



HAL
open science

Apports de l'analyse de séquences et de la modélisation par agent pour l'évaluation économique des stratégies de prise en charge de pathologies chroniques : applications à la prise en charge des cancers thyroïdiens et du VIH

Romain Demeulemeester

► To cite this version:

Romain Demeulemeester. Apports de l'analyse de séquences et de la modélisation par agent pour l'évaluation économique des stratégies de prise en charge de pathologies chroniques : applications à la prise en charge des cancers thyroïdiens et du VIH. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. NNT : 2022TOU30308 . tel-04142716

HAL Id: tel-04142716

<https://theses.hal.science/tel-04142716v1>

Submitted on 27 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par
Romain DEMEULEMEESTER

Le 16 décembre 2022

Apports de l'analyse de séquences et de la modélisation par agent pour l'évaluation économique des stratégies de prise en charge de pathologies chroniques: applications à la prise en charge des cancers thyroïdiens et du VIH.

Ecole doctorale : **EDMITT - Ecole Doctorale Mathématiques, Informatique et Télécommunications de Toulouse**

Spécialité : **Epidémiologie**

Unité de recherche :

CERPOP - Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations de Toulouse

Thèse dirigée par

Nicolas SAVY et Pascale GROSCLAUDE

Jury

Mme Erica Moodie, Rapporteur

Mme Isabelle Borget, Rapporteur

M. Yohann Foucher, Examineur

M. Jean-Pierre Daures, Examineur

M. Nicolas SAVY, Directeur de thèse

Mme Pascale Grosclaude, Co-directrice de thèse

Mme Nadège Costa, Co-encadrante de thèse

M. Philippe Saint-Pierre, Co-encadrant de thèse

Remerciements

Si j'ai retenu une chose au cours de mes années de thèse, c'est que l'aboutissement de la recherche ne peut être le fait d'une seule personne. L'ensemble de ce travail est le fruit de la collaboration et du soutien de nombreuses personnes que je souhaite remercier ici.

Ainsi, je tiens à adresser mes premiers remerciements, les plus sincères, à l'ensemble de mon encadrement de thèse. A mes directeurs Nicolas Savy et Pascale Grosclaude, mais également à mes co-encadrants Nadège Costa et Philippe Saint-Pierre. Vous êtes le point de départ de toute cette aventure, qui a commencé bien avant le début de cette thèse, au cours de mon premier stage de Master. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordé depuis, mais surtout pour votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours. Vous m'avez, sans conteste, permis de progresser sur le plan de vos disciplines respectives, et de m'épanouir au sein des différentes structures auxquelles vous appartenez. Votre aide m'a été plus que précieuse et vos encouragements m'ont permis de continuer à avancer, même dans les moments difficiles. Je tiens donc à partager avec vous les mérites de cette production, qui est autant la votre que la mienne, et à vous témoigner ma gratitude.

Dans un second temps, je tiens à remercier tout particulièrement les Pr. Isabelle Borget et Erica Moodie d'avoir accepté de prendre le temps, que je sais important, d'évaluer mes travaux et d'en établir leur rapport. Vos remarques et questions sont autant d'éléments qui manifestent l'intérêt que vous portez à ces travaux, et pour lesquels je vous suis reconnaissant.

J'adresse également mes plus sincères remerciements aux Pr. Jean-Pierre Daurès et Yohann Foucher de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse en qualité d'examineurs.

Je souhaite ensuite remercier le Pr. Laurent Molinier de m'avoir accueilli au sein de cette fabuleuse famille qu'est l'équipe du Département d'Information Médicale du CHU de Toulouse

et aux membres de laquelle je dois tant. A commencer par Nadège, à qui je réitère mes plus profonds remerciements, non seulement pour son accompagnement, mais également pour son engagement sans faille qui permet à l'Unité d'Evaluation Médico-Economique de prospérer. Aux membres de cette unité, justement, je souhaite adresser un grand merci. Laurent, Hélène, Nadège, Michael, Eugénie, Célya, Fanny, Alix, merci pour votre appui, vos conseils et nos échanges réguliers. Merci également à vous Didier, Dominique, qui êtes toujours prêts à nous apporter votre aide et votre savoir-faire, notamment en matière de données hospitalières. Un grand merci à vous Vincent, Thierry, nos informaticiens, toujours là pour résoudre nos petits soucis. A vous tous, mais également à ceux que je n'ai pas encore cité ; Marie-Christine, Emmanuelle, Sandra, Laurent B, Pascale, Anne, Laure ; je tiens à témoigner ma plus profonde reconnaissance. Merci de faire du DIM un endroit si convivial, dans lequel on prend plaisir à venir travailler au quotidien.

Je souhaite ensuite vous remercier Cyrille Delpierre et Michelle Kelly-Irving pour cette opportunité que vous m'avez offerte de conduire mes travaux de thèse au sein du CERPOP, et notamment de l'équipe EQUITY, que vous dirigez aujourd'hui respectivement avec beaucoup d'enthousiasme et d'engagement. Vous m'avez, vous aussi, accueilli avec la plus grande bienveillance, et initié à la belle et très importante thématique de recherche qu'est celle des inégalités sociales de santé. L'équipe EQUITY a la chance aujourd'hui de compter parmi elle de nombreuses personnes aux profils différents, permettant une richesse d'échanges importante et précieuse autour de cette thématique. A l'ensemble de ces membres, je souhaite donc également communiquer mes sincères remerciements.

Tous ces travaux n'auraient bien évidemment pas pu être réalisés sans appuis financiers. Je tiens donc à remercier, d'une part, l'Institut National du Cancer ainsi que la Ligue Nationale Contre le Cancer pour le financement du projet EVATHYR et, d'autre part, le Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier ainsi

que la Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS) pour le financement des projets ECO-VIHAGE et ImpECT-ARV.

J'adresse également mes remerciements aux médecins et chercheurs de la SFLS et aux membres du comité DAT'AIDS, en particulier Pascal Pugliese, Sylvia Pugliese, Christine Jacomet, Agnès Certain, Eric Billaud, Julie Langlois, Cédric Arvieux, Pierre Dellamonica et Clotilde Allavena, pour nous avoir permis d'accéder aux extractions de la base de données DAT'AIDS et pour l'expertise qu'ils nous ont apporté. De même, je souhaite remercier les membres du réseau régional de cancérologie Onco-Occitanie, en particulier le Dr. Eric Bauvin, ayant permis la constitution de la cohorte EVATHYR, ainsi que Pascale Grosclaude et Solange Grunenwald pour leur expertise sur la prise en charge des cancers thyroïdiens.

Je remercie aussi fortement Sandra Bourgoïn, Farida Ghrib, Agnès Requis et Marie-Laure Ausset pour votre accompagnement sur l'ensemble des démarches administratives qu'il m'a fallu accomplir auprès de l'INSERM, du CHU, de l'ED-MITT ou de l'IMT, sans lequel j'aurais été perdu.

A vous, Bernard et Henriette, mes grands-parents et principaux supporters, je tiens à adresser un merci tout particulier. Vous n'avez jamais eu de cesse de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études. Vous êtes les meilleurs et je vous dois tellement qu'il est difficile pour moi d'exprimer à quel point je vous suis reconnaissant.

A toi Sandrine, ma mère, qui est toujours là pour m'accueillir quand je rentre au bercail, je t'adresse également mes remerciements et j'espère te rendre fier. Clara, ma petite sœur, j'espère également te rendre fier et être un bon modèle pour toi. Je suis content de voir que tu t'intéresses aux mathématiques et de pouvoir t'apporter mon aide lorsque tu en as besoin (et félicitations pour ton 18.5 !)

Anthony, Quentin, vous êtes probablement les meilleurs frères que l'on puisse avoir. Je sais que je pourrai toujours compter sur votre soutien et ce, quelle que soit la distance qui nous sépare aujourd'hui. Sachez que j'attends avec la plus grande impatience chacune de nos retrouvailles, qui ne manquent jamais d'être mémorables. Merci pour tout.

Fran, tu m'accompagnes dans la vie depuis maintenant plus de 6 ans, et tu m'as déjà offert le plus merveilleux des cadeaux. Tu m'as aussi toujours soutenu, et en particulier au cours de ces derniers longs mois et je te remercie sincèrement pour tout cela.

Enfin, mes derniers remerciements sont pour toi Charly, qui est entrée dans ma vie ce mardi 23 mars 2021 pour la changer radicalement. Je ne peux éprouver plus grande fierté que celle de t'avoir pour fille, alors je ferai toujours tout pour que tu sois fière de moi en retour.

A vous, et à tous ceux que j'aurais, sans le vouloir, oublié de mentionner : merci pour tout !

Chapitre I - Introduction, Objectifs et Structure de la thèse.....	7
I.1. Introduction.....	8
I.1.1. Système de santé.....	8
I.1.2. La santé publique.....	11
I.1.3. L'économie de la santé.....	12
I.1.4. Economie de la santé et aide à la décision.....	13
I.1.5. Approches spécifiques de l'analyse décisionnelle en santé publique et en économie de la santé.....	15
I.1.6. Pathologies chroniques : un suivi longitudinal des patients.....	17
I.2. Objectifs de la thèse.....	18
I.3. Structure de la thèse.....	19
Chapitre II - Etat de l'art.....	21
II.1. Méthodes d'évaluation économique en santé.....	22
II.1.1. Concept de coût en économie de la santé.....	22
II.1.2. Sources de données.....	30
II.1.3. Méthodes d'évaluation économiques.....	34
II.1.4. Analyses de sensibilité.....	39
II.2. Méthodes mathématiques.....	46
II.2.1. Modélisation par agent.....	46
II.2.2. Analyse de séquences.....	55
Chapitre III - Applications.....	68
III.1. Analyses d'impact budgétaire.....	69

III.1.1. Economic impact of generic antiretrovirals in France for HIV patients' care: a simulation between 2019 and 2023	71
III.1.2. Economic impact of HIV antiretrovirals quarterly dispensing: an agent-based model simulation between 2020 and 2025	83
III.2. Evaluation du coût en lien avec le parcours de soins des patients atteints d'un cancer de la thyroïde	98
III.2.1. Identification and economic evaluation of several micropapillary thyroid cancer management pathways using sequence analysis	99
III.2.2. Agent Based Modeling in medical research: Examples in the field of thyroid cancer	141
Chapitre IV - Discussion générale	166
IV.1. Apport des méthodes décrites pour l'évaluation de la prise en charge des pathologies chroniques	167
IV.2. Discussions relatives aux méthodes décrites	171
IV.2.1. Analyse de séquences.....	171
IV.2.2. Modèles à agent	173
IV.3. Sources de données	176
Chapitre V - Conclusion générale	178
Bibliographie.....	180
Annexes.....	188

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement (source HAS)	15
Figure 2. Matrice de Drummond.....	35
Figure 3. Ellipse de confiance au niveau de confiance $\alpha=5\%$, 50% et 95%	43
Figure 4. Processus général d'implémentation d'un modèle à agent en recherche médicale. .	49
Figure 5. Schéma général de l'implémentation d'un modèle d'exécution (43).	52
Figure 6. Ratio entre les coûts de substitution et d'indel et type de pattern capturé par Optimal Matching.....	61
Figure 7. Représentation matricielle de la comparaison de deux séquences par Optimal Matching.....	62
Figure 8. Initialisation de la matrice de résolution	63
Figure 9. Algorithme d'Optimal Matching	65
Figure 10. Exemple de dendrogramme	66

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABM = Agent-Based Model

ACB = Analyse Coût-Bénéfice

ACE = Analyse Coût Efficacité

ACU = Analyse Coût-Utilité

AIB = Analyse d'Impact Budgétaire

ALD =Affection de Longue Durée

AM = Assurance Maladie

AMC = Analyse de Minimisation des Coûts

ARS = Agence Régionale de Santé

ARV = Antirétroviraux

ATIH = Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

BCMD = Base Médicale des Causes de Décès

CAH = Classification Ascendante Hiérarchique

CCAM = Classification Commune des Actes Médicaux

CEESP = Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPIDc = Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès

CEPS = Comité Economique des Produits de Santé

CIM = Classification Internationale des Maladies

CNAMTS = Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

ECR = Essai Contrôlé Randomisé

EDS = Episode de Soins

ENC = Etude Nationale des Coûts

GHM = Groupe Homogène de Malades

GHS = Groupe Homogène de Séjours

HAS = Haute Autorité de Santé

LFSS = Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LPPR = Liste des Produits et Prestations Remboursables

MCF = Méthode des Coûts de Friction

MCH = Méthode du Capital Humain

NGAP = Nomenclature Générale des Actes Professionnels

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM = Objectif National des Dépenses de Santé

PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PS = Professionnel de santé

RSS = Résumé de Sortie Standardisé

SNDS = Système National des Données de Santé

SNIIRAM = Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio

ICUR = Incremental Cost-Utility Ratio

INSERM = Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

OM = Optimal Matching

Chapitre I - Introduction, Objectifs et Structure de la thèse

I.1. Introduction

I.1.1. Système de santé

L'Organisation Mondiale de la Santé définit un système de santé comme l'« Ensemble des organisations, des institutions, des ressources et des personnes dont l'objectif principal est d'améliorer la santé. » (1). Un système de santé est donc un ensemble de moyens organisationnels, financiers, technologiques et humains ayant pour objectifs d'assurer la satisfaction de la totalité des besoins de santé d'une population sans discrimination culturelle, sociale, économique ou géographique. Un système de santé performant doit permettre d'opérer une utilisation optimale des ressources à sa disposition tout en délivrant des services et des soins de qualité. L'offre de soins en France peut se décliner en termes de professionnels de santé et en termes de lieu d'exercice (2).

Les professionnels de santé (PS) regroupent les personnels médicaux tels que le médecins généralistes ou spécialistes, les dentistes ou les aides-soignantes d'une part, et les personnels paramédicaux tels que les kinésithérapeutes ou les infirmiers d'autre part, tous libres de choisir leur lieu et mode d'exercice. Des soins ambulatoires, aussi appelés soins de ville, peuvent être dispensés par ces PS au titre d'une activité libérale, salariée, ou mixte, dans des cabinets de ville indépendants, des maisons de santé pluridisciplinaires ou encore sous forme de consultations externes dans les hôpitaux publics ou privés. Les soins hospitaliers, qu'ils soient généraux (médecine, chirurgie, obstétrique) ou plus spécifiques (psychiatrie), sont dispensés au sein d'établissements de santé répartis en trois catégories : les établissements de santé publics, les établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) et les établissements de santé à but lucratif. Le pilotage de l'offre de soins et plus largement du système de santé s'effectue au niveau national et au niveau régional (2).

Au niveau national, l'Etat est l'un des acteurs principaux de l'administration et du pilotage du système de santé. Il est garant de la mise en œuvre de politiques de santé publique d'intérêt

général visant à préserver, améliorer et promouvoir la santé de la population. Il est également responsable de la maîtrise des dépenses de santé. En particulier, depuis la réforme constitutionnelle du 22 février 1996, le Parlement vote annuellement la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) et fixe un Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) (3). Il organise également la répartition de ces dépenses prévisionnelles et arrête les tarifs des actes médicaux et des médicaments. A l'échelon régional, les agences régionales de santé (ARS), créées à partir de 2010 suite à la loi « Hôpital, Patient, Santé, Territoire » votée en 2009, ont pour mission la mise en œuvre et la coordination de la politique nationale de santé au sein des régions, dans le respect de l'ONDAM (4). Cette décentralisation permet de mieux tenir compte des spécificités territoriales, bien souvent disparates, dans l'exécution d'une politique établie à l'échelle nationale. Les ARS ont également pour mission la coordination des soins entre les différents établissements et professionnels de santé en vue d'améliorer la prise en charge des patients, notamment atteints de pathologies chroniques. Au-delà du pilotage, le financement du système de santé est au cœur du débat. En France, l'ensemble de l'offre de soins est financé par quatre acteurs principaux : la Sécurité Sociale, les organismes d'assurance complémentaire, l'Etat et le patient.

Fondée en 1945, la Sécurité Sociale est un organisme national ayant pour objectif la protection des individus face aux grands risques de la vie. Elle inclut deux régimes principaux ainsi que plusieurs régimes spéciaux (5). Le premier régime principal est le Régime Général (RG), couvrant les travailleurs salariés et, depuis le 1^{er} janvier 2018, les travailleurs indépendants, et prenant ainsi en charge la majorité de la population. Le second régime principal est le Régime Agricole, qui couvre l'ensemble des exploitants et salariés agricoles. Les régimes spéciaux couvrent des individus issus de catégories socio-professionnelles plus restreintes. Parmi eux, on retrouve par exemple le régime de la SNCF, de l'Assemblée Nationale ou encore du Sénat.

La Sécurité Sociale est également divisée en cinq branches qui prennent en charge des risques de natures différentes. La branche « famille » gère les prestations familiales en vue de réduire les inégalités de niveau de vie entre les familles. La branche « retraite » assure le versement des pensions aux retraités de l'industrie, des services et du commerce. La branche « maladie » prend en charge les dépenses de soins et de santé des assurés. La branche « Risques professionnels » assure l'indemnisation des travailleurs victimes d'accidents du travail, d'accidents de trajet ou de maladies professionnelles. Enfin, la branche « Recouvrement » collecte les cotisations sociales en vue d'une redistribution vers les autres branches. Pour le RG, les branches « maladie » et « risques professionnels » sont gérées par l'Assurance Maladie (AM). Le financement de la Sécurité Sociale est assuré en grande partie par des cotisations patronales et salariales, au travers notamment de la contribution sociale généralisée (CSG) et du remboursement de la dette sociale (RDS) (6).

La Sécurité Sociale ne prend cependant pas en charge l'intégralité des dépenses de santé d'un patient. La partie des dépenses restant à la charge du patient après déduction de la part remboursée par la Sécurité Sociale est appelée « ticket modérateur » (7). Ce ticket modérateur peut alors être pris en charge, partiellement ou intégralement par les assurances complémentaires qui incluent les mutuelles, les compagnies d'assurance et les institutions de prévoyance, seconds financeurs des dépenses de santé en France. Lorsque le ticket modérateur n'est pas intégralement pris en charge par une assurance complémentaire, l'assuré, troisième financeur du système de santé, participe alors directement à sa dépense de santé en réglant son reste à charge.

Enfin, l'Etat participe également au financement du système de santé. Ses dépenses portent principalement sur la prévention, la recherche médicale et la formation des professionnels de santé, mais il intervient également dans le financement des soins des personnes les plus précaires via notamment la complémentaire santé solidaire et l'aide médicale d'Etat.

Les ordonnances de 1996, communément connu sous le nom du « Plan Juppé » marque alors la volonté du législateur d'aborder simultanément des questions de financements du système de santé, de répartition des rôles entre les services de l'état et l'AM et de Santé Publique (8). Ainsi les Conférences Nationales et Régionales de Santé et de l'Autonomie trouvent leurs origines dans le cadre de ces ordonnances et ont pour mission de proposer les priorités en Santé Publique.

I.1.2. La santé publique

Si de multiples définitions du concept de santé publique existent, l'une d'entre elles, généralement adoptée, est celle établie par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1952, adaptée de la définition émise par Charles-Edward Amory Winslow en 1920 : « La santé publique est la science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et d'améliorer la santé et la vitalité mentale et physique des individus par le moyen d'une action collective concertée visant à assainir le milieu, à lutter contre les maladies qui présentent une importance sociale, à enseigner à l'individu les règles de l'hygiène personnelle, à organiser des services médicaux et infirmiers en vue du diagnostic précoce et du traitement préventif des maladies, ainsi qu'à mettre en œuvre des mesures sociales propres à assurer à chaque membre de la collectivité un niveau de vie compatible avec le maintien de la santé, l'objet final étant de permettre à chaque individu de jouir de son droit inné à la santé et à la longévité » (9). Bien que relativement ancienne, cette définition intègre et aborde bien les différentes notions clés traitées par la santé publique.

Multidimensionnelle, elle n'aborde pas la santé uniquement sous son aspect médical lié à l'absence de pathologie, mais dans sa globalité, telle que définie par l'OMS : « la santé est un état de complet bien être, physique, mental et social et pas seulement l'absence de maladie et d'infirmité » (10). Ainsi, elle vise à répondre à l'ensemble des besoins de santé d'une population, puissent-ils être effectivement d'ordre médical, mais également social et

environnemental et se détache en cela du simple domaine de la médecine. Egalitaire, elle prétend également réduire les inégalités de niveau de vie au sein de la population en mettant en place des mesures permettant de réduire les disparités, tant individuelles que géographiques, d'accès à une meilleure santé. Collective et pluridisciplinaire, elle fait intervenir des composantes médicales, mais également politiques, réglementaires, institutionnelles et économiques dans la gestion de la santé. L'économie de la santé, qui est une discipline à l'intersection entre la santé publique, l'économie, la sociologie et les mathématiques a pour objectif d'optimiser l'action médicale et de rationaliser les dépenses de santé.

I.1.3. L'économie de la santé

Au cours des dernières décennies, les innovations médicales et les progrès techniques ont entraîné une réduction importante du taux de mortalité, se traduisant par un allongement de l'espérance de vie et une augmentation du nombre de personnes âgées, fortement consommatrices de soins du fait de la prise en charge particulièrement lourde qu'elles nécessitent (11). Également, de nombreuses pathologies auparavant léthales sont aujourd'hui devenues chroniques, elles aussi requérant une prise en charge particulièrement coûteuse sur le long terme. Ainsi les besoins en soins de la population ont fortement augmenté et les dépenses en résultant croissent plus rapidement que le PIB du pays (12). Face à un contexte reconnu dans lequel les besoins et la demande sont en constante augmentation alors que les ressources restent limitées s'impose donc une recherche de rationalisation des dépenses dans un contexte de prise en compte de l'efficacité médicale, dans un but d'efficience globale du système de santé.

L'économie étant la science qui « analyse et explique les modalités selon lesquelles un individu ou une société affecte des moyens limités à la satisfaction de besoins nombreux et illimités » (13), elle apparaît de prime abord comme étant l'outil de premier choix permettant de répondre à cette recherche d'efficience. Son application au secteur de la santé est cependant rendue très

difficile par les multiples spécificités de ce marché particulier. En effet, la demande de soins est dépendante du besoin de santé de l'individu, découlant généralement d'une détérioration de son état perçu. Elle est donc, par essence, très incertaine. De plus, la traduction du besoin de santé en demande de soins n'est pas effectuée par le patient, mais par le médecin, qui est lui-même le producteur de l'offre de soins. Il découle alors de ce fait une asymétrie d'information laissant la possibilité au médecin d'exploiter l'incertitude du besoin de soins et le manque de connaissances du patient à son profit. L'incertitude du besoin de santé justifie également un financement collectivisé des dépenses et l'introduction d'un acteur supplémentaire sur le marché de la santé : le financeur. Apparaissent ainsi deux asymétries d'information supplémentaires, entre le patient et le financeur, et entre le financeur et le médecin. L'Etat joue alors un rôle prépondérant dans la régulation de cette relation patient-médecin-assureur. En raison de ces spécificités, les prix de l'offre de soins échappent au cadre classique d'équilibrage par l'offre et la demande et, dans une optique de maîtrise des dépenses de santé, sont arrêtés suite à des négociations entre l'AM, principal financeur de l'offre de soins en France, l'Etat et les professionnels de santé.

L'économie de la santé est alors la discipline adaptant et appliquant les principes et méthodes de l'économie générale à ce cadre particulier qu'est la santé et dont l'apparition est marquée par la publication de l'article de Kenneth Arrow en 1963 (14). Elle repose donc à la fois sur des concepts et méthodes issues de l'économie générale, mais également sur d'autres concepts qui lui sont propres et seront abordés dans la suite de ce mémoire. Néanmoins, l'économie de la santé poursuit l'objectif de fournir des informations aux décideurs dans le cadre de l'aide à la décision pour l'allocation de ressources rares.

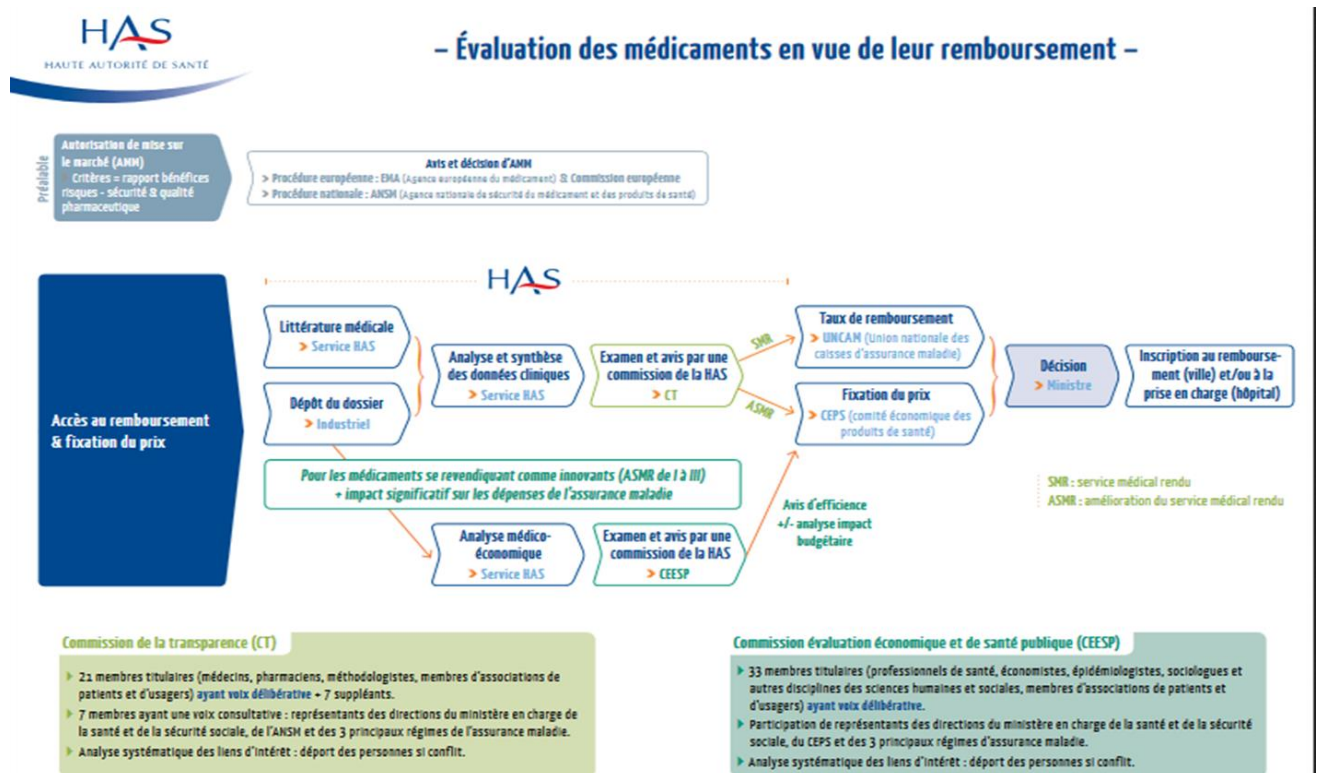
I.1.4. Economie de la santé et aide à la décision

Alors que l'économie de la santé est intégrée depuis plusieurs années dans le processus de décision de remboursement d'un panier de soins au Royaume-Unis, les résultats des analyses

d'efficience produites par les industriels sont utilisés dans le cadre de la fixation du prix du produit de santé, en France.

