Sciences Economiques et Sociales de la Santé
& Traitement de l'Information Médicale

sesstim.univ-amu.fr

Antoine BÉNARD

CHU Bordeaux , Clinical Epidemiology Unit (USMR), CIC-EC 14-01, Bordeaux, France
INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, U1219, Team EMOS0, Bordeaux, France

L'analyse de la valeur de l'information en recherche clinique

mars 2021

L’analyse de la valeur de l’information en recherche clinique

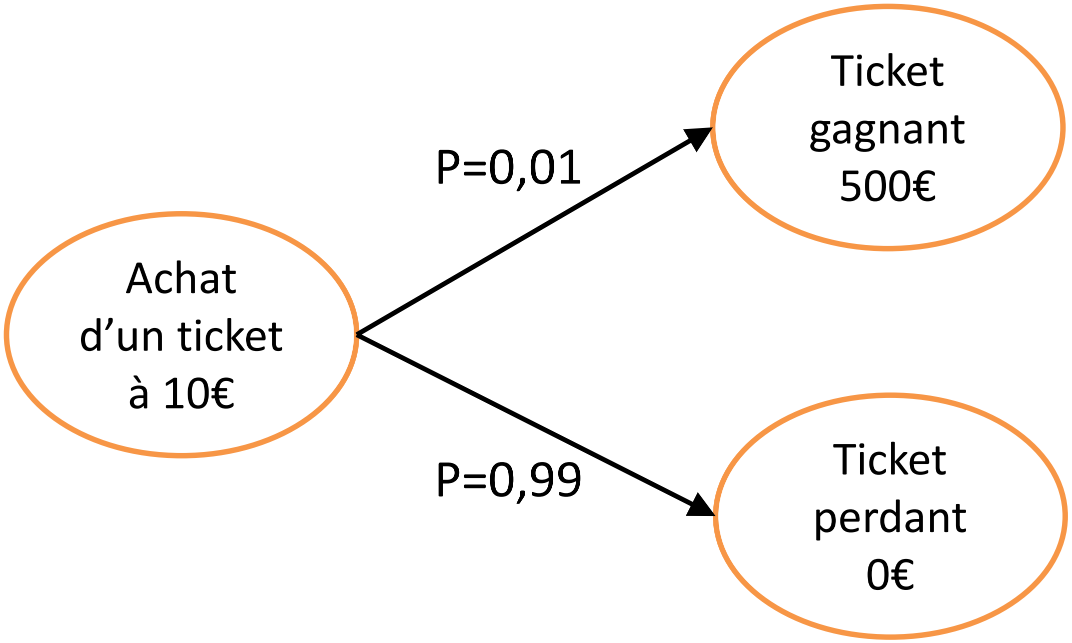
Antoine Bénard

19 mars 2021

Illustration – Jeu de hasard

Loterie : 100 tickets à 10€, 1 gagnant = 500€

Quelle est l'espérance du bénéfice net ?



Espérance du bénéfice net

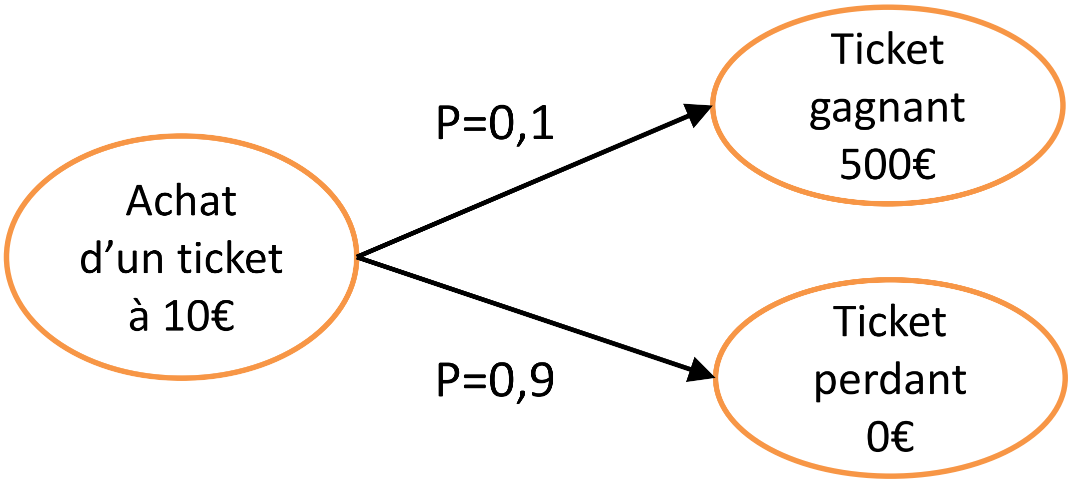
$$E(BN) = -10 + (0{,}01 \times 500)$$
$$= \mathbf{-5€}$$

Illustration – Jeu de hasard avec information

Loterie : 100 tickets à 10€, 1 gagnant = 500€

Vous pouvez choisir votre ticket et vous obtenez l'information que le numéro du **ticket gagnant se termine par un 9**

Quelle est l'espérance du bénéfice net ?



