



Université de Paris

**Université de Paris**  
**Master 2 Economie de la Santé**  
**Evaluation des technologies de Santé**  
**Année 2021-2022**

**MODULE 6**  
**-**  
**MODELISATION**

Elise Cabout

Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé

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



- ◆ Fondée en 1998 par le Pr LAUNOIS
- ◆ Société de conseil et d'études spécialisée dans l'évaluation des technologies et des actions de santé
- ◆ **Objectifs :**
  - Intensifier les liaisons et la coopération sur la recherche en mettant l'accent sur le point de vue clinique, humain et économique
  - Mettre à disposition des acteurs de santé des techniques d'analyse et de suivi innovantes
  - Accompagne de la genèse du projet à la communication des résultats
- ◆ Expérience dans les évaluations économiques pour les industries pharmaceutiques, sociétés médicales, institutions françaises et professionnels de santé
- ◆ Evalueur auprès de la CNAM dans le cadre de l'article 51 : évaluation de projet, étude qualitative – quantitative, évaluation réaliste, SNDS
- ◆ Expertise économique, statistique, pharmacien et informatique
- ◆ Plus de 250 articles publiés dans des revues nationales et internationales.

## Nos Valeurs

- ▶ **LE SUR MESURE** : Nous croyons qu'il n'existe pas de solution unique qui fonctionne dans tous les cas. Nous apportons toujours une solution individualisée pour répondre à vos besoins spécifiques
- ▶ **LA RÉACTIVITÉ** : Vos délais sont tendus, nous le savons. Notre structure met en place rapidement un accompagnement de qualité afin de répondre rapidement à vos attentes.
- ▶ **L'EXPÉRIENCE** : Avec plus de 20 ans d'expérience, nous sommes capables de vous accompagner tout au long de vos études, de la conception à l'interprétation des résultats jusqu'à la publication.
- ▶ **L'INNOVATION** : Nous maîtrisons les techniques les plus modernes pour vous accompagner dans vos projets.

Une compétence démontrée dans la collecte de l'information

- **Des réalisations et un savoir-faire** (création de dossiers médicaux partagés, logiciels sur PDA, exploitation des bases de données existantes)
- **Des consultants capables d'interagir avec les acteurs du terrain**
- **Une capacité à mobiliser toutes les ressources nécessaires en interne pour un meilleur contrôle de la qualité des données**

Une maîtrise des techniques statistiques et de modélisation les plus récentes

- **Des formations de haut niveau** (DEA Bio statistiques, ENSAI ou Mastère ENSAE)
- **Une grande maîtrise de la gestion des données observationnelles individuelles sous SAS**
- **Une parfaite connaissance des techniques d'analyse décisionnelle et des méthodes de synthèse des données médicales et économiques**

15 ans d'expérience dans l'évaluation

- **Une centaine de missions réalisées et plus de 250 articles publiés dans des journaux à comité de lecture, dans des domaines de pathologies variés** : Cardiologie, SNC, Pneumologie, Oncologie ..
- **Des experts associés maîtrisant les aspects médicaux, organisationnels et économiques**

Une relation de confiance déjà établie

- **Des références dans l'industrie du médicament et des dispositifs, en France ou International** (NHS, Europe, Amérique du Sud, Asie)
- **Sélectionné plusieurs fois sur appel d'offre dans le cadre des programmes nationaux STIC, PHRC, INCA**

## Modèles médico-économiques

- Revue systématique de la littérature, short overviews;
- Méta-analyses par paire, méta-analyses bayésienne en réseaux, comparaisons indirectes;
- Modèles de survie partitionnée sous EXCEL
- Modèles d'impact budgétaire multicohortes. sous EXCEL
- Analyse probabiliste sous EXCEL

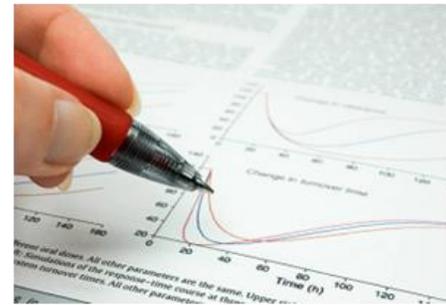
➤ Outil interactif d'aide à la décision sous VBA

## Expérience patient en vie réelle



- Analyse des freins et leviers
- Construction des questionnaires: choix discrets, best & worst scaling,
- Plan d'expérience en blocs incomplets équilibrés
- Analyse d'utilité multiattributs
- Estimation de la disposition à payer, modèles logit mixte et bayésien

## Evaluation des innovations organisationnelles



- Réseaux/parcours de soins coordonnés/article 51
- Evaluation réaliste Indicateurs de suivi courant
- Entretiens semi-directifs
- Enquêtes, entretiens collectifs
- Identification de mécanismes générateurs d'effets
- Accès aux données health data hub
- Appariement score de propension
- Modèles passerelles mixtes

## Formations

- Enseignements « Décisions thérapeutiques et évaluation des technologies de santé » : Université Paris Descartes, ENSAI
- Formations des professionnels : techniques statistiques, maîtrise des logiciels
- Communication des résultats (Rapports, articles scientifiques, poster, podium présentations)



# Publications

- Launois R, Diard M, Cabout E, Meto E, Eymere S. Évaluer autrement les parcours de soins coordonnés article 51 LFSS 2018 : une innovation, les protocoles réalistes. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2021 Jun;S0003450921000936.
- Cabout E, Eymere S, Launois R, Séité S, Delvigne V, Taïeb C, et al. Cost-effectiveness of Emollients in the Prevention of Relapse among French Patients with Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 2021;0.
- Cabout E, Hugel G, Eymere S, Launois R. Impact of Antidiabetic Treatment on Renal Function in Diabetics with Chronic Renal Failure. ISPOR Europe 2021 [Internet]. 2021 Dec [cited 2021 Sep 30]; Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3408/114115>
- Cabout E, Eymere S, Dembele B, Launois R. Analysis of the Economic Consequences of the Evolution of the Community-Based HIV Care Model in Mali. ISPOR Europe 2021 [Internet]. 2021 Dec [cited 2021 Sep 30]; Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3407/114025>
- Cabout E, Eymere S, Dembele B, Launois R. Cost-Effectiveness Analysis of Community-Based HIV Care Strategies in Mali. ISPOR Europe 2021 [Internet]. 2021 Dec [cited 2021 Sep 30]; Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3409/113880>
- Eymere S, Alliot Launois F, Cabout E, Chales G, Grange L, Sebire C, et al. Speak up Your Pain: Patient Care Course in Chronic Pain. ISPOR Europe 2021 [Internet]. 2021 Dec [cited 2021 Sep 30]; Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3409/114040>
- Launois R, Cabout E, Benamouzig D, Velpry L, Briot K, Alliot Launois F, et al. Barriers and Expectations for Patients in Post-Osteoporotic Fractures Care in France: The EffeL Study. ISPOR Europe 2021 [Internet]. 2021 Dec [cited 2021 Sep 30]; Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3407/114057>
- Eymere S, Cabout E, Alliot Launois F, Boy G, Chales G, Grange L, et al. Patients douloureux et parcours de soins, cas de la neuropathie. SFETD 2021.
- R. Launois. « Article 51 : Evolution ou Révolution ? Des réseaux de soins coordonnés au paiement des équipes de professionnels de santé : un même combat ». Journal de Gestion et d'Economie de la santé. 2020 Vol. 38, N°1, 3-20
- K. Briot, L. Grange, B. Cortet, J.-M. Feron, P. Chauvin, A. Coulomb, F. Alliot-Launois, R. Sellami, C. Touboul, L. Perrin, J.-M. Joubert, R. Launois. « Real-World Care for individuals aged over fifty with fractures in France : evidence for a wide care gap – the EPIFRACT Study ». Join Bone Spine. 2020. <http://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.007>
- Cortet B, Chauvin P, Feron JM, Grange L, Coulomb A, Launois R, Alliot-Launois F, Sellami R, Touboul C, Vincent B, Joubert JM, Briot K. Arch Osteoporos. 2020 Mar 13;15(1):46.
- R. Launois, E. Cabout, D. Benamouzig, L. Velpry, K. Briot, F. Alliot-Launois, L. Perrin, L. Grange, R. Sellami, C. Touboul, C. Roux. «Freins et Leviers de la mise en place d'une prevention secondaire de l'ostéoporose : Etude EFFEL ». Congrès de la Société Française de Rhumatologie, 2020
- E. Cabout, S. Eymere, R. Launois, F. Aslanian, C. Taieb, S. Seite. « Cost-Effectiveness of Emollients in the prevention of relapses in Atopic Dermatitis ». Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2020. <http://doi.org/10.2147/CCID.S279233>

# Référence bibliographique

- ◆ Edlin, R., McCabe, C., Hulme, C., Hall, P., Wright, J. Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment : A Practical Course. 2015. Adis
- ◆ Gold ML, Siegel JE, Russell LB, and Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press, 1996
- ◆ Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third edition*. Oxford: Oxford University Press; 2005
- ◆ Andrew Briggs, Mark Sculpher, Karl Claxton. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006
- ◆ Alistair M. Gray , Philip M. Clarke , Jane L. Wolstenholme , Sarah Wordsworth. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*. Oxford HandSbooks in Health Economic Evaluation. 2010.
- ◆ Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011 URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- ◆ P. LEVY ET C. LE PEN : L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE - CONCEPTS ET MÉTHODES.

# Plan du cours du module 6

1. Introduction
2. La modélisation
  - a. Qu'est ce qu'une modélisation ?
  - b. Différents types de modèles
  - c. Etapes de construction et choix structurants
3. Analyse des résultats
  - a. RDCR et intervalle de confiance
  - b. Plan Coût-Efficacité
  - c. Dominance et frontière d'efficience
  - d. Bénéfice monétaire net
4. Arbre de décision
  - a. Principe
  - b. Exemple

# Plan du cours du module 6

## 5. Modèle de Markov

- a. Principe
- b. Éléments clés de modélisation
- c. Exemple

## 6. Modèle de survie partitionnée

- a. Principe
- b. Méthode des modèles de durée
- c. Différentes distributions
- d. Ajustement des courbes
- e. Extrapolation



# Introduction

- ◆ **Approche médicale** : les médecins raisonnent en termes d'efficacité médicale ou de service médical rendu
- ◆ **Approche budgétaire** : gestion des écarts par rapport à une norme prévisionnelle d'évolution des dépenses remboursés par l'Assurance Maladie
- ◆ **Approche économique** : ne découle pas tant de la volonté de maîtriser les dépenses mais elle répond avant tout au soucis de sauver le plus grand nombre de vie → critère **d'efficience**

- ❖ Le pilotage actuel du système de santé repose essentiellement sur des paramètres cliniques et sur des raisonnements centrés sur les contraintes budgétaires mais ces deux approches s'opposent.
- ❖ L'efficacité est le critère qui peut permettre aux décideurs de faire des **choix rationnels** en tenant compte simultanément de **l'intérêt médical** des traitements mais aussi **des contraintes financières**
- ❖ Le critère d'efficacité est donc une façon de réconcilier deux approches, médicale et budgétaire, dans le cadre des processus décisionnels en matière de santé
  1. Recherche de l'efficacité médicale
  2. Recherche de l'efficacité technique
  3. Recherche de l'efficacité économique

## ◆ Principe de l'EME :

- Établir le bilan des coûts et des conséquences des différents produits, services et programmes de santé, sur une période donnée, de manière à orienter la décision publiques vers les options qui entraînent le plus grand bénéfice collectif dans un monde soumis à une contrainte de rareté des ressources
- Ce n'est pas un dispositif de maîtrise des coûts de la santé
- Permet de justifier la mise en œuvre d'une intervention augmentant les dépenses de santé si cette augmentation est compensée par un bénéfice collectif significativement supérieur
- Rendre le système de santé plus « efficient » mais pas nécessairement moins coûteux.

Elle se situe après la phase de recherche clinique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'innovation

- ❖ **Analyse de Minimisation des Coûts (AMC)** : uniquement lorsque les conséquences des stratégies sont équivalente. Dans ce cas, la stratégie le plus efficiente est celle qui minimise les coûts.
- ❖ **Analyse Coût-Bénéfice (ACB)** : les conséquences sont évaluées en termes monétaires, ce qui permet de confronter les stratégies directement aux coûts.
- ❖ **Analyse Coût-Utilité (ACU)** : les conséquences sont évaluées sur la durée et sur la qualité de vie (QALY – années de vie ajustées sur la qualité de vie)
- ❖ **Analyse Coût-Efficacité (ACE)** : les conséquences sont évaluées à l'aide d'un indicateur naturel exprimé en unités physiques (par ex. le nombre d'années de vie gagnées, le nombre de cas, le nombre de décès)

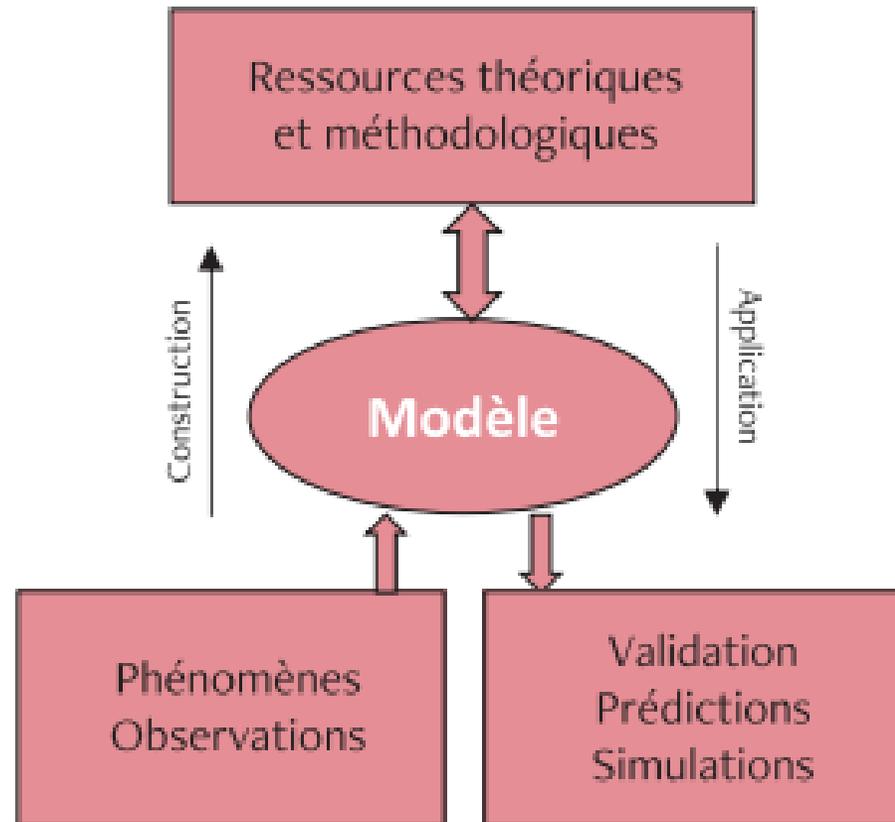


**Pourquoi faire de la modélisation ?**

- ❖ Les évaluations médico-économiques supposent une modélisation quelque soit le type d'analyse.
- ❖ Modélisation : représentation simplifiée mais pertinente de l'histoire naturelle de la maladie
  - Combiner un ensemble de données selon une structure organisée et cohérente avec les connaissances cliniques de l'histoire de la maladie, les modalités de prise en charge et les effets des thérapeutiques.
  - Moyen d'estimer le gain attendu d'une intervention de santé pour la population simulée grâce aux essais cliniques, aux données de la littérature, aux données épidémiologiques.

