

Les Événement de l'Année en Économie Médicale 2016

Séminaire JGEM SFES:
Méthodes pratiques de modélisation

Paris 21.01.2016

TECHNIQUES D'AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUES DES COURBES DE SURVIE PUBLIÉES

Anastasiia Kabeshova
REES France

akabeshova.reesfrance@wanadoo.fr

SOMMAIRE:

- 1. Introduction**
- 2. Principes des modèles de durée**
- 3. Reconstruction des données individuelles basée sur des courbes de KM**
- 4. Ajustement paramétrique**
- 5. Modèle de survie partitionnée**
- 6. Présentation des résultats : Vieux standards et nouvelles métriques**



INTRODUCTION

- En pratique pour **communiquer les résultats** des Essais Randomisés Contrôlés (ERC) il faut présenter:
 - Pour les variables continues – les **moyennes et les écarts types sur chacun des bras**;
 - Pour les variables binaires – les **effectifs et les proportions**.
- En raison de la censure, la **variable du temps** jusqu'à l'événement **ne permet pas d'utiliser les procédures statistiques standards** pour analyser les résultats. La durée moyenne de survie est une estimation biaisée de la survie attendue en présence d'observations censurées.
- CONSORT guidelines:
 - la quantité d'effet doit être mesurée par le rapport des risques instantanées (**hazard ratio**)
ou
 - **la différence des médianes de survie globale**.

Le manuel Cochrane conseille également que la quantité d'effet pour les variables de durée soient exprimés en rapport de risques instantanés. Cela limite sévèrement la manière dont les ERC avec les données de survie peuvent être faire l'objet d'une analyse secondaires des données, que ce soit dans le cadre d'une analyse coût-efficacité (ACE) ou dans celui une analyse de l'efficacité comparative des traitements.

CONTEXTE (2)

- ❖ Les décisions de remboursement sont prises à partir des **estimations du rapport coût-efficacité** des technologies alternatives
 - avec des coûts et des résultats de santé projetés **sur la durée de vie** des patients.
- ❖ La plupart des analyses coût-efficacité (ACE) utilisent des modèles de décision avec les données provenant d'ERC
 - qui **ne suivent pas tous les patients jusqu'à la mort**.
- ❖ En présence de ces données censurées, les analyses de l'efficacité clinique ont tendance à utiliser les modèles de régression des risques proportionnels de Cox. Cette approche est insuffisante pour l'ACE
 - qui doit prédire la survie attendue au fil du temps;
 - un processus qui nécessite souvent l'extrapolation au-delà des données de suivi d'ERC.
- ❖ Une approche standard consiste à appliquer les **fonctions de survie paramétriques** sur les données individuelles des patients de ERC
 - pour prédire la survie par le bras de traitement sur la durée de vie.

Revue récentes des évaluations de la technologie de NICE ont montré que les études qui utilisent les approches d'extrapolation sont inadéquates ou mal décrites.

2



PRINCIPES DES MODÈLES DE DURÉE

Well when events change, I change my mind.

What do you do?

(Paul Samuelson)

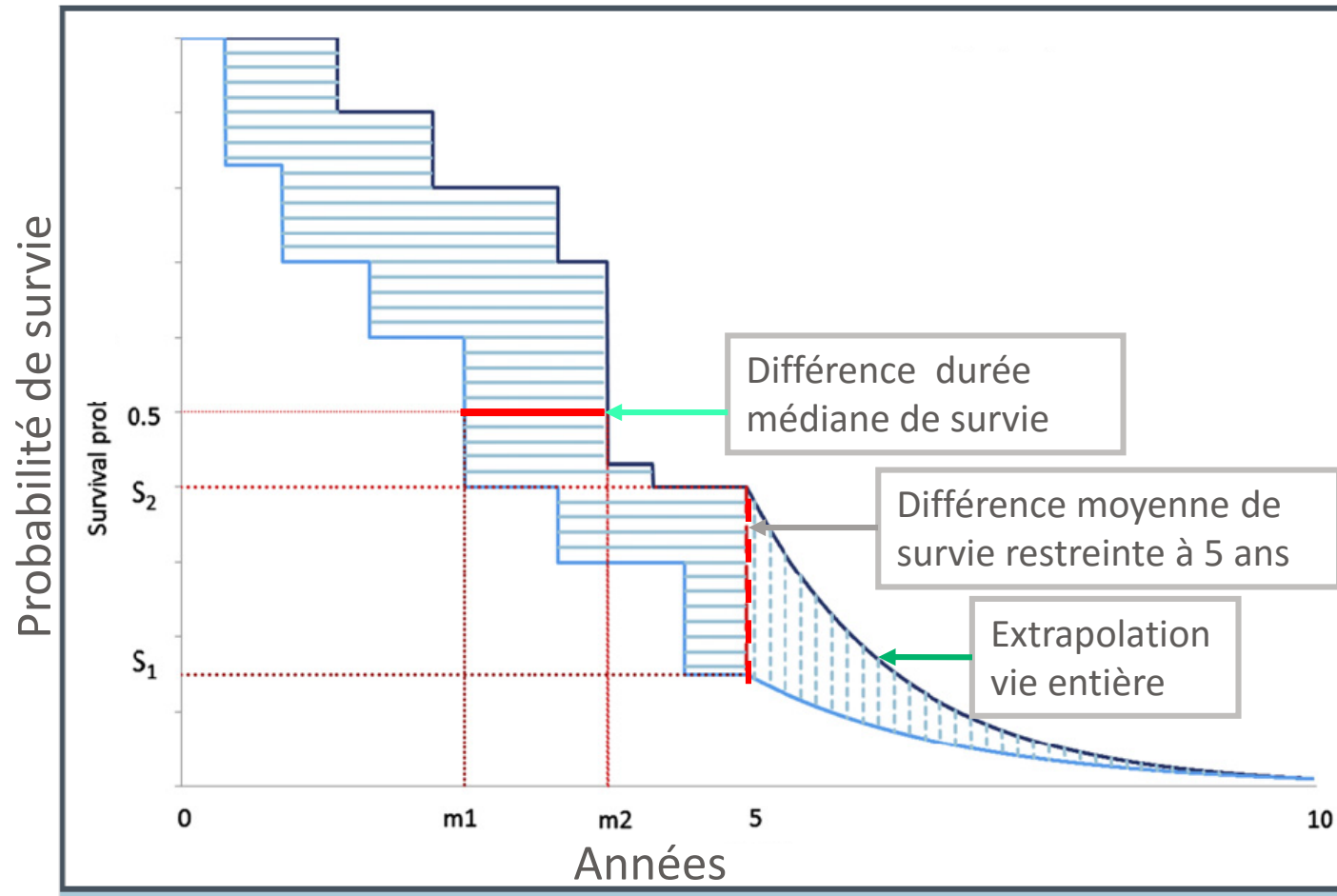
MÉTHODE D'ESTIMATION DE KAPLAN-MEIER

- 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 évènement 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 $m+1$

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

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

EXTRAPOLATION SURVIE VIE ENTIÈRE ET CALCUL DES DIFFÉRENCES

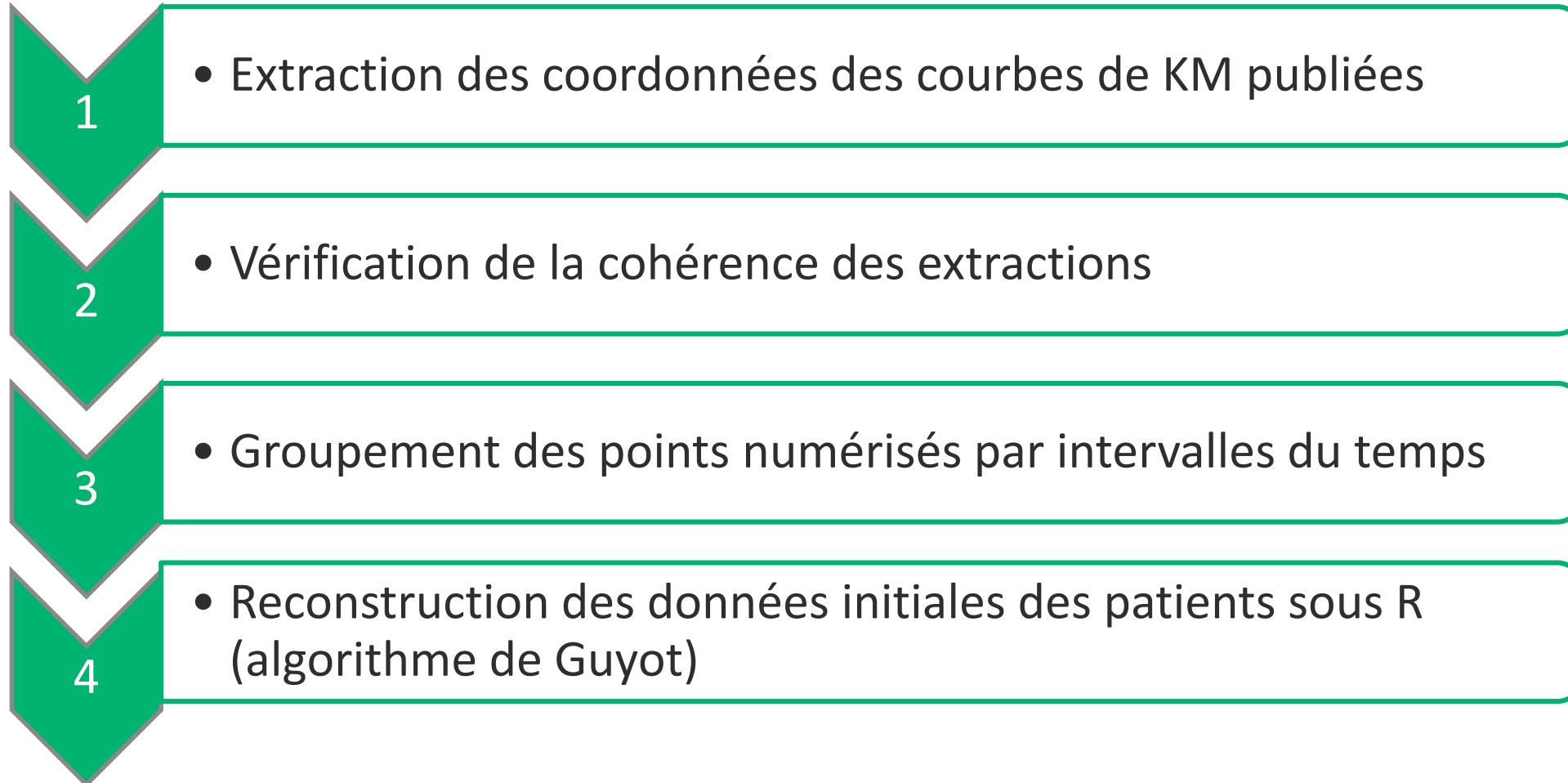




3

RECONSTRUCTION DES DONNÉES INDIVIDUELLES BASÉE SUR DES COURBES DE KM

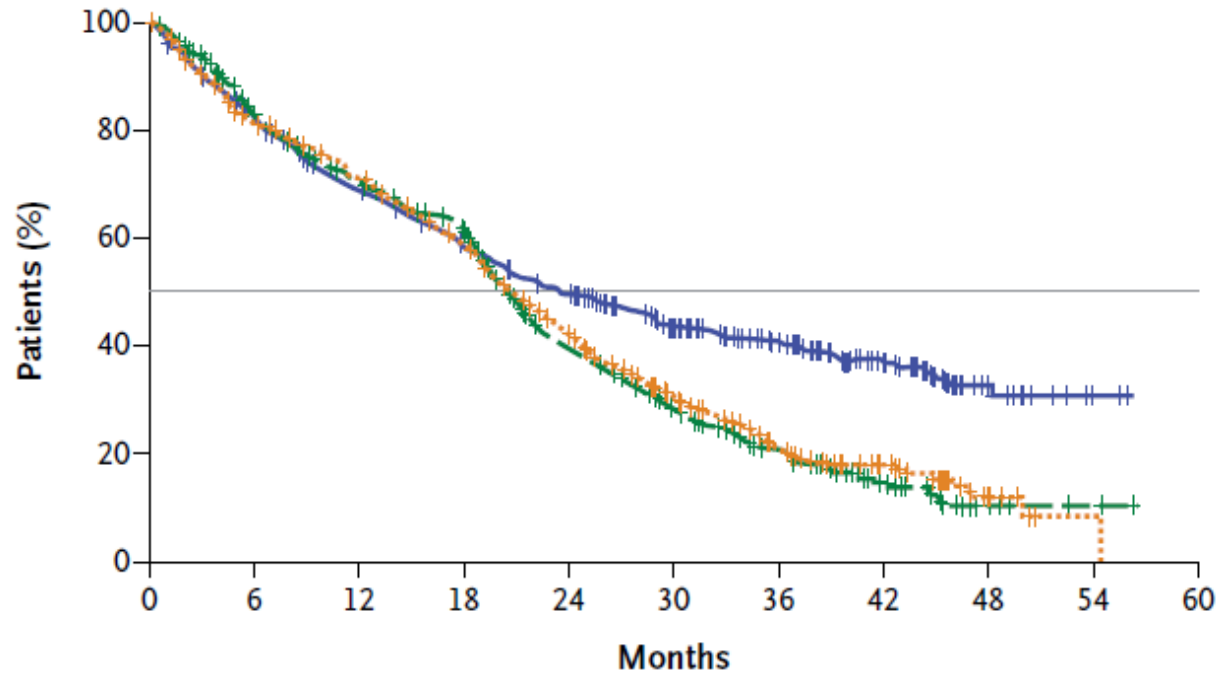
ETAPES DE LA RECONSTRUCTION DES DONNÉES INDIVIDUELLES



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

LOGICIELS DE NUMÉRISATION DES COURBES DE SURVIE

12

Tous les logiciels suivent un processus similaire pour convertir histogrammes, diagrammes de dispersion, et tracés linéaires en séries de chiffres