Espérance du bénéfice net

$$\text{E(BN)} = -10 + (0{,}1 \times 500)$$
$$= \mathbf{40€}$$

Quelle est la **valeur de l'information** sur le numéro du ticket gagnant ?

$\text{E(BN) avec information} - \text{E(BN) sans information} = 40 - (-5) = 45€$

Rappel sur les données médico-économiques

Exemple d'un essai clinique randomisé en deux groupes parallèles

	Innovation	Référence
Coût	$\mu C_1 \quad \sigma C_1$	$\mu C_2 \quad \sigma C_2$
Efficacité	$\mu E_1 \quad \sigma E_1$	$\mu E_2 \quad \sigma E_2$
Bénéfice net individuel monétaire (B)	$\mu B_1 \quad \sigma B_1$	$\mu B_2 \quad \sigma B_2$

μ : moyenne ; σ : écart-type

$$\mu B = \mu E \times \lambda - \mu C$$

$$\sigma B = \sqrt{\lambda^2 \times \sigma E^2 + \sigma C^2 - 2 \times \lambda \times \rho \times \sigma E \times \sigma C}$$

Calcul et interprétation des critères de jugement de l'efficience

Fondés sur la différence (Δ) entre innovation et référence

Le **ratio différentiel coût-efficacité** $RDCE = \Delta C / \Delta E$

- Exprime le coût supplémentaire dû à l'innovation pour gagner une unité d'efficacité
- Innovation efficiente si $RDCE < \lambda \; (si \; \Delta E > 0)$
- λ est le coût maximal d'une unité d'efficacité pour le décideur

Le **bénéfice net incrémentiel monétaire** $\Delta B = \Delta E \times \lambda - \Delta C$

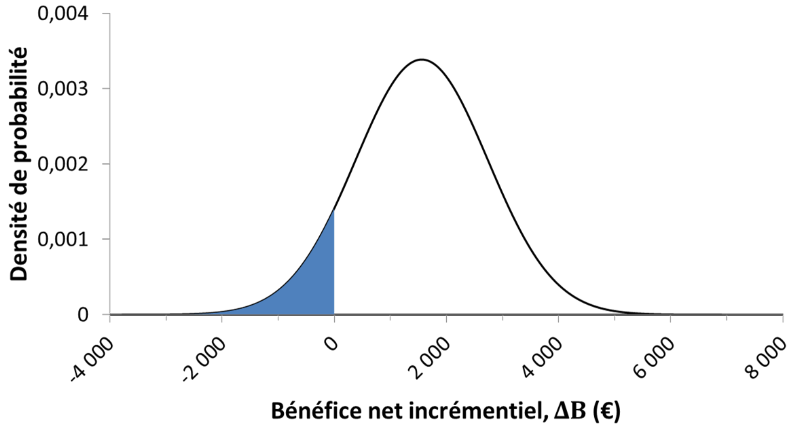
- Met en balance la valeur monétaire du gain en efficacité dû à l'innovation et le surcoût que celle-ci induit
- Innovation efficiente si $\Delta B > 0$

Jugement d'efficience et décision de remboursement en utilisant ΔB

- L'intervention efficiente est celle dont le bénéfice moyen est le plus élevé ($\Delta B > 0$)

- La décision de remboursement dépend du risque (γ) d'erreur dans le jugement d'efficience

$$\gamma = p(\Delta B < 0 \mid \mu_{\Delta B} > 0)$$



Et de bien d'autres critères…

Exemple

Essai clinique randomisé en 2 groupes parallèles de 800 patients pour choisir le traitement le plus bénéfique entre innovation et référence

	Innovation	**Référence**
μC	24 260 €	19 640 €
σC	20 850 €	16 800 €
μE	3,87 QALY	3,56 QALY
σE	0,82 QALY	0,74 QALY
μB	53 140 €	51 580 €
σB	25 475 €	21 482 €