Plus particulièrement, en France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a pour missions l'évaluation de l'efficience des médicaments, des dispositifs médicaux, des actes professionnels et des technologies de santé, en comparaison des produits existants, ainsi que l'évaluation de leur impact budgétaire (15). Elle participe ainsi à éclairer les décisions d'admission au remboursement de ces produits et aide à la fixation de leurs tarifs. En vue de l'accompagner dans ses missions, la Commission Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP) garantit la validité scientifique et méthodologique des travaux d'évaluation menés par la HAS (15). En particulier, lors de l'évaluation des produits de santé se revendiquant innovants ou susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'AM, la CEESP émet un avis d'efficience sur ces derniers, transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) dans une optique d'aide à la fixation du prix de remboursement. La figure 1 ci-après représente le processus d'évaluation des médicaments en France, en vue de leur remboursement par l'AM.

Figure 1. Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement (source HAS)



I.1.5. Approches spécifiques de l'analyse décisionnelle en santé publique et en économie de la santé

Les essais contrôlés randomisés (ECR) sont souvent placés au rang de « gold standard » pour la comparaison d'interventions, notamment sur le plan clinique. En effet, ces essais permettent de mettre en évidence le lien de causalité entre une intervention et son effet, et de quantifier ce dernier en réduisant fortement certains biais statistiques. Ces essais rencontrent cependant des limites majeures qu'il convient de mentionner.

Premièrement, la mise en œuvre d'un ECR est complexe en termes de logistique, ce qui la rend généralement coûteuse, tant sur le plan des moyens mobilisés que sur celui du temps de mise en place. Il peut également arriver qu'il soit délicat, voire tout simplement impossible de mettre en œuvre un tel essai, en raison de considérations éthiques, notamment lorsque cet essai implique la constitution d'un groupe contrôle composé de patients atteints de la pathologie mais

sciemment non traités pour celle-ci. De plus, les ECR ne permettent de tester ou de comparer des interventions que sur une partie volontairement restreinte de la population et produit ainsi des résultats qui peuvent ne pas être généralisables. Enfin, en raison de la difficulté de mise en œuvre des ECRs, il n'est évidemment pas possible de réaliser un même essai plusieurs fois pour tester l'impact de variations dans les paramètres définissant le cadre de l'expérimentation. Les données obtenues à l'issue d'essais cliniques ne suffisent donc généralement pas à elles seules à produire les résultats nécessaires à une prise de décision éclairée, faisant de la modélisation un passage quasi systématique de toute évaluation économique en santé, comme l'illustrent les recommandations de la HAS (16).

Les modèles d'analyse décisionnelle ont pour but de synthétiser et de structurer les données et informations, pouvant provenir de sources diverses, pertinentes en vue d'une prise de décision, ainsi que l'incertitude inhérente à ces dernières. Ils permettent ainsi d'estimer les coûts et conséquences attendues des stratégies comparées, tout en palliant à l'incomplétude ou l'imperfection éventuelles des données. Bien que ce type de modélisation ne soit pas propre à l'évaluation économique en santé, il occupe une place importante dans l'élaboration et la résolution des problématiques d'évaluation des stratégies de prise en charge et donc dans le processus décisionnel.

L'analyse décisionnelle en santé publique est une approche systématique qui permet d'établir une prise de décision basée sur des critères objectifs (8). Son principal avantage réside dans la possibilité de réitérer l'expérimentation du modèle autant de fois que l'on veut et en faisant varier les paramètres fixant le contexte de cette expérimentation. On peut ainsi mener des analyses de sensibilité, déterministes ou probabilistes permettant de tester l'impact sur les résultats obtenus de variations induites sur les paramètres qui ne sont pas connus avec précision. Une telle approche permet alors de mettre en évidence et de contrôler l'incertitude inhérente aux évaluations économiques et au contexte de la prise de décision.

Une fois un problème décisionnel posé, des choix doivent être fait quant à la structure du modèle à implémenter, qui doit représenter au mieux la situation, c'est-à-dire l'évolution naturelle de la pathologie et l'impact des stratégies de prise en charge sur cette dernière. S'il n'existe pas, a priori, un type de modèle pertinent et adapté à tous types de situations, certains sont cependant fréquemment utilisés pour l'évaluation économique en santé. C'est le cas en particulier des arbres de décision et des modèles de type markovien (16).

Il est à noter que tout modèle est une représentation volontairement simplifiée et donc imparfaite de la réalité réduisant la problématique et le contexte décisionnel à ses éléments principaux (8). Il existe tout de même de nombreux modèles dont la complexité peut être très variables. Si les modèles complexes permettent généralement une meilleure représentation de la réalité, leur mise en œuvre est généralement plus compliquée et la durée des simulations plus longue. Notons aussi qu'avec l'accroissement de la complexité d'un modèle vient en général également un accroissement de la difficulté à communiquer sa construction. Il convient alors de trouver un juste compromis entre le degré de simplification de la réalité inhérente à tout modèle et l'aisance de mise en œuvre et de communication (8).

I.1.6. Pathologies chroniques : un suivi longitudinal des patients

La prise en charge des pathologies chroniques présente des spécificités par rapport à celle des pathologies aiguës qui soulèvent certaines difficultés pour la conduite d'évaluations médico-économiques. En effet, une telle prise en charge se compose généralement d'une succession d'interventions, pouvant être de natures diverses, en réponse à la survenue de changements dans le statut de la pathologie ou dans l'état de santé plus général du patient. Or, l'évolution naturelle de la pathologie et du patient est, par essence, fortement incertaine. Ainsi, la pluralité des interventions possibles couplée à l'aléa inhérent à la vie humaine peut conduire à une multiplicité importante des trajectoires de prise en charge pouvant être réalisées. Dans le cadre

des travaux présentés ici, nous identifions et abordons deux difficultés majeures, selon la nature de l'évaluation menée.

Lorsque l'évaluation est menée de façon rétrospective, la principale difficulté consiste à pouvoir identifier, au sein de la multitude de trajectoires de soins observables, des typologies de trajectoires se rapprochant les unes des autres sur lesquelles baser les comparaisons en termes de coûts et de conséquences.

L'évaluation peut également être menée dans un cadre prospectif, lorsque l'on souhaite estimer le coût et les conséquences de la prise en charge sur un horizon temporel long, pouvant aller jusqu'à la vie entière. Un recueil prospectif des données nécessaire à l'évaluation peut alors s'avérer très coûteux et difficile, voire impossible à mettre en place (en particulier dans le cas d'une estimation sur vie entière), imposant le recours à une modélisation et des simulations. La difficulté majeure consiste alors à établir un modèle permettant de refléter au mieux l'individualisation des caractéristiques des patients et leur évolution, ainsi que celles de la pathologie et de la prise en charge. Les modèles les plus souvent utilisés dans le cadre de l'analyse décisionnelle tels que les arbres de décision ou les modèles de Markov ne permettent généralement pas une telle prise en compte.

I.2. Objectifs de la thèse

S'inscrivant dans un contexte d'appui méthodologique à la réalisation d'évaluations économiques en santé, les objectifs de cette thèse étaient de deux ordres. Les premiers visaient à sélectionner des approches mathématiques et numériques innovantes permettant de répondre aux problématiques liées à la mise en œuvre d'évaluations économiques dans le cadre de la prise en charge de pathologies chroniques. Les deuxièmes visaient à mettre en application ces

approches sur des cas concrets rencontrés sur le terrain. Nous les formulons ces objectifs comme suit :

- Etablir une synthèse des définitions et concepts clés de l'analyse de séquences
- Etablir une synthèse des définitions et concepts clés de l'implémentation des modèles à agents
- Mettre en œuvre, à l'aide d'un modèle à agents, une analyse d'impact budgétaire de l'introduction de nouveaux génériques d'antirétroviraux sur le marché français, sur un horizon temporel de 5 ans
- Mettre en œuvre, à l'aide d'un modèle à agents, une analyse d'impact budgétaire de l'introduction de conditionnements trimestriels d'antirétroviraux sur le marché français, sur un horizon temporel de 5 ans
- Appliquer la méthodologie de l'analyse de séquences afin d'identifier différentes trajectoires de prise en charge des cancers micropapillaires de la thyroïde
- Etudier les déterminants individuels de ces trajectoires et évaluer leur impact sur le coût de prise en charge
- Implémenter, dans le contexte de la prise en charge des cancers thyroïdiens, des modèles à agents en vue d'illustrer les concepts et limites évoqués.

I.3. Structure de la thèse

Cette thèse est présentée en cinq chapitres.

Le chapitre I, que nous venons de présenter, comporte l'introduction, les objectifs et la présente structure de la thèse.

Le chapitre II établit un état de l'art en deux parties des méthodes utilisées dans nos travaux. La partie II.1 présente une synthèse des définitions et concepts clés de l'évaluation économique en

santé. La partie II.2 établit une description détaillée des concepts fondamentaux de l'analyse de séquences et de la modélisation par agents, ainsi que des spécificités liées à leur mise en application dans le domaine de la santé.

Le chapitre III est la compilation des applications de l'analyse de séquences et de la modélisation par agents à des cas d'études concrets, sous forme d'article publiés, soumis, ou en cours de finalisation. Les parties III.1 et III.2 présentent la mise en œuvre de deux analyses d'impact budgétaires de l'introduction sur le marché français de nouveaux antirétroviraux génériques, et de conditionnements trimestriels d'antirétroviraux. La partie III.3 présente une étude de différentes trajectoires de prise en charge des cancers micropapillaires de la thyroïde, identifiées par analyse de séquence, suivie d'une évaluation de l'impact de ces trajectoires et des caractéristiques individuelles des patients sur le coût de prise en charge. La partie III.4 présente une étude visant à illustrer les concepts et limites de la modélisation par agents décrits dans la partie II.2 au moyen de deux applications sur des exemples issus du contexte des cancers thyroïdiens.

Le chapitre IV est une discussion générale portant sur l'apport des méthodes introduites dans le domaine de la santé et de l'évaluation économique, et sur les limites identifiées au cours de nos travaux. Nous profitons également de cette discussion pour envisager plusieurs perspectives de recherches et de développements futurs concernant ces méthodes.

Enfin, le chapitre V établit la conclusion générale de nos travaux.

Chapitre II - Etat de l'art

II.1. Méthodes d'évaluation économique en santé

L'évaluation économique en santé se base sur l'utilisation d'un certain nombre de méthodes et d'outils s'appuyant sur des concepts économiques spécifiques au domaine de la santé et permettant d'apporter une information éclairée, nécessaire à la prise de décision par les institutions du système de santé. Nous explicitons dans ce chapitre les différents concepts et méthodes associées aux évaluations économiques dans le domaine de la santé.

II.1.1. Concept de coût en économie de la santé

Le concept de coût en économie de la santé diffère de la définition du coût décrit en économie générale. Si plusieurs auteurs se sont essayés à définir le concept de coût en économie de la santé, une notion commune faisant référence au renoncement émerge de la plupart de ces définitions. Selon Paul Krugman et al. (17), le véritable coût d'un bien est son coût d'opportunité, c'est-à-dire, ce à quoi on renonce pour l'obtenir. Midy et Grignon proposent une définition synthétique du coût en économie de la santé en intégrant cette notion de coût d'opportunité : « Le coût économique est la valorisation de l'ensemble des ressources détruites lors de leur consommation par le programme de santé alors qu'elles auraient pu être utilisées ailleurs. En théorie, la valorisation de ces ressources se fait au prix de marché » (18). Cependant, le marché de la santé ne répond pas aux critères de concurrence pure et parfaite définis par Léon Walras (19). Ici, la fixation des tarifs ne s'effectue donc pas dans un cadre classique d'équilibrage par l'offre et la demande, mais au moyen de conventions issues de négociations tripartites entre l'Etat, l'AM et les professionnels de santé.

II.1.1.1. Typologie des coûts

Les coûts dans le champ de l'évaluation économique en santé se distinguent généralement en quatre catégories : les coûts directs, indirects, intangibles. Les définitions de ces différents coûts ont été synthétisées par Midy et Grignon (18) et sont décrites dans cette partie. En complément, nous décrivons ici un autre type de coûts spécifiques : les coûts informels.

II.1.1.1.1. Les coûts directs

Les coûts directs regroupent l'ensemble des ressources consommées pour la prise en charge de la pathologie ou de ses effets secondaires. On distingue généralement deux catégories de coûts directs : les coûts directs médicaux et les coûts directs non médicaux. Les coûts directs médicaux englobent les ressources directement liées à la prise en charge de la pathologie (18), telles que les consultations, les séjours hospitaliers ou les médicaments. Les coûts directs non médicaux regroupent les dépenses non directement liées aux soins, mais qui restent nécessaires à leur mise en œuvre, telles que les transports sanitaires, les aides à domicile ou les garde d'enfant (20).

II.1.1.1.2. Les coûts indirects

Les coûts directs regroupent l'ensemble des ressources consommées pour la prise en charge de la pathologie ou de ses effets secondaires. On distingue généralement deux catégories de coûts directs : les coûts directs médicaux et les coûts directs non médicaux. Les coûts directs médicaux englobent les ressources directement liées à la prise en charge de la pathologie (18), telles que les consultations, les séjours hospitaliers ou les médicaments. Les coûts directs non médicaux regroupent les dépenses non directement liées aux soins, mais qui restent nécessaires à leur mise en œuvre, telles que les transports sanitaires, les aides à domicile ou les garde d'enfant (20).

II.1.1.1.3. Les coûts intangibles

Les coûts intangibles traduisent les conséquences de la pathologie sur le patient et son entourage. Ils représentent la perte de bien-être liée à l'anxiété, la souffrance ou encore les contraintes subies par le patient et son entourage. Il est admis que les coûts intangibles, ne représentant pas des ressources pouvant être employées ailleurs, ne correspondent pas à la définition d'un coût et ne doivent, en général, pas être comptabilisés en tant que tel, mais plutôt intervenir comme composante d'une étude intégrant la qualité de vie.

II.1.1.1.4. Les coûts informels

Les coûts informels traduisent la valorisation du temps d'assistance apporté à un patient par un ou plusieurs membres de son entourage non rémunérés au titre de cette activité. En raison de l'accroissement du nombre de personnes dépendantes souhaitant rester à domicile et de la quantité limitée de personnels formés à leur prise en charge et leur accompagnement, ce type d'aide informelle devient de plus en plus nécessaire, et sa prise en compte dans les analyses cliniques et économiques, de plus en plus importante. Cette dernière permet de tenir compte du fardeau économique engendré par la prise en soins du patient dépendant par son entourage.

II.1.1.2. Valorisation des coûts

II.1.1.2.1. Valorisation des coûts directs

Les coûts directs médicaux peuvent être valorisés selon deux approches. Une première approche dite descendante consiste à mesurer l'ensemble des dépenses de santé d'un pays puis à diviser cette dépense totale par le nombre de cas traités (21). Une seconde approche dite ascendante, consiste à évaluer les coûts par patients puis à les étendre au groupe concerné. L'approche ascendante est généralement préférée à l'approche descendante car elle permet une

mesure des coûts plus précise et plus proche de la réalité, en tenant compte des caractéristiques individuelles du patient.

II.1.1.2.1.1. Valorisation des actes médicaux et paramédicaux

La valorisation des actes médicaux et paramédicaux est dépendante du système de santé dans lequel on se situe. En France, les actes médicaux et paramédicaux sont généralement valorisés par les tarifs appliqués par l'AM. Les actes techniques réalisés par les médecins peuvent être valorisés selon la Classification Commune de Actes Médicaux (CCAM) de l'AM (22). Les actes cliniques médicaux et les actes des chirurgiens-dentistes, des sages-femmes et des auxiliaires médicaux sont valorisés selon la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) (23).

II.1.1.2.1.2. Valorisation des médicaments et dispositifs médicaux

En France, les médicaments et dispositifs médicaux sont généralement valorisés à partir des tarifs de remboursement fixés par l'AM, dès lors qu'ils sont admis au remboursement. Les tarifs des médicaments sont alors disponibles dans les bases des médicaments remboursables par l'AM (24), tandis que ceux des dispositifs médicaux sont disponibles dans la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) (25). Lorsqu'un médicament ou un dispositif médical n'est pas remboursé par l'AM, il peut alors être valorisé par le prix unitaire fixé par le laboratoire qui le commercialise.

De plus, dans le cadre d'un séjour hospitalier, la valorisation d'un médicament ou un dispositif médical peut être incluse dans celle du séjour, mais également être prise en compte en supplément de ce séjour. Ce dernier cas se présente généralement lorsque le médicament ou le dispositif médical est onéreux ou innovant.

II.1.1.2.1.3. Valorisation des séjours hospitaliers

La loi de la réforme hospitalière du 31 juillet 1991 impose aux établissements de santé publics et privés d'évaluer et d'analyser leur activité médicale pour transmission aux services de l'Etat et à l'AM, et voit ainsi la naissance du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Ce dispositif a pour objectif de quantifier et de standardiser l'activité et les ressources des établissements de santé afin de diminuer les inégalités budgétaires.

Pour les séjours hospitaliers, l'analyse de l'activité est basée sur un recueil systématique des informations administratives et médicales sous forme de résumés de sortie standardisés (RSS) contenant une synthèse des diagnostics et des actes effectués, et utilisés pour le financement des établissements de santé dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A). Les informations contenues dans les RSS permettent leur classement dans des groupes cohérents d'un point de vue médical et économique nommés groupes homogènes de malades (GHM). A chaque GHM est rattaché un (parfois plusieurs) groupe homogène de séjours (GHS) qui conditionne le tarif de prise en charge du séjour par les régimes d'AM fixé à partir des études nationales de coûts (ENC) menées par l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

II.1.1.2.1.4. Valorisation des transports

La valorisation des coûts de transports sanitaires est scindée en trois composantes majeures. La première composante est forfaitaire et dépend du lieu où se situe le siège de l'entreprise de transport sanitaire. La seconde est une majoration appliquée dans le cas de trajets courts. Cette majoration est dégressive et dépend du nombre de kilomètres parcourus. La dernière composante est un tarif kilométrique fixe applicable à la distance parcourue. Le tarif appliqué à ces trois composantes dépend du type de véhicule sanitaire utilisé (Véhicule Sanitaire Léger ou Ambulance).

II.1.1.2.2. Valorisation des coûts indirects

Diverses approches ont été développées afin de valoriser les coûts associés à la perte de productivité. Parmi elles, deux méthodes sont plus répandues : la méthode du capital humain (MCH) et la méthode des coûts de friction (MCF).

Ces deux méthodes visent à associer une valeur monétaire au temps et donc à la productivité perdue par un patient en raison de sa pathologie et de sa prise en charge. Dans la MCH, le temps de productivité perdu par le patient est valorisé par son salaire horaire brut lorsque son absence est de courte durée, et par une estimation de la valeur présente de ses futurs salaires dans le cas d'une absence de longue durée. La MCF considère la possibilité pour une entreprise de remplacer temporairement le patient, de faire effectuer une partie de son travail par un autre travailleur de l'entreprise ou encore d'annuler certains travaux moins essentiels. Les coûts de friction englobent alors, en plus des coûts liés à la perte de production, les coûts de recrutement et de formation liés au remplacement du travailleur absent au cours de sa période d'inactivité .

(26)

II.1.1.2.3. Valorisation des coûts informels

Différentes approches permettent d'attribuer une valorisation monétaire au temps apporté par des aidants informels. Deux en particulier sont couramment utilisées.

La méthode du coût d'opportunité attribue une valeur monétaire à la perte de productivité de l'aidant informel en raison de son activité auprès du patient. Lorsque l'aidant informel exerce une activité rémunérée, son temps d'aide auprès du patient peut être assimilé à une perte de temps de travail et de productivité et valorisé en conséquence. La valorisation dépend alors de l'âge, du niveau d'éducation et de l'expérience professionnelle de l'aidant. Lorsque l'aidant n'exerce pas d'activité rémunérée, son temps d'aide informel peut être assimilé à une perte de temps de loisir et valorisé à hauteur de 25 à 33% du coût d'opportunité d'une personne exerçant une activité rémunérée (27).

La méthode du coût de remplacement utilise les prix du marché du travail pour des aidants rémunérés tels que des aide-ménagères ou des auxiliaires de vie comme proxy afin de valoriser le temps d'aide informelle en fonction des tâches effectuées.

II.1.1.3. Importance du point de vue

Le point de vue adopté dans le cadre d'une évaluation des coûts constitue un élément particulièrement important qui conditionne le périmètre des coûts à prendre en compte dans l'étude et le type de valorisation à appliquer. Une étude peut être réalisée du point de vue du patient, des établissements de soins, des financeurs ou encore de la société (20).

Lorsqu'on se place du point de vue du patient et de son entourage, les coûts à prendre en compte sont les coûts médicaux restant à leur charge, c'est-à-dire les frais non remboursés par l'AM et les mutuelles, les coûts liés à la perte de productivité du patient, ainsi que les coûts liés à la perte de productivité de l'entourage en raison de l'aide informelle prodiguée au patient.

Lorsque l'on se place du point de vue des établissements de santé, l'étude vise généralement à quantifier la dépense hospitalière en considérant les coûts de production d'un séjour hospitalier, c'est-à-dire l'ensemble des coûts directement induits par la production de tous soins nécessaires à la prise en charge d'un patient au cours de son séjour, ou en considérant les coûts induits par le fonctionnement d'un service clinique.

Lorsque le point de vue du payeur est adopté, seuls les coûts auxquelles il fait face au titre de remboursement sont pris en considération. En France, on assimile généralement le point de vue du payeur à celui de l'AM qui supporte environ 70% des dépenses de santé.

Le point de vue le plus général est alors celui de la société. Il englobe toutes les charges telles que les dépenses en lien avec les secteurs sanitaires et médicosocial, les secteurs administratifs

et de productions des soins ainsi que les coûts non médicaux supportés par les patients et les familles.

II.1.1.4. Actualisation des coûts

La temporalité des évènements de santé, a fortiori dans le cadre de l'étude de prises en charge de pathologies chroniques, est une notion importante à prendre en compte dans les évaluations économiques en santé. Bien souvent, les conséquences d'une intervention ou d'un programme de santé, et la consommation des ressources nécessaires à sa mise en œuvre interviennent à des instants différents (28), parfois très éloignés, comme cela peut être le cas pour les programmes de dépistage, dont les coûts sont supportés immédiatement et les conséquences observées au long terme. On voit alors généralement apparaître, dans la prise de décisions, une préférence certaine pour les coûts et les résultats immédiats : c'est ce que l'on appelle la préférence pour le présent (29).

Pour autant, la comparaison d'interventions ou de programmes de santé ne peut être établie qu'à un instant précis. Il est alors nécessaire de prendre en compte la dimension temporelle des évènements étudiés en actualisant les coûts et les conséquences d'une évaluation économique en santé selon la formule suivante :

$$V = \sum_{i=1}^n \frac{V_i}{(1+r)^i}$$

Où V est la valeur (coût ou conséquence) totale actualisée au présent, V_i la valeur à l'instant i et r le taux d'actualisation appliqué. En règle générale, cette actualisation est réalisée annuellement.

Si le taux d'actualisation annuel est communément fixé à 2,5% en France, la HAS préconise plutôt la mise en œuvre d'une analyse de sensibilité en réalisant l'évaluation avec différents taux d'actualisation, généralement compris entre 0% et 5% (30).

II.1.2. Sources de données

II.1.2.1. Les bases de données médico-administratives du SNDS

En France, les soins de l'ensemble des individus affiliés à divers régimes de sécurité sociale tels que le Régime Général (RG), la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et certains régimes spéciaux, sont pris en charge par l'AM. A des fins de comptabilité, l'AM dispose d'un accès à l'ensemble des données médico-administratives portant sur ses assurés et leur consommation de soins. La Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a longtemps travaillé à l'ouverture et l'extension sécurisées de l'accès à ces données à des finalités de recherche (31) à travers la création et la gestion du Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM), intégré au Système National des Données de Santé (SNDS) , suite à la loi de modernisation du système de santé (32).

II.1.2.1.1. Les bases de données du SNDS

Le SNDS est un entrepôt de données rassemblant les données des assurés de l'AM chaînées avec les actes des professionnels de santé et l'ensemble des prestations de soins en ville, les données d'activité hospitalière du PMSI, les causes médicales de décès du Centre d'Épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc) de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), les données médico-sociales des Maisons Départementales des Personnes Handicapées, et les données de la Caisse Nationale de la Solidarité pour l'Autonomie.

II.1.2.1.1.1. Le PMSI

Bien que l'objectif initial du PMSI soit l'évaluation de l'activité hospitalière produite par les établissements de santé, l'exploitation et l'analyse des bases de données PMSI présentent également un intérêt majeur dans le cadre d'études épidémiologiques, de la surveillance sanitaire et d'évaluations économiques des stratégies de prise en charge. Fondé sur le recueil systématique et le traitement automatisé d'informations médico-administratives sous forme de RSS, il permet ainsi de disposer d'informations médicales standardisées et quantifiées relatives à l'activité des établissements de santé.

II.1.2.1.1.2. Le SNIIR-AM

Le Sniiram a été créé en 1998 pour contribuer à la connaissance des dépenses de l'ensemble des régimes d'AM, à la définition, à la mise en œuvre et à l'évaluation des politiques de santé, à l'amélioration de la qualité des soins et à la transmission aux professionnels de santé des informations relatives à leur activité, à leurs recettes et, s'il y a lieu, à leurs prescriptions. C'est un entrepôt de données anonymes regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'AM pour les soins du secteur libéral (33).

Les informations concernant le bénéficiaire sont l'âge, sexe et lieu de résidence (département et commune), ainsi qu'éventuellement la notion de bénéficiaire de la couverture maladie universelle, d'affection de longue durée (ALD) ou de maladie professionnelle et la date de décès. Concernant les professionnels de santé qui ont délivré les soins et éventuellement les prescripteurs le Sniiram comporte l'âge, sexe et lieu d'exercice ainsi que la spécialité et le mode d'exercice. Sur la consommation de soins, la base contient les dates de soins ainsi que les montants remboursés par l'AM et payés par le patient. Elle comporte également le codage

détaillé des médicaments délivrés, des actes techniques des médecins, des dispositifs médicaux, des prélèvements biologiques.

II.1.2.1.1.3. La base de données sur les causes médicales de décès

La Base de Données sur les Causes Médicales de Décès (BCMD), gérée par le CépiDC (34) couvre l'ensemble des décès survenus sur le territoire français depuis 1968. Les informations contenues dans la BCMD sont recueillies à partir du certificat et du bulletin de décès. Cette base anonymisée classe les décès selon l'affection responsable du décès ainsi que les autres facteurs y ayant contribué. Les causes médicales de décès sont codées selon la Classification Internationale des Maladies (CIM). La base contient également des informations non médicales liées au décès et à l'individu comme le lieu et la date du décès, l'âge et le sexe du défunt, son statut marital, sa catégorie socio-professionnelle pour les actifs.

II.1.2.2. Les cohortes

Une cohorte épidémiologique est un groupe de sujets suivis de façon longitudinale et à l'échelle individuelle. On distingue principalement deux types de cohortes. Premièrement, les cohortes en population générale dont l'objectif est l'étude des causes et déterminants des pathologies. Elles sont généralement constituées d'échantillons très larges de la population et suivies sur des durées pouvant atteindre plusieurs décennies. Deuxièmement, les cohortes de patients malades dont l'objectif est l'étude de l'évolution d'une pathologie particulière. Ces cohortes sont souvent de taille plus restreinte que celles en population générale. Généralement, les patients inclus dans ces cohortes sont recrutés en milieu médical en fonction d'un certain nombre de critères d'inclusion et/ou d'exclusion, et la collecte des données les concernant est effectuée prospectivement et sur la base de leur volontariat. Ces données peuvent être de nature et de sources très diverses, comme des résultats d'examens cliniques, de bilans biologiques ou encore des réponses à des questionnaires.