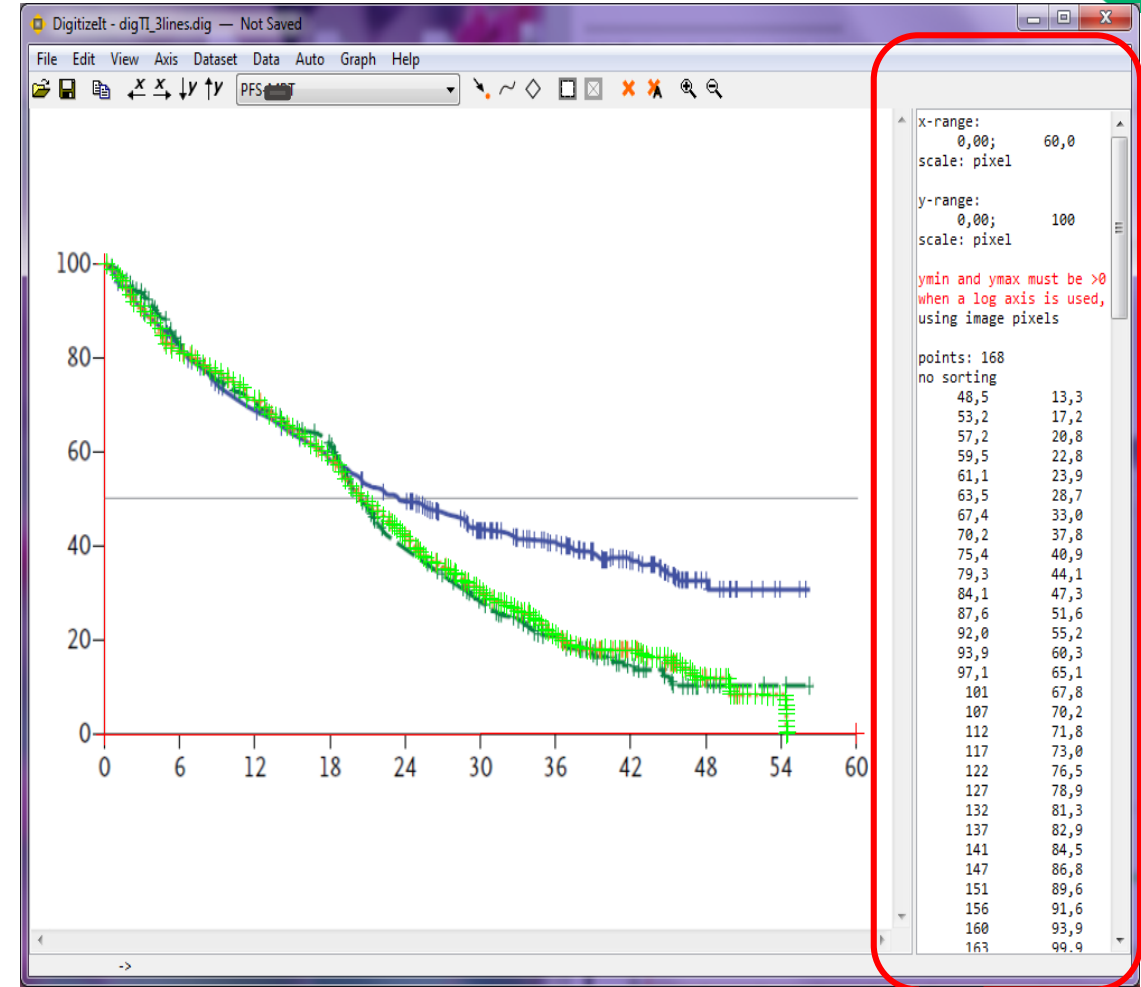
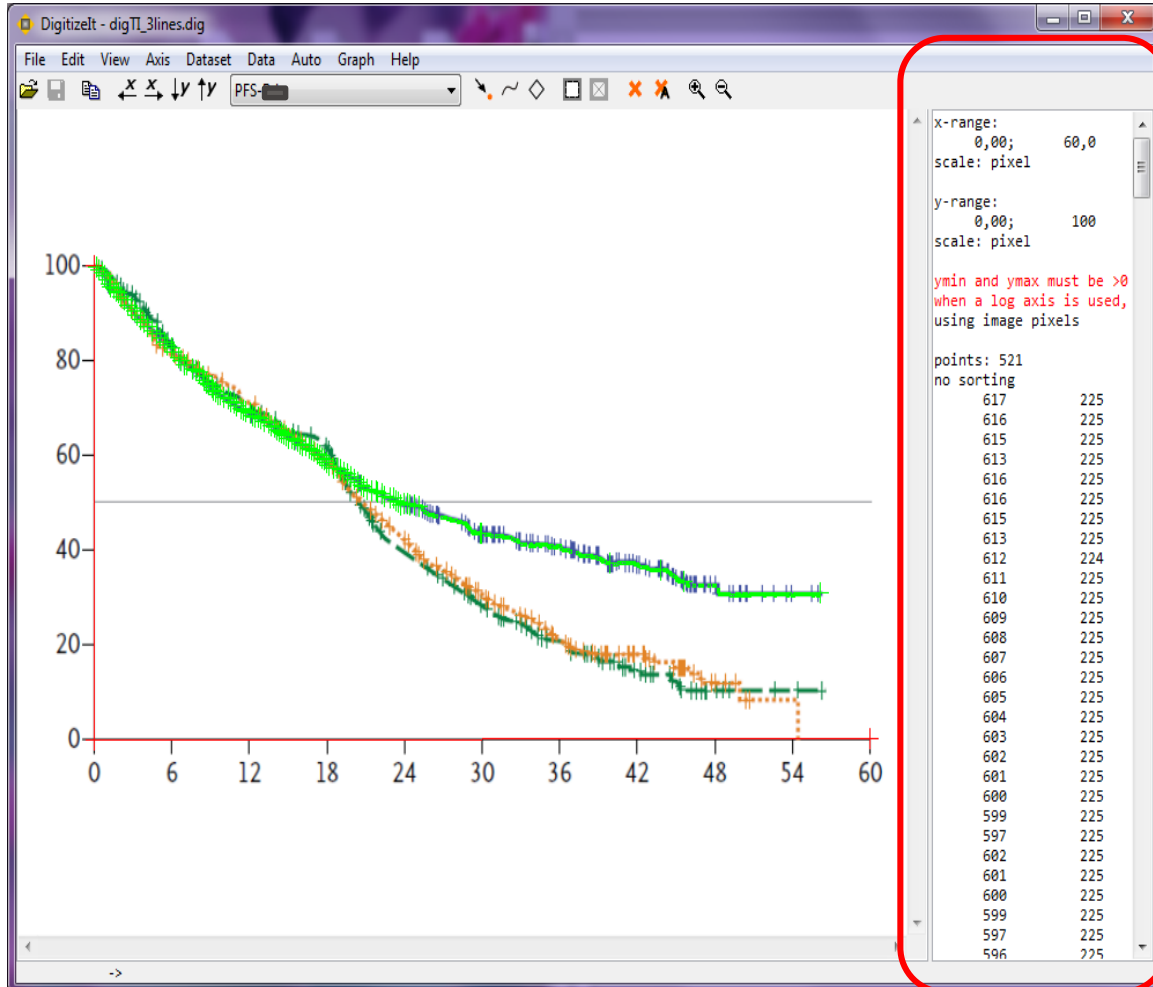
1. Accéder au graphique
2. Régler l'échelle
3. Numériser les points de données
4. Exporter les données

	PLATFORM	COST	AUTOMATIC DETECTION	FILES SUPPORTED	POST AQUISITION ANALYSIS	YEAR
Dagra: Digitize graphical data	Windows	\$49.95	yes	~ all image formats	no	2012
DataThief	Windows, MacOS, Unix	\$25	no	JPG, PNG, GIF	no	2006
dcsDigitiser	Windows	\$423	yes	~ all image formats	yes	2015
Digitizelt	Windows, MacOS, Unix	\$49	yes	~ all image formats	no	2014
Engauge	Windows, MacOS, Unix	Free	yes	~ all image formats	no	2015
g3data	Windows	Free	no	~ all image formats	no	2011
Get Data	Windows	Free	yes	~ all image formats	no	2013
Graph Click	MacOS	Free	yes	~ all image formats	no	2014
im2graph	Windows, Linux	Free	yes	~ all image formats	no	2015

...

* <http://connectedresearchers.com/graph-digitizer-comparison-16-ways-to-digitize-your-data/>

1. NUMÉRISATION DE LA COURBE DE SURVIE AVEC DIGITIZEIT



coordonnées extraites

2. VÉRIFICATION DE LA COHÉRENCE DES COORDONNÉES EXTRAITES

- Les données individuelles (DIP) colligées sont extrapolées sous Excel.
- Il est important de vérifier que la survie diminue avec le temps pour éviter que des messages d'erreurs apparaissent à l'étape suivante de l'algorithme qui traite les données extraites.
- Il est également important d'exprimer les données de survie en termes de proportions de patients et non pas sous forme de pourcentages.



3. EXTRACTION AVEC DIGITIZAIT DES COORDONNÉES DE LA SURVIE

Tableau 1

Rang coordonnées	Temps (Mois)	Proportion des survies
k	Tk	Sk
1	0	1
2	0,155	0,997
3	0,388	0,99
4	0,621	0,983
5	0,814	0,978
6	1,008	0,969
7	1,125	0,96
8	1,241	0,953
9	1,513	0,952
10	1,707	0,947
11	1,9	0,943
12	2,094	0,934
13	2,327	0,927
14	2,637	0,917
15	2,831	0,909
16	3,142	0,903
17	3,335	0,894
18	3,607	0,886
19	3,878	0,881
20	4,15	0,872
21	4,499	0,863
22	4,809	0,857
23	5,12	0,846
24	5,43	0,839
25	5,663	0,833
26	5,973	0,826
27	6,206	0,816

Création d'une 2^{ème} série de données (Tableau2) composée des intervalles sur la période de suivi de 5 ans (60 mois)

Tableau 2

Intervalle	Temps (Mois)	Borne Sup	Borne Inf	#Pts à risque
1	0	1	26	535
2	6	27	51	400
3	12	52	80	319
4	18	81	103	265
5	24	104	154	218
6	30	155	239	168
7	36	240	316	105
8	42	317	407	55
9	48	408	493	19
10	54	494	522	2

4. ALGORITHME DE RECONSTRUCTION DE DONNÉES KM

Step 1 Nombre de sujets censurés au sein d'un intervalle :

$$nrisk_{i+1}^{nocensor} = nrisk_i * \frac{S_{lower_{i+1}}}{S_{lower_i}}$$

$$ncensor_i = nrisk_{i+1}^{nocensor} - nrisk_{i+1}$$

Step 2 Temps et le nombre d'observations censurées :

$$\widehat{cent}_c = T_{lower_i} + c * (T_{lower_{i+1}} - T_{lower_i}) / (ncensor_i + 1)$$

$$\widehat{cent}_k = \sum_{c=1}^{ncensor_i} \widehat{cent}_c * I\{\widehat{cent}_c \in [T_k, T_{k+1}]\}$$

Step 3 Le nombre des évènements:

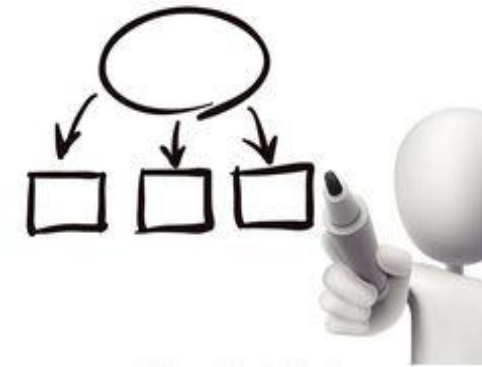
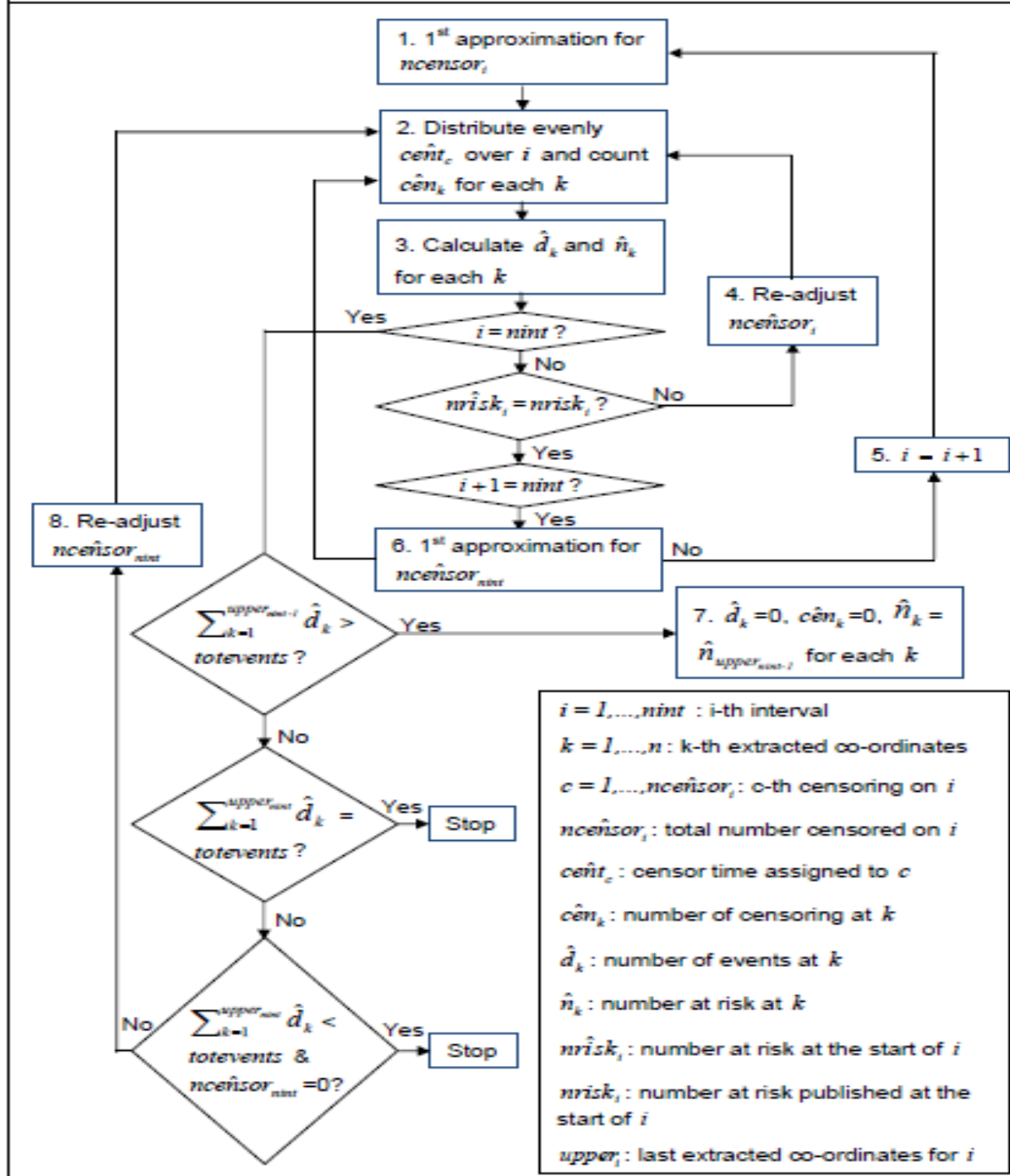
$$\widehat{d}_k = \widehat{n}_k \left(1 - \frac{S_k}{S_{last(k)}^{KM}}\right)$$

