

# **Bonnes Pratiques en Modélisation; Classification des modeles**

*Professeur Jean Pierre DAURES*

*UM1 EA2415 CHU NIMES*

*JEM 23 Janvier 2014*

# ***Bonnes Pratiques en Modélisation;classification des modeles***

---

## **PLAN**

### **GENERALITES**

#### **A) conceptualisation ,parametres,incertitude**

**A1)Conceptualiser le probleme**

**A2)conceptualiser le modele**

**A3)Estimation des parametres et incertitude**

#### **B)Différents types de modèles et recommandations**

I)Modeles multi etats

II)modeles DES

III)modeles dynamiques de transition

#### **C)Validation et transparence**

#### **Conclusion**

# ***Bonnes Pratiques en Modélisation;classification des modeles***

---

## **Généralités.**

- Le modèle est un outil de communication qui réduit la complexité d'un système donné à **ses points essentiels**.
- L'espace qui nous intéresse est celui **de la décision en médecine** et concerne :
  - Les modèles cliniques de décision : aide aux cliniciens et aux patients concernant les soins et leur santé.
  - Les modèles de politique et de décision (choix d'une technologie particulière dans un contexte de soins organisé).

Dans tous les cas, il faut tenir compte des coûts donc associer les ressources nécessaires aux résultats attendus : évaluation médico économique.

# ***Bonnes Pratiques en Modélisation; Classification des modèles***

---

## **Constatations.**

- Interrogation sur la crédibilité des modèles** (valables quelque soit l'utilisation du modèle).
- Donc : **procédures de qualité des bonnes pratiques en modélisation.**
  - En 2000 : International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research. Task Force for Good Research Practices in Modelling Studies (ISPOR) a été créée et a publié un rapport en 2003.
- Ceci a abouti à un Task Force Consensus concernant les attributs d'un bon modèle en termes de (travail avec le SMDM)
  - Structure
  - Données
  - Validation.

# ***Bonnes Pratiques en Modélisation; Classification des modeles***

---

## **Constatations.**

- Mais il y a eu une multiplication et une complexification des modèles :
  - **Modèles sur des cohortes** : intérêt de l'histoire avec des méthodes de micro simulation
  - **Modèles multi états** : modèles stochastiques individuels.
  - **Modèles de maladies infectieuses avec interaction entre individus**
  - Techniques de gestion simultanée de paramètres multiples et de gestion de l'incertitude.
  - **Méthodes de validation des modèles.**
- Cette mise au point concerne aussi bien ceux qui conduisent les modèles que ceux qui les utilisent.

# ***Bonnes Pratiques en Modélisation; Classification des modèles***

---

## **Constatations.**

- ➔ De nombreux travaux se sont intéressés à cela, mais pas forcément lors de la construction des modèles, parfois sur des méthodes largement appliquées (exemple modèles averaging).
- ➔ **Chaque recommandation doit être prise en compte comme sérieuse bien qu'on puisse ne pas répondre totalement à toutes.** Si une recommandation ne peut ou ne doit être suivie, le modelisateur doit :
  - Documenter cette divergence
  - Documenter ses raisons
  - Discuter les conséquences pour le modèle, ses résultats et les inférences qui guideront les décideurs.

# Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation

---

## A. Conceptualisation , parametres,incertitude

- Cette étape précède les autres car le modèle doit contenir les éléments pour représenter au mieux le processus de décision. (notamment : contexte politique par consultation avec des experts).
  - On doit proposer en fin de cette analyse une stratégie de choix de la technique pour implémenter le modèle.
    - C1). Modèles multi états.
    - C2). Simulation et événements discrets.(DES)
    - C3). Modèles dynamiques de transmissions
- On doit aussi garantir toutes les qualités attendues du modèle.
- A3). Estimation des paramètres et incertitude
  - D). Transparence et validation
- ( le C3) sera survolé car très spécifique. A, et D concernent des aspects généraux à tous les modèles de notre champ.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A. Conceptualisation , parametres,incertitude**

### **Définition d'un Modèle ?**

- représentation simple de la réalité.
- Dans notre cas : le but du modele est de justifier des décisions médicales et des allocations de ressources en santé.

Donc on s'intéresse plus particulièrementaux modeles qui aident à prendre une décision normative



# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

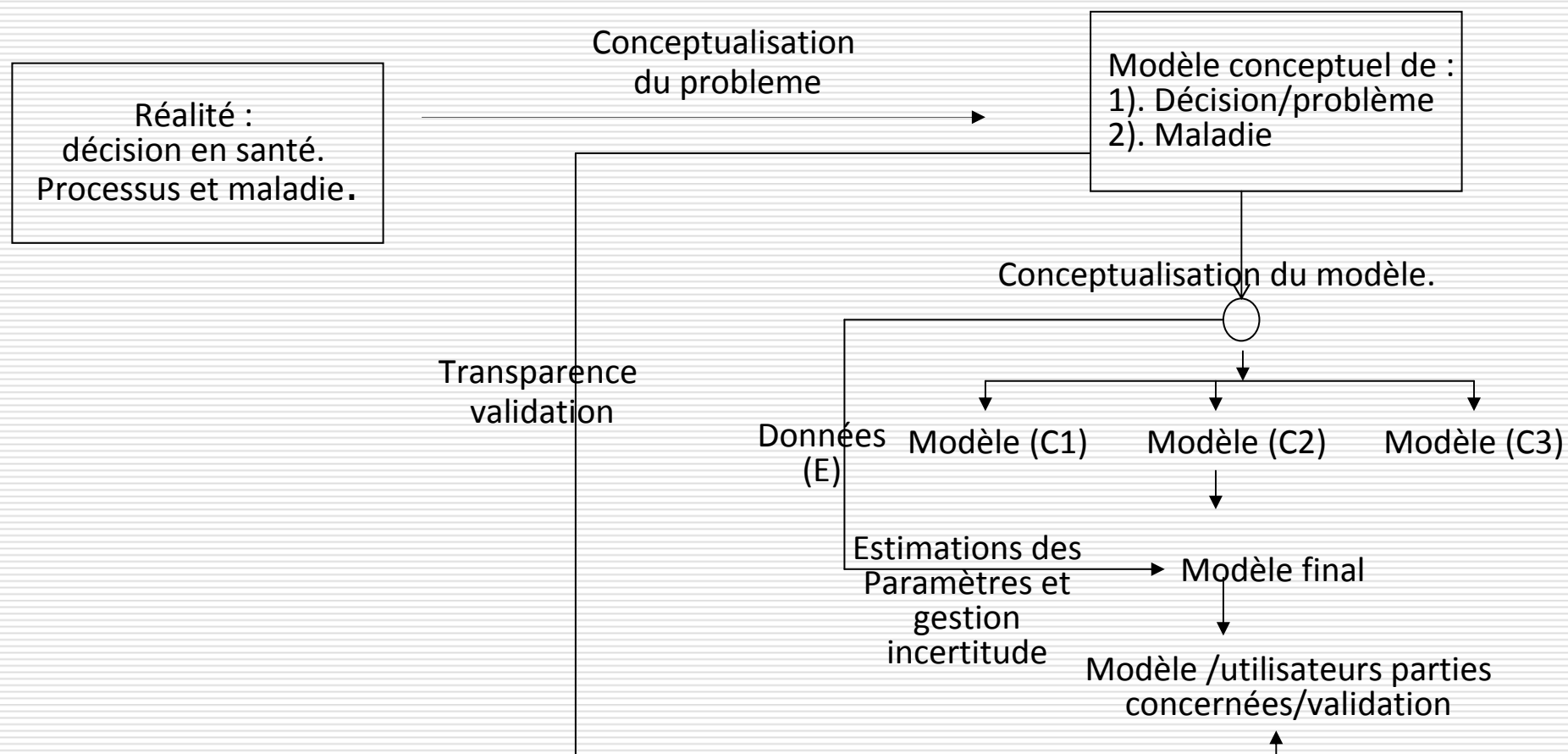
## **A. Conceptualisation , parametres,incertitude**

Les recommandations s'appliquent plus particulièrement aux modèles.

- **Qui s'intéressent aux résultats cliniques et économiques.**
- **Dans une forme qui aide les décideurs à choisir entre des actions compétitives dans le cadre de ressources limitées.**

# Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation

## A. Conceptualisation , parametres,incertitude:Schéma général de construction et de validation du modèle.



# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

Donc ce chapitre concerne autant la conceptualisation du problème que celle du modèle.

## **A1 : conceptualiser le problème.**

### **1). Etablir les problèmes et les objectifs**

- a). *Guide de pratique clinique* : exemple 6 modèles de recommandation pour la mammographie de dépistage.
- b). *Information sur une décision budgétaire ou un taux de remboursement pour une nouvelle intervention*. Exemple : médicaments, DM, prise en charge multidisciplinaire.
- c). *Optimiser l'utilisation des ressources rares*. Exemple : modèle d'affectation des organes par la greffe de foie.
- d). *Guide de santé publique*.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A1 : Conceptualiser le problème.**

### Exemples :

- Coût efficacité d'une vaccination pour l'épidémie de grippe;
- Modèle de sélection de patients pour un test génétique pour une chimiothérapie adjuvante avec deux points de vue (donc 2 modeles).
  - Un concernant les conséquences de l'action en pratique sur les gains et les coûts (comparaison à la pratique classique).
  - Un concernant les bénéfices en fonction des sous groupes à risque : on cherche à maximiser les résultats pour les patientes.

## **2). Meilleures Pratiques :**

**a). *L'équipe de modélisation doit consulter largement des experts et des parties concernées pour s'assurer que le modèle représente :***

- le processus de la maladie de manière appropriée
- concerne des manière adéquate le problème de décision.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A1 : Conceptualiser le problème.**

### **2). Meilleures Pratiques :**

Donc:

- revue de la littérature sur les modèles déjà existants
- littérature sur la pathologie et les politiques la concernant
- experts : cliniques, épidémiologistes, décideurs, biostatisticiens, méthodologistes
- consultation de patients.

- b). Ecriture claire :**
- du problème de décision
  - des objectifs de la modélisation
  - domaine concerné.

