



SEMINAIRE
JGEM-SFES



Atelier 2 : Modèles de durée et simulation numérique

16h30 – 17h15 : Distributions de probabilité, bénéfice monétaire net et frontière multi-options

Franck Maunoury

Préambule*

- « **A model's purpose is to inform medical decisions and health care resource allocation.** Modelers employ quantitative methods to structure the clinical, epidemiological, and economic evidence base and gain qualitative insight **to assist decision makers in making better decisions** ».
- « **From a policy perspective,** the value of a model-based analysis lies **not simply** in its ability to generate **a precise point estimate** for a specific outcome but also in the **systematic examination** and responsible reporting **of uncertainty** surrounding this outcome and the ultimate decision being addressed. »
- « **the best choice is the one that maximizes the outcome subject to the constraint.** »

*Source : Andrew H. Briggs, Dphil, Milton C. Weinstein, PhD, Elisabeth A.L. Fenwick, PhD, Jonathan Karnon, PhD, Mark J. Sculpher, PhD, A. David Paltiel, PhD, on Behalf of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. VALUE IN HEALTH 15 (2 0 1 2) 8 3 5 – 8 4 2

Distributions de probabilités (1)

➤ **Rationnel***

« Les analyses de **sensibilités probabilistes** permettent d'**explorer** :

- la **stabilité des conclusions**,
- la **variabilité aléatoire** des estimations ponctuelles des **paramètres** du modèle.

En faisant varier tous les paramètres en même temps, elle complète les analyses de sensibilité déterministes réalisées pour chaque paramètre pris individuellement ».

*Source : Fabienne MIDY, Véronique RAIMOND, Cléa SAMBUC, Catherine Rumeau-Pichon. BILAN DES AVIS D'EFFICIENCE RENDUS AU 31 JUILLET 2015 – FOCUS SUR LES ASPECTS METHODOLOGIQUES. Document de travail.

Distributions de probabilités (2)

➤ Quelle distribution « a priori » pour quel type de paramètre ?

Paramètres souvent intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste (**ASP**) et nature de leur distribution :

- **Coûts des états de santé (gamma),**
- **Coûts des évènements indésirables (triangulaire),**
- **Coûts associés aux traitements :**
 - **De traitement (gamma),**
 - **Autres coûts de traitement (triangulaire),**
 - **Coûts de suivi du patient post-traitement (triangulaire),**

Distributions de probabilités (3)

➤ Quelle distribution pour quel type de paramètre ?

Paramètres souvent intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste (**ASP**) et nature de leur distribution :

- **Utilités** liées aux états de santé (**bêta**),
- **Désutilités** relatives des traitements (**log normale**),
- **Probabilités de transition** relatives à la progression de la maladie (**bêta**),
- **Probabilité de mortalité** (**bêta**),
- **Taux de réponse** au traitement (**bêta**).

Distributions de probabilités (3a)

- **Les lois suggérées ont « une certaine forme » (famille)**
 - loi **Bêta** si intervalle fini [0-1]
 - loi **gamma** ou log normale pour les lois asymétriques à droite.
 - loi **log normale** pour les risque relatifs ou le hasard ratio.
 - loi **logistique** pour les odds ratio.
- **Les distributions peuvent être mobilisées**
 - Pour la réalisation de l'ASP (**simulation paramétrique**)
 - Ou pour avoir un **intervalle de valeurs** à partir de l'**erreur standard** pour justifier l'amplitude du paramètre dans l'**ASD**

Distributions de probabilités (3b)

➤ Les distributions peuvent être mobilisées

- pour avoir un intervalle de valeurs à partir de l'erreur standard pour justifier l'amplitude du paramètre dans l'ASD

- Erreur standard, $ES = \sqrt{p(1-p)/n} = 0.02$ $p = 0.95; n = 124$

- Paramètres loi Bêta : $Par1 = (p^2 - p^3)/(ES^2) - p = 117.05$
 $Par2 = Par1/p - Par1 = 5.95$

- Bornes basse et haute de l'intervalle pour l'ASD :

$$BB = BETA.INVERSE(0.025; Par1; Par2) = 0.91$$

$$BH = BETA.INVERSE(0.975; Par1; Par2) = 0.98$$

- Valeur stochastique de p : $BETA.INVERSE(ALEA(); Par1; Par2) = 0.94$

Distributions de probabilités (4)

➤ Intérêt ?

L'information produite est fondamentale pour renseigner la **CEESP** et le **CEPS** sur le **degré d'incertitude** associé à **l'évaluation de l'efficience**.

- Les **nuages** de points renseignent sur la **dispersion** attendue des **résultats**.
- les **courbes d'acceptabilité** permettent **d'appréhender** le **degré de confiance** que l'on peut accorder à une conclusion **d'efficience**, en fonction de la **disposition à payer** de la société pour 1 QALY (λ).

Distributions de probabilités (5)

➤ Pistes d'amélioration ?