II.1.2.3. Les registres

Les registres sont des structures qui réalisent un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées (35). Les données collectées par les registres, qui ne pâissent pas des biais de recrutement inhérents aux études hospitalières, permettent la construction de bases exhaustive à partir desquels il est possible d'obtenir des échantillons représentatifs d'une population ciblée géographiquement. Les registres répondent à la fois à un objectif de surveillance des pathologies mais également d'observation et d'évaluation des prises en charge. En France, les premiers registres sont apparus à partir de 1975. Le Comité National des Registres, créé en 1986 et devenu le Comité d'Evaluation des Registres en 2014 est chargé de leur évaluation. Bien que contenant un nombre important de données de nature médicale, les registres ne contiennent cependant pas, en général, de données de nature économiques.

II.1.2.4. Les questionnaires et interviews

Les questionnaires et interviews présentent le même objectif qui est le recueil d'informations sur la base d'un ensemble de questions. Le questionnaire est un instrument de recherche qui consiste à recueillir de l'information sur la base d'une série de questions, ouvertes ou fermées, soumises à un répondant. Les questionnaires peuvent être validés et standardisés ou peuvent être construits spécialement pour un type d'étude. L'interview est également une méthode de collection de données mais dans ce cas, les données sont collectées par un interviewer, lors d'entretien face à face ou téléphonique. L'entretien est une situation de communication orale et peut être directif, semi-directif ou non-directif.

II.1.2.5. Les méthodes « à dire d'experts »

Les méthodes à dire d'experts consistent à interroger une ou plusieurs personnes expérimentées et neutres face à la question posée. La méthode à dire d'expert la plus aboutie,

structurée et utilisée est la méthode Delphi (36). Cette méthode vise à obtenir une convergence entre les avis de plusieurs experts en s'appuyant sur le principe que l'intelligence du groupe est supérieure à la somme des intelligences individuelles. La méthode Delphi se déroule sur un minimum de trois vagues d'avis et parfois plus afin d'aboutir à une convergence maximale des avis. Chaque vagues, identiques, comporte plusieurs étapes. Dans un premier temps, chaque participant donne son avis de manière anonyme. Dans un second temps, chaque expert est informé des avis exprimés par les autres ainsi que des réactions par rapport à son propre avis. Enfin, chaque expert peut réagir en tentant de se rapprocher de la réponse consensuelle. La communication s'effectue par le biais d'interviews ou de questionnaires afin de garantir l'anonymat des membres du groupe et ainsi minimiser le risque d'une prise de pouvoir par certains individus ou sous-groupes d'individus physiquement réunis (36).

II.1.2.6. Les données de la littérature

Les données peuvent également provenir d'études publiées dans des revues internationales, nationales. Différentes bases de données existent permettant d'effectuer une recherche de la littérature. Concernant la littérature française, la Base de Données en Santé Publique peut être utilisée. Concernant la littérature internationale les principales bases de données dans le champ de la santé sont PubMed, BioMed et Cochrane Database. Les niveaux d'exigence pouvant varier fortement d'une revue scientifique à une autre, il semble alors important de s'y intéresser. L'Impact Factor d'une revue scientifique, défini comme le nombre moyen de citations de chaque article publié dans cette revue et indexé dans le Thomson Reuters Journal Citation Reports, peut servir d'indicateur sur le niveau d'exigence de cette dernière.

II.1.3. Méthodes d'évaluation économiques

Afin de répondre à une recherche d'efficience, les évaluations économiques intègrent une comparaison des interventions à la fois en termes de coûts et de conséquences. Drummond

caractérise cette relation sous forme d'inputs, correspondant aux ressources consommées par la mise en œuvre d'une intervention, et d'outputs, correspondant aux conséquences qu'elle engendre (26). La comparaison de deux interventions prend alors généralement la forme d'une analyse différentielle de leurs inputs et de leurs outputs conduisant à la production d'un ratio « coûts-conséquences » différentiel. Différents types d'évaluations économiques peuvent cependant se distinguer selon si elles intègrent ou non la comparaison de deux ou plusieurs interventions et en fonction des éléments (inputs et outputs) pris en compte. Elles peuvent être représentées sous la forme d'un tableau communément appelé « matrice de Drummond », tel qu'illustré par la figure 1 ci-après.

Figure 2. Matrice de Drummond

Examen des coûts (*inputs*) et des conséquences (*outputs*) des options envisagées ?

Y a-t-il comparaison de deux options ou plus ?		Non		Oui
		Examen des conséquences seules	Examen des coûts seuls	
	Non	Description des résultats	Description des coûts	Description coût-résultat
	Oui	Évaluation de l'efficacité (<i>efficacy, effectiveness</i>)	Analyse des coûts	Analyse de minimisation des C. Analyse C-efficacité Analyse C-utilité Analyse C-bénéfice

II.1.3.1. Cost-of-illness

Les études de type « cost-of-illness » ont un objectif principalement descriptif et visent à évaluer les coûts inhérents à la prise en charge d'une pathologie particulière. Elles permettent de détailler les différentes composantes du coût de cette prise en charge et peuvent ainsi aider

les décideurs de santé dans la priorisation des recherches et des financements en mettant en avant les postes de dépense présentant un potentiel d'économies réalisables important (37). Ce type d'étude peut également servir de base à des évaluations économiques globales.

Pour mener une étude « cost-of-illness », il est nécessaire d'identifier la pathologie ainsi que la population ciblée, de définir les types de coûts pris en compte, la perspective adoptée et l'approche utilisée. Deux approches de l'analyse « cost-of-illness » se distinguent en effet. Une première approche basée sur la prévalence vise à estimer le coût total de prise en charge d'une pathologie sur une période donnée, indépendamment de la date de début de cette pathologie. Une seconde approche basée sur l'incidence vise à estimer le coût de prise en charge sur vie entière de la pathologie depuis son apparition. Bien que généralement préférée car permettant notamment d'évaluer les économies réalisables grâce à des stratégies de prévention, la seconde approche requiert bien souvent l'élaboration d'un modèle de simulation et des hypothèses relativement fortes, notamment sur la stabilité des coûts dans le temps.

II.1.3.2. Minimisation des coûts

L'analyse de minimisation des coûts (AMC) est un cas particulier d'analyse coût-efficacité reposant sur une hypothèse forte : celle d'égalité d'efficacité et de tolérance des options comparées. L'analyse consiste alors en une comparaison des coûts des deux options et vise à identifier la moins coûteuse. L'hypothèse d'équivalence de l'efficacité et de la tolérance est en pratique difficilement satisfaite et doit idéalement être préalablement démontrée, au moyen d'un essai contrôlé randomisé. De fait, l'AMC est le plus souvent utilisée en pharmacoeconomie pour la comparaison économique de deux médicaments similaires sur le plan thérapeutique, tels qu'un médicament princeps et son générique, par exemple.

II.1.3.3. Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité (ACE) est une méthode d'analyse comparative conjointe du coût et des conséquences en matière de santé, de deux interventions. Elle permet soit d'identifier la stratégie ou l'intervention offrant le bénéfice maximal pour un budget fixé, soit d'identifier la stratégie ou l'intervention permettant d'atteindre un objectif médical donné au moindre coût. La définition et la mesure du critère d'efficacité (par exemple le nombre d'années de vie gagnées) dépendent de l'objectif principal de l'étude et doivent refléter l'effet attendu de l'intervention analysée. Les interventions sont comparées à l'aide d'un critère d'efficience opérationnelle. Le critère le plus fréquemment utilisé est le ratio coût-efficacité différentiel (ICER) défini par :

$$ICER = \frac{C_B - C_A}{E_B - E_A}$$

où C_A et C_B sont les coûts relatifs aux interventions A et B , et E_A et E_B sont les efficacités de chacune des deux interventions. L'ICER traduit alors l'investissement monétaire à réaliser pour gagner une unité d'efficacité. Lorsque l'intervention d'intérêt est plus coûteuse et plus efficace, ou moins coûteuse et moins efficace que l'intervention de référence, l'ICER est comparé à un seuil de disposition à payer (DAP) collectif afin d'établir quelle intervention sera préférée. Si l'ICER est significativement inférieur à la DAP, l'intervention A sera préférée et sera dite coût-efficace. Au contraire, lorsque l'ICER est significativement supérieur à la DAP, c'est l'intervention de référence qui sera préférée.

II.1.3.4. Analyse coût-utilité

L'analyse coût-utilité (ACU) est une méthode d'analyse comparative de deux interventions, similaire en de nombreux points à l'ACE. La principale différence entre ces deux méthodes provient de la comparaison des interventions en termes de résultats.

En effet, dans l'ACU, le coût différentiel de l'intervention est comparé au nombre d'années de vie gagnées pondéré par la qualité de vie liée à la santé, ou « Quality-adjusted life year » (QALY) en anglais. Le QALY est un indicateur intégrant l'efficacité d'une intervention à la fois en termes d'espérance de vie et de qualité de vie gagnées (38).

Dans l'ACU, les interventions sont comparées au moyen du ratio coût-utilité différentiel (ICUR) construit de manière analogue à l'ICER :

$$ICUR = \frac{C_B - C_A}{QALY_B - QALY_A}$$

L'interprétation de l'ICUR est également similaire à celle de l'ICER.

II.1.3.5. Analyse coût-bénéfice

Les ACE et les ACU permettent d'étudier l'efficacité relative de deux ou plusieurs interventions mais ne permettent pas de statuer sur le bénéfice net d'une intervention, c'est-à-dire sur le fait que les bénéfices découlant de cette intervention excèdent ou non les coûts de sa mise en œuvre. L'objectif de l'Analyse Coût-Bénéfice (ACB) est d'évaluer ce bénéfice net, en attribuant une valeur monétaire à l'ensemble des coûts et des conséquences de chaque intervention afin de permettre leur comparaison directe (39). La principale difficulté de mise en œuvre d'une ACB est alors la valorisation monétaire des résultats de santé. Plusieurs méthodes, que nous nous contenterons ici de citer, ont été développées à cet effet. On retrouve, parmi les plus fréquentes, les méthodes : du capital humain, des préférences déclarées, et des préférences révélées.

II.1.3.6. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) est une approche complémentaire aux analyses d'efficience qui vise à estimer ce que pourrait être l'impact à court ou moyen terme de l'introduction et de la diffusion d'une intervention ou d'une stratégie de santé sur le budget d'un financeur déterminé, tel que l'AM par exemple. Elle se fonde principalement sur une comparaison de projections des dépenses selon divers scénarios intégrant ou non l'intervention ou la stratégie étudiée. L'analyse d'impact budgétaire s'inscrit sur un horizon temporel déterminé, généralement de court ou moyen terme, correspondant aux besoins d'information du financeur et à la période de programmation budgétaire qui varie généralement de 3 à 5 ans (40).

L'AIB est généralement basée sur des modèles qui doivent refléter les caractéristiques de la pathologie étudiée, son évolution et l'effet des interventions étudiées, afin de simuler l'évolution de la population ciblée et la manière dont elle est traitée selon les différents scénarios considérés. L'AIB doit également rendre compte des paramètres et des hypothèses introduites dans le modèle ainsi que des sources d'informations utilisées (40).

Complémentaire aux analyses d'efficience, l'AIB permet, lorsqu'une intervention ou une stratégie a été jugée comme efficiente, d'estimer les conséquences budgétaires de la mise en œuvre de cette intervention et, ainsi, d'anticiper les ressources nécessaires à son remboursement.

II.1.4. Analyses de sensibilité

Par essence, les évaluations économiques en santé ont des résultats incertains en raison de diverses sources d'incertitude (41) telles que la diversité des méthodologies utilisées pour estimer les données d'entrée, les erreurs d'échantillonnage ou de mesure, les choix

méthodologiques structurants et le manque de connaissances sur la forme fonctionnelle d'un modèle et ses interactions. Il est donc important de ne pas seulement se concentrer sur l'estimation ponctuelle d'un résultat, mais également d'examiner systématiquement l'incertitude entourant ce résultat (42). Pour cela, il est crucial d'identifier les hypothèses critiquables et de mener des analyses complémentaires telles que les analyses de sensibilité déterministes et les analyses de sensibilité probabilistes.

II.1.4.1. Analyses de sensibilité déterministes

Pour mener une analyse de sensibilité déterministe, il est nécessaire d'identifier les paramètres découlant des différentes hypothèses et les valeurs extrêmes pouvant être prises par ces paramètres. Ces hypothèses, et donc les valeurs des paramètres utilisés proviennent généralement de la littérature, des avis d'experts, d'observations ou de choix arbitraires.

L'analyse de sensibilité déterministe univariée ou « One-at-a-time » consiste à faire varier un à un les paramètres dans l'intervalle des valeurs extrêmes identifiées en maintenant les autres fixés à une valeur de référence, afin d'évaluer leur impact individuel sur le résultat produit. L'analyse de sensibilité déterministe multivariée consiste, elle, à faire varier l'ensemble des paramètres simultanément afin d'évaluer leur impact global sur le résultat produit. Le nombre de combinaisons possible des valeurs de ces différents paramètres tend à croître fortement en fonction du nombre de paramètres utilisés et la visite de chacune de ces combinaisons mène à la création de scénarios plus ou moins éloignés du scénario de base dans lequel l'estimation initiale a été produite.

Les analyses de sensibilité déterministes présentent cependant quelques limitations (43) (44) (45). Premièrement, la combinaison d'un grand nombre de paramètres peut rapidement mener à une quantité importante de scénarios à investiguer, pouvant rapidement augmenter le temps

de mise en œuvre des analyses de sensibilité, notamment dans le cadre de simulations complexes, et rendre difficile leur interprétation. Deuxièmement, le choix des paramètres investigués, effectué par l'analyste, peut entraîner un biais de sélection. Enfin, les analyses de sensibilité déterministes ne prennent pas en considération la probabilité de survenue des scénarios étudiés.

II.1.4.2. Analyses de sensibilité probabilistes

Les analyses de sensibilité probabiliste se basent sur les distributions statistiques des paramètres d'entrée d'une évaluation économique. En considérant conjointement les variations de l'ensemble des paramètres d'entrée, l'analyse de sensibilité probabiliste complète ainsi l'analyse de sensibilité déterministe. En France, elles sont fortement recommandées par la HAS (16) pour l'étude de la variabilité d'un résultat.

Lors d'une analyse de sensibilité probabiliste, une distribution statistique est, dans un premier temps, attribuée aux différents paramètres étudiés. Un nombre, généralement important, de simulations aléatoires du résultat étudié sont ensuite mises en œuvre, permettant d'obtenir une distribution dite empirique de ce résultat. L'estimation ponctuelle du résultat ainsi que celle de l'incertitude autour de celui-ci sont alors obtenus à partir de cette distribution. Ce procédé d'estimation à partir de simulations aléatoires est appelé méthode de Monte-Carlo (43).

Diverses méthodes paramétriques et non-paramétriques permettent de se passer de l'hypothèse de normalité des distributions de certains résultats tels que les coûts ou les ICER. La suite de cette partie décrit les méthodes paramétriques des ellipses de confiance et de Fieller ainsi que la méthode du bootstrap non paramétrique. La méthode de la courbe d'acceptabilité, régulièrement utilisée comme support à l'étude de l'incertitude autour de l'ICER en fonction du seuil d'efficacité fixé, est également décrite.

II.1.4.2.1. Méthode de l'ellipse de confiance

La méthode de l'ellipse de confiance développée par Van Hout et al., fréquemment utilisée, permet d'établir une approximation de l'intervalle de confiance pour l'ICER (46). Elle repose essentiellement sur l'hypothèse que les coûts et efficacités moyens par patient des deux interventions suivent les lois normales suivantes :

$$C_1 \sim N(\mu_{C1}, \sigma_{C1}^2)$$

$$C_2 \sim N(\mu_{C2}, \sigma_{C2}^2)$$

$$E_1 \sim N(\mu_{E1}, \sigma_{E1}^2)$$

$$E_2 \sim N(\mu_{E2}, \sigma_{E2}^2)$$

Où C_1 et E_1 sont le coût et l'efficacité moyens de la première intervention, C_2 et E_2 sont le coût et l'efficacité moyens de la deuxième intervention. Il découle alors que le coût différentiel moyen et l'efficacité différentielle moyenne suivent les lois normales suivantes:

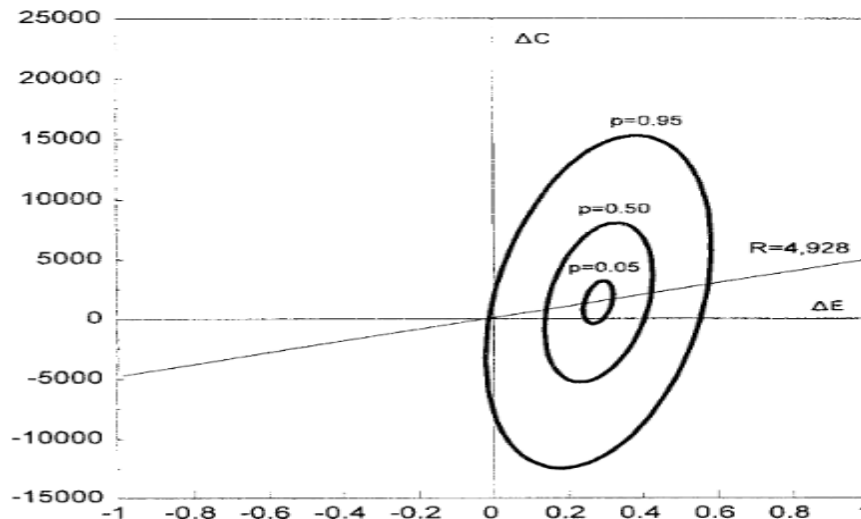
$$\Delta C \sim N(m_{C2} - m_{C1}, \sqrt{\sigma_{C2}^2 + \sigma_{C1}^2})$$

$$\Delta E \sim N(m_{E2} - m_{E1}, \sqrt{\sigma_{E2}^2 + \sigma_{E1}^2})$$

Van Hout et al. Argumentent également que les coûts et les efficacité sont généralement corrélés, et que le couple $(\Delta C, \Delta E)$ peut être considéré comme suivant une loi normale bivariée (46). La densité jointe de ce couple peut alors être représentée dans le plan $\Delta C/\Delta E$ sous forme d'une ellipse de confiance, tel qu'illustré par la figure 3 tirée de (46). Une approximation de

l'intervalle de confiance de l'ICER est alors donnée par les droites issues de l'origine du plan coût-efficacité et tangentes à l'ellipse de confiance.

Figure 3. Ellipse de confiance au niveau de confiance $\alpha=5\%$, 50% et 95%



II.1.4.2.2. La méthode de Fieller

La méthode de Fieller, développée dans le cadre d'essais biologiques, permet de calculer un intervalle de confiance pour des ratios de moyennes (47) puis adaptée au calcul d'intervalles de confiances de l'ICER par William et O'Brien et par Chaudhary et Stearns (48) (49). Cette précision est importante car la méthode suppose comme pour la méthode des ellipses de confiance, que le couple (numérateur, dénominateur) du ratio suit une loi normale bivariée, ce qui peut être difficile à justifier en présence d'échantillon de faible taille. Pour l'ICER, il découle cette hypothèse que $(C_2 - C_1) - R(E_2 - E_1)$ est normalement distribuée. En particulier :

$$\frac{R \times \Delta E - \Delta C}{\sqrt{R^2 \times var(\Delta E) + var(\Delta C) - 2R \times cov(\Delta E, \Delta C)}} \sim N(0,1)$$

Il est alors possible de calculer explicitement les bornes d'un intervalle de confiance pour R . Cependant, ce calcul passe par la résolution d'une équation linéaire d'ordre 2 en R , qui peut ne pas avoir de solution réelle.

II.1.4.2.3. La méthode du bootstrap non-paramétrique

Développée par Efron (50), la méthode du bootstrap non paramétrique permet d'approcher, par voie de simulation uniquement, la distribution d'une statistique évaluée sur une population. Elle est donc particulièrement adaptée lorsque la distribution de la population est inconnue et que l'on ne peut ou ne souhaite pas faire d'hypothèse de type paramétrique sur sa forme. Une description du principe de la méthode est développée dans cette partie.

Soit F une distribution et $\{x_1, \dots, x_n\}$ un échantillon issu de F . On définit la distribution empirique, notée \hat{F}_n , de l'échantillon comme :

$$\hat{F}_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \delta_{x_i}$$

Où δ_{x_i} est la masse de Dirac en x_i .

On appelle alors échantillon bootstrappé tout n -échantillon réalisé selon la distribution empirique. Plus concrètement, un échantillon bootstrappé est donc un rééchantillonnage de taille n , avec remise, de $\{x_1, \dots, x_n\}$. Soit $\theta = T(F)$ un paramètre statistique de la distribution F , on appelle alors estimateur « plug-in », ou estimateur bootstrap de θ , l'estimateur

$$\hat{\theta} = T(\hat{F}_n)$$

Obtenu en remplaçant F par \hat{F}_n .

On souhaite donc estimer le paramètre θ par son estimateur plug-in $\hat{\theta}$. Le problème qui se pose alors est que, généralement, on ne connaît pas mieux la loi de $\hat{\theta}$ que l'on ne connaît celle de θ .

Cependant, il est aisé de générer de nombreux échantillons bootstrappés de $\{x_1, \dots, x_n\}$, et il est ainsi possible, par application de la méthode Monte-Carlo, d'approximer la distribution de $\hat{\theta}$.

L'ICER représente un cas de paramètre statistique particulier puisqu'il est en fait composé d'une statistique de coût et d'efficacité C_1 et E_1 portant sur l'échantillon d'individus ayant subi une intervention donnée, et d'une statistique de coût et d'efficacité C_2 et E_2 portant sur l'échantillon d'individus ayant subi une intervention différente, ou n'ayant pas subi d'intervention (groupe contrôle). Notons n_1 et n_2 les tailles respectives de ces échantillons. La procédure d'approximation de la distribution de l'estimateur de l'ICER se déroule alors comme suit :

- Soit $B \in \mathbb{N}$ (généralement $B \geq 1000$), créer B échantillons bootstrappés $x_1^{*1}, \dots, x_1^{*B}$ de $x = \{x_1, \dots, x_n\}$ puis,
- Pour $b = 1, \dots, B$:
 - Calculer C_1^{*b} et E_1^{*b} les estimateurs plug-in de C_1 et E_1 sur x_1^{*b}
 - Calculer C_2^{*b} et E_2^{*b} les estimateurs plug-in de C_2 et E_2 sur x_2^{*b}
 - Calculer $\frac{C_2^{*b} - C_1^{*b}}{E_2^{*b} - E_1^{*b}}$ l'estimateur plug-in de R , noté R^{*b}

Il est alors possible de construire un intervalle de confiance de l'estimateur de l'ICER à partir de la distribution de l'estimateur bootstrappé R^* . La méthode la plus fréquemment utilisée est celle des percentiles, qui consiste à définir les bornes d'un intervalle de niveau $1 - \alpha$ par les quantiles d'ordre $\frac{\alpha}{2}$ et $1 - \frac{\alpha}{2}$ de la distribution (R^{*1}, \dots, R^{*B}) de R^* .

II.1.4.2.4. La courbe d'acceptabilité

Lorsque l'intervention étudiée est plus chère et plus efficace ou moins chère et moins efficace que l'intervention de référence, la sélection de l'une d'entre elles est effectuée en fonction d'un

seuil d'acceptabilité, qui est un paramètre extérieur aux données. Pour prendre en compte ce seuil de manière globale dans la représentation de l'incertitude liée à l'estimation de l'ICER, il est possible de construire une courbe d'acceptabilité, ou « Cost-Effectiveness Acceptability Curve ». Cette courbe représente la probabilité que la nouvelle intervention soit plus efficace que celle de référence en fonction du seuil d'acceptabilité. Elle peut notamment être construite à partir de la distribution de l'estimateur plug-in de l'ICER précédemment approximé par l'approche bootstrap. Pour différentes valeurs $\lambda_i, i \in I$ du seuil d'acceptabilité, on calcule la proportion $P_i = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B 1_{\{R^{*b} \leq \lambda_i\}}$, correspondant à la probabilité empirique de l'efficacité de la nouvelle intervention au regard de λ_i . On le graphe de la courbe d'acceptabilité est alors donné par les points de coordonnées (λ_i, P_i) .

II.2. Méthodes mathématiques

II.2.1. Modélisation par agent

Un modèle est une représentation artificielle et généralement simplifiée d'une entité ou d'un phénomène réel que l'on souhaite dont on souhaite étudier l'évolution temporelle (51). La simulation, quant à elle, est une démarche scientifique qui consiste à concevoir un tel modèle et à observer l'influence de variations des paramètres du modèle sur les résultats (sorties) de ce modèle. Cette démarche trouve toute son utilité dans deux types de situations essentiellement. Premièrement, lorsque l'on souhaite établir une théorie nécessitant des connaissances sur un phénomène donné qui sont inexistantes ou encore trop peu solide. Deuxièmement, lorsque l'expérimentation directe sur le système réel représenté est impossible, au vu de considérations techniques ou éthiques par exemple (51).

L'une des approches les plus répandues de la simulation est l'approche population-centrée qui vise à modéliser directement l'évolution globale d'un système d'individus, généralement par le

biais d'équations différentielles, déterministes ou stochastiques. Si cette approche est pertinente et efficace lorsqu'il s'agit de modéliser des populations d'entités homogènes, elle ne permet pas cependant de tenir compte de l'hétérogénéité de ces entités lorsque celle-ci existe. L'approche de la modélisation par agent se distingue alors du paradigme population-centré par le fait qu'elle place l'individu au centre de la modélisation (52). Dans un modèle à agents, ou « agent based model » en anglais (ABM), ce sont les caractéristiques et les comportements de chaque individu du système qui sont modélisés et simulés, permettant ainsi d'aborder des systèmes fortement hétérogènes. Les propriétés globales du système et leur évolution ne sont alors plus directement modélisées, mais émergent plutôt de l'évolution des propriétés individuelles (53).

La modélisation par agent est une approche relativement récente, qui connaît un essor grâce notamment au progrès des technologies numériques et des méthodes d'apprentissage statistique. Dans le champ de la santé publique, les ABMs ont principalement été développés pour modéliser la transmission de maladies infectieuses, et l'impact d'interventions préventives et de déterminants, sociaux et environnementaux, sur les habitudes et le comportement d'individus, tirant parti de la possibilité d'inclure, dans les ABMs, des interactions entre agents. Les études publiées dans le domaine et ayant recours à l'implémentation d'ABMs abondent, et il serait donc vain d'essayer d'en dresser une liste exhaustive. Nous en mentionnerons cependant certaines afin d'illustrer la variété d'applications possibles dans le champ de la santé publique.

Une première étude, menée par Marshall et al., utilise un ABM pour modéliser l'impact de plusieurs scénarios de prévention sur l'évolution de la transmission du VIH au sein de la population new-yorkaise à partir du comportement et des interactions des individus (54). Deux autres exemples d'études recourent à l'implémentation d'ABMs pour modéliser l'influence d'interventions préventives et de déterminants sociaux sur les comportement tabagique (55) et

vis-à-vis de la consommation d'alcool (56). Enfin, nous mentionnons une dernière étude mettant en œuvre un ABM afin de modéliser l'impact du développement de nouvelles lignes de bus, dans la ville de Bogota, sur le temps de marche quotidien des individus (57).

Les ABMs se révèlent ainsi fortement utiles dès lors que l'on souhaite modéliser et simuler l'impact global et au long terme d'interventions et de leur diffusion au sein de systèmes dynamiques et hétérogènes d'individus, et donc particulièrement adaptés pour l'évaluation économique de stratégies de prise en charge de pathologies chroniques.