**L'intérêt est de rendre le problème le plus spécifique.** Bien définir : les perspectives, les objectifs de santé d'intérêt pour la population, l'intérêt de la prise en compte des coûts avec quel horizon temporel.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A1 : Conceptualiser le problème.**

**bi).** La structure et le domaine du modèle doivent être concordants avec le processus de décision et le contexte politique

**bii) :** la perspective de l'analyse doit être établie et définie.

- Recommandation : perspective sociétale ou d'intérêt public qui est souvent confondue avec une perspective voisine (exemple : un payeur principal).

En l'absence de coûts les calculs classiques se font selon une perspective qu'on peut appeler « **perspective du secteur médical** ». C'est-à-dire on a deux groupes comparables de patients malades et on ne tient pas compte de l'effet sur les patients non concernés par l'intervention.

: le choix de la perspective peut être étudiée par des analyses de sensibilité.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A1 : Conceptualiser le problème.**

**biii) : La population cible doit être définie en termes de caractéristiques concernées par la décision :**

- géographie
- caractéristiques des patients
- caractéristiques et stade des maladies.

- Le choix le plus pratique consiste à prendre de nombreux états. On parle de **micro simulation**. Mais au-delà de 100 états, c'est pas utilisable !
- La population cible peut être ouverte ou fermée.
  - Ouverte : mesure d'impact budgétaire
  - Fermée : perspective médicale (souvent en évaluation des technologies en santé).

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A1 : Conceptualiser le problème.**

**biv).** Les variables de jugement médical : événements, cas de maladie, décès, années de vie gagnée, année de vie ajustée sur la qualité de vie, années de vie ajustées sur le handicap.....doivent être directement liées à la question posée.

Les recommandations sont d'utiliser des variables de jugement finales sur un temps long.

**b.v).** Les interventions ou stratégies modélisées dans l'analyse doivent être clairement définies en terme de fréquence, dose, intensité, types de services, durée, variation selon les sous groupes, ainsi que les soins standards ou les stratégies utilisées en pratique courante.



# Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation

---

## A1 : Conceptualiser le problème.

- C).** *Bien que les données soient essentielles au modèle, la structure conceptuelle doit être guidée par le problème de décision ou la question de recherche et non déterminée par la disponibilité des données.*
- ci).** **Le choix des comparateurs est crucial.** Le choix des stratégies à comparer doit être justifié, il doit concerner **les stratégies faisables et pratiques, toute restriction doit être justifiée.**
- cii).** **L'horizon temporel du modèle doit être assez long pour capturer les différences pertinentes sur les résultats entre stratégies.** L'horizon temporel de vie restante peut être demandé

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A1 : Conceptualiser le problème.**

### **d). *Mesure de la variable de jugement.***

- Choix : quantité de vie ajustée sur la qualité de vie, quantité de vie ajusté sur l'incapacité ; préciser en détails les ressources utilisées. Ce qui est important ce sont les approches au long cours.

**.Il faut utiliser la conceptualisation du problème pour identifier les éléments d'incertitude sur lesquels porteront les analyses de sensibilité.** De manière générale c'est l'identification des hypothèses qui devront être testées par des analyses de sensibilité.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A1 : Conceptualiser le problème.**

**e). Le contexte politique** du modèle doit être correctement établi. Cela inclut

- :
  - le payeur
  - le promoteur
  - la multiapplicabilité du modèle
  - la politique liée au public

(on peut tenir compte de politique spécifique de recherche, de développement de plateforme,.....)

- limiter les biais de sponsoring ; choix des comparateurs, biais induits par les payeurs,.....

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A2 : Conceptualisation du Modèle**

**f). Un processus bien défini** (consultation d'experts, diagrammes d'influence, concepts de Mapping).

- On définit les simplifications et hypothèses utilisées pour créer la représentation du problème.
- Ceci permet de mieux discuter les contenus et la simplification des modèles.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A2 : Conceptualisation du Modèle**

**g).** **Plusieurs modèles peuvent être utilisables.** Certains problèmes sont mieux représentés par certains types de modèles que par d'autres :

- Modèle individuel ou cohorte
- Modèle déterministe ou stochastique
- **Arbres de décision** : plutôt horizon temporel court avec estimateur du résultat facile.(non traité)
- **Modèles multi états** : horizon temporel long ou probabilités variant au cours du temps.
- **DES** : effet sur l'indicateur dans un contexte de ressources contraintes ou interaction entre individus.
- **Modèle de transmission dynamique** : interaction entre groupes ayant un impact sur les résultats

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A2 : Conceptualisation du Modèle**

### **Caractéristiques qui affectent la sélection du modèle.**

#### **1). Unité de représentation ; individu vs groupe.**

- Avec les individus (cohortes) indépendants: c'est la meilleure méthode, avec beaucoup d'information.
- Les arbres de décision, modèles de Markov, modèle comportementaux infectieux: les individus sont homogènes dans chaque strate.
- Quand on passe de la cohorte à un modèle avec agrégats on perd de l'information car on rend catégorielle des variables quantitatives.

#### **2). Interaction entre individus et autres composantes du modèle**

- Ceci pour les maladies infectieuses

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A2 : Conceptualisation du Modèle**

### **3). Horizon temporel et moment de la mesure**

- Arbres de décision → horizon limité.
- Modèles multi états, DES, transmission dynamique → horizon lointain.
- La modélisation doit choisir si le temps doit être modélisé de manière continue ou de manière discrète.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A2 : Conceptualisation du Modèle**

### ***BONNES PRATIQUES***

- Dans des modèles simples ou avec des caractéristiques spéciales (horizon temporel très court, peu d'événements) un arbre de décision peut être approprié.
- Si on doit représenter la maladie ou le processus de traitement par certains états de santé un modèle multi état est approprié :
  - hypothèse markovienne
  - on peut l'affaiblir en augmentant le nombre d'états.

Une alternative à cette hypothèse est un modèle individuel de transition d'états quand le nombre d'états est trop important.



# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A2 : Conceptualisation du Modèle**

### **3). Horizon temporel et moment de la mesure**

#### ***BONNES PRATIQUES***

- Quand la maladie ou le processus de traitement inclut l'interaction entre individus, la méthode doit prendre en compte ces interactions et évaluer leurs effets :
  - Cas des maladies infectieuses ou des greffes d'organe.
  - Le modèle continu est plus précis que celui par cycles.
  - Modèle de transmission dynamique, DES, modèle basés sur les agents.
- Quand le problème implique des ressources limitées, la méthode doit pouvoir les représenter et évaluer leurs effets
  - L'individu entre en interaction avec la variable ressources

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A2 : Conceptualisation du Modèle**

### **3). Horizon temporel et moment de la mesure**

#### ***BONNES PRATIQUES***

- organes à transplanter, distribution d'un médicament cher, plan d'occupation de blocs pour minimiser le temps d'attente du médecin, nombre de sites de distribution de vaccins durant une pandémie
  - On a à gérer les ressources limitées et les files d'attente.
  - Modèle DES ou simulations basées sur l'agent.
- Pour certains problèmes, on peut combiner les différents types de modèles ; modèle hybrides etc... Modèles spécifiques adaptés à des situations.
- La simplicité du modèle est nécessaire dans un but de transparence, d'analyse facile de validation et de description.

# ***Schéma Général des Bonnes Pratiques en Modélisation***

---

## **A2 : Conceptualisation du Modèle**

### **3). Horizon temporel et moment de la mesure**

#### ***BONNES PRATIQUES***

***-Mais il doit aussi être assez complexe pour mettre en évidence des différences en coût ou santé entre les stratégies considérées.***

Certaines complexités sont nécessaires pour que les experts cliniciens valident le modèle.

Si le modèle peut être utilisé pour plusieurs problèmes, un certain degré de complexité est nécessaire.

## **Exemple** : effets du dépistage par mammographie sur plusieurs schémas de dépistage.

---

Problèmes décisionnel décision objectif	Evaluation des stratégies de dépistage du cancer du sein aux US
Contexte politique	Informer l'US 2009 Preventive Service TASK FORCE pour donner des recommandations sur BC.S
Sources de financement	AHRQ (agence de recherche en santé et en qualité).
Maladie	Cancer du sein : 4 modèles (avec ou sans CCIS, RE, T, Stade, âge).
Perspective	État et société, BC variables de jugement. Les coûts ne sont pas pris en compte.
Population cible	Cohorte de femmes US nées en 1960. Sous groupes : âge au diagnostic, caractéristiques des tumeurs, BRCA1, BRCA2, race, comorbidité, HRT, obèse.

## **Exemple** : effets du dépistage par mammographie sur plusieurs schémas de dépistage.

---

Variables médicales de jugement	Diminution de la mortalité par BC. Années de vie gagnées, faux positifs, surdiagnostic.
Stratégies / comparateurs	20 stratégies: fréquence annuel ou bi annuel, âge au début 40 à 60 par 5 ans, âge arrêt 69 à 84 par 5ans. 100% de compliance ; pas de dépistage.
Ressources coût	Nombre de mammographies, biopsies non nécessaires.
Horizon temporel	Temps de vie restant.

# A3) Estimation des paramètres et incertitudes

## 1) Terminologie

Terme	Concept	Autres termes employés	Pour la régression
Stochastique incertitude	Variabilité aléatoire dans le résultat pour des individus identiques	Variabilité. Erreur de Monté Carlo. Incertainité du 1 <sup>o</sup> ordre	Erreur
Incertainité des paramètres	Incertainité dans l'estimation des paramètres d'intérêt	Incertainité du second ordre	Erreur standard de l'estimateur
Hétérogénéité	Variabilité entre patients, qui peut être attribués aux caractéristiques de ces patients	Variabilité. Hétérogénéité observée ou expliquée	Coefficients béta (la variable dépendante varie entre patients)
Incertainité structurale	Hypothèses liées au modèle de décision	Incertainité du modèle	Forme du modèle de régression (linéaire, log linéaire).

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### **BONNES PRATIQUES**

**1). L'analyse et l'information sur l'incertitude sont des marques d'une bonne pratique de modélisation.**

Toute modélisation doit inclure une estimation de l'incertitude liée au problème de décision.

