMPACT BUDGETAIRE SOUS TABLEUR EXCEL

Prévalence	2016	2017	2018	2019	2020	
Population (Insee)	64 815 630	65 110 749	65 399 893	65 683 421	65 961 631	<a href="http://www.insee.fr/f">http://www.insee.fr/f</a>
Proportion estimée des plus de 18 ans	0,771	0,771	0,771	0,772	0,773	
Plus de 18 ans	49 945 684	50 195 312	50 453 829	50 714 081	51 001 046	
Taux de prévalence cirrhose Fr (INSERM)	1,40%					Inserm 773, (2012)
Population de cirrhotiques	700 000	703 499	707 122	710 769	714 791	
Taux prévalence cirrhose sévère (EH)+B29	30%	1		Taux de 30%		
Population prévalente de cirrhotiques sévères (30%)	210 000	211 050	212 137	213 231	214 437	
Population prévalente cirrhotiques stabilisés (70%)	490 000	492 449	494 985	497 538	500 354	
Taux de prévalence EHC cirrhotiques (REU)	10%-14%					REU, 2014
Taux de prévalence EHC, hypothèse de base	12%	1		Taux de 12%		
[1] Population prévalente EHC en France	25 200	25 326	25 456	25 588	25 732	
Récurrence EHC à un an	47%-57%					Sharma et al, 2015
Proportion d'EH chronique récidivante peut être estimée à 10% des EH	10%					Avis Experts HAS
Population prévalente EHC en France, minimum 2 épisodes EH	2 520	2 533	2 546	2 559	2 573	
Incidence	2016	2017	2018	2019	2020	
Incidence de la cirrhose pour 100 000 (HAS)	15-20					HAS, 2008
Hypothèse de base	17,5	1		Taux de 17,5 pour 100 000		
Cas incidents patients cirrhotiques $17,5 / 100.000 * 49.945.684$	8 740	8 784	8 829	8 875	8 925	

# POPULATION INCIDENTE D'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

110

Incidence	2016	2017	2018	2019	2020
Population ( 18 ans et plus)	49 945 684	50 195 312	50 453 829	50 714 081	51 001 046
Incidence de la cirrhose pour 100 000 (HAS 2006) ( <i>Hypothèse de base</i> )	15-20 (17,5)				
Cas incidents patients cirrhotiques 175/M (HAS 2006)	8 740	8 784	8 829	8 875	8 925
Cas incidents cirrhotiques <b>stabilisés</b> (70% EASL)	6 118	6 149	6 181	6 212	6 248
Cas incidents cirrhotiques <b>sévères</b> (30% EASL)	2 622	2 635	2 649	2 662	2 678
[0] EHC chez les nouveaux cirrhotiques sévères (12%)	315	316	318	319	321
<b>[1] Patients incidents cirrhotiques sévères ayant eu au minimum 2 épisodes d'EHC (10% [0])</b>	31*	32	32	32	32
[2] Population prévalente et incidente de pts cirrhotiques sévères sans EHC développant un épisode EHC l'année suivante	5613†	5 641	5 034	4 500	4 031
<b>[3] Population cirrroses sévères ayant développé au minimum 2 épisodes EHC (10%[2])</b>	561	564	503	450	403
[4] Cirrroses stabilisées de l'année sans EHC développant un épisode EHC l'année suivante	5 659‡	5 450	5 252	5 064	4 886
<b>[5] Patients stabilisés ayant développé au minimum 2 épisodes EHC (10%[4])</b>	566	545	525	506	489
<b>Incidence EHC en année N ([1]N+[3]N-1+[5]N-1)</b>	31**	1 159	1 141	1 061	989

\* 49 945 684\*175/ 1 000 000=8740; 30% des nouveaux cirrhotiques sont sévères: 8740\*0,30= 2 622;12% ont une EHC :2622\*0,12 =315; 10% min 2 EHC: 0,1\*315=31

†Pts prévalents cirrhotiques sévères 88%\*210 000+ pt incidente cirrhotiques sévères 88%\*2622 =187107; tx mortalité 40% >Survivants=112264; tx incidence EHC 5% = 5613

‡ 95% des cas prévalents de stabilisés survivent 490 000\*0,95=465 500 ; 6118 cas incidents sont stabilisés ; la population totale des stabilisés= 471 618; 10% d'entre eux deviennent sévères l'année suivante 471000\*0,10 = 47 162 et 12% d'entre eux présentent une EHC 47 162\*0,12= 5 659.