$\lambda = 20\,000€/QALY\ ;\ \rho = 0{,}08$

Choisir l'intervention qui engendre le plus de bénéfice

Bénéfice net incrémentiel monétaire

$$\Delta B = B_I - B_R$$

$$\mu_{\Delta B} = \mu_{B_I} - \mu_{B_R}$$

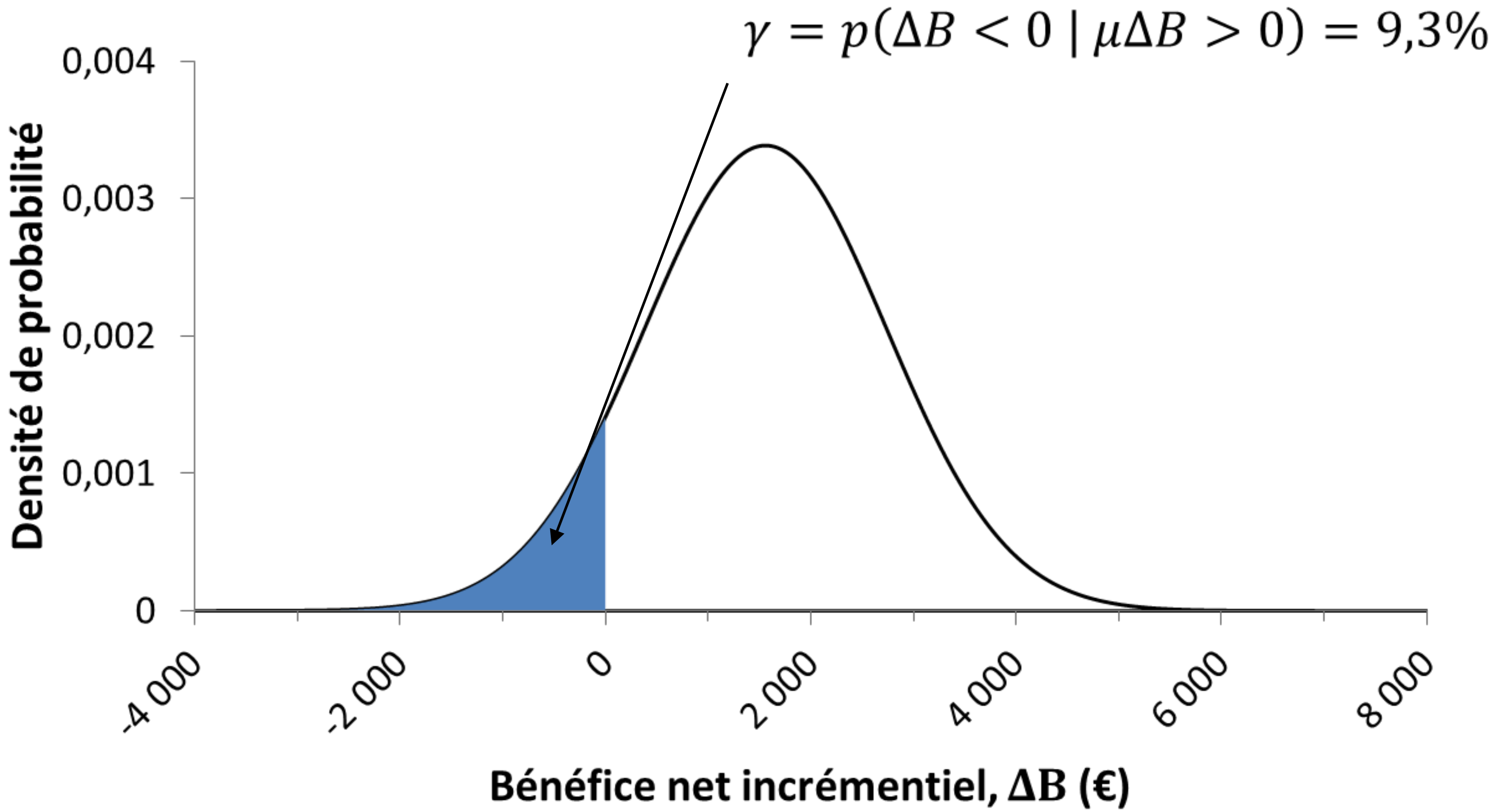
$$\sigma^2_{\Delta B} = \sigma^2_{B_I} + \sigma^2_{B_R}$$

	Innovation		Référence
μB	53 140 €		51 580 €
σB	25 475 €		21 482 €
$\mu \Delta B$		1560 €	
$\sigma \Delta B$		33 324 €	

$\mu_{\Delta B} > 0$: l'innovation est efficiente

Tenir compte du risque de choisir l'intervention la moins bénéfique : γ

Distribution de probabilité du bénéfice net incrémentiel monétaire



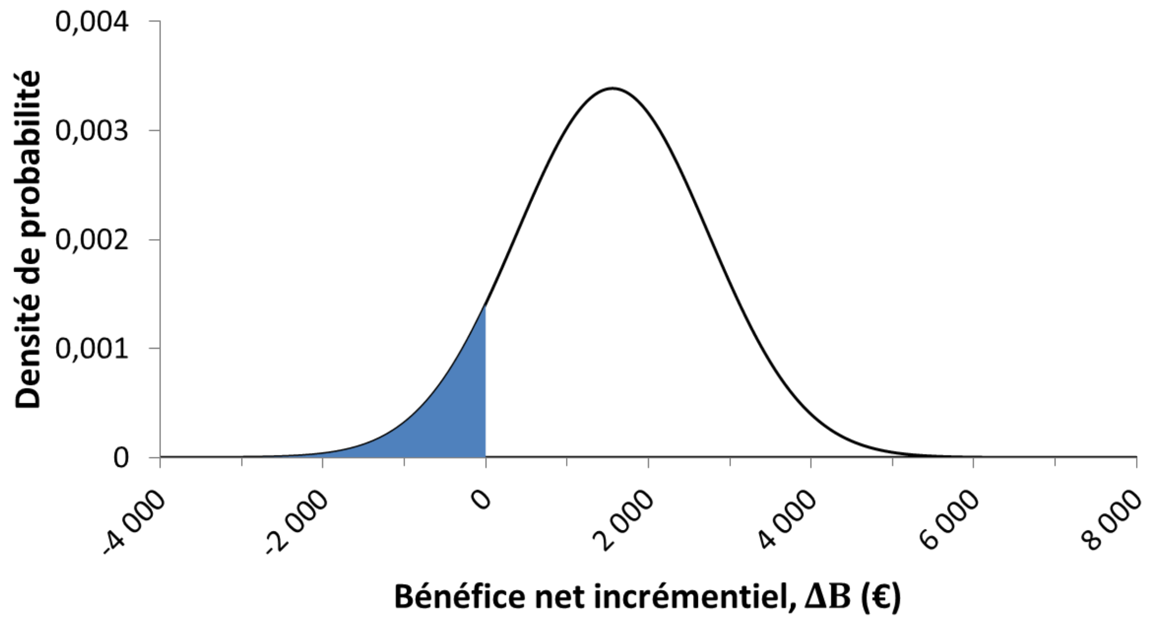
Quel seuil pour le risque γ ?