- ✔ La modélisation est la manière dont la science appréhende le monde en mélangeant des données concrètes issues de l'observation et des idées ou spéculations théoriques issues de la réflexion intellectuelle.
  - Phase inductive qui conduit de l'observation à la théorie
  - Phase déductive qui conduit de la théorie à la validation des hypothèses et à la prédiction.

# Schéma de la démarche de modélisation





# Qu'est ce qu'un modèle ?

- ❖ **Simplifié** : fonction de réduire la réalité à ses articulations essentielles. Le degré optimal de simplification est une question difficile
- ❖ **Raisonné** : tout modèle repose sur un schéma interprétatif qui lui sert à organiser et structurer les observations. L'adéquation de la structure technique du modèle à son schéma interprétatif constitue un des principes de sa validation interne
- ❖ **Quantifié** : un des principaux objectifs de la modélisation est de donner une expression chiffrée à des impressions ou intuitions subjectives.

- ❖ Le choix du type de structure et de techniques pour programmer une version opérationnelle dépendent de la complexité de l'histoire naturelle de la maladie, de l'importance de la variable temps, des contraintes pratiques liées à la disponibilité des données patients pour alimenter le modèle.
- ❖ La structure doit permettre de décrire clairement les différents sous-groupes de patients stratifiés sur la base des résultats et de simuler leur devenir clinique respectifs.
- ❖ Le travail de modélisation implique de définir à priori des états de santé et / ou des évènements de santé à même de décrire la maladie.

# Approche populationnelle vs. Approche individuelle

- ❖ **Approche populationnelle** : le plus souvent utilisés dans les évaluations économiques. Ils prennent la forme de modèles agrégés tels que les arbres de décisions, les modèles de Markov multi-états. La distribution de l'espérance des paramètres cliniques qui est une représentation de l'incertitude de la moyenne de la population. Facile à exécuter mais ils ont du mal à rendre compte de la progression complexe de la pathologie dont l'évolution est liée aux caractéristiques individuelles du patients
- ❖ **Approche individuelle** : sous la forme de micro-simulation de Markov ou de simulations à événements discrets. Dans ce cas c'est la distribution des paramètres dans l'échantillon qui nous intéressera pour pouvoir les utiliser comme estimateurs des paramètres liés à la population

## ❖ Quel est le bon degré de granularité ?

- **Agrégés** sur un groupe de sujets présentant des caractéristiques communes → modèle de cohorte agrégés / arbre de décision
- **Individu centré** pour refléter la spécificité des antécédents médicaux de chacun → modèle individus centrés / microsimulation / SED

## ❖ Comment intégrer l'incertitude ?

- Accepte-t-on de travailler à partir d'une **probabilité moyenne** → modèle déterministe
- S'intéresse-t-on à la **variabilité des profils cliniques** → modèle probabiliste d'ordre 1
- Ou à la difficulté d'appréhender les **vraies valeurs des paramètres** → modèle probabiliste d'ordre 2

## ❖ Le temps doit-il être pris en compte de façon implicite ou explicite ?

- Doit-il être mesuré à des **intervalles discrets** → microsimulation
- Ou de **façon continue** → SED

## ❖ Les individus interagissent-ils entre eux ?

- Ils n'ont **pas d'interactions** entre eux → modèle multi-états / de Markov / microsimulation
- Ils **interagissent entre eux** → modèle dynamique / à compartiments

# Types de modèle

				A	B	C	D	
				Modèle de cohorte agrégée		Modèle individus-centrés		
				Déterministe	Probabiliste	Markovien (Sans mémoire)	Non Markovien	
1	Prise en compte du temps	Implicite	Sans interactions	Arbre de décision avec chainage arrière	Arbre de décision simulation Monte-Carlo d'ordre 2 (rare)	Arbre de décision simulation; Monte-Carlo d'ordre 1 (rare)		
2		Explicite		Modèle de Markov déterministe	Macrosimulation de Markov; Monte-Carlo d'ordre 2 analyse paramétrique MC2	Microsimulation de Markov; simulation par échantillonnage individuel. ISM, MC 1 Analyse stochastique discrète ou continue; (cf ci-dessous)		
3		Discret	Avec interactions	Modèle épidémiologique à compartiments, systèmes d'équations différentielles	Chaîne de Markov à temps; discret MC d'ordre 1 et 2	Microsimulation à temps discret des changements d'état individuels MC1	Simulation en temps discret orientée agents Modèle Multi-Agents	
4		Continu			Chaîne de Markov à temps; continu MC d'ordre 1 & 2	Microsimulation à temps continu de la survenue des événements sur $F(.)$ inverse†	Simulation en temps continu à événements discrets :SED/DES	

MNM : modèle Non Markovien; MC : Monte-Carlo ; ISM : individual sampling model ; DES : Discrete event simulation . †Inverse Cumulative distribution function : Fréquence des contacts , probabilité d'être infecté et fonction inverse

\* A Brennan et al. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. Health Econ. 15: 1295–1310 (2006)

# Structure de modélisation pour les évaluations économiques

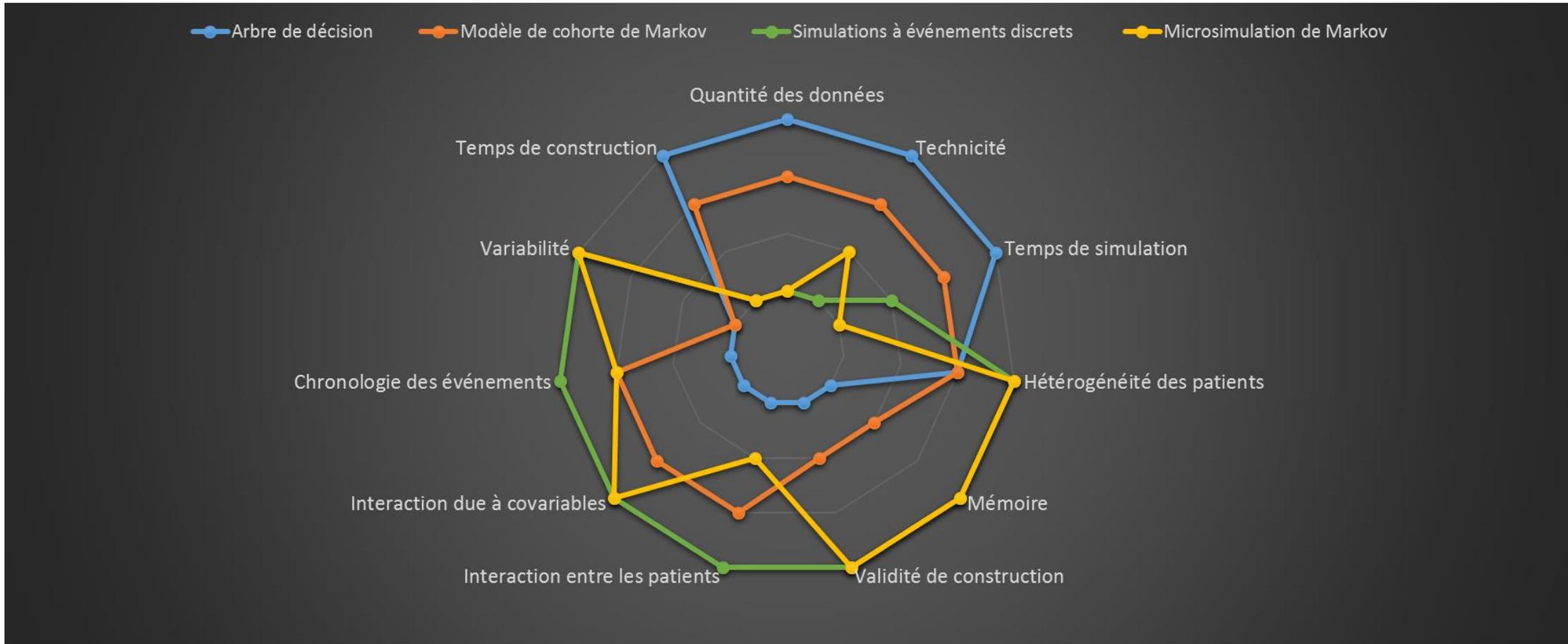
25

Méthode de modélisation	Avantages	Inconvénients	Exemple
Arbre de décision  A1, B1, C1, D1	Peut-être facile à construire Relativement facile à interpréter Peut être adapté aux cohortes et aux individus	Pas de composante temporelle explicite Plus complexe avec des états pathologiques supplémentaires Pas de boucle/récurrence Peu adapté aux scénarios complexes	Comparaison des programmes d'orientation vers les exercices avec les soins habituels pour augmenter l'activité physique
Evaluation comparative des risques  A1, B1, C1, D1	Peut modéliser simultanément plusieurs maladies et facteurs de risque Peut être utilisé pour des individus et des cohortes	Plus complexe à construire que les arbres de décision Pas de composante temporelle explicite Pas de boucle/récurrence Impossible de modéliser les interactions entre les individus, les populations et leur environnement	Retour sur investissement des interventions sur le lieu de travail pour améliorer l'activité physique
Modèle de Markov sans interaction  A2, B2, C2, D2	Relativement simple à construire et à communiquer Peut modéliser des populations ou des individus Possède une composante temporelle Permet les boucles/récurrences	Hypothèse markovienne : pas de mémoire des états pathologiques précédents Ne peut exister que dans un seul état pathologique Augmentation exponentielle de la complexité avec un nombre croissant d'états pathologique	Etude du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de sevrage tabagique à l'aide du modèle
Modèle de système dynamique  A3, A4	Permet les interactions entre les populations et l'environnement Permet la rétroaction et la récurrence	Modélise les populations plutôt que les individus	Modélisation des effets des politiques visant à augmenter les déplacements à vélo plutôt qu'en voiture
Modèle de chaîne de Markov, modèles de Markov au niveau individuel avec interaction  B3, B4, C3, C4	Peut modéliser des individus ou une population Permet l'interaction entre les populations ou les individus au sein du modèle	Deviens rapidement plus complexe avec l'ajout d'états pathologiques L'hypothèse de Markov existe toujours	Un modèle du CDC évaluant le rapport coût-efficacité de différentes stratégies de prévention du diabète
Simulation d'événements discrets  D3, D4	Permet l'interaction entre les individus, entre la population et leur environnement, régis par les règles du système Permet de modéliser des scénarios complexes	La structure du modèle peut être difficile à communiquer et à interpréter Défi informatique, tant au niveau de la conception du modèle que de son exécution	Evaluation du rapport coût-efficacité des programmes de dépistage

# Différents types de modèle

Type de modèle	Description	Application
Arbre de décision	Diagramme des risques d'événements et d'état de santé sur un horizon temporel fixe	Intervention pour laquelle l'horizon temporel pertinent est court et fixe
Modèle de cohorte de Markov	Simulation d'une cohorte hypothétique d'individus à travers un ensemble d'état de santé dans le temps	Intervention pour des maladies qui impliquent un long horizon temporel et/ou des événements récurrents
Modèle de microsimulation individuelle	Simulation d'un individu à la fois en fonction des antécédents médicaux de l'individu et modélisation du risque d'événements futurs de manière stochastique	Processus pathologiques complexes, où les modèles de Markov sont trop limitatifs
Modèle dynamique	Système d'équations différentielles qui simulation les interactions entre les individus et la propagation de la pathologie	Interventions comme les maladies transmissibles telles que les vaccinations
Modèle de simulation d'événements discrets	Simulation d'un individu à la fois ainsi que les interactions entre les individus et les systèmes de soins	Systèmes de soins de santé alternatifs mais peut être adaptés à différents domaines