\*\* en 2016 on ne compte pas [3] et [5] dans la population incidente, ils ne peuvent être pris en compte qu'à partir de 2017 :561+566+32=1159

# ANALYSE PRINCIPALE : POPULATION CIBLE

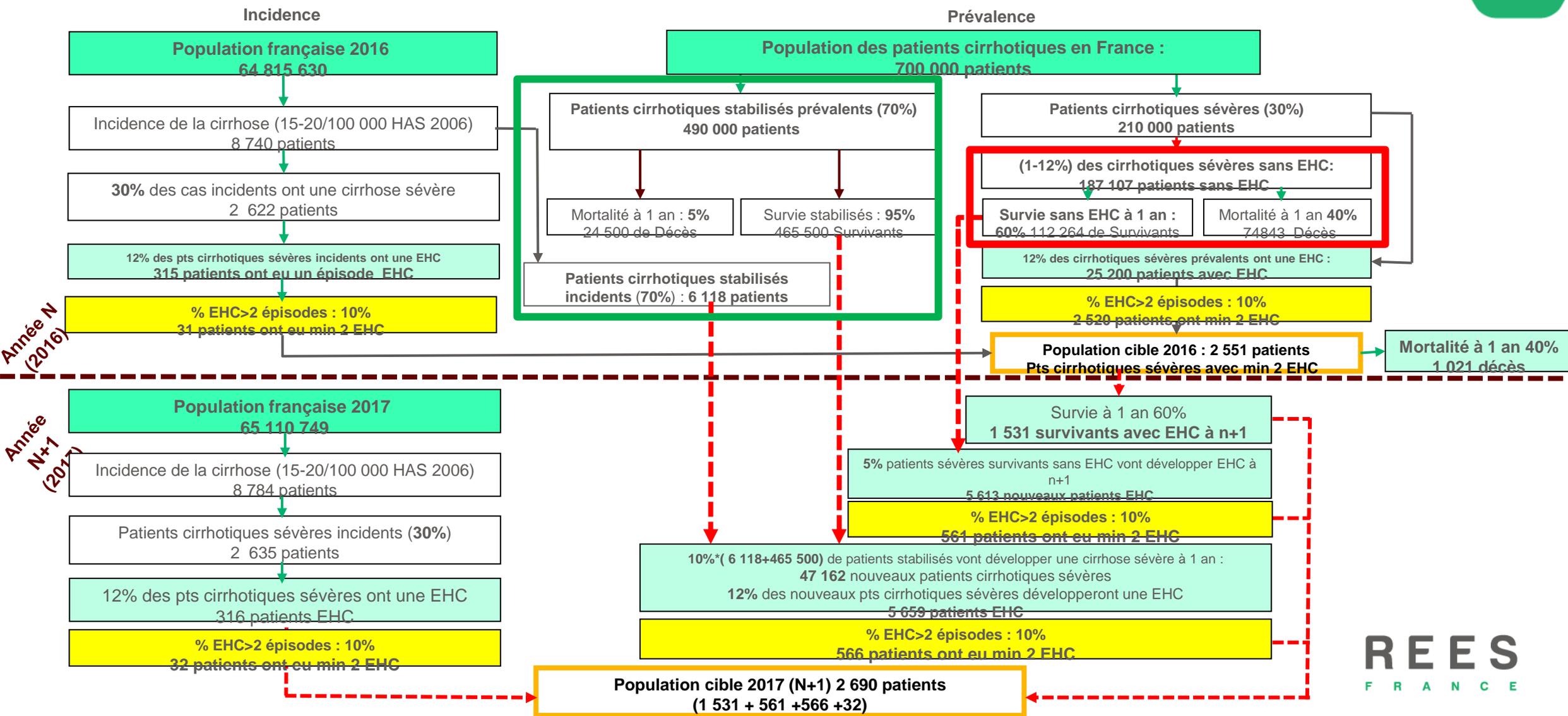
## ANNUELLE EHC > À 2 ÉPISODES = 10%

	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Incidence EHC [1]</b>	31	1 159	1 141	1 061	989
<b>Prévalence EHC héritage historique [2]</b>	2 520	1 531	1 614	1 653	1 628
<b>Population cible EHC [1]+[2]</b>	2 551	2 690	2 755	2 713	2 617
Décès en fin d'année (40%) **	1 021	1 076	1 102	1 085	1 047
<b>Survivants en fin d'année **</b>	1 531	1 614	1 653	1 628	1 570

\* La population cible d'une année correspond au nombre de survivants avec EHC hérités de la période précédente plus le nombre de survivants avec EHC des cas incidents de l'année en cours. Par exemple en 2017, 1531+ 1159= 2690

\*\* les survivants de l'année en cours = les survivants de l'année antérieure avec EHC + les survivants des cas incidents de l'année avec EHC soit au total 2690\*(1-0,40)= 1614; les décès =2690\*0,40=1076 en 2017.

# POPULATION CIBLE ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE: Illustration du Raisonnement



# EXPLICATION DE TEXTE

- ❖ Pourquoi passe-t-on d'une population cible de 2551 patients la première année à 2690 patients la seconde année?
- ❖ lire le tableau précédent en partant de la droite. Tout simplement parce en passant de 2016 à 2017,

Aux *cas prévalents* de la première année (**1531**) s'ajoutent les *cas incidents* de l'année suivante à savoir:

- ❖ Les patients décompensés sans EHC en première année qui développeront un épisode d'EHC l'année suivante (**encadré rouge**) → **561 patients**
