Le traitement de l'incertitude dans les évaluations médico-économiques

Dr Carole SIANI
Faculté de Pharmacie, Aix Marseille Université
Laboratoire SESSTIM UMR 912 (INSERM, IRD, AMU)
E-mail : carole.siani@univ-amu.fr

Plan

I- Introduction

II- Les différents types d’incertitude

- II-1 Incertitude liée aux choix sur les paramètres du modèle
- II-2 Incertitude liée aux fluctuations d’échantillonnage

III- Le Ratio Coût-Efficacité Incrémental (RCEI)

IV- Le Bénéfice Net Incrémental (BNI) sanitaire ou monétaire

V- Approche alternative : les courbes d’acceptabilité

VI- Conclusion

VII- Application : exemple

I- Introduction

I-1 Historique
I-2 Aujourd’hui
I-3 Les indicateurs de décision

I-1 Historique

- Traditionnellement, l'évaluation économique des programmes de santé reposait sur des **analyses déterministes** (indisponibilité des données, nécessité de recourir à des jugements d'experts).
- Au mieux, elle relevait d'**analyses partiellement stochastiques** où seules les données d'efficacité médicale provenaient d'échantillons
- Dans ce contexte, la méthode utilisée pour le traitement de l'incertitude des données ne pouvait être que **l'analyse de sensibilité.**

I-1 Historique

- Depuis quelques années, on assiste au développement d'évaluations économiques de type prospectif, **associées à** des **essais cliniques randomisés** et contrôlés, fournissant des données médicales et économiques.

- Les évaluation médico-économiques en parallèle d'essais cliniques permettent :

  - **des analyses entièrement stochastiques (**puisque les coûts et les effets sont déterminés à partir de données échantillonnées provenant des mêmes patients).

  - **une approche fondée sur le traitement statistique de l'incertitude** impliquant une décision fiable.

I-2 Aujourd'hui

Dans une perspective de contribution de l'évaluation médico-économique à la décision, il est indispensable de :

- tenir compte simultanément de l'incertitude sur la double dimension du coût et de l'efficacité de chaque programme,
- d'appliquer des tests statistiques à des indicateurs basés sur ces deux dimensions.

I-3 Les indicateurs de décision

Deux indicateurs sont couramment utilisés dans la pratique de l'évaluation économique :

1. le Ratio Coût-Efficacité Incrémental (**RCEI**),
2. le Bénéfice Net Incrémental (**BNI**) monétaire ou sanitaire.

Une autre approche concerne les **courbes d'acceptabilité**.

II- Les différents types d’incertitude

II-1 Incertitude liée aux choix sur les paramètres du modèle

II-2 Incertitude liée aux fluctuations d’échantillonnage (incertitude statistique)

Les étapes d'une évaluation médico-économique

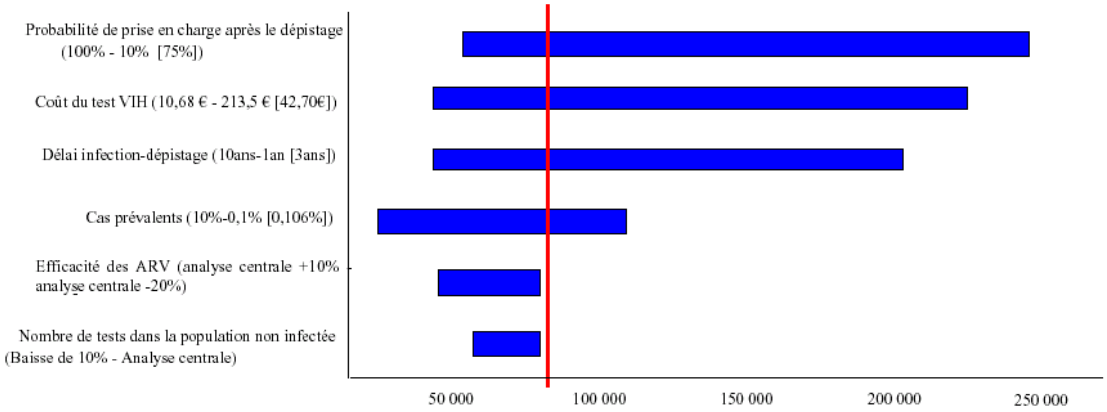
- **Définir** les stratégies thérapeutiques à évaluer
- **Identifier** les résultats cliniques pertinents des patients
- **Identifier** les coûts pertinents
- **Mesurer et évaluer** les résultats cliniques
- **Mesurer et évaluer** les coûts
- **Tester la robustesse des résultats** de l'évaluation

Deux types d'incertitude

1. Incertitude liée aux choix sur les paramètres du modèle (taux d'actualisation …)

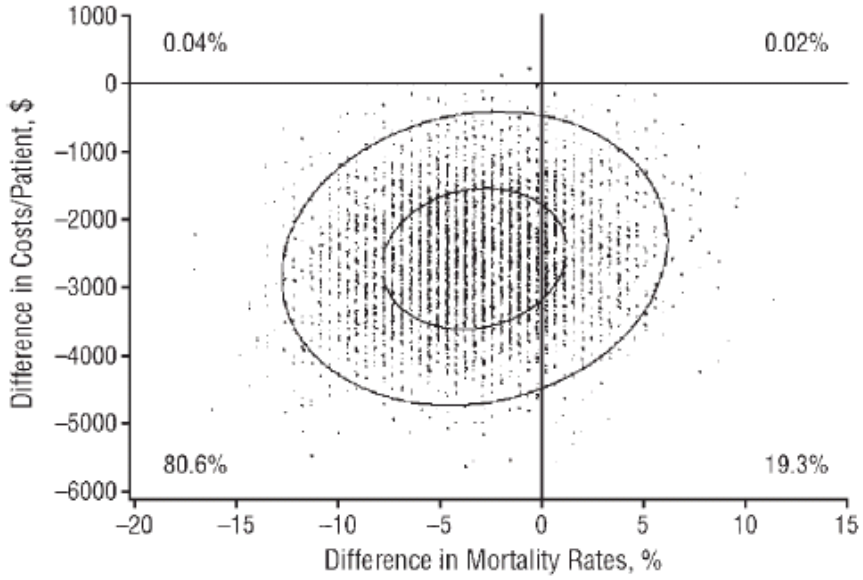
   ➡ analyse de sensibilité

Figure : Présentation d'une analyse de sensibilité univariée sous la forme d'un graphique de Tornado.



2. Incertitude liée aux fluctuations d'échantillonnage

   ➡ **incertitude statistique**



II-1 Incertitude liée aux choix sur les paramètres du modèle

- Les analyses de sensibilité
- Un exemple d’analyse de sensibilité
- Les différents types d’analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité

- **Objectif :** explorer la **sensibilité** des résultats de l'étude aux valeurs choisies pour certaines variables, ou aux hypothèses faites (taux d'actualisation etc.).
- Elle comprend 3 étapes :

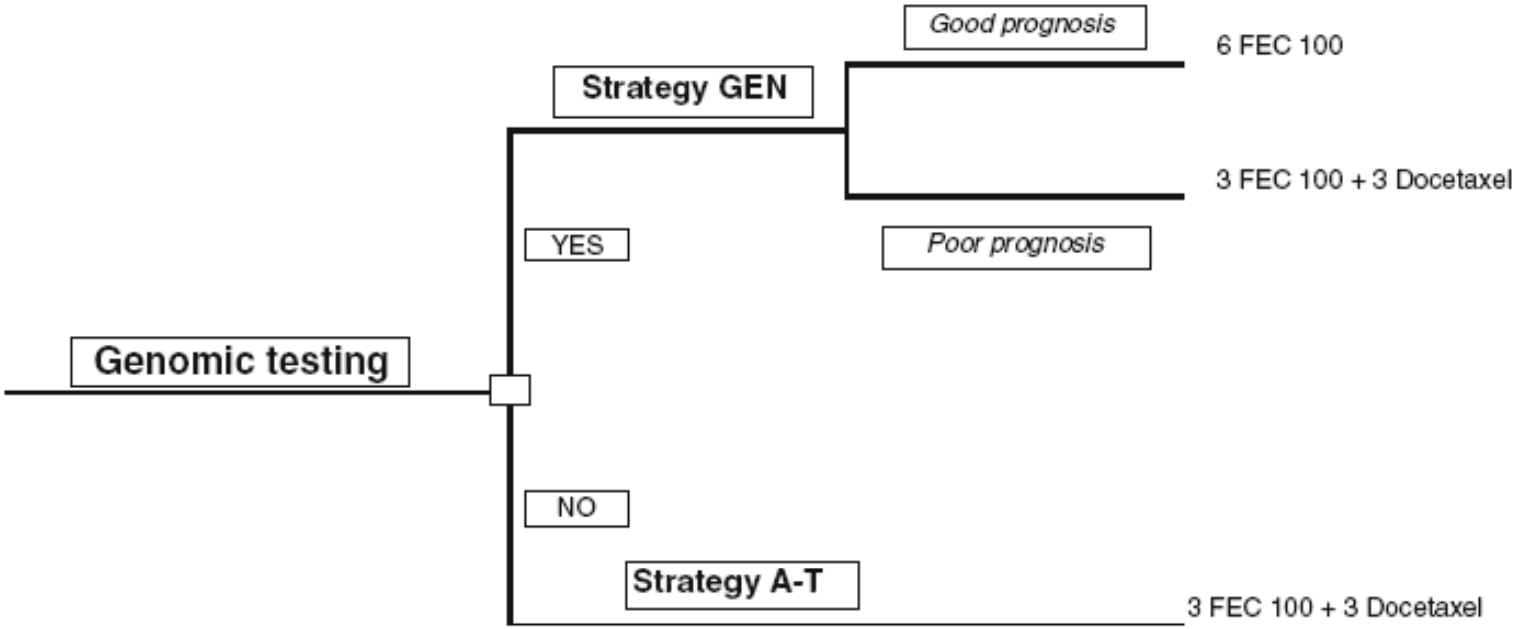
1. **identifier** les principaux paramètres incertains,
2. **faire des hypothèses** sur les intervalles de variations vraisemblables pour les valeurs de ces paramètres (revue de la littérature, jugements d'experts, intervalles de confiance autour de la moyenne, etc.),
3. **déterminer** (de façon univariée ou multivariée) l'impact de ces variations sur le résultat final .

Exemple

Stratégies comparées

- **Innovante GEN** : **test génomique** permettant d'orienter vers un traitement approprié : anthracyclines + taxanes ou anthracyclines seules
- **Standard A-T**: anthracyclines + taxanes

pour des patientes avec un cancer du sein à un stade avancé



Exemple

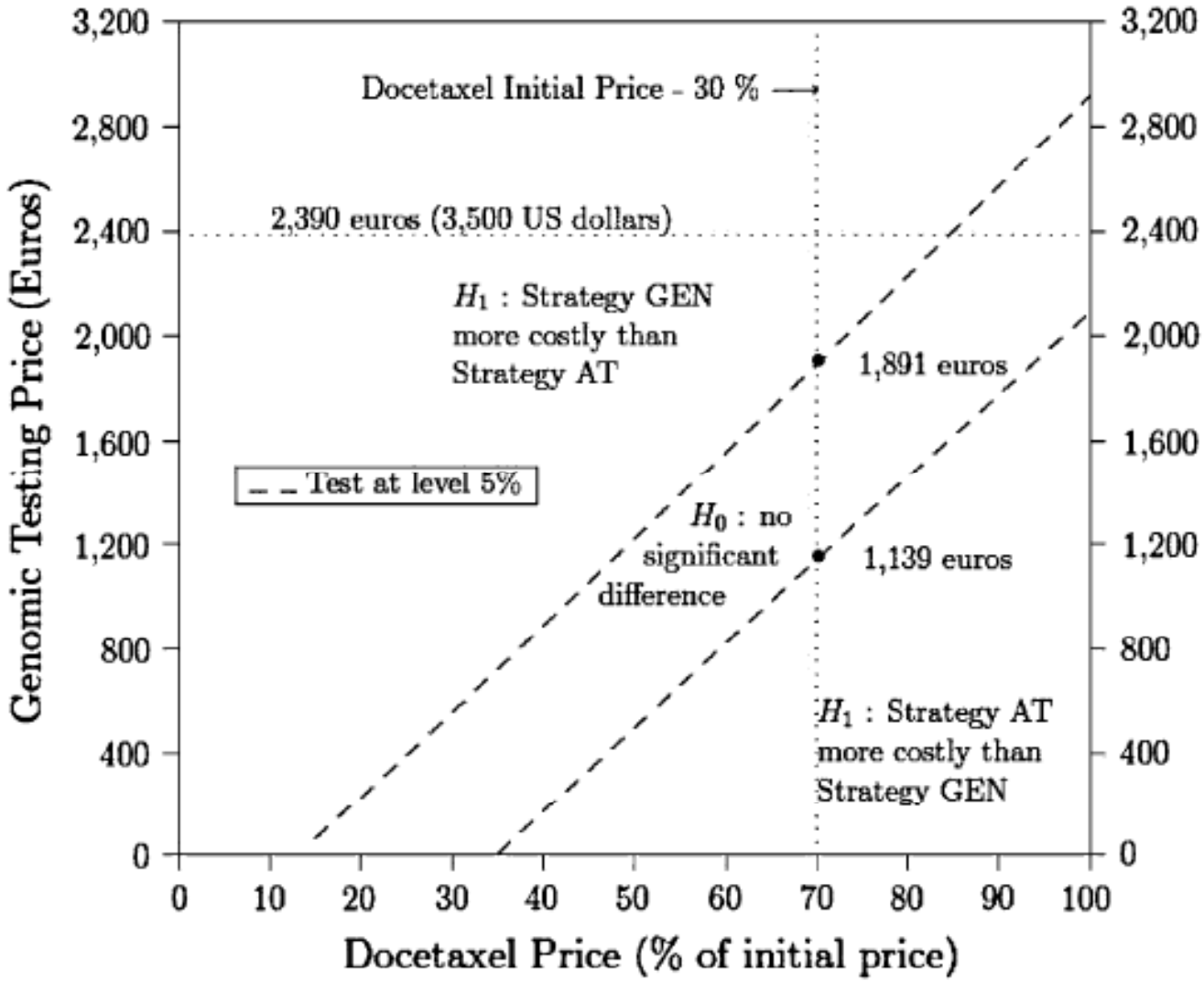
- Le génotypage a été réalisé (par Ipsogen, Marseilles, France à partir d'échantillons prélevés **sur 246 patientes incluses dans l'essai clinique randomisé PACS 01** (détaillé après).

- **Principal critère d'efficacité :**

  survie libre de métastase à 5 ans.

- Les deux startégies AT et GEN produisent une efficacité similaire sur la base de ce critère.

Exemple



Marino, Siani, et al., ***Breast Cancer Research and Treatment, 2011*.**

Exemple

Résultats de l'analyse de sensibilité :

- **GEN est plus coût-efficace** si le prix du test génomique est inférieur à 2,090 €.

- **A-T est plus coût-efficace** si le prix du test génomique est supérieur à 2,919 €.

- **Si on considère une baisse de 30% du docetaxel** (dû au passage au génériquee),
  - ❖**GEN est plus coût-efficace** si le prix du test génomique est dans l'intervalle :[0 €–1,139 €]
  - ❖Alors que **AT est plus coût-efficace** si le prix du test génomique est supérieur à 1,891 €.

Les types d’analyse de sensibilité

On distingue 4 types d’analyse de sensibilité :

- Analyse univariée
- Analyse multivariée
- Analyse de scénario
- Analyse de seuil

Les types d'analyse de sensibilité

- **Analyse univariée :**

On fait varier une à une les estimations de chaque paramètre afin d'en étudier l'impact sur les résultats

- **Analyse multivariée (plus sophistiquée) :**

Elle identifie **plusieurs** paramètres incertains et chacun peut varier dans un intervalle précisé

→ Plus réaliste s'il n'y a que quelques paramètres incertains, sinon le nombre de combinaisons possibles devient rapidement très important.

Les types d'analyse de sensibilité

- **Analyse de scénario**

On définit une série de scénarios qui représentent un sous-ensemble de l'analyse multivariée.

En général, on y inclut :

- l'analyse primaire (la plus vraisemblable),
- l'hypothèse la plus pessimiste (la pire),
- et l'hypothèse la plus optimiste (la meilleure).

- **Analyse de seuil**

- On identifie des **valeurs seuils pour** des paramètres importants pour la décision.

II-2 Incertitude liée aux fluctuations d’échantillonnage

Un exemple d’essai clinique : PACS01

Un exemple d'essai clinique : PACS01

- **Stratégies comparées**
  - ❖ **chimiothérapie innovante** : **anthracyclines** + **taxanes**
    (3 cycles de FEC 100 suivis de 3 cycles of docetaxel)
  - ❖ **chimiothérapie standard** : **anthracyclines** seules
    (6 cycles de FEC100),
    pour des patientes avec un cancer du sein à un stade avancé

- **1999 patientes** incluses dans l'essai clinique randomisé PACS 01 entre 1997 et 2000, dans 85 centres en France et en Belgique

- Principaux critères d'efficacité : - survie sans rechute à 5 ans,
  - survie globale à 5 ans.