\widehat{n}_k - nombre de patients à risque pour la coordonnée k

$S_{last(k)}^{KM}$ - probabilité estimée de survie pour une coordonnée de KM précédente, où nous estimons qu'un événement $last(k)$ a eu lieu

$$\text{Kaplan-Meier : } S^{KM}(t_m) = S^{KM}(t_{m-1}) * \frac{n_m - d_m}{n_m}$$

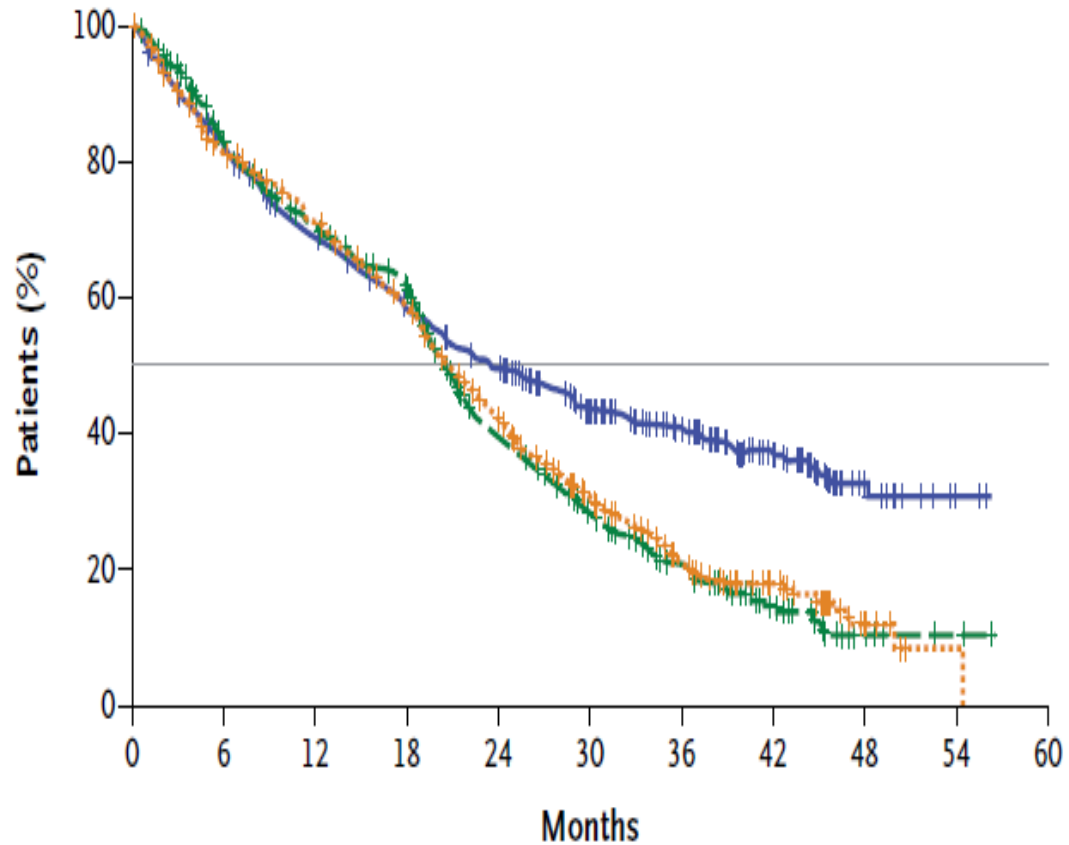
Flowchart de l'Algorithme de la reconstruction des données de KM



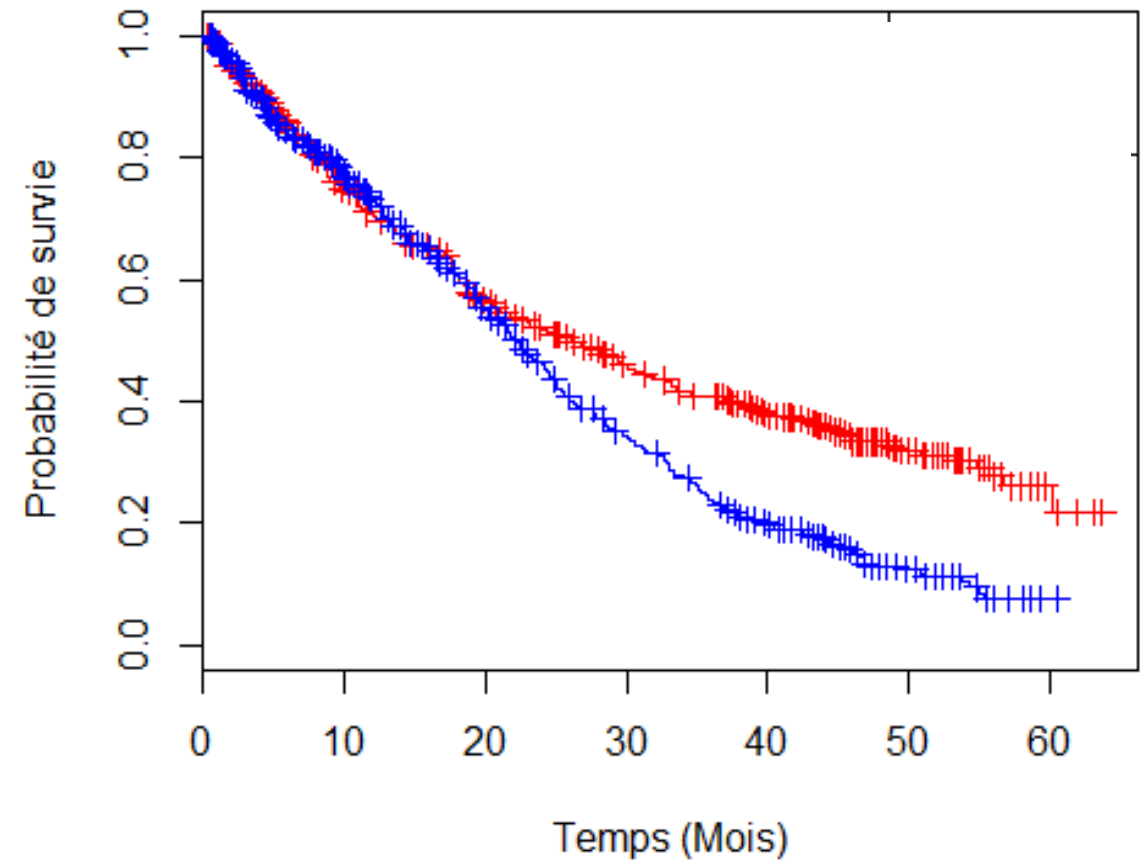
COURBES DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER:

Survie Sans Progression

Initiales

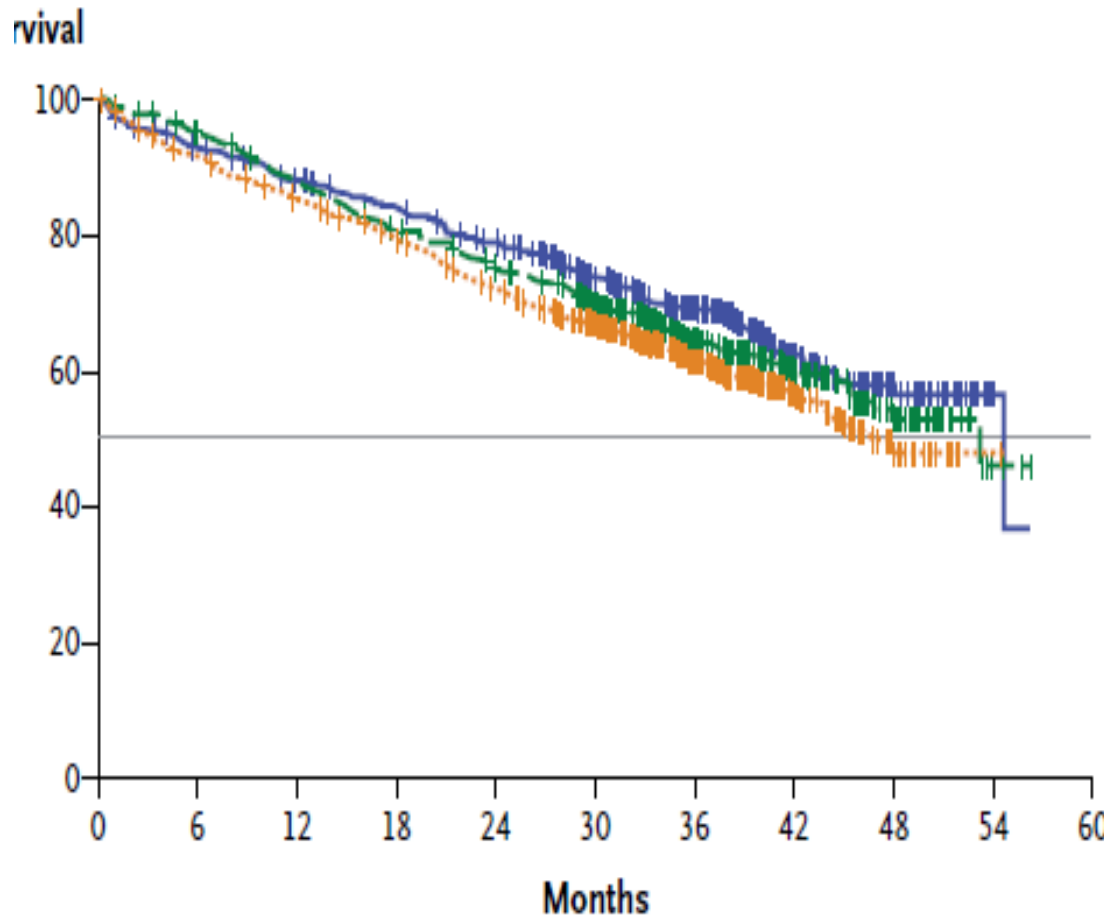


Reconstituées

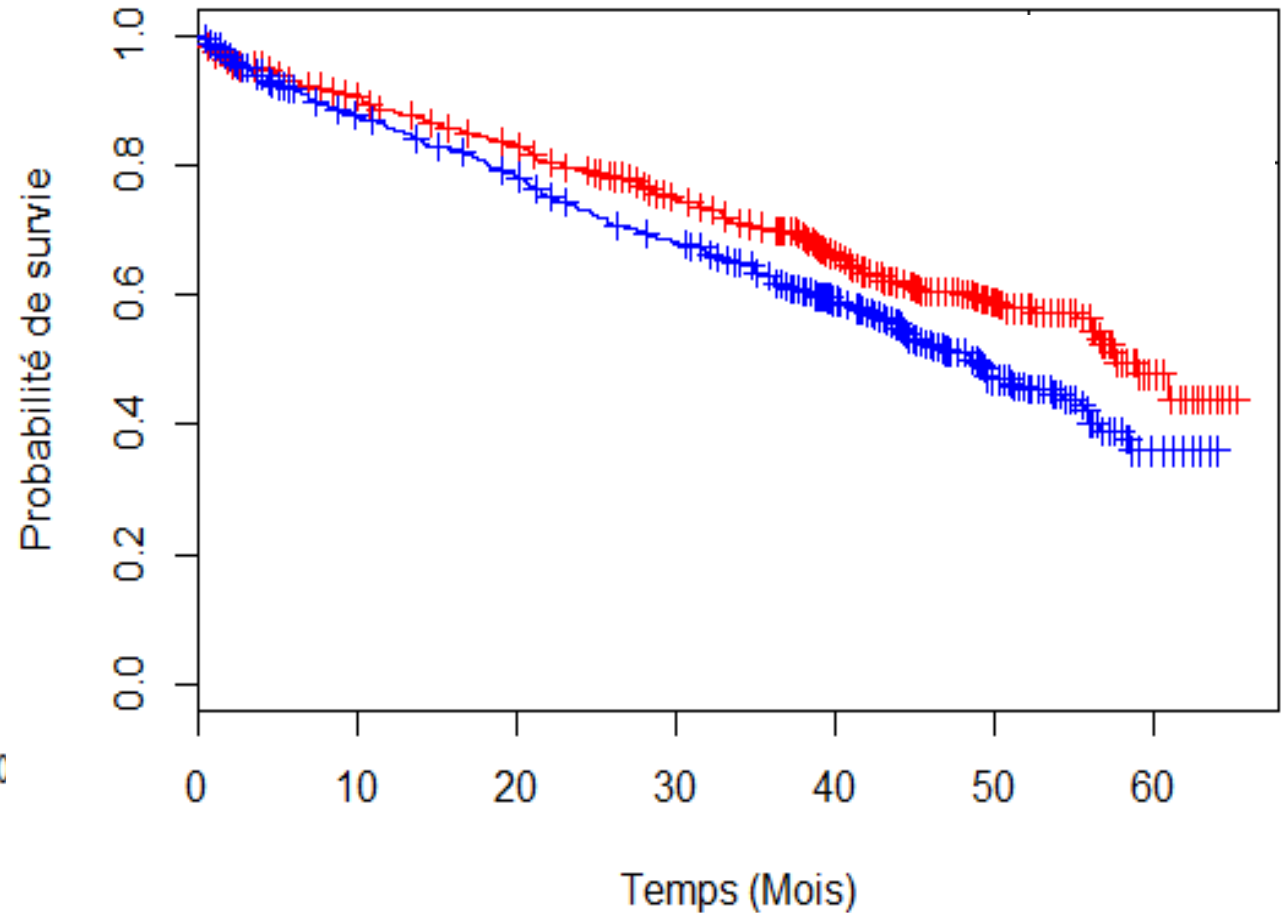


COURBES DE KAPLAN-MEIER: Survie Globale

Initiales



Reconstituées





4



AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE

MODÈLE DE DURÉE: LES FONCTIONS DE BASE

La **fonction de répartition** $F(t)$ est la probabilité que l'événement se produise avant le temps t :

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

La **fonction de survie** $S(t)$ est la probabilité que l'événement ne se produise pas avant le temps t . Elle est définie par l'équation suivante :

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

La **fonction de densité** $f(t)$ 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** ou de risque instantané $h(t)$ 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 .