# Choix du type de modèle

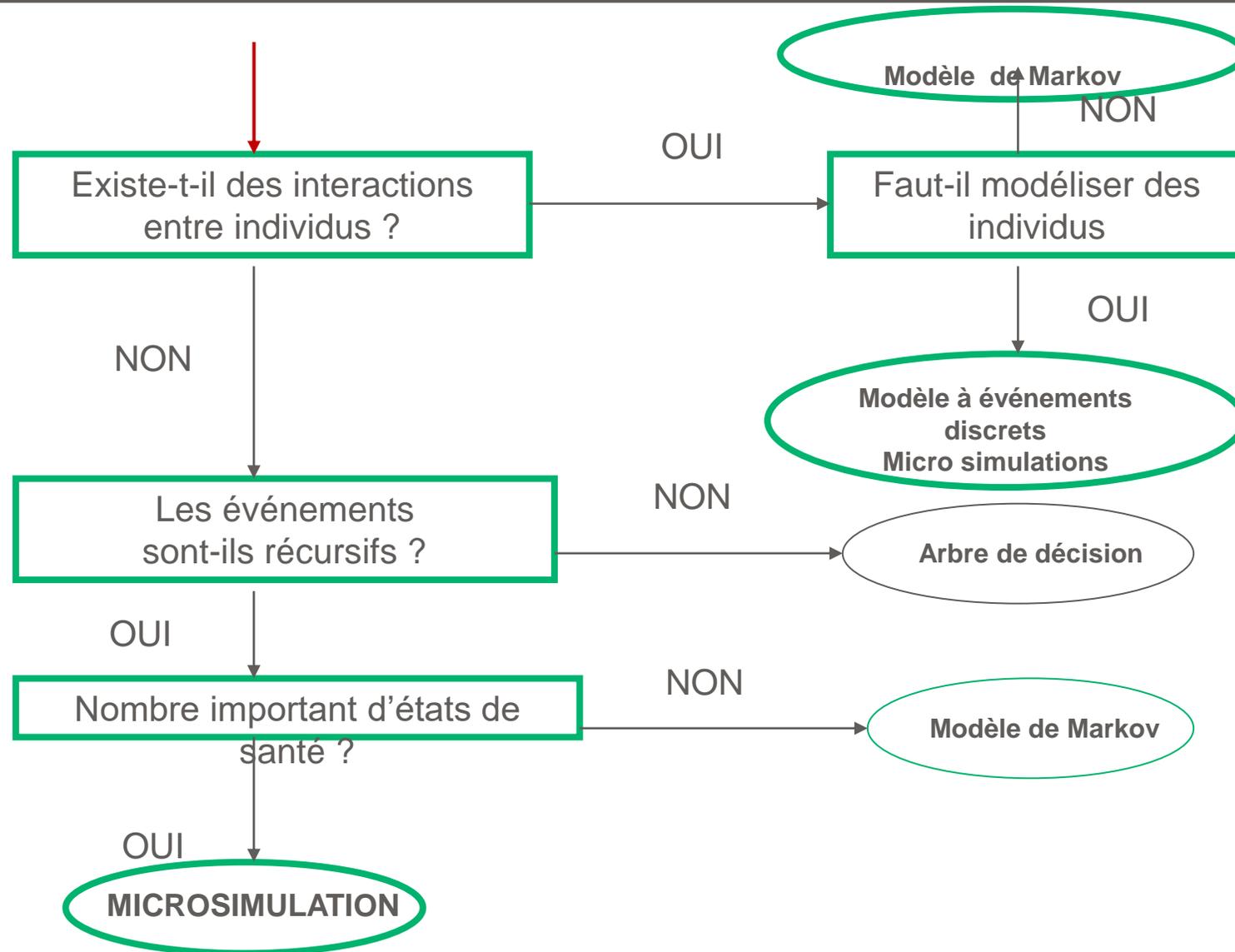


\*Heeg BM1, Damen J, Buskens E, Caleo S, de Charro F, van Hout BA; Pharmacoeconomics. 2008;26(8):633-48.

# COMMENT CHOISIR ?

28

28



- ❖ La validation est une étape importante dont dépend la crédibilité du modèle et de ses résultats
- ❖ **Validation interne (*a priori*)** : assurer de la cohérence du modèle, de sa conformité aux principes méthodologiques choisis, de son adéquation au problème posé et de sa capacité à répondre aux questions d'intérêt.
- ❖ **Validation externe (*a posteriori*)** : confronter les prédictions du modèle avec des données connues

# Choix méthodologique de la HAS

30



## Juillet 2020 :

Nouvelle version du guide méthodologique sur l'évaluation économique de la HAS enrichie de l'expérience des dix dernières années

## Principales modifications :

- Interprétation des résultats
- Incertitude

## ◆ Choix structurant

1. Choix de la méthode d'évaluation
2. Choix de la perspective d'analyse
3. Population d'analyse
4. Interventions à comparer
5. Horizon temporel
6. Méthode d'actualisation

## ◆ Evaluation des résultats

## ◆ Evaluation des coûts

## ◆ Modélisation

# 1. Choix de la méthode d'évaluation

- ❖ Le choix de la **méthode d'évaluation** dépend de la nature des conséquences sur la santé de l'intervention évaluée.
  - Si la qualité de vie liée à la santé est une conséquence importante, l'analyse de référence est de type **coût-utilité** et le résultat de santé évalué est la durée de vie pondérée par une mesure de qualité de vie
  - Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas une conséquence importante, l'analyse de référence est de type **coût-efficacité** et le résultat de santé évalué est la durée de vie
- ❖ L'analyse coût-bénéfice n'est pas recommandée en analyse de référence, mais elle peut être présentée en analyse complémentaire.

## 2. Choix de la perspective d'analyse

- ❖ La **perspective** de l'évaluation de l'efficacité d'une intervention se définit par rapport aux personnes ou institutions pour lesquelles les effets sur la santé et les coûts vont être considérés.
- ❖ L'analyse de référence retient une perspective **collective**. Celle-ci permet de considérer les conséquences pour l'ensemble des personnes ou institutions impliquées dans la production de la prise en charge globale, qu'ils appartiennent à la sphère domestique, la sphère sanitaire et la sphère médico-sociale

# Différentes perspectives

Perspective	Sphère sanitaire	Sphère domestique	Sphère médico-sociale	Sphère économique
Producteur	Etablissement (Coût de production)	NA	NA	NA
Financier	Séjours, actes, produits (Tarif)	Patient (RAC, description de l'état de santé) Population générale (valorisation de l'état de santé)	NA	NA
Systeme de santé	Séjours, actes, produits (Coût de production)	Patient (RAC, description de l'état de santé) Population générale (valorisation de l'état de santé)	NA	NA
Collective		Patient (RAC, description de l'état de santé) Aidants (soins informels, état de santé) Population générale (valorisation de l'état de santé)	Séjours Services à la personne	
Sociétale	Séjours, actes, produits (Coût de production)	Patient (RAC, description de l'état de santé) Aidants (soins informels, état de santé) Population générale (valorisation de l'état de santé)	Séjours Services à la personne	Impact indirect (productivité, consommation)

\* RAC : reste à charge

# 3. Population d'analyse

- ▼ La **population d'analyse** est l'ensemble des individus dont la santé est affectée par l'intervention évaluée:
  - **Directe** : personnes malades, population vaccinée, population cible du dépistage
  - **Indirecte** : population générale dans le cas de vaccination, aidants
  
- ▼ La démarche économique peut justifier l'analyse en sous-populations spécifiques, lorsque des différences de prise en charge impliquent des comparateurs différents ou lorsqu'une variabilité est attendue en termes d'effets sur la santé ou de coûts.

# 4. Interventions à comparer

- ❖ L'analyse de référence identifie toutes les options cliniquement pertinentes pour la population d'analyse.
- ❖ Il peut s'agir d'interventions de différentes natures :
  - Traitements médicamenteux
  - Dispositif médical
  - Chirurgie
  - Soins palliatifs
  - Abstention thérapeutique
  - Prévention
  - Thérapeutiques non médicamenteuses

# 5. Horizon temporel

- ❖ L'**horizon temporel** est la période de temps pendant laquelle les coûts et les effets de santé associés à l'intervention vont être pris en compte dans l'évaluation.
- ❖ Deux options sont recommandées :
  - Un horizon temporel **vie entière** c'est-à-dire jusqu'au décès
  - Un horizon temporel **limité** (jusqu'à un âge prédéfini ou sur une durée prédéfinie)
- ❖ L'horizon temporel est à déterminer en référence à l'histoire naturelle de la maladie

# 6. La méthode d'actualisation

- ❖ **L'actualisation** permet de comparer des interventions à différents moments du temps, en ramenant leurs coûts et résultats futurs à leur valeur présente.
- ❖ En santé, la nécessité d'actualiser les coûts et les résultats attendus intervient dès que l'horizon temporel est supérieur à 12 mois
- ❖ L'analyse de référence mobilise le taux d'actualisation public fixé à 2,5% pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans qui s'abaissent progressivement à 1,5% au-delà.

- ◆ Prédéférence pour le présent et l'aversion au risque (un euro aujourd'hui vaut plus qu'un euro de demain et un euro certain vaut plus qu'un euro espéré mais incertain)

$$VA(F) = E(F) \cdot (1 + t)^{-x}$$

avec  $E(F)$  est le flux à l'époque où il sera disponible,  $t$  le taux d'actualisation et  $x$  le temps (en nombre d'années de la date d'actualisation à la date de flux)



La CEESP évalue d'un point de vue économique les produits et technologies de santé présumés innovants et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie.

La doctrine explicite de la démarche de la CEESP présidant à la rédaction des avis rendus et donne les clés d'interprétation de la lecture des avis, tant sur l'efficience que sur l'impact budgétaire.

Elle fixe le cadre général explicitant la gradation des réserves méthodologiques, les prises de position de la commission quant aux éléments de conclusion, et les messages clés qu'elle souhaite transmettre au décideur public.



# **Analyse des résultats**

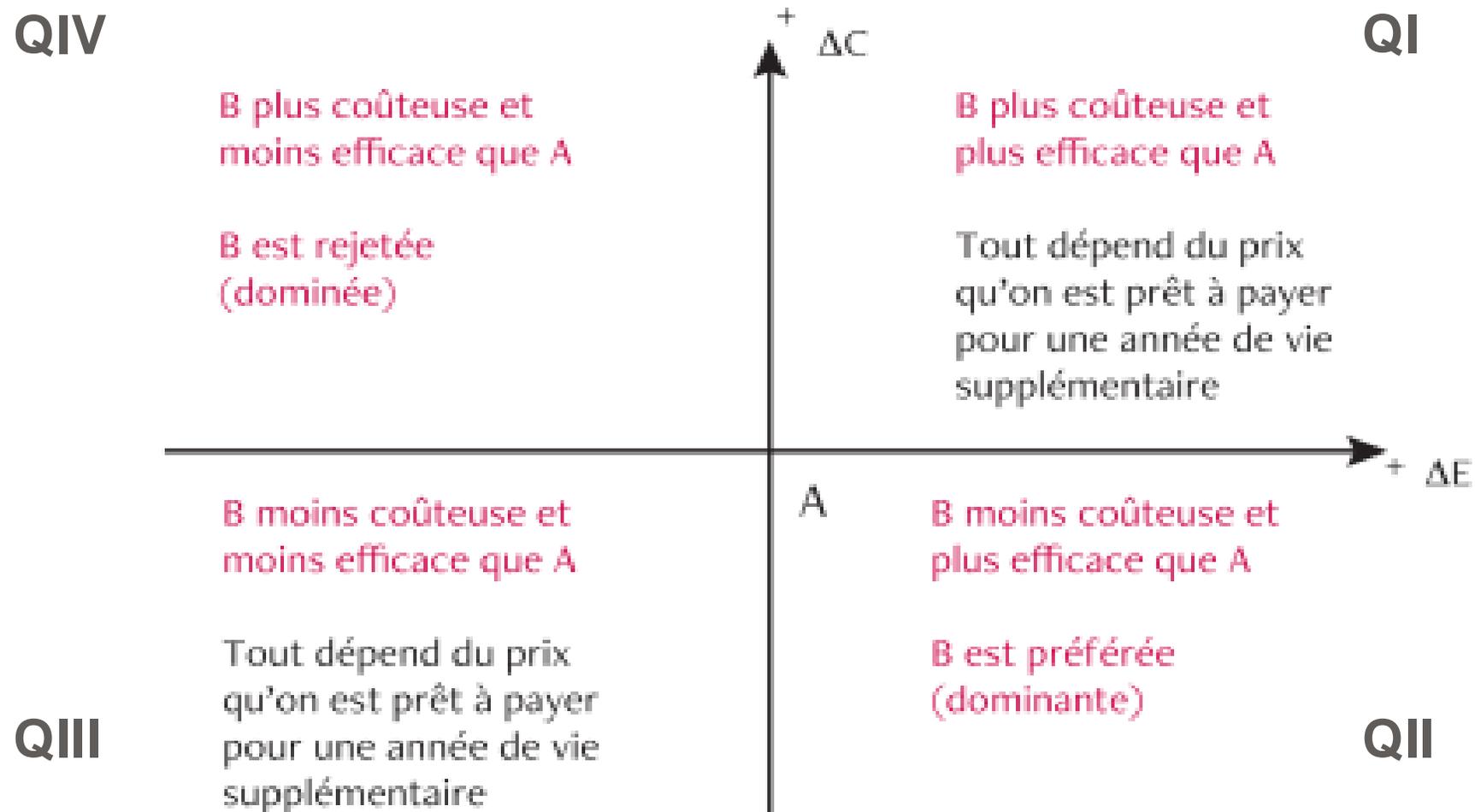
# Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCCR)

- ❖ Coût d'opportunité : comparaison entre la nouvelle intervention (1) et la meilleure alternative (2)
- ❖ RDCCR : coût différentiel entre les deux stratégies divisé par l'efficacité différentielle

$$RDCCR = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

- ❖ Le coût différentiel et l'efficacité différentielle peuvent être représenté sur le plan coût-efficacité.
  - Abscisse : efficacité différentielle
  - Ordonnée : coût différentiel
- ❖ Chaque point représente comme est la nouvelle intervention par rapport à son comparateur
  - Cadrant Nord-Est (QI) : coût supérieur et efficacité supérieure
  - Cadrant Sud-Est (QII) : coût inférieur et efficacité supérieure – **LE REVE**
  - Cadrant Sud-Ouest (QIII) : coût inférieur et efficacité inférieure
  - Cadrant Nord-Ouest (QIV) : coût supérieur et efficacité inférieure – **LE CAUCHEMAR**

# Plan coût-efficacité



❖ L'interprétation délicate : une valeur positive ou négative peut décrire deux situations distinctes.