Un exemple d'essai clinique : PACS01
Les décision avec et sans traitement de l'incertitude

- **Sans traitement de l'incertitude** (liée à l'échantillonnage)

  RCEI = 9 665 € / QALY gagné

  ➡ **Décision :** nouveau programme coût-efficace adopté

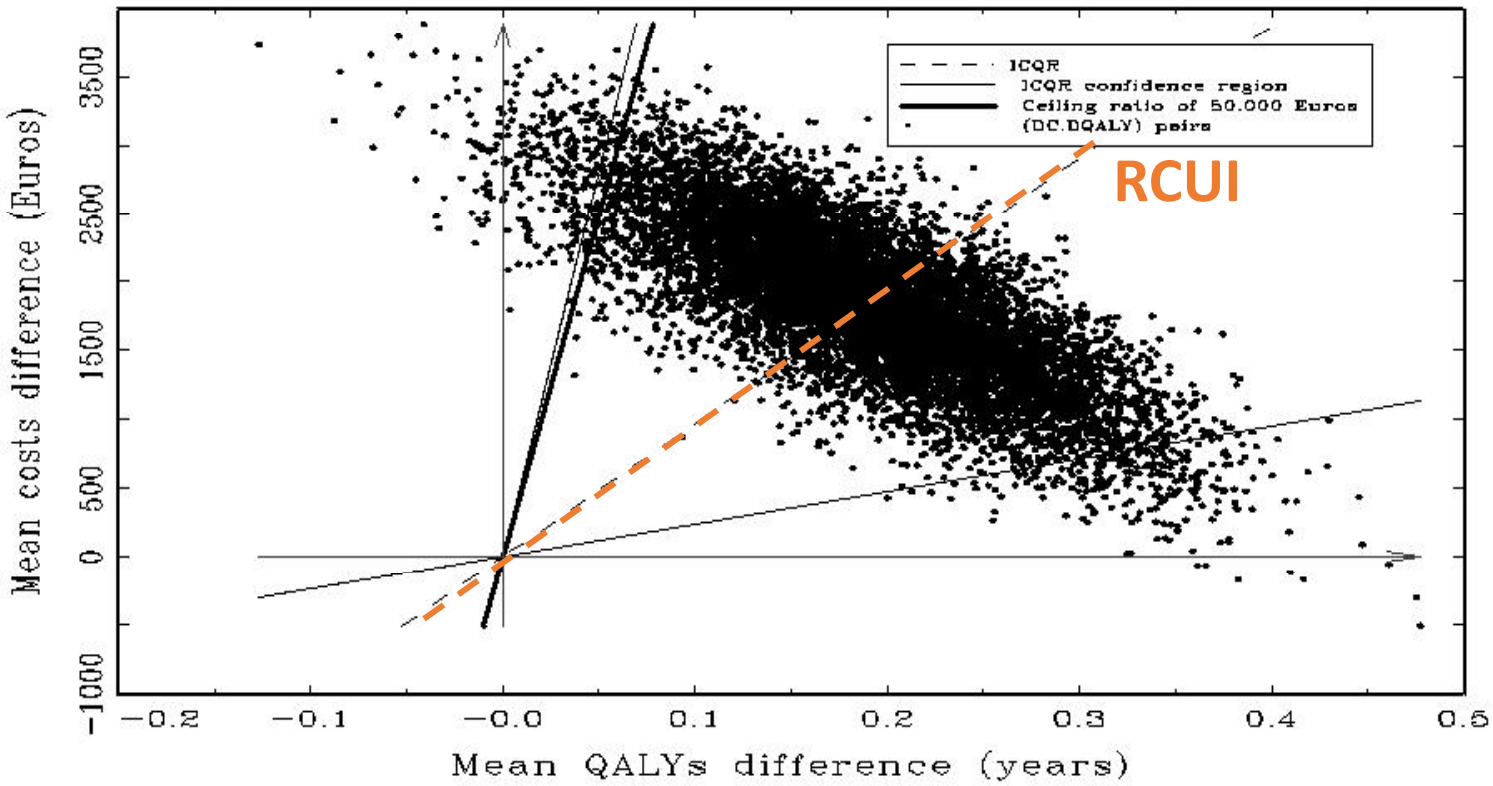
- **Avec traitement de l'incertitude**

  IC à 95% = [2 372 €, **55 515 €**]

  ➡ **Décision :** conclusion **pas directe** et dépend du ratio seuil que la société est disposée à payer

Régions de Confiance du RCEI

Traitements : anthracyclines + docetaxel vs anthracyclines



Marino, P., Siani, C., *et al.,* 2010, “Cost-effectiveness of adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer patients: results of the PACS 01 economic study”. Annals of Oncology. 21(7), 1448–1454.

III Le Ratio Coût-Efficacité Incrémental (RCEI)

III-1 les règles de décision dans le plan CE avec et sans traitement de l'incertitude

III-2 Les méthodes de traitement de l'incertitude autour du RCEI

Définition du RCEI

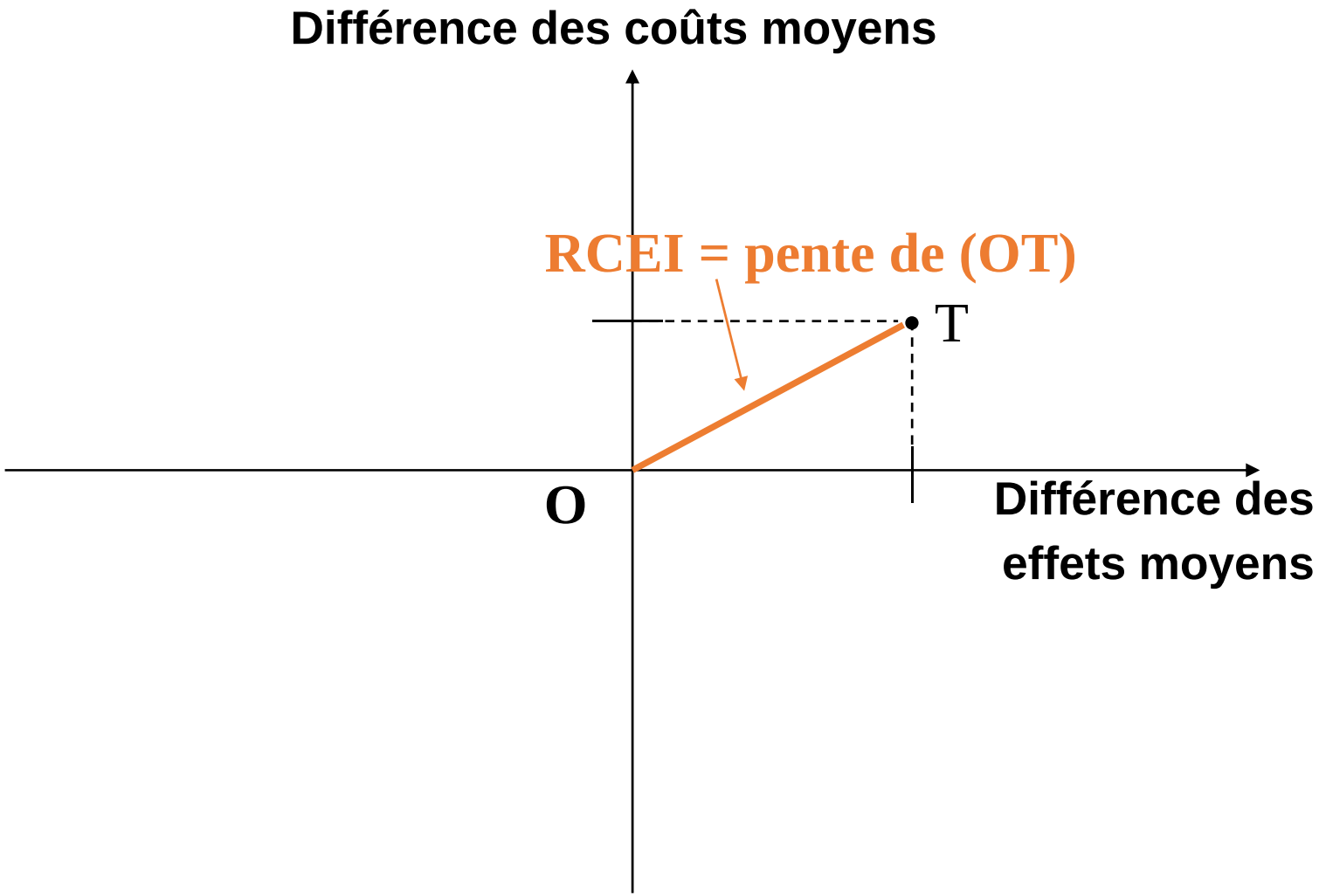
- Le ratio coût-efficacité incrémental est définit comme suit :

  RCEI = différence des coûts moyens / différence des effets moyens entre deux programmes.

- C'est une **mesure de la productivité** d'un programme de santé.

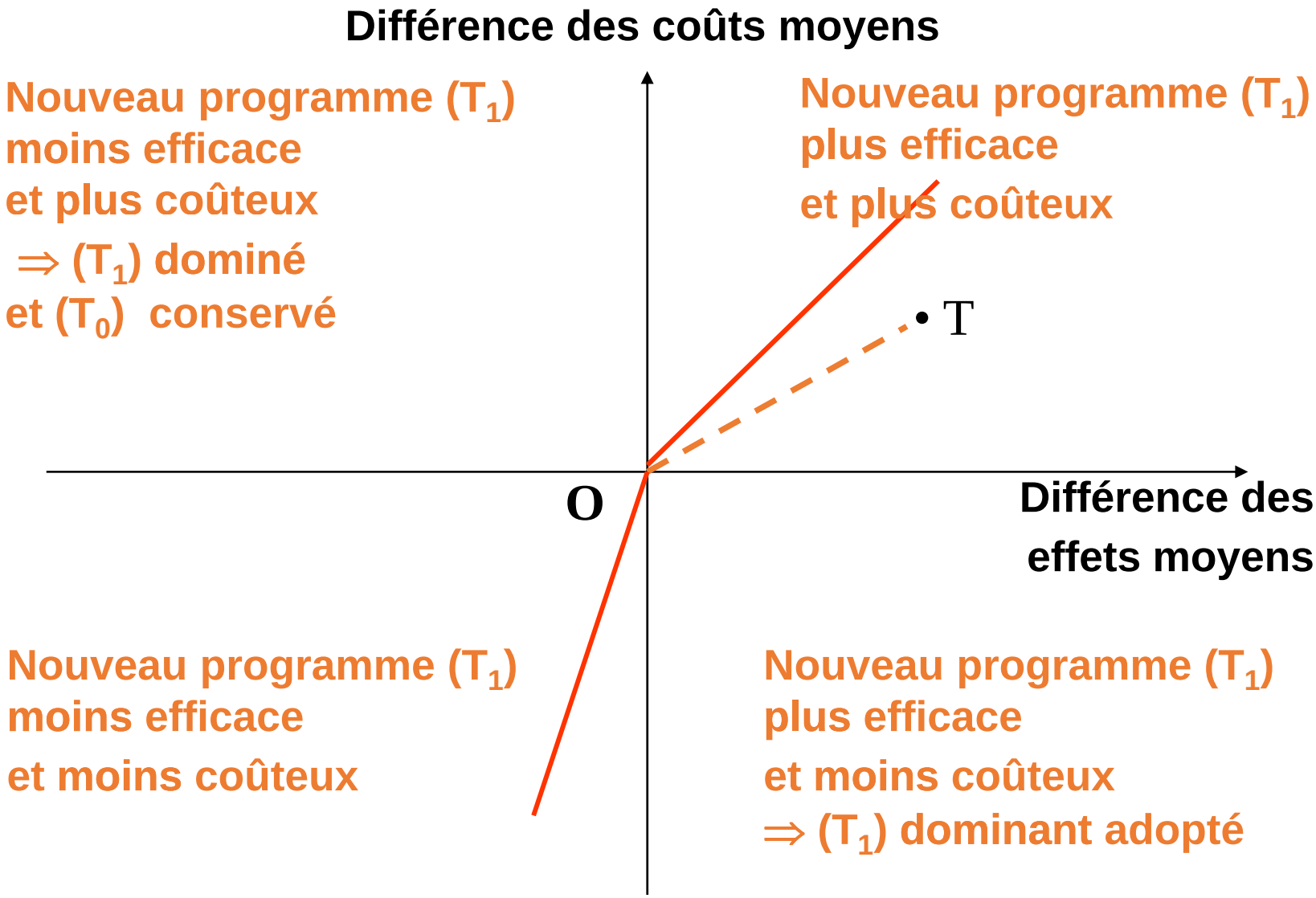
- La nature mathématique (ratio de variables aléatoires) de cet indicateur pose problèmes pour prendre en compte l'incertitude.

Représentation graphique du RCEI

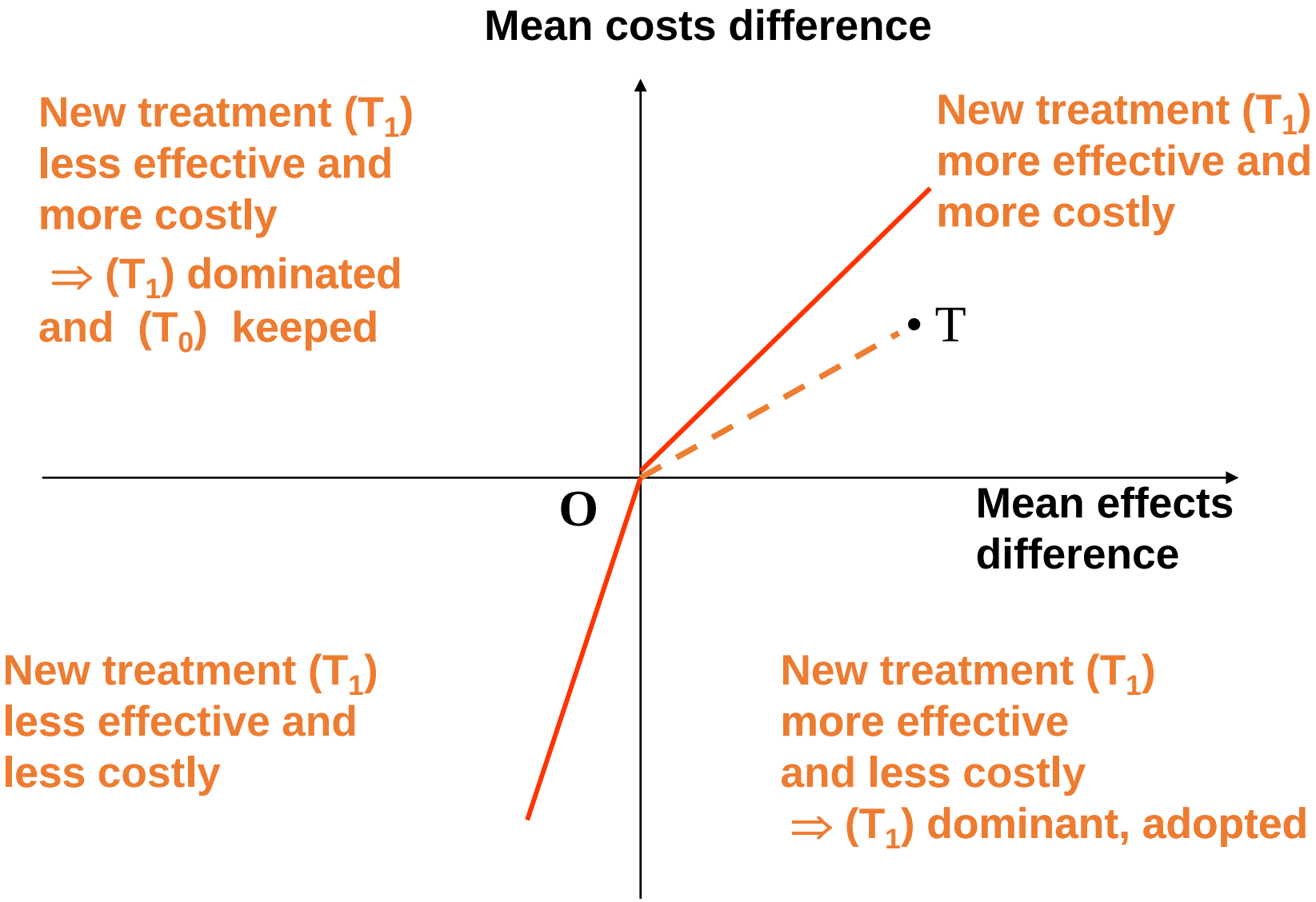


III-1 Les règles de décision dans le plan CE avec et sans traitement de l’incertitude

Les règles de décision sans traitement de l'incertitude



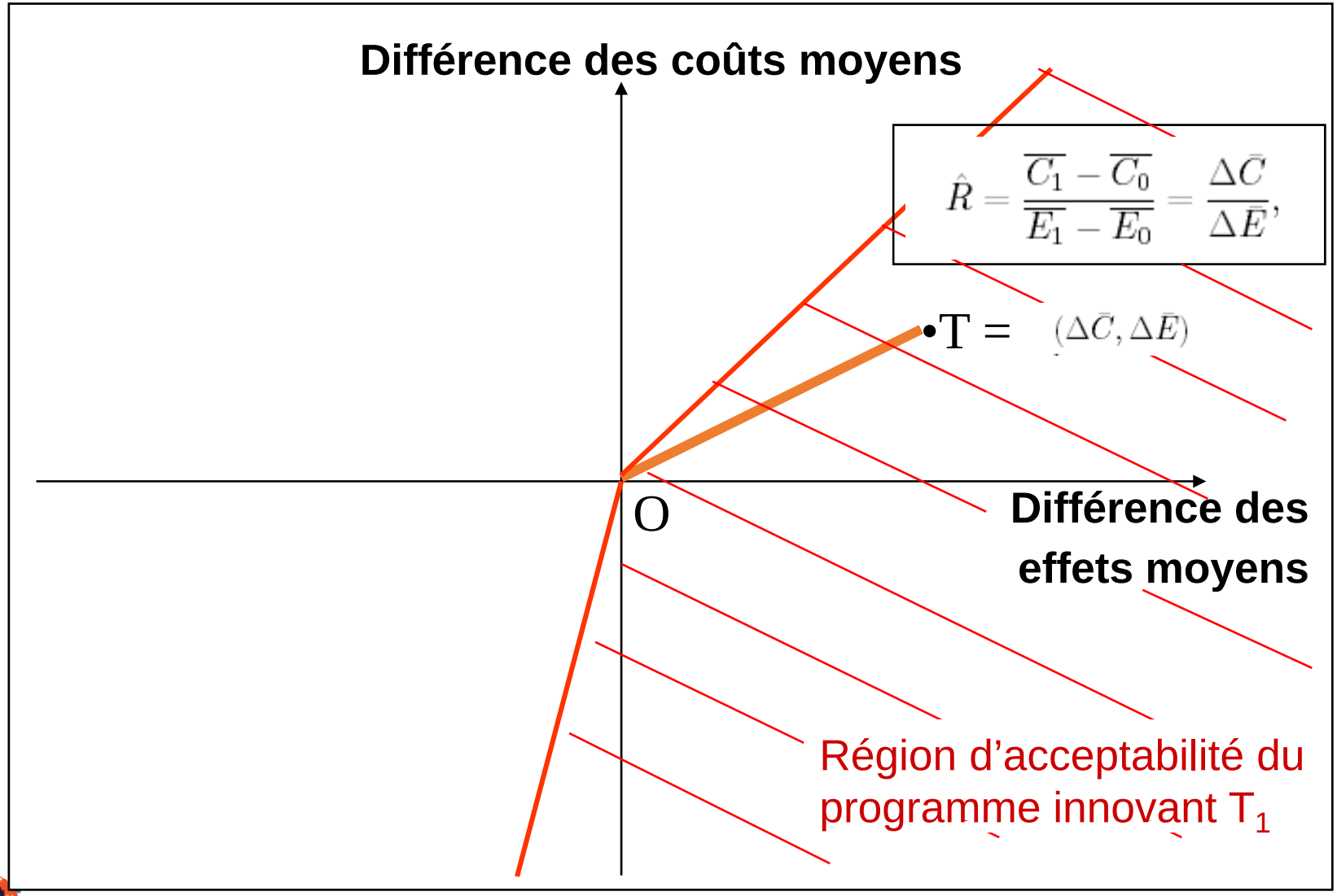
Les règles de décision sans traitement de l'incertitude