Dans le cadre de la recherche en santé, la modélisation par agent consiste à considérer une cohorte de patients et à mimer son comportement selon plusieurs scénarios prédéfinis dans un contexte virtuel. Un ABM se compose donc :

- D'une cohorte initiale de patients, chacun représenté par un vecteur de covariables
- De modèles d'exécution permettant de diriger l'évolution temporelle des patients virtuels

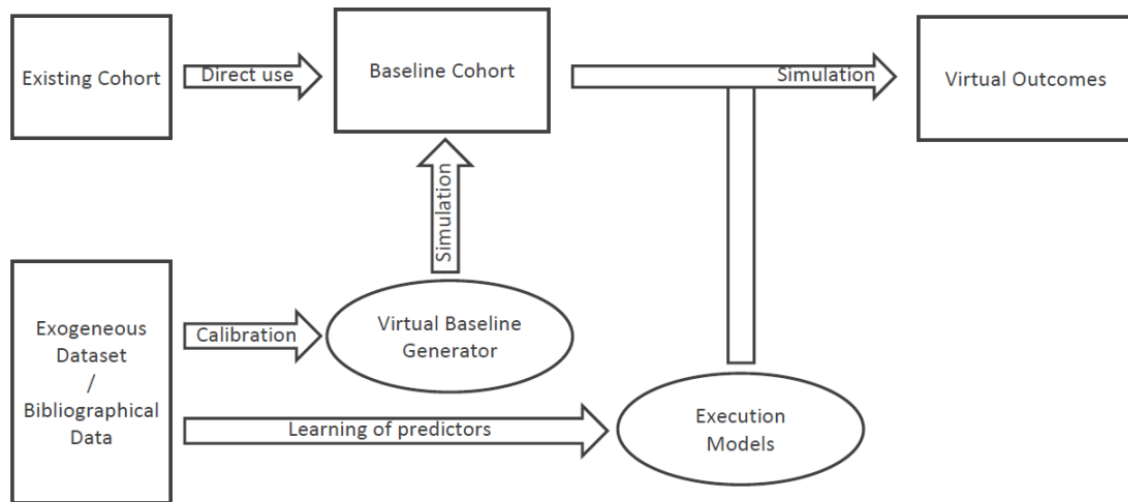
L'implémentation d'un ABM passe alors naturellement par deux phases principales : l'initialisation d'une population composée de patients, chacun représenté par un vecteur de covariables, puis la simulation de leur évolution au moyen de modèles d'exécution. Un schéma générique du processus d'implémentation d'un ABM en recherche médicale a été proposé et discuté dans le chapitre de livre (58) annexé à ce manuscrit (Annexe 1). La figure 1 en est extraite quant à l'implémentation des deux phases elle est décrite ci-après.

II.2.1.1. Initialisation de la population virtuelle

La première étape de l'implémentation consiste donc à construire et initialiser une population qui servira de point de départ aux simulations. Pour se faire, deux stratégies peuvent être suivies : l'utilisation de valeurs observées dans une cohorte réelle ou l'implémentation d'un

générateur de cohorte virtuelle. Bien que les générateurs n'aient pas été utilisés dans l'implémentation des ABMs utilisés pour nos travaux, ils ont tout de même suscité une réflexion importante dans le cadre du chapitre de livre (58) en Annexe 1 et représentent des perspectives de recherche importantes pour la suite.

Figure 4. Processus général d'implémentation d'un modèle à agent en recherche médicale (58).



II.2.1.1.1. Initialisation à partir d'une cohorte réelle

La première et plus évidente méthode d'initialisation des valeurs des covariables consiste à utiliser les dernières valeurs observables dans une cohorte réelle. L'avantage principal de cette méthode est alors le réalisme obtenu sur la distribution de l'ensemble des covariables. L'inconvénient majeur, cependant, réside dans l'impossibilité de modifier la population initiale autrement que par des rééchantillonnages, et donc d'étendre cette dernière ou de se focaliser sur une sous-population particulière.

II.2.1.1.2. Générateur de cohorte à baseline virtuelle

Si des approches de rééchantillonnages avec remise à partir de données de cohorte existantes permettent, il est vrai, d'augmenter la taille de l'échantillon de base servant à l'initialisation des simulations, ils ne permettent pas, en revanche de créer de nouveaux vecteurs de covariables n'étant pas observés. L'utilisation d'un générateur de cohorte virtuelle peut alors palier à ce problème. Les vecteurs de covariables créés à partir d'un générateur de cohorte virtuelle doivent cependant être les plus réalistes possibles. En particulier, les distributions marginales des covariables créées, et leur structure de la corrélation doivent être cohérentes avec celles observées dans l'échantillon de base.

Il existe diverses méthodes permettant de générer des échantillons en répondant à ces critères. Une première série d'approches consiste à modéliser la distribution multivariée des covariables puis à générer des échantillons par simulations. Parmi ces approches, on recense notamment la méthode discrète et la méthode continue (59) (60), qui aborde d'une manière différente la problématique de la gestion simultanée de covariables quantitatives et qualitatives, ainsi que la méthode des copules (61).

La méthode discrète consiste à subdiviser l'échantillon en fonction de chaque combinaison possible de covariables discrètes puis à estimer la distribution multivariée des covariables continues sous chaque sous-groupe ainsi constitué. Le principal inconvénient de cette méthode est que le nombre de sous-groupes augmente très rapidement en fonction du nombre de covariables discrètes. Certains de ces sous-groupes peuvent alors contenir un nombre trop restreint d'individus pour permettre une estimation fiable de la distribution des covariables continues.

La méthode continue, développée pour pallier à ce problème consiste à considérer toutes les covariables comme étant continues, et distribuées selon une même loi, généralement normale. L'étape de calibrage consiste alors simplement en l'estimation des paramètres d'une

distribution paramétrique multivariée. Les covariables étant toutes traitées comme continues, les covariables discrètes ainsi simulées ne prennent alors pas nécessairement des valeurs discrètes. Pour obtenir des variables discrètes, les valeurs simulées sont donc ensuite seuillées à partir de valeurs critiques définies en fonction de la probabilité d'apparition de chaque modalité des covariables discrètes dans l'échantillon initial.

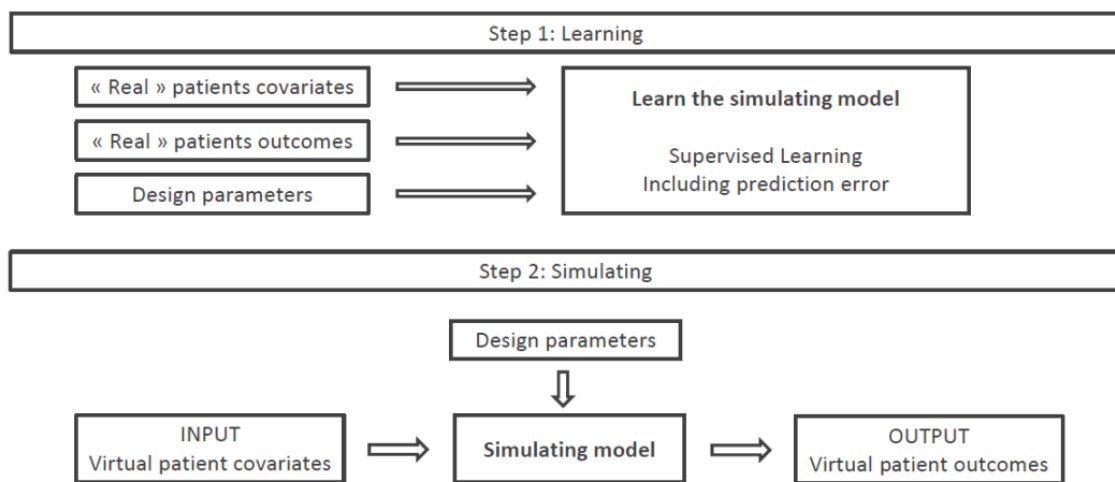
La troisième approche possible est la méthode des copules. Une copule est une fonction de répartition multidimensionnelle dont toutes les marginales suivent une loi uniforme sur l'intervalle $[0,1]$. Toute l'approche repose en fait sur le théorème de Sklar (62) qui démontre l'existence et l'unicité d'une copule permettant de lier n'importe quelle fonction de répartition multidimensionnelle à ses marginales, dès lors que ces dernières sont toutes continues. Cette copule porte alors l'entière structure de corrélation de la fonction de répartition multidimensionnelle. Il existe de nombreuses familles de copules paramétriques basées sur des structures de dépendance différentes (63). En revanche, il est généralement difficile d'exprimer correctement la structure de dépendance d'un vecteur de haute dimension à partir d'une unique copule. Il a cependant été démontré que toute copule à n dimensions peut être construite à partir de $\frac{n(n-1)}{2}$ copules bidimensionnelles (64) (65). Outre le fait qu'il est généralement beaucoup plus aisé de spécifier une structure de dépendance bidimensionnelle, cette décomposition permet en plus d'utiliser des modèles de copules issus de familles différentes, offrant ainsi une plus grande flexibilité de modélisation

II.2.1.2. Modèles d'exécution

Les modèles d'exécution sont des modèles de type Entrée/Sortie permettant de simuler l'évolution des covariables des individus du modèles. L'implémentation d'un modèle d'exécution associé à une covariable comporte deux phases. Dans un premier temps, un model

prédicatif de cette covariable à partir de covariables explicatives est calibré par des approches de modélisation ou d'apprentissage statistique. Dans un second temps, les covariables sont injectées en entrée du modèle pour obtenir une prédiction en sortie. La figure 2 schématise l'implémentation générale d'un modèle d'exécution.

Figure 5. Schéma général de l'implémentation d'un modèle d'exécution (43).



De nombreux modèles peuvent être envisagés en tant que modèles d'exécution, appartenant principalement à deux catégories : les modèles paramétriques, et les modèles non-paramétriques. Ces modèles peuvent être entraînés à partir de sources de données diverses, et en particulier à partir de bases de données patients. Les principaux avantages et inconvénients de ces deux classes de modèles découlent de ces sources de données, qui peuvent être de qualité très variable et contenir des échantillons de taille plus ou moins conséquente. Les modèles paramétriques sont entraînés à la fois à partir de données mais reposent sur des hypothèses concernant la nature du modèle. L'estimation des paramètres de ces modèles bénéficie généralement fortement de données en quantité importante mais, lorsqu'une telle quantité de données n'est pas disponible, il est possible de renforcer les hypothèses afin de simplifier le modèle et ainsi potentiellement réduire ce besoin en données. Il est également possible

d'introduire de l'information supplémentaire issue d'avis d'experts ou de la littérature puis de réaliser des analyses de sensibilité autour des paramètres incertains. A contrario, les modèles non paramétriques ne présupposent pas d'hypothèse sur la forme du modèle et sont exclusivement calibrés à partir des données, les rendant par conséquent beaucoup plus dépendants de la qualité et de la taille de la base utilisée. Chaque modèle d'exécution inclus dans l'ABM peut être implémenté, maintenu et amélioré séparément des autres. Cette propriété des ABM est appelée "modularité" et apporte une flexibilité importante.

Il convient ici d'établir une distinction entre les différents types de paramètres sur lesquels peuvent reposer les ABMs, qui peuvent être classés en trois catégories.

Premièrement, les paramètres internes des modèles d'exécution qui permettent de relier les sorties aux entrées, tels que les coefficients d'un modèle de régression linéaire ou logistique. Ces paramètres sont estimés à partir des données et donc les plus dépendants de la source employée.

Deuxièmement, la plupart des modèles, paramétriques ou non, et en particulier les modèles de machine learning reposent sur des choix structurels sous la forme d'hyperparamètres ou « tuning parameters ». Ces hyperparamètres ne doivent pas être confondus avec les paramètres internes. On peut citer, comme exemples concrets d'hyperparamètres, la profondeur maximale d'un arbre de décision, le nombre d'arbres inclus dans une forêt aléatoire ou encore le nombre de neurones inclus dans les couches d'un réseau de neurones. Ces paramètres ne peuvent pas être estimés à partir des données et relèvent plus de l'optimisation de l'architecture du modèle. Ils sont généralement sélectionnés par des méthodes de validation croisée parmi un ensemble de valeurs préalablement autorisées par le développeur du modèle.

Enfin, on distingue les paramètres liés au design de l'expérimentation de l'étude. Ces paramètres définissent les scénarios dictant les conditions dans lesquelles sont conduites les

simulations. On peut citer, à titre d'exemple, les paramètres de design utilisés pour l'étude présentée dans l'article 1, portant sur l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction de nouveaux génériques d'antirétroviraux dans le traitement du VIH. Les paramètres utilisés étaient la date de mise sur le marché de chaque générique, fixée en nombre d'années suivant la date de mise sur le marché des princeps, le tarif des génériques, fixé en proportion du tarif des princeps, et le taux de pénétration des génériques, correspondant à la probabilité de substitution d'un princeps par un générique. Les paramètres de design sont généralement fixés sur la base de considérations techniques, d'avis d'experts ou de données issues de la littérature et font donc l'objet d'analyses de sensibilité afin d'estimer l'impact de l'incertitude les entourant sur les résultats produits.

II.2.1.3. Monte-Carlo et intervalles de prédiction

Bien que la plupart des modèles d'exécution soient basés sur des modèles prédictifs, nous souhaitons attirer l'attention sur la nature des sorties de ces modèles, qui diffèrent de simples prédictions. En effet, de par le nombre limité de facteurs sélectionnés pour représenter les individus du modèle, il n'est pas impossible de se trouver dans la situation où deux, ou même plusieurs, individus présenteraient des caractéristiques toutes identiques. L'application de modèles prédictifs à ces patients produirait alors des sorties toujours identiques. Du point de vue de la réalité que cherche à représenter l'ABM, ceci sous-entendrait alors que tous les individus distincts présentant néanmoins quelques caractéristiques communes (les covariables sélectionnées) auraient systématiquement la même évolution et les mêmes comportements. Cette hypothèse étant irréaliste, il convient alors de considérer des sorties aléatoires pour les modèles d'exécution mais néanmoins basées sur une distribution de la réponse obtenus à partir de modèles prédictifs.

L'ensemble des aléas individuels issus des différents modèles d'exécutions tend alors à se cumuler et se répercute nécessairement sur les résultats émergeant sur le plan global du système. Il est donc important, pour assurer des résultats cohérents, de mettre en œuvre des méthodes de Monte-Carlo en réalisant, pour chaque scénario, un nombre conséquent de simulations de l'ABM. Ces simulations Monte-Carlo permettent ainsi de produire une distribution des résultats du système, à partir de laquelle il est possible de tirer un résultat moyen ainsi que des intervalles de prédiction permettant de rendre compte de la variabilité induite par les différentes sources d'aléa.

II.2.2. Analyse de séquences

L'analyse de séquences est une méthodologie développée et introduite par le sociologue Andrew Abbott à partir des années 1980 (66). Celle-ci emprunte et adapte des techniques initialement développées dans divers domaines scientifiques et en particulier à la bio-informatique afin de les appliquer dans le domaine des sciences sociales, où elles permettent l'étude et la description de données longitudinales, et notamment de parcours de vie. L'objectif de ces méthodes est d'identifier les ressemblances ou les dissimilarités existantes au sein d'un ensemble de séquences d'états, puis de regrouper ces séquences afin de dégager des typologies communes. Outre leur description, les typologies ainsi construites peuvent ensuite servir de base à des analyses plus classiques (67). En effet, lorsque l'on souhaite étudier l'impact de certaines caractéristiques individuelles sur les trajectoires, ces dernières peuvent être utilisées comme variable indépendante dans l'élaboration d'un modèle de régression logistique. A contrario, elles peuvent également être utilisées comme facteur explicatif dans des modèles prédictifs.

Bien que, grâce à une collecte des données individuelles longitudinales de plus en plus fréquente, ces méthodes se soient largement répandues dans le domaine de la sociologie, où

elles sont principalement utilisées pour l'étude de trajectoires professionnelles (68) (69) (70), leur utilisation dans le champ de la santé reste, en revanche, restreint (71) (72).

L'analyse de séquences se décompose en trois phases principales : la définition et la construction des séquences à étudier, l'estimation d'une mesure de dissimilarité entre ces séquences, et leur regroupement au sein de clusters homogènes. Ces différentes phases sont décrites dans la suite de cette partie.

II.2.2.1. Définition et construction des séquences

II.2.2.1.1. Définition de l'alphabet

L'alphabet est un ensemble fini d'états pouvant être empruntés au cours du temps par une séquence. La définition de ces états, et donc de l'alphabet est une étape importante dans la construction des séquences, puisque c'est celui-ci qui, en grande partie, donne leur sens et leur interprétabilité aux typologies de trajectoires construites.

Dans le cadre médical, les éléments de l'alphabet peuvent être des états de santé directement identifiables et propres à la pathologie étudiée et son évolution, des lieux de prise en charge (73), ou encore construits à partir de données de recours aux soins. Dans le troisième cas, une difficulté est à soulever qui réside dans le fait qu'il arrive en général que des recours à des prestations de soins de natures différentes surviennent simultanément (i.e. sur un même pas de temps). Deux approches permettent alors de palier à cette situation. La première consiste à créer des états quantifiant le recours aux soins, en prenant par exemple le nombre de recours à des prestations spécifiques à la prise en charge de la pathologie sur chaque pas de temps. La deuxième consiste à hiérarchiser les prestations de soins. Ainsi, on peut par exemple considérer qu'une hospitalisation primera dans la définition de l'état sur une consultation auprès d'un

spécialiste qui elle-même primera sur une consultation de médecine générale lorsque ces trois prestations ont lieu au cours d'un même pas de temps (73).

II.2.2.1.2. Choix de la représentation temporelle

La deuxième étape importante dans la construction des séquences est le choix de la représentation temporelle, c'est-à-dire de la période d'observation et du pas de temps. Ces deux éléments définissent ainsi directement la longueur maximale des séquences. Le choix du pas de temps dépend fortement du contexte de l'étude. Ainsi, une étude portant sur les emplois du temps pourra très bien utiliser un pas de temps horaire (74) quand d'autres utiliseront des pas de temps mensuel ou trimestriel (71) (75). Le pas de temps joue également un rôle important dans la constitution des états, lorsque ces derniers sont définis par agrégation de données (nombre de recours à une consultation chez un spécialiste sur un pas de temps donné, par exemple).

Si la période d'étude et le pas de temps définissent une longueur maximale pour les séquences, toutes ne seront forcément pour autant pas de même longueur. Ici, on pensera notamment à des trajectoires de soins plus courtes que d'autres pour cause de décès ou de sortie d'étude d'un patient. Les méthodes d'Optimal Matching présentées dans la suite sont adaptées au cas de séquences de longueur différentes. Cependant, il peut parfois être intéressant, au vu de la question de recherche, d'ajouter un état supplémentaire correspondant au décès ou la sortie d'étude des individus, et de ramener ainsi toutes les séquences à une longueur commune.

II.2.2.2. Mesure de la dissimilarité entre séquences

II.2.2.2.1. La distance d'Optimal Matching

L'objectif principal de l'Optimal Matching (OM) (Méthodes d'Appariement Optimal en français) est la quantification de la similarité entre une paire de séquences d'état et mène à l'obtention d'une distance entre ces séquences. De nombreuses mesures de similarité ou dissimilarité utilisées à l'origine dans différents domaines d'application et adaptées à l'analyse de séquences sont décrites dans la littérature (76) : les distances de Levenshtein I et II (77), ou encore la distance de Hamming (78). La méthode permettant d'obtenir la distance d'OM repose sur le fait de transformer une séquence en une autre au moyen d'un nombre limité d'opérations élémentaires pénalisées par des coûts d'opération, et la recherche d'une transformation optimale au regard des coûts utilisés. Plus formellement, la distance d'OM peut être définie comme suit (79):

Soient $S = (S_1, \dots, S_n)$ et $T = (T_1, \dots, T_p)$ deux séquences de longueurs respectives n et p , définies à partir d'un alphabet A , et soit $e = (e_1, \dots, e_k)$ une suite d'opérations autorisées telles que $e(S) = e_1 \circ e_2 \circ \dots \circ e_k(S) = T$. Pour une paire de séquences (S, T) données, il existe en fait beaucoup de suites d'opération permettant de transformer S en T . On note alors $E(S, T)$ l'ensemble de ces suites d'opérations. Supposons de plus qu'un coût $c(e_i)$ soit assigné à chaque opération e_i et que l'on définisse le coût total d'une suite d'opérations par $C(e) = \sum_i c(e_i)$. La distance d'OM entre les séquences S et T , notée $d_{OM}(S, T)$ est définie par :

$$d_{OM}(S, T) := \min\{C(e) : e \in E(S, T)\}$$

Les différents éléments intervenant dans l'algorithme de calcul de la distance d'Appariement Optimal ainsi que l'algorithme lui-même sont décrits dans cette partie.

II.2.2.2. Les opérations élémentaires

Les trois opérations élémentaires utilisées dans les méthodes d'Appariement Optimal sont l'insertion, la suppression et la substitution. Soit A un alphabet, $S = (s_1, \dots, s_n)$ une séquence d'éléments de A , $\alpha \in A$ un élément de l'alphabet et $1 \leq i \leq n$ une position dans la séquence S .

Les trois opérations élémentaires peuvent alors être définies de la manière suivante :

- L'opération d'insertion introduit l'élément α en i - ème position de la séquence S . La séquence S' résultant de cette opération est $S' = (s_1, \dots, s_{i-1}, \alpha, s_i, \dots, s_n)$.
- L'opération de suppression retire l'élément placé en i - ème position de la séquence S . La séquence S' résultant de cette opération est $S' = (s_1, \dots, s_{i-1}, s_{i+1}, \dots, s_n)$.
- L'opération de substitution remplace l'élément situé en i - ème position de la séquence S par l'élément α . La séquence S' résultant de cette opération est $S' = (s_1, \dots, s_{i-1}, \alpha, s_{i+1}, \dots, s_n)$.

Les opérations d'insertion et de suppression jouent un rôle similaire dans la transformation d'une séquence en une autre. En effet, supprimer un élément d'une séquence est équivalent à insérer l'élément supprimé au même emplacement dans l'autre séquence. De plus, ces deux opérateurs viennent modifier la structure temporelle d'une séquence en distordant le temps, par ajout ou suppression d'un pas de temps dans celle-ci (80). Ces deux opérations sont donc généralement regroupées sous l'appellation commune *indel*, contraction des termes *insertion* et *deletion*. A contrario, l'opérateur de substitution, lui, conserve la structure temporelle des séquences (80). Le type de distance obtenu dépend donc de l'importance relative donnée aux opérateurs d'*indel* et de substitution dans la transformation des séquences. Cette dernière est fixée par les coûts associés aux opérateurs élémentaires et décrite dans la partie suivante.

II.2.2.2.3. Les coûts d'opérations

II.2.2.2.3.1. Les coûts de substitution

S'il est possible de définir un coût commun à toutes les substitution, l'approche la plus couramment utilisée consiste à définir plutôt un coût de substitution propre à chaque paire d'éléments de l'alphabet. L'ensemble de ces coûts est alors regroupé dans une matrice symétrique appelée matrice des coûts de substitution. Il est possible, dans certains cas, de fixer les coûts de substitution sur la base de considérations théoriques sur la similarité relative des états. Dans le cas où aucun a priori théorique ne permet de fixer les coûts de substitution, Biemman et al. proposent une approche empirique basée sur les taux de transitions entre états observés dans l'échantillon des séquences (81). Dans ce cas, le coût de la substitution d'un état i vers un état $j \neq i$ (et inversement) est égal à :

$$2 - p(i | j) - p(j | i)$$

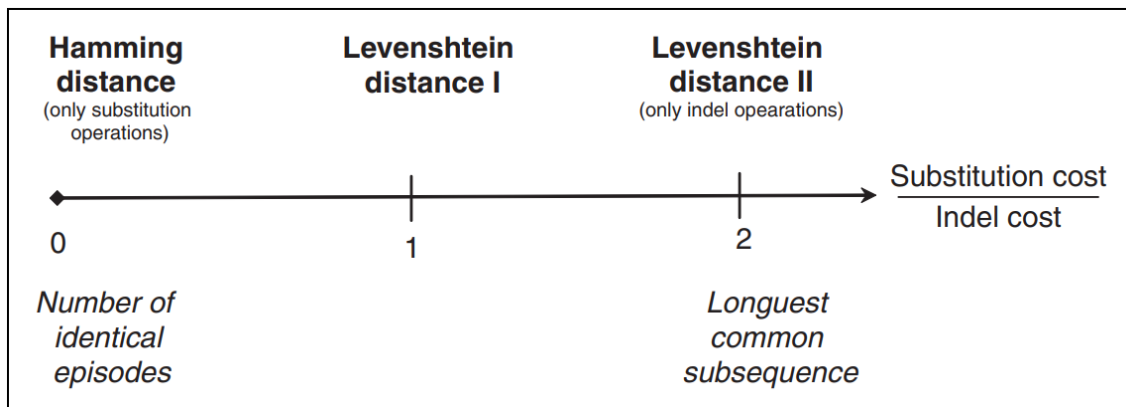
Où $p(i | j)$ est le taux de transition de l'état i vers l'état j et $p(j | i)$ est le taux de transition de l'état j vers l'état i , tous deux observés dans l'échantillon des séquences.

II.2.2.2.3.2. Les coûts des indels

Le coût des indels est généralement fixé en second, car son rapport avec les coûts des substitutions détermine le sens de la distance d'OM produite. En effet, l'utilisation des opérations d'indels dans le processus de transformation des séquences peut être artificiellement favorisé en leur choisissant un coût très faible par rapport à ceux des substitutions, et la distance d'OM obtenue tendra à s'approcher de la distance de la plus longue sous-séquence commune, aussi appelée distance de Levensthein II. On peut également artificiellement favoriser l'utilisation des substitutions en fixant un coût d'indels très élevé, et la distance d'OM obtenue se rapprochera alors de la distance de Hamming, comptant le nombre de positions où deux

séquences sont identiques. La figure 6, empruntée à Lesnard et al. (82), résume le type de distance d'OM obtenue en fonction du ratio entre les coûts de substitution et les coûts d'indels.

Figure 6. Ratio entre les coûts de substitution et d'indel et type de pattern capturé par Optimal Matching



II.2.2.2.4. L'algorithme d'Optimal Matching

II.2.2.2.4.1. Principe général

L'algorithme d'OM est une adaptation au cadre de l'analyse de séquences de l'algorithme de Needleman-Wunsch, développé pour la comparaison de séquences d'acides aminés (83). Son principe est le suivant. Soient deux séquences $S = (s_1, \dots, s_n)$ et $T = (t_1, \dots, t_p)$. Le processus de recherche du coût minimal de transformation de S en T peut se représenter sous forme de la création d'une matrice M de taille $(n + 1, p + 1)$ respectant la propriété suivante : quels que soient $1 \leq i \leq n$ et $1 \leq j \leq p$, l'élément situé sur la i - ème ligne et la j - ème colonne de la matrice, noté $M_{i,j}$ doit correspondre au coût minimal de transformation de la sous-séquence (S_1, \dots, S_i) de S en la sous-séquence (T_1, \dots, T_j) de T . Descendre verticalement d'une ligne dans la matrice signifie alors supprimer l'élément de S correspondant. Passer à la colonne de droite, signifie insérer un élément de T dans S . Descendre en diagonale signifie transformer l'élément de S en l'élément de T correspondant. La matrice M correspondant au problème est représentée

dans la figure 7. A titre d'exemple, l'insertion de T_1 , la transformation de S_1 en T_2 et la suppression de S_2 par des flèches.

Figure 7. Représentation matricielle de la comparaison de deux séquences par Optimal Matching.

		T_1	T_2	T_{j-1}	T_j	T_p
	0	→								
S_1			↘							
S_2				↓						
...										
...										
S_{i-1}										
S_i										
...										
...										
S_n										Fin

La résolution du problème revient alors à construire une telle matrice M . Les étapes d'initialisation de la matrice et de calcul de ses éléments sont décrite ci-après.