## ❖ RDCR positif :

- la nouvelle intervention est plus chère ( $\Delta\bar{C} > 0$ ) et plus efficace ( $\Delta\bar{E} > 0$ ) : des dépenses additionnelles doivent être engagées pour obtenir un surcroît d'efficacité (quadrant QI) – **un arbitrage entre coût et efficacité est nécessaire**;
- la nouvelle intervention est moins chère ( $\Delta\bar{C} < 0$ ), mais et moins efficace ( $\Delta\bar{E} < 0$ ) : une économie est réalisée moyennant une efficacité plus faible (quadrant QIII) - **un arbitrage entre coût et efficacité est nécessaire**;

## ❖ RDCR négatif :

- la nouvelle intervention est moins chère ( $\Delta\bar{C} < 0$ ), mais plus efficace ( $\Delta\bar{E} > 0$ ) : la nouvelle intervention est dite dominante par rapport à l'ancienne et doit lui être préférée qui est adoptée (quadrant QII) - **dominance forte** ;
- la nouvelle intervention est plus chère ( $\Delta\bar{C} > 0$ ) mais moins efficace ( $\Delta\bar{E} < 0$ ) : la nouvelle intervention est **fortement dominée** par son comparateur et elle est clairement rejetée (quadrant QIV).

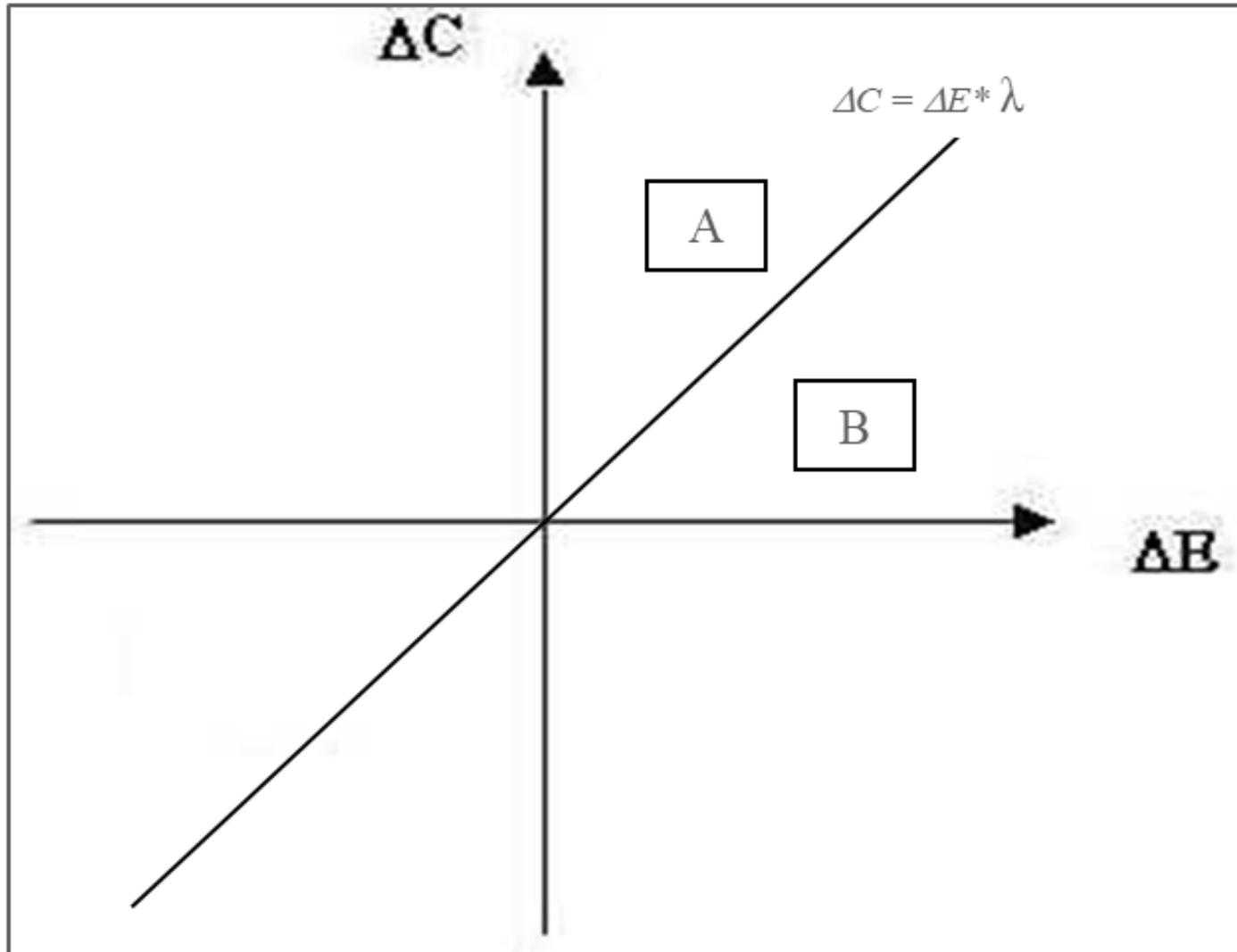
▼ **Cas des compromis entre coût et efficacité** : le RDCR est comparée à l'effort socialement acceptable. Personne ne peut dire quel traitement est le meilleur sans avoir d'informations concernant le montant maximum que la société (ou autre selon la perspective de l'étude) accepterait de payer pour une unité supplémentaire d'efficacité.

▼ La décision publique peut se traduire par :

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda,$$

où  $\lambda$  est l'effort socialement acceptable par unité d'efficacité gagnée.

▼ Toute nouvelle intervention qui a une valeur du RDCR en dessous de cette droite, c'est-à-dire **inférieur au seuil de l'effort socialement acceptable, sera acceptée et adoptée**. L'enjeu est par conséquent que le décideur public définisse la valeur de  $\lambda$  acceptable.

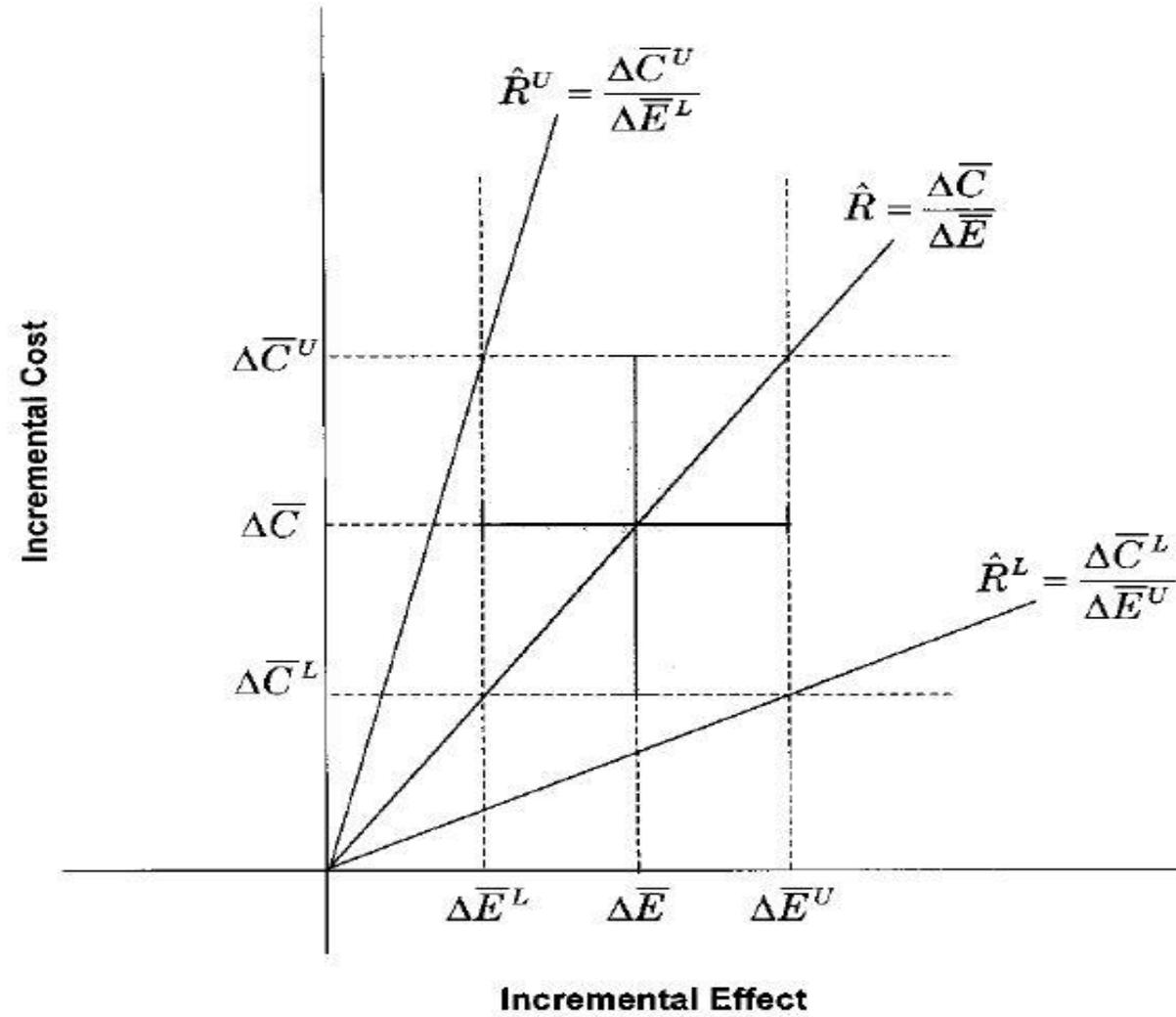


- ❖ Toute stratégie située au-dessus de la droite est rejetée (**zone A**)
- ❖ Toute stratégie située en dessous est considérée acceptable (**zone B**)

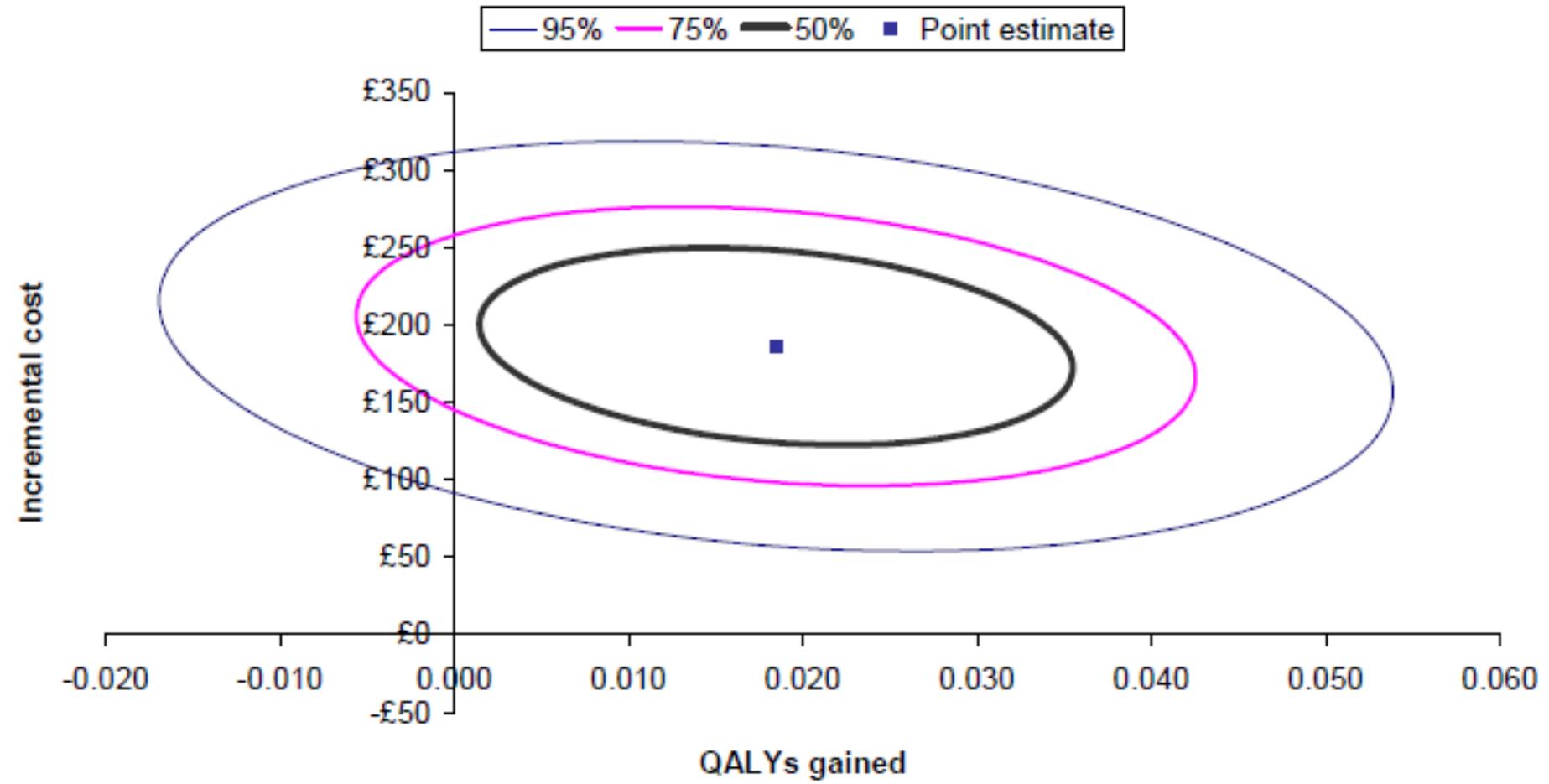
# Région de confiance autour RDCR

- ❖ **Si données individuelles** : représentation de l'incertitude due à la fluctuation d'échantillonnage (théorème central limite sur le différentiel de coût et d'efficacité)
- ❖ **Boîte de confiance** en utilisant le plan coût-efficacité : incertitude qui entoure le RDCR en combinant les limites inférieures et supérieures des intervalles de confiance des différences de coûts et d'efficacité (O'Brien and Drummond, 1994)
- ❖ **Ellipse de confiance** : intervalle de confiance à 95% du RDCR en calculant une surface en forme d'ellipse sur le plan coût-efficacité qui couvrirait 95% de la probabilité intégrée (van Hout et al. 1994)
- ❖ **Le théorème de Fieller** : déterminer un intervalle de confiance du RDCR en supposant que le numérateur et dénominateur suivent une distribution normale (aucune hypothèse sur la distribution du ratio en lui-même)