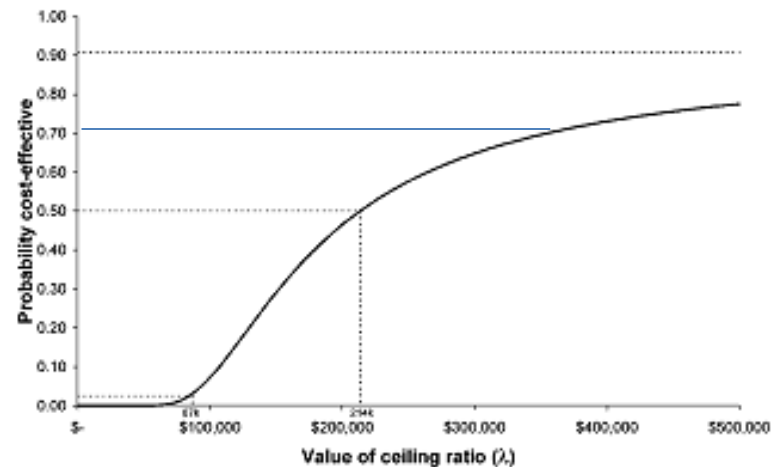
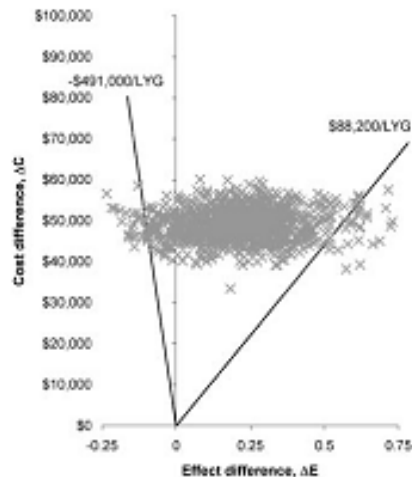
La principale **lacune** de l'analyse probabiliste dans les **dossiers soumis à la CEESP** est

- **l'absence d'interprétation** des résultats en termes **d'incertitude** paramétrique.
- Trop souvent, les auteurs se contentent de rappeler les **données** quantitatives **lisibles** sur les **courbes d'acceptabilité**.
- Une façon **d'améliorer l'information transmise** serait de prendre réellement **position** sur **l'ampleur** de **l'incertitude acceptable**.

Rapport technique, format HAS* (1)

➤ Analyse de sensibilité probabiliste : 1 comparateur

- Si l'analyse porte sur un seul comparateur :
 - Indiquer le **RDCR moyen**
 - Présenter le diagramme du **nuage de points** de l'analyse probabiliste (Figure) et indiquer le **pourcentage de points** dans les **4 cadrans**
 - Présenter et commenter la **courbe d'acceptabilité** (Figure).



Rapport technique, format HAS* (2)

➤ **Analyse de sensibilité probabiliste : >1 comparateur** **[Présentation par le bénéfice monétaire net]**

- Plusieurs comparateurs pris en compte dans l'évaluation
- Présentation tabulaire des résultats estimés en bénéfice net en fonction de plusieurs valeurs de référence λ
- Indiquer le produit de santé qui maximise le bénéfice net
- Présenter les résultats sous forme graphique selon le modèle présenté (exemple, O'Day, ISPOR 2010).

*Haute Autorité de Santé. Consultation publique sur le projet de notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique dans le cadre de l'article R161-71-1 du Code de la Sécurité sociale

Bénéfice monétaire net (BMN) : Définition et rationnel

➤ Définition

HAS* : (Nombre de QALY gagnés x disposition à payer pour le QALY) – coût

$$BMN = \lambda E - C$$

➤ Rationnel

HAS* : « Si l'analyse intègre au moins 3 comparateurs, **indiquer le bénéfice net moyen de chaque intervention.** Présenter et commenter la **courbe d'acceptabilité multi-options** »

*Haute Autorité de Santé. Consultation publique sur le projet de notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique dans le cadre de l'article R161-71-1 du Code de la Sécurité sociale

Bénéfice monétaire net (BMN) :

Processus

1. Réalisation de **i simulations** ($i= 1$ to 1000)
2. Choix d'une plage de « niveaux d'effort socialement acceptables »
→ **disposition à payer pour 1 QALY** (λ_k , $k=0$ to 100 000 €, pas de 10 000 €)
3. **Calculs** du $BMN_i = \lambda_k * QALY_i - Coût_i$
4. Identification de la **stratégie qui maximise le BMN_i** à chaque simulation (**qui est le cas gagnant pour chaque simulation i ?**)
5. **Sommation des cas gagnants** sur l'ensemble des N (1000) simulations
6. Graphique : **courbe des proportions de cas gagnants** par rapport aux interventions comparées pour différents niveaux de l'effort social acceptable (λ_k) → **Frontière multi-options**

Adapté de : R. Launois. Association des Pharmaciens de l'industrie - L'Évaluation Médico-Economique et les Décisions de Prise en Charge - Pavillon Dauphine 1^{er} Décembre 2015 Paris

Rapport technique, format HAS* (3)