**2). Le rôle du décideur doit être pris en compte quand on présente les analyses d'incertitude.** Il faut savoir ce qui doit être retardé ou revu concernant le processus de décision et de demander une autre recherche.

**3). D'après le tableau précédent, la terminologie pour décrire les concepts liés à l'estimation des paramètres, et à l'incertitude est variable au sein d'un système de santé et entre systèmes de santé.** Donc les auteurs doivent précisément

définir l'utilisation de la terminologie.

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### **BONNES PRATIQUES**

- 3). A noter que on distingue usuellement deux catégories de modèles en fonction de la structure sous jacente et au concept d'incertitude.
- a). *Simulation stochastique au niveau du patient :*
  - b). *L'incertitude méthodologique peut être aussi importante que l'incertitude sur les paramètres et peut nécessiter les analyses de sensibilité.*



## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### 2). Estimations des paramètres et analyse d'incertitude.

4) *Tout modèle de décision a des paramètres qui doivent être estimés. Ceci doit être fait en respectant les principes de la médecine basée sur les preuves : pas de sélection à priori et choix des meilleures méthodes pour éviter des biais potentiels.*

\* **pour la sensibilité déterministe (DSA)** il faut préciser la valeur des paramètres et une étendue justifiable : avec un ou deux paramètres.

\* **pour la sensibilité stochastique (PSA)** les distributions des paramètres doivent être précisés.

## **A3) Estimation des paramètres et incertitudes**

---

### **2). Estimations des paramètres et analyse d'incertitude**

- 5). Si on emploie une méthode déterministe (estimation ponctuelle et étendue) ou probabiliste (distribution des paramètres) le lien avec les éléments de base doit être clair.
- 6). Quand les analyses sont complètement arbitraires, on peut utiliser des simulations avec des variations de 50% des variables explicatives ; mais ces analyses ne représentent pas la mesure de l'incertitude.

**Quelle estimation et quel choix de la distribution pour la méthode probabiliste, ainsi que de l'intervalle d'estimation.?**

- il faut utiliser un certain nombre d'études pour bien estimer les paramètres et les intervalles d'incertitude sinon on sous évalue l'incertitude.

## **A3) Estimation des paramètres et incertitudes**

---

### **2). Estimations des paramètres et analyse d'incertitude**

**Quelle estimation et quel choix de la distribution pour la méthode probabiliste, ainsi que de l'intervalle d'estimation.?**

- le principe est que les lois choisies doivent être dans une famille :
  - \* loi Béta si intervalle fini
  - \* loi gamma ou log normale pour les lois asymétriques à droite.
  - \* loi log normale pour les risques relatifs ou le hazard ratio.
  - \* loi logistique pour les odds ratio.

Les distributions peuvent être utilisées :

- directement avec PSA
- ou définir un intervalle de crédibilité si simulation déterministe

**Quand il y a peu d'information sur les paramètres car :**

- peu d'études et pas d'expertise

**, alors on peut prendre un large intervalle défini par les opinions des experts.**

# A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

## 2). Estimations des paramètres et analyse d'incertitude

- on ne doit pas exclure un paramètre de l'analyse parce qu'on n'a pas d'information sur son incertitude.

Il y a des méthodes pour construire des lois à partir de connaissances des experts.

## 7). Utilisation des méthodes classiques pour l'estimation ponctuelle et par IC (IC à 95% ou basé sur des distributions à partir de statistiques agrégées).

Sinon bien le justifier !

## 8). Si très peu d'information sur un paramètre, adopter une méthode conservatrice. Ne jamais exclure un paramètre pour lequel on a peu de données sur l'incertitude.

## 9). Favoriser les distributions continues qui miment l'incertitude de manière réaliste sur une étude théorique de paramètre. Attention aux distributions peu plausibles (ex triangulaire) mais qui semblent bien ajustées.

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### *Estimation multivariée et corrélation*

- Il faut prendre en compte les corrélations entre paramètres. (exemple dans les modèles multivariés, les matrices de variance covariance).
- L'indépendance des paramètres peut ne pas être vraie dans les modèles **probabilistes**, il faut alors soit introduire des corrélations, soit modifier le modèle de manière à ce que les paramètres deviennent raisonnablement indépendants, soit utiliser des distributions jointes (paramétriques, copules.....).

# A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

## 3) Méthodes de calibration : incertitude structurelle

### □ La calibration combine :

- *La connaissance sur les paramètres explicatifs*
- *La structure*
- *Les variables à expliquer*

pour s'assurer de la cohérence des paramètres explicatifs et expliqués.

- ### □ L'approche Bayésienne peut être utilisée en utilisant les méthodes MCMC (Win BUGUS). Mais il faut une source externe permettant de relier les variables explicatives et les paramètres. MCMC permet d'estimer des distributions à postériori des paramètres.

# A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

## 3) Méthodes de calibration : incertitude structurelle

- Si les modèles sont complexes, les méthodes classiques de calibration peuvent être appliquées pour identifier l'ensemble des variables explicatives qui seront la base des analyses d'incertitude.
- Les étapes de la calibration sont :
  - Identifier les variables (à expliquer) de calibration.
  - Sélectionner les mesures d'agrégation et individuelles d'ajustement.
  - Définir l'espace des paramètres
  - Sélectionner une stratégie de recherche
  - Définir des seuils de convergence
  - Préciser des règles d'arrêt.

# A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

## 3) Méthodes de calibration : incertitude structurelle

L'incertitude structurelle est souvent ignorée alors qu'elle peut avoir un impact plus important sur les résultats que celle des paramètres.

- Des méthodes ont été proposées pour paramétrer l'incertitude structurelle dans le modèle.
- Avec des données : Méthodes BMA (Bayesian Model Averaging); loi du paramètre; emboite/non emboite)

**.Donc:11).** Si on identifie des incertitudes sur les hypothèses de structure, lors de la conceptualisation du modèle, il faut analyser les moyens de paramétrer ces incertitudes pour pouvoir les tester.



## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

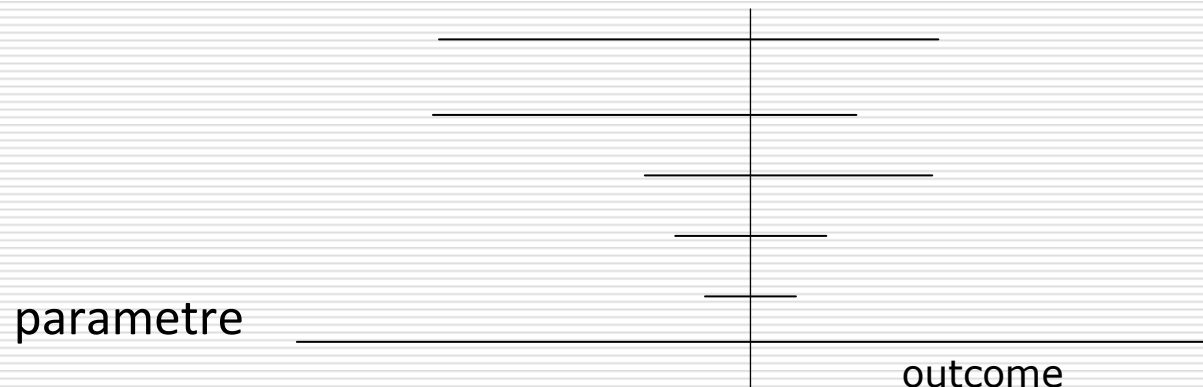
### .4) Présentation des résultats des analyses de sensibilité (DSA et PSA)

#### a) cas déterministe

#### □ Diagramme Tornado :

axe horizontal : variable à expliquer (outcome)

axe vertical : liés aux paramètres, par paramètre, étendue du résultat.



Le zéro correspond à l'estimation de l'outcome à partir des cas de base (valeurs Fixées des paramètres).

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### 4) Présentation des résultats des analyses de sensibilité (DSA et PSA)

#### a) cas déterministe

- **Analyses de scénaris** : cas où l'incertitude sur les paramètres est représentée par des valeurs discrètes issues de la littérature.

On donne les résultats pour chaque valeur, voir les combinaisons de valeurs.

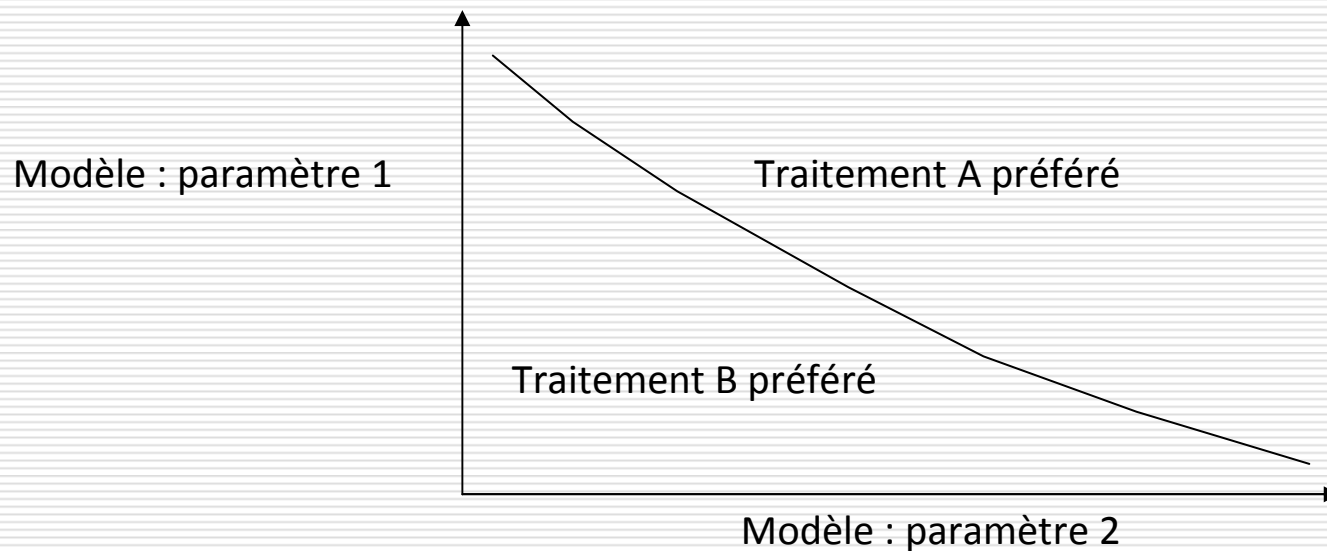
- **L'incertitude structurelle** :
  - Résultats présentés pour chaque partie d'hypothèse structurable