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

AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES

Modèles de survie choisis devraient être justifiées avec les :

- mesures statistiques (validité interne)
- plausibilité 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

Comparaison Graphique

Inspection visuelle



Tests Statistiques

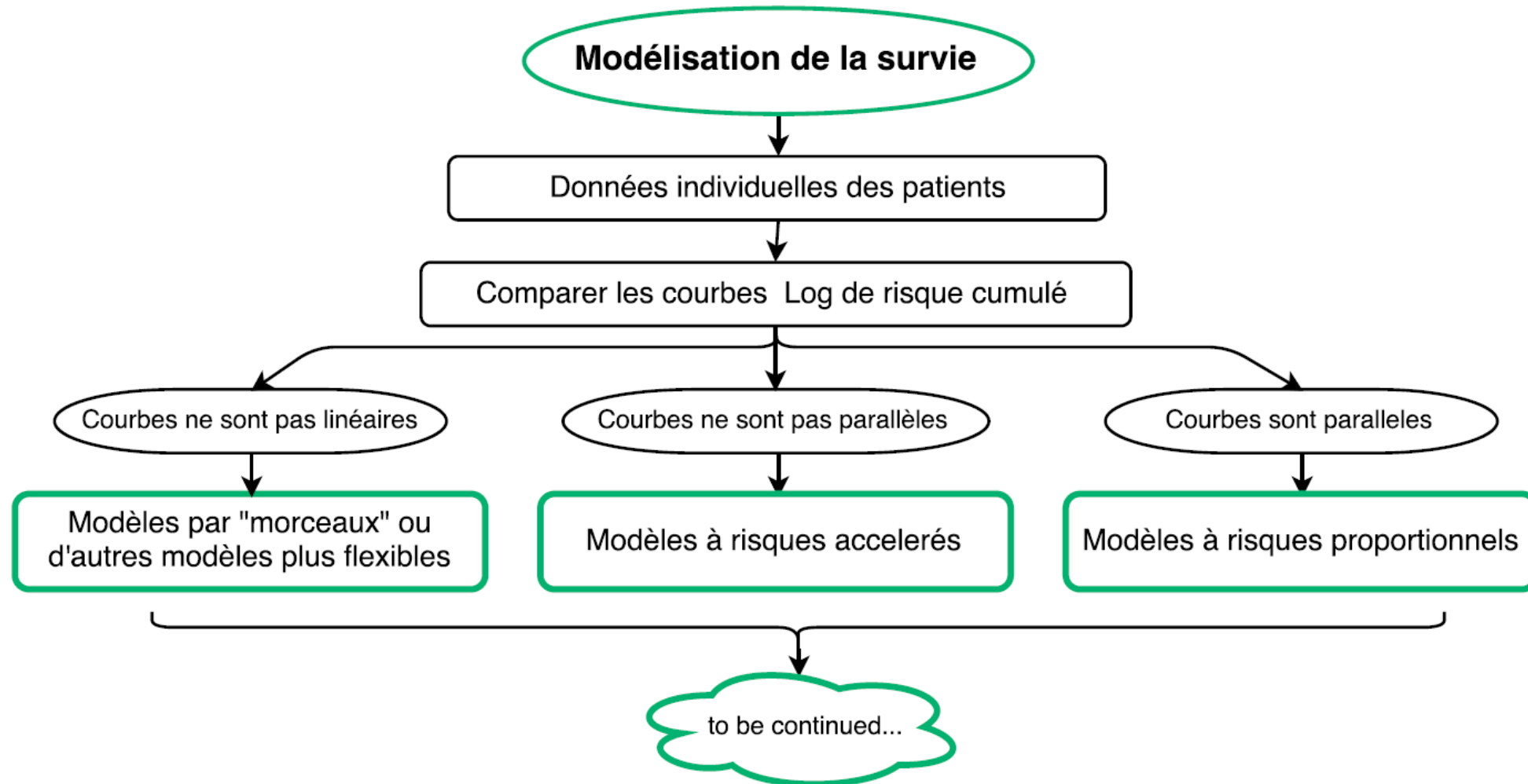
- Critère d'information d'Akaike (AIC)
- Critère d'information bayésien (BIC)
- Log-vraisemblance ($\log(L)$)
- Log-cumulative hazard plot
- Résidus marginales



Validité Clinique

Evaluation de la pertinence clinique de la partie extrapolée de la courbe de survie

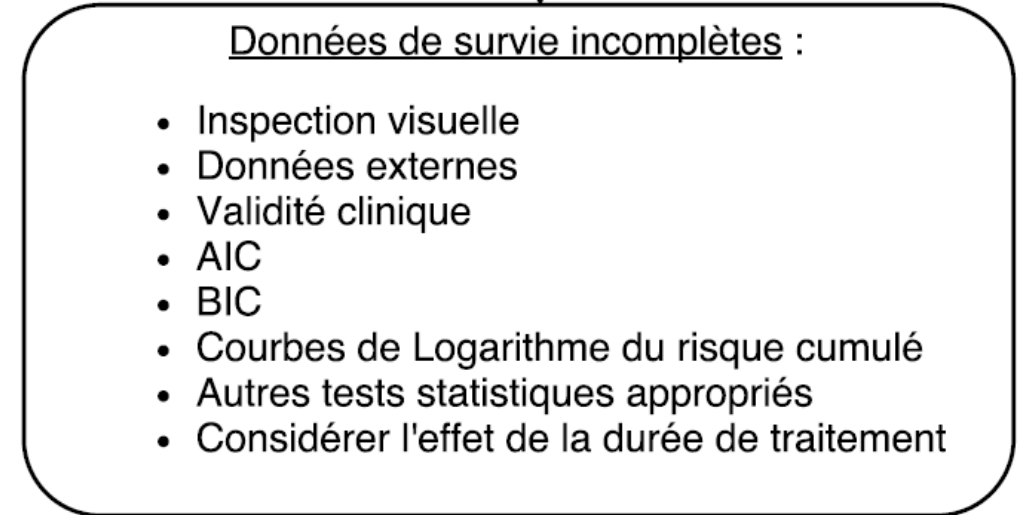
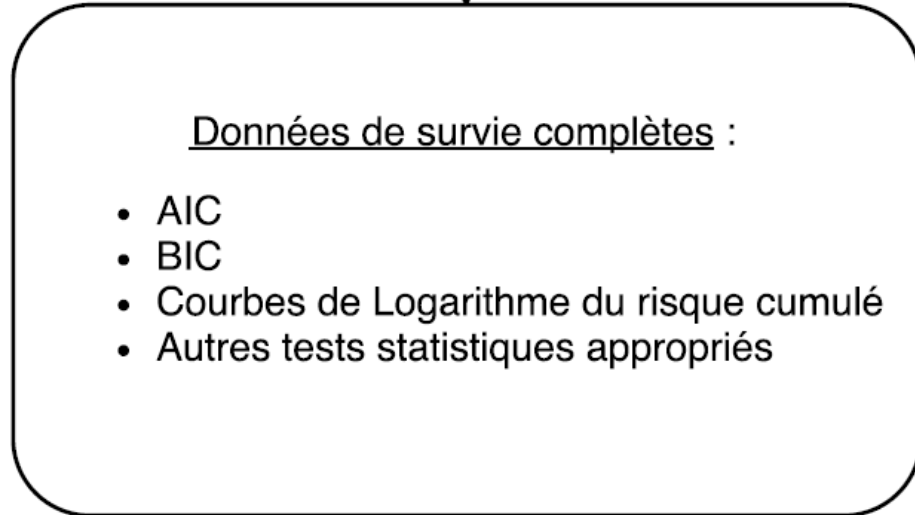
MÉTHODES UTILISÉES POUR JUSTIFIER LE CHOIS DU MODÈLE PARAMÉTRIQUE



(Latimer et al., 2013)



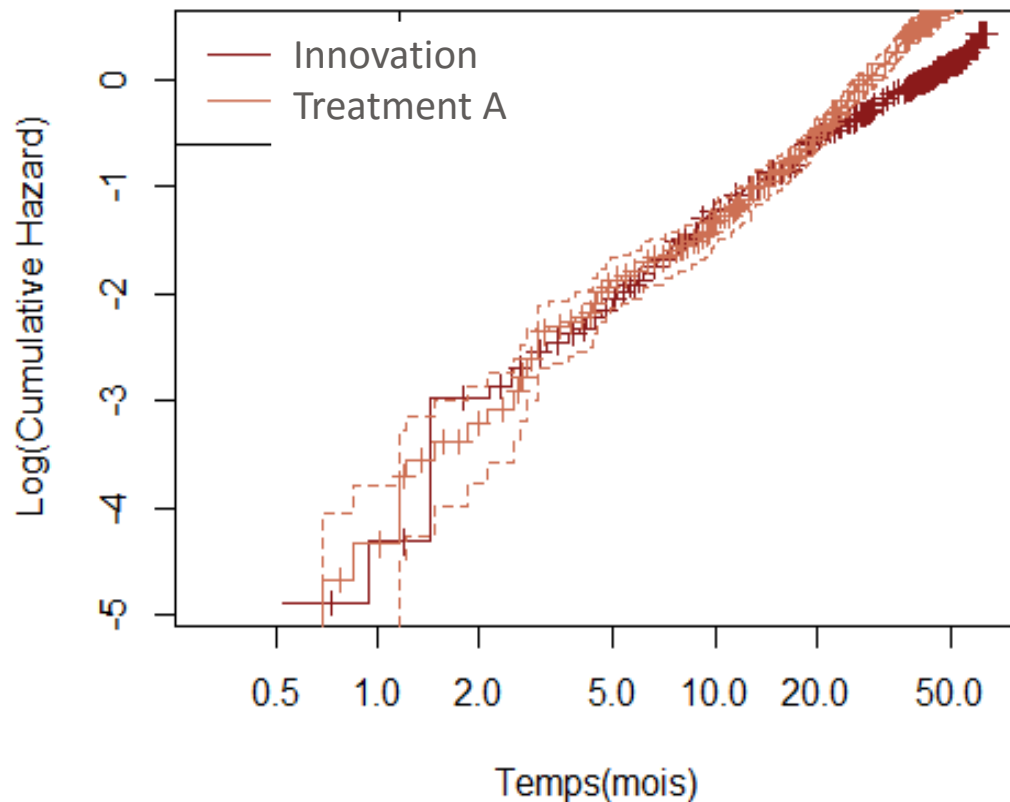
Comparer le ajustement du modèle pour choisir le modèle le plus approprié en tenant compte de l'intégralité des données de survie:



Choisir le modèle le plus approprié fondé sur l'analyse ci-dessus.