II.2.2.2.4.2. Initialisation

Les valeurs situées sur la première ligne de M correspondent aux coûts minimums des transformations permettant de passer d'une séquence vide aux sous-séquences $T_1 = (t_1)$, $T_2 = (t_1, t_2)$, ..., et $T_p = (t_1, \dots, t_p) = T$. Ces transformations ne pouvant s'effectuer que via des insertions, on obtient alors :

$$\forall 1 \leq j \leq p + 1, \quad M_{1,j} = (j - 1) \times c_{indel}$$

Où c_{indel} est le coût, préalablement fixé, des indels.

De manière analogue, les valeurs situées dans la première colonne de M correspondent aux coûts minimums des transformations permettant de passer des sous-séquences $S_1 = (s_1)$, $S_2 = (s_1, s_2)$, \dots , et $S_n = (s_1, \dots, s_p) = S$ à une séquence vide. Ces transformations ne pouvant s'effectuer que via des suppressions, on obtient alors :

$$\forall 1 \leq i \leq n + 1, \quad M_{i,1} = (i - 1) \times c_{indel}$$

La figure 8 représente la matrice M initialisée selon ce principe.

Figure 8. Initialisation de la matrice de résolution

	\emptyset	T_1	T_2	T_p
\emptyset	0	c_{indel}	$2 \times c_{indel}$	$p \times c_{indel}$
S_1	c_{indel}						
S_2	$2 \times c_{indel}$						
...	...						
...	...						
...	...						
S_n	$n \times c_{indel}$						Fin

II.2.2.2.4.3. Calcul des éléments de la matrice

Une fois la matrice de résolution M initialisée, le calcul du reste de ses éléments est effectué de façon itérative en utilisant la méthode suivante. Supposons connues les valeurs :

- $M_{i-1,j-1}$: le coût minimum de transformation de la sous-séquence $S_{i-1} = (s_1, \dots, s_{i-1})$ de S en la sous-séquence $T_{j-1} = (t_1, \dots, t_{j-1})$ de T
- $M_{i,j-1}$: le coût minimum de transformation de la sous-séquence $S_i = (s_1, \dots, s_i)$ de S en la sous-séquence $T_{j-1} = (t_1, \dots, t_{j-1})$ de T
- $M_{i-1,j}$: le coût minimum de transformation de la sous-séquence $S_{i-1} = (s_1, \dots, s_{i-1})$ de S en la sous-séquence $T_j = (t_1, \dots, t_j)$ de T

Trois chemins de transformations potentiellement optimaux sont alors envisageables pour passer de $S_i = (s_1, \dots, s_i)$ à $T_j = (t_1, \dots, t_j)$:

- Transformer la sous-séquence S_{i-1} en T_{j-1} puis substituer le $i - \text{ème}$ élément de S par le $j - \text{ème}$ élément de T . Le coût total de cette transformation est alors $M_{i-1,j-1} + c_{sub}(s_i, t_j)$
- Transformer la sous-séquence S_i en T_{j-1} puis insérer le $j - \text{ème}$ élément de T . Le coût total de cette transformation est alors $M_{i,j-1} + c_{indel}$
- Transformer la sous-séquence S_{i-1} en T_j puis supprimer le $i - \text{ème}$ élément de S . Le coût total de cette transformation est alors $M_{i-1,j} + c_{indel}$

Le coût optimal de transformation de S_i en T_j est alors obtenu en prenant le minimum des coûts totaux de transformation associés aux trois options citées :

$$M_{i,j} = \min \begin{cases} M_{i,j-1} + c_{indel} \\ M_{i-1,j} + c_{indel} \\ M_{i-1,j-1} + c_{sub}(s_i, t_j) \end{cases}$$

L'ensemble du processus est synthétisé sous la forme du pseudo-code suivant :

Figure 9. Algorithme d'Optimal Matching

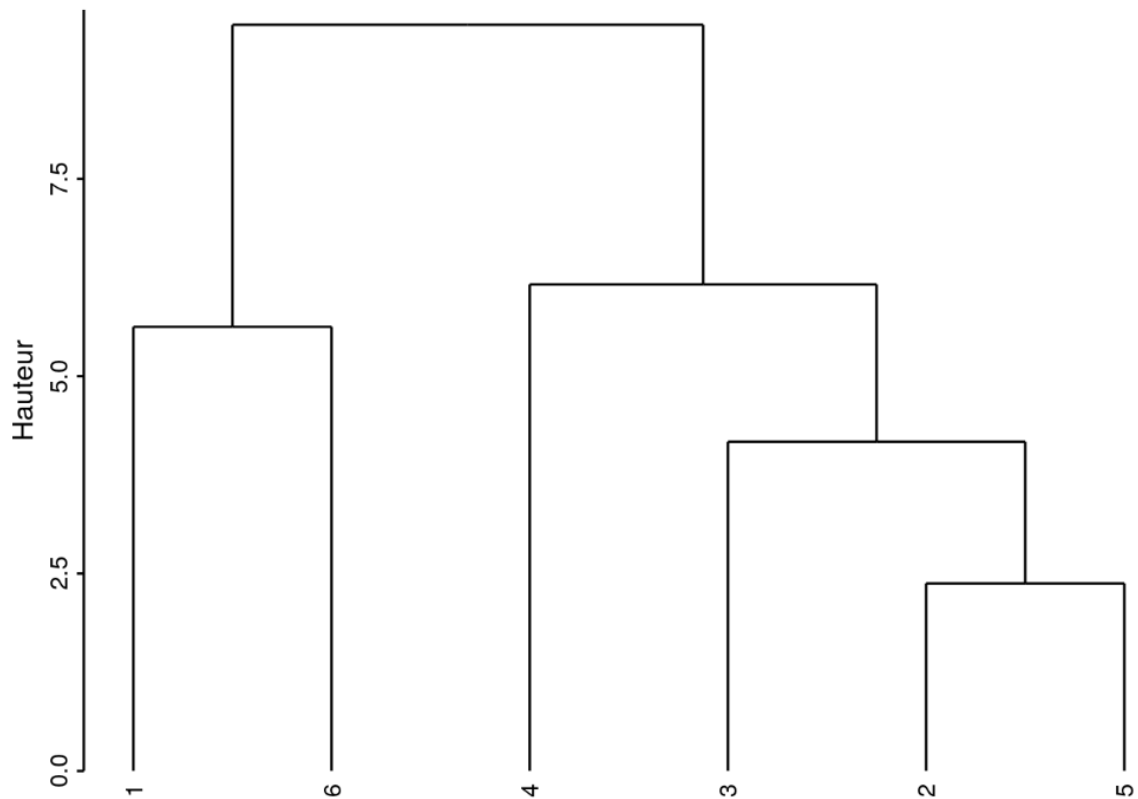
Entrées : Deux séquences S et T de longueurs n et p
Paramètres : Coût d'indel c , matrice des coûts de substitutions σ
 Initialisation :
 Matrice M de dimension $(n + 1, p + 1)$
 $\forall 1 \leq i \leq n, M_{i,1} = i * c$
 $\forall 1 \leq j \leq p, M_{1,j} = j * c$
pour i allant de 2 à $n + 1$ **faire**
 pour j allant de 2 à $p + 1$ **faire**
 $M_{i,j} = \min \begin{cases} M_{i-1,j} + c \\ M_{i,j-1} + c \\ M_{i-1,j-1} + \sigma(S_{i-1}, T_j) \end{cases}$
 fin
fin
Sorties : Distance $M_{n+1,p+1}$ entre les séquences S et T

II.2.2.3. La classification

La matrice des distances deux à deux entre les séquences ayant été obtenue, il reste alors à traiter la question du regroupement des séquences. Cette problématique appartient au champ de l'apprentissage non supervisé, dans lequel se distinguent deux grands types de méthodes, les méthodes hiérarchiques et les méthodes de partitionnement. Les méthodes hiérarchiques sont les plus fréquemment utilisées dans l'analyse de séquences. Nous décrivons ici une méthode hiérarchique en particulier : la Classification Ascendante Hiérarchique (CAH).

La CAH est la méthode hiérarchique la plus répandue et vise à rassembler les individus de manière itérative afin de produire un *dendrogramme* ou *arbre de classification*. Cette classification est dite « ascendante » car elle part des observations individuelles et « hiérarchique » car elle produit des classes ou groupes de plus en plus vastes. La figure 10 présente un exemple de dendrogramme obtenu par CAH.

Figure 10. Exemple de dendrogramme



La mise en œuvre d'une CAH nécessite de choisir une méthode d'agrégation des sous-groupes entre eux. Plusieurs critères existent tels que le critère du saut minimum, celui du saut maximum, ou le critère de Ward, chacun produisant un dendrogramme différent. Le critère d'agrégation de Ward, qui vise à minimiser l'inertie intra-classe et à maximiser l'inertie inter-classe afin d'obtenir des groupes les plus homogènes possibles, est le critère le plus répandu.

Une fois le dendrogramme obtenu, la partition des séquences en clusters se concrétise en coupant ce dernier à la hauteur souhaitée. Si une heuristique existe consistant à découper le dendrogramme à l'endroit où l'on observe les sauts les plus importants, elle ne doit pour autant pas prévaloir sur l'interprétabilité de la partition dans le choix du nombre de clusters produits.

Ainsi, la CAH est généralement la méthode d'apprentissage non-supervisé préférentiellement utilisée, car elle présente l'avantage de ne pas nécessiter une précision a priori du nombre de clusters à constituer et permet, au contraire, d'explorer facilement les différentes partitions obtenables en fonction du nombre de clusters sélectionné.

Chapitre III - Applications

Cette troisième partie du manuscrit de thèse présente quatre exemples d'application des ABMs ainsi qu'une application de la méthodologie de l'analyse de séquences dans le contexte de la prise en charge de pathologies chroniques. Cette partie est la compilation d'articles publiés, soumis ou en cours de rédaction.

III.1. Analyses d'impact budgétaire

Selon l'Organisation mondiale de la santé, 36,5 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde en 2017 (84). En France, on estimait à 172 700 le nombre de personnes vivant avec le VIH en 2016 et à 76% la part de ces personnes étant sous traitement antirétroviral (ARV), qui reste la principale stratégie thérapeutique dans la prise en charge de cette pathologie (85).

En France, les ARV sont intégralement remboursés par l'AM dans le cadre de la prise en charge des Affections de Longue Durée. Les chiffres les plus récents de l'AM estimaient que le coût direct du VIH s'élevait à 1,3 milliard d'euros en 2017 et que 85% de cette dépense était consacrée aux médicaments (86). La dépense moyenne par patient était alors en baisse depuis 2012, grâce notamment à la réduction du prix des ARVs liée à l'introduction sur le marché des génériques (86).

Malgré cette baisse des dépenses, il est tout de même attendu que le coût de prise en charge du VIH tende à s'accroître dans le futur en raison de l'allongement de la durée de vie des patients sous traitement antirétroviral (87). Dans un contexte de ressources restreintes, il devient alors nécessaire de trouver et de promouvoir de nouvelles stratégies permettant de réduire le coût de prise en charge tout en évitant au maximum d'affecter l'espérance et la qualité de vie des patients.

Dans les années à venir, les génériques d'ARV lancés sur le marché en 2017 (par exemple [ABC + 3TC]) ainsi que la sortie de brevets pour d'autres molécules (par exemple le TDF) offriront une opportunité d'améliorer l'efficacité dans le cadre d'une allocation de ressources contrainte.

De plus, les ARV disponibles sont actuellement délivrés mensuellement car il ne paraît pas raisonnable de délivrer trimestriellement les antirétroviraux pendant les six premiers mois, ou après une modification alors que la tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été évaluées. Cependant, dans les années à venir, la délivrance trimestrielle de certains ARV devrait

permettre une réduction importante du coût de la prise en charge du VIH, accompagnée d'une praticité et d'une amélioration de la qualité de vie des patients (88). En France, les premiers conditionnements trimestriels ont été commercialisés entre septembre 2005 et mars 2007, pour la prise en charge de quatre maladies chroniques : diabète, ostéoporose, hypertension et hypercholestérolémie. En 2009, 23,2 % des traitements délivrés en France pour ces quatre pathologies ont été dispensés trimestriellement. Selon une étude publiée par l'AM en 2010, le prix d'un conditionnement trimestriel est, en moyenne, inférieur de 13 % à celui de trois conditionnements mensuels. Pour des pathologies comme l'hypertension, qui représentent des dépenses considérables pour l'AM, les économies liées à cet écart de prix sont tangibles : près de 400 millions d'euros par an si la dispense des boîtes trimestrielles atteignait 60 % des traitements patients stabilisés (88). À l'avenir, les conditionnements trimestriels d'ARV pourraient entraîner d'importantes économies sur les dépenses de soins du VIH.

Le recours aux ARVs génériques comme au conditionnement trimestriel représentent donc deux axes stratégiques qui devraient permettre de réaliser dans le futur des économies substantielles, c'est pourquoi deux études ont été menées, mettant en œuvre des analyses d'impact budgétaire basées sur des ABM afin de permettre une anticipation des ressources qui pourraient être libérées en fonction de multiples scénarios.

III.1.1. Economic impact of generic antiretrovirals in France for HIV patients' care: a simulation between 2019 and 2023


La première application consistait à mener une AIB visant à estimer l'impact économique de l'introduction de futurs ARVs génériques sur le marché français sur un horizon temporel s'étendant de 2019 à 2023 à l'aide d'un ABM. Cette étude a été publiée dans la revue BMC Health Service Research.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Economic impact of generic antiretrovirals in France for HIV patients' care: a simulation between 2019 and 2023

Romain Demeulemeester^{1,2,3,4*} , Nicolas Savy^{1,5}, Michaël Mounié^{2,3}, Laurent Molinier^{1,2,3}, Cyrille Delpierre^{1,3}, Pierre Dellamonica⁶, Clotilde Allavena⁷, Pascal Pugliesse⁶, Lise Cuzin^{3,8}, Philippe Saint-Pierre^{1,5} and Nadège Costa^{2,3}

Abstract

Background: In a context where the economic burden of HIV is increasing as HIV patients now have a close to normal lifespan, the availability of generic antiretrovirals commonly prescribed in 2017 and the imminence of patent expiration are expected to provide substantial savings in the coming years. This article aims to assess the economic impact of these generic antiretrovirals in France and specifically over a five-year period.

Methods: An agent-based model was developed to simulate patient trajectories and treatment use over a five-year period. By comparing the results of costs for trajectories simulated under different predefined scenarios, a budget impact model can be created and sensitivity analyses performed on several parameters of importance.

Results: The potential economic savings from 2019 to 2023 generated by generic antiretrovirals range from €309 million when the penetration rate of generics is set at 10% to €1.5 billion at 70%. These savings range from €984 million to €993 million as the delay between patent and generic marketing authorisation varies from 10 to 15 years, and from €965 million to €993 million as the Negotiated Price per Unit (NPU) of generics at market-entry varies from 40 to 50% of the NPU for patents.

Discussion: This economic savings simulation could help decision makers to anticipate resource allocations for further innovation in antiretrovirals therapies as well as prevention, especially by funding the Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) or HIV screening.

Keywords: HIV, Generic antiretrovirals, Economic evaluation, Simulations, Agent-based model

Background

According to the World Health Organization, 36.5 million people worldwide were living with HIV in 2017 [1]. In France, people living with HIV (PHIV) were estimated to be 172,700 in 2016 [2]. Among them, 76% were receiving antiretroviral (ARV) treatments. The most

recent figures from compulsory health insurances estimate the direct cost of HIV at €1.3 billion in 2017 [3]. ARV treatments accounted for 71% of these costs. Over the past 20 years, HIV has become a chronic disease due to successful HIV therapeutics [4]. The economic burden of HIV care will increase over the coming years because PHIVs on active antiretroviral regimens are now expected to have a close to normal lifespan [5, 6].

The European Medicines Agency (EMA) defines a generic drug as one that contains the same active substance(s) as the reference medicine and is used at

*Correspondence: romain.demeulemeester@inserm.fr

⁴ Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier, INSERM, UMR 1295, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

Full list of author information is available at the end of the article



the same dose(s) to treat the same disease(s). However, the drug name, the appearance (such as colour or shape) and packaging can be different from those of the reference medicine [7]. In France, a GD is defined as “a copy of an original medicinal drug whereby production and marketing are made possible by the expiry of the patent covering the innovator product” [8]. Additionally, the French Public Health Code defines a GD as “a specialty which is essentially similar and presents the same qualitative and quantitative composition of active ingredients, the same dosage form and bioequivalence as the original product” [8].

The last Association for Accessible Medicines (AAM) report shows that \$265 billion were saved in 2017 for all payers thanks to GDs, and the 10-year savings were estimated at \$1.19 trillion [9]. A 2014 report by the Intercontinental Marketing Services Institute for Healthcare Informatics shows that GDs provided savings of €100 billion a year for health systems in Europe [10]. Reports from the French Economic Committee for Health Products (CEPS) based on retrospective national databases of drug reimbursement statistics show that between 2010 and 2014, the use of GDs allowed the French health system to save €7 billion [11].

In the coming years, ARV generics launched on the market in 2017 (e.g. [ABC+3TC]) as well as other molecules coming off patents (e.g., TDF) will provide an opportunity to improve efficiency in the context of resource allocation constraints. Two European studies estimated the five-year economic savings resulting from ARV generics at €187 million in Italy and €1.25 billion in the UK [12, 13]. These studies used population-based methods.

As an alternative to the usual population-based strategies, the agent-based approach aims to pinpoint the natural behaviour of a system from data [14, 15]. This behaviour can then be simulated to gain insight into the future of the system in a low-cost and time-saving manner. The main simulation lines are split into two phases: First, a group of patients (real or virtual patients [16]) is considered. Second, the behaviour of each patient's outcomes over time and under predefined scenarios is simulated using predictive models commonly referred to as execution models [17]. There is a wide range of applications for agent-based models (ABM) [18], especially in Biology [19] and Economics [20], while they are fewer in the field of medical research [21, 22].

In France, robust real-life data are available to implement ABM to simulate potential savings from the imminent arrival of generic ARVs on the French market [23]. Our hypothesis is that these soon-to-be available generic ARVs will generate significant cost savings for the French National Health Insurance (FNHI), which

entirely supports the care costs of PHIVs in the context of the Long-term Diseases scheme. The aim of this study is to estimate the economic impact on the FNHI, of the entry of generic ARVs on the French market from 2019 to 2023, according to different scenarios.

Material and methods

Data sources

Several data sources were used to implement the budget impact model using the ABM and are described below.

Nadis is an electronic medical record currently implemented in 22 French hospital centres and was developed for two purposes [23]. First, it allows the real-time collection of therapeutic information and results from biological and medical examinations that can then be shared between the different care units involved in the follow-up of PHIVs. After providing written consent, all PHIVs followed in any of the Nadis-using centres are enrolled. Second, the collected information provides a database that is representative of the French population of PHIVs under treatment and can be used for epidemiological, clinical, and therapeutic studies. To this end, the Dat'Aids group freezes the Nadis database annually and gathers data that is required for research projects. The specific extraction provided by the Dat'Aids group for this study was frozen in the Nadis database on December 31st, 2015. Hereafter, this will be referred to as the Dat'Aids database. For each patient, we accessed the covariates listed in Table 1 from the Dat'Aids database.

The Medic'AM databases are national databases published yearly on the statistics for all medicines reimbursed by the FNHI [24]. To be more specific, they contain the total reimbursement base, the total amount reimbursed, and count of each medicine, by year and CIP 13 code. This database is an aggregate, which means that it contains no patient data. In this study, the counts of reimbursed medicines were used to estimate the baseline penetration rate of generic ARVs for 2019.

In France, the Marketing Authorisation delivered by the National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) is required for commercialisation of a drug. In order to implement the ABM, the Marketing Authorisation Dates (MAD) of patents and generic ARVs that are already available were collected from the ANSM compendium of proprietary drugs [25].

In order to assess the FNHI cost of ARVs, the Negotiated Prices per Unit (NPU) of patented ARVs and generic ARVs already available on January 1st, 2019 were collected from the Medicine and FNHI Tariff Information database (BdM-IT) [26].

Table 1 State variables of the agents

Age	Years
Duration of the current treatment	Years
Duration of the HIV infection	Years
Country of birth	France Other
Gender	Male Female
Transmission mode	MSM Other
Cardiovascular disease	Yes No
Diabetes	Yes No
AIDS diagnosis	Yes No
Creatinine clearance (mL / min / 1.73 m ²)	Low (≤ 29) Medium (> 29 and ≤ 89) High (> 89)
HIV RNA (viral load, in copies / mL)	Low (≤ 50) Medium (> 50 and $\leq 10,000$) High ($> 10,000$)

MSM indicates Man who has Sex with Man, AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV Human Immunodeficiency Virus, RNA RiboNucleic Acid

Population

The Dat'Aids database contained information on 31,722 patients. Among them, 27,341 had a complete record of every covariate included in the model for both the first and second semesters of 2015. Therefore, only the information on these patients was kept to train the ABM. All matched the following criteria:

- Being included in the Dat'Aids database
- Living with HIV
- Being under an ARV treatment
- 18 years old or more

In 2016, it was estimated that 131,252 French individuals lived with HIV and were on ARV treatment [2]. In addition, the number of patients who discover that they have the HIV infection was estimated to be approximately 6000 per year in France [2]. Since the standard percentage of newly infected patients who initiate an ARV treatment is approximately 76%, this results in a French population of around 140,000 HIV infected patients on ARV treatment in 2019. Therefore, the 27,341 patients included in our cohort represent around 19% of that population.

The budget impact model (BIM)

Budget impact analyses estimate the financial consequences of the adoption and diffusion of a new strategy

or technology by the healthcare system [27–29]. By using this model, the potential additional cost or cost savings of generalising a medical strategy can be quantified. This can in turn be used to address questions of affordability by measuring the financial incidence on a specific payer's budget for implementing or removing the strategy, the rate of diffusion, possible substitution, and the size of the population concerned by the disease.

The economic impact of soon-to-be generic ARVs on the French market will be evaluated in relation to the FNHL. Only the cost of ARVs will be considered. To do so, the BIM developed in this study is an agent-based model, which was trained to pinpoint the behaviour of individual characteristics of PHIV from pre-existing data sources. Once trained, the ABM was then used to simulate the change in each PHIVs' characteristics over the study period from 2019 to 2023 by stages of 6 months. At least one measurement of each PHIV's viral load and CD4 cell count should be entered in the Nadis database for each six-month period [24]. Therefore, each patient's data is expected to be updated at least once per semester, which motivated the choice of stages to ensure the availability of sufficient information to train the ABM. For each patient, the model provided outcomes for a set of state variables, including treatment regimen computed at each stage. It should also be noted that transitions toward an absence of treatment were also considered and determined from the Dat'Aids database so that possible non-adherence of PHIVs to their treatment could be integrated. A list of every state variable included in the ABM is provided in Table 1.

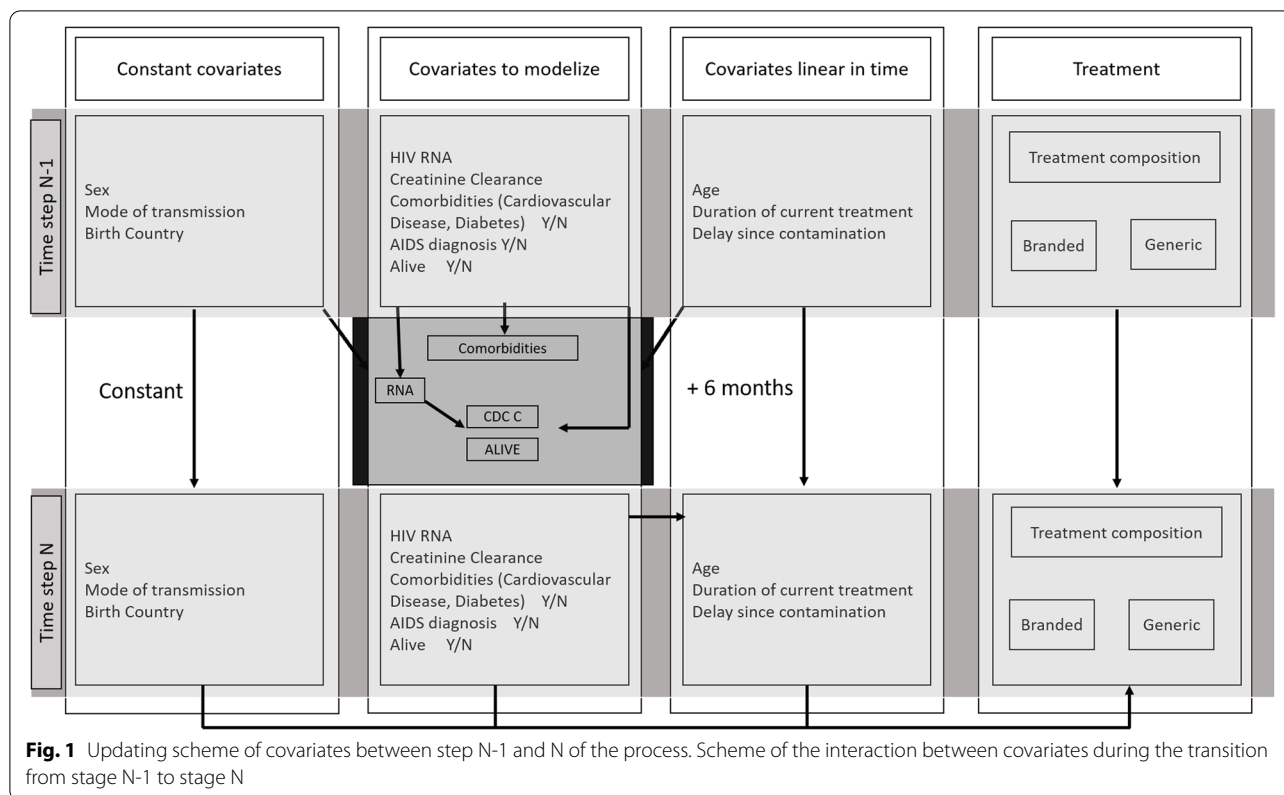
The execution models used to simulate the changes in covariates can be split into three categories:

- Time-fixed covariates (e.g., sex),
- Deterministic time-dependent covariates (e.g., age),
- Time-varying covariates.

Time varying covariates involve Markov chains with deterministic transitions (e.g., AIDS diagnosis) or random transitions provided by logistic regressions (e.g., HIV RNA). The scheme of the execution process in a single stage is provided in Fig. 1.

A more detailed description of the model is given in Online Resource 1, following the Overview, Design concepts and Details (ODD) protocol [30].

Once every treatment trajectory was obtained through the agent-based model, the cost savings from generic ARVs were evaluated by computing a differential cost over the five-year period that can be derived from a comparison between two scenarios. In the first scenario, only brand-name versions of ARVs were allowed as components of the treatment. In the second scenario,



substitution of a brand-name by a generic ARV was allowed. The list of generic ARVs was updated at any stage to include those that were supposed to become available during the study period, depending on the MADs of patented ARVs.

Investigated scenarios

Scenarios focused on the impact of several parameters of major importance on cost savings as defined below.

First, in France, the Marketing Authorisation delivered by the ANSM is required for commercialisation of a drug. However, to allow pharmaceutical firms to benefit from their investments in the development of new drugs and to ensure the protection of intellectual property, marketing authorisation cannot be granted for a generic drug before expiry of the patent for the brand-name version. The minimum period for such patents is 10 years as of the MAD and can be extended to 15 years by a Complementary Certificate of Protection [8].

Second, the penetration rate of a drug is defined as the ratio between the number of patients who take that specific drug and the total number of potential consumers. It is a relevant indicator of how much a drug might be used. The sales for each patented drug and of their generic versions over the year 2019 were extracted from the MedicAM database [24]. The penetration rate

for the generic version of each drug was then estimated by the ratio of the number of generic products and the number of both generic and associated patented drug products sold in 2019. The mean estimated penetration rates for all brand-name drugs with generic versions already available was 45%.