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### 4) Présentation des résultats des analyses de sensibilité (DSA et PSA)

Exemple : analyse à plusieurs paramètres (ICER)



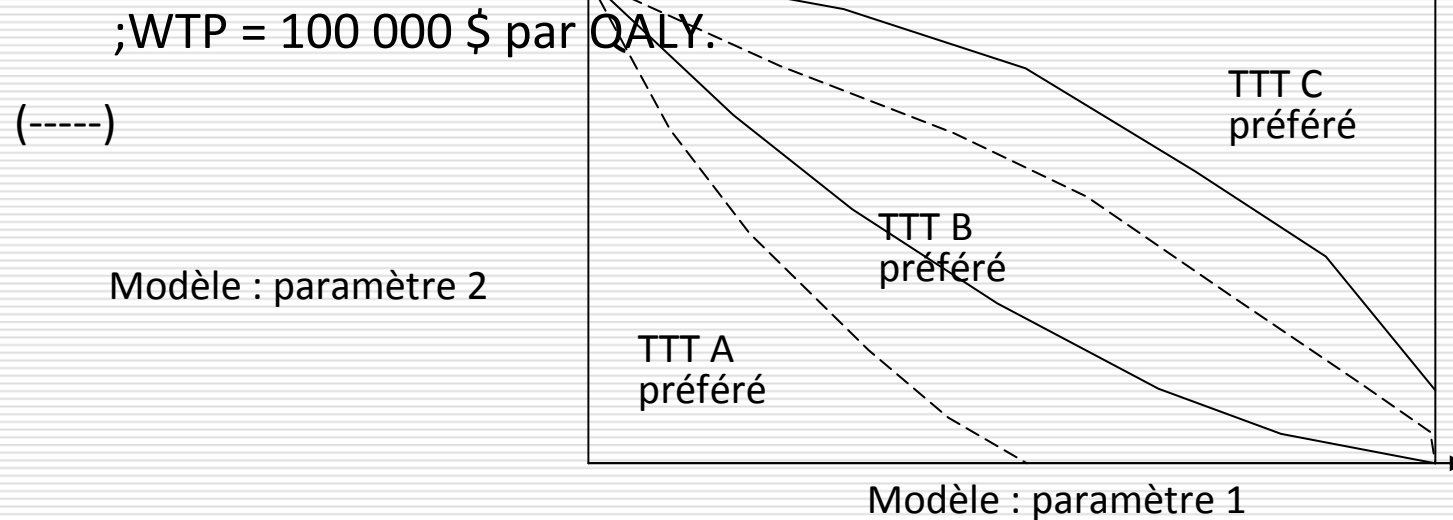
La frontière représente le seuil d'ICER par QALY (valeur de WTP par QALY)

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

### 4) Présentation des résultats des analyses de sensibilité (DSA et PSA) a) cas déterministe

#### □ L'incertitude structurelle

Exemple : modèle à 2 paramètres et 3 traitements à WTP 50 000 \$ par QALY(-)



Tout ceci doit être écrit et précisé dans le texte

NB : on peut combiner le diagramme TORNADO avec les diagrammes de valeur seuil.

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### □ L'incertitude structurelle

#### b). Cas probabiliste.

- Justifier les choix des distributions (données, subjectif, évidence Bayésienne).
- Ecrire les valeurs des paramètres (faire une table).
- Si plusieurs distributions peuvent être choisies, elles doivent être présentées aux professionnels et payeurs afin de justifier le choix. Mais les paramètres qui auraient très peu d'impacts sur l'incertitude globale peuvent être considérés comme subjectifs.
- La meilleure mesure de l'incertitude en matière de coût efficacité est l'EVPT (valeur attendue de l'information parfaite).

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### □ L'incertitude structurelle

#### b). Cas probabiliste

- L'EVPI s'exprime de deux manières :
  - En terme monétaires : bénéfices nets monétaires.
  - En terme de santé : bénéfice net en santé

L'abscisse est le seuil d'ICER ou le WTP par QALY.

- L'EVPI peut être présenté globalement ou partiellement (paramètres importants). Puisque les paramètres sont corrélés, il vaut mieux rapporter l'EVPI par groupe de paramètres.
- Toujours présenter les courbes d'acceptabilité avec celle de l'EVPI. Acceptabilité = (probabilité du coût efficacité,; WTP par QALY) ceci sur le même graphe même s'il y a plus de 2 traitements.

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### □ L'incertitude structurelle

#### b). Cas probabiliste

- Si un modèle de calibration est utilisé pour estimer un paramètre non directement observable à partir des données, alors:

Il faut rapporter l'incertitude due au processus de calibration, qu'elle soit déterministe ou stochastique.

- Si la méthode est déterministe, il faut fournir l'étendue du paramètre de l'impact calibré ainsi que celui du résultat: ICER.
- Si la méthode est probabiliste : la distribution à postériori des paramètres calibrés doit être rapportée (méthode Bayésienne).

## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### □ L'incertitude structurelle

#### b). Cas probabiliste

Remarque : on peut rapporter tous les résultats des analyses de calibration séparément en utilisant des approches méthodologiques.

### ***BONNE PRATIQUE***

- 12). Présenter les analyses d'incertitude déterministe et probabiliste avec les méthodes décrites: TORNADO, courbes avec seuils,.....
- 13). Si on ajoute des hypothèses ou des valeurs de paramètres, dans les analyses d'incertitude, ces valeurs devraient être précisées et justifiées.
- 14). Quand un modèle de calibration est utilisé pour estimer des paramètres, l'incertitude de ces valeurs calibrées doit être apportée et on doit les prendre en compte dans l'analyse de sensibilité utilisée.



## A3) Estimation des paramètres et incertitudes

---

### □ L'incertitude structurelle

#### b). Cas probabiliste

- 15). Quand le sujet de l'analyse probabiliste de sensibilité est d'aider les processus de décision afin d'acquérir de l'information ou de réduire l'incertitude, les résultats doivent être présentés en terme de valeur attendue de l'information.
  
- 16). Pour les études économiques, quand la simulation est probabiliste, les options pour présenter les résultats sont les courbes d'acceptabilité de coût efficacité et les distributions du bénéfice net monétaire ou en sante (si plus de 2 comparateurs, les courbes seront sur le même graphe)

## **B) Différents types de modèles**

### **I) Modélisation Multi Etats**

---

- **Les modèles classiques :**
  - Ne tiennent pas compte de l'interaction
  - Modélisent une seule cohorte
  - Supposent que les transitions ne se produisent qu'à des temps fixes.

Ils doivent être utilisés

- Si les paramètres sont dépendants du temps.
- Si on gère le temps jusqu'à un événement (récidive) ou événements répétés (second IM).
- Mais parfois on peut utiliser le modèle DES.

# B) Différents types de modèles

## I) Modélisation Multi Etats

---

- De nombreuses situations cliniques peuvent être décrites en termes d'appartenance d'individus à des états.
- Ils passent d'un état à un autre par des transitions.
- Ces transitions sont définies par des « forces des transition » qui conduisent à des probabilités de transition utilisables par les médecins ou décideurs.
- La diversité des modèles multi états repose sur le fait que :
  - Il peut y avoir ou non une interaction entre groupes.
  - Les transitions peuvent se produire à des moments fixes ou en continu.
  - On peut simuler une cohorte fermée ou une population.
  - Elle peut simuler les individus simultanément ou un à chaque instant.
- On se limite à deux possibilités en santé :
  - Cohorte ou modèle de Markov
  - Modèles individuels : modèle de Monte Carlo de 1<sup>er</sup> ordre ou micro simulation.

## **B) Différents types de modèles**

### **I) Modélisation Multi Etats**

---

- Les modèles peuvent aussi :
  - Tenir compte du fait que les paramètres dépendent du temps
  - Tenir compte des covariables
  - Accepter des transitions à n'importe quel temps.
  - Tenir compte de la loi de la durée dans chaque état

Ils sont plus difficiles à mettre en œuvre car

. Temps de calcul plus longs

Nécessité de très nombreuses transitions

Estimations des paramètres pouvant être trop larges

## B) Différents types de modèles

### I) Modélisation Multi Etats

---

- **Classification simple de ces modèles**

- **Chaines de MARKOV**

- homogenes (probas de transition indépendantes du temps)

- non homogenes (probas de transition dépendantes du temps)

- **Processus de MARKOV**

- homogenes (force de transition indépendante du temps)

- non homogenes (force de transition dépendante du temps)

**Dans les deux cas les probabilités de transition sont dépendantes du temps)**

- **Processus semi MARKOV** les probas de transition dépendent des forces de transition et des lois choisies de la durée dans chaque état.

## **B) Différents types de modèles**

### **I) Modélisation Multi Etats**

---

#### **A/. Concepts et définition.(formes simples)**

Eléments des modèles multi états.

- Etats
- Transition
- Vecteur des états initiaux
- Probabilités de transition
- Longueur du cycle
- Valeur de l'état.

#### 1/. Structure du modèle

- Un individu doit être seulement dans un état à un cycle
- Les événements qui se produisent dans un cycle peuvent être modélisés avec un arbre à cycle Markovien.
- Les événements sont représentés à chaque nœud.

## **B) Différents types de modèles**

### **I) Modélisation Multi Etats**

---

#### **A/. Concepts et définition.**

##### **1/. Structure du modèle**

- On peut utiliser le nombre moyen de cycles ou l'individu réside dans chaque état associé à la valeur de l'état (année de vie, qualité de vie liée à la santé, coûts) pour estimer l'espérance de vie ; l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie ; les coûts attendus.

#### **a/. Cohorte avec états de transition**

##### **Avantages :**

- Assez simple à développer
- Analyse et contrôle de la qualité avec des logiciels si le nombre d'états n'est pas trop grand.