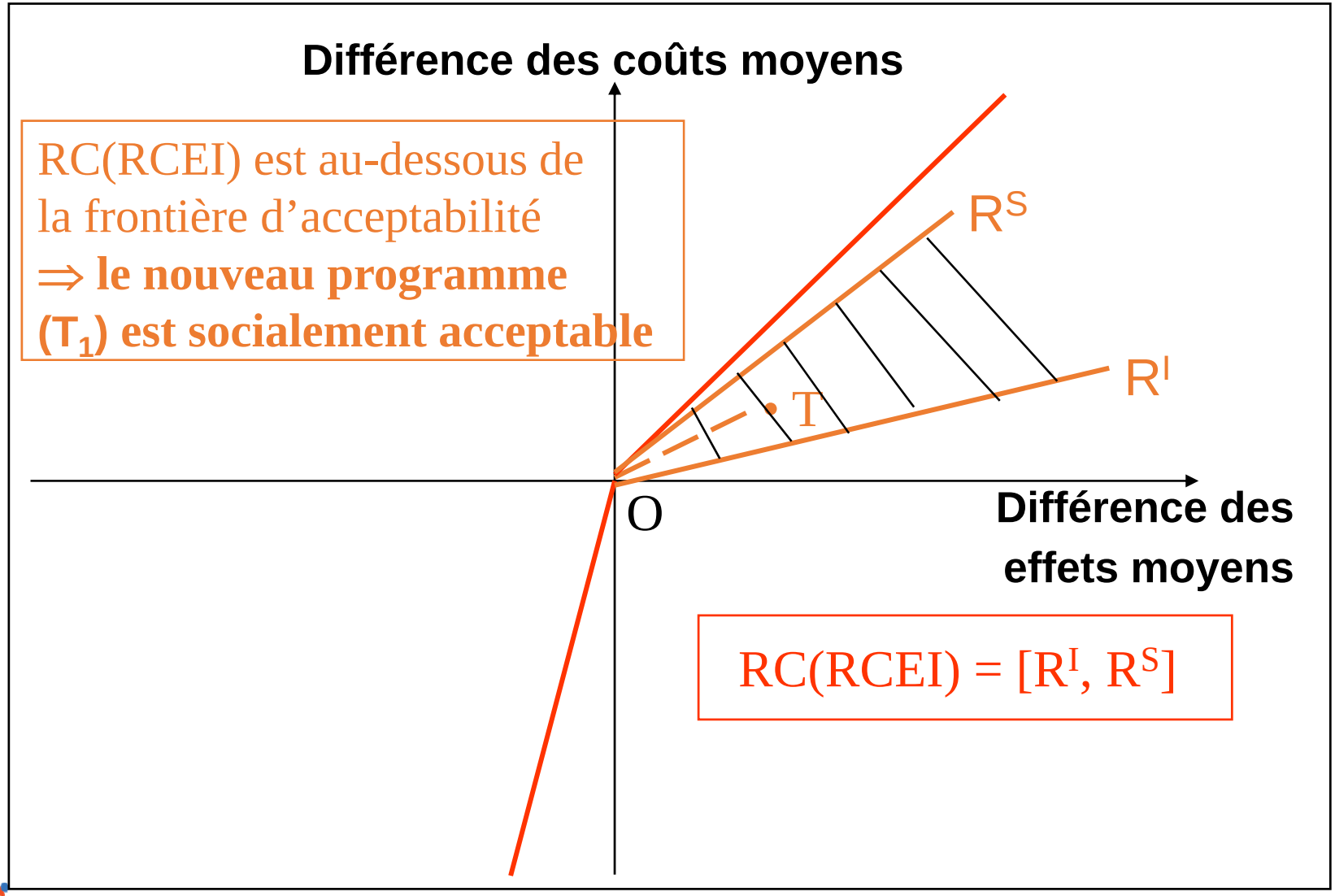
Détermination de la frontière d'acceptabilité

- De manière exogène par la donnée :
  - d'une contrainte de budget,
  - du prix fictif (ou ratio seuil) que la société est disposée à payer par unité d'efficacité.

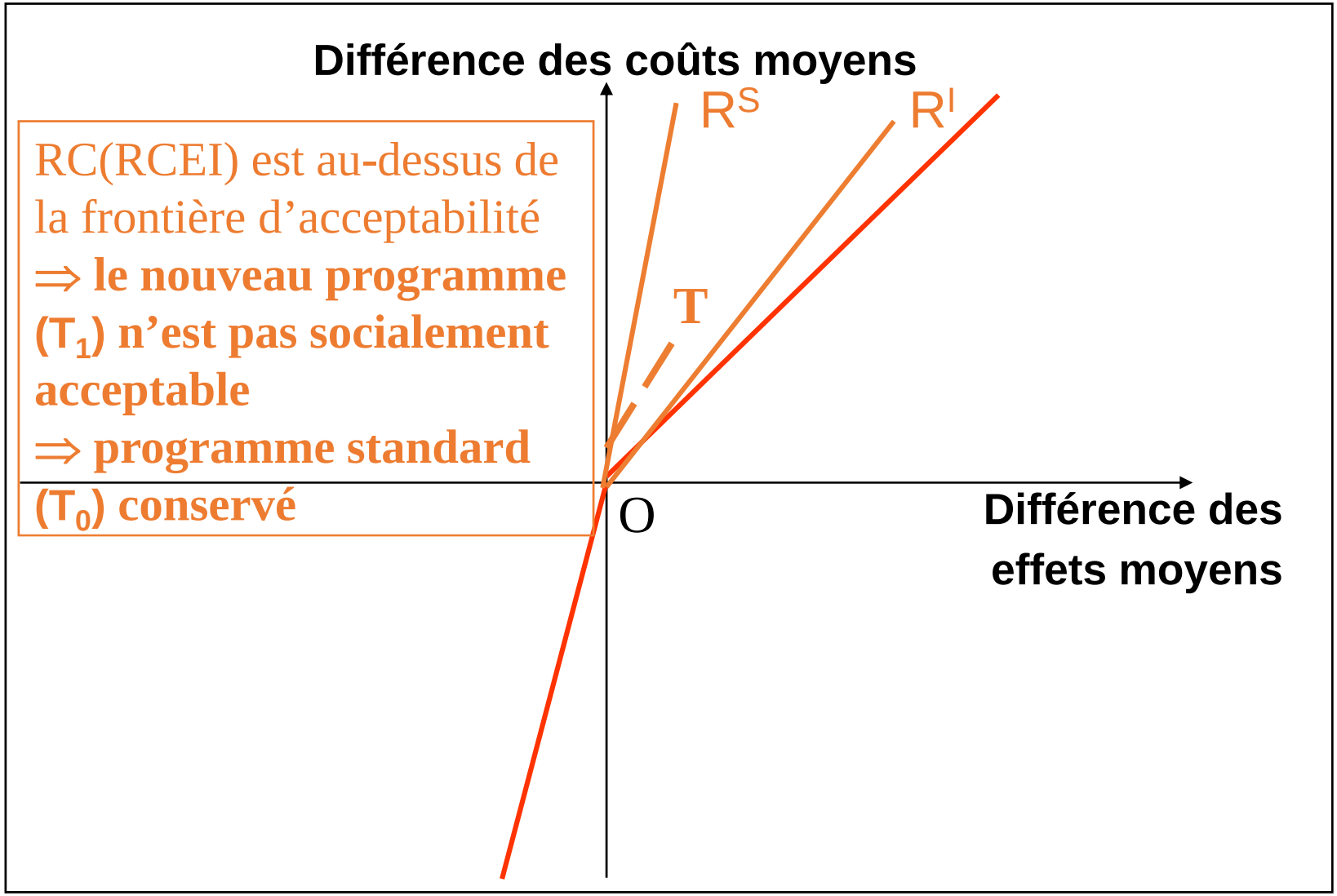
Les règles de décision sans traitement de l'incertitude



Les règles de décision avec traitement de l'incertitude



Les règles de décision avec traitement de l'incertitude

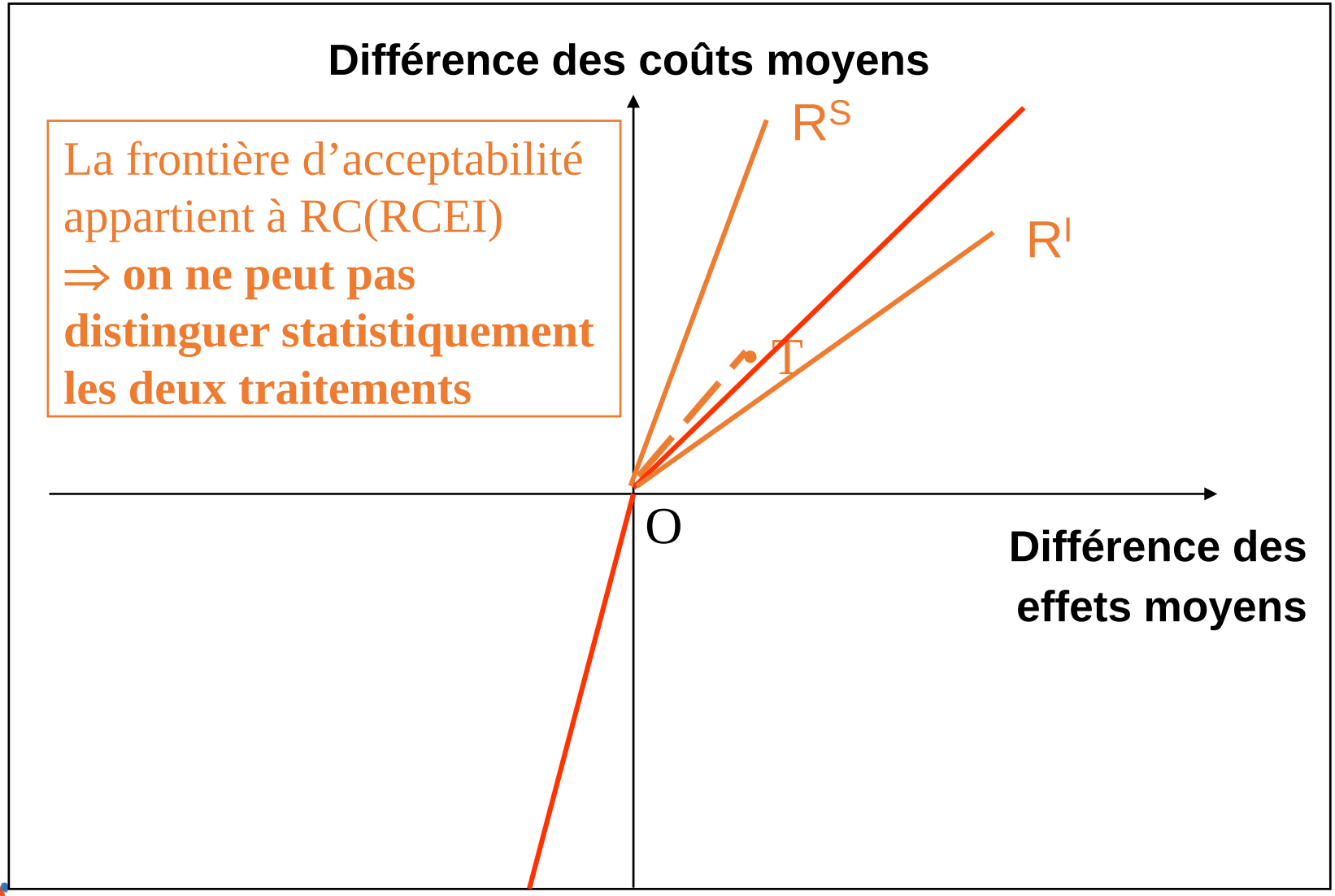


RC(RCEI) est au-dessus de la frontière d'acceptabilité

⇒ le nouveau programme (T_1) n'est pas socialement acceptable

⇒ programme standard (T_0) conservé

Les règles de décision avec traitement de l'incertitude



La frontière d'acceptabilité appartient à RC(RCEI)
⇒ **on ne peut pas distinguer statistiquement les deux traitements**

III-2 Méthodes de traitement de l’incertitude autour du RCEI

Le traitement de l'incertitude du RCEI

Il s'agit de résoudre deux problèmes simultanément :

1. **un problème mathématique d'instabilité des méthodes de calcul dans les cas problématiques où :**

- **le dénominateur du ratio** s'approche de zéro statistiquement
- **le couple (différence des coûts moyens, différence des efficacité moyens)** s'approche de zéro statistiquement
- **ce sont des cas de figures arrivant fréquemment dans la pratique de l'évaluation économique.**

2. **un problème d'utilisation de ces régions de confiance pour la prise de décision qui est loin d'être directe :**

- la région de confiance fournie par le calcul mathématique n'est **pas directement utilisable pour la prise de décisions**
- **le même RCEI peut correspondre à deux décisions opposées** (nécessitant un développement algorithmique important).

Résolution du problème mathématique

Méthodes de calcul des régions de confiance du RCEI

Deux types de méthodes :

- méthodes basées sur la densité du RCEI

→ **méthodes bootstrap** paramétrique et non paramétrique (percentile, double bootstrap-*t* et BCA),

- méthodes basées sur la densité du couple (**différence des coûts moyens**, différence des effets moyens) :

→ méthode de Fieller.

Méthodes de calcul : Méthodes bootstrap (1)

Bootstrap paramétrique :

Générer **une** réplication Bootstrap

$(\Delta\bar{C}^*, \Delta\bar{E}^*)$ suivant une loi normale bivariée

$$\widehat{R^*} = \frac{\Delta\overline{C^*}}{\Delta\overline{E^*}} .$$

Bootstrap non paramétrique :

A partir des données

$\{(C_1, \ E_1), (C_0, \ E_0)\},$

Tirer avec remise

n_1 (C_1^*, E_1^*) et n_0 (C_0^*, E_0^*)

pour calculer $\{(\overline{C'_1}, \ \overline{E'_1}), (\overline{C'_0}, \ \overline{E'_0})\}$

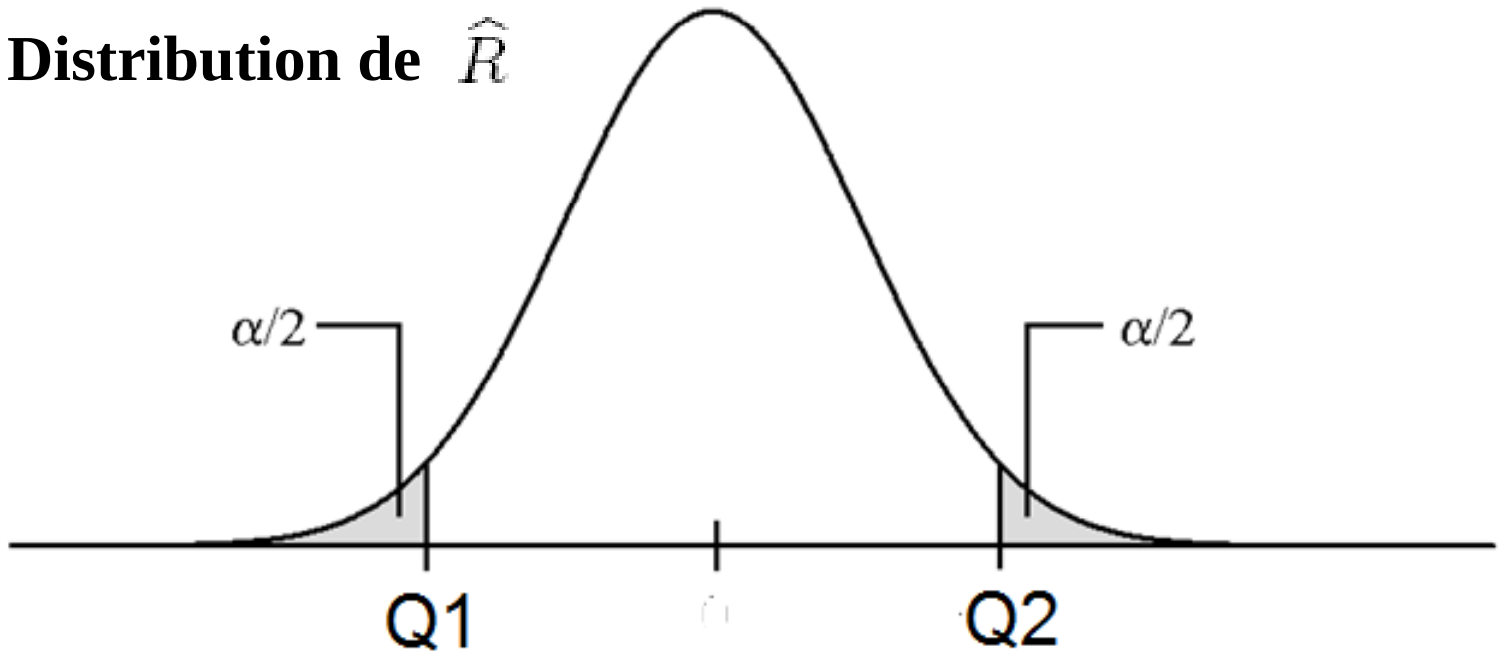
Répéter **B fois**

$$(\widehat{R_1^*}, \ldots, \widehat{R_B^*})$$

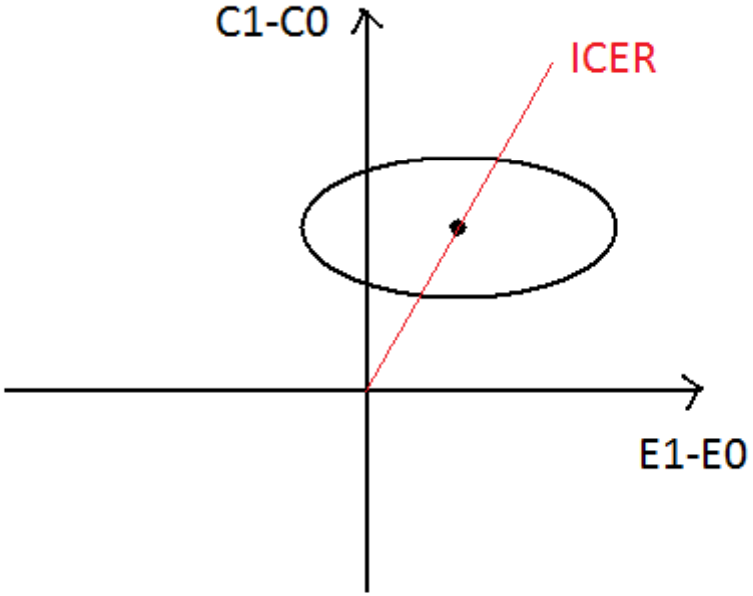
Distribution bootstrap de $\widehat{R}$

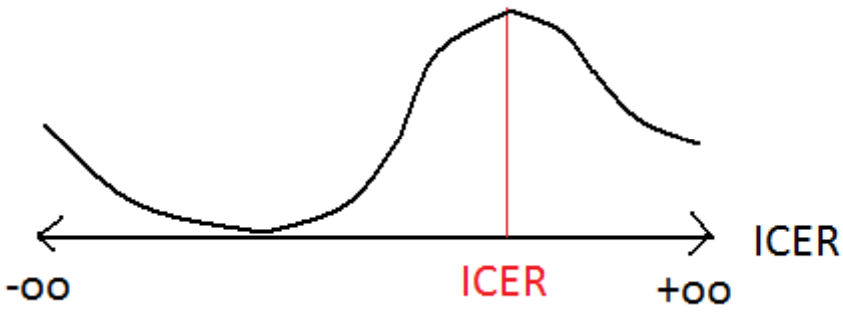
Méthodes de calcul : Méthodes bootstrap (2)