Third, in France, the NPU of a generic drug is usually set at 40% of its patent NPU at the time of entry on the market, while the NPU of the patent drug also decreases by 20%. In addition, based on the mean yearly rates observed from 2013 to 2018 [31], a 3.8% discount in drug NPU is applied for each year of follow-up.

Analyses

For all the brand-name drugs for which a GD is not yet available, the parameters described above are unknown and consequently, assumptions must be made to obtain results. Therefore, we first parametrised a basic case scenario to build our BIM before conducting sensitivity analyses on each parameter.

For that basic case scenario, we set the time between the MAD of the patent and generic drugs, and the penetration rate of generics to respectively 13 years and 40%, which were estimated using available data [24]. The NPU of each generic drug was set at 40% of the NPU of its brand-name version.

Sensitivity analyses were conducted to examine the effect of each parameter on the BIM. A “One-At-a-Time” strategy was used, which consists of keeping all but one of the parameters at their reference value while varying that one parameter within a given range. The penetration rate was varied from 10 to 70% by increments of 15%, the MAD was varied from 10 to 15 years by increments of 1 year, and the NPUs of GDs were varied from 40 to 50% of the corresponding brand-name drug NPU by increments of 5%.

The results are given as the mean and standard deviation, along with a 95% bootstrap confidence interval derived from 100 simulation runs of the process. In addition, as our final population is assumed to represent approximately 19% of the total population of HIV-infected patients on ARV treatment, the total cost savings results was multiplied by 5.13 to rescale them according to the French population. Finally, all costs were expressed in 2019-euros.

Results

Sample characteristics

The baseline characteristics of our sample are presented in Table 2.

The mean age of patients was 49.93 years (SD: 11.37) and the majority were men (69%). The proportion of patients with a diagnosis of AIDS was 24, 92% of whom had a low viral load. Concerning comorbidities, only 6% of the patients had diabetes, but approximately half of these patients (54%) had renal failure, be it moderate or severe, and 32% had a cardiovascular disease.

Basic case scenario

The results obtained from the basic case scenario are presented in Table 3 in the form of cumulative sums over the 10 semesters of the study period. The five-year cost savings amounted to €993.05 million (M€) [987.36; 1004.82].

Sensitivity analyses

The variations in total five-year cost savings and in the average cost savings per patient per year induced by the variations in the penetration rate, the MAD of generic drugs and their NPUs are shown in Table 4. When reading the results of sensitivity analyses, the reader should bear in mind that when one of the three parameters varies, the other two are held constant and set at the basic case value, i.e., 40% for the penetration rate, 13 years from

Table 2 Baseline characteristics of the Dat’Aids sample of patients

		N = 27,341		
		Mean	SD	95% bca CI
Age	Years	49.43	11.37	[49.29; 49.55]
Duration of the current treatment	Years	8	5.26	[7.94; 8.07]
Duration of the HIV infection	Years	30.96	17.09	[30.63; 31.06]
		N	%	
Country of birth	France	11,290	41	
	Other	16,051	59	
Gender	Male	18,880	69	
	Female	8461	31	
Transmission mode	MSM	10,610	39	
	Other	16,731	61	
Cardiovascular disease	Yes	8693	32	
	No	18,648	68	
Diabetes	Yes	1544	6	
	No	25,797	94	
AIDS diagnosis	Yes	6633	24	
	No	20,708	76	
Creatinine clearance (mL / min / 1.73 m ²)	Low (≤ 29)	214	1	
	Medium (> 29 and ≤ 89)	14,457	53	
	High (> 89)	12,670	46	
HIV RNA (viral load, in copies / mL)	Low (≤ 50)	25,294	92	
	Medium (> 50 and ≤ 10,000)	1619	6	
	High (> 10,000)	428	2	

SD indicates Standard Deviation, bca CI bias-corrected and accelerated bootstrap Confidence Interval, MSM Man who has Sex with Man, AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV Human Immunodeficiency Virus, RNA RiboNucleic Acid

Table 3 Cumulated total cost savings in five years for the French population in 2019-M€ (mean and standard deviation (SD)) together with its 95% bootstrap confidence interval (from 100 simulation runs) from the basic case scenario

Year	Mean (2019-M€)	SD	95% BCI
1	190.19	1.28	[188.33; 192.35]
2	382.43	1.99	[380.10; 386.02]
3	569.95	2.76	[566.49; 575.29]
4	785.23	3.58	[781.18; 793.12]
5	993.05	5.19	[987.36; 1004.82]

M€ indicates millions of euros, SD Standard Deviation, BCI Bootstrap Confidence Interval

the MAD of brand-name drugs for the MAD of generic drugs, and 40% of the NPU of brand-name drugs for the NPU of generic drugs.

Both the total five-year cost savings and the average cost savings per patient per year increase with the penetration rate of generic drugs. They respectively range from M€309.31 and €410.52 with a penetration rate of 10% to M€1508.19 and €2015.19 with a penetration rate of 70%.

The total five-year cost savings (average cost savings per patient per year) first decreases from M€901.19 (respectively €1199.28) to M€894.49 (respectively €1188.99) as we parametrise generic MAD to 12 years after brand-name MAD instead of 10 years. When generic MAD is set at 13 years after brand-name MAD, these cost savings

then increase to M€993.05 and €1323.39 before decreasing once again as the time between generic and brand-name MADs is set at 14 and 15 years.

The total and average cost savings decrease with the NPUs of generic drugs at their market entry being taken as higher percentages of brand-name drug NPUs. They range from M€993.05 (respectively €1323.39) to M€965.18 (resp. €1285.31). The total variation can be simply interpreted as a variation of 10% in the share of the total and average cost savings induced by using GDs that were not available before the study and on which we based hypotheses.

Discussion

This budget impact model using an ABM, highlights the fact that the potential economic savings between 2019 and 2023 due to the introduction of generic ARVs are significant and mostly driven by the penetration rate of generics. They range from €309 million to €1.5 billion as penetration rates vary between 10 and 70%, from €894 million to €993 million as the time between patent and generic MAD varies between 10 and 15 years, and from €965 million to €993 million as generic NPUs vary between 40 and 50% of patent ARVs NPUs.

Only two studies were found in which models were used to estimate the economic impact of new generic antiretrovirals. Restelli et al. [12] developed a BIM to forecast the rates of use of brand and generic ARVs

Table 4 Variations in total five-year cost savings and average cost savings per patient per year, in respectively 2019-M€ and 2019-€ (mean and standard deviation (SD)) together with their 95% Monte Carlo confidence intervals, according to the penetration rate, marketing authorisation date of generics and NPUs of generics (from 100 simulation runs)

		Total differential cost in five years (2019-M€)			Average differential cost per patient per year (2019-€)		
		Mean	SD	95% CI	Mean	SD	95% CI
Penetration rate	10%	309.31	2.24	[305.72; 313.26]	410.52	616.83	[0; 2053.97]
	25%	684.14	3.56	[679.82; 691.79]	910.05	892.42	[0; 2936.21]
	40%	993.05	5.19	[987.36; 1004.82]	1323.39	1047.35	[0; 3343.42]
	55%	1264.29	5.44	[1259.35; 1276.74]	1687.06	1164.69	[0; 3567.24]
	70%	1508.18	6.78	[1501.84; 1523.80]	2015.19	1276.51	[161.58; 3814.33]
Time between brand-name and generic MAD	+ 10	901.19	4.69	[902.39; 911.22]	1199.28	1041.79	[0; 3272.08]
	+ 11	896.10	4.59	[890.27; 906.06]	1191.66	1040.35	[0; 3268.44]
	+ 12	894.49	4.60	[888.69; 904.44]	1188.99	1039.65	[0; 3262.67]
	+ 13	993.05	5.19	[987.36; 1004.82]	1323.39	1047.35	[0; 3295.56]
	+ 14	944.86	4.82	[939.65; 955.64]	1259.49	1043.07	[0; 3285.88]
	+ 15	909.82	4.68	[904.12; 920.01]	1210.72	1043.03	[0; 3275.32]
NPU of generics	40%	993.05	5.19	[987.36; 1004.82]	1323.39	1047.35	[0; 3295.56]
	45%	979.11	5.09	[973.41; 990.63]	1304.35	1043.67	[0; 3287.96]
	50%	965.18	5.01	[959.46; 976.44]	1285.31	1040.84	[0; 3284.05]

M€ indicates million euros, SD Standard Deviation, CI Confidence Interval, MAD Marketing Authorisation Date, NPU Negotiated Price per Unit

and their impact on the Italian National Health Service budget from 2015 to 2019. They estimated the five-year economic savings at €187 million. They used expert opinions to drive their model and to develop scenarios according to the introduction of generic drugs or new brand drugs. However, they did not consider the generic and brand drug costs and changes in penetration rates over time, the variability in generic drug marketing authorisation dates, or the patients' individual characteristics and their ability to switch from one treatment to another several times. Contrary to this method, the one developed in our study puts individuals at the heart of predictions. Instead of learning, predicting, and applying ARV consumption rates to a population, regardless of individual specificities, it rather uses data from medical histories to learn and predict the changes in each individual's characteristics and treatments. Therefore, this way of assigning treatments over time is closer to the constrained allocation of ARVs observed in real-life management of HIV. Hill et al. [13] estimated the economic impact of generics at €1.25 billion, using a comparison between two scenarios. In their basic case scenario, every patient was assigned to brand-name antiretrovirals while in the second scenario, they all switched to generic drugs. They used a UK Collaborative HIV Cohort database to estimate the proportions of patients taking each drug and the British National Formulary database to estimate drug costs. This study provides deterministic results without a sensitivity analysis. Nevertheless, this study was an oral presentation, and therefore, the limited amount of available information prevents us from making a more thorough comparison with our work.

The agent-based method proposed here in the context of health economics research has four major advantages. First, it makes it possible to integrate many more parameters in the prediction of cost savings, especially individual parameters together with their correlation structures, which makes the predictions more realistic. Second, the effect of time can be examined through longitudinal models. Third, the precision of predictions can be assessed by incorporating randomness into the dynamics of the system. This precision can be evaluated or illustrated by means of bootstrap confidence intervals derived from the distribution of the predictions obtained through several simulation runs. It is a precious tool in this context to compare and identify the main sources of randomness. Fourth, the individual behaviour of patients can be examined and therefore the conclusion can be modulated in terms of population together with individuals. The main drawback is usually modelling and comes from the choice of models and the performance of the calibration of such models. The choice of models is driven by the data and the clinical input on the disease.

For this study, we benefited significantly from the help of the Dat'Aids scientific committee, comprised of experts in the management of HIV-infected patients.

This study has several limitations that must be discussed. The time required to clean the Dat'Aids database, design the ABM, and implement it was much more than we had imagined. Consequently, by the time we were able to produce the first results, we were near the end of the period during which we had initially planned to carry out simulations. Therefore, as the ABM was built for predictive purposes, we decided to change the simulation period to 2019–2023. We are aware that doing so with a model trained on 2015 data presents major drawbacks. First, we were unable to consider the ARVs that entered the French market after 2015 as we lacked the necessary data. This could lead to an overestimation of the cost savings as these new patent ARVs will not be genericised during the course of the study. Second, the baseline characteristics and treatments of the simulated patients were taken from the 2015 Dat'Aids data. Overcoming this limitation would entail retraining and running the model on a more recent extraction of the Nadis cohort, which, unfortunately, we were unable to do within a reasonable time frame. However, we were able to perform analyses on a 2019 Nadis extraction, and found that the distribution of the PHIVs' characteristics did not differ from those of PHIVs included in the 2015 extraction. We also estimated that 18.9% of the PHIVs included in the 2019 Nadis extraction had treatment regimens containing an ARV that entered the French Market between 2016 and 2019. Approximately 83.5% were on an STR containing tenofovir alafenamide (TAF), and this was 15.8% of the PHIVs included in the 2019 Nadis extraction. The proportion of patients that switches from tenofovir disoproxil (TDF) to TAF can be expected to increase in the future as TAF has a lower toxicity than TDF, but we were unable to evaluate the share of patients that would have made that switch by 2023. Still, in light of these findings, using the 2015 PHIV data as a baseline for the simulations that start in 2019 is not likely to affect the model outcomes. In addition, we gathered the exact information on MADs, NPU, and penetration rates for every generic ARV that entered the French market between 2015 and 2019. To stay as consistent as possible with the study period, the version of ARVs consumed by each PHIV in the cohort was randomly selected between patent and generic product according to the penetration rates of 2019.

We did not consider the changes in the value of the euro across the study period. In fact, drug NPUs in France are negotiated with the government. Therefore, it seemed improbable that they would be impacted by

fluctuations in the euro. However, we accounted for changes in drug NPUs by applying a 3.8% yearly discount based on rates observed from 2013 to 2018.

This study only focused on ARV costs. It does not include all resources consumed by PHIVs such as other direct medical and non-medical costs, indirect or informal costs. The results presented here are based on the assumptions underlying the execution models which are detailed in the associated section in [supplementary materials](#). Please note that we did not consider the ability of some patients to break their Single Tablet Regimen (STR) (i.e., switch from a one-pill combination of several medicines to several pills) as this would have resulted in a much higher complexity in the algorithm. Such a consideration ensures that when the generic version of a medicine that is also part of a combination is available, but the combination itself is not, patients are prevented from breaking it up to take the generic. Therefore, resulting cost savings may be underestimated. In addition, we conducted no analysis on the efficacy of generic drugs or their impact on health as we considered both the efficacy and the safety to be similar between brand-name and generic drugs. Walensky et al. [32] and Sweet et al. [33] used simulation models to compare both cost and efficacy between STRs based on a foundation of emtricitabine and tenofovir (FTC/TDF) and their multiple-tablet counterparts, including generics when available and exchanging lamivudine for emtricitabine (e.g., EFV/TDF/FTC vs. generic EFV + TDF + generic lamivudine). Both studies demonstrated a higher efficacy of brand-name STRs compared to generic-based multi-tablet regimens (gMTRs), mainly as a result of poorer adherence to gMTRs than to STRs because of the pill burden and a lower efficacy of lamivudine compared to emtricitabine. However, their cost evaluation differs significantly from ours as only a few brand-name STRs were studied, the focus was on the breaking of STR, and in both studies, the two scenarios that were compared were everyone taking a brand-name STR or everyone taking a gMTR.

Conclusions

In France, the care costs of HIV-infected patients are entirely supported by the FNHI in the context of the Long-Term Diseases scheme. In a context of resource constraints, it is therefore of paramount importance to develop and encourage alternative therapeutic strategies to lower health expenses without lowering the quality of patient care. With an acknowledged similar effectiveness and lower cost compared to their brand-name counterparts, generic drugs meet both the above criteria. This study highlights significant potential savings due to the introduction of new generic ARVs in France, ranging

from €309 million to €1.5 billion as the penetration rate of generics varies between 10 and 70%. As shown by the sensitivity analyses, the penetration rate is the most important parameter that drives economic savings. In fact, these savings range from €894 million to €993 million as the time between patent and generic MADs varies between 10 and 15 years, and from €965 million to €993 million as generic NPUs vary between 40 and 50% of patent ARV NPUs. French health care authorities must encourage healthcare professionals to prescribe generic ARVs as well as patient compliance with generics. Such results should be taken into consideration by policy makers and encourage them to keep promoting the use of GDs. As shown in the discussion section, those potential savings remain limited by the increasing number of STRs being developed by pharmaceutical firms. In fact, although this could provide more savings, breaking STRs to be able to benefit from generic ARVs could result in poorer adherence to treatment [34]. A possible option to address this issue would be to scale the NPUs of STRs containing ARVs with already available generics based on these GD NPUs. These estimates of savings may also help decision makers to anticipate future choices for the funding of secondary prevention, specifically to fund the Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) [35–37] or for the early screening of hidden HIV population such as migrants for example. They could also be used to provide headway for innovation, giving health care payers the possibility to reimburse innovative and expensive new medicines, especially in the field of infectious disease.

Abbreviations

3TC: Lamivudine; AAM: Association for Accessible Medicines; ABC: Abacavir; ABM: Agent-Based Model; ANSM: National Agency for Medicines and Health Products; ARV: Antiretroviral drug; BdM IT: Medicines and Tariff Information Database; BIM: Budget Impact Model; EFV: Efavirenz; EMA: European Medicines Agency; EMR: Electronic Medical Record; FNHI: French National Health Insurance; FTC: Emtricitabine; GD: Generic Drug; gMTR: Generic-Based Multiple Tablet Regimen; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Human Immunodeficiency Virus; MAD: Marketing Authorisation Date; NPU: Negotiated Price per Unit; ODD: Overview Design and Details; PHIV: Patient living with HIV; PrEP: Pre-Exposure Prophylaxis; SD: Standard Deviation; STR: Single Tablet Regimen; TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarate.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07859-w>.

Additional file 1.

Acknowledgements

STUDY GROUP DAT/AIDS:

Besançon: C. Chirouze, C. Drobacheff-Thiébaud, A. Foltzer, K. Bouiller, L. Hus-tache- Mathieu, Q. Lepiller, F. Bozon, O Babre, AS. Brunel, P. Muret, E. Chevalier, Clermont-Ferrand: C. Jacomet, H. Laurichesse, O. Lesens, M. Vidal, N. Mrozek, C. Aumeran, O. Baud, V. Corbin, E. Goncalvez, A Mirand, A. brebion, C. Henquell.

Guadeloupe: I. Lamaury, I. Fabre, E. Curlier, R. Ouissa, C. Herrmann-Storck, B. Tressieres, MC. Receveur, F. Boulard, C. Daniel, C. Clavel, PM. Roger, S. Markowicz, N. Chellum Rungen.

La Roche sur Yon: D. Merrien, P. Perré, T. Guimard, O. Bollangier, S. Leautez, M. Morrier, L. Laine, D. Boucher, P. Point.

Lyon: L. Cotte, F. Ader, A. Becker, A. Boibieux, C. Brochier F, Brunel-Dalmas, O. Cannesson, P. Chiarello, C. Chidiac, S. Degroodt, T. Ferry, M. Godinot, J.M. Livrozet, D. Makhloufi, P. Miallhes, T. Perpoint, M. Perry, C. Pouderoux, S. Roux, C. Triffault-Fillit, F. Valour, C. Charre, V. Icard, J.C. Tardy, M.A. Traubaud.

Marseille IHU Méditerranée: I. Ravaux, A. Ménard, AY. Belkhir, P. Colson, C. Dhiver, A. Madrid, M. Martin-Degioanni, L. Meddeb, M. Mokhtari, A. Motte, A. Raoux, C. Toméi, H. Tissot-Dupont.

Marseille Ste. Marguerite: I. Poizot-Martin, S. Bréigeon, O. Zaegel-Faucher, V. Obry-Roguet, H. Laroche, M. Ortoni, M.J. Soavi, E. Ressiot, M.J. Ducassou, I. Jaquet, S. Galie, H. Colson, A.S. Ritleng, A. Ivanova, C. Debreux, C. Lions, T. Rojas-Rojas.

Martinique: A. Cabié, S. Abel, J. Bavay, B. Bigeard, O. Cabras, L. Cuzin, R. Dupin de Majoubert, L. Fagour, K. Guitteaud, A. Marquise, F. Najjioullah, S. Pierre-François, J. Pasquier, P. Richard, K. Rome, JM Turmel, C. Varache.

Montpellier: J. Reynes, A. Makinson.

Nancy: B. Lefèvre, E. Jeanmaire, S. Hénard, E. Frentiu, A. Charmillon, A. Legoff, N. Tissot, M. André, L. Boyer, MP. Bouillon, M. Delestan, F. Goehring, S. Bevilacqua, C. Rabaud, T. May.

Nantes: F. Raffi, C. Allavena, O. Aubry, E. Billaud, C. Biron, B. Bonnet, S. Bouchez, D. Boutoille, C. Brunet-Cartier, C. Deschanvres, B.J. Gaborit, A. Grégoire, M. Grégoire, O. Grossi, R. Guéry, T. Jovelin, M. Lefebvre, P. Le Turnier, R. Lecomte, P. Morineau, V. Reliquet, S. Sécher, M. Cavellec, E. Paredes, A. Soria, V. Ferré, E. André-Garnier, A. Rodallec.

Nice: P. Pugliese, S. Breaud, C. Ceppi, D. Chirio, E. Cua, P. Dellamonica, E. Demonchy, A. De Monte, J. Durant, C. Etienne, S. Ferrando, R. Garraffo, C. Michelangeli, V. Mondain, A. Naqvi, N. Oran, I. Perbost, M. Carles, C. Klotz, A. Maka, C. Pradier, B. Prouvost-Keller, K. Risso, V. Rio, E. Rosenthal, I. Toutou, S. Wehrlen-Pugliese, G. Zouzou.

Orléans: L. Hocqueloux, T. Prazuck, C. Gubavu, A. Sève, S. Giaché, V. Rzepecki, M. Colin, C. Boulard, G. Thomas.

Paris APHP Bicêtre: A. Cheret, C. Goujard, Y. Quertainmont, E. Teicher, N. Lerolle, S. Jaureguiberry, R. Colarino, O. Deradji, A. Castro, A. Barrail-Tran.

Paris APHP Bichat: Y. Yazdanpanah, R. Landman, V. Joly, J. Ghosn, C. Rioux, S. Lariven, A. Gervais, FX. Lescure, S. Matheron, F. Louni, Z. Julia, S. Le GAC C. Charpentier, D. Descamps, G. Peytavin,

Paris APHP Necker Pasteur: C. Duvivier, C. Aguilar, F. Alby-Laurent, K. Amaz-zough, G. Benabdelmoumen, P. Bossi, G. Cessot, C. Charlier, P.H. Consigny, K. Jidar, E. Lafont, F. Lanternier, J. Leporrier, O. Lortholary, C. Louisin, J. Lourenco, P. Parize, B. Pilimis, C. Rouzaud, F. Touam.

Paris APHP Pitié Salpêtrière: C. Katlama, MA Valantin, R. Palich.

Reims: F. Bani-Sadr, JL. Berger, Y. N'Guyen, D. Lambert, I. Kmiec, M. Hentzien, A. Brunet, J. Romaru, H. Marty, V. Brodard,

Rennes: C. Arvieux, P. Tattevin, M. Revest, F. Souala, M. Baldeyrou, S. Patrat-Delon, J.M. Chaplain, F. Benezit, M. Dupont, M. Poinot, A. Maillard, C. Pronier, F. Lemaitre, C. Morlat, M. Poisson-Vannier, T. Jovelin, JP. Sinteff.

St Etienne: A. Gagneux-Brunon, E. Botelho-Nevers, A. Frésard, V. Ronat, F. Lucht.

Strasbourg: D. Rey, P. Fischer, M. Partisani, C. Cheneau, M. Priestler, ML. Batard (à remplacer par C. *Mélounou* au 01/04/20), C. Bernard-Henry, E. de Mautort, S. Fafi-Kremer.

Toulouse: P. Delobel, M. Alvarez, N. Biezunski, A. Debard, C. Delpierre, G. Gaube, P. Lansalot, L. Lelièvre, M. Marcel, G. Martin-Blondel, M. Piffaut, L. Porte, K. Saune. Tourcoing: O. Robineau, F. Ajana, E. Aïssi, I. Alcaraz, E. Alidjinou, V. Baclet, L. Bocket, A. Boucher, M. Digumber, T. Huleux, B. Lafon-Desmurs, A. Meybeck, M. Pradier, M. Tetart, P. Thill, N. Viget, M. Valette.

Authors' contributions

NS, CD, PSP, NC conceptualised and designed the overall study. NS, NC, LM, PSP supervised and managed the planning and execution of the research activity. RD, NS, PSP developed and implemented the agent-based model, and carried out the computations. PD, CA, PP, LC provided the database required to implement the model and their expert knowledge about HIV management. RD, MM carried out the statistical analyses and the economic evaluation. NC acquired the financial support for the project leading to this publication. RD wrote the initial draft and prepared the submission. The authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported by a grant from the Inter-Regional Grouping of the South-Ouest of France in 2017 (APITHEM 2017). No sponsor placed any restriction on this study or had any role in the design of the study, data collection, data analysis or interpretation, or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

Availability of data and materials

The Dat'AIDS database is constituted in real time by the Nadis[®] computerised medical record used by medical units which manages HIV-positive patients. All patients included in the Nadis[®] computerised medical record have signed a written consent, in accordance with the agreements of the National Data Protection Agency. Data are available upon authorisation of the scientific council of Dat'AIDS which can be solicited by consultation of one of its members or using the following e-mail address: contact@dataids.org. The project was presented to the Dat'AIDS scientific council on 20 November 2015, which authorised the use of the data. Anonymised data was transferred by secure messaging on March 8, 2016. Additional data, including updates, were transferred by secure messaging on 15 September 2016 and 2 December 2016.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

All patients from the 15 participating departments are included in the database after they have signed a written consent, in accordance with the French Data Protection Agency (CNIL) agreements obtained for each centre. For research purposes, the data contain no character identifier, but a number consisting of the centre number and a patient number are extracted and compiled by the people in charge of their analysis. Anonymous data transfers are made by secure messaging.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors report no conflict of interest.

Author details

¹University of Toulouse III, 31330 Toulouse, France. ²Health Economics Unit, Medical Information Department, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France. ³UMR 1295, National Institute for Health and Medical Research, Toulouse, France. ⁴Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier, INSERM, UMR 1295, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France. ⁵CNRS UMR 5219, Toulouse Mathematics Institute, Toulouse, France. ⁶Infectious Diseases Department, University of Côte d'Azur, University Hospital of Nice, Nice, France. ⁷Infectious Diseases Department, University Hospital of Nantes, Nantes, France. ⁸Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital of Martinique, Fort-de-France, France.

Received: 3 November 2021 Accepted: 29 March 2022

Published online: 27 April 2022

References

- World Health Organization. GHO | By category | Number of people (all ages) living with HIV - Estimates by WHO region. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.22100WHO?lang=en>. Updated 2020. Accessed 20 Jul 2020.
- VH.org / Pistes. Le VIH/sida en France en 2018. <https://vih.org/dossier/le-vih-sida-en-france-en-2018/>. Published 2018. Accessed 20 Jul 2020.
- L'Assurance Maladie. June 12, 2019. Cartographie médicalisée des dépenses de santé. Poids des pathologies et traitements dans les dépenses de l'Assurance Maladie et prévalences sur le territoire. Données 2017 et évolutions 2012-2017. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Cartographie_des_depenses_et_des_pathologies.pdf. Accessed 20 Jul 2020.
- Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease, vol. 382; 2013. p. 1525–33.

5. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications, vol. 26; 2013. p. 17–25.
6. Kieran JA, O'Reilly EO, O'Dea S, Bergin C, O'Leary A. Generic substitution of antiretrovirals: patients' and health care providers' opinions, vol. 28. 2017. p. 1239–46 12.
7. European Medicines Agency. Questions and answers on generic medicines. European Medicines Agency. [En ligne] 22 Nov 2012. [Citation: 27 Feb 2019.] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines>. EMA/ 393905/ 2006 Rev. 2.
8. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les médicaments génériques: des médicaments à part entière. 2012. Paris.
9. Association for Accessible Medicines (AAM). 2018 Generic drug access and savings in the US. Washington : s.n; 2018.
10. IMS Institute for Healthcare Informatics. The role of generic medicines in sustaining healthcare systems: a European perspective. Parsippany: s.n; 2015.
11. Enjeux autour du médicament générique. Ministère des solidarités et de la santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/enjeux-autour-du-medicament-generique#>. Published 2016. Updated 2020. Accessed 16 Dec 2020.
12. Restelli U, Scolari F, Bonfanti P, et al. New highly active antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy), vol. 15; 2015. p. 323.
13. Hill A, Hill T, Jose S, et al. Predicted savings to the UK National Health Service from switching to generic antiretrovirals, 2014–2018, vol. 17; 2014. p. 19497.
14. Cuadros DF, Abu-Raddad LJ, Awad SF, et al. Use of agent-based simulations to design and interpret HIV clinical trials. *Comput Biol Med*. 2014;50:1–8.
15. Bilge U, Saka O. Agent based simulations in healthcare. *Stud Health Technol Inform*. 2006;124:699–704.
16. Savy N, Savy S, Andrieu S, et al. Chapter 22. Proceeding International Workshop in Simulation 2015. In: Simulated clinical trials: Principle, good practices, and focus on virtual patients generation: Springer-Verlag; 2018.
17. Holford N, Ma SC, Ploeger BA. Clinical trial simulation: a review. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(2):166–82.
18. Railsback SF, Grimm V. Agent-based and individual-based modeling: a practical introduction: Princeton University Press; 2019.
19. An G, Mi Q, Dutta-Moscato J, Vodovotz Y. VIH et autres IST: Agent-based models in translational systems biology, vol. 1: Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine; 2009. Wiley Online Library
20. Tesfatsion L, Judd KL. Handbook of computational economics: agent-based computational economics: Elsevier; 2006.
21. Pombo-Romero J, Varela LM, Ricoy CJ. Diffusion of innovations in social interaction systems. An agent-based model for the introduction of new drugs in markets. *Eur J Health Econ*. 2013;14:443–55.
22. Maglio PP, Mabry PL. Agent-based models and systems science approaches to public health. *Am J Prev Med*. 2011;40:Elsevier.
23. Pugliese P, Cuzin L, Cabie A, Poizot-Martin I, Allavena C, Duvivier C, et al. A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort, vol. 10. p. 504–11.
24. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur. L'Assurance Maladie. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2020.php>. Updated 2020. Accessed 16 Dec 2020.
25. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>. Updated 2020. Accessed 16 Dec 2020.
26. Base des Médicaments et Informations Tarifaires. L'Assurance Maladie. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/. Updated 2022. Accessed 24 Feb 2022.
27. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value Health*. 2014;17(1):5–14. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>.
28. Bilinski A, Neumann P, Cohen J, Thorat T, McDaniel K, Salomon JA. When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002397. Published 2017 Oct 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002397>.
29. Mauskopf J, Earnshaw S. A methodological review of us budget-impact models for new drugs. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(11):1111–31.
30. Grimm V, et al. A standard protocol for describing individual-based and agent based models. *Ecol Model*. 2006;198:115–26. <https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2006.04.023>.
31. Dépenses de santé. Tableaux de l'économie française, édition 2020. Institut National de la statistique et des études économiques. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277750?sommaire=4318291#consulter>. Published 2020. Accessed 16 Dec 2020.
32. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med*. 2013;158:84–92.
33. Sweet DE, Altice FL, Cohen CJ, et al. Cost-effectiveness of single versus generic multiple table regimens for treatment of HIV-1 infection in the United States. *PLoS One*. 2016;11:E0147821.
34. Altice F, Euvuarherhe O, Shina S, Carter G, Beaubrun AC. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:475–90. Published 2019 Apr 3. <https://doi.org/10.2147/PPA.S192735Str2>.
35. Gomez GB, Borquez A, Case KK, et al. The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS Med*. 2013;10:e1001401.
36. Kenyon CR, Osbak K. How many MSM in Europe could benefit from PrEP - a 9 billion euro question? *Int J STD AIDS*. 2015;26:988–90.
37. Bursaux E. La mesure de la charge virale en VIH-1 permet d'affiner le pronostic de la maladie. *Méd Sci*. 1996;12 [Cited 2018 April 18]; Available from: <http://hdl.handle.net/10608/857>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



III.1.2. Economic impact of HIV antiretrovirals quarterly dispensing: an agent-based model simulation between 2020 and 2025

La seconde application consistait à mener une AIB visant à estimer l'impact économique de l'introduction de futurs conditionnements trimestriels d'ARVs sur le marché français sur un horizon temporel s'étendant de 2020 à 2025 à l'aide d'un ABM. Cette étude a été soumise pour publication dans la revue AIDS.

Economic impact of HIV antiretrovirals quarterly dispensing: an agent based model simulation between 2020 and 2025

Romain Demeulemeester, Nadège Costa, Célya Marcelo, Pascal Pugliese, Sylvia Pugliese, Agnès Certain, Eric Billaud, Julie Langlois, Lise Cuzin, Cédric Arvieux, Nicolas Savy, Christine Jacomet and Philippe Saint-Pierre

1 Introduction

Thanks to the success of HIV therapeutics over the last 20 years, HIV has become a chronic disease [1] with 74% of HIV patients who were in a non-advanced stage according to 2019-2020 figures.

In France, 76% of people living with HIV (PHIV) are estimated to be under antiretroviral (ARV) treatment, which remains the main therapeutic strategy in HIV management. ARVs have been considerably simplified as today, the majority of patients can be treated with a single take of 1 to 3 pills daily.

Between 57% and 76% of the cost related to HIV care is due to ARV drugs in the countries of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). They represent a significant economic burden for health care systems and more generally for the society. In France, ARVs are fully reimbursed by the French National Health Insurance (FNHI) in the frame of the Long-Term Disease scheme (LTD). The care provided to HIV infected patients represented an overall expenditure of €1.3 billion in 2017, which corresponds to an average €9,678 per patient and per year, of which 85% is devoted to drugs. As a comparison, these expenditures averaged to €11,000 per patient per year in 2012 [3]. This reduction in care costs is the result of a significant drop in spending on drugs (-11%) between 2016 and 2017, following price reductions and the arrival of generics. Due to this decrease in average expenditure, we observe that total expenditure increased little between 2012 and 2017 (+9 M€) while the number of patients concerned increased (+16,800) [3]. Despite these lower expenditures, the cost of HIV care is still expected to increase during the coming years as PHIVs who are under ARV have now close to normal lifespans [4, 5]. In a context of constrained resources, finding and promoting new strategies to allow lowering the care costs without affecting patients' life expectancy and quality of live is therefore of paramount interest.

Currently, the available ARVs are dispensed monthly because it does not seem reasonable to dispense antiretrovirals quarterly for the first six months, or after a modification when tolerance and efficacy have not yet been assessed. However, in the coming years, quarterly dispensing for certain ARVs should allow an important reduction of the HIV management cost, accompanied by practicality and quality of life improvement for patients [6]. In France, the first quarterly packagings were marketed between September 2005 and March 2007, for the management of four chronic diseases: diabetes, osteoporosis, hypertension and hypercholesterolemia. In 2009, 23,2% of the treatments delivered in France for these four pathologies were dispensed quarterly. According to a study published by the FNHI in 2010, the price of a three-month box is, on average, 13% lower than that of three one-month boxes. For pathologies such as hypertension, which represent considerable expenses for health insurance, the savings linked to this price difference are tangible: nearly 400 million euros per year if the

dispensation of quarterly boxes reached 60% of stabilized patient treatments [7]. In the future, quarterly packagings of ARVs could lead to important savings in the HIV care expenditures. Evaluating these savings by means of simulations would therefore be of paramount interest.

Agent based models (ABM) [8] allow capturing and simulating the individual behaviour of patients through multiple execution models trained on real life data with machine learning algorithms. Several external parameters can be included in such models to create various simulation scenarios and hence evaluate their impact on the produced results. In addition, several Monte Carlo runs of the simulation can be performed under each scenario to derive confidence intervals around the results. Thanks to this wide range of explorable scenarios, ABMs constitute an important decision-making tool for health authorities in charge of negotiating the prices of drugs reimbursed by the FNHI. In France, robust data are available on real-life follow-up of PHIV that allow building viable ABMs

To the best of our knowledge, no study has yet been carried out in France to assess the potential economic impact, from the point of view of the French National Health Insurance (FNHI), of the marketing of ARVs in quarterly packaging. In this context, the main objective of this study was therefore to provide an estimate of the savings that could be made through the introduction of quarterly packaging of ARVs on the French market, between 2020 and 2025. This study relies on building an agent-based model (ABM) similar to the one developed by Demeulemeester et al. [9], based on the data available in the Dat'Aids database for the years 2017-2018-2019, and various bibliographic information.

2 Material

For this study, we first use the Dat'Aids database, resulting from the grouping of data collected via the Nadis® electronic medical record, dedicated to the care of patients with HIV, hepatitis B or hepatitis C, implanted in multiple centers in France [10]. The collected data is centralized by the Nadis® information system and Dat'AIDS is a grouping of data that can be extracted under request issued, attached to a project and after validation of the request. Among all this information, the ones we have available were collected for the years 2017-2018-2019, during examinations and visits to health professionals. However, some information, such as treatment history or history of CD4 measurements, spans several years, some dating back before 2000. We have selected, among these data, those which are of interest with respect to our objective. This study was designed to comply with the French research standard MR004 (CNIL: N°2210731)

Secondly, we use data based on a study conducted by Jacomet et al. on the quarterly dispensing of ARVs [6]. This multicenter observational survey was conducted in France from October 12 to 16, 2020. From this study, the following eligibility criteria for switching to quarterly dispensing could be drawn:

- Being aged 18 or more
- Being on a stable treatment for 6 months or more
- Having a duration of undetectability of 6 months or more
- Being on a STR treatment
- Having a CD4 count greater than 200/mm³
- Not having any tumour(s)
- Not having an opportunistic infection

Additionally, the percentage of patients in favor of switching to quarterly conditioning was also drawn from this study.

Thirdly, we use data from a study on the progression of the use of quarterly packaging for four major pathologies. Since their authorization in 2004 [7], this study shows that these packaging have the advantage, for both the patient and the insurers, of a lower cost per tablet to that of the monthly packs. Until March 2009, this cost was mechanically lower due to the decreasing margins applied to medicine boxes: the manufacturer price excluding taxes was strictly proportional to the number of tablets. Since that date, the manufacturer price excluding tax of the 20 quarterly packs has been discounted by 5% compared to that of 3 monthly packs. From now on, the public price including tax of a quarterly packaging is on average 13% lower than three monthly packaging.

Finally, in order to value the cost of ARVs from the FNHI perspective, the Negotiated Prices per Unit (NPU) of ARVs on January 1st, 2020, were collected from the Medicine and Tariff Information database (BdM-IT) of the FNHI [11].

3 Method

3.1 Population

The Dat'Aids database contained records for 79,391 patients. Among them, 52,239 had a complete record of every covariate included in the execution models for both the first and second semesters of 2019. Hence, only these patients' information was kept to train the ABM. All matched the following criteria:

- Being included in the Dat'Aids database
- Living with HIV
- Being under an ARV treatment
- Being aged 18 or more

3.2 Budget Impact Model (BIM)

The Budgetary Impact Analysis is an approach which makes it possible to estimate the short- or medium-term financial consequences of the adoption or implementation of an intervention from the perspective of one or more specific funders (for example, the compulsory health insurance, the supplementary health insurance or the society as a whole) [12, 13]. This model allows quantifying the additional costs or the cost savings of a potential generalization of a medical strategy.

Here the adopted perspective is the one of the FNHI, and only ARV costs are taken into account. To do so, the BIM developed in this study relies on an agent-based model closely related to the one developed in Demeulemeester et al. [9], which was trained to capture the behavior of individual characteristics of PHIV from preexisting data sources. The trained model is used to simulate the evolution of the individual characteristics of each patient, including their treatment. The simulation period extends from 2020 to 2025 and the time step between each update of the covariates is set at 3 months. Note that when training the model, the possibility of a transition to no treatment is also considered in order to take into account a possible non-adherence of the patient to his treatment. The different execution models used to simulate the evolution of the covariates can be classified into three categories:

- Covariates fixed in time (e.g., sex),
- Covariates with deterministic dependence on time (e.g., age),
- Covariates with random dependence on time.

3.3 Valuation of costs

Given the large number of possible combinations of ARVs, it was difficult to build an execution model outputting a prediction of the exact treatment of a patient. For this reason, we have chosen to make a prediction on the regimen of ARVs used to treat the patient. We therefore evaluated the price of these regimens by the average of the NPUs of each ARV included in this regimen. In addition, the price of a treatment in quarterly dispensation is calculated as a percentage of the price of three monthly dispensations, which we vary during the sensitivity analyses described in the following section.

According to Reduron [7], every evaluation of the economic impact of quarterly dispensing must account for the additional cost that can be induced by early treatment interruption, which means treatment interruptions that occur before the end of a quarterly prescription. The following formula, given in Reduron [7], will be used to evaluate the average additional cost of an early treatment interruption when having a quarterly dispensing:

$$\text{average additional cost} = R(T_{QP} - 2T_{MP})$$

Where T_{QP} is the tariff of the quarterly packaging, T_{MP} the tariff of the monthly packaging and R the reimbursement rate of the treatment which, in the particular frame of this study, is equal to 100%.

In this study, an average additional cost will be computed and deducted from the total savings for each treatment switch. This assumes that every treatment switch is an early treatment interruption which is very likely to be wrong, but will only result in an underestimation of the overall savings.

3.4 Sensitivity analyses

As described in the previous sections, the simulation of the trajectories and the evaluation of the savings made depend on two design parameters that are not known with certainty and on which we must make assumptions: the rate of patients favourable to the quarterly dispensation and the relationship between the price of a quarterly dispensation and that of three monthly dispensations. This then implies that we must carry out sensitivity analyses of the results produced relating to these two parameters. Here, we adopt a "One-At-a-Time" strategy which consists in varying one of the two parameters while the second is maintained at its baseline value.

For the baseline scenario, the proportion of patients in favour of quarterly conditioning (PFQ) is set at 93%, which corresponds to the results of the survey conducted by Jacomet et al. [6]. In accordance with the results of the various studies carried out in other pathologies, the baseline tariff ratio of one quarterly packaging to three monthly

packagings (TR) is set at 87% [7]. Then, the impact of these two parameters on the savings made will be evaluated by varying, on the one hand, PFQ according to the values [0.5; 0.65; 0.75; 0.85; 0.93; 0.95] and on the other hand, TR according to the values [0.7; 0.8; 0.85; 0.87; 0.90; 0.95].

The results will be given as the mean, along with a 95% prediction interval derived from 100 Monte Carlo simulation runs of the process.

4 Results

4.1 Sample characteristics

The baseline characteristics of our sample are given in Table 1. The mean age of patients is 59.19 years (SD: 12.55) and there is a majority of men (67.5%). The proportion of patients an undetectable viral load is 92.3% and the proportion of patients having a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ is 70.4%. Also, a fairly low percentage of the population has already had a tumor (9.8%) or an opportunistic infection (18.1%).

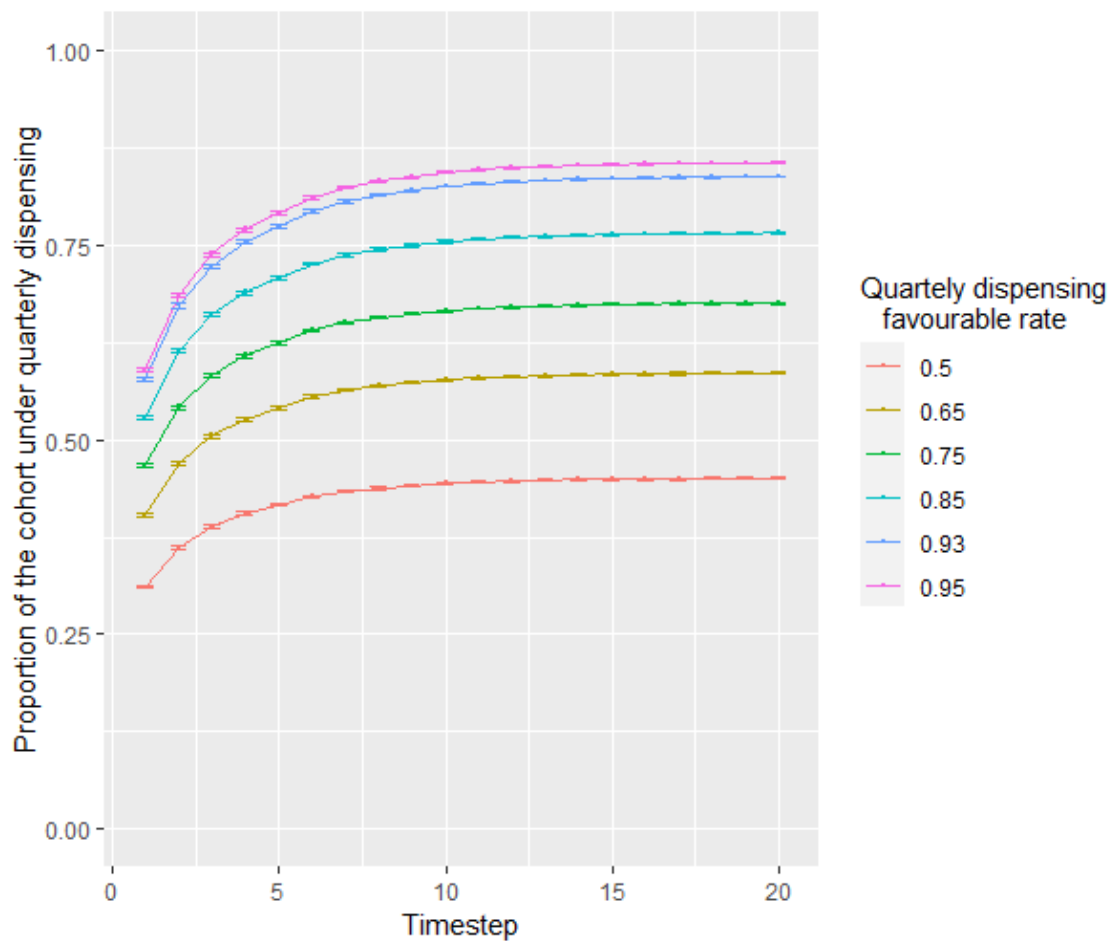
Table 1. Baseline characteristics of the Dat'Aids sample of patients

		N = 52,239	
		Mean	SD
Age	<i>Years</i>	50,19	12,55
Duration of undetectability	<i>Months</i>	73,47	62,5
Duration of current treatment	<i>Months</i>	36,57	37,74
		N	%
Sex	<i>Male</i>	35 266	67,5
	<i>Female</i>	16 392	31,4
	<i>Other</i>	581	1,1
Schema	<i>2N + 1NN</i>	13 612	26,1
	<i>2N + 1II</i>	22 763	43,6
	<i>1NN + 1II</i>	3 208	6,1
	<i>1NN + 1II</i>	1 417	2,7
	<i>1N + 1II</i>	1 753	3,4
	<i>Others</i>	9 486	18,1
HIV RNA (viral load, in copies / mL)	<i>< 50</i>	48 188	92,3
	<i>[50-10,000[</i>	3 078	5,9
	<i>≥ 10,000</i>	973	1,8
CD4 cell count (cells/mm³)	<i>< 200</i>	2 187	4,2
	<i>[200-500[</i>	13 254	25,4
	<i>≥ 500</i>	36 798	70,4
Under STR treatment	<i>Yes</i>	31 491	60,3
	<i>No</i>	20 748	39,7
Tumor	<i>Yes</i>	5 139	9,8
	<i>No</i>	47 100	90,2
Opportunistic infection	<i>Yes</i>	9 436	18,1
	<i>No</i>	42 803	81,9

4.2 Transition towards quarterly dispensing

Figure 2 displays the evolution of the proportion of the cohort under quarterly dispensing over the simulation period, according to different values of PFQ. In each case, the proportion of patients under quarterly dispensing quickly increases during the first quarters before converging towards a limit that is slightly inferior to the PFQ. This indicates that by the end of the simulation period, a major part of the cohort would become eligible to a quarterly dispensing.

Figure 2. Evolution of the proportion of the cohort being under quarterly dispensing as a function of time and PFQ, together with 95% prediction intervals (from 100 simulation runs)



4.3 Base case scenario

The cumulated yearly cost savings over the simulation period under the base case scenario, according to either additional wastage costs due to early treatment interruptions are accounted for or not, are presented in table 2. The five-year savings amounted to €199.62 million (M€) [199.21; 199.99] when ignoring drug wastage and to M€190.36 [189.71; 190.99] when accounting for it, which remains substantial.

Table 2. Cumulated total cost savings on five years for the cohort, in M€ (mean), together with 95% prediction intervals (from 100 simulation runs), for the base case scenario

	Ignoring drug wastage		Accounting for drug wastage	
	Mean (M€)	95% PI	Mean (M€)	95% PI
<i>Year</i>				
1	34.214	[34.077 ; 34.330]	32.666	[32.492 ; 32.813]
2	74.236	[73.999 ; 74.438]	70.822	[70.509 ; 71.095]
3	115.711	[115.406 ; 115.981]	110.370	[109.932 ; 110.761]
4	157.604	[157.245 ; 157.920]	150.310	[149.768 ; 150.800]
5	199.623	[199.214 ; 199.995]	190.363	[189.706 ; 190.988]

M€ indicates millions of euros; PI, Prediction Interval

4.4 Sensitivity analyses

The variations in the five-year cost savings induced by variations in the PFQ and in the TR are reported in table 3.

When holding the TR to 87% and varying the PFQ from 50% to 95%, the five-year cost savings vary from M€107.30 [106.93; 107.59] to M€203.91 [203.64; 204.13] when ignoring drug wastage and from M€102.33 [101.99; 102.62] to M€194.45 [194.13; 194.71] when accounting for drug wastage. This increase in savings could be expected as increasing the PFQ directly increases the proportion of the cohort being under quarterly dispensing and hence producing individual savings. Also, the five-year additional wastage cost varies from M€5 to M€9 which remains negligible when compared to the produced five-year savings.

When holding the PFQ to 93% and varying the TR from 95% to 70%, the five-year cost savings vary from M€76.78 [76.68; 76.86] to M€460.67 [460.10; 461.18] when ignoring drug wastage and from M€63.88 [63.70; 64.10] to M€459.15 [458.58; 459.66] when accounting for drug wastage. The additional cost due to early treatment interruptions hence ranges from M€12.90 for a TR of 95% to M€1.52 for a TR of 70%. Indeed, according to the formula used from Reduron [7], lowering the TR directly lowers the average additional cost of an early treatment interruption.

Table 3. Variations in total five-year cost savings, in M€ (mean), together with 95% prediction intervals (from 100 simulation runs), as a function of PFQ, and TR

	Ignoring drug wastage		Accounting for drug wastage	
	Mean (M€)	95% PI	Mean (M€)	95% PI
PFQ				
50%	107.302	[106.929 ; 107.592]	102.331	[101.999 ; 102.621]
65%	139.516	[139.144 ; 139.886]	133.046	[132.689 ; 133.378]
75%	160.981	[160.644 ; 161.277]	153.516	[153.151 ; 153.780]
85%	182.450	[182.104 ; 182.719]	173.988	[173.628 ; 174.237]
93%	199.623	[199.375 ; 199.846]	190.363	[190.073 ; 190.582]
95%	203.906	[203.643 ; 204.128]	194.447	[194.134 ; 194.713]
TR				
95%	76.778	[76.683 ; 76.864]	63.875	[63.698 ; 64.100]
90%	153.556	[153.365 ; 153.727]	142.930	[142.683 ; 143.135]
87%	199.623	[199.375 ; 199.846]	190.363	[190.073 ; 190.582]
85%	230.334	[230.048 ; 230.591]	221.985	[221.667 ; 222.262]
80%	307.112	[306.731 ; 307.455]	301.040	[300.651 ; 301.368]
70%	460.667	[460.096 ; 461.182]	459.149	[458.576 ; 459.657]

M€ indicates millions of euros; PI, Prediction Interval; PFQ, Proportion of patients in favor of quarterly dispensing; TR, Tariff ratio of one quarterly packaging to three monthly packagings

5 Discussion

This study highlights an important potential of savings that could be generated by the introduction of quarterly dispensing of ARVs on the French market. In the light of the performed simulations, an important part of the population would meet and maintain the eligibility criteria to quarterly dispensing proposed by Jacomet et al. [6]. Accounting for potential early treatment interruptions, the five-year cost savings could range from M€63.7 to M€458.6. In absence of early treatment interruptions, these saving would range from M€76.8 to M€460.7. The eligibility criteria implying a relatively strong stability of the patients' care course, it is actually less likely that they would interrupt their treatment before the end of their quarterly prescription. Also note that, due to the evolution of access to health data and the proposals for pharmaceutical interviews, the monitoring of compliance, adverse effects and drug interactions, for patients who need it, would not be altered by a quarterly dispensation. Therefore, the real savings could be expected to be closer to the estimations made ignoring treatment interruptions than the ones made accounting for them.

The advantages of implementing and using an agent model are multiple. First, it allows many individual parameters to be incorporated into the predictions made. The latter being derived from sub-models calibrated on a robust

database and integrating a large number of variables, they are therefore very close to the care applied in real life by infectious disease specialists practicing in the many French centers using Nadis. In addition, this model not only allows the evaluation of the total savings made over the study period, but also to observe their dynamics. Finally, an important advantage inherent in this type of approach is to be able to carry out numerous successive simulations. This method, called Monte Carlo, allows a strong reduction of the uncertainty introduced around the results produced by different forms of randomness such as the interest of a patient for the quarterly dispensation or the cost of the latter, and to build prediction intervals.

However, several limitations should be mentioned and discussed. First, the choice of learning algorithms used as sub-models and their calibration is an important element impacting the trajectories produced by the agent model and therefore the results relating to the savings made. For the choice of the sub-models, and in particular the predictive variables to include, we strongly benefited from the support and opinions of the members of the Dat'Aids committee, made up of experts on the care of PHIVs. In addition, the Dat'Aids database contains very high-quality data, regularly audited and relating to a large majority of the population of PLHIV treated in France [10]. This high quality of data then necessarily affects that of the sub-models trained on the Dat'Aids database. Second, as in any model trained on retrospective data, it is not possible to include in the predictions ARVs that would enter the market after the end of the training period. Here, under the assumption that we have made of the immediate availability of all ARVs in quarterly packaging, this limit does not necessarily lead to an over- or under-estimation of the savings made. Also, we trained the various sub-models on data ranging from 2017 to 2019, for simulations over a period ranging from 2020 to 2025. There is thus no delay, and therefore no loss of information between the two phases of the study. In addition, the simulation period being relatively limited, this reduces the probability of occurrence of the phenomenon but also its impact, if any. Finally, the results produced are conditioned by the assumptions made on various parameters and in particular on the rate of patients in favour of quarterly dispensing and the ratio between the cost of quarterly packaging and that of three monthly packaging. It is for this reason that we conducted sensitivity analyses covering a wide spectrum of possible values for these two parameters. In addition, if it seems difficult to influence the rate of patients favourable to quarterly conditioning in real life, the cost of a quarterly dispensation, and therefore the ratio between the latter and that of three monthly dispensations, is set through negotiations with the health authorities, and in particular the FNHI, for whom the results of this study are particularly intended. In this context, it therefore seems much more important to us for these authorities to know the savings that can be made according to a wide range of values of that ratio, so that the latter can make the most informed decisions possible.

6 Conclusion

Currently, the antiretrovirals used in the treatment of HIV are dispensed monthly, but a future entry into the French market of quarterly packaging of these antiretrovirals could lead to a significant reduction in the care cost of HIV patients. This simulation study based on an ABM evaluates the savings that could be made over a time horizon of 5 years due to the introduction of such packaging on the market. The five-year cost savings could range from M€63.7 to M€458.6. In absence of early treatment interruptions, these saving would range from M€76.8 to M€460.7. In the light of these encouraging results, the transition to quarterly dispensing seems to be an interesting strategy to reduce care expenditures in a context of limited resources. Other than motivating a switch towards quarterly dispensing, the wide range of results presented in this study should also prove useful to health authorities as they provide economic insights for them to better negotiate future quarterly packaging reimbursement tariffs.