➤ Présentation par le bénéfice net

Tableau 12 : Résultats de l'analyse en bénéfice net

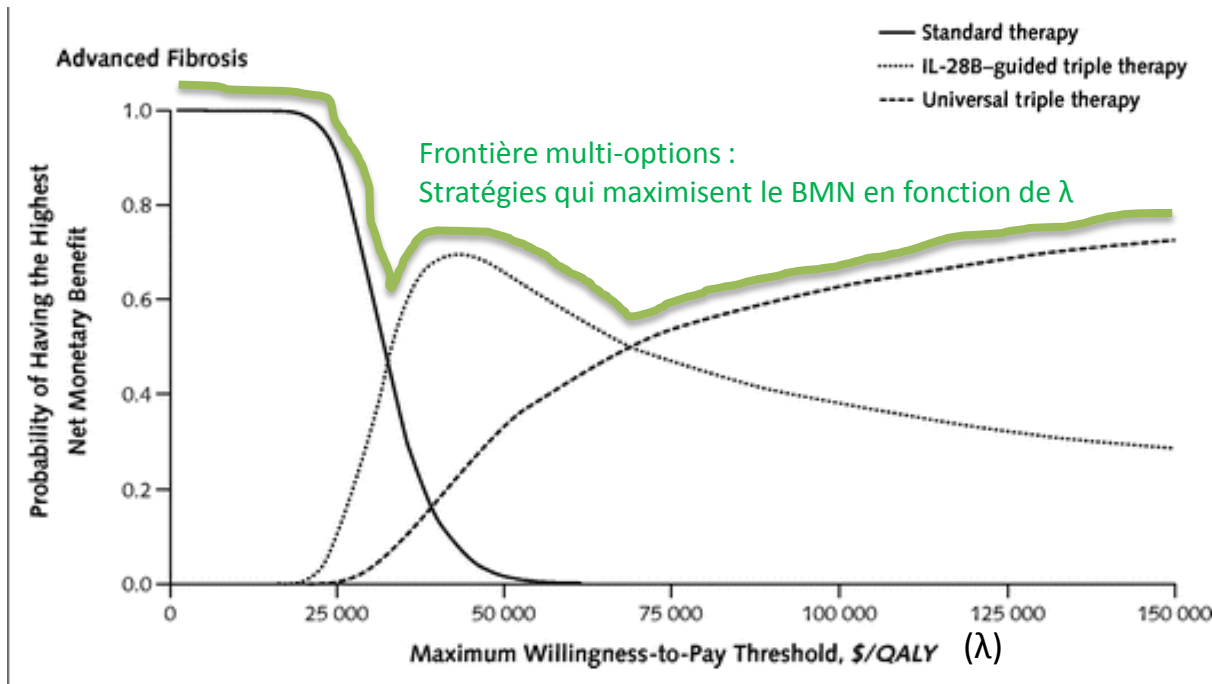
Lambda (λ)	Produit évalué	Comparateur 1	Comparateur 2	Max BN (exemple)
λ_1				Produit évalué
λ_2				Comparateur 1
λ_3				Comparateur 1
Etc.				

*Haute Autorité de Santé. Consultation publique sur le projet de notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique dans le cadre de l'article R161-71-1 du Code de la Sécurité sociale

Rapport technique, format HAS* (4)

➤ Présentation par le bénéfice net

Figure 3 : Exemple de courbe d'acceptabilité multi-option (évaluation sur plus d'un comparateur)



*Lecture : chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, soit (nombre de QALY gagnés x disposition à payer pour le QALY) – coût, compte tenu de la disposition à payer pour un QALY (willingness to pay). Par exemple, on constate que la stratégie **UNIVERSAL TRIPLE THERAPY** ne maximise le bénéfice net qu'à partir d'une disposition à payer pour un QALY de 70 000 \$, la stratégie **IL-28B-GUIDED THERAPY** conduit au bénéfice net le plus élevé entre une disposition à payer pour un QALY comprise entre 30 000 et 70 000 \$.*

*Haute Autorité de Santé. Consultation publique sur le projet de notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique dans le cadre de l'article R161-71-1 du Code de la Sécurité sociale

Analyse de Sensibilité Probabiliste



PSA



Probabilités observées dans la base de données étudiée



1000 simulations MCMC de patients dans chaque groupe



1000 simulations MCMC de 1000 patients



“patient moyen” dans chaque stratégie



Simulation de Monte Carlo (1)

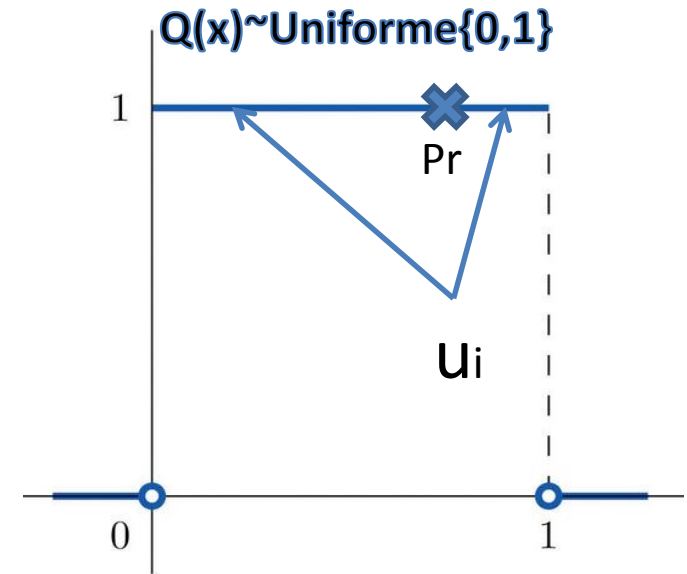


Algorithme Metropolis–Hastings

Comment ça fonctionne mathématiquement ?

Etape t de l'algorithme :
Comment notre patient va à l'état de santé suivant X^{t+1} à partir de l'état X^t ?

Une fonction de distribution auxiliaire $Q(X' | X^t)$, qui dépend de X^t pour lequel il est facile de générer un échantillon.