Ici $\gamma = 9{,}3\%$

Soit une probabilité de 90,7% que le traitement 1 soit le plus bénéfique

Est-ce suffisant ?

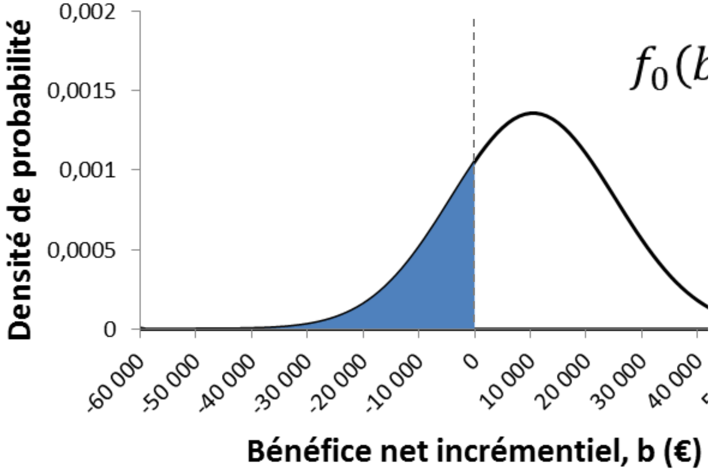
Analyse de la valeur de l'information
=
Donner une valeur monétaire au risque γ

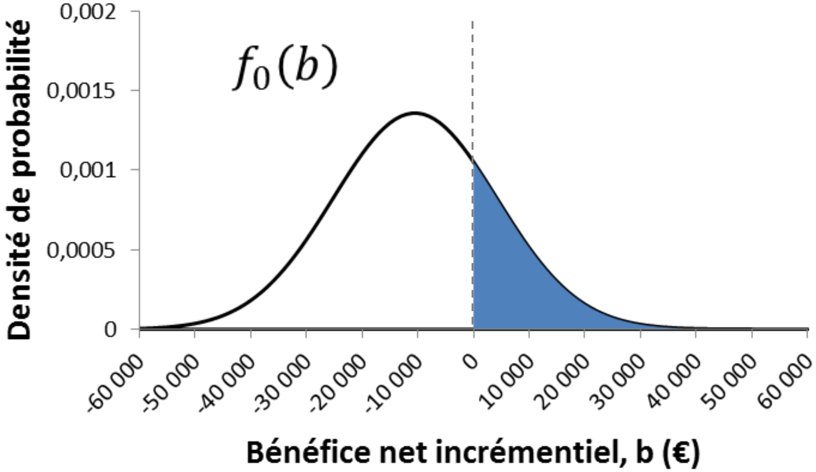


A chaque valeur possible de ΔB est associée une densité de probabilité
→ Produit des deux entre $-\infty$ et 0

Espérance de la valeur d'une information parfaite sur distribution observée de ΔB

$$EVPI_0 = N\left[\boxed{I(\mu\Delta B_0 > 0)\int_{-\infty}^{0} -b f_0(b)db} + \boxed{I(\mu\Delta B_0 \leq 0)\int_{0}^{+\infty} b f_0(b)db}\right]$$





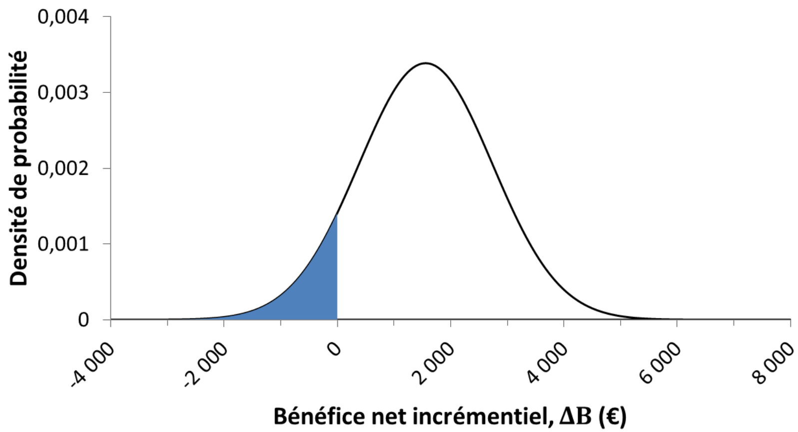
Exemple de calcul de l'EVPI$_0$

Espérance de la valeur d'une information parfaite sur distribution observée de ΔB