# Boite de confiance



# Ellipse de confiance

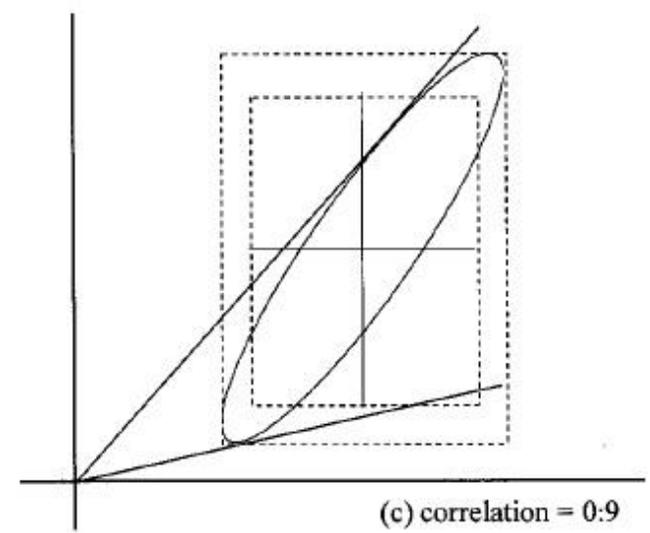
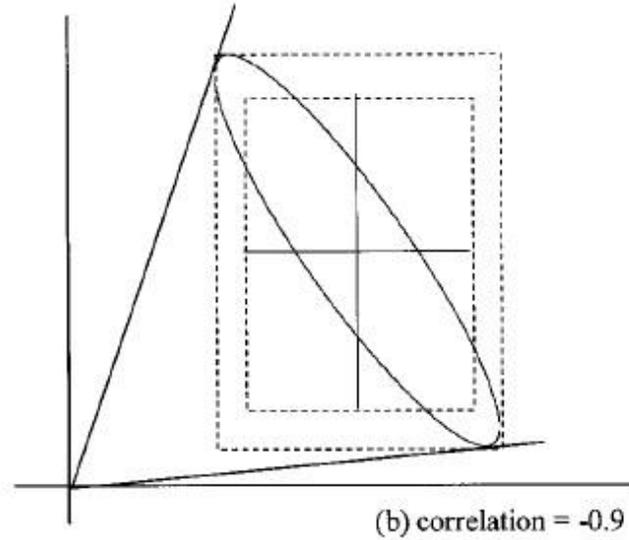
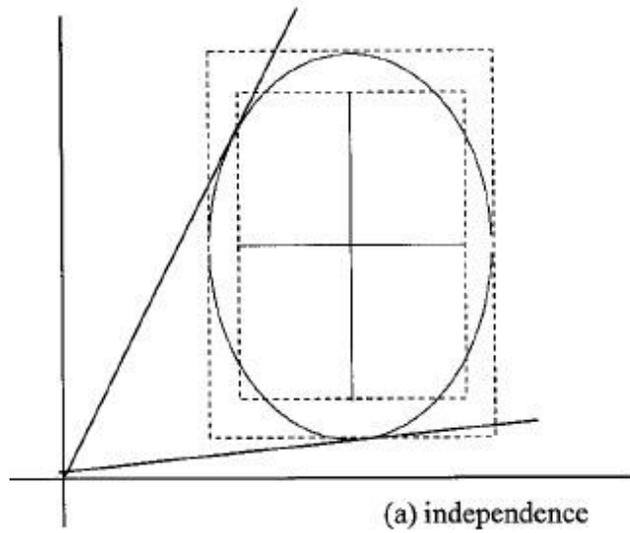


- ◆ Méthode proposée par Van Hout et al qui permet d'estimer un intervalle de confiance à 95% du RDCR en calculant une surface en forme d'ellipse sur le plan coût-efficacité

- $\Delta_c = \sqrt{-2\log(\alpha)}\sigma_{\Delta_c} \cos\left(\theta - \frac{\arccos(\rho_{\Delta ce})}{2}\right) + \mu_{\Delta_c}$
- $\Delta_e = \sqrt{-2\log(\alpha)}\sigma_{\Delta_e} \cos\left(\theta + \frac{\arccos(\rho_{\Delta ce})}{2}\right) + \mu_{\Delta_e}$

Avec  $\Delta_c$  et  $\Delta_e$  les différences de coût et d'effet,  $\sigma_{\Delta_c}$  et  $\sigma_{\Delta_e}$  les variances des différences moyennes des coûts et des effets,  $\rho_{\Delta ce}$  la corrélation entre la moyenne des différences de coûts et des effets,  $\mu_{\Delta_c}$  et  $\mu_{\Delta_e}$  les différences moyennes de coûts et d'effet,  $\alpha$  le pourcentage d'erreur (0.05 pour une ellipse de confiance de 95%) et  $\theta$  l'angle

# Ellipse de confiance et corrélation

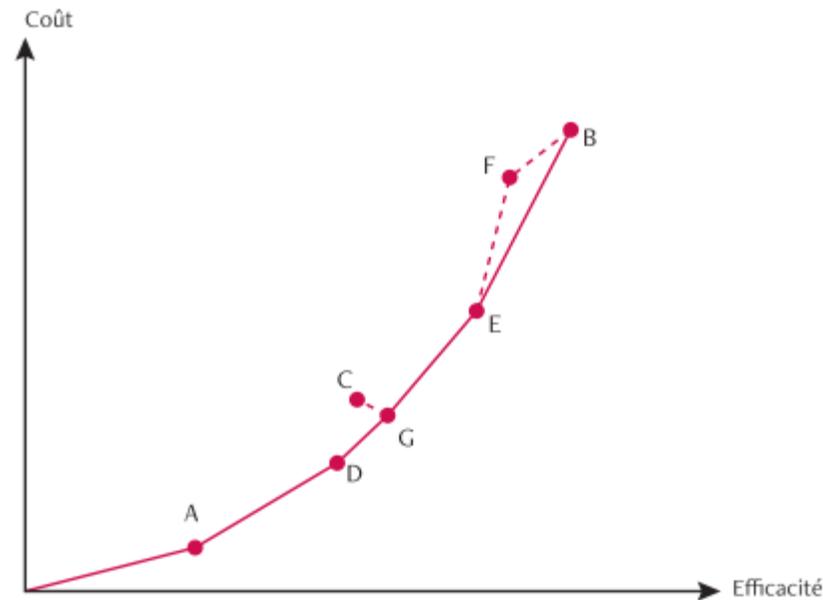


- ✔ La dominance forte permet d'exclure certaines stratégies car moins efficaces et plus coûteuses dans une comparaison deux-à-deux.
- ✔ Cependant, toutes les autres stratégies ne sont pas forcément de bonnes alternatives
- ✔ **Dominance faible ou étendue** : nécessité de considérer toutes les stratégies simultanément dans une analyse comparative généralisée.



# Frontière d'efficacité

- En considérant toutes les stratégies et les critères de dominance (forte et faible), on obtient une frontière d'efficacité qui est composée de toutes les stratégies non dominées.



# Valeur seuil ?

## Définition d'une valeur seuil de façon exogène, $\lambda$

- ❖ Montant maximum de coût par QALY qu'on accepte de payer de sorte à prendre en charge toutes les stratégies dont le RDCR est inférieur à cette norme de référence
- ❖ Représente la disposition à payer de la collectivité pour certains effets de santé (QALY ou autre métrique de résultat)
- ❖ Permet de lever l'indétermination des stratégies situées dans le quadrant QI et QIII
- ❖ Pente de la droite qui permet de diviser le plan coût-efficacité en deux et de savoir si la stratégie est efficiente ou non au regard de la norme
- ❖ Proposition OMS – deux seuils : une année de revenu par habitant (~ 30 000€) et trois années de revenu par habitant (~90 000€).
- ❖ UK : fourchette allant de 20 000£ à 30 000£

# Du ratio au bénéfice monétaire net

- Une stratégie est considérée comme efficiente si son RDCR est inférieur à la valeur seuil

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

- Cette expression peut être redéfinie sous la forme d'une expression linéaire

$$\lambda \cdot \Delta E - \Delta C > 0$$

- Conduisant à définir le bénéfice monétaire net

$$BMN = \lambda \cdot \Delta E - \Delta C$$

# Bénéfice monétaire net

- ❖  $\lambda \cdot \Delta E$  représente la valeur monétaire que la société donne au gain de santé
- ❖  $\Delta C$  représente ce qui est payé réellement
- ❖ Si  $BMN > 0$ , l'intervention coûte moins que ce qu'on est prêt à payer  $\rightarrow$  le surplus
- ❖ Quantification du bénéfice réalisable par rapport à la disposition à payer exprimée.
- ❖ Si  $BMN$  positif stratégie dominante, si  $BMN$  négatif stratégie dominée.
- ❖ Si aucun seuil déterminé, possibilité d'exprimer le  $BMN$  en fonction de la valeur seuil et de le représenter selon une droite en fonction des valeurs seuils possible.

# BMN : Intervalle de confiance

- Du fait de son expression linéaire, sa variance est identifiable :

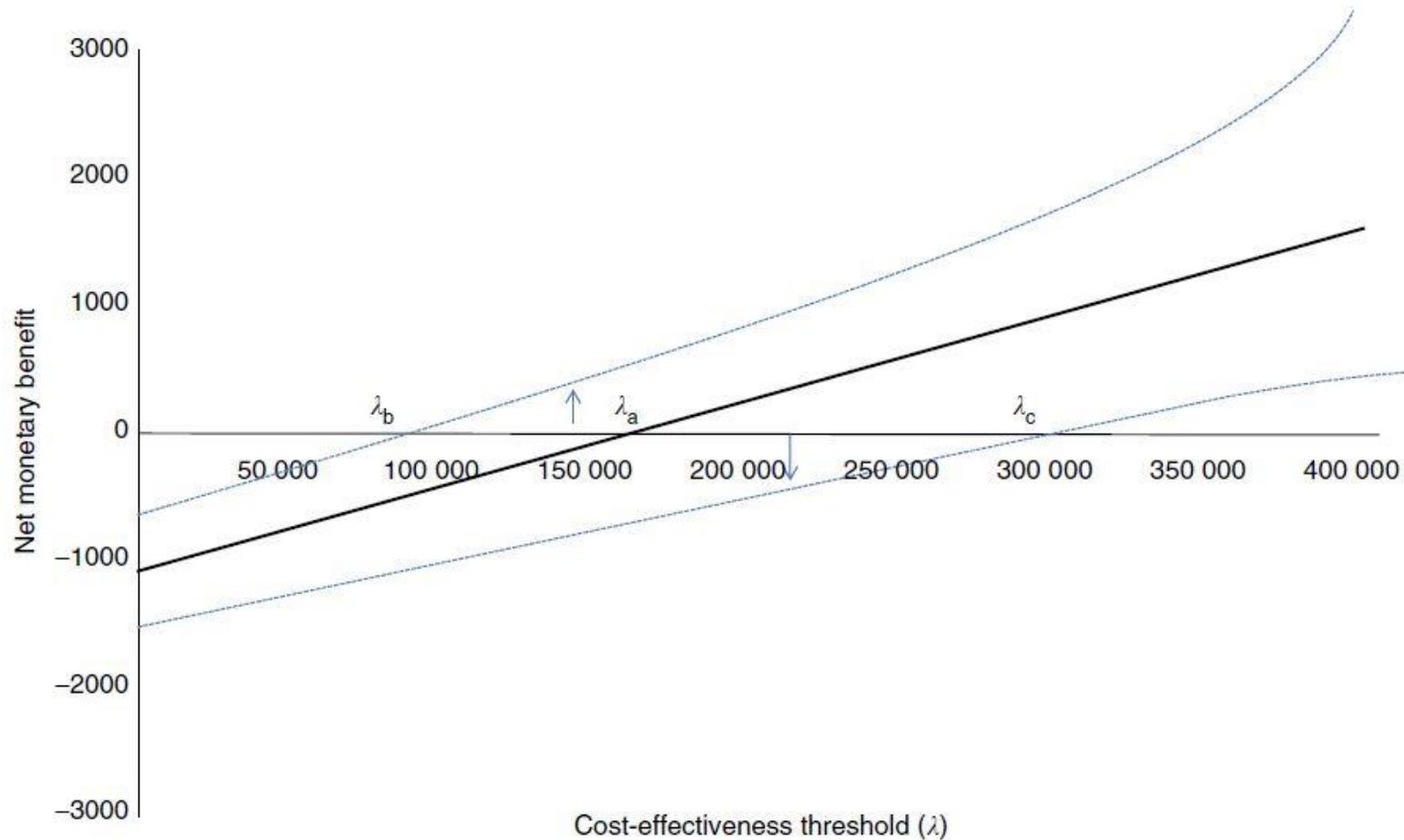
$$BMN = \lambda * E - C$$
$$Var(BMN) = \lambda^2 * Var(E) + Var(C) - (2 * \lambda * Cov(E, C))$$

- L'intervalle de confiance est obtenu à partir de la formule :

$$IC = BMN \pm z_{1-\alpha/2} * \sqrt{Var(BMN)}$$

où  $z_{1-\alpha/2}$  est le quantile d'ordre  $\alpha/2$  de la loi normale centrée réduite ( $z_{1-\alpha/2} = 1.96$  pour  $\alpha = 95$ ).