## **B) Différents types de modèles**

### **I) Modélisation Multi Etats**

---

#### **A/. Concepts et définition.**

##### Désavantages :

- La probabilité de transition ne dépend pas de l'histoire mais seulement du dernier état.
- Ne dépend pas de la durée dans l'état actuel.

Cette hypothèse Markovienne peut être limitante pour des applications cliniques.

*On peut « amoindrir » cette hypothèse en créant les états qui incluent l'histoire antérieure et la maladie mais il ne peut y avoir trop d'états.*

#### **b/. Les modèles multi états à niveau individuel**

- Ne sont pas limités par l'hypothèse Markovienne
- Chaque individu est simulé
- Les « micro simulations » sont évaluées par des méthodes de Monte Carlo du premier ordre, c'est-à-dire un individu a une probabilité de transition et il est affecté à un état selon cette probabilité (nombre aléatoire).



## **B) Différents types de modèles**

### **I) Modélisation Multi Etats**

---

#### **A/. Concepts et définition.**

#### **c/. Comparaison**

- Les cohortes ne distinguent pas les individus si ce n'est par la description des états de passage.
- Dans les modèles individuels, on connaît la trajectoire de chaque patient, ce qui peut réduire le nombre d'états.
- *Mais les calculs sont lourds nécessitant souvent des millions d'individus pour obtenir la stabilité des résultats sur les variables de sortie.*

*Ils sont donc plus difficile à corriger (si erreur).*

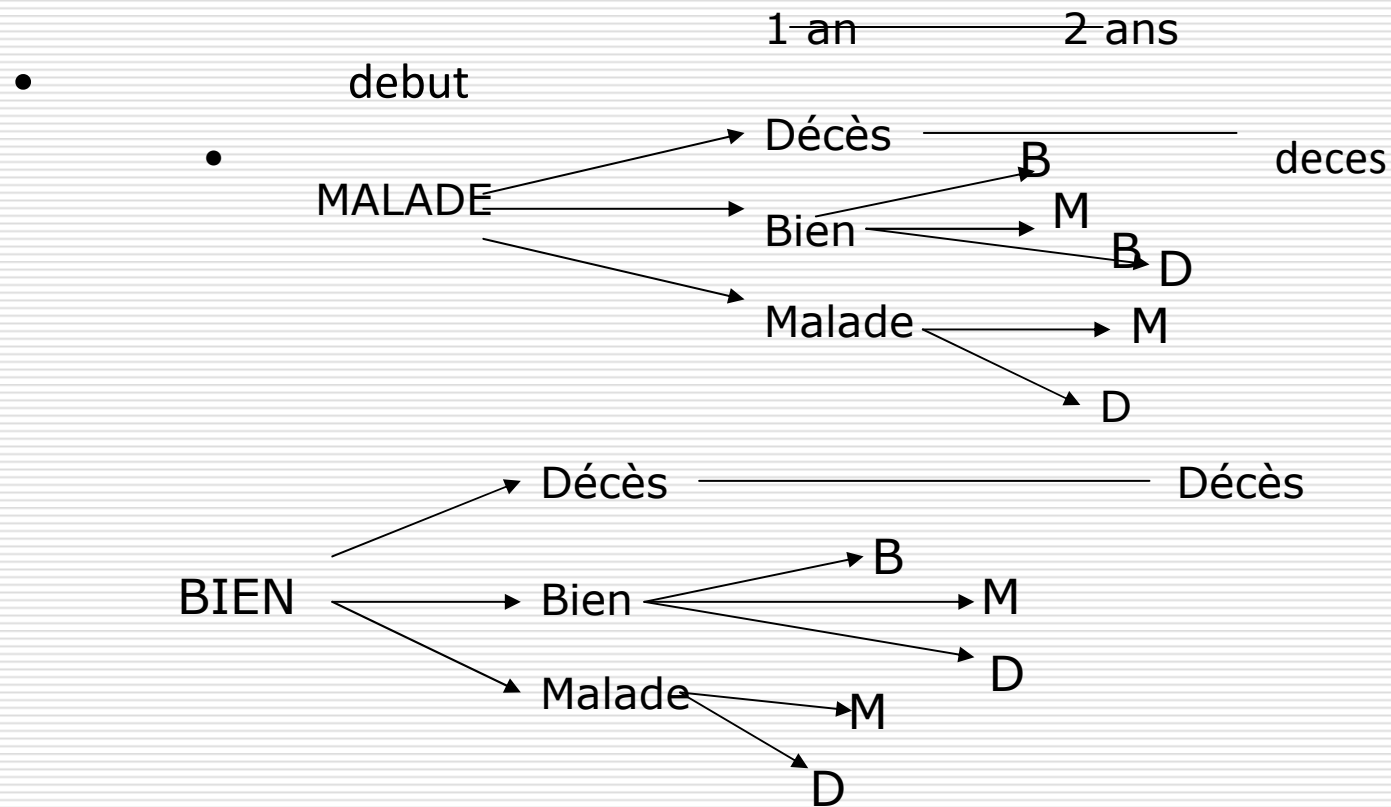
## B) Différents types de modèles

### I) Modélisation Multi Etats

#### A/. Concepts et définition.

#### c/. Comparaison

- **Cohorte** : après chaque cycle la cohorte est redistribuée dans les états.



# C) Différents types de modèles

## I) Modélisation Multi Etats

---

### A/. Concepts et définition.

### c/. Comparaison

#### Individuelle :

	<u>Début</u>	<u>1 an</u>	<u>2 ans</u>
• Individu 1	bien →	Malade →	Décès
• Individu 1	bien →	Bien →	Malade
• Individu 1	bien →	Malade →	Malade

### 2/. Types d'intervention (utilisée avec des deux modèles).

- a/. Intervention primaire

(réduction du risque de développer une maladie). La cohorte de départ sont des individus sans maladie. Les variables sont le nombre et la sévérité des facteurs de risque.

- b/. Dépistage

- En cancérologie, en génétique : en faisant varier l'âge au début, l'intervalle entre deux tests, l'âge à la fin, le type de test utilisé, etc.....

## **B) Différents types de modèles**

### **1) Modélisation Multi Etats**

---

#### **A/. Concepts et définition.**

#### **2/. Type d'intervention (utilisée avec des deux modèles).**

#### **c/. Diagnostic**

- Recherche de la stratégie optimale de diagnostic.
- Comparaison de tests, tests multiples.

#### **d/. Le traitement**

- Arbre des résultats en fonction des traitements.

#### **Conséquences :**

- Si le problème peut être représenté par un nombre gérable d'états de santé qui incluent toutes les caractéristiques du problème de décision, une simulation par cohorte peut être choisie car elle est :
  - Transparente
  - Efficace
  - Facile à corriger

## C) Différents types de modèles

### I) Modélisation Multi Etats

---

#### A/. Concepts et définition.

#### Conséquences :

- Valeurs spécifiques de l'analyse de l'information
- **S'il y a trop d'états le niveau individuel doit être privilégié.**
- La validité ne doit pas être sacrifiée à la simplicité.
- Les stratégies évaluées doivent être clairement définies.
- Les décisions séquentielles sont définies **avant** l'entrée dans un cycle de Markov.
- La répartition en début de cohorte devrait être définie par les caractéristiques démographiques et cliniques qui affectent les probabilités de transition ou la valeur de l'état (qualité de vie et coût).

## B) Différents types de modèles

### I) Modélisation Multi Etats

---

#### A/. Concepts et définition.

#### Conséquences :

#### Définition des états :

- La spécification des états et des transitions devrait généralement refléter la connaissance biologique ou théorique de la maladie ou des conditions qui sont modélisées.

#### Effets des interactions.

- Les états doivent décrire correctement le type d'interaction concernée (préventive, dépistage, diagnostic et traitement) ainsi que ses bénéfices et ses risques. **Exemple** : si évaluation d'un dépistage, le modèle doit préciser la strate reflétant le processus de la maladie, notamment pour les programmes basés sur un intervalle. Dans le dépistage du cancer, il faut séparer les cas détectés au dépistage, ceux détectés par d'autres méthodes et ceux symptomatiques

## B) Différents types de modèles

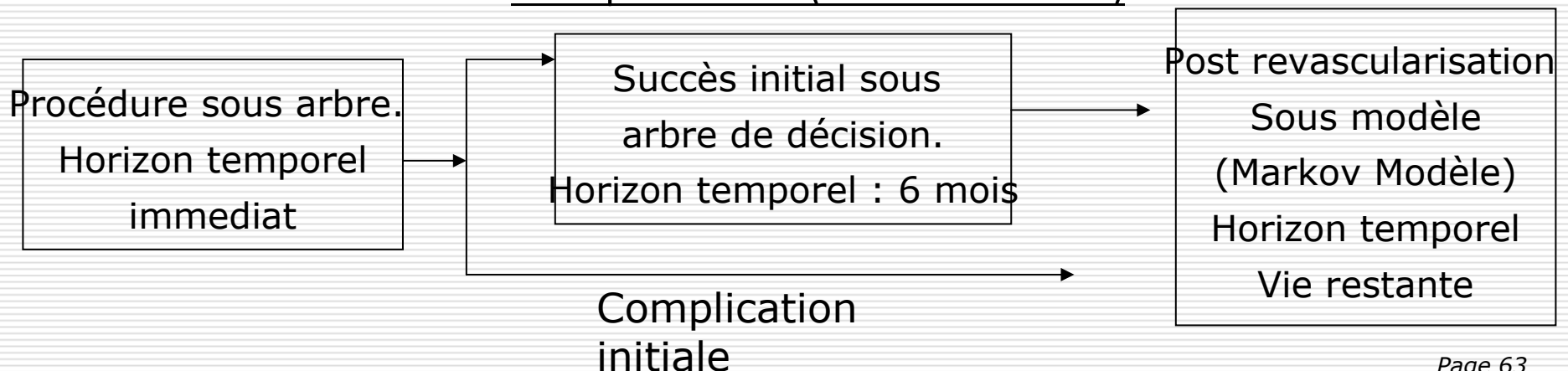
### I) Modélisation Multi Etats

#### A/. Concepts et définition.

##### Conséquences :

- Il faut préciser comment on *contrôle l'avance au diagnostic et le biais de longueur*. Les intervalles entre deux dépistages peuvent varier. Ceci dépend du scénario (exemple : cancer du col).
- Si la prise en compte de l'histoire conduit à un nombre trop élevé de strates dans un modèle de Markov, on peut utiliser un algorithme de niveau individuel, l'histoire du dépistage étant inclus comme des variables de suivi :

#### Exemple modèle (Cohen et al 1994)



## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **□ HETEROGENEITE**

- Si une cohorte débute avec peu de comorbidités, elle peut au cours du temps contracter de nouvelles comorbidités.