Essai clinique présenté précédemment

- $\mu\Delta B = 1560$ €
- $\sigma\Delta B = 33\ 324$ €
- $n = 800$ individus
- $N = 18\ 000$ individus/an pdt 10 ans
- Taux d'actualisation $= 0{,}04$

$$f_0(b) \sim \mathcal{N}(\mu\Delta B_0, v\Delta B_0)$$

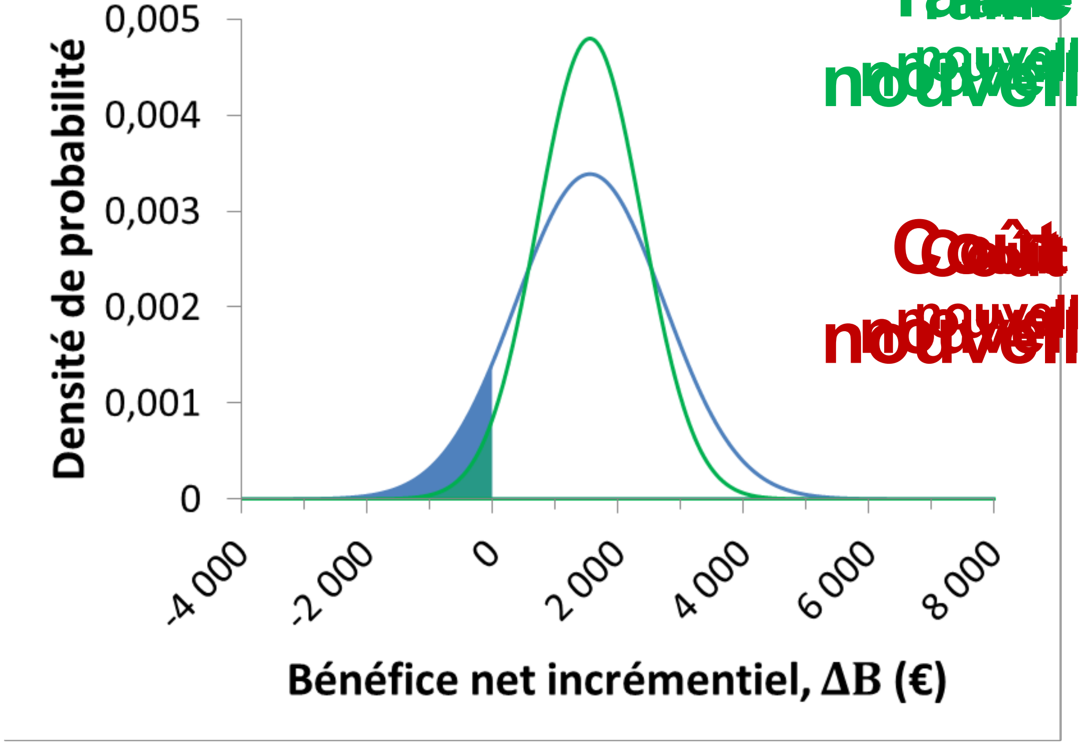


$\gamma = 9{,}3\%$

$$EVPI_0 = N\left[I(\mu\Delta B_0 > 0)\int_{-\infty}^{0} -b f_0(b)db\right] = 7{,}74\ M€$$

Comment diminuer l'incertitude ?

Nouvelle étude = plus de données = meilleure précision



Taille de la nouvelle étude

Coût de la nouvelle étude

Espérance de la valeur d'une information parfaite sur distribution *a posteriori* de ΔB

Calcul utilisant les **méthodes bayésiennes**

- Distribution *a priori* $f_0(b) \sim \mathcal{N}(\mu\Delta B_0, v\Delta B_0)$
- Distribution prédite $\hat{f}(b) \sim \mathcal{N}\left(\hat{b}, 2\sigma_B^2/n\right)$
- Distribution *a posteriori* $f_1(b) \sim \mathcal{N}(\mu\Delta B_1, v\Delta B_1)$

n = taille d'un des 2 bras de la nouvelle étude

σ_B^2 = variance commune de B

$EVPI_1$ calculée selon le même principe que $EVPI_0$ mais sur $f_1(b)$ et $(N-2n)$