Simulation de Monte Carlo (2)

- Estimation d'un **grand nombre** (ici 1000×1000 patients) de **variables uniformes pseudo-aléatoires** à partir de l'intervalle $[0,1]$, et attribution de valeurs **inférieures ou égales à X^t** (état futur à l'instant $t+1 =$ état présent à l'instant t , $X^{t+1} = X^t$) ou de valeurs **supérieures à X^t** (nouvel état à l'instant $t+1 \neq$ état présent à l'instant t , $X^{t+1} = X'$), est une **simulation de Monte Carlo de la trajectoire de santé des patients**.
- Pour chaque échantillon de 1000 patients, **les coûts et les indicateurs moyens de l'efficacité** sont calculés.
- La **répétition** de cet algorithme **mille fois** permet d'estimer les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) pour ces valeurs.



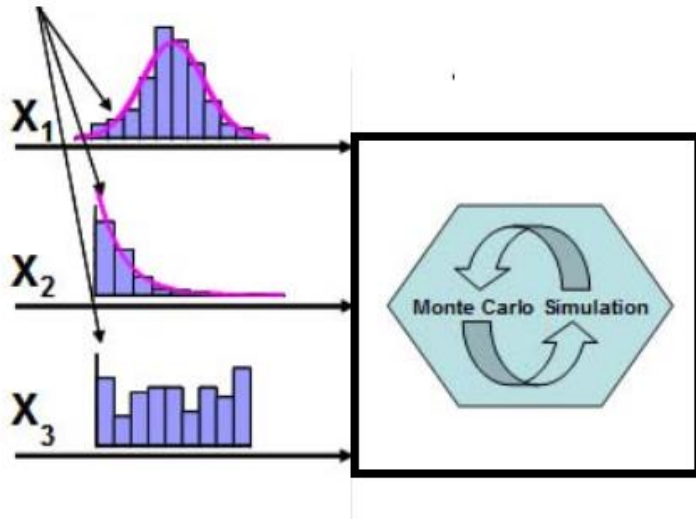
Simulation de Monte Carlo (3)

➤ Mise en œuvre opérationnelle

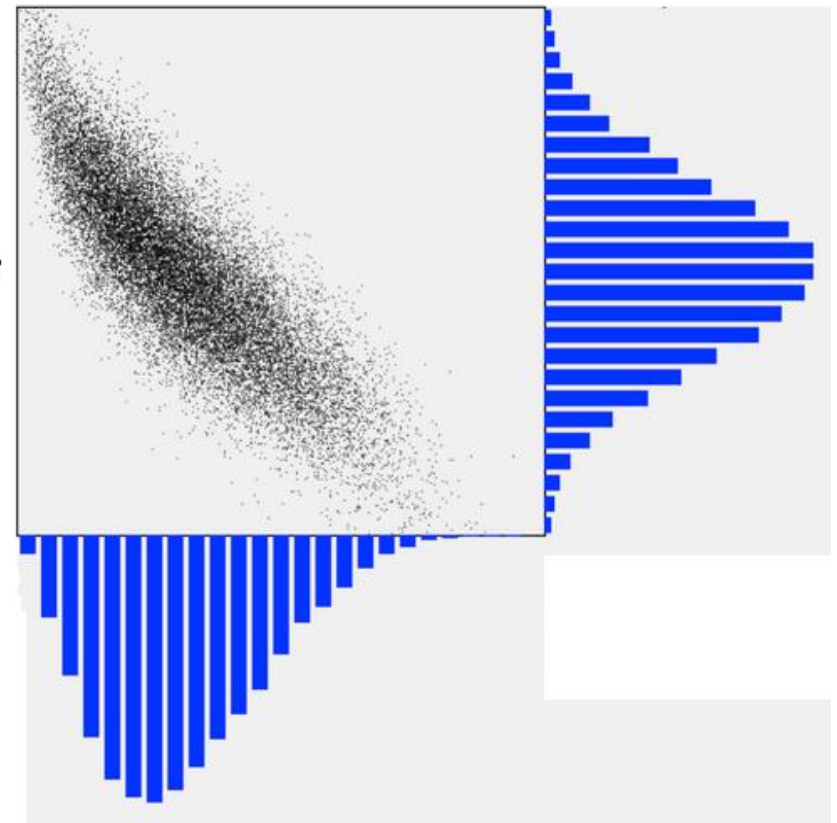
- **Coder a priori** les **incertitudes** portant sur les **paramètres** par des **distributions** de probabilité
- Pour une famille donnée, caractériser la valeur de ses **paramètres théoriques** non observables qui **simule le mieux la réalité observée**
- **Tirer au sort** chaque réalisation de la variable (1000 tirages)
- **Évaluer** le modèle avec les variables tirées au sort
- Sur un grand nombre de tirages, la moyenne des **sorties** du **modèle approche** leur **espérance**.

Simulation de Monte Carlo (4)