Compléter l'analyse de sensibilité en utilisant des modèles de survie plausibles, et en tenant compte de l'incertitude dans l'estimations des paramètres du modèle

AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES DE LA COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION



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

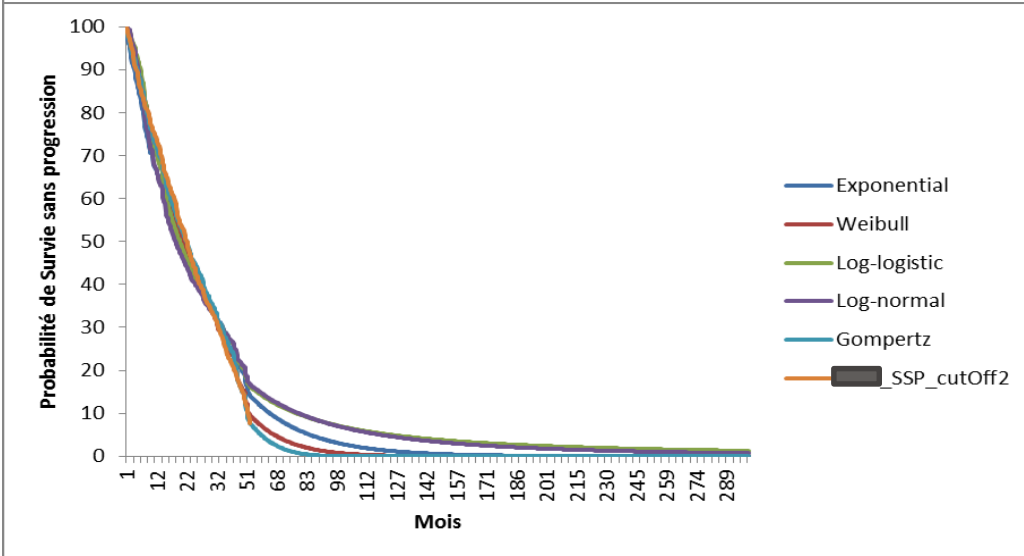
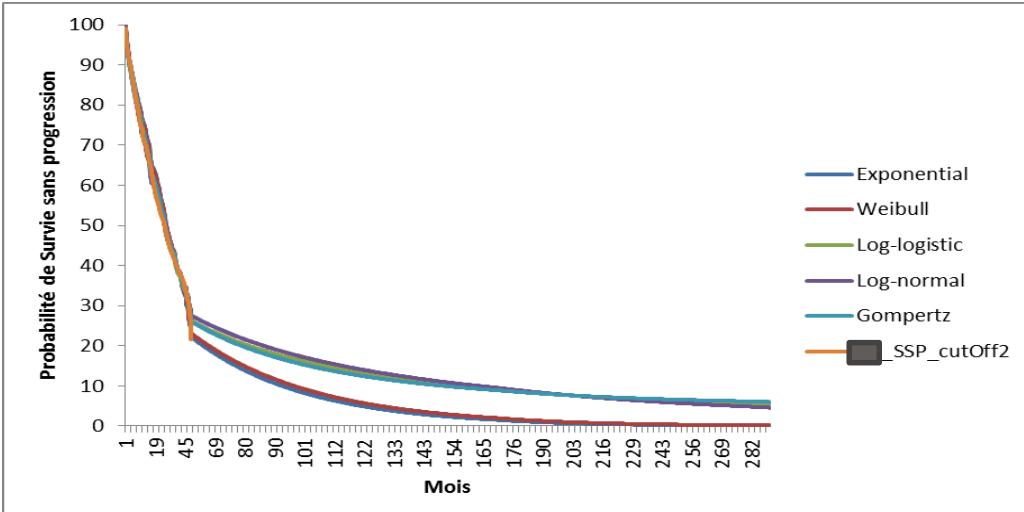
PRINCIPALES PROPRIÉTÉS DES FONCTIONS DE SURVIE PARAMÉTRIQUES

	Exponential	Weibull	Gompertz	Log-Logistic	Log-Normal
Risk pattern	Constant hazard	Monotonically increasing ($\gamma > 1$) or decreasing ($0 < \gamma < 1$) hazard	Monotonically increasing ($\gamma > 1$) or decreasing ($\gamma < 0$) hazard	Monotonically decreasing when $\gamma \leq 1$, or increasing followed by a gradually decreasing hazard when $\gamma > 1$	Log of the event time has a normal distribution
Type: PH vs. AFT	PH or AFT	PH or AFT	PH	PO or AFT	AFT
Survival function: $S(t) =$	$\exp(-\lambda t)$	$\exp(-\lambda t^\gamma)$	$\exp\left[\frac{-\exp(\lambda)(\exp(\gamma t)-1)}{\gamma}\right]$	$\frac{1}{1+\lambda t^\gamma}$	$1 - \Phi\left(\frac{\log(t)-\lambda}{\gamma}\right)$ where Φ is the cumulative standard normal distribution
Hazard function: $h(t) =$	λ	$\lambda \gamma t^{\gamma-1}$	$\exp(\exp(\lambda) + \gamma t)$	$\frac{\lambda \gamma t^{\gamma-1}}{1+\lambda t^\gamma}$	Hazard increases to a maximum and then decreases to 0 as time tends to infinity, and $h(0) = 0$
Linear function	$\log(S(t)) = -\lambda t$	$\log(-\log(S(t))) = \log(\lambda) + \gamma \log(t)$	$\log(h(t)) = \exp(\lambda) + \gamma t$	$-\log\left(\frac{\hat{S}(t)}{1-\hat{S}(t)}\right) = \log(\lambda) + \gamma \log(t)$	$\log(t) = \lambda + \frac{\Phi^{-1}(1-\hat{S}(t))}{\gamma}$
Graphical test	$\log(\hat{S}(t))$ vs. t	$\log(-\log(\hat{S}(t)))$ vs. $\log(t)$	$\log(\hat{h}(t))$ vs. t	$\log\left(\frac{\hat{S}(t)}{1-\hat{S}(t)}\right)$ vs. $\log(t)$	$\Phi^{-1}(1 - \hat{S}(t))$ vs. $\log(t)$
Regression function	PH: $\log(\lambda_i) = -X_i \beta$ AFT: $\log(\lambda_i) = X_i \beta$	PH: $\frac{-\log(\lambda_i)}{\gamma} = -X_i \beta$ AFT: $-\log(\lambda_i) = X_i \beta$	$\frac{-\log(\lambda_i)}{\gamma} = -X_i \beta$	PO: $\frac{-\log(\lambda_i)}{\gamma} = -X_i \beta$ AFT: $-\log(\lambda_i) = X_i \beta$	$\lambda = X_i \beta$

AFT accelerated failure time, PH proportional hazards, PO proportional odds, Log natural logarithmic function, Exp natural exponential function.

Further details on these distributions and their properties can be found in Collett

AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES SUR 2 COURBES SSP



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

29

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:

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

Φ : la fonction cumulée de la loi normale standard;

μ : paramètre d'emplacement;

σ : paramètre d'échelle de la distribution gaussienne associée

FONCTION LOGNORMAL :

Tracé de la Loi en Fonction de μ et σ

Lognormal

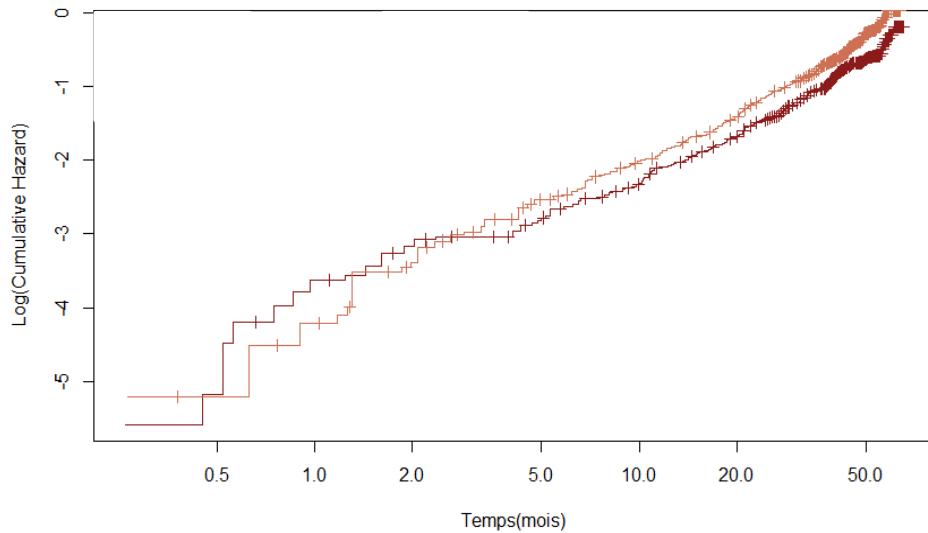
_t	Coef.	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
RIF	1,094415	0,2686496	4,07	0	0,5678712	1,620958
_cons	1,795881	0,1766731	10,16	0	1,449608	2,142154
/ln_sig	0,6234861	0,0763196	8,17	0	0,4739023	0,7730698
sigma						

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

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%

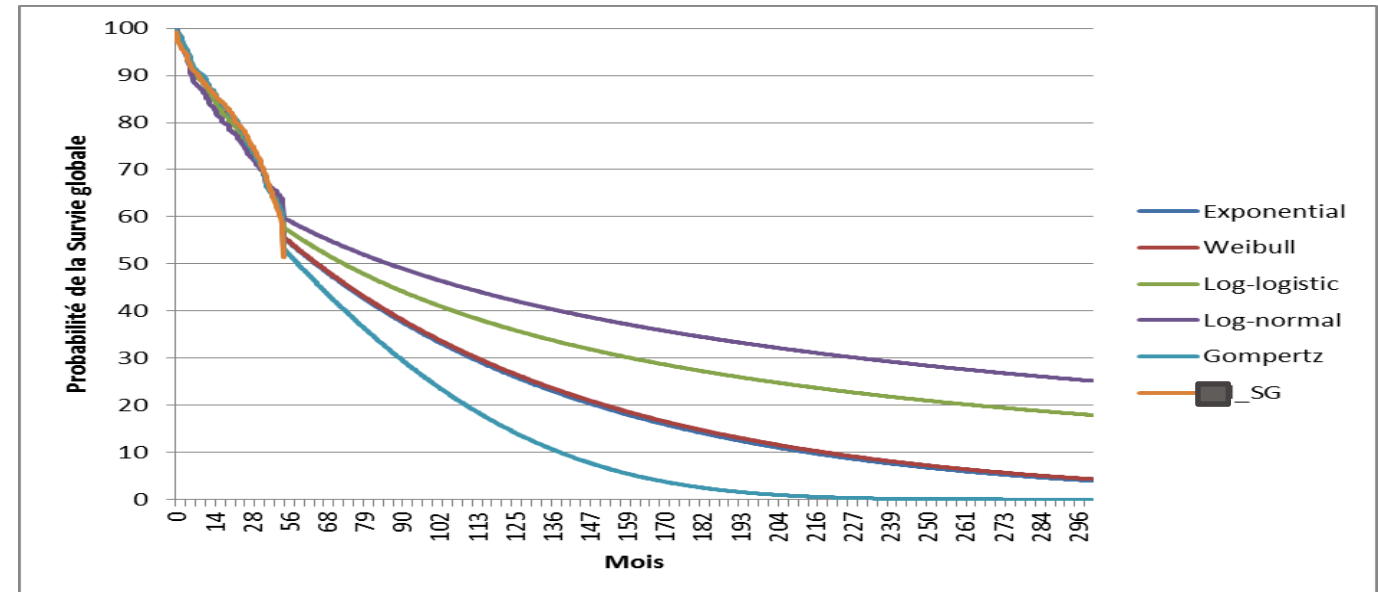
$$S(t) = 1 - \Phi \left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma} \right)$$

AJUSTEMENT DES COURBES DE SURVIE GLOBALE



- **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: 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
_cons	0,1734194	0,0262301	-11,58	0	0,1289292	0,2332621
/ln_p						
p	0,8157952	0,0707607			0,688255	0,9669698
1/p						

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

$$\mathbf{p} = \gamma \rightarrow \gamma = \mathbf{p}$$

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:

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

γ : paramètre de forme;
 λ : paramètre d'échelle

FONCTION DE WEIBULL:

Extrapolation en fonction de λ et γ

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

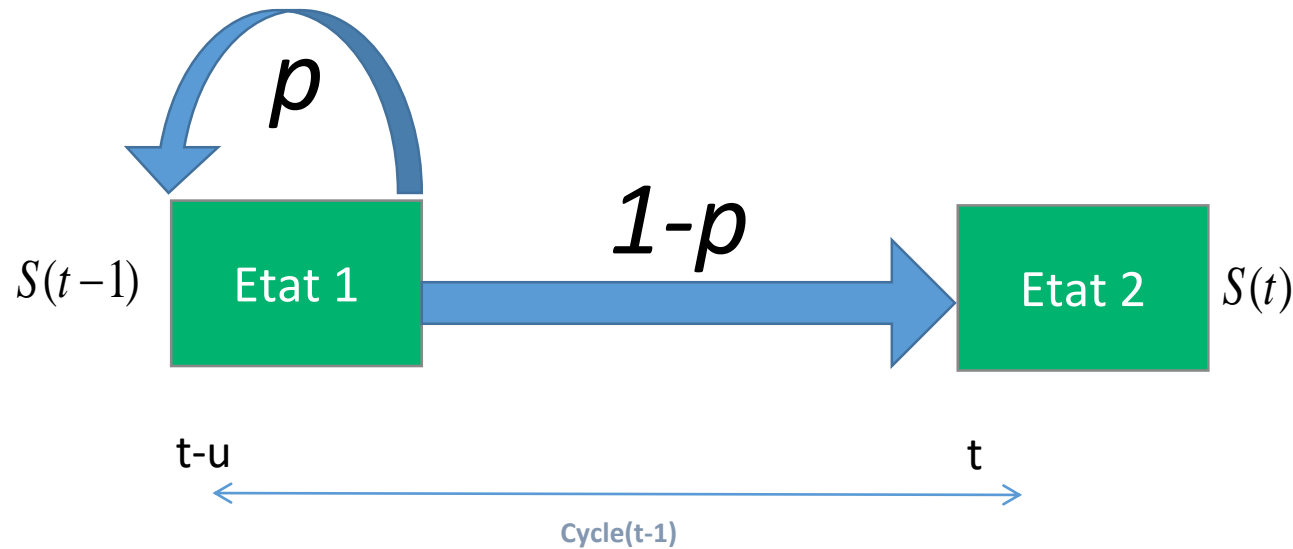
$$\gamma = p \quad 0,816$$

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

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%

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

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

$$p^t_{etat1-etat2} = 1 - p = 1 - S(t)/S(t-u)$$

$$p^t_{etat1-etat2} = 1 - \frac{\exp\{-H(t)\}}{\exp\{-H(t-u)\}} = 1 - \exp\{H(t-u) - H(t)\}$$

CALCUL DES PROBABILITÉS DE TRANSITION

Survie Sans Progression (Weibull)

35

$$S_{Weibull} = \exp(-\lambda t^\gamma) = \exp(-0,026 * t^{0,96})$$

$$pt_{t_1} = \exp\{\lambda(t - u)^\gamma - \lambda t^\gamma\} =$$

$$t = 2, \quad u = 1$$

$$= \exp\{0,026 * 1^{0,96} - 0,026 * 2^{0,96}\} = 0,978$$

la probabilité pour un patient traité avec *Innovation* soit toujours vivant sans avoir progressé au début du deuxième cycle sachant qu'il était vivant et qu'il n'avait pas progressé au début du premier cycle = 97,8%

CALCUL DES PROBABILITÉS DE TRANSITION :

Loi [log-normale]

		Treatment A Innovation	
		μ	2,8903
		σ	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:

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

PROBABILITÉS DE TRANSITION :

Trace de la Loi LogNormale

37

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

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



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

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%	.