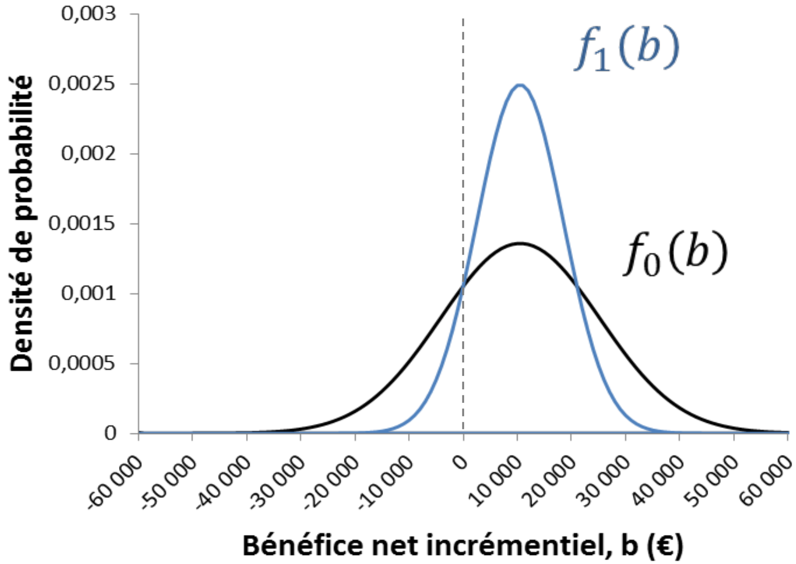


Figure. Représentation des distributions de ΔB *a priori*, $f_0(b)$, et *a posteriori*, $f_1(b)$

Espérance de la valeur d'une information parfaite sur distribution a posteriori de ΔB

Détails des calculs

- Distribution *a priori* $f_0(b) \sim \mathcal{N}(\mu\Delta B_0, v\Delta B_0)$
- Distribution prédite $\hat{f}(b) \sim \mathcal{N}\left(\hat{b}, 2\sigma_B^2/n\right)$
- Distribution *a posteriori* $f_1(b) \sim \mathcal{N}(\mu\Delta B_1, v\Delta B_1)$

$v\Delta B_1 = [(1/v\Delta B_0) + (n/2\sigma^2)]^{-1}$

$\mu\Delta B_1 = v_1\left[(\mu\Delta B_0/v\Delta B_0) + n\hat{b}/2\sigma^2\right]$

n est la taille d'un des 2 bras de la nouvelle étude

σ^2 est la variance commune de B

$\hat{b}$ est une des valeurs de ΔB attendues dans la nouvelle étude

$$EVPI_{1(n,\hat{b})} = (N - 2n)\left[I(b_1 > 0)\int_{-\infty}^{0} -bf_1(b)db + I(b_1 \leq 0)\int_{0}^{+\infty} bf_1(b)db\right]$$

CHU BDX CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX — Inserm La science pour la santé From science to health — université de BORDEAUX / ISPED

Espérance de la valeur d'un échantillon sur distribution prédite de ΔB

$$EVSI_{(n,\hat{b})} = (N - 2n) \times \left(EVPI_0 - EVPI_{1(n,\hat{b})}\right)$$

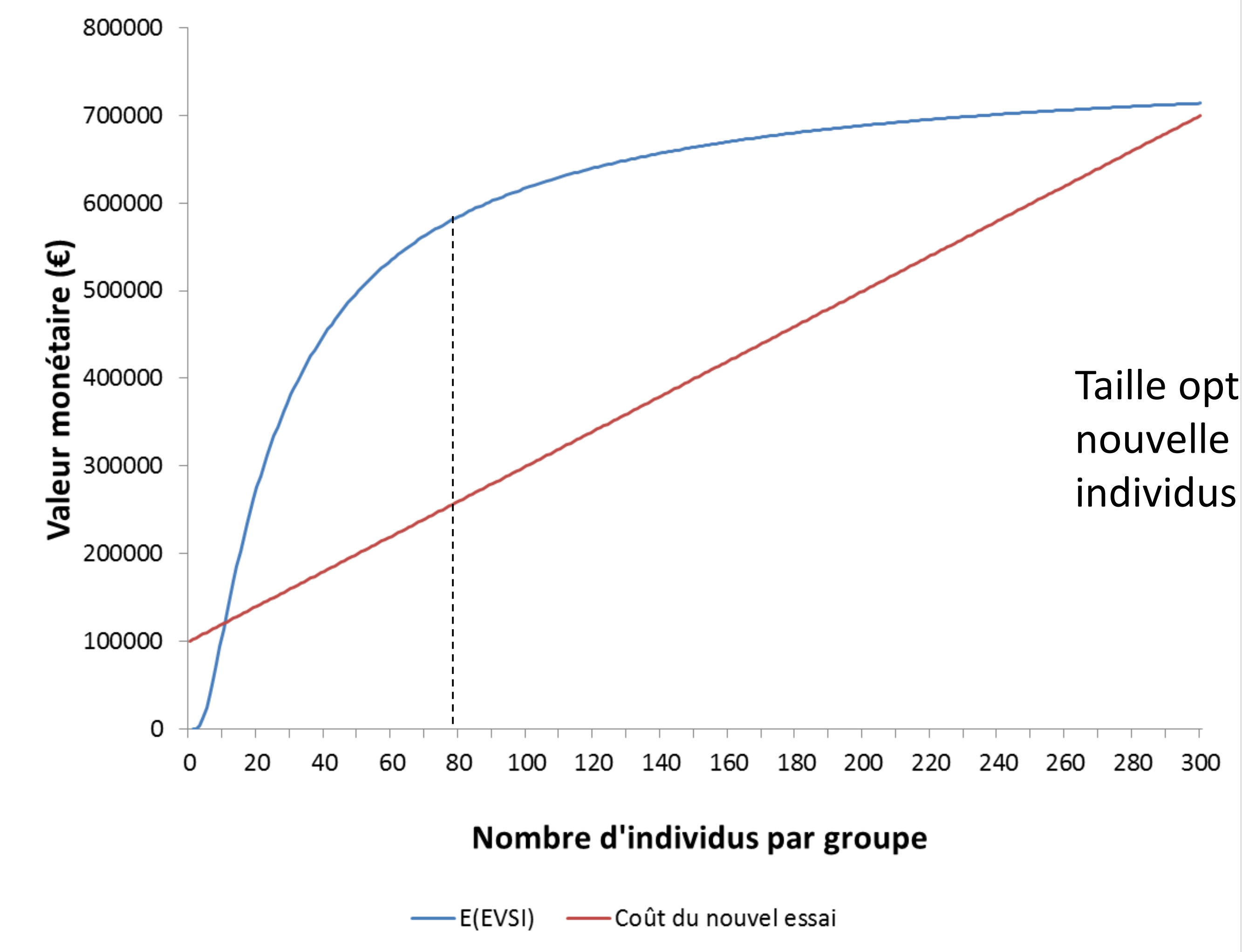
$$E(EVSI)_{(n)} = \int_{-\infty}^{+\infty} EVSI_{(n,\hat{b})} f\left(\hat{b}\right) d\hat{b} \qquad \text{où } \hat{b} \sim \mathcal{N}(\mu\Delta B_0, v\Delta B_0 + 2\sigma^2/n)$$