- ❖ Les patients compensés (stabilisés) sans EHC en première année qui développeront un épisode d'EHC l'année suivante (**encadré vert**) → **566 patients**
- ❖ Les nouveaux Patients incidents décompensés (sévéres ) avec EHC de l'année 2017 → **32 patients**

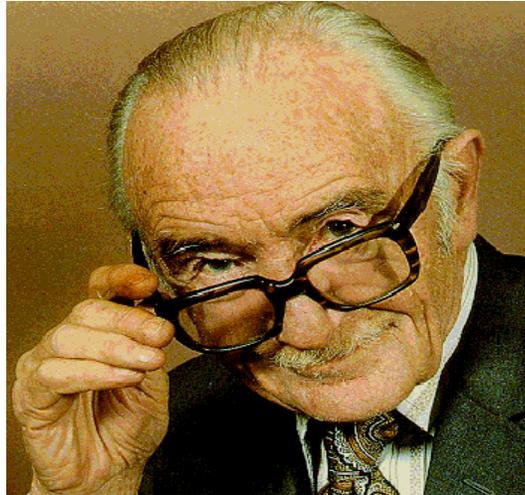
- **Au total 561+566+32= 1159 patients incidents en 2017**

→ Soient 2690 patients en 2017. CQFD

# 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, 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., Sibilia 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 récidives. *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.

# CONCLUSION (1)



**Exiger des moyens sur la base de données épidémiologiques ou de faits scientifiquement démontrés est indispensable mais ne suffit plus. Les conséquences médico-économiques de la décision sont désormais à prendre impérativement en compte**

# CONCLUSION (2)

- Il est essentiel que l'analyse de survie soit menée de façon systématique dans l'évaluation des technologies de la santé.
- l'analyse de survie suppose que des modèles alternatifs d'ajustement aux données observées soient testés et que la plausibilité clinique de la partie extrapolée de la courbe soit vérifiée.
- Actuellement, l'analyse de survie n'est pas menée de manière systématique dans l'ETS, ce qui signifie que les méthodes inappropriées sont encore utilisées.
- Utilisation des méthodes que nous avons proposé permettra aux décideurs d'être plus confiant dans les analyses économiques qui leur sont présentées.