Donc ces attributs doivent être inclus dans les états.

- Mais des variables inconnues peuvent apporter de l'hétérogénéité (ex : mutation génétique). Donc il faudrait en pratique les inclure!

On recommande de vérifier que les états soient homogènes pour les caractéristiques connues ou inconnues qui peuvent modifier les transitions



## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **HORIZON TEMPOREL**

- Nombre de cycles ou durée de survie de la cohorte.
- Soit jusqu'à 120 ans  
Soit une cohorte jusqu'à ce que 99,9 % des individus soient décédés.
- Si l'intervention affecte la mortalité l'horizon temporel doit être la vie restante nécessaire, afin de connaître les années de vie ajustées sur la qualité de vie gagnées à partir des décès retardés ?.
- Donc l'horizon temporel du modèle doit être suffisamment grand pour capturer tous les effets sur la santé ainsi que les coûts liés au problème de décision.

## B) Différents types de modèles

### I) Modélisation Multi Etats

---

#### LONGUEUR DU CYCLE

- Le choix de la longueur dépend :
  - Des problèmes cliniques
  - Des années de vie restantes
  - De l'efficacité du calcul(temps)
  - De l'intervention et des problèmes cliniques (si estimation tous les x mois, le cycle doit être de x mois).
- *Des cycles courts permettent une meilleure approximation de l'espérance de vie. Ils sont conseillés dans le cas où l'espérance de vie est courte (maladie aiguë ou personnes âgées).*

Donc

La longueur des cycles doit être assez courte pour représenter la fréquence des événements cliniques et des interventions.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***1) Modélisation Multi Etats***

---

#### **SYMETRIE DU MODELE**

- Par exemple le statut de la maladie quand on compare deux stratégies doit être bien précisé même si dans une stratégie il n'est pas habituellement précisé.

Donc quand les modèles comparent des stratégies similaires les composants du modèle doivent être inclus dans sa structure.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **SOURCES DE DONNEES**

- Les probabilités de transitions et les effets de l'intervention doivent être déduits des sources de données les plus représentatives pour le problème de décision posé !

#### **LES PARAMETRES UTILISES**

Il y a les forces de transition ou de changement d'état et les probabilités d'être dans un état à un instant sachant qu'on était dans un autre avant.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **LES PARAMETRES UTILISES**

Il y a les forces de transition ou de changement d'état et les probabilités d'être dans un état à un instant sachant qu'on était dans un autre avant.

Ces deux paramètres sont différents et c'est le second qui est le plus utile

Donc il faut décrire les méthodes utilisées pour déduire les probabilités des forces de changement d'état.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **EFFET des INTERVENTIONS**

- Si c'est un essai randomisé, l'efficacité peut devoir être ajustée sur la compliance en fonction du pays.
- Dans les études observationnelles les ajustements doivent être faits avec les méthodes de régression multiples ou avec les scores de propension.
- Ceci est le cas particulièrement pour les variables de confusion dépendantes du temps.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **VALEUR DE CHAQUE ETAT**

- Les résultats dépendent des valeurs (les années de vie ajustée sur la qualité de vie dépendant des Utilités effectuées à chaque état).

Donc

- Les valeurs affectées aux états doivent être justifiées.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **ANALYSE**

- Si on ne sait pas quand la transition se produit dans les cycles (début ou fin) on supposera qu'en moyenne elle se produit au milieu du cycle.
  
- Donc la moitié du résultat sera affecté à chaque état (sinon on surestime ou sous estime les valeurs attendus).

La correction en milieu du cycle doit être appliquée aux coûts et à l'efficacité dans le premier cycle et dans le cycle terminal si on n'utilise pas l'horizon vital.



## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **ANALYSE DES DISTRIBUTIONS**

- Parfois il faut compléter l'information sur les valeurs attendues par la distribution des variables d'intérêt.

Expl : Il peut être important pour le décideur de savoir si le traitement avec un gain d'espérance de vie de une année concerne un gain de 3 ans pour 50 % et une réduction de un an pour les 50 % restants.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***1) Modélisation Multi Etats***

---

#### **MICROSIMULATIONS**

- Dans des simulations individuelles, pour obtenir des résultats stables, il faut modéliser de nombreux individus.
- Il faut calculer les variances des résultats avec de nombreuses simulations sur les mêmes sujets.
- Cette variance doit être très petite par rapport à la plus petite différence attendues entre les stratégies.
- Les techniques de réduction de variance peuvent diminuer le nombre nécessaire.

Donc : il faut suffisamment de sujets pour générer des estimations stables des valeurs attendues.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **COMMUNICATION DES RESULTATS ET DU MODELE**

- Le rapport doit utiliser un langage non technique et des tables et figures claires pour que ces modèles soient compréhensibles quant aux paramètres, hypothèses et éléments de structures.
- Les résultats finaux présentés doivent être complétés par les résultats intermédiaires qui facilitent la compréhension de la transparence des résultats obtenus.

## ***B) Différents types de modèles***

### ***I) Modélisation Multi Etats***

---

#### **VALIDATION ET CONSISTANCE**

- Pour identifier les erreurs de programmation, il faut rechercher si les règles de construction du modèle (branches symétriques ou construction des états) sont respectées.
- Recherche par les simulations sur les individus si l'hypothèse Markovienne est réaliste.

Les méthodes ont été discutés précédemment.

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets(DES)**

- **Aide aux décideurs** pour justifier leurs efforts pour atteindre leurs objectifs.
- **Ils consistent à modéliser et analyser les méthodes qui permettent aux administrations hospitalières et aux directeurs de cliniques d'évaluer l'efficacité du système de soins et de proposer des nouvelles méthodes pour délivrer les soins.**

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets**

Elles permettent :

- *De faire des projections sur les conséquences des actions sur le flux des patients.*
- *Examiner le niveau de diffusion des ressources nécessaires.*
- *Analyser les relations complexes entre différents systèmes de variables (taux de patients à l'entrée ; taux de sorties).*
- **But** : permettre aux administrateurs de définir et d'évaluer des alternatives de gestion dans le but :
  - De reconfigure les systèmes de soins existants.
  - D'améliorer leur performance
  - D'améliorer les coûts.

## ***B) Différents types de modèles***

### **II) Simulation d'événements discrets**

---

Exemple 1\* :

- Flux de patientes pour la mammographie.
- Les variables qui dépendent de la structure sont :
  - L'équipement en mammographie
  - Les lieux de développement
  - Les techniques en radiologie
  - Les médecins spécialistes et surveillants Ceci dépend de la taille de la clinique, de la demande et du type de demande.
- Donc :
  - Définir une stratégie pour :
    - Optimiser ces quantités
    - Sans perte d'efficacité, pour un flux de patients attendu.
- Les variables utilisées sont discrètes d'où l'utilisation de ce type de modèles.

\* F. Coelli and all : Computer simulation et discret event models in the analysis of a mammographie y clinic patient flow

## ***B) Différents types de modèles***

### **II) Simulation d'événements discrets**

□ Exemple 1 :

Paramètres utilisés :

- Nombre d'équipements en mammographie (1 ou 2)
  - Nombre de techniciens de radiologie (1 ou 2 ou 3) et nombre de médecins (=1)
- On a donc 6 scénarios : On simule le temps d'attente des patients pour chaque scénarios en fonction :
- Du nombre de patients par jour,
  - Du temps moyen d'arrivée du patient (loi exponentielle).
- On présente alors l'impact du taux d'examens répétés sur le temps d'attente du patient.
- Les variables définissant les temps utiles au modèle, le temps de « pause » les heures d'ouverture, les temps d'attente donc sont fixés ou définis par des lois simples.



## B) Différents types de modèles

---

### II) Simulation d'événements discrets

Résultats obtenus pour un nombre de 15 patients par jour.

- Pour une clinique avec un seul équipement, le temps d'attente est minimal si la moyenne des temps d'arrivée est de 29 minutes (avec quelques différences sur le temps en fonction du personnel).
- Pour une clinique avec deux équipements : le taux qui minimise le temps d'attente est de 25 mn s'il y a 2 techniciens et de 21 mn s'il y en a trois.
- **Autres exemples :**
  - (1). Localisation optimale d'un hélicoptère dans un système rural de prise en charge des traumatisés(MAINE).
- Evénements traumatiques : processus de Poisson
- Localisation des événements : distribution empirique (4 lieux)
- Variable d'intérêt nombre de missions d'hélicoptère par an.
- On souhaite que la probabilité de sélectionner la meilleure configuration soit  $\geq 95\%$

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets**

**Evaluation d'un système de priorisation dans les listes d'attente de patients pour la clinique de la cataracte.**

#### **Points essentiels des DES**

- Il représente des comportements complexes concernant les interactions entre individus, population et environnements.
- le :en santé : les événements d'un individu interagissant avec d'autres individus, avec le système de santé et avec l'environnement général le tout étant modélisé simultanément.

**Le terme discret signifie que :**

- Les événements sont mutuellement exclusifs
- Le modèle passe d'un temps d'un événement au temps du suivant.
- L'environnement peut être un lieu (hôpital) ou une maladie dans une population donnée.

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **. II) Simulation d'événements discrets**

#### **□ En santé ceci concerne :**

- Les modèles biologiques
- Processus de restructuration et d'optimisation
- Affectation géographique des ressources
- Protocole d'essais
- Évaluation d'une politique.