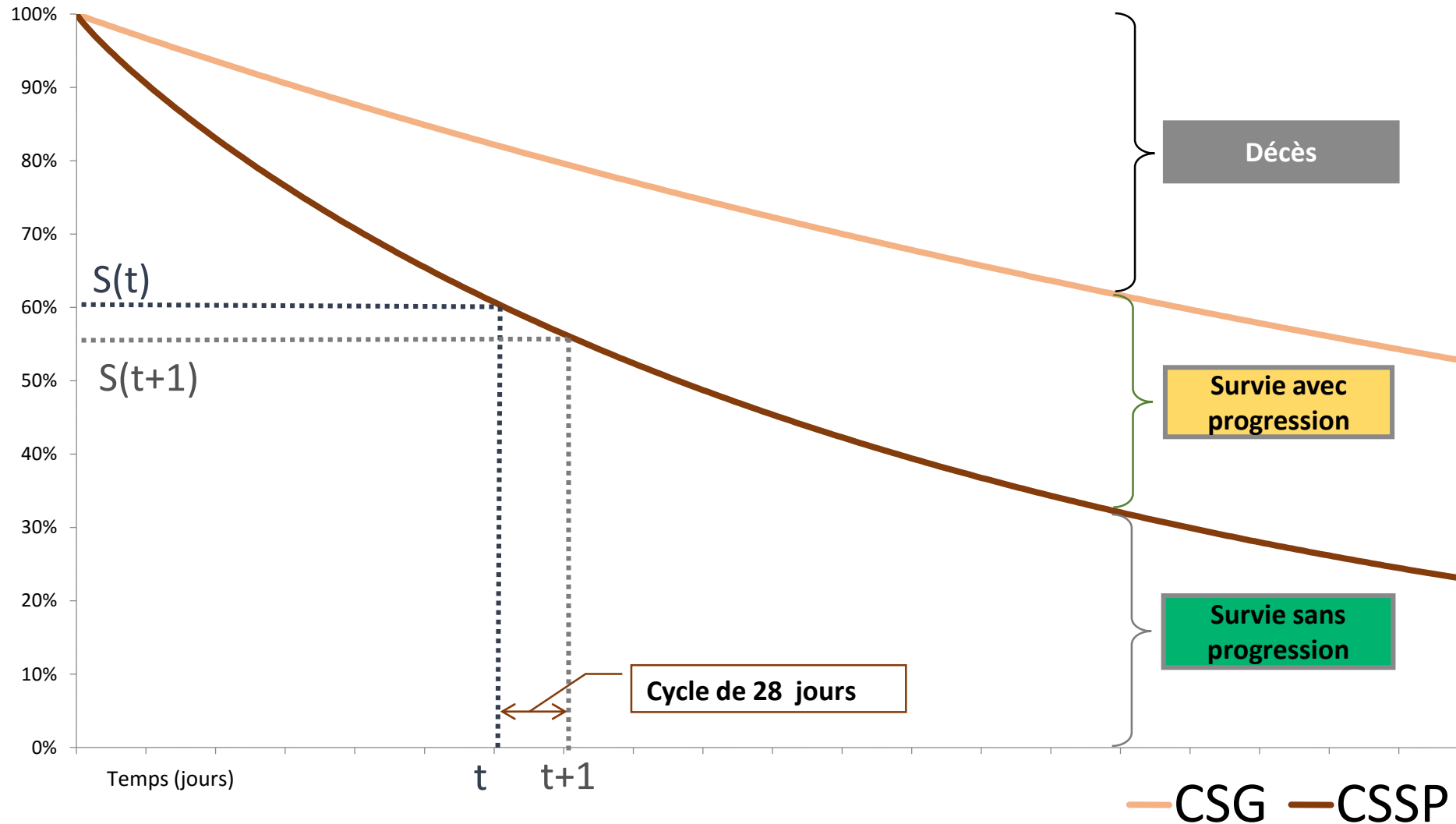


5

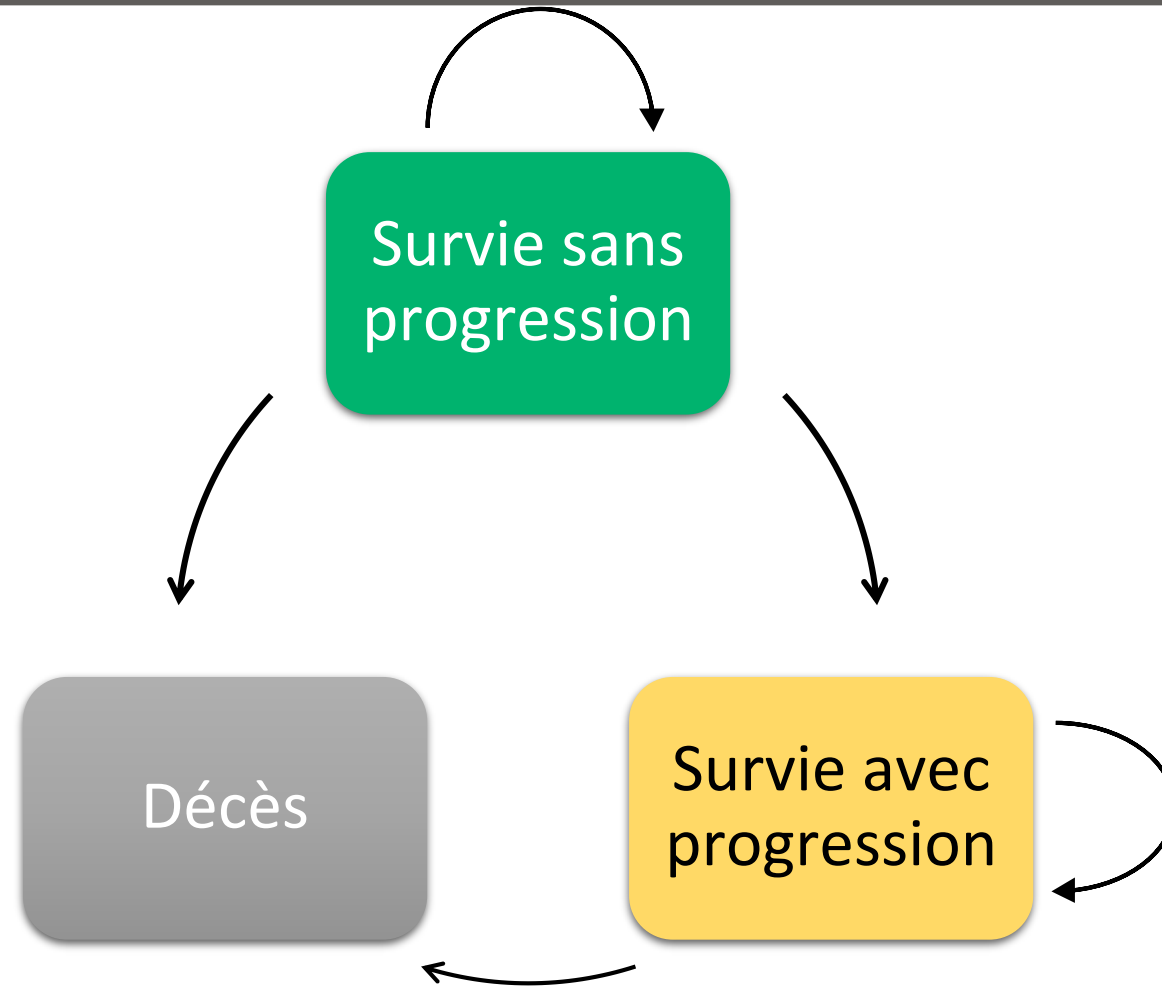
MODÈLE DE SURVIE PARTITIONNÉE



MODÈLE DE PARTITION DES COURBES DE SURVIE

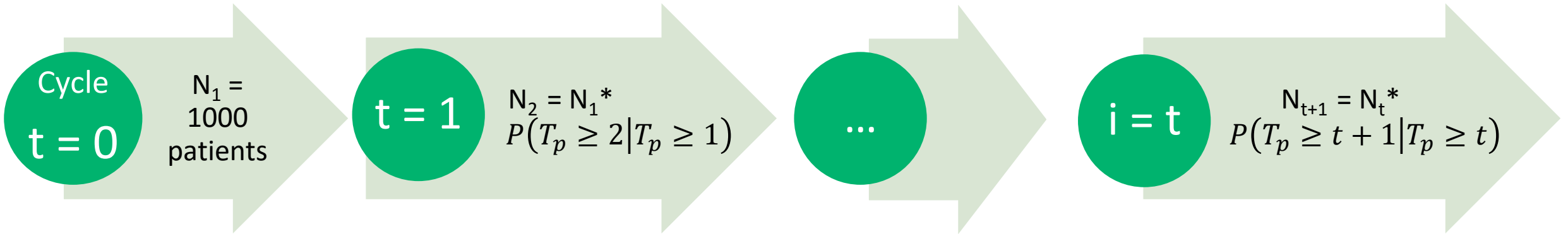


MODÈLE À TROIS ETATS



ESTIMATION DU NOMBRE DES PATIENTS SANS PROGRESSION

41



$P(T_p \geq t+1 | T_p \geq t)$ = 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

TRACE DE L'EXTRAPOLATION SSP « VIE ENTIERE »

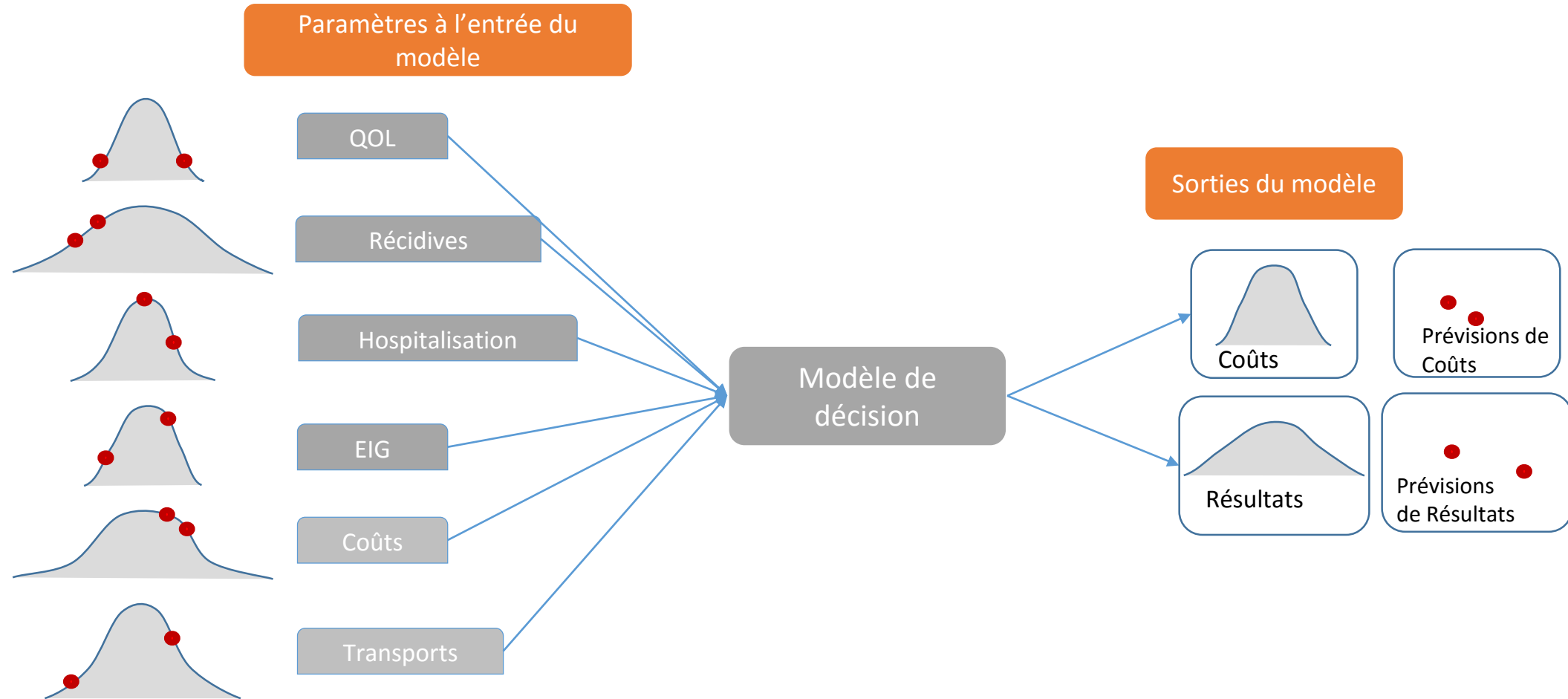
Semaine	Cycle	Année	Bras de Traitement	
			Innovation	Treatment A
7 jours	28 jours			
0	0	0,00	100%	100%
4	1	0,08	97,63%	96,56%
8	2	0,15	97,75%	95,68%
12	3	0,23	97,80%	95,78%
16	4	0,31	97,83%	96,38%
20	5	0,38	97,85%	97,37%
24	6	0,46	97,86%	98,66%
...				