- ◆ Lorsque  $\lambda = 0$ , le bénéfice monétaire net différentiel mesure la différence de coût qui existe entre les deux stratégies qui font l'objet de la comparaison lorsque la première est moins onéreuse que la seconde.
- ◆ Le bénéfice monétaire net différentiel coupe l'axe des abscisses au point  $\lambda_a = RDCR$ . En effet, un bénéfice monétaire net différentiel nul signifie que les bénéfices monétaires nets des deux interventions sont égaux. Cela représente également le seuil à partir duquel la nouvelle intervention devient plus efficace que son comparateur ce qui correspond au RDCR  $\left( \Delta C - \Delta E \cdot \lambda_a = 0 \Leftrightarrow \lambda_a = \frac{\Delta C}{\Delta E} \right)$ .



- Pour des valeurs de l'effort socialement acceptable supérieures à  $\lambda_a$ , la nouvelle intervention doit être adoptée dans la mesure où le  $BMN > 0$  ce qui signifie que les gains de santé monétarisés de la nouvelle intervention sont supérieurs aux gains de santé monétarisés de la seconde. Pour des valeurs inférieures à  $\lambda_b$ , la décision de rejeter la nouvelle intervention n'est entachée d'aucune incertitude : Cette intervention n'est pas efficiente par rapport de l'ancienne. Il en va de même, pour les valeurs supérieures à  $\lambda_c$ . Au-delà de  $\lambda_c$  la décision est dépourvue de toute ambiguïté : la nouvelle intervention est coût efficace. Enfin, pour des valeurs comprises entre  $\lambda_b$  et  $\lambda_c$ , la décision prise demeure incertaine.

Sources : Fenwick E. Economic Evaluation, Uncertainty in. In: Encyclopedia of Health Economics [Internet]. Elsevier; 2014. p. 224-31.

# Exemple

Option	Total costs	Total QALYs	Comparison	Incremental cost	Incremental QALY	ICER
A	0	0	-	-	-	-
B	10 000	0,4	B vs. A	10 000	0,4	25 000
C	22 000	0,55	C vs. B	12 000	0,15	80 000
D	25 000	0,5	D vs. C	3 000	-0,05	Dominé
E	40 000	1	E vs. D	15 000	0,5	30 000

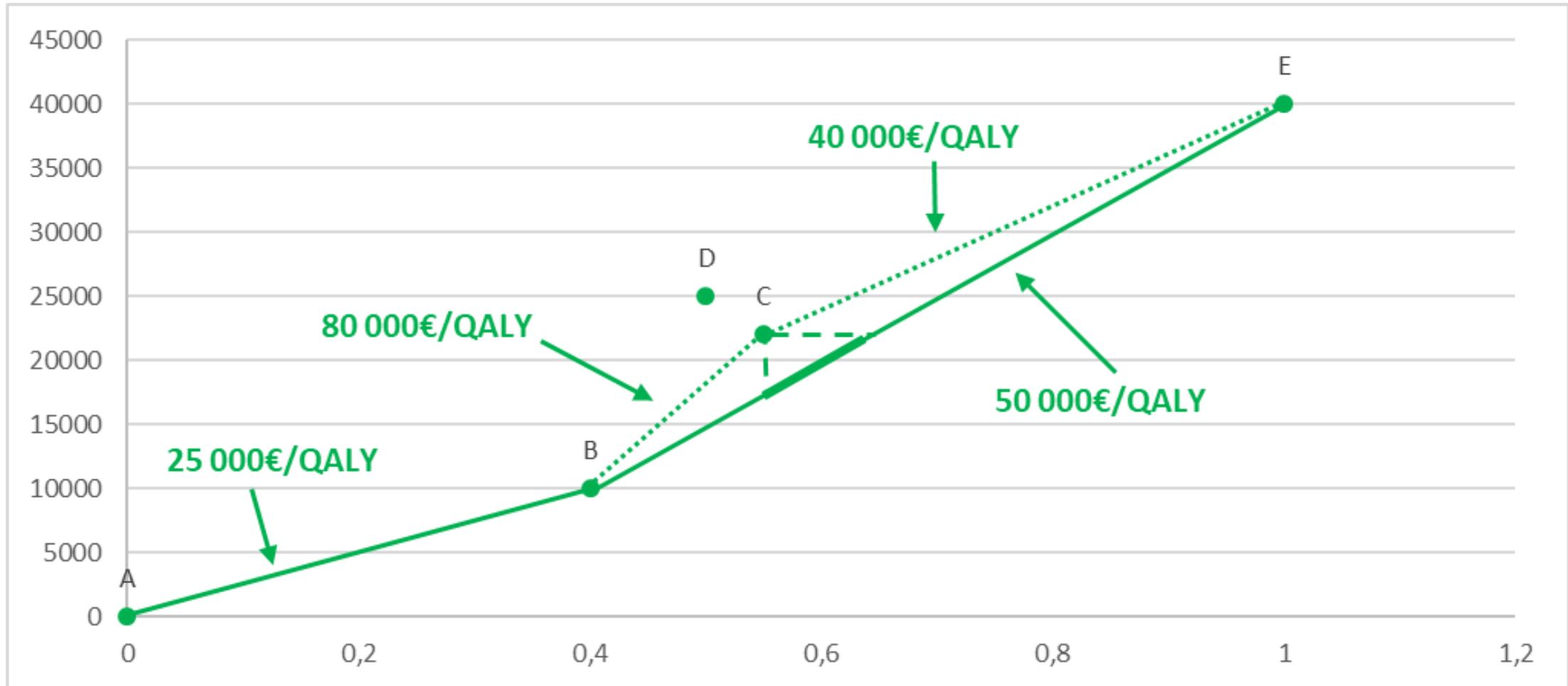
# Exemple : après avoir exclu les dominances fortes

Option	Total costs	Total QALYs	Comparison	Incremental cost	Incremental QALY	ICER
A	0	0	-	-	-	-
B	10 000	0,4	B vs. A	10 000	0,4	25 000
C	22 000	0,55	C vs. B	12 000	0,15	Dominance étendue 80 000
E	40 000	1	E vs. C	18 000	0,45	40 000

# Exemple : après avoir exclu les dominances faibles

Option	Total costs	Total QALYs	Comparison	Incremental cost	Incremental QALY	ICER
A	0	0	-	-	-	-
B	10 000	0,4	B vs. A	10 000	0,4	25 000
E	40 000	1	E vs. B	30 000	0,6	50 000

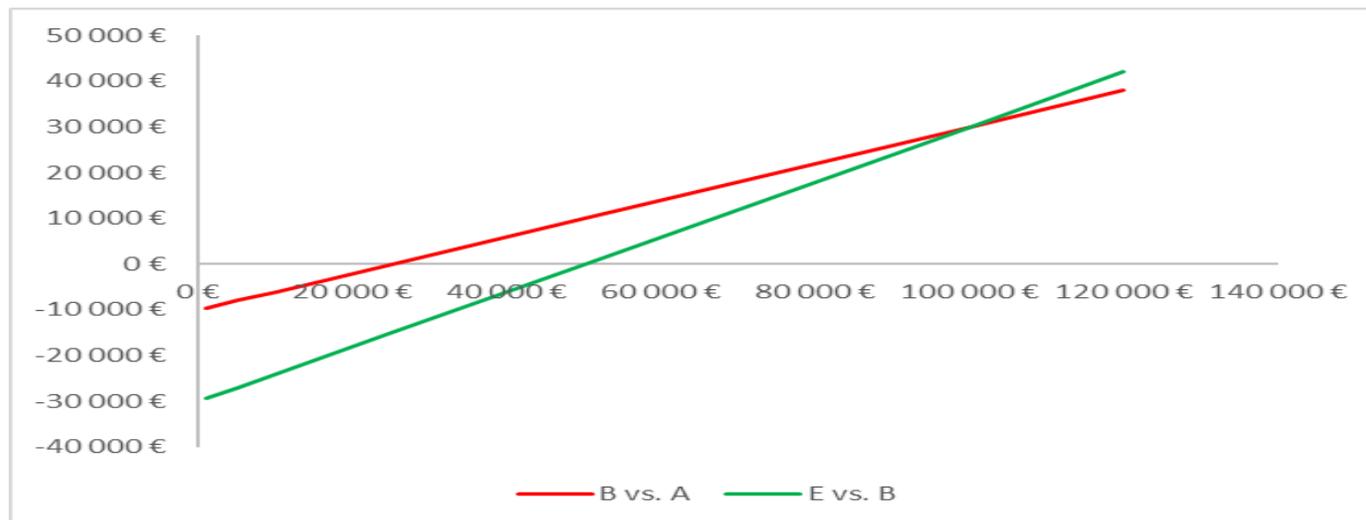
# Exemple : Illustration



# Exemple : BMN

66

?	B vs. A	E vs. B
1 000€	$1\ 000€ \times 0,4 - 10\ 000€ = -9\ 600€$	$1\ 000€ \times 0,6 - 30\ 000€ = -29\ 400€$
5 000€	-8 000€	-27 000€
10 000€	-6 000€	-24 000€
25 000€	0€	-15 000€
50 000€	10 000€	0€
100 000€	30 000€	30 000€



$\Delta C(\text{Bvs.A}) = 10\ 000€$   
 $\Delta E(\text{Bvs.A}) = 0,4$   
 $\Delta C(\text{Evs.B}) = 30\ 000€$   
 $\Delta E(\text{Evs.B}) = 0,6$



# ARBRE DE DECISION

- ◆ Modélisation la plus simple et la plus intuitive
- ◆ Description des différents parcours possible pour les patients
  - Mutuellement exclusifs
  - Faits de décisions et d'événements médicaux
  - Calcul d'un coût et d'une efficacité par parcours
- ◆ Structure d'un parcours patient
  - Décision de traitement
  - Evènements aléatoires
  - Résultat final

Un arbre de décision est composé de « nœuds » et de « branches »

## ■ Nœud de décision :

- Premier nœud d'un arbre de décision
- Sépare l'arbre en un nombre de branches égales au nombre de comparateurs

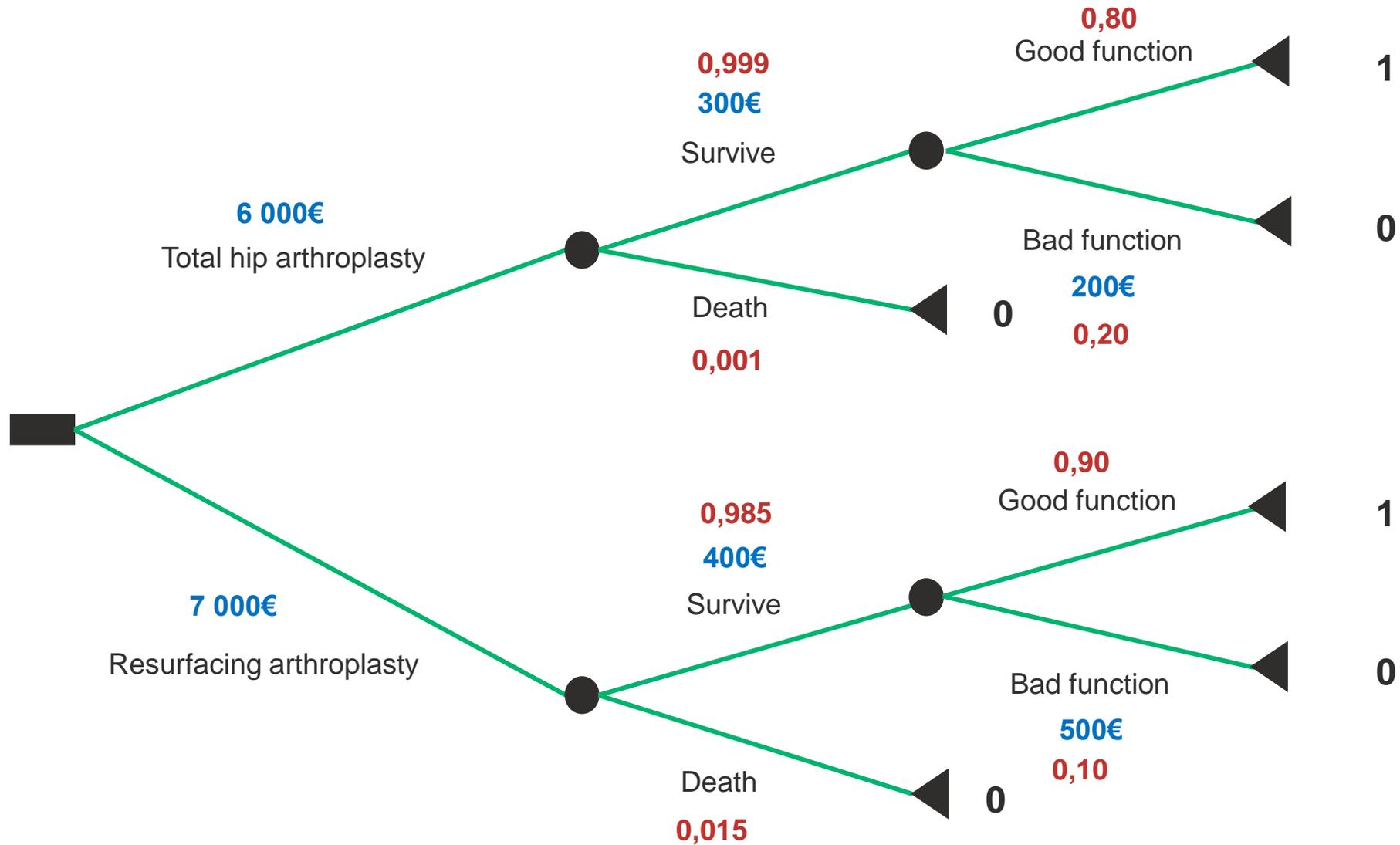
## ● Nœud aléatoire :

- Evènements aléatoires mutuellement exclusifs
- La vraisemblance associée à chacun des événements est représentée par la probabilité associée à chacune des branches (probabilité conditionnelles aux événements passés)
- La somme des probabilités associées à chaque branche est égale à 1

## ▶ Nœud final :

- Résultat de chaque parcours (résultat clinique et économique)