Estimation du coût prévisionnel d'une nouvelle étude (C_e) et de la différence E(EVSI) – C_e

C_e = coût fixe + coût par patient inclus

- Si $E(EVSI)_{(n)} \leq C_{e(n)}$, inutile de mettre en place un nouvel essai
- Si $E(EVSI)_{(n)} > C_{e(n)}$, le n qui maximise cette différence est la taille optimale d'un bras du nouvel essai

Espérance de la valeur de l’information d’un échantillon et coût d’une nouvelle étude en fonction sa taille



Taille optimale de la nouvelle étude = 79 individus par groupe

Calcul de taille d'étude fondé sur la valeur de l'information

Méthode bayésienne

Exactement la méthode que nous avons vue jusqu'à maintenant

1- Calcul de $EVPI_0$ sur distribution *a priori* de ΔB

2- Calcul de $EVPI_1$ sur distribution prédite de ΔB

3- Calcul de l'$E(EVSI)_{(n)}$ sur distribution prédite de ΔB

4- Estimation du coût de la nouvelle étude en fonction de n

5- Détermination du n qui maximise la différence positive entre $E(EVSI)_{(n)}$ et $Ce_{(n)}$

Willan AR, Pinto EM. The value of information and optimal clinical trial design. *Stat Med*. 2005;24:1791

Calcul de taille d’étude fondé sur la valeur de l’information

Méthode fréquentiste : paramètres

- La distribution attendue de ΔB dans un essai clinique randomisé en deux groupes parallèles

  $$\widehat{\Delta B} \sim \mathcal{N}\left(\mu_{\Delta B}, {}^{4\sigma_B^2}/_{n}\right)$$

  Où σ_B^2 est la variance commune du bénéfice net monétaire dans chaque groupe

  n est la taille de la nouvelle étude

- La valeur attendue de l’information parfaite à la fin de l’étude

  $$EVPI_n = N\left[I(\mu_{\Delta B} > 0)\int_{-\infty}^{0} -b\,\hat{f}(b)db + I(\mu_{\Delta B} \leq 0)\int_{0}^{+\infty} b\,\hat{f}(b)db\right]$$

  Où $\hat{f}$ est la distribution de probabilité de $\widehat{\Delta B} \sim \mathcal{N}\left(\mu_{\Delta B}, {}^{4\sigma_B^2}/_{n}\right)$