Distributions des paramètres



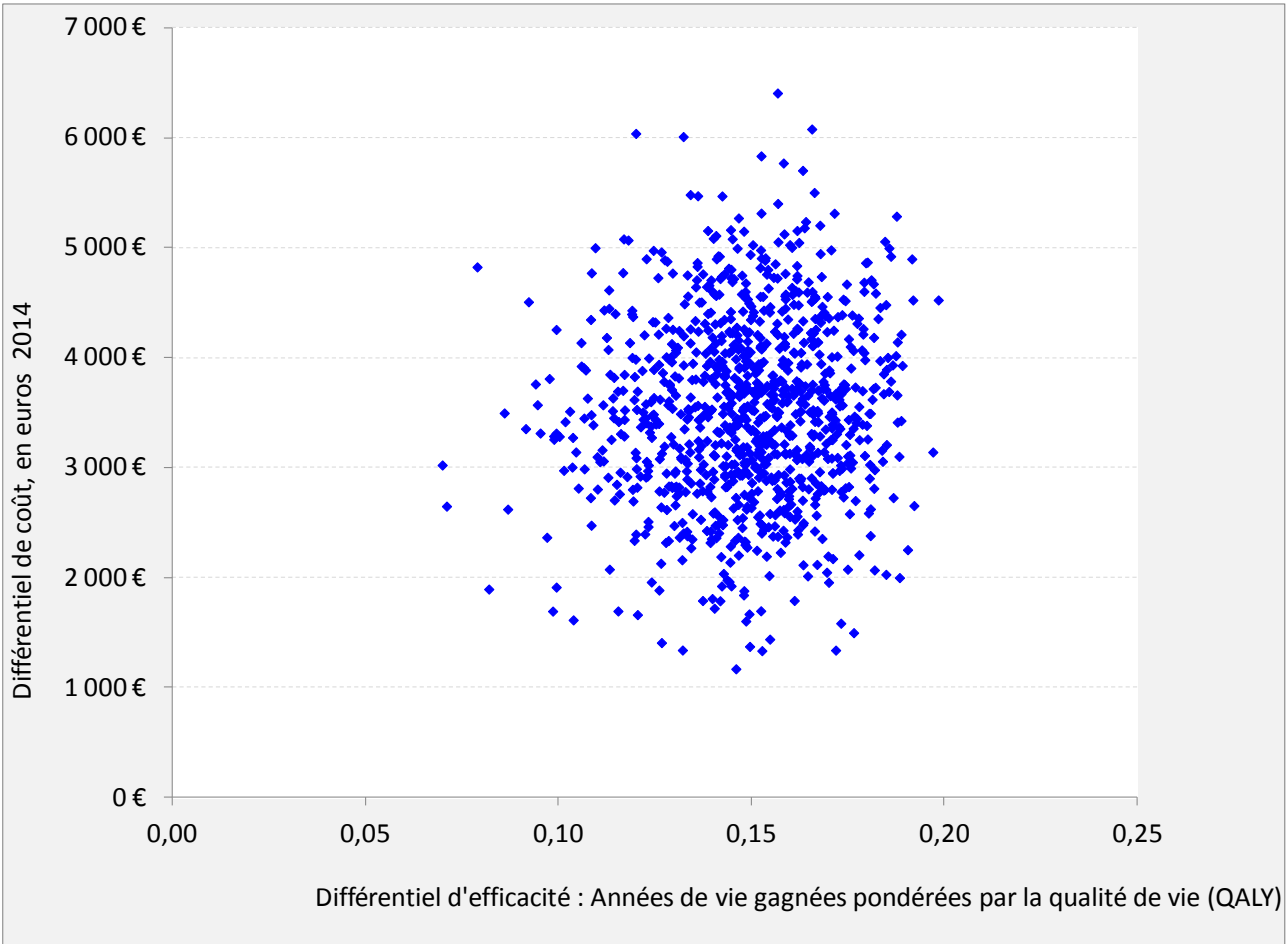
Distributions des résultats



i = 1 to 1000



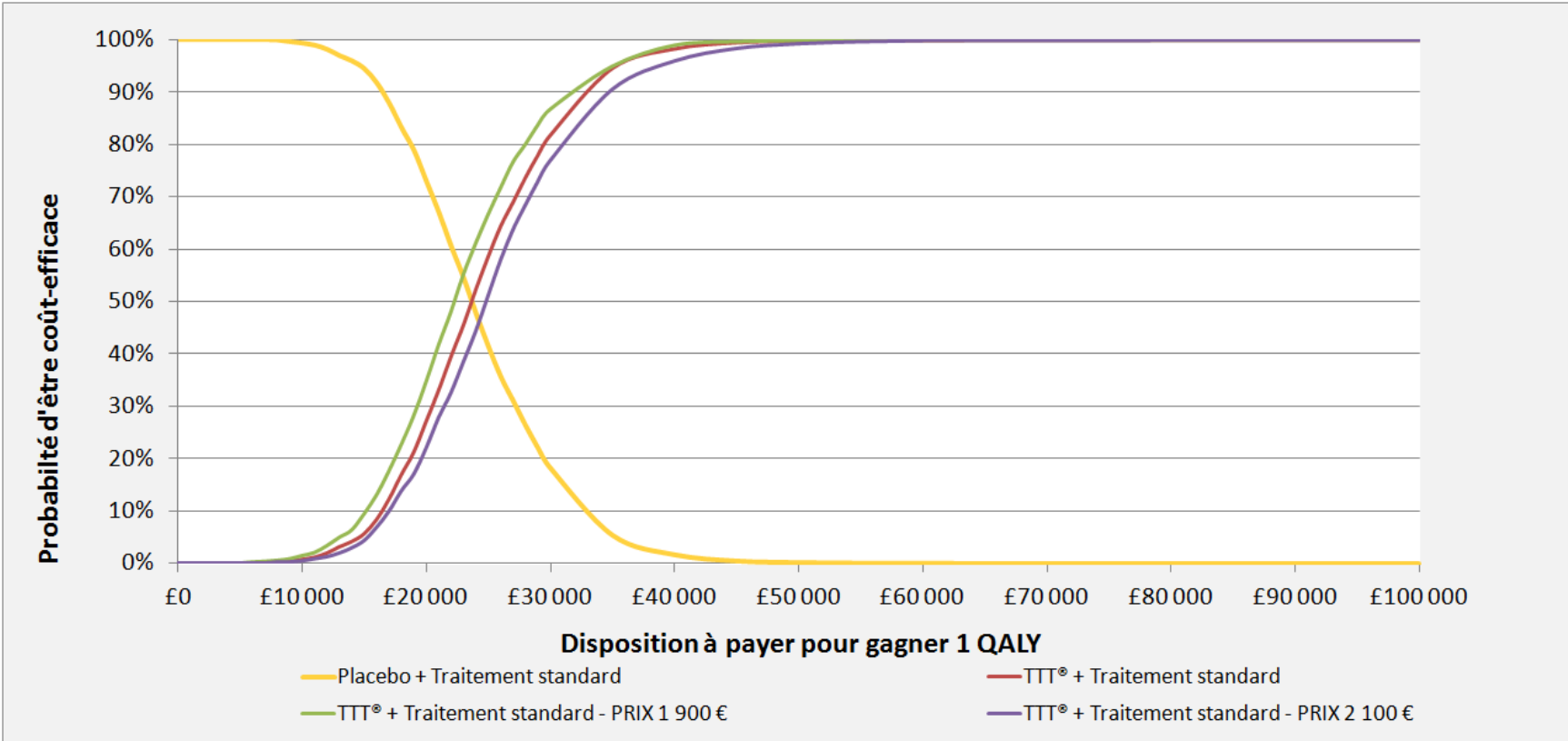
PLAN COUT-EFFICACITE



i = 1 to 1000



CEAC



$i = 1 \text{ to } 1000 ; k = 0 \text{ to } 100\,000 \text{ £ (pas : } 10\,000 \text{ £)}$

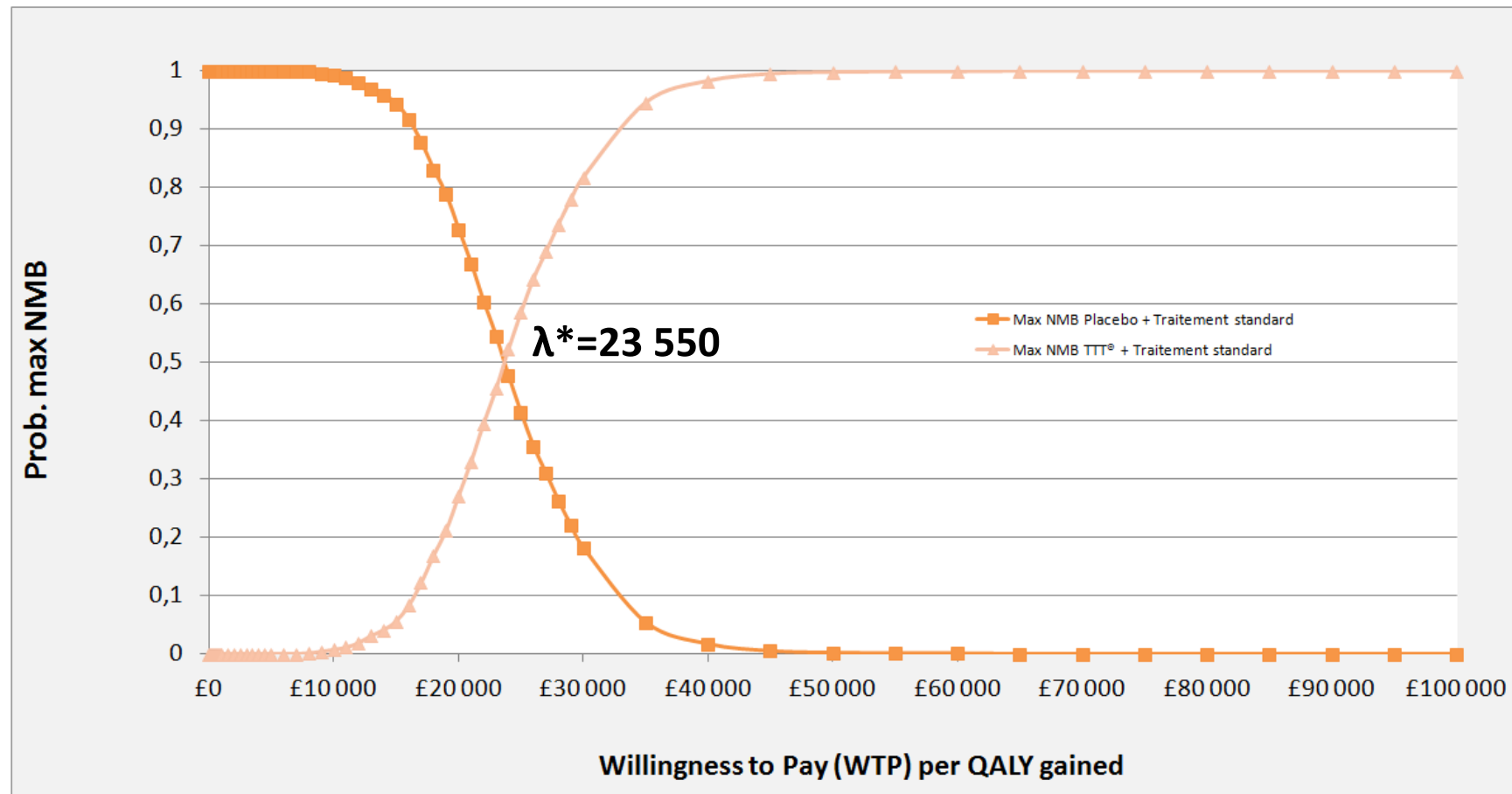


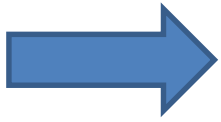
→ $NMB_i = \lambda_k E_i - C_i$

Net Monetary Benefits		Average Cost Effective Result for Each Simulation (1=Yes, 0=No) for each λ	
Placebo + Traitement standard	TTT [®] + Traitement standard	Placebo + Traitement Standard [§]	TTT [®] + Traitement Standard ^{§§}
$\lambda E_{1i} - C_{1i}$	$\lambda E_{2i} - C_{2i}$	Mean = 0,50	Mean = 0,50