# CONTACT

**Robert LAUNOIS**

- » **Adresse:** REES France  
28, rue d'Assas  
75006 Paris, France
- » **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- » **Email:** [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr)
- » **Web:** [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)

Réseau d'Evaluation en  
Economie de la Santé







**BACK UP**

**8**

# VALORISATION DES CONSOMMATIONS MÉDICALES

	Dénombrement	Valorisation	Source
<b>Coûts directs</b>	Soins ambulatoires : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Médecins</li> <li>▪ Auxiliaires médicaux</li> <li>▪ Actes Biologiques</li> <li>▪ Imagerie Médicale</li> </ul>	Tarifs conventionnels	CCAM, NGAP, NABM (CNAMTS)
	Hospitalisations	Coût GHS	PMSI –GHS, PSY
	Médicaments	Prix public	Vidal
	Transports Sanitaires	Tarifs conventionnels	AMELIE
<b>Coûts indirects</b>	Arrêts de travail (et absences professionnelles)	Salaire brut moyen * Nombre de jours	INSEE



9

# MODÈLE DE SURVIE PARTITIONNÉE

10

# MODÈLE DE MARKOV CLASSIQUE

# CALCUL DES PROBABILITÉS DE TRANSITION :

Loi [log-normale]

		Treatment A Innovation	
		$\mu$	2,8903
		$\sigma$	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:

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

# TRACE DE L'EXTRAPOLATION SSP « VIE ENTIÈRE »

125

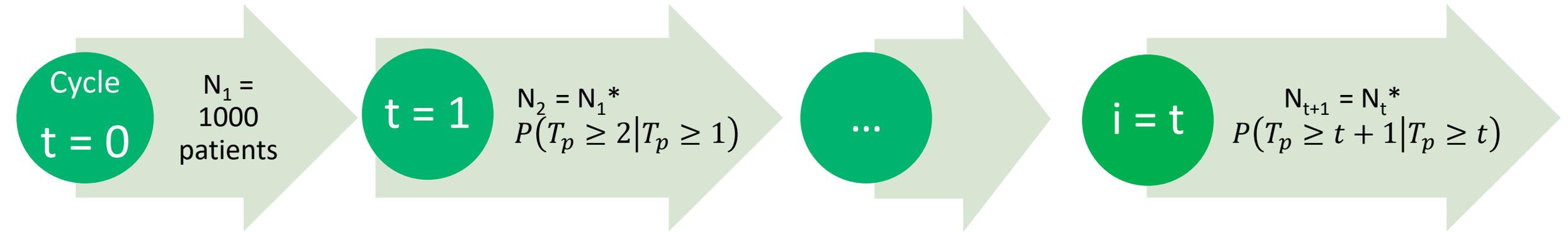
Semaine	Cycle	Année	Bras de Traitement	
			Innovation	Treatment A
7 jours	28 jours			
0	0	0,00	100%	100%
4	1	0,08	97,63%	96,56%
8	2	0,15	97,75%	95,68%
12	3	0,23	97,80%	95,78%
16	4	0,31	97,83%	96,38%
20	5	0,38	97,85%	97,37%
24	6	0,46	97,86%	98,66%
...				