# Exemple



# Exemple

## Total hip arthroplasty arm

- Expected value

$$\text{Pr(survival)} \times \text{Pr(good function)} \times \text{payoff} = 0,99 \times 0,80 \times 1 = 0,7920$$

$$\text{Pr(survival)} \times \text{Pr(bad function)} \times \text{payoff} = 0,99 \times 0,20 \times 0 = 0$$

$$\text{Pr(death)} \times \text{payoff} = 0,01 \times 0 = 0$$

- Expected costs

$$\text{Pr(survival)} \times \text{Pr(good function)} \times \text{payoff} = 0,99 \times 0,80 \times 6\,300\text{€} = 4\,989,60\text{€}$$

$$\text{Pr(survival)} \times \text{Pr(bad function)} \times \text{payoff} = 0,99 \times 0,20 \times 6\,500\text{€} = 1\,287,00\text{€}$$

$$\text{Pr(death)} \times \text{payoff} = 0,01 \times 6\,000\text{€} = 60\text{€}$$

## Resurfacing arthroplasty arm

- Expected value

$$\text{Pr(survival)} \times \text{Pr(good function)} \times \text{payoff} = 0,985 \times 0,90 \times 1 = 0,8865$$

$$\text{Pr(survival)} \times \text{Pr(bad function)} \times \text{payoff} = 0,985 \times 0,10 \times 0 = 0$$

$$\text{Pr(death)} \times \text{payoff} = 0,015 \times 0 = 0$$

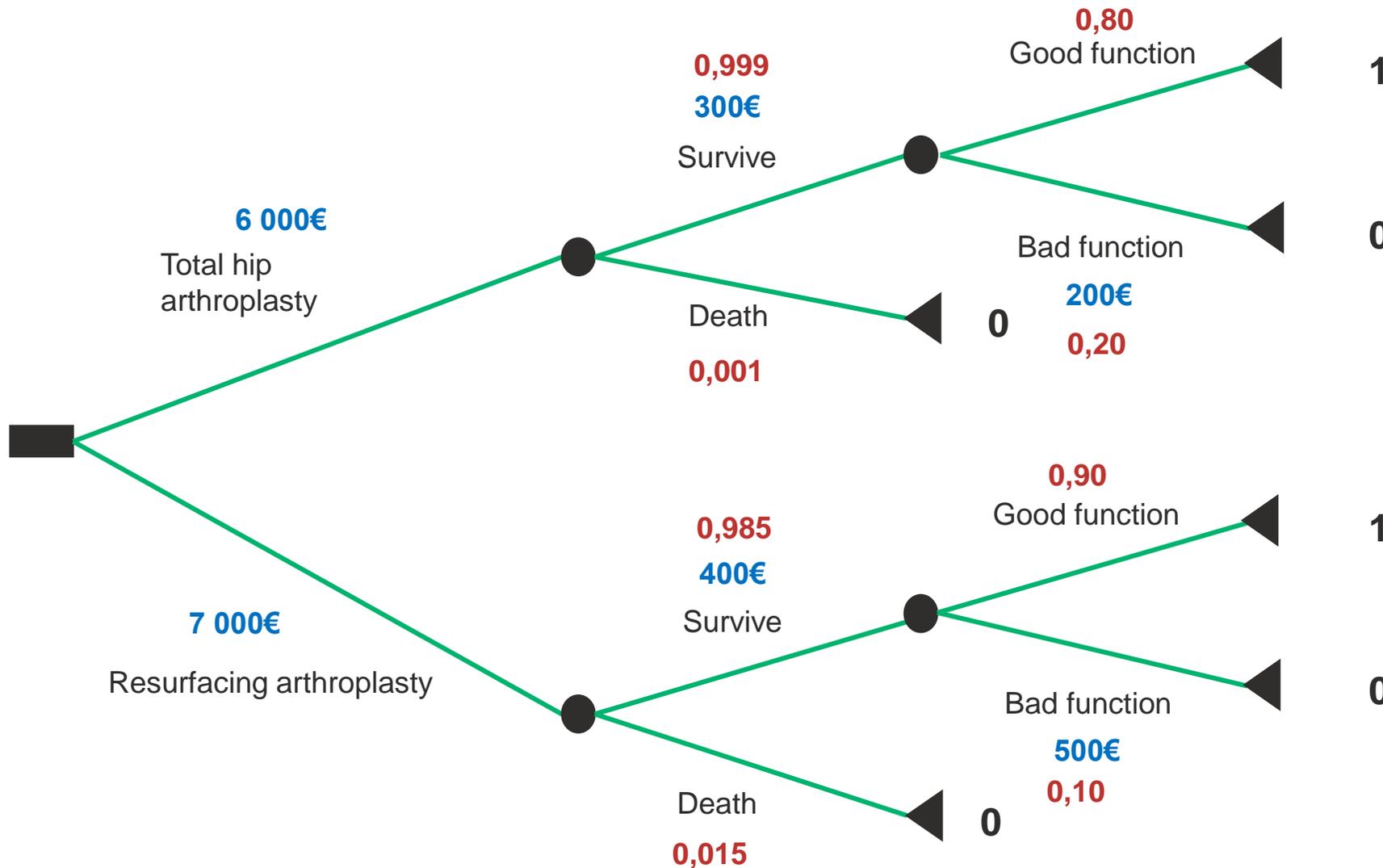
- Expected costs

$$\text{Pr(survival)} \times \text{Pr(good function)} \times \text{payoff} = 0,985 \times 0,90 \times 7\,400\text{€} = 5\,860,80\text{€}$$

$$\text{Pr(survival)} \times \text{Pr(bad function)} \times \text{payoff} = 0,985 \times 0,10 \times 7\,900\text{€} = 1\,564,20\text{€}$$

$$\text{Pr(death)} \times \text{payoff} = 0,015 \times 7\,000\text{€} = 70\text{€}$$

# Exemple



	Expected value	Expected costs
Total hip arthroplasty	0,792	4 989,60€
Resurfacing arthroplasty	0,8865	5 860,80€

# Exemple

- For the total hip arthroplasty arm :

$$4\,989,60\text{€} + 1\,287,00\text{€} + 60,00\text{€} = 6\,336,60\text{€}$$

- For the resurfacing arthroplasty arm :

$$5\,680,80\text{€} + 1\,564,20\text{€} + 70,00\text{€} = 7\,495,00\text{€}$$

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{7\,495,00\text{€} - 6\,336,60\text{€}}{0,8865 - 0,7920} = \frac{1\,158,40\text{€}}{0,0945}$$

= 12 258€ par good functioning hip

- ✔ Bien adaptées à des situations médicales relativement simple
  - ✔ Nombre limités d'états de santé dans un horizon temporel relativement court
- Analyse des tests diagnostiques ou stratégies de dépistage
- ✔ Limite principale est la gestion du temps : mal adapté à des pathologies de long termes où il y a évolution des états de santé, récurrences des états, phase de progression-régression comme les pathologies chroniques



# Modèle de MARKOV

- ◆ Un modèle de Markov décrit l'évolution dans le temps de l'état de santé d'un patient type.
- ◆ Traiter les problèmes de décision où :
  - Le risque est présent tout le temps
  - Les évènements peuvent se répéter plusieurs fois
  - Le moment des évènements est important
- ◆ Les évènements incertains sont modélisés comme des transitions entre les états de santé
- ◆ Particulièrement utiles pour les évènements répétées (maladie chronique)

# Eléments du modèle de Markov



DURÉE DU  
CYCLE



ETAT DE SANTÉ



PROBABILITÉ  
DE TRANSITION



# Durée du cycle

- ❖ L'horizon temporel est divisé en périodes fixes appelées « cycles »
- ❖ A chaque cycle, le patient peut passer d'un état de santé à un autre
- ❖ L'état de santé reste stable pendant toute la durée d'un cycle
- ❖ Le choix de la durée du cycle dépend de l'évolutivité de la pathologie (annuelle, mensuelle, trimestrielle, semestrielle, hebdomadaire)
- ❖ En fonction des pratiques cliniques et des données cliniques disponibles



# Etat de santé

- ✔ Un état de santé est une description clinique de l'état d'un patient à un moment donné
- ✔ Le modèle doit inclure tous les états de santé possible pour décrire au mieux la pathologie étudiée.
- ✔ A chaque état est assigné deux variables :
  - Un coefficient d'efficacité (qualité de vie, années de vie)
  - Les coûts de soins reçus pendant la période
- ✔ A chaque cycle, les patients accumulent ces deux variables en fonction des états de santé qu'ils parcourent sur l'horizon temporel du modèle



# Probabilité de transition

80

- ◆ D'un cycle à un autre, le patient peut effectuer une transition vers un autre état.
  - ◆ Les transitions interviennent selon des « probabilités de transition »
  - ◆ Toutes les probabilités d'un nœud somment à 1
  - ◆ Deux états particuliers :
    - L'état initial auquel sont affectés tous les patients
    - L'état « mort »
  - ◆ Un état absorbant est un état à partir duquel aucune transition n'est possible
- Définition d'une matrice de transition

- Une **probabilité de décès** = rapport du **nombre de décès observé** au cours d'une période donnée à **l'effectif de la population en vie au début de la période**. Il s'agit donc d'une proportion.

$$p = \frac{n_d}{N_0}$$

$p$  : probabilité de décès observée durant la période

$n_d$  : effectif de décès observé durant la période

$N_0$  : effectif de la population au début de la période.

- Un **taux de décès** = rapport de **l'effectif de décès observé durant l'année** à la population au **risque durant la même période** (mesurée en personnes-années). Un taux de décès s'apparente ainsi à une **vitesse** (nombre de décès observé par unité de temps) :

$$t = \frac{n_d}{D}$$

$t$  : taux de décès durant l'année

$D$  : cumul des durées de vie vécues durant l'année par chaque sujet en vie en début de période

# Conversions Taux - Probabilité

82

82

- ◆ Probabilité en taux :  $Rate = -\frac{\ln(1-p)}{t}$
- ◆ Taux en probabilité :  $Probability = 1 - \exp(-rt)$
- ◆ Ex.: Probabilité de diabète contrôlé sur 3 ans est de 60%
  - Quelle est la probabilité d'un diabète contrôlé d'un an?

$$Rate = -\frac{\ln(1 - 0,6)}{3} = 0,3054$$

$$Probability = 1 - \exp(-0,3054 * 1) = 0,2632 \\ = 26\%$$

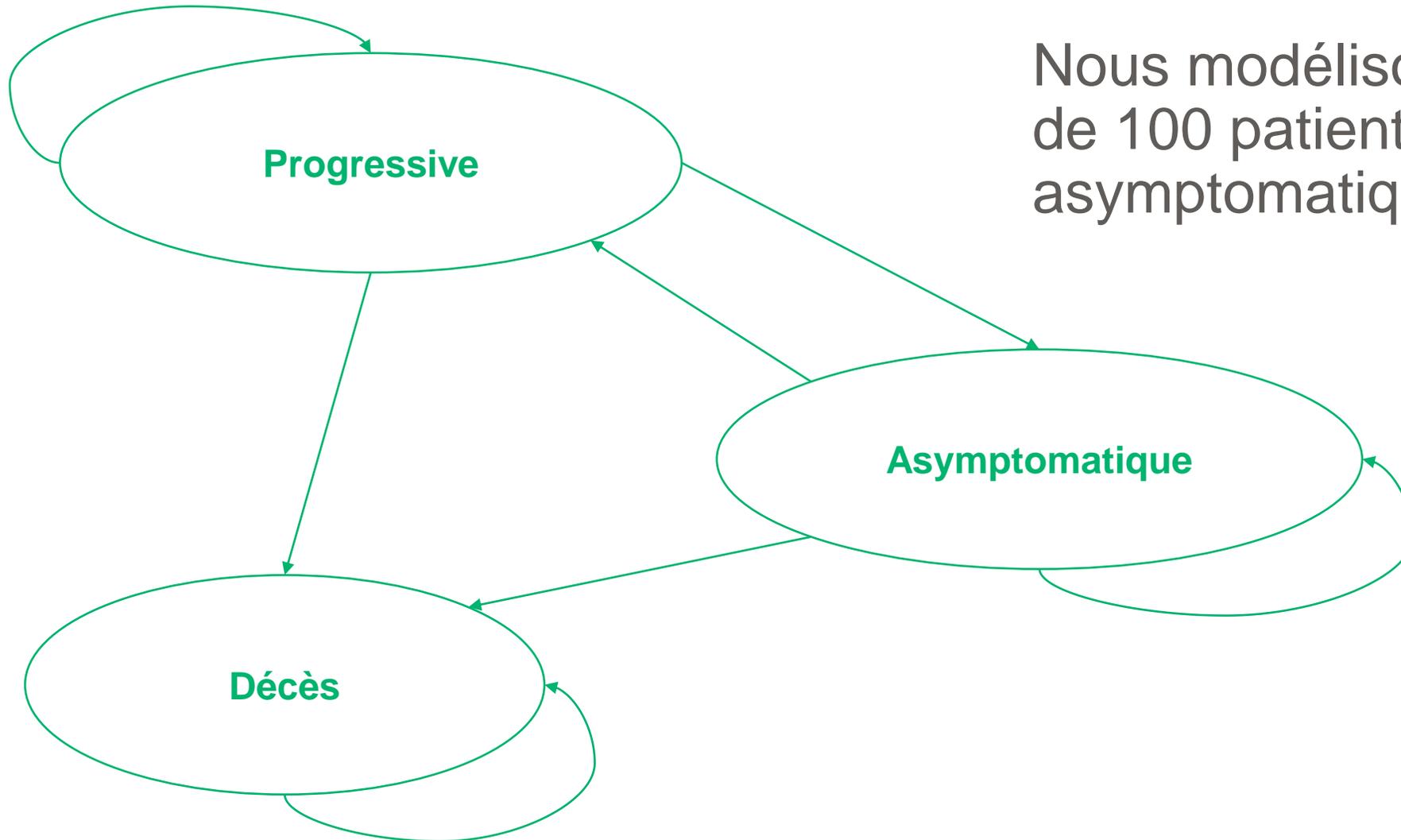
- ◆ A chaque cycle, la résolution du modèle donne la répartition des patients dans chacun des états de santé
  - ◆ A la fin de l'horizon temporel, on cumule le nombre de périodes passées dans chaque état de santé, l'efficacité associée cumulée ainsi que les coûts cumulés pour l'ensemble de la cohorte.
- Obtention d'une trace de Markov (nombre de patients dans chaque état à chaque cycle)

# Correction de demi-cycle

- ❖ Il est difficile de croire que tous les évènements se passent en début ou fin de cycle.
- ❖ Il est plus plausible que les évènements soient répartis uniformément sur l'ensemble de la durée du cycle → moitié du cycle
- ❖ Une solution simple : déplacer la répartition des patients d'un demi-cycle pour que les calculs des coûts et de l'efficacité soient basés sur la moitié des patients du cycle actuel et la moitié des patients du cycle suivant.