  b est une réalisation de $\widehat{\Delta B}$

Calcul de taille d'étude fondé sur la valeur de l'information

Méthode fréquentiste : règle de décision

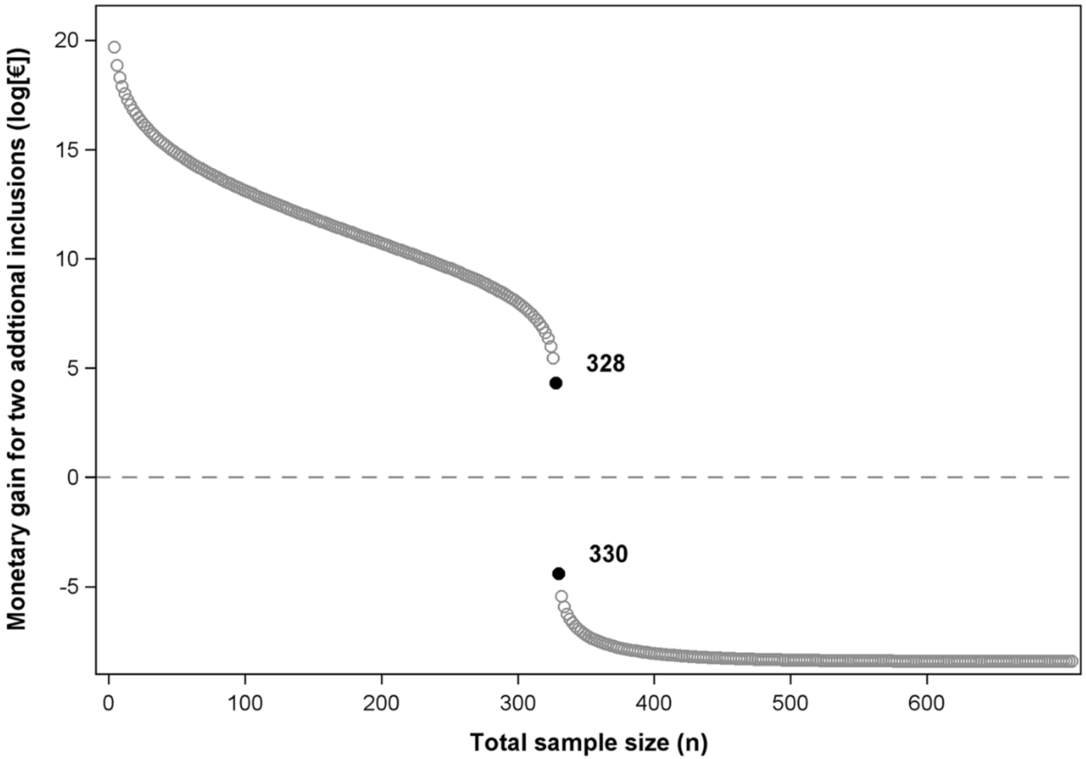
Les données de chaque participant supplémentaire induisent une diminution de l'incertitude sur l'efficience de l'intervention innovante, et par conséquent une diminution de l'$EVPI_n$

La taille d'étude optimale est le n pour lequel le coût lié à l'inclusion de deux participants supplémentaires ($2Cp$) devient égal ou supérieur à la diminution de l'$EVPI_n$

$(EVPI_{n-2} - EVPI_n) > 2Cp$ **ET** $(EVPIn - EVPIn + 2) \leq 2Cp$

Calcul de taille d'étude fondé sur la valeur de l'information

Méthode fréquentiste : illustration



https://cran.r-project.org/web/packages/EBASS/index.html

Bader C, Cossin S, Maillard A, Bénard A. A new approach for sample size calculation in cost-effectiveness studies based on value of information. BMC Med Res Methodol. 2018 Oct 22;18(1):113.

Comment résumer l’analyse de la valeur de l’information ?

Outils d’arbitrage entre le coût d’acquisition de données supplémentaires et la réduction de l'incertitude induite par ces données

Application aux études médico-économiques

Application aux études cliniques ?

Application de l'analyse de la valeur de l'information aux études cliniques

Distribution de probabilité du critère d'efficacité

Valorisation monétaire du critère d'efficacité

Année de vie = 30k€ Vie sauvée = 100k€

Calcul $EVPI_0$, $EVPI_1$, $E(EVSI)_{(n)}$ et $Ce_{(n)}$

Application aux résultats d'une méta-analyse pour déterminer si un projet de recherche est potentiellement rentable et s'il doit être priorisé par rapport à d'autres projets soumis au même appel d'offres

McKenna C, Griffin S, Koffijberg H, Claxton K. Methods to place a value on additional evidence are illustrated using a case study of corticosteroids after traumatic brain injury. J Clin Epidemiol. 2016 Feb;70:183-90.

Discussion et conclusion

- **L'analyse de la valeur de l'information permet de répondre à deux questions majeures**
  - Est-il nécessaire de mettre en place une nouvelle étude pour réduire l'incertitude ?
  - Si oui, quelle en serait la taille optimale ?
- **Limites**
  - Méthode complexe
  - Très dépendante des hypothèses retenues pour $\mu_{\Delta B}$ et λ
- **Utile pour interpréter l'incertitude dans toute évaluation médico-économique, modèles de décision, méta-analyses**
- **Méthode objective pour décider de réaliser ou non une nouvelle évaluation**
  - Etudes post-inscription, forfait innovation

Références bibliographiques

Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *J Health Econ.* 1999;18:341-364

Willan AR, Pinto EM. The value of information and optimal clinical trial design. *Stat Med*. 2005;24:1791

Ades AE, Lu G, Claxton K. Expected value of sample information calculations in medical decision modeling. *Med Decis Making*. 2004;24:207-27

Eckermann S, Willan AR. Expected Value of Information and Decision Making in HTA. *Health Econ. 2007;16:195-209*

Claxton K, Posnett J. An economic approach to clinical trial design and research priority setting. *Health Econ.* 1996;5:513-524

Bader C, Cossin S, Maillard A, Bénard A. A new approach for sample size calculation in cost-effectiveness studies based on value of information. BMC Med Res Methodol. 2018 Oct 22;18(1):113.

McKenna C, Griffin S, Koffijberg H, Claxton K. Methods to place a value on additional evidence are illustrated using a case study of corticosteroids after traumatic brain injury. J Clin Epidemiol. 2016 Feb;70:183-90.