Distribution	λ (Échelle)	γ (Forme)
SSP – Innovation (Weibull)	0.024	0.961
SSP – Treatment A (Weibull)	0.035	1.261

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

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

INCERTITUDE EST MISE DANS DE GRANDS SACS D'IGNORANCE



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												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	ln_sig	Lac	_Cons	ln_sig	_Cons	ln_sig	_Cons	ln_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 Edition 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 (R...)
 - Feuil11 (Brouillon)
 - Feuil12 (Tornado)
 - Feuil13 (PSA_reference)
 - Feuil14 (Plan CE & CEAC)
 - Feuil15 (Diapo)
 - Feuil16 (Scerani)
 - 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 (R...)
- 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

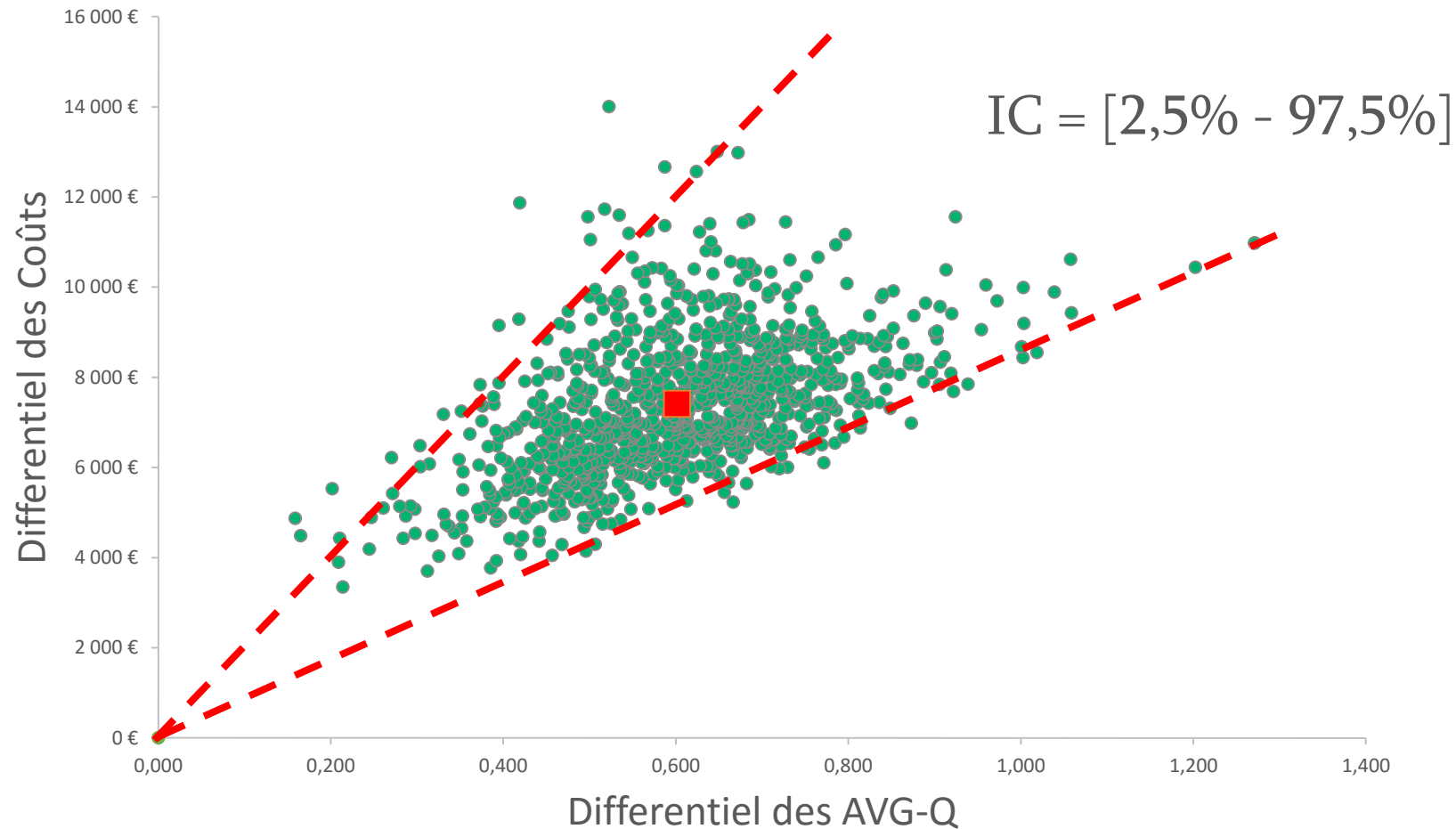
    Range("AX6").Select
    ActiveCell.Offset(index, 0).Range("A1").Select
    Selection.Copy
    Range("AO1").Select
    ActiveSheet.Paste
    Range("AS4:AV4").Select
    Application.CutCopyMode = False
    Selection.Copy
    Range("AY6").Select
    ActiveCell.Offset(index, 0).Range("A1").Select
    Selection.PasteSpecial 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
```



INTERVALLE DE CONFIANCE DU RDCR : MÉTHODE DES PERCENTILES





6

PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Vieux Standards et Nouvelles
Métriques

RATIO DIFFÉRENTIEL COÛT-RÉSULTAT

- Simulation numérique assure que l'estimation du rapport coût-efficacité différentiel (RDCR) est non-biaisé si le modèle est non linéaire.
- Permet aussi de caractériser l'incertitude du modèle et ainsi la quantifier dans les sorties de modèles.



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

$\overline{C_2}$
 $\overline{E_2}$
 $\overline{C_1}$
 $\overline{E_1}$

le coût moyen de l'intervention d'intérêt.

l'efficacité moyenne de l'intervention d'intérêt.

le coût moyen du comparateur.

l'efficacité moyenne du comparateur.

CONSTRUCTION D'UNE PAILLASSE VIRTUELLE

50

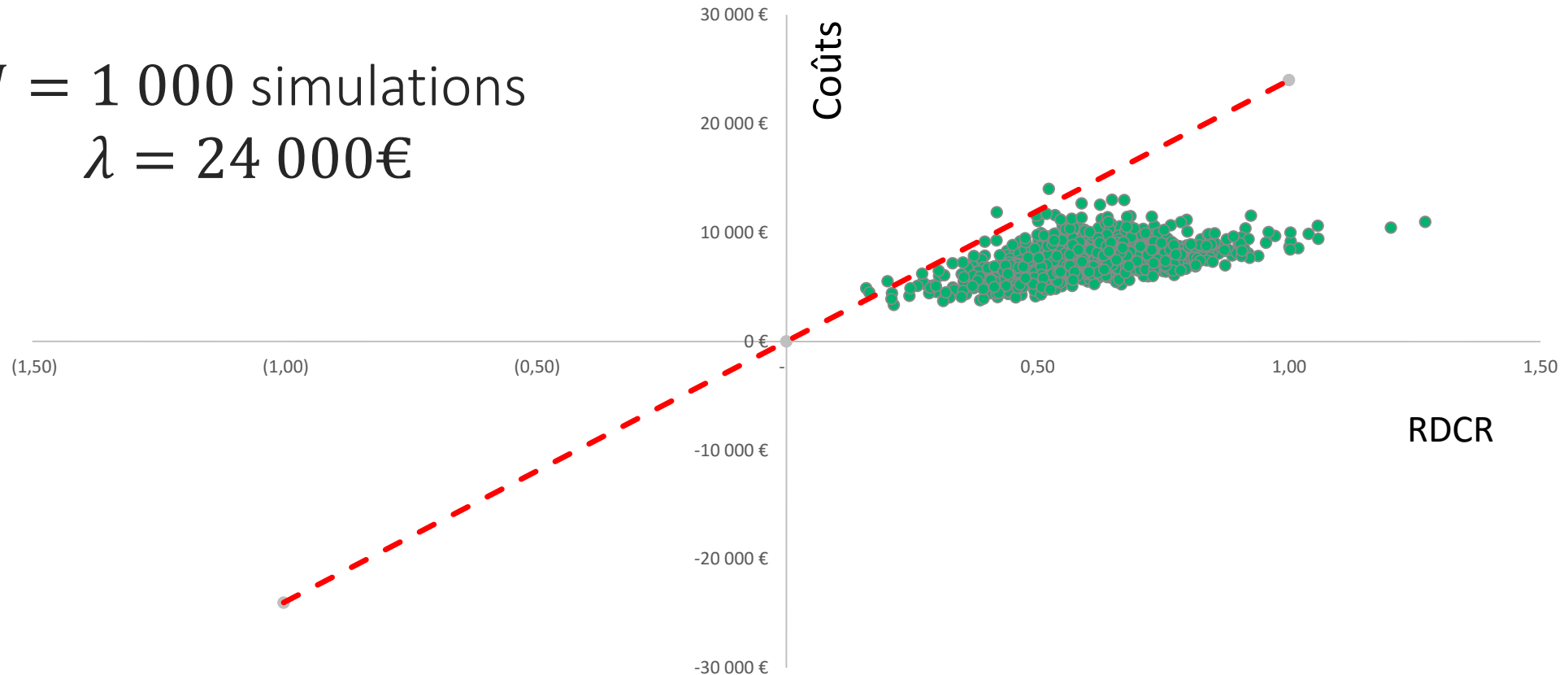