- Méthode percentile
- Méthode percetile-t (+ correction du biais)
- Méthode BCA (+ correction de l'asymétrie)

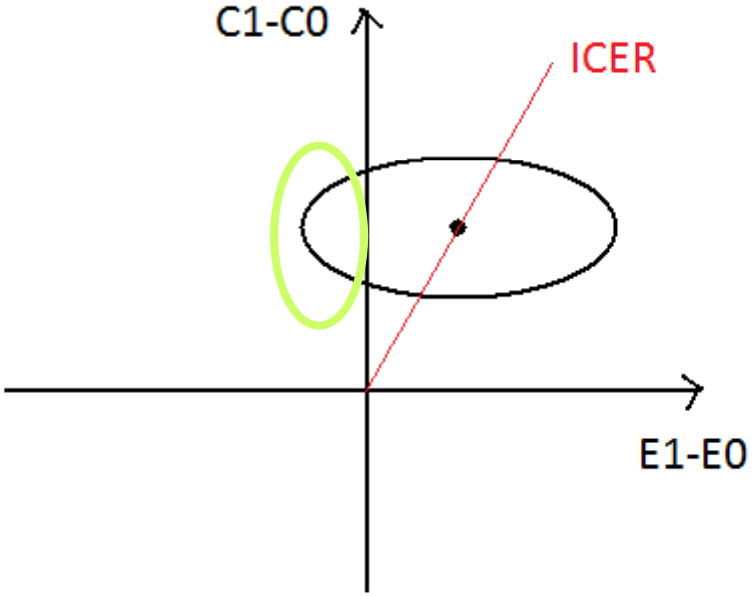


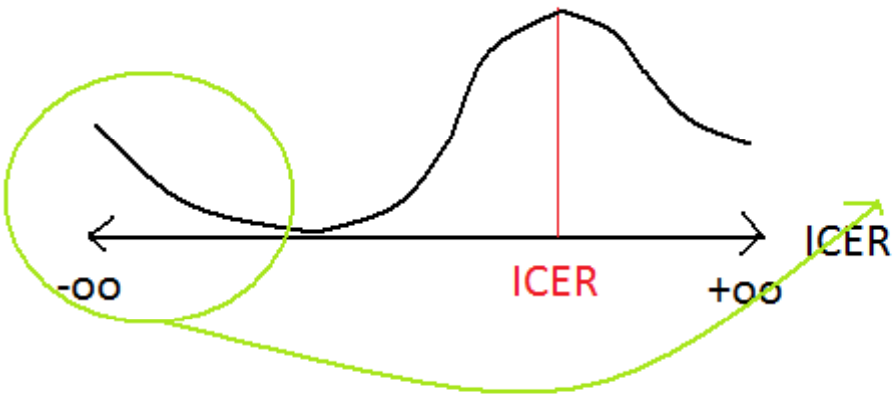
Méthodes bootstrap ré-ordonnées



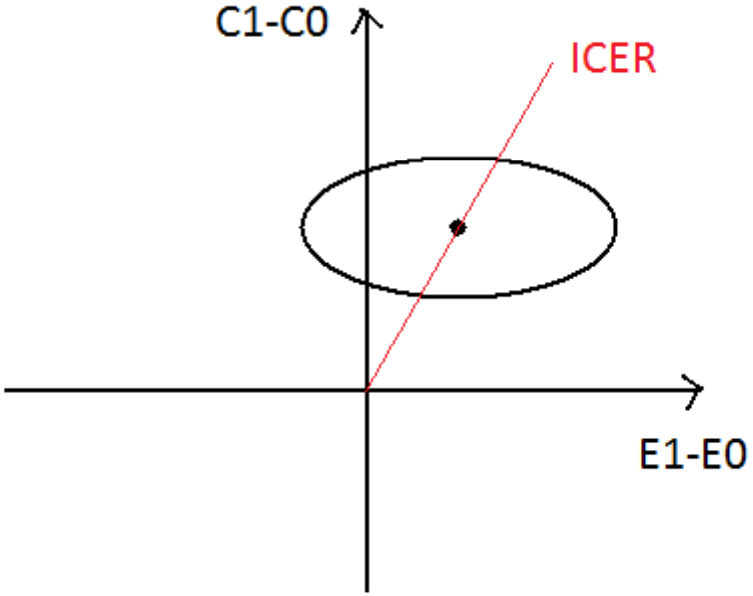


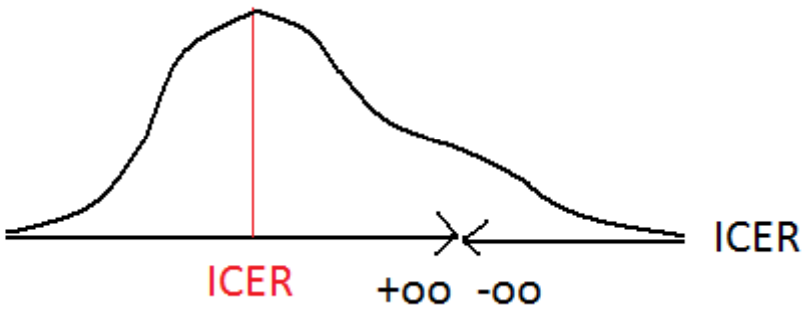
Méthodes bootstrap ré-ordonnées





Méthodes bootstrap ré-ordonnées



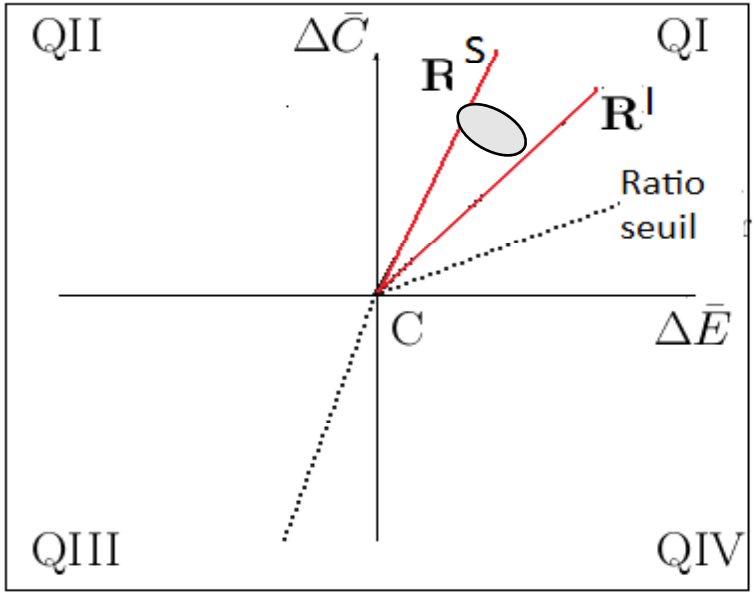


Méthodes de calcul des régions de confiance du RCEI

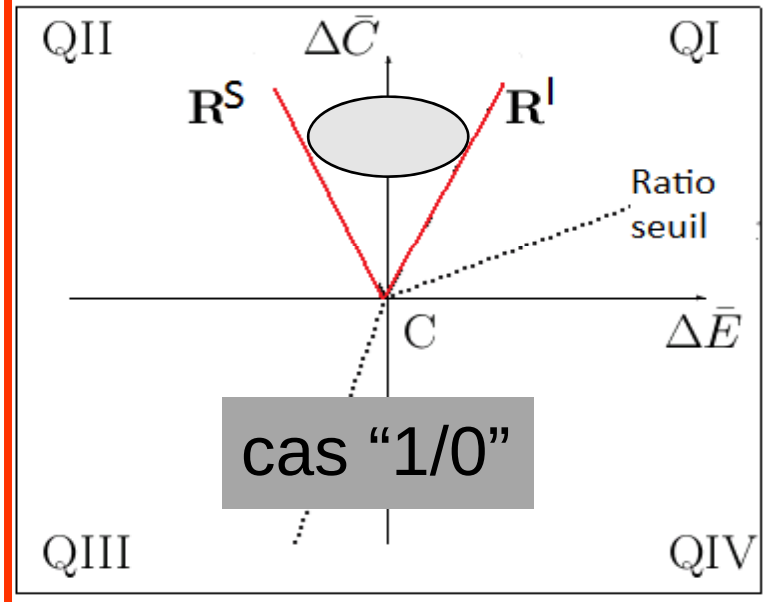
- Méthodes basées sur la densité du RCEI (méthodes bootstrap) **inapplicables dans les cas** :
  - RCEI de la forme “1/0”,
  - RCEI de la forme “0/0”,
  - très instables dans ces cas,
  - excluent des régions de forme **non standard**.
- **Solution** : méthode de Fieller (analytique).

Méthodes de calcul

$RC(RCEI) = [R^I, R^S]$

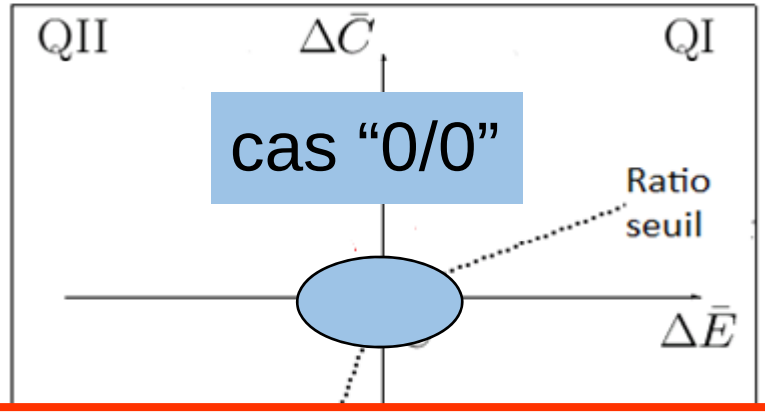


$RC(RCEI) =]-\infty, R^I] \cup [R^S, +\infty[$



$RC(RCEI) = \mathbb{R}$

Cas problématiques



Méthodes de calcul : La méthode de Fieller (1)

Nous supposons que :

$$\boxed{X = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} \sim N(\eta, \Omega) \text{ avec } \eta = \begin{pmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{pmatrix} \text{ et } \Omega = \begin{pmatrix} \omega_1^2 & \omega_{12} \\ \omega_{12} & \omega_2^2 \end{pmatrix}}$$

Nous voulons déterminer une région de confiance de niveau $(1-\alpha)$ pour $\rho = \frac{\eta_1}{\eta_2}$.

Pour cela, nous construisons la statistique : $\mathbf{Z} = \mathbf{X_1} - \rho \mathbf{X_2}$,

$$\frac{Z^2}{\omega_1^2 + \rho^2\omega_2^2 - 2\rho\,\omega_{12}} \sim \chi^2(1) \text{ sous } (H_0) : \rho = \frac{\eta_1}{\eta_2},$$

$$P\left((X_1 - \rho X_2)^2 - k_{1-\alpha}(\omega_1^2 + \rho^2\omega_2^2 - 2\rho\,\omega_{12}) \leq 0\right) = 1 - \alpha.$$

Méthodes de calcul : La méthode de Fieller (2)

Pour trouver une région de confiance de niveau $(1-\alpha)$, nous devons résoudre :

$$\boxed{\mathbf{Q}(\rho) \leq \mathbf{0},}$$

où

$$\begin{aligned} Q(\rho) &= x\rho^2 + y\rho + z, \\ \text{with } x &= X_2^2 - k_{1-\alpha}\omega_2^2, \\ y &= 2(k_{1-\alpha}\omega_{12} - X_1X_2), \\ z &= X_1^2 - k_{1-\alpha}\omega_1^2. \end{aligned}$$

Application au RCEI :

$$\begin{aligned} X_1 &= \text{différence des coûts moyens} = \mu_{\Delta C} \\ X_2 &= \text{différence des effets moyens} = \mu_{\Delta E} \end{aligned}$$

Méthodes de calcul : La méthode de Fieller (3)

Les racines du polynôme Q (notées R^L and R^U) sont données par les formules suivantes :

$$R^L = \frac{X_1X_2 - k_{1-\alpha}\omega_{12} - \sqrt{(k_{1-\alpha}\omega_{12} - X_1X_2)^2 - (X_2^2 - k_{1-\alpha}\omega_2^2)(X_1^2 - k_{1-\alpha}\omega_1^2)}}{X_2^2 - k_{1-\alpha}\omega_2^2}, \tag{1}$$

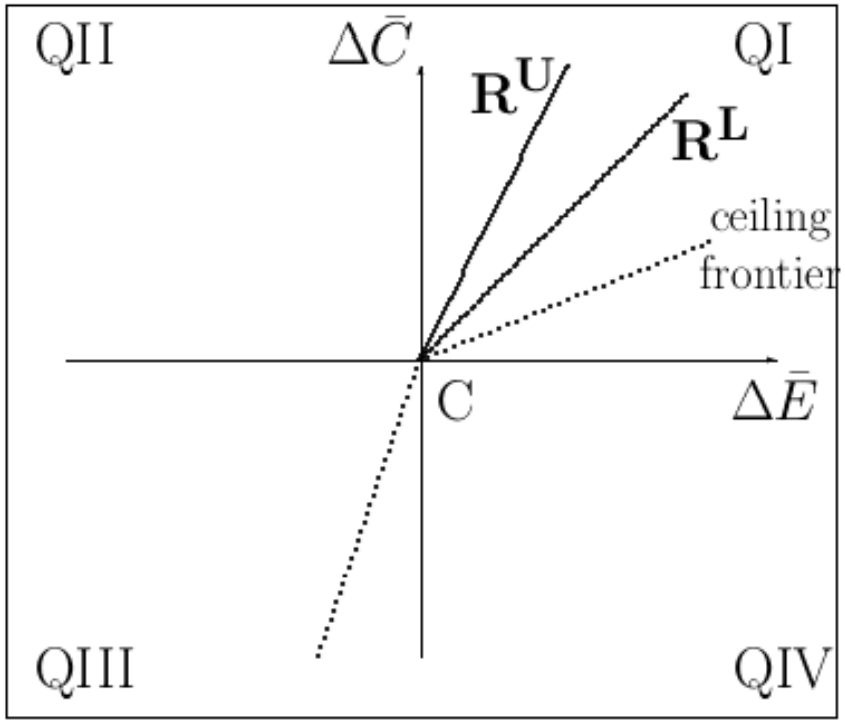
$$R^U = \frac{X_1X_2 - k_{1-\alpha}\omega_{12} + \sqrt{(k_{1-\alpha}\omega_{12} - X_1X_2)^2 - (X_2^2 - k_{1-\alpha}\omega_2^2)(X_1^2 - k_{1-\alpha}\omega_1^2)}}{X_2^2 - k_{1-\alpha}\omega_2^2}. \tag{2}$$

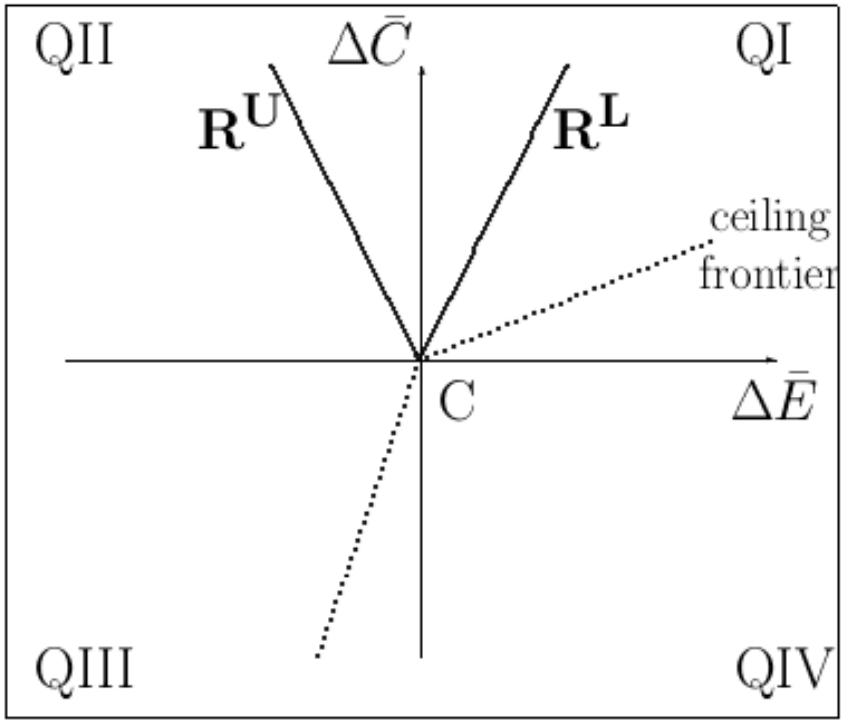
Les formes des régions de confiance obtenues avec la méthode de Fieller (1)

	$\Delta < 0$	$\Delta = 0$	$\Delta > 0$
$x > 0$	cas impossible	cas impossible	$\left[R^L, R^U\right]$
$x = 0$	cas impossible	$\mathbb{R}$	demi-droite
$x < 0$	$\mathbb{R}$	$\mathbb{R}$	$(-\infty, R^U] \cup [R^L, +\infty)$

Les formes des régions de confiance obtenues avec la méthode de Fieller (2)

$$\mathbf{CR(R)} = \left[\mathbf{R^L}, \mathbf{R^U}\right] \qquad \mathbf{CR(R)} = \left(-\infty, \mathbf{R^U}\right] \cup \left[\mathbf{R^L}, +\infty\right)$$





Algorithme de la méthode de Fieller

Pour construire une région de confiance du RCEI avec la méthode de Fieller, on procède comme suit :

1) Déterminer un (ou plusieurs) niveau(x) de confiance

2) Calculer le discriminant du polynôme Δ.
Si $\Delta < 0$, la région de confiance obtenue est la droite réelle et c'est fini.