[§] SI(NMB1i=MAX(NMB1i:NMB2i);1;0)
^{§§} SI(NMB2i=MAX(NMB1i:NMB2i);1;0)

→ SEUIL D'INDIFFERENCE DECISIONNELLE ($\lambda^*=23\,550 \text{ €}$)



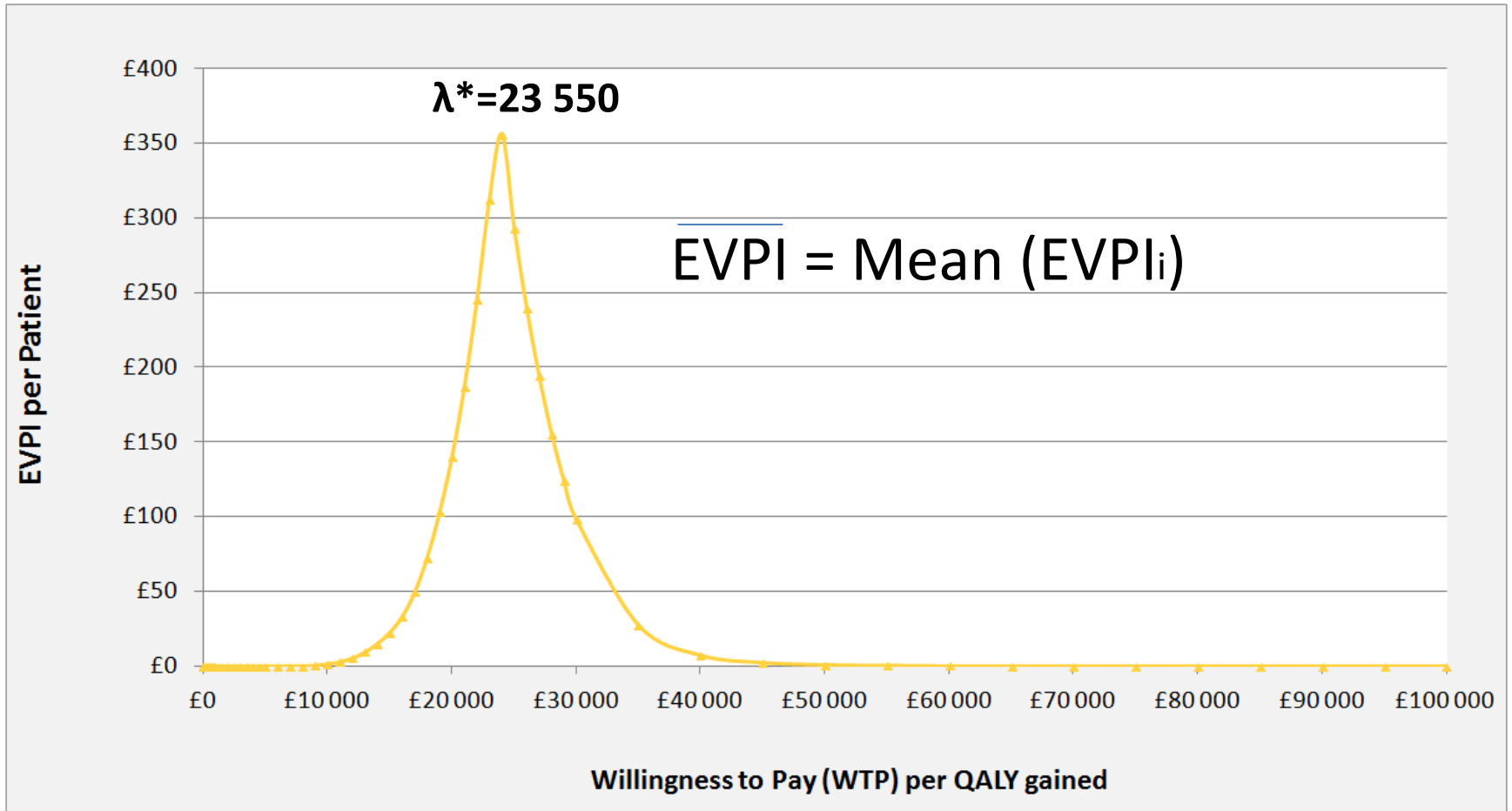


Placebo + Traitement standard	TTT® + Traitement standard
1	2

$i = 1 \text{ to } 1000$

$\rightarrow EVPI_i =$

$SI(\overline{MAX(NMB1 : NMB2)} = \overline{NMB1}; \overline{MAX(NMB1i:NMB2i)} - NMB1i; SI(\overline{MAX(NMB1:NMB2)} = \overline{NMB2}; \overline{MAX(NMB1i:NMB2i)} - NMB2i))$



Lecture des réserves des avis d'efficience* (1)

➤ Concernant l'Analyse de Sensibilité Probabiliste

Les **questions** visent :

- à produire une analyse de **sensibilité multi-option**,
- à introduire une **nouvelle variable** ou à **modifier un intervalle** de confiance.