#### **□ Le coeur des DES est :**

- i). **Les entités** sont des « objets » : en santé : patients ; les fournisseurs de soins, les organes ,qui peuvent entrer en interaction avec d'autres entités ou le système.
- ii). **Les attributs** : caractéristiques spécifiques de chaque entité qui nécessite une information précise (âge, sexe, ethnie, événements antérieurs, qualité de vie, coûts accumulés). On veut savoir comment une entité répond à un ensemble de circonstances.

## B) Différents types de modèles

---

### II) Simulation d'événements discrets

#### □ Le coeur des DES est :

- iii). **Evénements** : ce qui peut se produire sur une entité ou sur l'environnement (médical, décision clinique).
- iv). **Ressource** : elle est occupée quand l'entité la nécessite alors qu'elle peut attendre .
- v). **Dans le cas précédent, l'entité forme une queue** (exemple : liste d'attente).
- vi). **Le temps** : il est discret et on ne gère pas des analyses intermédiaires.

#### □ 2 concepts sont importants :

- **Celui d'interaction** : deux entités sont en compétition pour une ressource.
- **Celui de comportement émergent** : comportement caractéristiques des systèmes dans leur globalité : encombrement pour les listes en urgence si la chirurgie a lieu une fois par semaine !).

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets**

En santé il y a 2 catégories d'application des DES

- ❑ **DES en l'absence des ressources contraintes.** Dans les systèmes de santé, souvent on considère que toutes les ressources nécessaires sont utilisables si nécessaire sans limitation (exemple d'une greffe d'organe,.....)
- ❑ **DES avec ressources contraintes :** incluant les capacités de limitation. Les interactions entre individus sont représentées (compétition entre individus pour accéder aux ressources : expl:don d'organes ; prix de la clinique, en prenant en compte les listes d'attente ; la gestion des ces priorités dans ces listes,....)

**NB :** les modèles dynamiques de transmission des maladies sont des modèles spécifiques qui étendent les DES.

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets** Quelles bonnes pratiques

**(1). DES peut être utilisé en l'absence de contraintes** sur les ressources quand :

- Il y a interaction entre individus, population et leur environnement.
- Les temps des événements sont bien décrits stochastiquement, et la dépendance au temps est importante.
- Le parcours du patient dans le modèle est influencé par des caractéristiques multiples de l'entité.
- L'expérience de l'entité individuelle est utile.

**(2). Quand les ressources sont limitées ou contraintes :**

l'effet d'autres stratégies sur les résultats en terme de santé doit être étudié (ne pas se limiter seulement à l'utilisateur des ressources). Si on ne prend pas en compte les résultats en santé il faut le justifier.

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets** Quelles bonnes pratiques

- (3). La nécessité de modélisation des ressources contraintes doit être considérée avec attention.
- (4). Si les décisions d'aval peuvent avoir des effets significatifs sur les coûts des résultats, le modèle doit être structuré pour faciliter les analyses de diverses décisions d'aval.

#### **Estimations des paramètres.**

- **S'il y a des données absentes pour estimer un paramètre ;**
  - Soit on change de modèle en éliminant ce paramètre (à justifier).
  - Soit on estime le paramètre par calibration (avec des analyses de sensibilité pour ces paramètres).

## **B) Différents types de modèles**

### **II) Simulation d'événements discrets**

---

- .(5) Si les valeurs des paramètres sont fournies par des experts, l'incertitude sur ces valeurs doit être présentée.**
- (6). Si la confiance en une valeur est faible, les analyses du résultat doivent être interprétées ainsi que la justification d'autres analyses ou recueils de données.**
- (7). Si on a changé la structure du modèle, due à des contraintes sur les données ; les conséquences doivent être bien évaluées et directes et il faut en informer les décideurs et l'incertitude supplémentaire doit être introduire (discuter les conséquences éventuelles et dans quelle direction.....)**
- (8). Si on modelise en pratique clinique il ne doit pas être considéré que les recommandations soient appliquées (en effet il faut un certain temps pour qu'elles le soient).**
- (9). Les algorithmes de décisions cliniques et administratives doivent être basées sur les décisions observées.**



## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets**

#### **Affectation du temps de l'événement suivant**

- **Les modèles à risques compétitifs pour deux événements ne doivent pas être utilisés sauf si la compétitivité n'est pas présente dans le modèle DES.**
- (10). **Quand il y a plusieurs événements en compétition, préférer les méthodes estimant le temps des événements joints à celles estimant des temps séparés.**
- . (11) **Si possible, la progression de paramètres continus de la maladie et la vraisemblance d'événements étudiés doivent être définis conjointement pour assurer le caractère des événements discrets des DES**

## ***B) Différents types de modèles.***

### **II) Simulation d'événements discrets**

#### **Implémentation**

- Transfert de la structure dans un programme informatique. L
- (12). Utiliser des sous modèles pour simplifier la gestion des erreurs informatiques et faire les mises à jour.
- 13). **Pour les analyses de sensibilité structurelle, les structures alternatives doivent être implémentées dans un seul DES**
- .
- (14). **L'analyse doit s'assurer que les risques prévus, restent actifs sur tout l'horizon temporel pertinent.** (une admission pour un autre événement, ne doit pas supprimer le risque d'un événement).

## ***B) Différents types de modèles.***

---

### **II) Simulation d'événements discrets**

- (15). L'implémentation ne doit tenir compte que des variables de résultats nécessaires aux analyses de validation et analyses finales. (ie, on n'a pas à recueillir des données individuelles si la variable d'intérêt est la moyenne,.....).
- (16). Pour choisir entre la programmation générale et le DES spécifiquement dédié, il faut tenir compte de la relative importance de la flexibilité et de la rapidité d'exécution (pour le premier) versus l'efficacité de la modélisation, la structure automatisée et la transparence (pour le second).

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets**

#### **Analyses**

- (17). **Les Analyses doivent tester la stabilité des résultats générés par des modèles similaires en utilisant des variations aléatoires des variables du modèle.** La distribution des résultats doit être stable (ie  $\leq 5\%$  ou  $1\%$  de différence entre les valeurs obtenues pour ces modèles).
- (18). **Pour diminuer les ressources informatiques nécessaires, il faut utiliser les méthodes suivantes** (en sachant que la calibration et la validation nécessitent de nombreux passages).
- 1. Techniques de réduction de variance**
  - 2. identifier les valeurs des variables explicatives ainsi d'un sous ensemble restreint de stratégies par des méthodes planifiées** ou des recherches de stratégie par algorithme.

## ***B) Différents types de modèles***

### **II) Simulation d'événements discrets**

#### **Analyses**

- 3. Optimiser la balance entre précision et nombre de passages.**
  - 4. Utiliser les méta modèles pour analyser le comportement de modèles complexes.**
- (19). **Si le nombre de stratégies à comparer est grand ou s'il y a de nombreuses hypothèses de structure à tester, un plan factoriel et une recherche d'optimums doivent être utilisés.**
- (20). **Si dans une analyse de sensibilité probabiliste, le temps de calcul est limité, il faut optimiser empiriquement la combinaison entre le nombre de passages (par paramètre) et le nombre d'alternatives par paramètre pour optimiser la précision des résultats d'intérêt**
- (21). **La méta modélisation consiste à appliquer le DES à différentes variables explicatives et d'utiliser des méthodes de régression pour obtenir une équation estimant les résultats comme une fonction des variables explicatives.**

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **II) Simulation d'événements discrets**

#### **Implémentation**

- (22). Si le système à modéliser n'est pas vide au début l'horizon temporel de l'évaluation, une période préparatoire doit être utilisée pour construire le système au-delà du point de départ.
- (23). Pour que l'on puisse avec les utilisateurs corriger le programme en identifiant des mouvements illogiques et qu'ils s'approprient ces outils, il faut avoir une représentation ludique de l'expérience des événements par les individus.
- (24). Les représentations de la structure et de la logique des DES doivent être **générales et détaillées** dans le but de couvrir les **nécessités des différents utilisateurs**.

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **III) Modèles dynamiques**

- ❑ ***Concerne les maladies transmissibles***
- ❑ *Effet d'une réduction des cas infectés sur le reste de la communauté : l'effet communautaire permet d'éliminer l'infection jusqu'à réintroduction du germe mais il reste une protection.*
- ❑ *Donc on a par exemple pour les vaccinations un effet individuel et un effet collectif.*
- ❑ *Mais dans la littérature, seulement 11% des 208 études (coût efficacité des programmes de vaccinations) analysées incluent les effets indirects.*

## B) Différents types de modèles

---

### III) Modèles dynamiques

- Si le choix du bon modèle (dynamique) n'est pas fait, la comparaison des analyses économiques est très difficile car les résultats dépendent de la structure du modèle.

#### Caractéristiques de ces modèles

- La variable principale est le nombre de « reproduction » qui est le nombre moyen d'infections secondaires générées par un cas infecté. (en sachant que seulement une partie de la population est susceptible).
- L'immunité naturelle est une autre caractéristique des infections, elle peut protéger le sujet après une infection



## ***B) Différents types de modèles***

---

### **III) Modèles dynamiques**

#### **BONNES PRATIQUES**

- 1). Un modèle dynamique est nécessaire quand on veut évaluer une intervention contre une maladie infectieuse.
- 2). Il faut utiliser le type de modèle approprié  
Il peut être : déterministe ou stochastique, basé sur la population ou sur l'individu. Ces choix doivent être justifiés.  
Un modèle déterministe est plus stable  
Ils sont facile à calibrer.
- 3). Conduire les analyses de sensibilité sur l'horizon temporel et le taux d'actualisation

## ***B) Différents types de modèles***

---

### **III) Modèles dynamiques    BONNES PRATIQUES**

4). L'incertitude de structure est celle due à l'impact du choix du modèle et de sa structure sur les projections et leurs coûts.

5). L'incertitude des paramètres :

**Si on conduit des études d'analyses de sensibilité, la prise en compte de seuils épidémiologiques est importante d'autant plus que le modèle peut prendre en compte des comportements différents.**

6). Assurer la transparence et la crédibilité :.

## C) *Transparence et Validation*

---

Les décideurs **doivent avoir confiance** au résultats du modèle qu'ils vont utiliser afin de bien estimer les conséquences des décisions qu'ils vont prendre.