3) Si $\Delta > 0$, calculer la moyenne et la matrice de variance-covariance de $(\Delta\bar{C}, \Delta\bar{E})$

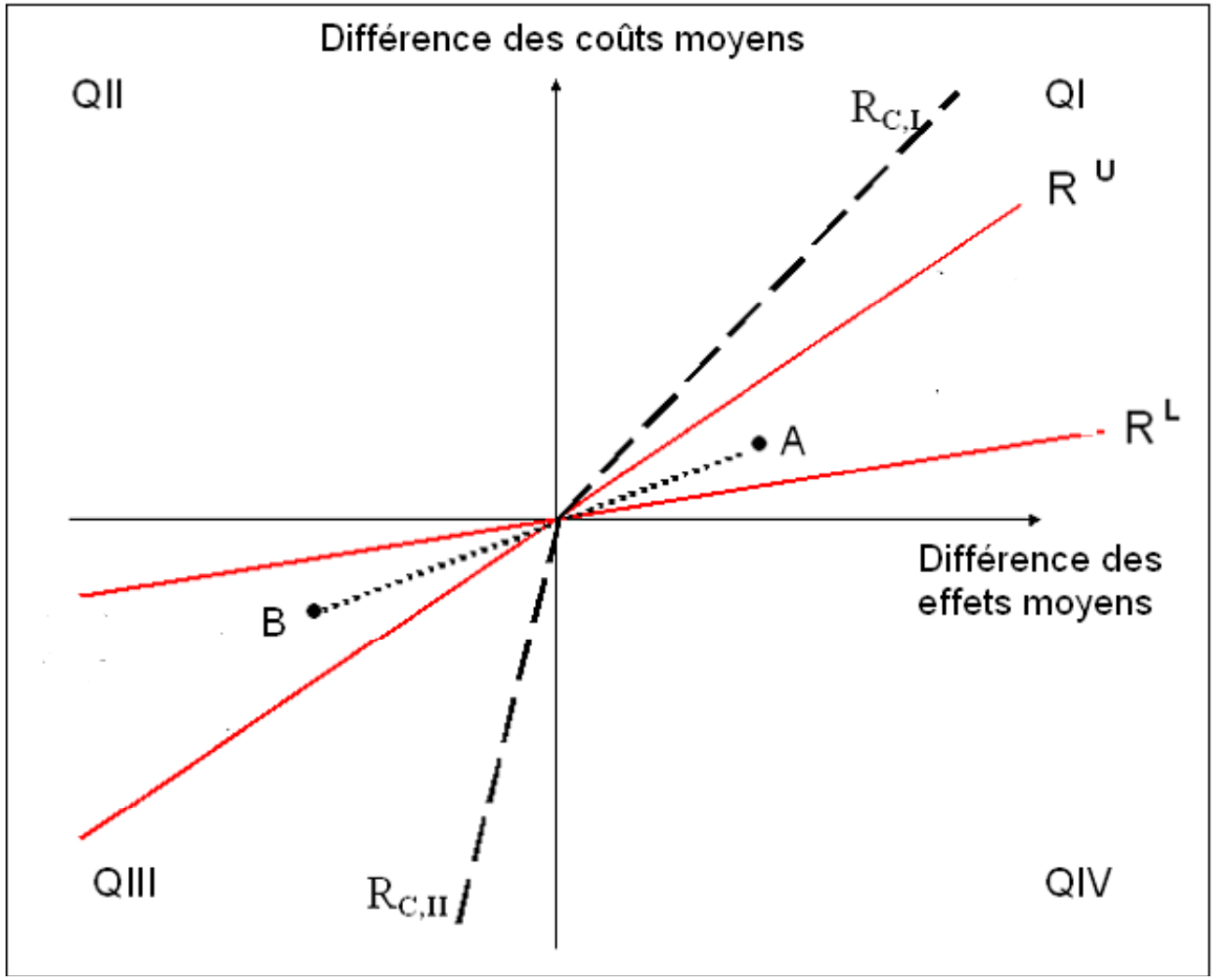
4) Calculer les coefficients du polynôme x, y et z.

5) Calculer les racines du polynômes Q.

6) Déterminer la forme de la région de confiance selon le signe de x.

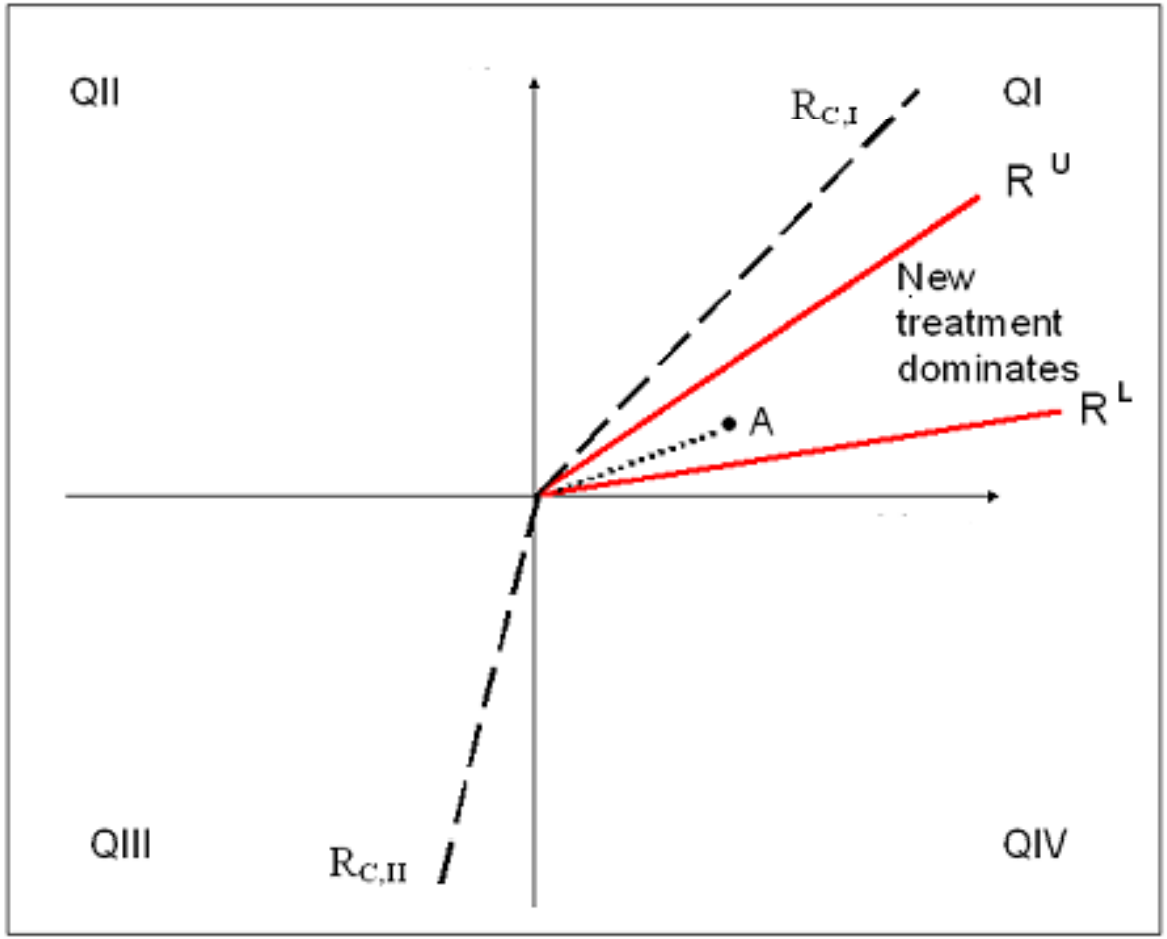
Résolution du problème de décision

Le problème de la décision-miroir



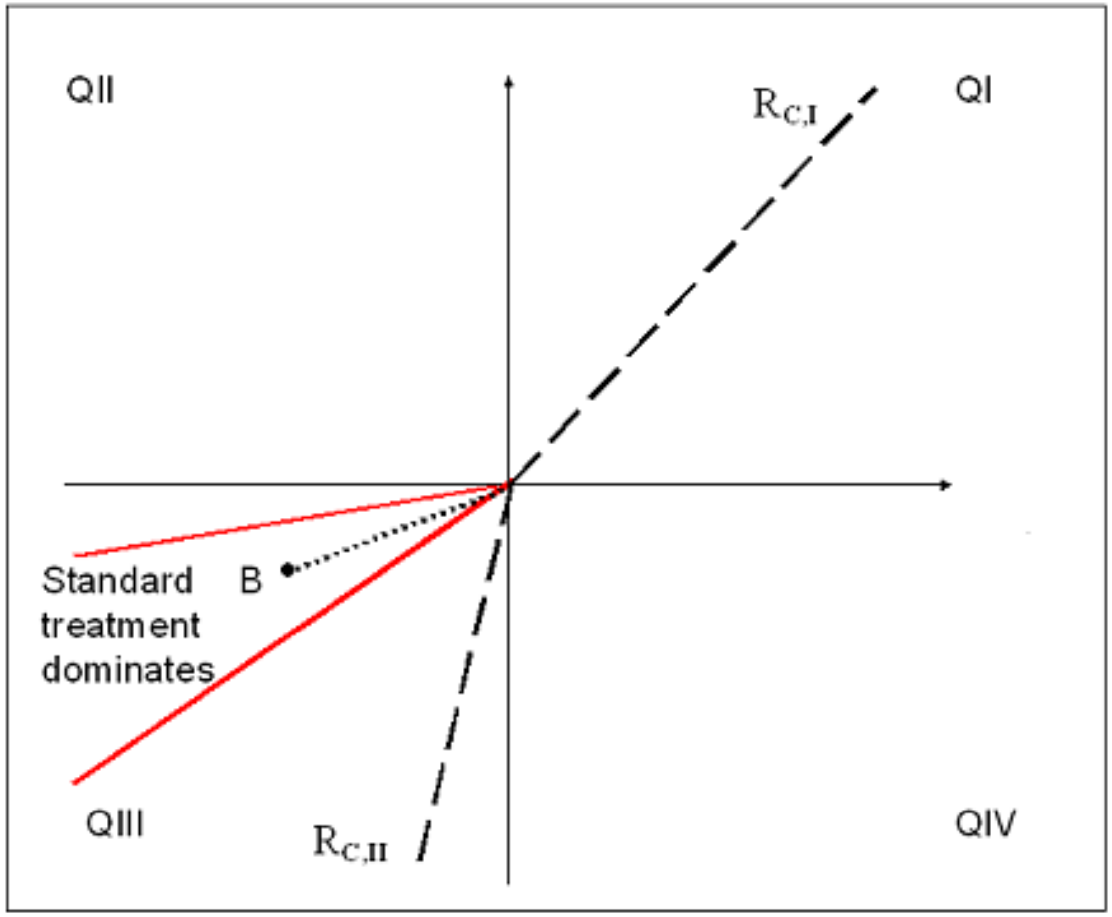
⇒ **région fournie par le calcul pas directement utilisable**

Le problème de la décision-miroir



⇒ **fournir une région de confiance sous forme d'un** simple secteur orienté

Le problème de la décision-miroir



⇒ **fournir une région de confiance sous forme d'un** simple secteur orienté

Résolution du problème mathématique et du problème de décision

Algorithme de la méthode de Fieller *tronquée*

Pour construire une région de confiance du RCEI :

1) Déterminer un (ou plusieurs) niveau(x) de confiance

2) Calculer le discriminant du polynôme Δ.
Si $\Delta < 0$, la région de confiance est la droite réelle et c'est fini.

3) Si $\Delta > 0$, calculer la moyenne et la matrice de variance-covariance de $(\Delta\bar{C}, \Delta\bar{E})$.

4) Calculer les coefficients du polynôme x, y et z.

5) Calculer les racines du polynômes Q.

6) Déterminer la forme de la région de confiance selon le signe de x.

7) Déterminer la direction du simple secteur contenant le couple $(\Delta\bar{C}, \Delta\bar{E})$

Résultats

- **La méthode de Fieller *tronquée* est :**

mathématiquement applicable et utilisable pour la décision quelle que soit la forme de la région de confiance.

- **Elle est robuste dans toutes les situations :**
  - différence d'effet proche de zéro,
  - données fortement asymétriques,
  - faible taille d'échantillons.

IV- Le Bénéfice Net Incrémental (BNI)

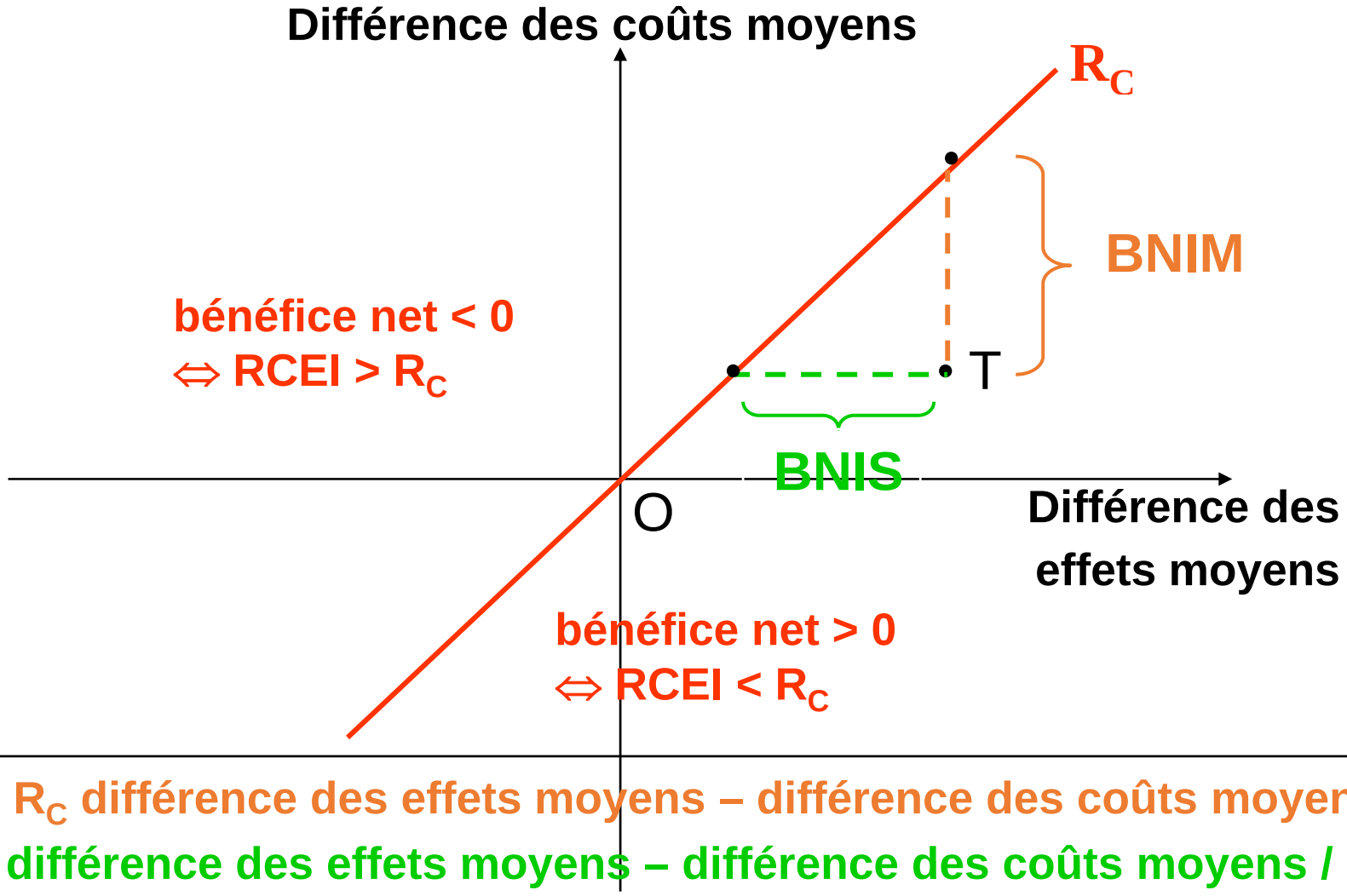
IV-1 les règles de décision dans le plan CE avec et sans traitement de l'incertitude

IV-2 Les méthodes de traitement de l'incertitude autour du BNI (BNIS et BNIM)

Définition du BNI

- Le bénéfice net incrémental monétaire (BNIM)
- BNIM = R_C différence des effets moyens – différence des coûts moyens = $R_C \mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C}$
- Le bénéfice net incrémental sanitaire (BNIS)
- BNIS = différence des effets moyens – différence des coûts moyens / R_C = $\mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C} / R_C$
- R_C : ratio maximum que la société est disposée à payer pour une unité d'efficacité supplémentaire.