Distribution	$\lambda$ (Échelle)	$\gamma$ (Forme)
SSP – Innovation (Weibull)	0.024	0.961
SSP – Treatment A (Weibull)	0.035	1.261

Fonction de survie de Weibull :  $S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$

$$P(T_p \geq t + 1 | T_p \geq t) = \frac{S(t + 1)}{S(t)}$$

# ESTIMATION DU NOMBRE DES PATIENTS SANS PROGRESSION



$P(T_p \geq t + 1 | T_p \geq t)$  = probabilité pour un patient de survivre Sans Progression (SP) au début du cycle  $t+1$  sachant que le sujet était vivant et qu'il ne progressait pas au début du cycle précédent  $t$

$$P(T_p \geq t + 1 | T_p \geq t) = \frac{P((T_p \geq t+1) \cap (T_p \geq t))}{P(T_p \geq t)} = \frac{P(T_p \geq t+1)}{P(T_p \geq t)} = \frac{S_{SSP}(t+1)}{S_{SSP}(t)}$$

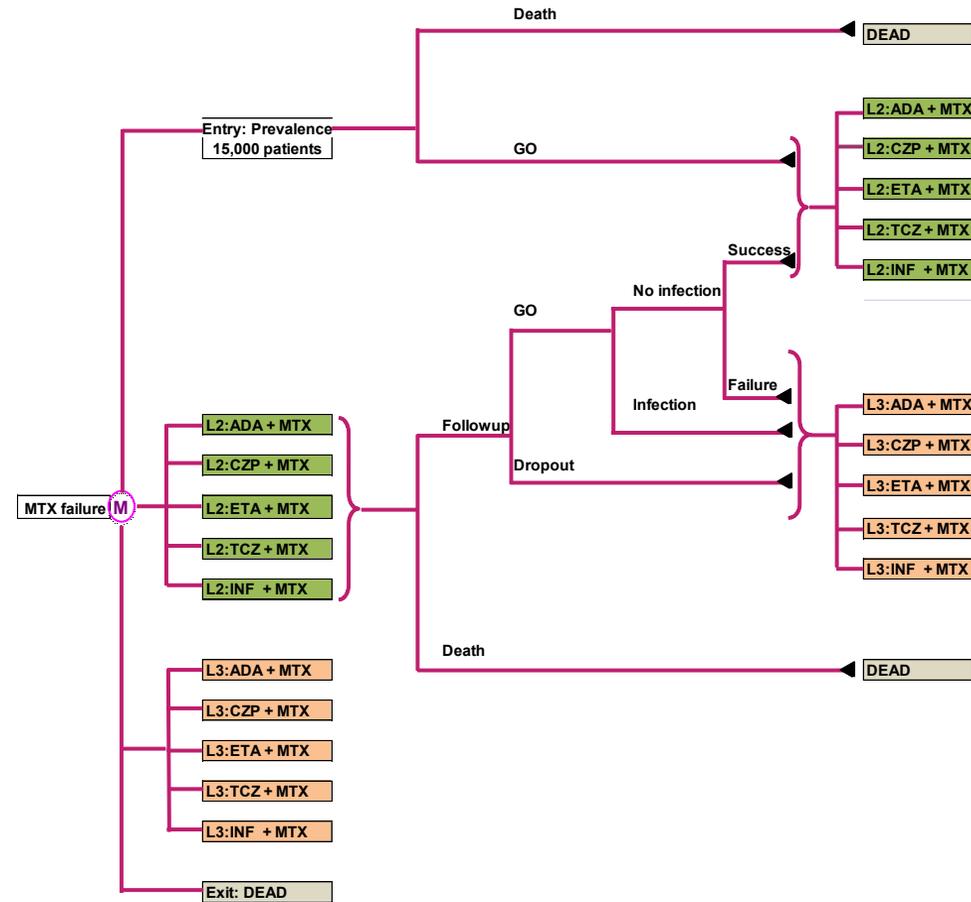
Où :