1000 expérimentations - Stockage des résultats dans une base de données numérique
Calcul des Moyennes et des différences de moyennes

N° tirage	Treatment A		Innovation		Diff		RDCR
	QALYs	Coût	QALYs	Coût	Δ QALYs	Δ 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 €
...

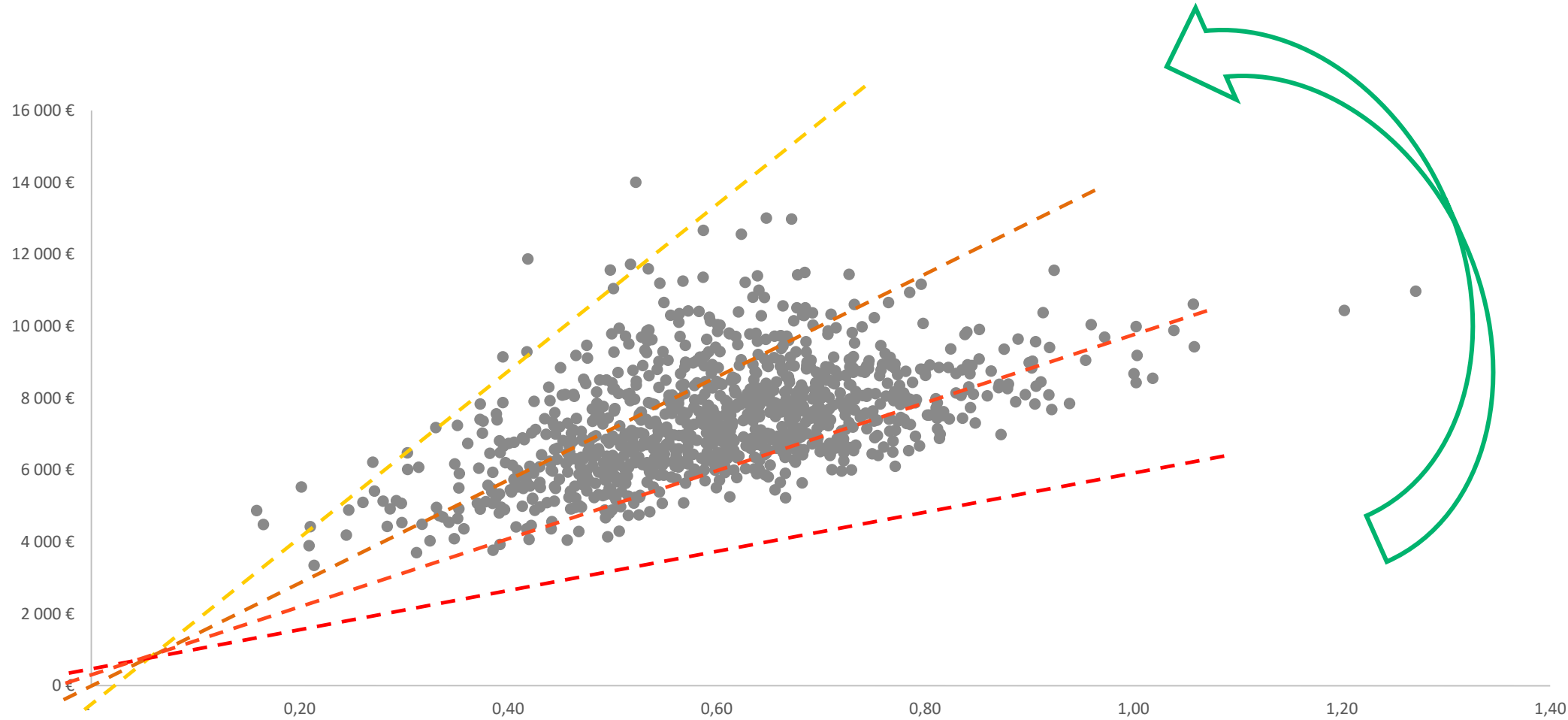
Moyenne RDCR = **12 718 €**

NUAGE DE POINTS SUR LE PLAN COÛT-EFFICACITÉ

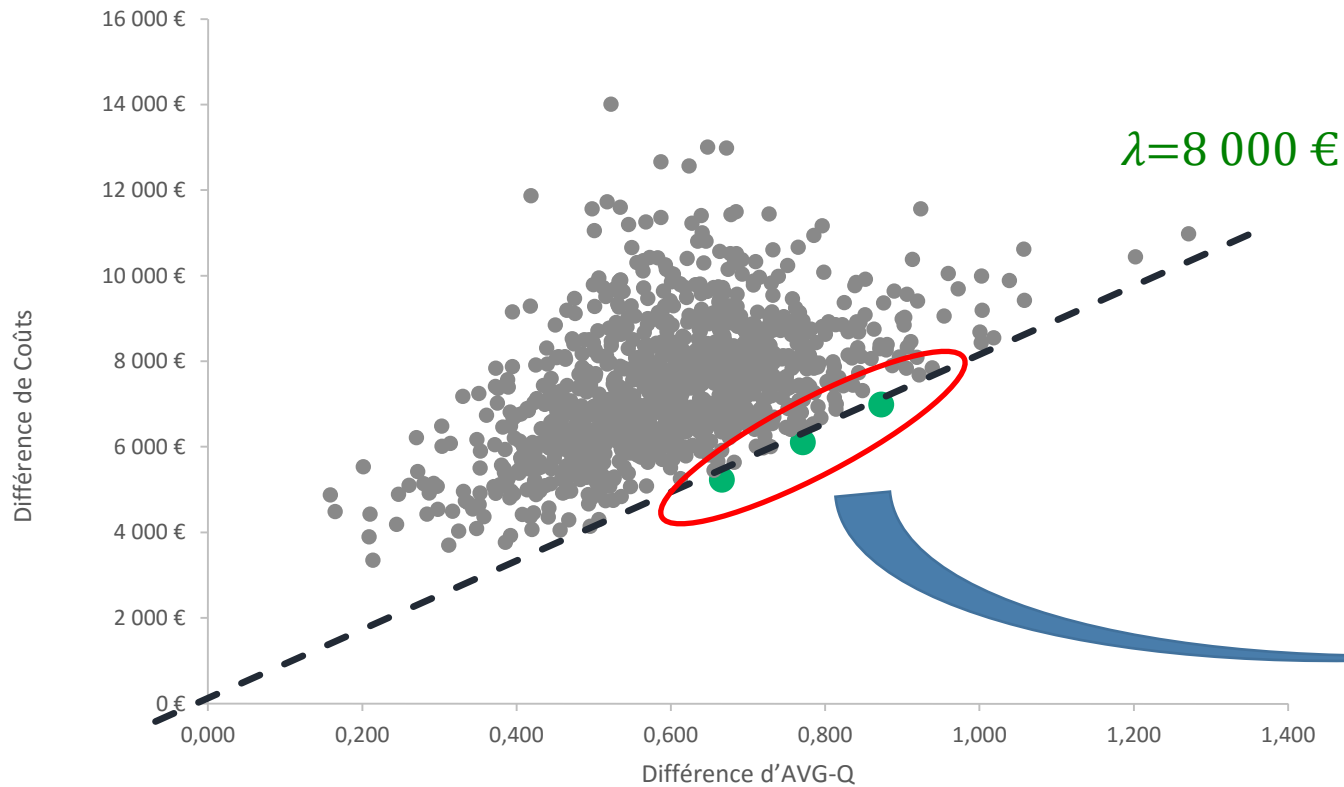
$N = 1\,000$ simulations
 $\lambda = 24\,000\text{€}$



PROPORTION DE TIRAGES COÛT/EFFICACE POUR DIFFÉRENTES VALEURS DE λ



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 €		

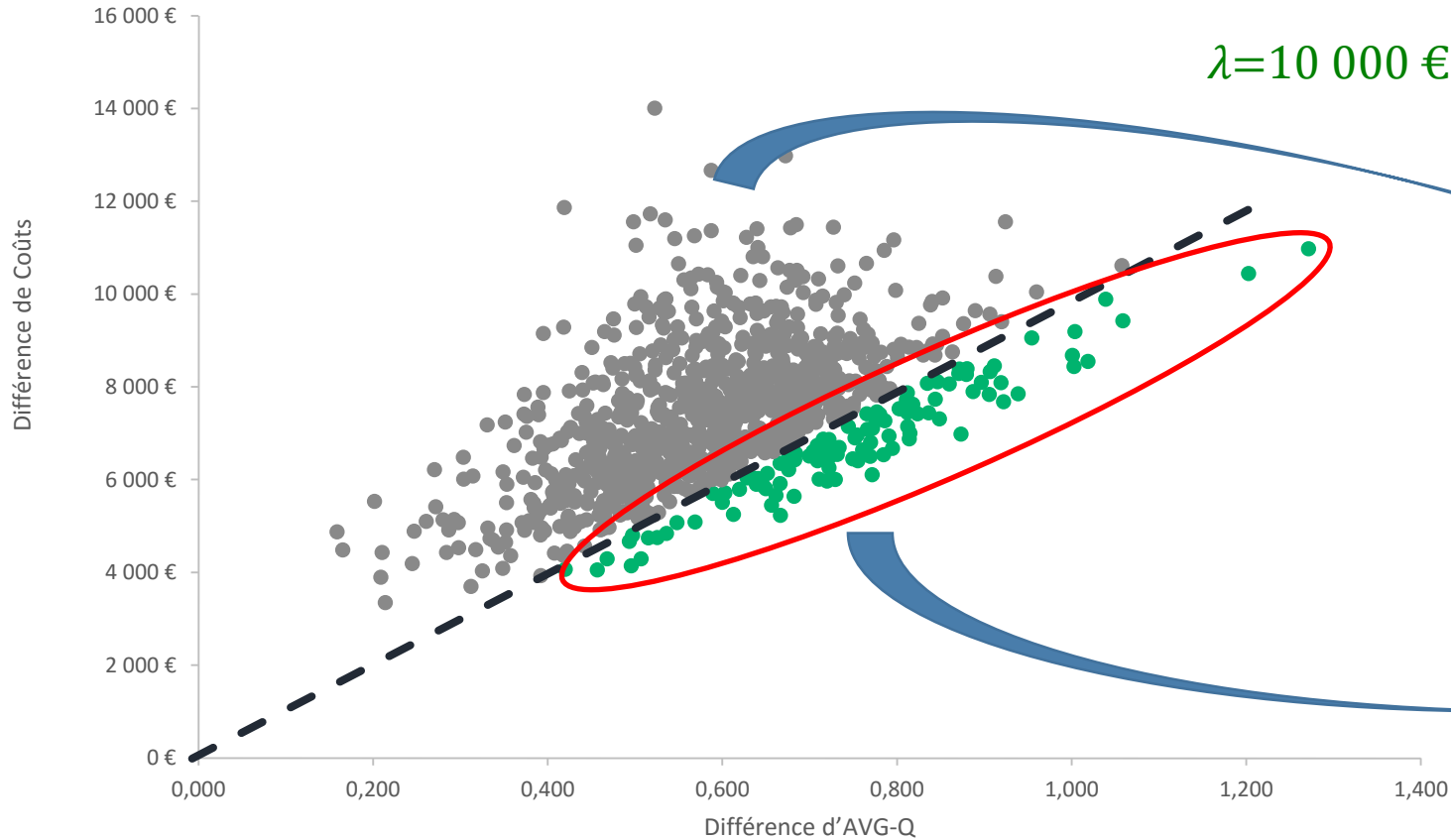
COÛT-EFFICACE?

$$\lambda = 8\,000 \text{ €}$$

Simulations	RDCR	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
Somme		3

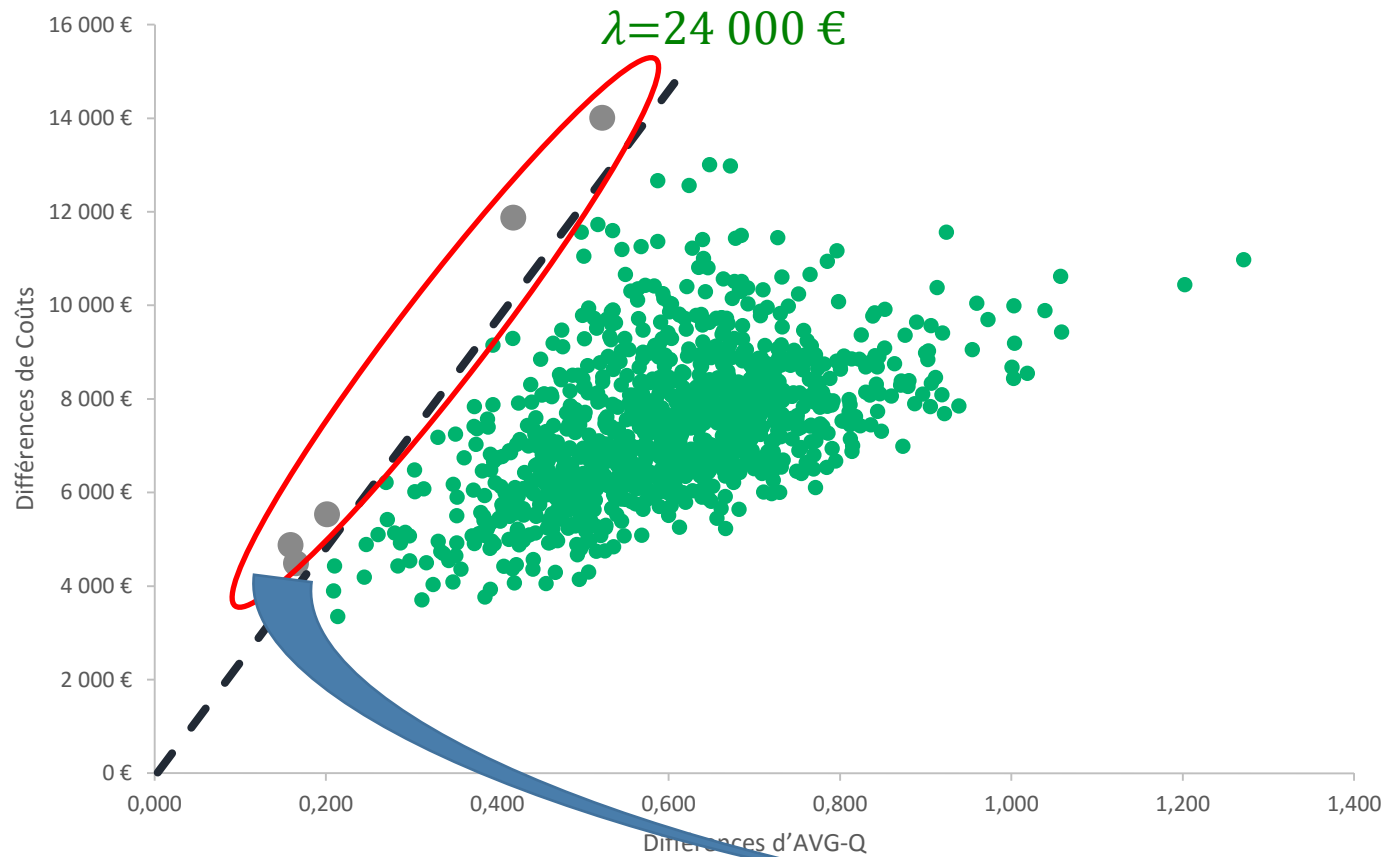
Si (Seuil $\lambda > RDCR$) \Rightarrow Oui (1)

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)

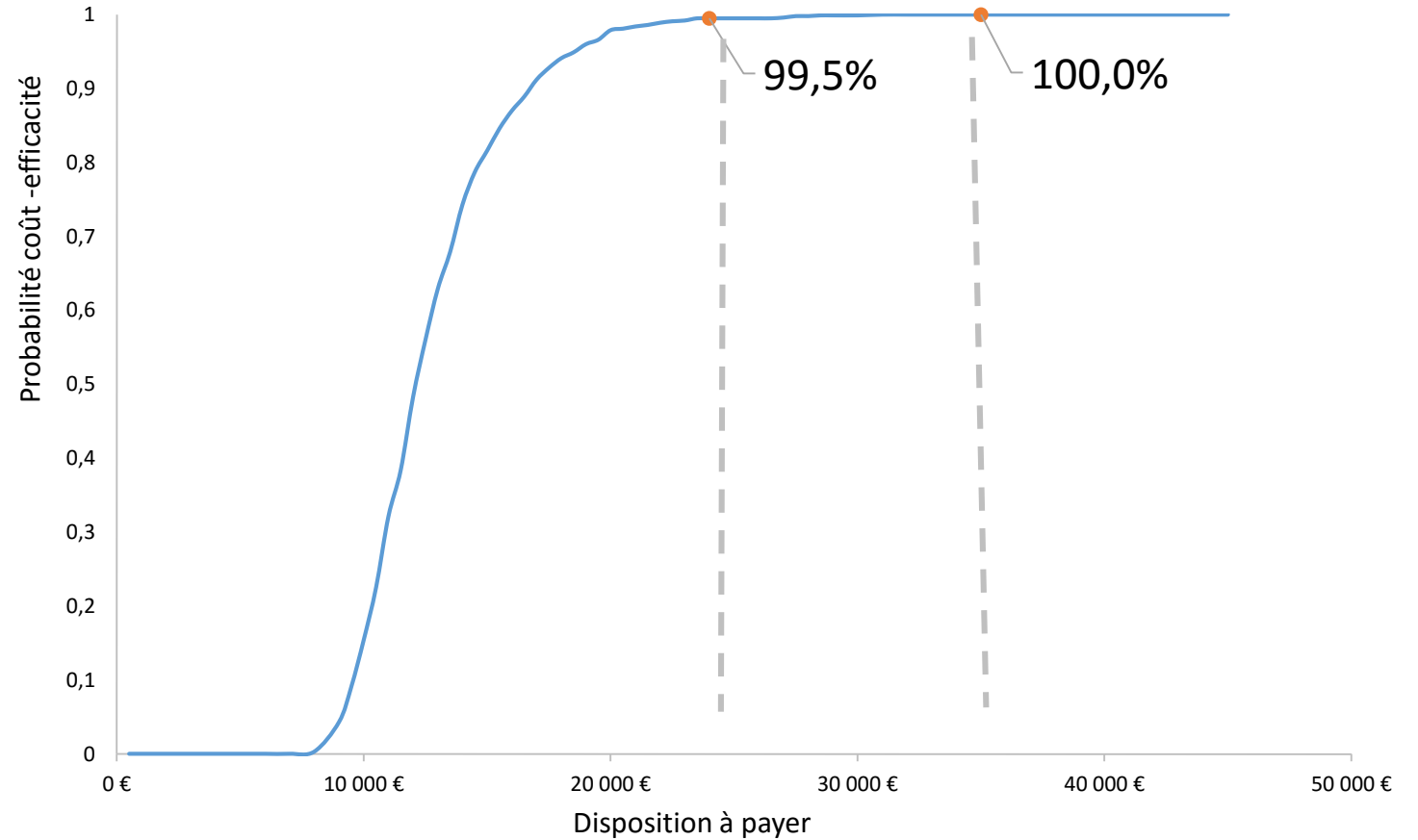


Seuil	Treatment A Innovation	
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
9 000 €	95,70%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €	67,90%	32,10%
12 000 €	51,70%	48,30%
...		
24 000€	0,50%	99,50%

80 000 €

COURBE D'ACCEPTABILITÉ SOCIALE DU TRAITEMENT INNOVANT

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%



CONCLUSION

- Il est essentiel que l'analyse de survie soit menée de façon systématique dans l'évaluation des technologies de la santé.
- Justification devrait être basée sur l'ajustement de modèles alternatifs aux données observées et la plausibilité clinique de la partie extrapolée de la courbe.
- Actuellement, l'analyse de survie n'est pas menée de manière systématique dans l'ETS, ce qui signifie que les méthodes inappropriées peuvent avoir été utilisées.
- Utilisation du guide proposé ici permettra aux décideurs d'être plus confiant dans les analyses économiques qui leur sont présentées.

BIBLIOGRAPHIE

- 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.**

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION

Questions?



Contact: **REES France**

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