Les **réserves** émises sur les analyses de **sensibilité probabilistes** concernent :

- **l'absence** de prise en compte de **variables pertinentes** (**réserves importantes**),
- la non pertinence ou la **non justification** des **distributions** (**réserves importantes et mineures**)
- Le recours à une **méthode inadaptée** (**réserves majeures**).

Lecture des réserves des avis d'efficacité* (2)

➤ Concernant l'Analyse de Sensibilité Probabiliste

Tableau 6 : Détail des réserves majeures sur les analyses de sensibilité de l'évaluation économique

Méthode d'analyse de sensibilité probabiliste non conforme à une évaluation multi-option

Absence d'analyse de sensibilité probabiliste avec le bon comparateur

Absence d'analyse de sensibilité probabiliste par sous-population

Absence d'analyse de sensibilité probabiliste pour une sous-population (R^{++} partielle). Les RDCR des autres sous-populations sont recevables.

Absence d'analyse de sensibilité probabiliste pour certaines sous-populations (R^{++} partielle). Les RDCR des autres sous-populations sont recevables.

*Source : Fabienne MIDY, Véronique RAIMOND, Cléa SAMBUC, Catherine Rumeau-Pichon. BILAN DES AVIS D'EFFICIENCE RENDUS AU 31 JUILLET 2015 – FOCUS SUR LES ASPECTS METHODOLOGIQUES. Document de travail.

Attentes de la HAS* (1)

➤ Concernant la discussion des résultats

- La **production d'une discussion** apportant une **interprétation utile à la décision** est une attente forte.
- Cela implique une **prise de position claire**, de la part de l'industriel et de la HAS, qui **ne peut se limiter à un simple rappel des résultats quantitatifs**.
- **Interpréter l'évaluation** implique d'être capable **d'estimer le degré de confiance** qu'il est possible d'accorder au **résultat** et à sa **transposition en pratique courante**.
- Dépasser la dimension **technique**, pour donner du **sens à l'évaluation** réalisée, constitue probablement le plus grand **défi** pour tous les **acteurs concernés**.

*Source : Fabienne MIDY, Véronique RAIMOND, Cléa SAMBUC, Catherine Rumeau-Pichon. BILAN DES AVIS D'EFFICIENCE RENDUS AU 31 JUILLET 2015 – FOCUS SUR LES ASPECTS METHODOLOGIQUES. Document de travail.

SFES - Franck Maunoury. Distributions de probabilité, bénéfice monétaire net et frontière multi-options. Paris, 21 janvier 2016

Attentes de la HAS* (2)

➤ Concernant le choix des comparateurs

- l'identification de **tous les comparateurs pertinents** reste une **exigence** pour interpréter l'évaluation présentée. Les **réserves** émises montrent que ce **principe de transparence** n'est **pas** encore suffisamment **respecté**. En revanche, leur introduction dans l'évaluation peut poser de réelles **difficultés techniques**, en particulier en l'**absence** de données **cliniques** ou de **prix**. **Une réflexion et des développements méthodologiques sont donc nécessaires** sur la **meilleure façon** de prendre en compte ces **comparateurs**.

*Source : Fabienne MIDY, Véronique RAIMOND, Cléa SAMBUC, Catherine Rumeau-Pichon. BILAN DES AVIS D'EFFICIENCE RENDUS AU 31 JUILLET 2015 – FOCUS SUR LES ASPECTS METHODOLOGIQUES. Document de travail.

Discussion

3 indicateurs complémentaires pour informer le décideur

- **Les bornes IC95% du RDCR** : identifient les **valeurs des dispositions** à payer à tester, **MAIS valeurs négatives possibles**
- **Courbe d'acceptabilité (CEAC)** : définit les **niveaux de confiance** variant de 0 à 100% pour atteindre ces valeurs de dispositions à payer.
- **Valeur de l'information (BMN et EVPI)** : quantifie la **valeur de l'information** nécessaire pour **éliminer l'incertitude** du résultat ME.

Avantages

- **Méthode de maximisation du BMN (Briggs 2002) :** travailler avec une métrique linéaire, solution aux valeurs négatives du RDCR ($[\Delta C/\Delta E]?$, $\Delta C?$, $\Delta E?$)
- **Si objectif de l'analyse de sensibilité probabiliste = aider la décision en réduisant l'incertitude (acquérir de l'information) → résultats de valeur attendue de l'information++ (BMN → EVPI).**

Limites

- **Valeurs de référence incluses dans l'analyse décisionnelle ?**

Bibliographie

- Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011.
- Haute Autorité de Santé. Consultation publique sur le projet de notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique dans le cadre de l'article R161-71-1 du Code de la Sécurité sociale.
- National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal : user guide for company evidence submission template. 8 january 2015.
- O'Day K., Globe D. Using Net Benefits to Report Cost-Effectiveness. ISPOR, 14ème congrès annuel européen, Madrid 2011.
- Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force—6. Value Health. 2012; 15: 835–842.
- Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking Outside the Box : Recent Advances in the Analysis and Presentation of Uncertainty in Cost-Effectiveness Studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.



SEMINAIRE
JGEM-SFES



Atelier 2 : Modèles de durée et simulation numérique

16h30 – 17h15 : Distributions de probabilité, bénéfice monétaire net et frontière multi-options

Franck Maunoury

Merci pour votre attention