Représentation graphique du BNI

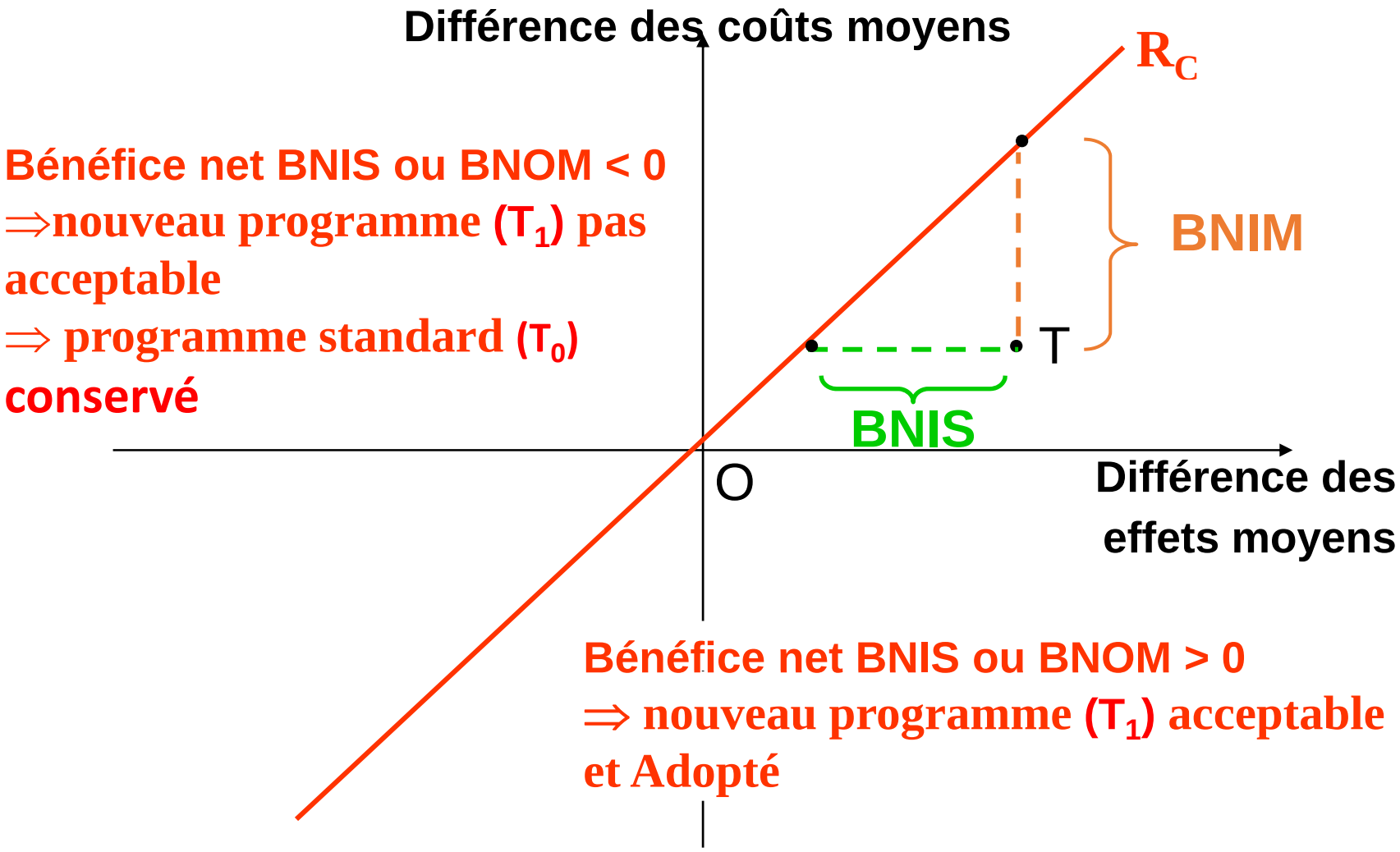


BNIM = R_C différence des effets moyens – différence des coûts moyens

BNIS = différence des effets moyens – différence des coûts moyens / R_C

IV-1 Les règles de décision dans le plan CE avec et sans traitement de l’incertitude

Les règles de décision sans traitement de l'incertitude

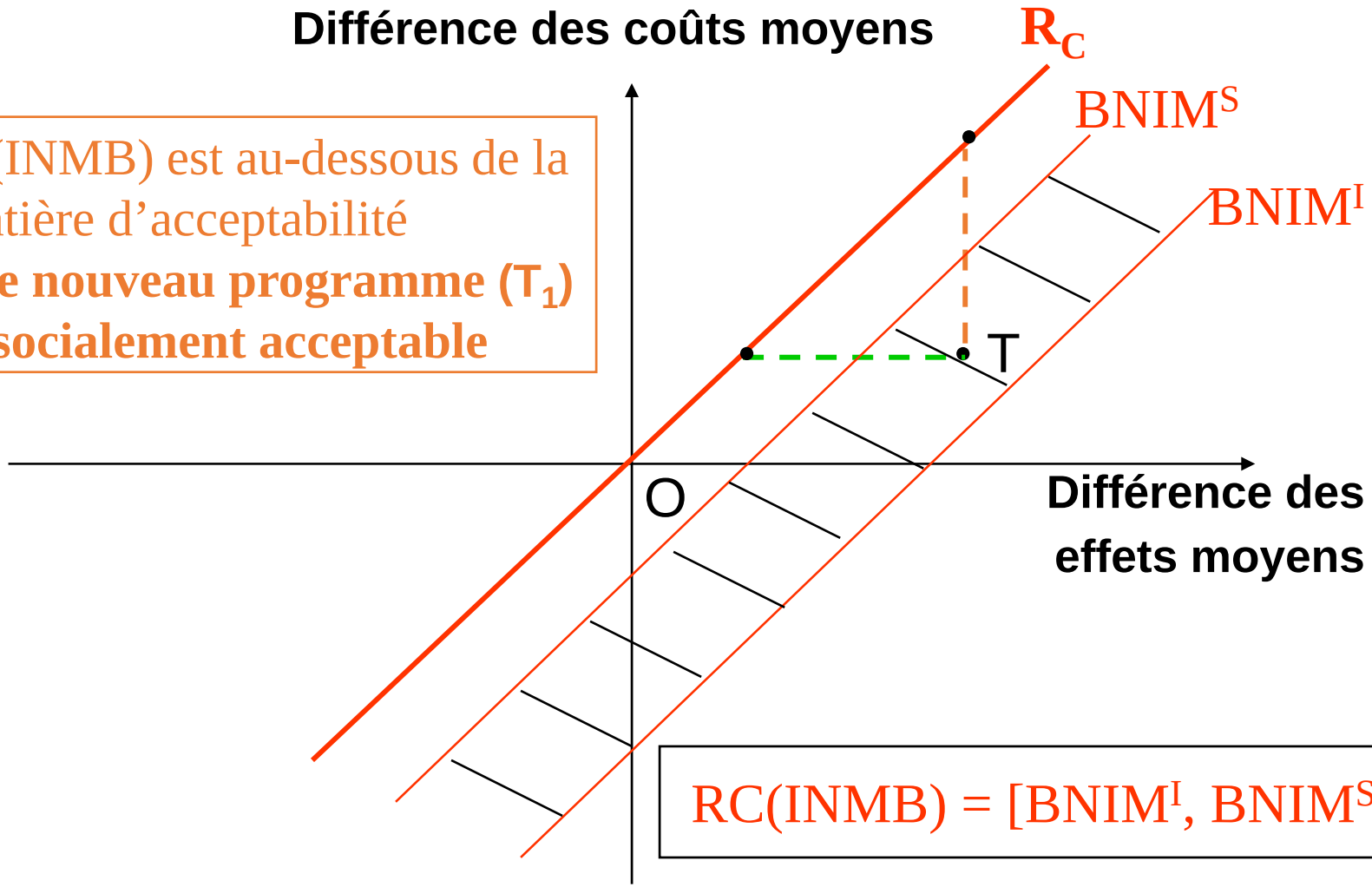


Bénéfice net BNIS ou BNOM < 0
⇒nouveau programme (T_1) pas acceptable
⇒ programme standard (T_0) conservé

Bénéfice net BNIS ou BNOM > 0
⇒ nouveau programme (T_1) acceptable et Adopté

Les règles de décision avec traitement de l'incertitude

RC(INMB) est au-dessous de la frontière d'acceptabilité
⇒ **le nouveau programme (T_1) est socialement acceptable**



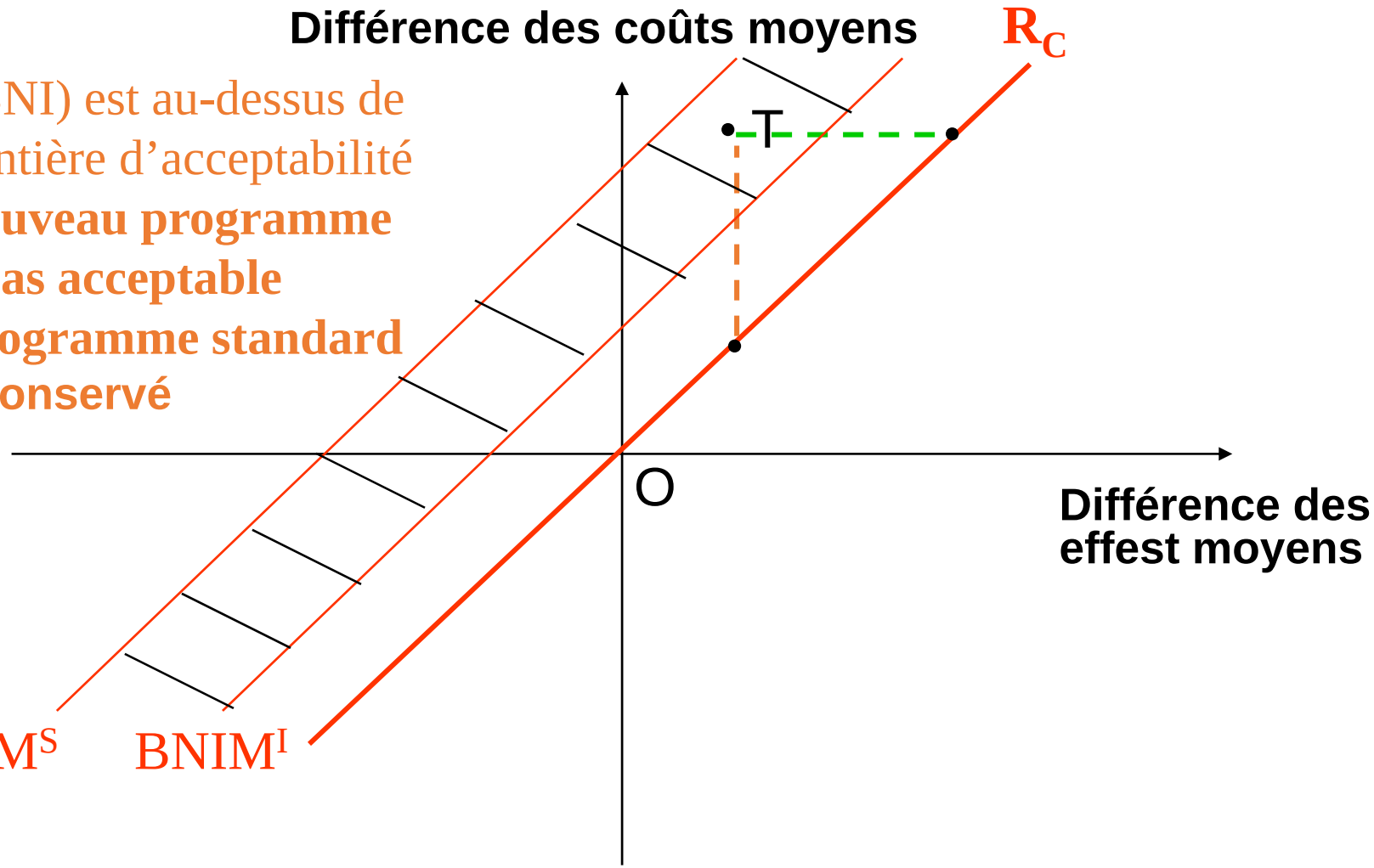
RC(INMB) = [$BNIM^I$, $BNIM^S$]

Les règles de décision avec traitement de l'incertitude

RC(BNI) est au-dessus de la frontière d'acceptabilité

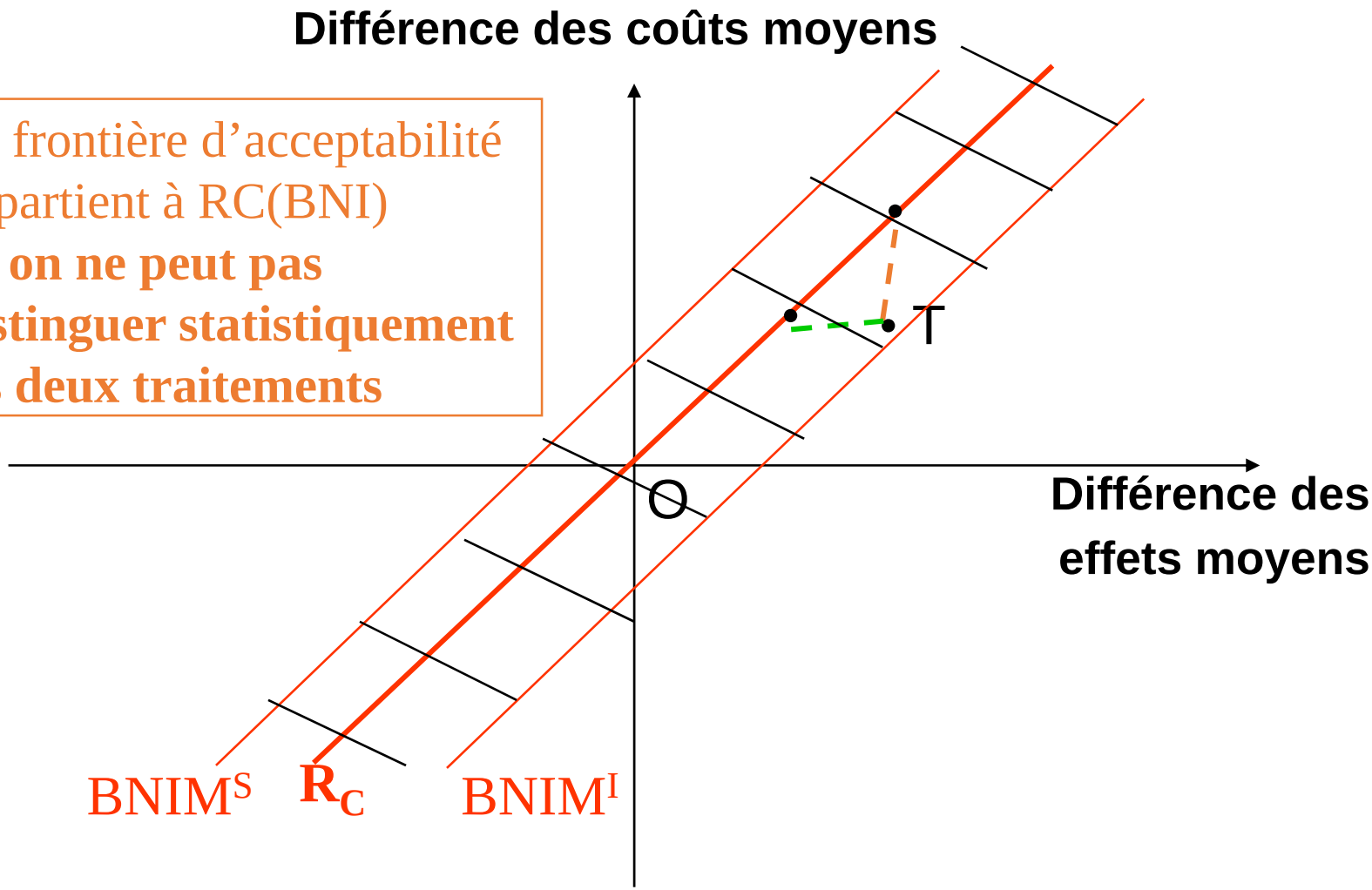
⇒ nouveau programme (T_1) pas acceptable

⇒ programme standard (T_0) conservé



Les règles de décision avec traitement de l'incertitude

La frontière d'acceptabilité appartient à RC(BNI)
⇒ **on ne peut pas distinguer statistiquement les deux traitements**



IV-2 Les méthodes de traitement de l’incertitude autour du BNI (BNIS et BNIM)

Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI

Le BNI monétaire (noté INMB) est estimé par sa moyenne empirique:

$$\widehat{INMB} = R_C\ (\bar{E}_1 - \bar{E}_0) - (\bar{C}_1 - \bar{C}_0).$$

Sa variance est égale à :

$$\begin{aligned} Var(\widehat{INMB}) &= R_C^2\, Var(\Delta\bar{E}) + Var(\Delta\bar{C}) - 2R_C\, cov(\Delta\bar{E}, \Delta\bar{C}), \\ &= \sum_{j=0}^{1} \frac{1}{n_j} \left(R_C^2\, \sigma_{E_j}^2 + \sigma_{C_j}^2 - 2R_C\, \sigma_{C_j E_j} \right), \end{aligned}$$

Sa variance estimée :

$$\widehat{var}(\widehat{INMB}) = \sum_{j=0}^{1} \frac{1}{n_j} (R_C^2 s_{E_j}^2 + s_{C_j}^2 - 2R_C s_{C_j E_j}),$$

Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI

Approche paramétrique

$$\widehat{INMB} \sim N\left(INMB, Var(\widehat{INMB})\right),$$

TCL $\Rightarrow$ normalité asymptotique

Un intervalle de confiance pour le BNI de couverture (1-α), peut être déterminé par :

$$\boxed{CI(INMB) = \left(\widehat{INMB} \pm z_{(\alpha/2)}\sqrt{\widehat{var}(\widehat{INMB})}\right),}$$

où $z_{(\alpha/2)}$ est le quantile d'ordre $1-(\alpha/2)$ de la loi normale standard (= 1.96 pour α = 5%).

Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI

Approche non paramétrique (méthodes bootstrap)

1) Tirer avec remise n_1 (resp. n_0) couples (coût, effet) dans les échantillons recevant le traitement (T_1) (resp. (T_0))
2) Calculer les simulations bootstrap : $\bar{C}_1^*, \bar{E}_1^*, \bar{C}_0^*$ et $\bar{E}_0^*,$
3) Calculer la réplication bootstrap BNIM* de BNI estimé par :

$$INMB^* = R_C(\bar{E}_1^* - \bar{E}_0^*) - (\bar{C}_1^* - \bar{C}_0^*) \ .$$

4) Répéter 1. à 3. B fois pour obtenir le vecteur :

$$(INMB_1^*, \ldots, INMB_B^*)$$

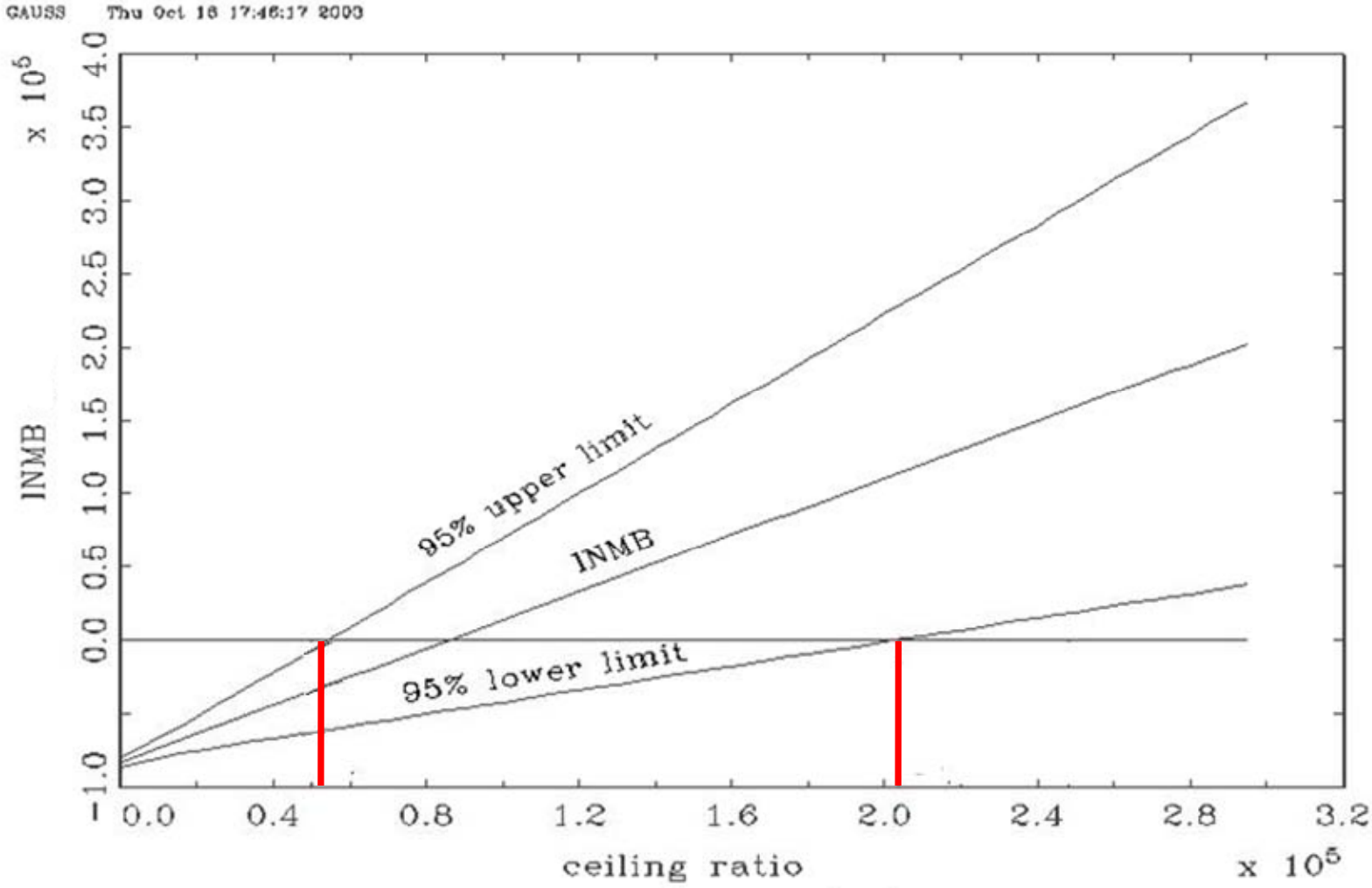
Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI

L'approche des bénéfices nets nécessite :

- la linéarité de la frontière R_C (pas réaliste)
- de donner une valeur particulière à R_C,
- car par définition le bénéfice net dépend de R_C :

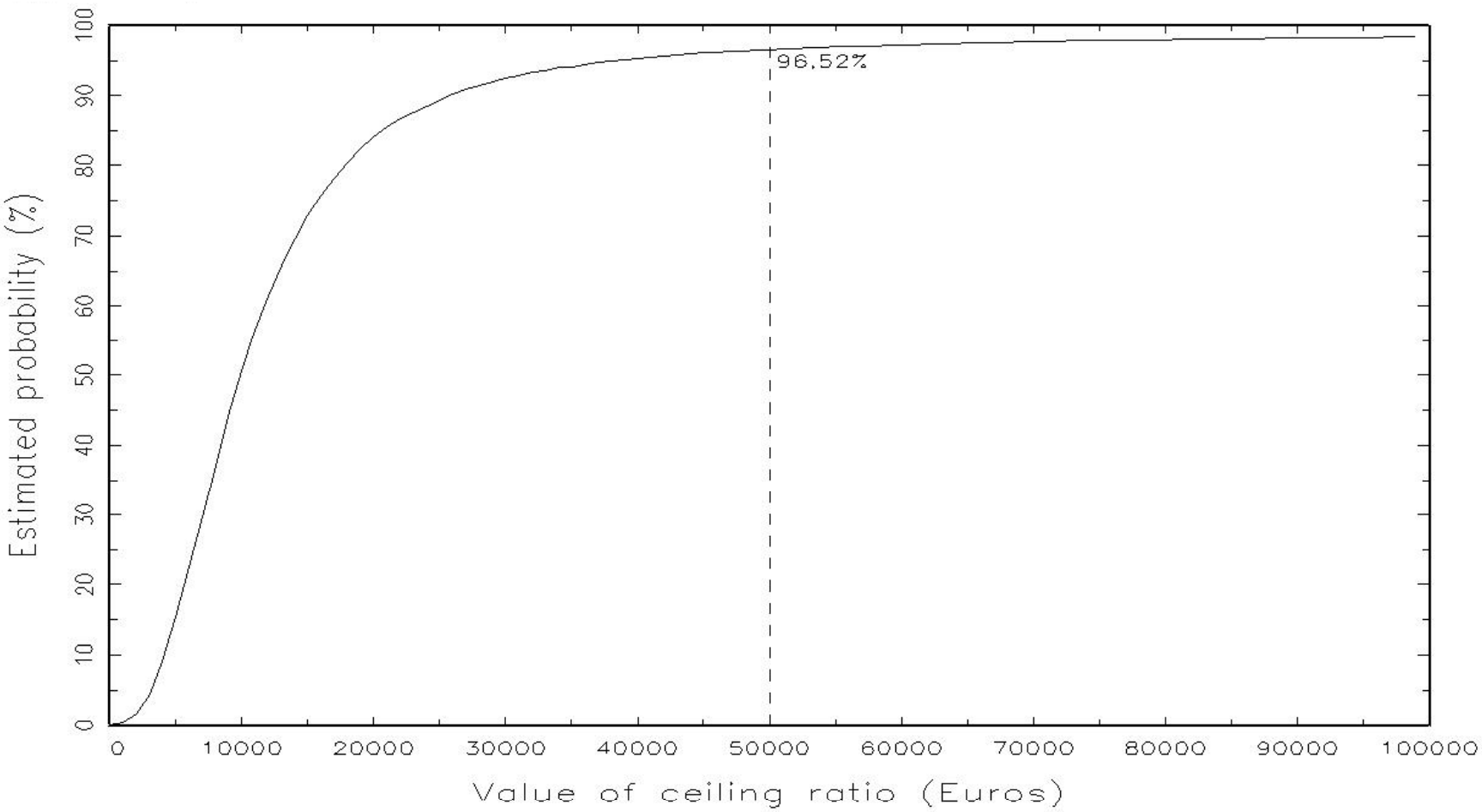
BNIM = R_C différence des effets moyens – différence des coûts moyens,
BNIS = différence des effets moyens – différence des coûts moyens / R_C.

Méthodes de calcul des régions de confiance du BNI



V- Approche alternative : les courbes d’acceptabilité

Les courbes d'acceptabilité : Probabilité estimée en fonction de Rc



Marino, P., Siani, C., et al., 2010, "Annals of Oncology. 21(7), 1448–1454.

Les courbes d'acceptabilité : Construction (1)

- Calcul à partir du RCEI :

$$\begin{aligned} CE_{acc}(R_C) &= Pr(\widehat{R} < R_C | \Delta\bar{E} > 0) + Pr(\widehat{R} > R_C | \Delta\bar{E} < 0), \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{R_C \Delta\bar{E}} f_{\Delta\bar{C},\Delta\bar{E}}(\Delta\bar{c}, \Delta\bar{e}) d\Delta\bar{c}\, d\Delta\bar{e}, \end{aligned}$$

- Calcul à partir du BNI (noté INMB) :

$$\begin{aligned} CE_{acc}(R_C) &= Pr(\widehat{INMB} > 0), \\ &= \int_{0}^{+\infty} f_{\widehat{INMB}(R_C)}(\widehat{inmb}(R_C))\ d\widehat{inmb}(R_C), \end{aligned}$$

Les courbes d'acceptabilité : Construction (2)

Approche paramétrique

$$(\widehat{INMB}(R_C) - INMB(R_C))/\sigma_{\widehat{INMB}(R_C)} \sim N(0,1).$$

$$\widehat{CE}_{acc}(R_C) = \Phi\left(\frac{\widehat{inmb}(R_C)}{\widehat{Var}(\widehat{INMB}(R_C))}\right),$$

Avec $\widehat{Var}(\widehat{INMB}(R_C))$ désigne un estimateur de la variance de $\widehat{INMB}$.

Les courbes d'acceptabilité : Construction (3)

Approche non paramétrique

1) On fixe une valeur pour le ratio seuil Rc.
2) On fait un grand nombre de simulations et on compte le nombre de points du nuage pour lesquels :
   - Le RCEI se situe au-dessous du seuil Rc,
   - ou Le BNI est positif.
3) On fait varier Rc et on repart à l'étape 1).

Les courbes d'accep4abilité : Construction (4)

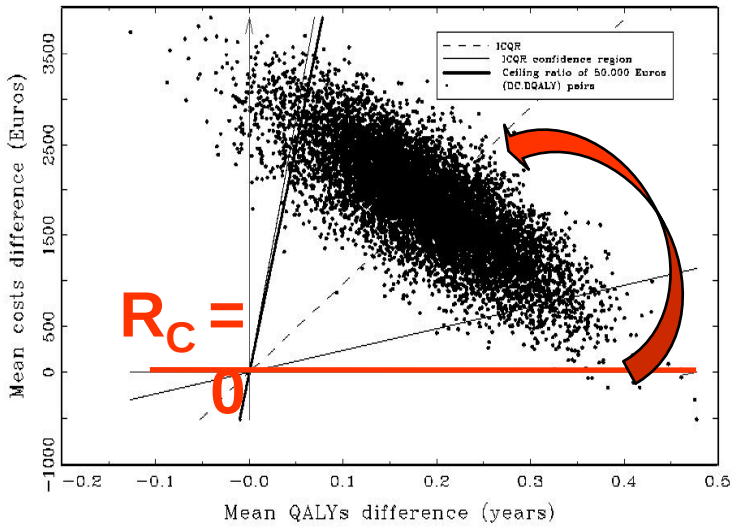
- Etape 2 à partir du RCEI :

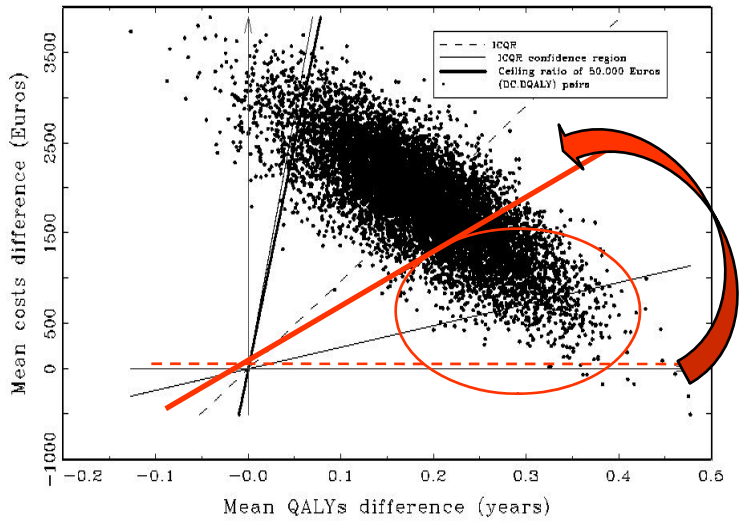
$$CE^*_{acc}(R_C) = \frac{1}{B}\sum_{b=1}^{B}\left[I(R^*_b < R_C, \Delta\bar{E}^*_b > 0) + I(R^*_b > R_C, \Delta\bar{E}^*_b < 0)\right],$$

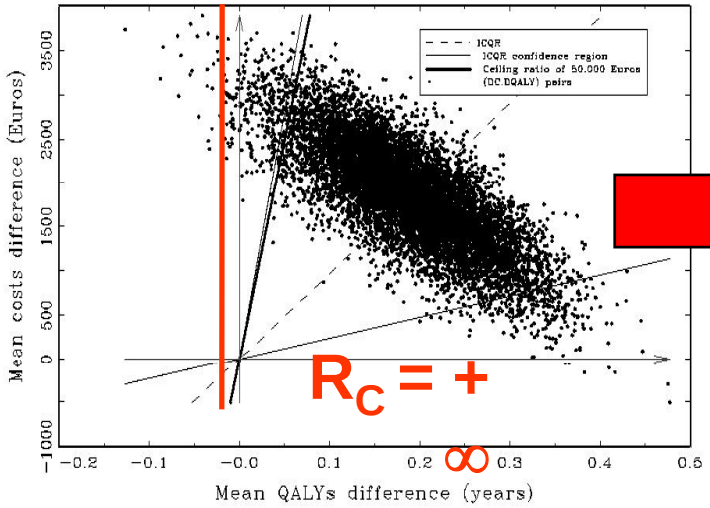
- Etape 2 à partir du BNI :

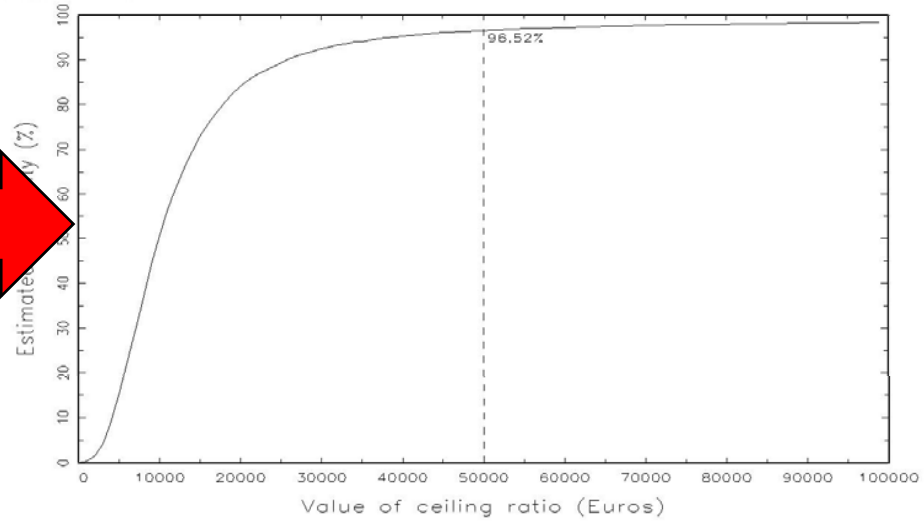
$$CE^*_{acc}(R_C) = \frac{1}{B}\sum_{b=1}^{B} I(INMB^*_b(R_C) > 0),$$

Les courbes d'acceptabilité : Construction (5)

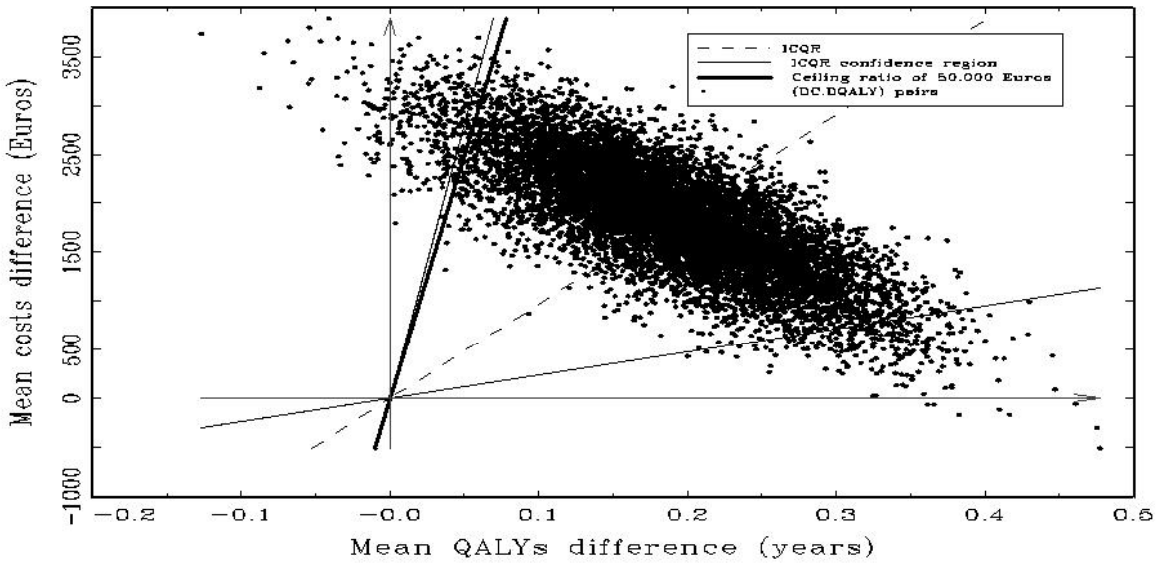




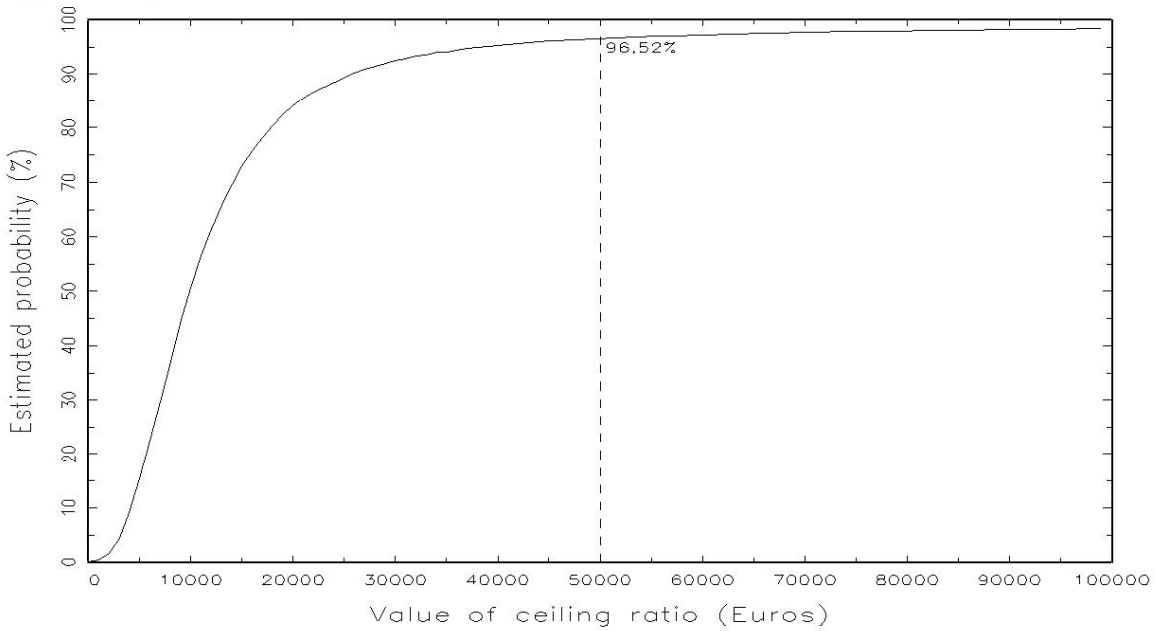




Les courbes d'acceptabilité



Marino, Siani et al., Annals of Oncology, 2010.