Donc il faut qu'ils connaissent :

- ❑ Avec quelle précision le modèle prédit les résultats pour le prendre en compte quand ils utilisent les résultats du modèle.

Les modélisateurs peuvent répondre à cette question de deux manières :

- ❑ **Par la transparence** : concerne la description de la structure du modèle, des équations, des paramètres, des hypothèses utilisées.
- ❑ **Par la validation** : comparaison des résultats du modèle à ceux observés en réalité.

## C) *Transparence et Validation*

---

### A) TRANSPARENCE

1). **Tout modèle doit avoir une documentation non technique accessible librement par tout lecteur intéressé.**

Cette documentation doit permettre de savoir ce que fait le modèle mais il ne contient pas suffisamment d'informations pour le reproduire

2). **Documentation technique** : elle doit être présente et écrite avec suffisamment de détails pour permettre à un lecteur **expert** d'évaluer le modèle et de le reproduire. (mise à disposition en respectant la propriété intellectuelle, selon le souhait de modélisateurs).

**Le point essentiel est que le modèle prédise ce qui se produit en réalité, la transparence est très liée à la validation.**

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

Ce sont des méthodes permettant de juger que le modèle fait des prédictions pertinentes.

la validation permet de savoir l'exactitude de ce qu'il fait.

Mais la validité d'un modèle dépend de l'application, ce n'est pas une propriété du seul modèle.

- Un modèle peut avoir différents niveaux de validité pour différentes applications.
- Le degré de précision attendu dépend de la question (une question plus large à moins de précision qu'une question précise).
- Les modèles multi applications : ils doivent s'adapter aux changements au cours du temps : nouvelle technologie,.....

**Donc l'évaluation ne peut se faire que dans le contexte d'applications spécifiques;**

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

Les étapes de la validation de modèles sont :

- **« Face » validité.**

Est-ce que modèle, ses hypothèses, ses applications correspondent à la science habituelle et aux évidences à dire des personnes ayant l'expertise dans le domaine.

- **Validité interne** (vérification). Le modèle se comporte comme prévu et a été implémenté correctement.
- **Validité croisée** : comparer le modèle avec d'autres et déterminer les extensions pour lesquelles et donne des résultats similaires.
- **Validité externe** : le modèle est utilisé pour simuler un scénario réel (situation clinique) et les résultats prédits sont comparés aux réels.
- **Validité prédictive** : utilisation d'un modèle pour prédire des événements et après un certain temps comparer les événements prédits aux événements constatés.

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### i). **Face validité.**

- Elle est subjective à dire d'experts
- Les personnes ayant l'expertise clinique doivent évaluer comment les composantes du modèle reflètent leur connaissances sur la pertinence médicale, l'évidence utilisable et la gestion clinique ou administrative définissant l'objectif.
- 4 points essentiels :
  - La structure du modèle
  - Les sources de données
  - La formulation du problème
  - Les résultats.

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### i). Face validité.

- Forces :

- Modèle construit avec les « connaissances » optimales
- Ce principe accroît l'acceptation des résultats
- Elle peut soulever des questions et inciter à réfléchir comment améliorer le modèle.
- Si les résultats sont justifiés mais surprenants on peut mettre en avant des nouvelles hypothèses à valider.

- Limites :

- Tout modèle simplifie la réalité : expl : modèle multi états mais cela peut suffire à répondre à une question.
- La connaissance médicale est incomplète, peut être fausse ou changeante (des essais peuvent contredire des vérités !).
- Tous les modélisateurs prétendent que leur modèle a une « face » validité ; cependant le modèle peut être rejeté (ou accepté) si les résultats lui conviennent ou pas.



# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### ii). Vérification (validité interne, consistance interne)

- Il y a deux étapes principales
  - **Vérifier les équations et la précision de leur implémentation** (équation et paramètres doivent être évalués contre leur source) – vérification du code, vérification du modèle.
  - **Double programmation** : deux programmeurs indépendants programment des sections du modèle et les résultats sont comparés, analyse de sensibilité (valeurs extrêmes,.....)

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### ii). Vérification (validité interne, consistance interne)

- **Forces :**
  - Contrôle les erreurs de programmation,
  - Les paramètres des équations peuvent être estimés en utilisant de bonnes sources de données,
  - Les équations peuvent être bien codées.
- **Limites :**
  - Les résultats du modèle peuvent être inadéquats si la structure est mal choisie (expl : modèle additif au lieu de multiplicatif),
  - Elle n'évalue pas la précision de la structure du modèle et des prédictions.

### **DONC :**

- **Les modèles doivent être vérifiés de manière rigoureuse.**
- **Les méthodes doivent être décrites dans la documentation non technique.**
- **Les résultats pertinents de vérification doivent être consultables à la demande.**

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### iii). **Validation croisée. (constance externe,....)**

- Consiste à examiner différents modèles qui concernent le même problème et de comparer leurs résultats. S'il y a des différences, les causes sont recherchées.
- **Force..**
  - La confiance au résultat est augmentée si des résultats similaires sont obtenus avec des modèles utilisant des méthodes différentes.
- **Limites**
  - Le sens complet de ce type de validation dépend du degré de dépendance entre le modèle et les sources de données.
  - Un haut degré de dépendance entre les modèles (les paramètres sont issus d'autres modèles déjà publiés) réduit la valeur de la validation croisée.
  - Des structures alternatives et des hypothèses différentes augmente la crédibilité de la validation croisée.

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### iv). Validation externe

- Elle compare le résultat d'un modèle avec le résultat actuel :
  - Elle peut être appliquée pour le modèle général ou pour chaque application.
  - Elle peut s'appliquer aux composantes du modèle (population de base, incidence de la maladie, progression de la maladie, comportements,...)

### **DONC :**

- Pour conduire correctement une validation externe :
  - **Il faut identifier systématiquement les bases de données : justification de la sélection ; prévoir si elle est dépendante, partiellement dépendante ou indépendante ; décrire quelle partie du modèle est évalué pour chaque source.**
  - **Faire des simulations sur chaque source,**
  - **Comparer les résultats en incluant la description de :**
    - La source de données,
    - Simulations,
    - Différences entre sources et simulations et leurs implications,

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### iv). Validation externe

- La Différence entre simulations et résultats observés
  - Analyses de sensibilité
  - La description de la validation externe doit être mise à disposition des professionnels résultats compris : s'il n'y a pas de sources utilisables, identifier les parties qui n'ont pas été validées et précisées, comment l'incertitude de cette partie a été prise en compte.
- \* Pour les modèles multi application, il faut préciser quand les validations devront être répétées et/ou étendues.

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### v). Validation prédictive

- On recueille à partir des modèles les résultats prédits, et on attend la survenue des événements afin de les comparer avec les prédictions. Cas des essais cliniques en attente de résultats ou des études de cohorte en cours.

#### Force :

- **C'est l'attente la plus parfaite** : prédire ce qui va se produire.
- La validation est totalement indépendante (modèle non pollué par les résultats observés).

#### Limites

- Les résultats sont nécessairement dans le futur,
- **Il suppose qu'un essai ou qu'une cohorte a été planifiée et est en cours.**
- Les limitations sont aussi celles de validations externes (changement dans le protocole, facteurs nouveaux (nouvelles technologies)).

# C) *Transparence et Validation*

---

## B/. VALIDATION

### v). Validation prédictive

- **Donc la meilleure utilisation est le cas de simulation d'un essai ou d'une autre source de données qui a été initié dans le passé, mais dont les résultats sont annoncés dans un avenir court.** Ceci est plus fréquent pour les modèles à de multiples utilisations.
- **Il est recommandé que les utilisateurs de modèle examinent les résultats de la validation avec 4 critères :**
  - Rigueur du processus,
  - Quantité et qualité des sources utilisées,
  - Possibilité pour le modèle de simuler des sources avec le détail approprié,
  - Comment les résultats prédits coïncident avec les résultats observés, initialement et après avoir fait des hypothèses justifiées sur certains éléments.

## ***C)Transparence et Validation***

---

### ***CONCLUSION***

- **Nous avons défini les recommandations sur la meilleure pratique de validation et de transparence des modèles mais :**
  - Si toutes les bonnes pratiques ne sont pas respectées, le modèle peut quand même être bon et utilisé.
  - Les modélisateurs doivent faire le nécessaire pour respecter ces bonnes pratiques.
  - **Les modèles ne sont que des modèles et sont écrits pour aider au processus de décision quand les questions sont trop complexes pour ce cerveau humain.**
  - **Les résultats de modèles ne peuvent être obtenus autrement.**



# Conclusion Generale

---

*Les modeles apportent une information qu'on ne peut obtenir autrement*

*ILs ne seront crédibles , acceptés et utilisés que*

*s'ils sont construits et validés avec l'ensemble des décideurs et des personnes concernées par leur utilisation*

*si la qualité technique est irréprochable avec une transparence accessible à tous*

*si les hypothèses sont clairement affichées et discutées*

*si ils sont facilement et rapidement modifiables en fonction des evolutions*

## **Conclusion Generale**

**Les modèles dynamiques sont de fait utilisés par les industriels et les chercheurs**

**Les modeles DES sont très insuffisamment utilisés en France alors qu'ils seraient très utiles pour réformer le système et planifier les ressources(mais ils faudrait remplacer la logique de structures par celle de la sante publique!!!)**

**Les modeles multi etats sont insuffisamment utilisés en recherche et en évaluation médico économique (quelle qu'elle soit!)**

**De plus leur utilisation permet de définir la gestion du temps et des evenements plus proches de la vraie vie et sans biais!**

# ***Bibliographie***

---

- ISPOR TASK FORCE REPORTS (VALUE IN HEALTH 2012)
  - modeling good research practices TASK FORCE 1
  - conceptualizing a model TASK FORCE 2
  - a state transition modeling TASK FORCE 3
  - modeling using discrete event simulation TASK FORCE 4
  - dynamic transmission modeling TASK FORCE 5
  - model parameter estimation and uncertainty TASK FORCE 6
  - model transparency and validation TASK FORCE 7

Etcccc