Naimark et al (2008).

# Exemple



Nous modélisons une cohorte de 100 patients asymptomatiques.

# Exemple

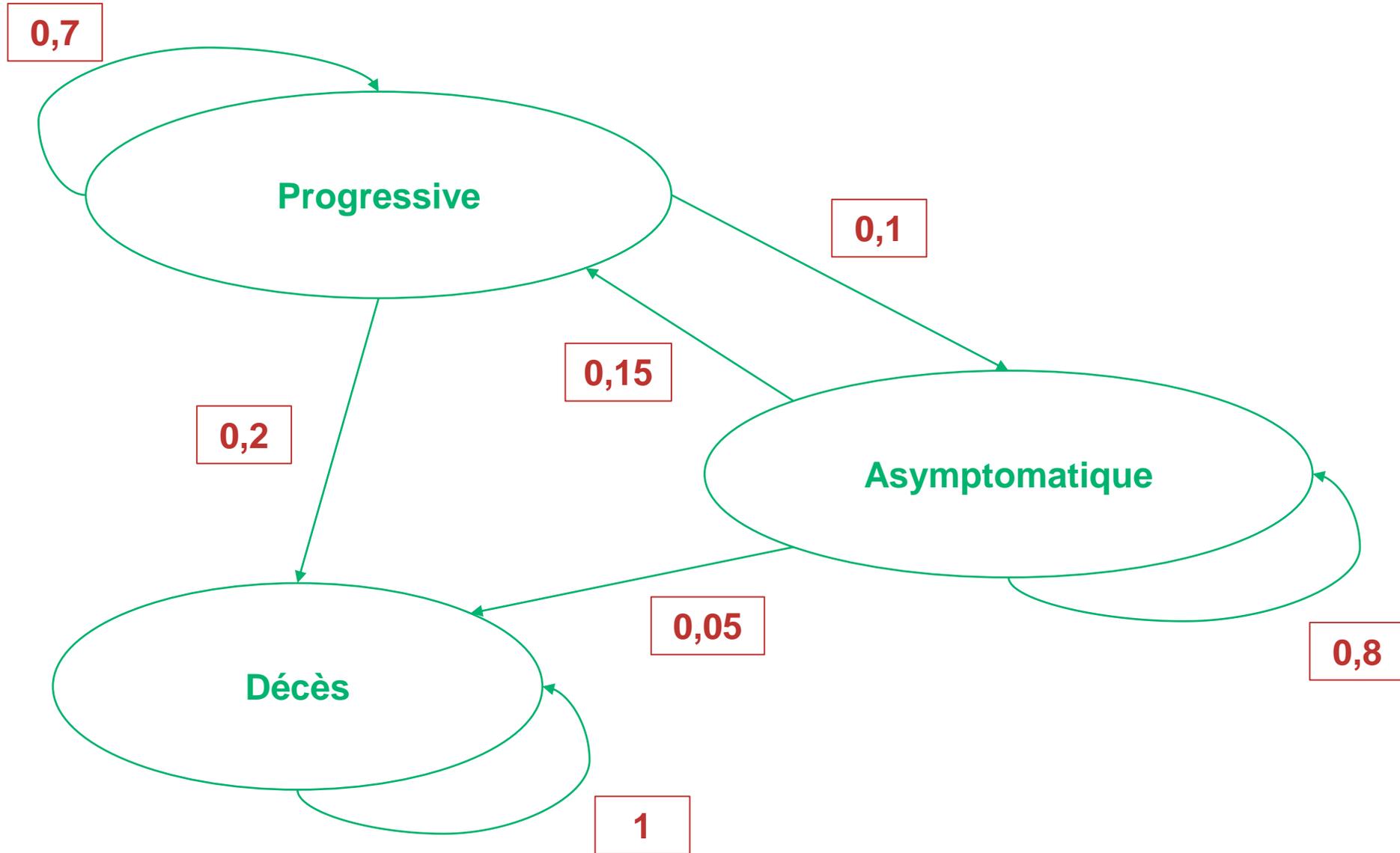
## Baseline

	Progressive	Asymptomatique	Décès
Progressive	0,7	0,1	0,2
Asymptomatique	0,15	0,8	0,05
Décès	0	0	1

## Traitement A

	Progressive	Asymptomatique	Décès
Progressive	0,7	0,15	0,15
Asymptomatique	0,05	0,9	0,05
Décès	0	0	1

# Exemple: Baseline modèle Markov



# Exemple : Baseline Markov Trace

## Markov trace

	Progressive	Asymptomatique	Décès
T=0	0	100	0

# Exemple : Méthode de calcul (T1)

**T=1**

		Progressive	Asymptomatique	Décès
0	Progressive	0,7	0,1	0,2
100	Asymptomatique	0,15	0,8	0,05
0	Décès	0	0	1

Asymptomatique → Progressive :  $100 \times 0,15 = 15$

Asymptomatique → Asymptomatique :  $100 \times 0,8 = 80$

Asymptomatique → Décès :  $100 \times 0,05 = 5$

# Exemple : Baseline Markov Trace

90

## Markov trace

	Progressive	Asymptomatique	Décès
T=0	0	100	0
T=1	15	80	5

# Exemple : Méthode de calcul (T1)

**T=2**

		Progressive	Asymptomatique	Décès
15	Progressive	0,7	0,1	0,2
80	Asymptomatique	0,15	0,8	0,05
5	Décès	0	0	1

Progressive → Progressive :  $15 \times 0,7 = 10,5$

Asymptomatique → Progressive :  $80 \times 0,15 = 12$

Progressive → Asymptomatique :  $15 \times 0,1 = 1,5$

Asymptomatique → Asymptomatique :  $80 \times 0,8 = 64$

Progressive → Décès :  $15 \times 0,2 = 3$

Asymptomatique → Décès :  $80 \times 0,05 = 4$

Décès → Décès :  $5 \times 1 = 5$

	Progressive	Asymptomatique	Décès
T=2	$10,5+12 = 22,5$	$64+1,5 = 65,5$	$5+3+4 = 12$

# Exemple : Baseline Markov Trace

## Markov trace

	Progressive	Asymptomatique	Décès
T=0	0	100	0
T=1	15	80	5
T=2	22,5	65,5	12
T=3	$15,75+9,825 = 25,575$	$52,4+2,25 = 54,65$	$12+4,5+3,275 = 19,775$

# Exemple : Traitement A Markov Trace

## Markov trace

	Symptomatique	Asymptomatique	Décès
T=0	0	100	0
T=1	5	90	5
T=2	$3,5+4,5 = 8$	$81+0,75 = 81,75$	$5+0,75+4,5 = 10,25$
T=3	$5,6+4,0875 = 9,6875$	$73,575+1,2 = 74,775$	$10,25+1,2+4,0875 = 15,5375$

### T=1

Asymptomatique → Asymptomatique :  $100 \times 0,9 = 90$

Asymptomatique → Symptomatique :  $100 \times 0,05 = 5$

Asymptomatique → Décès :  $100 \times 0,05 = 5$

### T=2

Symptomatique → Symptomatique :  $5 \times 0,7 = 3,5$

Asymptomatique → Symptomatique :  $90 \times 0,05 = 4,5$

Symptomatique → Asymptomatique :  $5 \times 0,15 = 0,75$

Asymptomatique → Asymptomatique :  $90 \times 0,9 = 81$

Symptomatique → Décès :  $5 \times 0,15 = 0,75$

Asymptomatique → Décès :  $90 \times 0,05 = 4,5$

Décès → Décès :  $5 \times 1 = 5$

# Exemple

◆ Chaque état de santé est associé à un coût et un QALY

◆ Coût

- Asymptomatique  $C=0\text{€}$  (Traitement A = 500€)
- Progressive  $C=100\text{€}$
- Décès  $C=0\text{€}$

◆ QALY

- Asymptomatique  $E=1$
- Progressive  $E=0,4$
- Décès  $E=0$

# Exemple : Baseline Coût et Efficacité

95

	Progressive	Asymptomatique	Décès	Coûts	Survie	QALYs
T=0	0	100	0			
T=1	15	80	5	$15 \times 100\text{€} = 1\,500\text{€}$	$15 + 80 = 95$	$15 \times 0,4 + 80 \times 1 = 86$
T=2	22,5	65,5	12	$22,5 \times 100\text{€} = 2\,250\text{€}$	$22,5 + 65,5 = 88$	$22,5 \times 0,4 + 65,5 \times 1 = 74,5$
T=3	25,575	54,65	19,775	$25,575 \times 100\text{€} = 2\,575,5\text{€}$	$25,575 + 54,65 = 80,225$	$25,575 \times 0,4 + 54,65 \times 1 = 64,88$

**Coûts cumulés :**  $1\,500\text{€} + 2\,250\text{€} + 2\,575,5\text{€} = 6\,325,50\text{€}$

**QALYs cumulées :**  $86 + 74,5 + 64,88 = 225,38$

# Exemple : Traitement A Coût et Efficacité

	Progressive	Asymptomatique	Décès	Coûts	Survie	QALYs
T=0	0	100	0			
T=1	5	90	5	$5 \times 100\text{€} + 90 \times 500\text{€} = 45\,500\text{€}$	$5 + 90 = 95$	$5 \times 0,4 + 90 \times 1 = 92$
T=2	8	81,75	10,25	$8 \times 100\text{€} + 81,75 \times 500\text{€} = 41\,550\text{€}$	$8 + 81,75 = 89,75$	$8 \times 0,4 + 81,75 \times 1 = 84,95$
T=3	9,6875	74,775	15,5375	$9,6875 \times 100\text{€} + 74,775 \times 500\text{€} = 38\,356,25\text{€}$	$9,6875 + 74,775 = 84,4625$	$9,6875 \times 0,4 + 74,775 \times 1 = 78,65$

**Coûts cumulés :**  $45\,500\text{€} + 41\,550\text{€} + 38\,356,25\text{€} = 125\,406,50\text{€}$

**QALYs cumulées :**  $92 + 84,95 + 78,65 = 255,60$

# Exemple : Baseline Actualisation

	Progressive	Asymptomatique	Décès	Coûts	Coûts actualisés	QALYs	QALYs actualisées
T=0	0	100	0				
T=1	15	80	5	1 500€	1500 $\times (1,025)^{-1}$ = 1 463,41€	86	86 $\times (1,025)^{-1}$ = 83,90
T=2	22,5	65,5	12	2 250€	2250 $\times (1,025)^{-2}$ = 2 141,58€	74,5	74,5 $\times (1,025)^{-2}$ = 70,91
T=3	25,575	54,65	19,775	2 575,5€	2 575,5 $\times (1,025)^{-3}$ = 2 391,61€	64,88	64,88 $\times (1,025)^{-3}$ = 60,25

**Coûts cumulés** : 1 463,41€ + 2 141,58€ + 2 391,61€ = 5 996,60€

**QALYs cumulées** : 83,90 + 70,91, 60,25 = 215,06

# Exemple : Traitement Actualisation

	Progressive	Asymptomatique	Décès	Coûts	Coûts actualisés	QALYs	QALYs actualisées
T=0	0	100	0				
T=1	15	80	5	45 500€	45 500 $\times (1,025)^{-1}$ = 44 390,24€	92	92 $\times (1,025)^{-1}$ = 89,75
T=2	22,5	65,5	12	41 550€	41 550 $\times (1,025)^{-2}$ = 39 547,89€	84,95	84,95 $\times (1,025)^{-2}$ = 80,86
T=3	25,575	54,65	19,775	38 356,25€	38 356,25 $\times (1,025)^{-3}$ = 35 617,59€	78,65	78,65 $\times (1,025)^{-3}$ = 73,03

**Coûts cumulés** : 44 390,24€ + 39 547,89€ + 35 617,59€ = 119 555,72€

**QALYs cumulées** : 89,75 + 80,86 + 73,03 = 243,64

# Exemple : RDCR

$$\begin{aligned} RDCR &= \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{119\,555,72\text{€} - 5\,996,60\text{€}}{243,64 - 215,06} \\ &= \frac{113\,559,12\text{€}}{28,58} \\ &= 3\,973,37\text{€/QALY} \end{aligned}$$

Le Traitement A est plus cher et plus efficace que la baseline.

- ✔ Outils puissants pour décrire des trajectoires de patients relativement complexes tout en restant intuitifs et transparents
  - ✔ Gestion du temps chronologique avec des états de santé qui varient d'un cycle à l'autre et des variables qui se cumulent dans le temps
- Modélisation des pathologies chroniques évolutives au long terme

- ❖ **Le caractère « sans mémoire »** : les probabilités de transition d'un état à l'autre ne dépendent que de l'état de départ sans considération des états antérieurs (sans prise en compte de l'histoire des patients)  
→ patients hétérogènes (caractéristiques et histoires)
- ❖ **Fixité des probabilités de transition** : adopter des probabilités dépendantes du temps en indexant le taux de mortalité sur le nombre de cycle
- ❖ **Gestion des « risques compétitifs »** affectant les probabilités de transition (risque indépendant au lieu de risque interdépendant)