$T_p$  - le temps jusqu'à progression

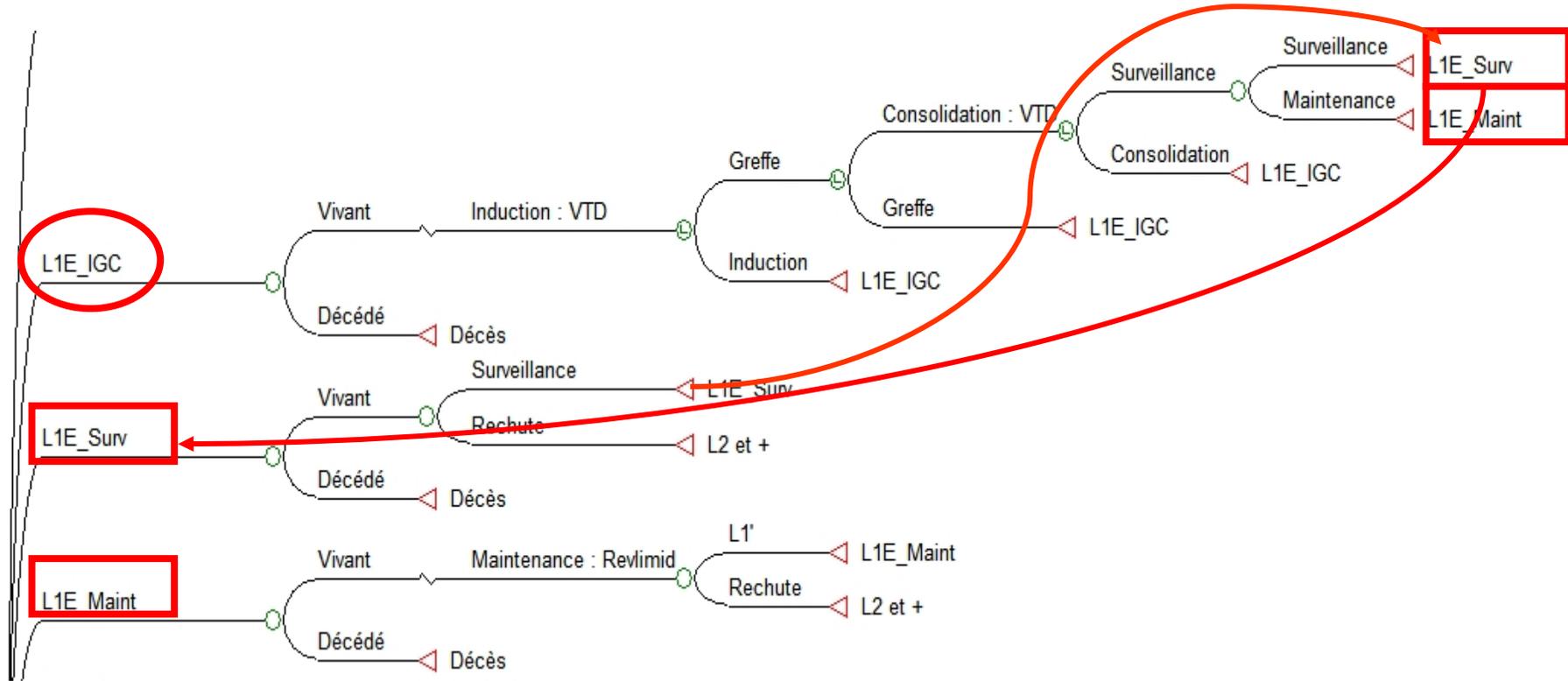
$S_{SSP}(t)$  - la probabilité de survivre sans progression au delà du cycle  $t$

# THE ENGINE: A 12 HEALTH-STATE MARKOV MODEL

- ◆ Five health states in the 2nd line and 5 in the 3rd line of treatment.
- ◆ Two additional health states: one for yearly prevalent cases and another for death.
- ◆ In accordance to the patient's clinical pathway: (s)he either stays in the 2nd treatment line or moves to the 3rd.
  - This takes place after either: failure, infection or dropout.
- ◆ The fundamental idea: each patient exiting on the right-hand side of the treatment line either
  - (a) loops back to the next cycle on the same treatment or
  - (b) switches to the 3rd line after failure.



# LES SORTIES D'UN CYCLE SONT LES ENTRÉES DU CYCLE SUIVANT



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