VI- Conclusion

VI-1 Synthèse
VI-2 recommandations de la HAS

VI-1 Synthèse

- **Attention** au sujet des résultats des ACE basées sur le RCEI ponctuel seulement

⇒ **les conclusions de ces analyses sont différentes si on prend en compte l'incertitude statistique ou non !!!**

- **Il est indispensable** de prendre en compte l'incertitude statistique **si on veut réalise une décision fiable.**
- **Recourir également aux analyses de sensibilité.**

VI-2 Recommandations de la HAS pour le traitement de l'incertitude

1) Analyse déterministe : graphique de Tornado (représentation graphique d'une analyse de sensibilité déterministe univariée)

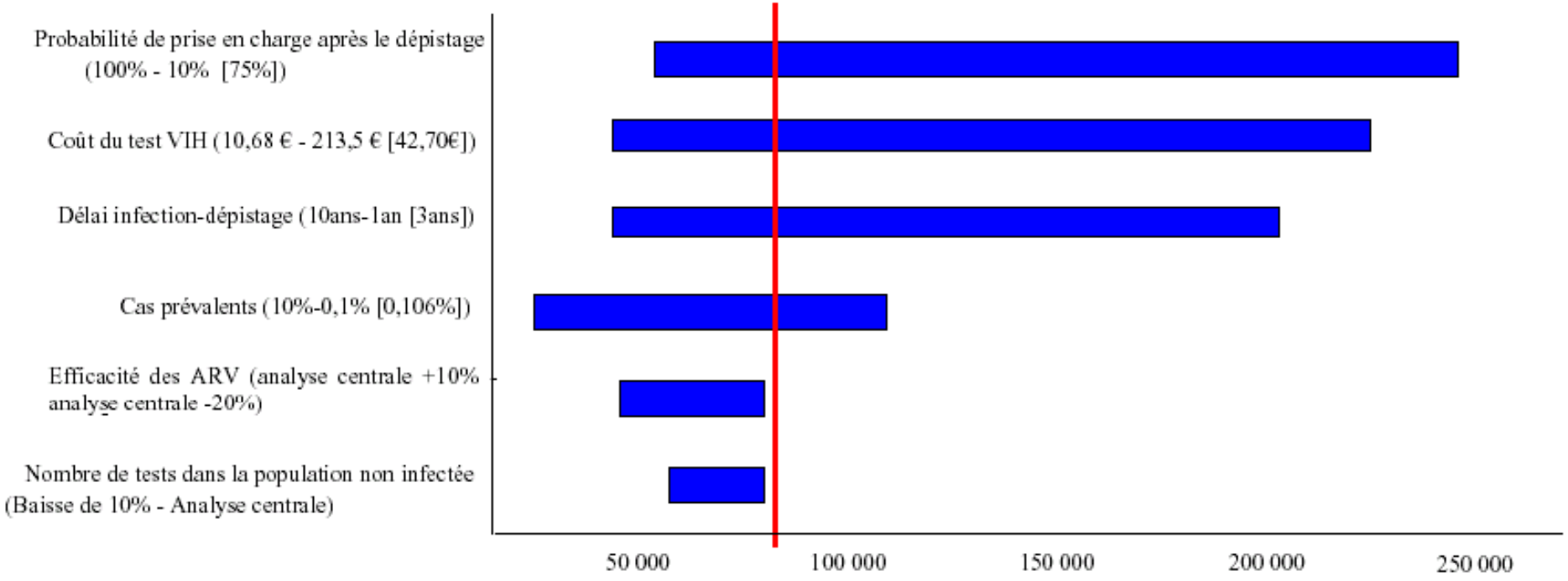
2) Analyse probabiliste : représentation du nuage de point dans le repère résultat-coût et ellipses de confiance

3) Analyse probabiliste : représentation de la courbe d'acceptabilité

VI-2 Recommandations de la HAS pour le traitement de l'incertitude

1) Diagramme de Tornado

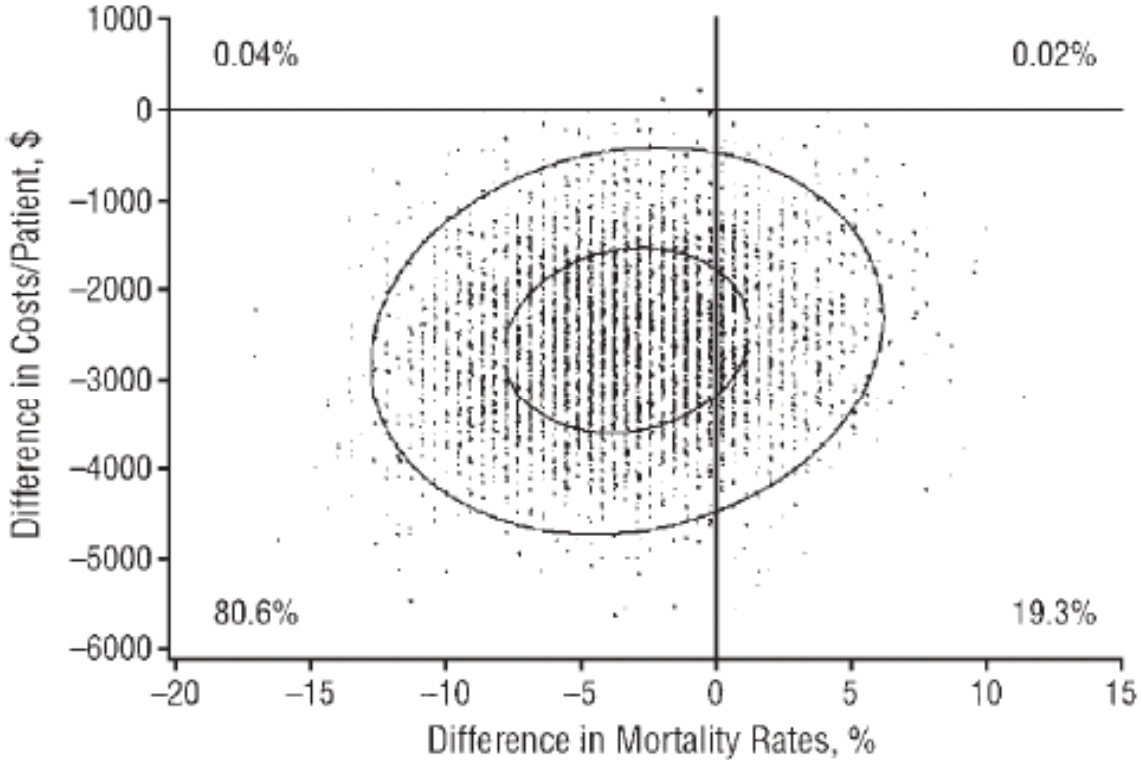
Figure : Présentation d'une analyse de sensibilité univariée sous la forme d'un graphique de Tornado.



VI-2 Recommandations de la HAS pour le traitement de l'incertitude

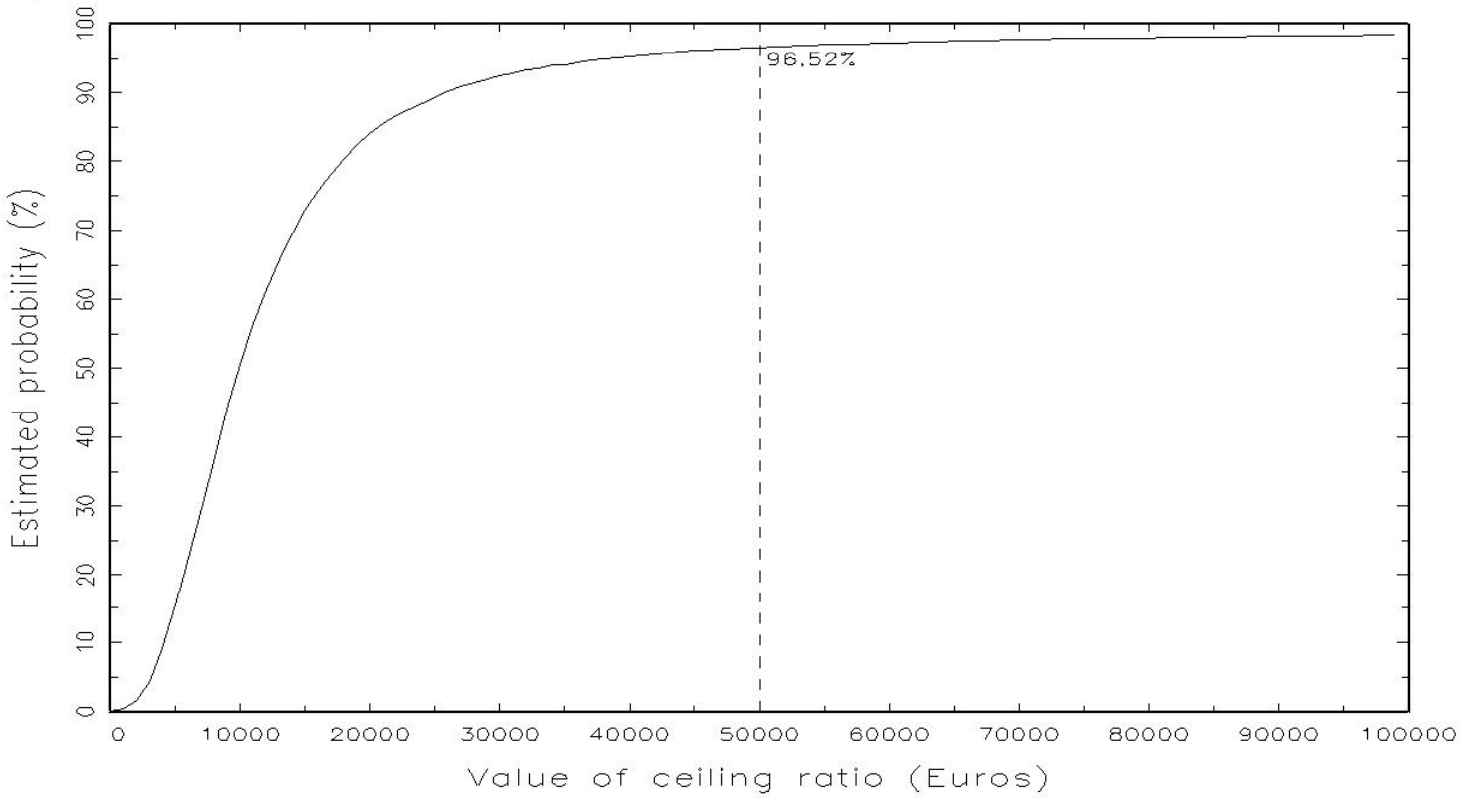
2) Analyse probabiliste

- Ellipses de confiance à 50% et 95%
- Probabilité estimée d'appartenir à chaque cadran du plan CE.



VI-2 Recommandations de la HAS pour le traitement de l'incertitude

3) Courbe d'acceptabilité



VI- Application : Exemple et exercice

Les règles de décision sans traitement de l'incertitude : exemple

Tableau . .1. *Evaluation économique comparative de deux stratégies de diagnostic de thrombose d'une veine profonde*

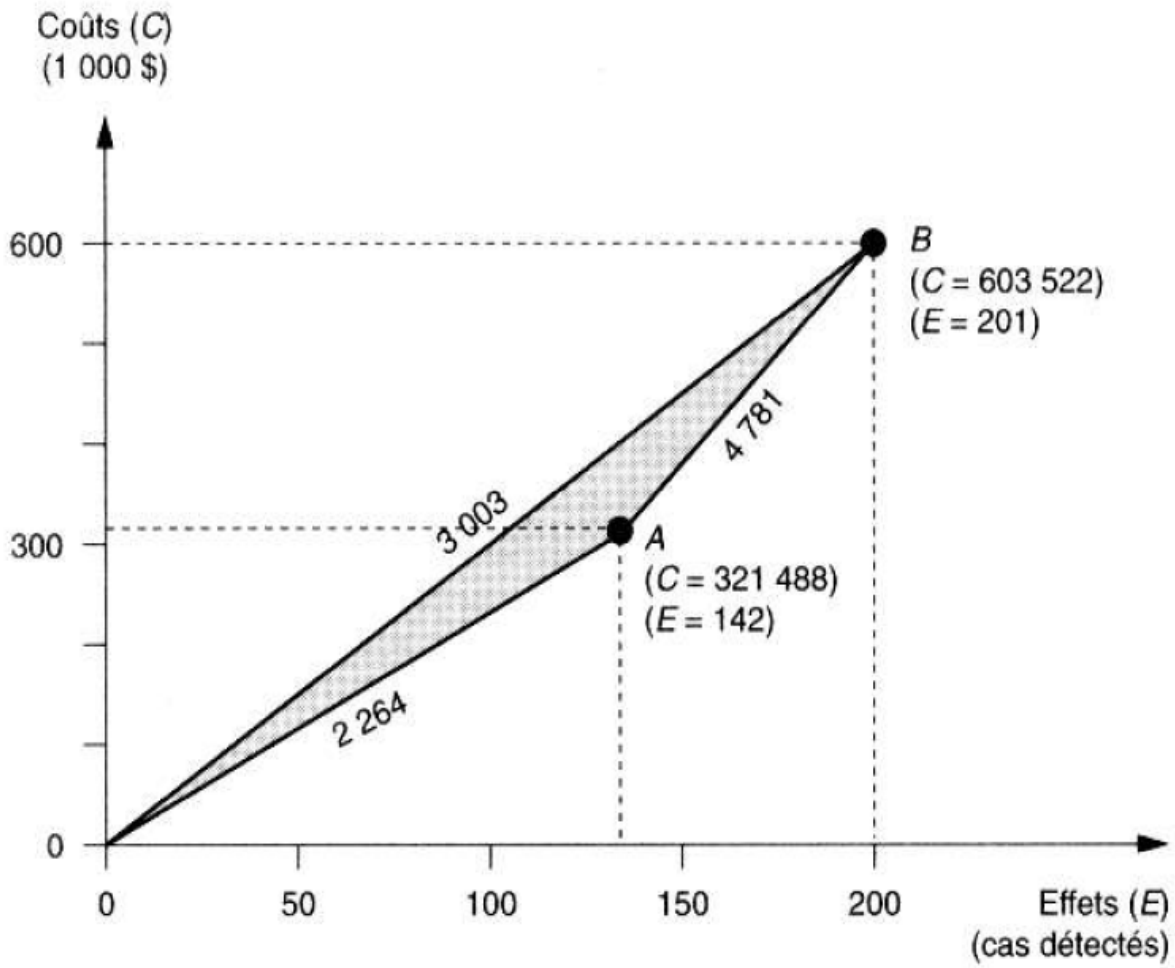
Programme	Coûts ($ US)	Résultats (Nombre de diagnostics corrects)	Ratio coût-résultat ($ par diagnostic correct)
1. IPG* seule	321 488	142	2 264
2. IPG et phlébographie, si l'IPG est négative	603 552	201	3 003
3. Différence (du programme 2 par rapport au programme 1)	282 064	59	4 781

* IPG : Impédance phlétysmographique

Données tirées du tableau 1, Hull *et al.* (1981).

Les règles de décision sans traitement de l'incertitude : exemple

Figure *Ratios coût-efficacité moyens et différentiels*



Merci pour votre attention et bonne continuation

Bibliographie

- Béresniak A, Duru G. Economie de la Santé. 5e édition, Masson, 2001.

- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Economica, 1998.
  - traduction de la 2e édition d'un livre dont la 3e édition est paru en 2005 : Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd edition, Oxford University Press, 2005.

Bibliographie

• Marino, P., Siani, C., Bertucci, F., Roche, H., Martin, A.-L., Viens, P., Seror, V., 2011 "Economic issues involved in integrating genomic testing into clinical care: the case of genomic testing to guide decision-making about chemotherapy for breast cancer patients". Breast Cancer Research and Treatment.

• Marino, P., Siani, C., Roche, H., Protiere, C., Fumoleau, P., Spielmann, M., Martin, A.-L., Viens, P., Le Corroller Soriano, A.-G., 2010, "Cost-effectiveness of adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer patients: results of the PACS 01 economic study". Annals of Oncology. 21(7), 1448–1454.

Bibliographie

- **Siani, C., and de Peretti, C., 2006**, ***"How to make decision with the Incremental Cost-Effectiveness Ratio under uncertainty ?".*** **Health and System Science**, 9(1-2), 111-145.

- **de Peretti, C. and Siani, C., 2006,** ***"The performance of Fieller's method in problematic cases often occuring in practice".*** **Health and System Science,** 9(1-2), 205-226.

- **Marino, P., Siani, C., Roché, H. and Moatti, J.P., 2005**, ***"The impact of uncertainty in cost-effectiveness analysis of medical strategies: the case of high dose chemotherapy for breast cancer patients",*** **The International Journal of Technology Assessment in Health Care**, **21(3).**