7 References

- 1 **Deeks SG, Lewin SR and Havlir DV.** The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. 2013, Vol. 382, pp. 1525-1533.
- 2 InfoVIH, « Généralité sur l'infection au VIH » - <https://info-vih.com/infection/> , 2018
- 3 **CNAM** , « Cartographie des dépenses et des pathologies, focus sur le sida » - https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Cartographie_des_depenses_et_des_pathologies.pdf , dossier de presse du 12 juin 2019
- 4 **Nakagawa F, May M and Phillips A.** Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. 2013, Vol. 26, pp. 17-25.
- 5 **Kieran JA, O'Reilly EO, O'Dea S, Bergin C, O'Leary A.** Generic substitution of antiretrovirals: patients' and health care providers' opinions. 2017, Vol. 28, 12, pp. 1239-1246.
- 6 **Jacomet Christine, Langlois Julie,** Etude multicentrique sous l'égide de la SFLS « Que pensent les PVVIH, les personnes sous PrEP, les médecins et les pharmaciens de la dispensation trimestrielle des ARV » - <http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/Corevih> , 12-16 Oct 2020
- 7 **Vincent Reduron, CNAM,** « Les traitements médicamenteux en Grand Conditionnement » - https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2010-05_traitements-medicamenteux-grandconditionnement_points-de-repere-30_assurance-maladie.pdf , mai 2010
- 8 **Saint-Pierre, P., Demeulemeester, R., Costa, N., & Savy, N.** (2022). Agent-Based modeling in Medical Research. Example in Health Economics. *arXiv preprint arXiv:2205.10131*.
- 9 **Demeulemeester, R., Savy, N. et al.** Economic impact of generic antiretrovirals in France for HIV patients' care: a simulation between 2019 and 2023. *BMC Health Serv Res* **22**, 567 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07859-w>
- 10 **Pugliese P, Cuzin L, Cabie A, Poizot-Martin I, Allavena C, Duvivier C, El Guedj M, de la Tribonnière X, Valantin MA, Dellamonica P and the Nadis Group.** A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort. Vol. 10, pp. 504-511.
- 11 Base des Médicaments et Informations Tarifaires. L'Assurance Maladie. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/. Updated 2022. Accessed February 24, 2022.
- 12 **Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al.** Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2291.

- 13 Bilinski A, Neumann P, Cohen J, Thorat T, McDaniel K, Salomon JA.** When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Med.* 2017;14(10):e1002397. Published 2017 Oct 2. doi:10.1371/journal.pmed.1002397
- 14 Grimm V, et al.** A Standard Protocol for Describing Individual-Based and Agent Based Models. *Ecological Modelling.* 2006, 198. 115-126. 10.1016/j.ecolmodel.2006.04.023.

8 Abbreviations

ARV: Antiretroviral

FNHI: French National Health Insurance

LTD: Long-Disease Scheme

PHIV: People living with HIV

MAD: Marketing Authorization Date

ABM: Agent Based Model

NPU: Negotiated Price per Unit

BIM: Budget Impact Model

PFQ: Proportion of patients in favour of quarterly dispensing

TR: Tariff ratio of one quarterly packaging to three monthly packagings

III.2. Evaluation du coût en lien avec le parcours de soins des patients atteints d'un cancer de la thyroïde

Le second champ d'application est celui du cancer de la thyroïde. Deux études aux ambitions différentes mais complémentaire ont été menées dans ce cadre. La première consistait principalement à mettre en œuvre une analyse de séquences afin d'identifier des typologies de parcours de soins dans la prise en charge des cancers thyroïdiens puis à étudier, dans un premier temps, les déterminants de la répartition des patients au sein de ces typologies, puis dans un second temps, à estimer l'impact du parcours et des caractéristiques individuelles sur le coût de la prise en charge. La seconde étude consistait à présenter des exemples d'ABMs dans le contexte du cancer de la thyroïde en vue d'illustrer les concepts explicités précédemment, mais également de compléter les résultats de projection du coût de la prise en charge établie dans la première étude.

III.2.1. Identification and economic evaluation of several micropapillary thyroid cancer management pathways using sequence analysis

Cette étude couvre différents objectifs ayant pour finalité d'évaluer le coût de prise en charge des cancers micropapillaires de la thyroïde en fonction de différentes trajectoires de prises en charge. Elle intègre une estimation de la fréquence du surtraitement de ces cancers par voie d'indicateurs spécifiques, complétée par l'identification de différentes trajectoires de prise en charge à l'aide d'une analyse de séquence. Les typologies de trajectoires ainsi produites sont étudiées au regard des caractéristiques individuelles des patients et leur impact sur le coût de prise en charge est évalué.

Les résultats de cette étude font actuellement l'objet d'une réflexion de la part des différents contributeurs en vue d'approfondir les discussions découlant de ces derniers. Une sélection des résultats présentant un intérêt majeur fera l'objet d'une prochaine publication.

Identification and economic evaluation of several micropapillary thyroid cancer management pathways using sequence analysis

Romain Demeulemeester, Nicolas Savy, Pascale Grosclaude, Solange Grunnenwald, Philippe Saint-Pierre, Nadège Costa

I. Introduction

L'incidence des cancers de la thyroïde (CT) a augmenté au cours de ces 30 dernières années, en France et dans le monde. Cette augmentation est en particulier due à celle des cancers micropapillaires de la thyroïde (CmPT) qui sont majoritairement de bon pronostic, avec une mortalité décroissante (1). En effet, l'amélioration des outils diagnostics permettant de détecter les cancers à un stade de plus en plus précoce et les changements de pratiques chirurgicales, avec une augmentation notamment du nombre de thyroïdectomies totales effectuées, ont peu à peu résulté en une augmentation du nombre de diagnostics de cancers de petite taille. Une publication récente estimait à 60% la part des cas de CT diagnostiqués entre 2003 et 2007 due à l'évolution des méthodes diagnostiques dans plusieurs pays développés (2).

Cette amélioration des méthodes de dépistage des cancers de petite taille implique alors un risque de surtraitement et une attention particulière doit donc être portée sur la prise en charge des CmPT. En effet, outre leur coût important, les interventions telles que la thyroïdectomie partielle ou totale peuvent induire des complications permanentes et être source d'anxiété pour le patient, sans pour autant que leur bénéfice ne soit assuré. Le sur-diagnostic et le surtraitement des cancers thyroïdiens font donc l'objet de débats internationaux (3) et la tendance des recommandations de prise en charge est à la désescalade, comme en témoigne la publication des recommandations de l'American Thyroid Association (ATA) (4).

L'augmentation des diagnostics de CmPT et leur traitement entraîne inévitablement une augmentation de la consommation des ressources médicales et des coûts correspondants. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a encore évalué le coût de prise en charge du CT en France ni le coût additionnel dû au surtraitement de ces cancers. A notre connaissance, aucune étude portant sur le surtraitement en France et en Europe n'a été réalisée sur la base de données populationnelles reflétant la réalité de la prise en charge des patients atteints de CT.

Nos hypothèses sont les suivantes :

- a. Le CT est une pathologie coûteuse, en particulier lorsque les patients suivent plusieurs parcours de prise en charge.
- b. Il est possible que la prise en charge des CT diffère selon les caractéristiques socio-économiques et géographiques des individus.
- c. Il est probable que le surtraitement des CT entraîne des coûts de prise en charge additionnels substantiels.

II. Objectifs

Les objectifs initiaux du projet sont les suivants:

II.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'estimer le coût en lien avec les différentes trajectoires de soins du cancer de la thyroïde sur un horizon temporel correspondant à la vie entière au moyen d'un modèle de type Markovien.

II.2. Objectifs secondaires

- a. D'identifier les différentes trajectoires de soins incluant la thyroïdectomie, l'iode 131, les traitements hormonaux ainsi que le type de suivi,
- b. Evaluer la fréquence du surtraitement,
- c. Identifier les effets secondaires potentiellement en relation avec les différentes trajectoires de soins identifiées,
- d. Identifier les principales composantes du coût de la prise en charge du cancer de la thyroïde,

- e. Evaluer le surcout en lien avec le surtraitement du cancer de la thyroïde de bon pronostic
- f. Tester l'impact des caractéristiques socio-économiques sur le coût du cancer de la thyroïde

III. Matériel

Deux bases de données ont été utilisées afin de mener cette étude

III.1. Evathyr

La base de données EVATHYR constituée par le réseau Oncomip décrit la prise en charge initiale d'une cohorte de patients ayant eu un diagnostic de CT en 2014 présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Les données incluses dans cette base, toutes anonymisées, proviennent des dossiers médicaux des patients et contiennent les informations histopathologiques de la tumeur et les opérations pratiquées. L'adresse postale des patients y est également renseignée et permettra d'obtenir un proxy du niveau socio-économiques de ces derniers, l'European Deprivation Index (5).

III.2. SNIIRAM-PMSI

Le chaînage des données SIIRAM-PMSI avec les données d'EVATHYR a été effectué au moyen d'un appariement probabiliste, à partir des dates et lieux des hospitalisations initiales et des actes médicaux pratiqués au cours de ces dernières et également à partir de l'âge, du sexe et du lieu de résidence des patients. Une extraction de la base de données du SNIIRAM-PMSI a été réalisée afin de disposer des données de consommation de soins des patients, nécessaires à l'évaluation du coût de prise en charge

IV. Méthodes

IV.1. Design de l'étude et sélection des patients

Cette étude de cohorte rétrospective observationnelle utilise donc les données de la base EVATHYR, dont les patients vérifient les critères d'inclusion suivants :

- Être majeur
- Avoir eu un diagnostic de CT de bon pronostic
- Avoir été diagnostiqué en 2014
- Avoir été diagnostiqué en région Midi-Pyrénées
- Avoir un dossier ayant été présenté en RCP

Parmi les patients vérifiant ces critères d'inclusion ont été exclus ceux dont la prise en charge chirurgicale a été effectuée en dehors de la région Midi-Pyrénées et ceux dont le CT présentait une morphologie indifférenciée, médullaire, anaplasique, métastatique, oncocytaire ou sarcomatoïde.

IV.2. Fréquence du surtraitement

Une première version du surtraitement a été définie par comparaison entre les traitements observés dans la base de données EVATHYR et les recommandations de prise en charge, à partir d'indicateurs définis par les professionnels du réseau Oncomip. Deux indicateurs en particulier ont été étudiés :

Le premier indicateur retenu est: *La totalisation isotopique par 100mCi doit être réservée aux cancers de mauvais pronostic (pT3 / 4, N1, M1, ou au retraitement)*. Cet indicateur est décliné en fonction des 3 classifications pronostiques

Le second indicateur retenu est: *Aucun patient ne doit avoir de totalisation chirurgicale et ou isotopique pour une tumeur intraparenchymateuse (pT1) unique de moins de 1 cm sans facteur péjoratif anatomopathologique (contingent peu différencié)*. Cet indicateur peut être calculé de deux façon : soit on se place au niveau du résultat final et on considère que tout patient appartenant à ce groupe à faible risque ayant eu une thyroïdectomie totale a été sur-traité ; soit-on ne prend en compte que les patients qui n'ont pas eu de thyroïdectomie totale d'emblée et on considère que seuls ceux qui ont eu une totalisation chirurgicale (et \pm isotopique) dans un second temps sont sur traités. Ces deux modes de calcul donnent des résultats très différents car la thyroïdectomie totale initiale souvent pré-diagnostique est très fréquente.

Il est cependant difficile d'imputer le surtraitement aux pratiques de prise en charge oncologiques puisque la plupart des patients ont déjà une thyroïdectomie totale au moment de la prise en charge de leur cancer.

IV.3. Effets indésirables

Les effets indésirables correspondent aux complications post-chirurgicales telles que les paralysies récurrentielles transitoires et persistantes et les hypoparathyroïdies transitoires et persistantes.

IV.3.1. Paralysies récurrentielles transitoires et persistantes

La paralysie récurrentielle est liée à une lésion du nerf récurrent qui est le nerf moteur de la corde vocale. Elle est en général unilatérale et se traduit par une immobilisation de la corde vocale du côté de la lésion provoquant une dysphonie. Ce trouble de la parole peut être traité par une rééducation orthophonique. Nous avons identifié cette complication par deux voies, soit elle était explicitement mentionnée dans le dossier médical, soit elle est identifiée par les séances d'orthophonie dont la prescription a débuté après la chirurgie thyroïdienne. Nous avons

mesuré sa fréquence dans la 1ere année et plus d'un an après la chirurgie afin de distinguer les paralysies transitoires des paralysies persistantes.

IV.3.2. Hypoparathyroïdies transitoires et persistantes

L'hypoparathyroïdie lie au fait que les glandes parathyroïdes, qui régulent la calcémie, ont été lésée ou enlevées au cours de l'opération est une complication importante par les troubles du métabolisme calcique qu'elle provoque. Nous avons identifié cette complication par deux voies, soit elle était explicitement mentionnée dans le dossier, soit elle est identifiable par la prescription d'un traitement (Un-Alpha). Nous avons mesuré sa fréquence dans la 1ere année et plus d'un an après la chirurgie afin de distinguer sa nature transitoire ou persistante.

IV.4. Identification parcours de soins

Les parcours de soins ont été identifiés à partir d'une analyse de séquences appliquée aux données du SNIIRAM-PMSI. Les choix prérequis à cette analyse sont présentés ci-après.

IV.4.1. Horizon temporel, pas de temps, états

La trajectoire de soins de chaque patient a été définie comme une séquence ordonnée d'états mensuels sur un horizon temporel de 3 ans. La date index de chaque patient a été choisie comme la date de sa première intervention chirurgicale. Les différents états ont été sélectionnés en fonction de la somme mensuelle des nombres de recours à différentes prestations spécifiques à la prise en charge des CT, incluant les séjours hospitaliers pour une intervention sur la thyroïde ou les glandes parathyroïdes, les totalisations isotopiques, les scintigraphies, les échographies cervicales, les dosages de thyroglobuline, d'anticorps anti-thyroglobuline et de TSH et les

consultations chez un endocrinologue. Les interventions chirurgicales pouvant entraîner des paralysies récurrentielles nécessitant une rééducation orthophonique, les consultations chez un ORL ont également été comptabilisées. Le détail des prestations recherchées et les codes, issus de la classification commune des actes médicaux (CCAM) et de la table nationale de biologie (TNB), ayant permis de les identifier dans les bases SNIIRAM-PMSI sont listés dans la table 1. La variable ainsi obtenue a ensuite été discrétisée en une variable discrète à quatre modalités, en fonction de sa répartition : « aucun recours durant le mois », « un recours à une prestation au cours du mois », « deux recours à des prestations au cours du mois » et « recours à plus de deux prestations au cours du mois ».

IV.4.1. Coûts de substitution et d'indels

Aucune considération ne permettait de choisir à priori les coûts de substitution. Ces derniers ont donc été fixés en utilisant l'approche de Biemman et al. basée sur les taux de transitions observés. Le coût des indels a ensuite été fixé à 1/3 du de substitution maximum de sorte que la distance d'OM obtenue s'éloigne de la distance de Hamming comptabilisant simplement le nombre de positions auxquelles deux séquences diffèrent.

IV.4.1. Méthode de classification

Une CAH avec un critère d'agrégation de Ward a été implémentée pour créer les clusters de trajectoires de soins. Cette méthode est particulièrement adaptée ici puisqu'elle ne requiert que la matrice des dissimilarités entre séquences deux à deux pour fonctionner. De plus, la CAH ne requiert pas une spécification à priori du nombre de clusters à construire. Ce nombre de clusters sera choisi ici en inspectant le dendrogramme produit par la CAH mais également en fonction de l'interprétabilité des clusters obtenus.

Table 1. Liste des prestations utilisées pour définir les états des trajectoires, et codes associés

Suivi			
<i>Biologie</i>	Codes actes (TNB)	Libellés	
	1208	T.S.H. (SANG)	
	0978	T.S.H. (SANG)	
	1210	T.S.H. + T3 LIBRE (SANG)	
	0980	T.S.H. + T3 (OU T3 LIBRE OU FT3) (SANG)	
	1211	T.S.H. + T4 LIBRE (SANG)	
	0981	T.S.H. + T4 (OU T4 LIBRE OU FT4) (SANG)	
	1212	T.S.H. + T3 LIBRE + T4 LIBRE (SANG)	
	0982	T.S.H. + T3 (OU T3 LIBRE) + T4 (OU T4 LIBRE) (SANG)	
	0821	THYROGLOBULINE (DOSAGE) (SANG)	
	1483	THYROÏDE : AUTOAC ANTITHYROGLOBULINE PAR HEMAGGLUTINATION	
	1484	THYROÏDE : AUTOAC ANTITHYROGLOBULINE PAR METH MARQUEUR	
	<i>Médecine nucléaire</i>	Codes actes (CCAM)	Libellés
ZZQL003		Scintigraphie du corps entier à l'iode 131	
KCQL003		Scintigraphie de la glande thyroïde	
<i>Echographie cervicale</i>	Code acte (CCAM)	Libellé	
	KCQM001	Échographie transcutanée de la glande thyroïde	
Traitement			
<i>Chirurgie</i>	Codes actes (CCAM)	Libellés	
	KCFA001	Lobectomie unilatérale de la glande thyroïde, par cervicotomie	
	KCFA002	Thyroïdectomie totale avec résection partielle de cartilage du larynx, par cervicotomie	
	KCFA003	Thyroïdectomie totale avec résection non interromptrice de la trachée, par cervicotomie	
	KCFA004	Isthmectomie de la glande thyroïde, par cervicotomie	
	KCFA005	Thyroïdectomie totale, par cervicotomie	
	KCFA006	Thyroïdectomie totale avec résection interromptrice et anastomose de la trachée, par cervicotomie	
	KCFA007	Thyroïdectomie totale, par cervicothoracotomie	
	KCFA008	Lobo-isthmectomie unilatérale de la glande thyroïde, par cervicotomie	
	KCFA009	Thyroïdectomie subtotal, par cervicothoracotomie	
	KCFA010	Thyroïdectomie subtotal, par cervicotomie	
	KCGA001	Énucléation de nodule de la glande thyroïde, par cervicotomie	
	FCFA005	Curage lymphonodal [ganglionnaire] cervical complet et médiastinorécurrentiel unilatéral, par cervicotomie	
	FCFA008	Curage lymphonodal [ganglionnaire] cervical complet unilatéral, par cervicotomie	
	FCFA009	Curage lymphonodal [ganglionnaire] cervical complet et médiastinorécurrentiel bilatéral, par cervicotomie	
	FCFA013	Curage lymphonodal [ganglionnaire] cervical complet bilatéral, par cervicotomie	
	FCFA025	Curage lymphonodal [ganglionnaire] cervical complet unilatéral avec curage partiel controlatéral, par cervicotomie	
	FCFA027	Curage lymphonodal [ganglionnaire] cervical complet unilatéral, élargi aux muscles profonds et/ou aux nerfs du cou, à l'artère carotide externe, à la glande parotïde, par cervicotomie	
	KCMA001	Totalisation secondaire de thyroïdectomie, par cervicotomie	
	<i>Totalisation isotopique</i>	Codes actes (CCAM)	Libellés
		KCNL003	Irradiation interne de la glande thyroïde par administration d'iode 131 à une dose inférieure ou égale à 1 gigabecquerel [GBq]
		KCNL004	Irradiation interne de la glande thyroïde par administration d'iode 131 à une dose supérieure à 1 gigabecquerel [GBq]

IV.4.2. Analyse des trajectoires

L'association des clusters de trajectoires de soins obtenus et plusieurs covariables a ensuite été testée. Les variables explicatives testées incluaient le statut socio-économique, donné par l'EDI, l'indice de comorbidité de Charlson (CCI) et le risque initial de récurrence du cancer.

En France, les « Ilots Regroupés pour l'Information Statistique » (IRIS) créés par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) représentent la plus petite unité géographique de recensement disponible (6). L'IRIS peut être utilisé pour construire la version française de l'EDI qui est ensuite utilisé comme proxy du niveau socio-économique individuel (5). L'EDI est construit comme une variable qualitative avec cinq modalités ordonnées. Des modalités plus élevées indiquent des niveaux de défavorisation plus élevés.

L'indice de comorbidité de Charlson (CCI) sera utilisé pour mesurer le niveau de comorbidité des patients inclus dans cette étude. Cet indice est construit à partir de la base de données SNIIRAM-PMSI selon la procédure décrite dans Bannay et al (7).

Trois variables traduisant le risque initial de récurrence du CT ont été créés à partir des données histopathologiques recueillies dans EVATHYR et des recommandations de prise en charge publiées par l'ATA, la société française d'endocrinologie (SFE) et le réseau régional de cancérologie Oncomip (4) (8). Ces variables classent le risque initial de récurrence en trois catégories : faible risque, risque intermédiaire et risque élevé.

Pour l'analyse bivariée, la seule covariable continue était l'âge des patients à leur inclusion dans la cohorte. Comme les hypothèses requises pour utiliser une analyse de variance (ANOVA) n'étaient pas remplies, un test de somme de rang de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer l'âge moyen entre les différents clusters construits. Pour les covariables catégorielles, un test du chi-deux a été utilisé pour comparer les proportions d'observations dans les différents clusters

lorsqu'au moins 80 % des cellules du tableau de contingence avaient des fréquences attendues de 5 ou plus et qu'aucune cellule n'avait une fréquence attendue inférieure à 1. Pour covariables qui ne répondaient pas à ces exigences, un test exact de Fischer a été appliqué.

Un modèle de régression logistique multinomiale a ensuite été construit pour évaluer l'impact de plusieurs caractéristiques individuelles, incluant les différentes définitions du risque de récurrence, l'EDI et le CCI, sur le parcours de soins.

IV.5. Evaluation du coût de la prise en charge

Les coûts de la prise en charge des CT ont été évalués selon la méthode des coûts nets, via une étude cas-témoins. Pour chaque cas inclus dans la cohorte EVATHYR, trois témoins n'ayant jamais été pris en charge pour un CT ont été extraits des bases SNIIRAM-PMSI en appariant sur l'âge, le genre, et le département de résidence.

IV.5.1. Coûts pris en compte

L'évaluation économique est menée selon le point de vue de l'Assurance Maladie. Les coûts pris en compte étaient les coûts directs médicaux et non médicaux ainsi que les coûts liés à la perte de productivité due à l'absence sur le lieu de travail. Les coûts directs sont représentés par les coûts des séjours hospitaliers, des soins ambulatoires, des médicaments et des transports. Les coûts liés à la perte de productivité sont représentés par les Indemnités Journalières (IJ). Les dépenses ont été prises en compte sur une période de 3 ans à partir de la date index qui est, pour chaque patient, la date de sa première intervention chirurgicale. Les ressources consommées ont été collectées rétrospectivement sur la période de 3 ans en utilisant une approche « bottom-up » permettant de mesurer les coûts au niveau individuel.

IV.5.2. Valorisation des coûts

Les séjours hospitaliers ont été valorisés selon les tarifs en vigueur associés aux groupes homogènes de séjour (GHS) dans le cadre de la T2A. Les soins ambulatoires ont été valorisés sur la base des tarifs de remboursement de l'Assurance Maladie. Les tarifs de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP), de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et de la Nomenclature des Actes de Biologie (NABM) ont été appliqués. Les médicaments et dispositifs médicaux dispensés en ambulatoire ont été valorisés sur la base des tarifs appliqués par l'Assurance Maladie. Le coût des transports sanitaires a été valorisé selon la tarification appliquée par l'Assurance Maladie. Cette tarification prend en compte la distance entre le lieu de résidence du patient et celui où ont lieu les soins, le mode de transport et une base forfaitaire dépendante du lieu de prise en charge. Les coûts liés à la perte de productivité due à l'absence sur le lieu de travail seront valorisés à partir des indemnités journalières versées par l'Assurance Maladie.

IV.5.3. Surcoût en lien avec le surtraitement et impact des facteurs cliniques, démographique et socio-économique

Une comparaison des coûts observés sur la période de suivi de 3 ans entre les différents clusters de prise en charge mis en évidence lors de l'analyse de séquences a été mise en œuvre. Les coûts ont été décrits par la moyenne et un intervalle de confiance au seuil de 95%. En raison de leur distribution particulière, les coûts moyens et leurs intervalles de confiance ont été estimés en utilisant la méthode du bootstrap non-paramétrique à partir de 1000 rééchantillonnages. La comparaison des coûts en fonction des clusters de prise en charge a été effectuée au moyen de tests de Mann-Whitney.

Des modèles de population générale utilisant les Equation d'Estimation Généralisées ont été ajustés pour identifier les caractéristiques impactant le coût de prise en charge. Ces modèles

permettent de prendre en compte la nature corrélée des données issues de mesures répétées effectuées sur un même individu.

V. Résultats

V.1. Fréquence du surtraitement

Le premier indicateur retenu était : *La totalisation isotopique par 100mCi doit être réservée aux cancers de mauvais pronostic (pT3 / 4, N1, M1, ou au retraitement)*. Cet indicateur est décliné en fonction des 3 classifications pronostiques. Au total 60 patients (16,5%) peuvent être considérés comme sur traités selon les règles du groupe Oncomip (figure 1), 73 patients (20%) peuvent être considérés comme sur traités selon les règles de l'ATA (figure 2) et 24 patients (6,6%) peuvent être considérés comme sur traités selon les règles de la SFE (figure 3).

Figure 1. Diagramme de flux : identification des patients surtraités au regard du premier indicateur et selon les critères de risque Oncomip

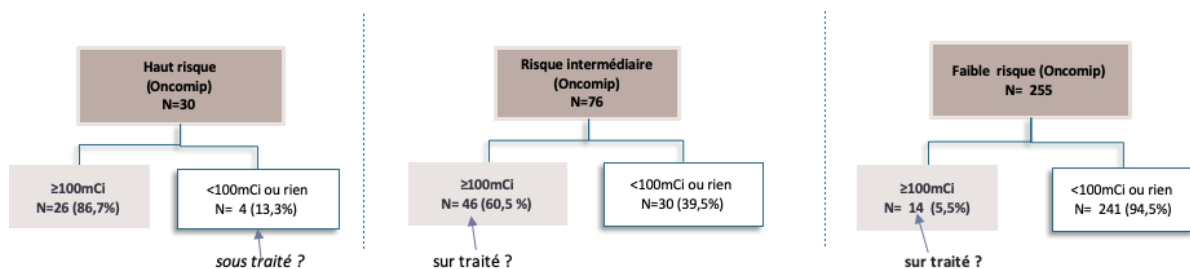


Figure 2. Diagramme de flux : identification des patients surtraités au regard du premier indicateur et selon les critères de risque ATA

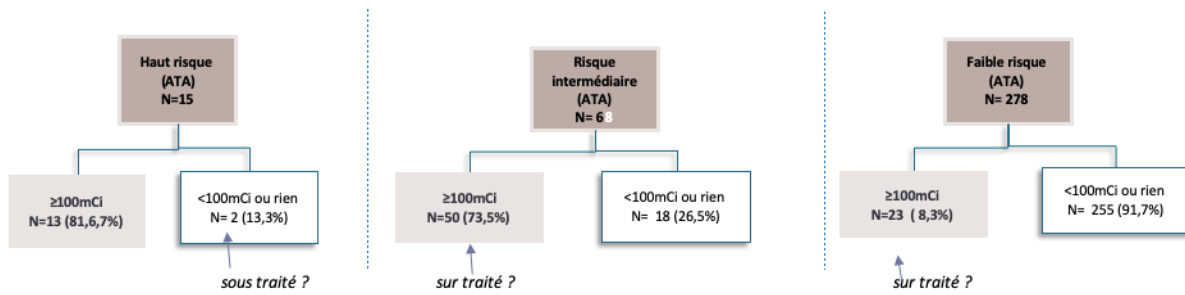
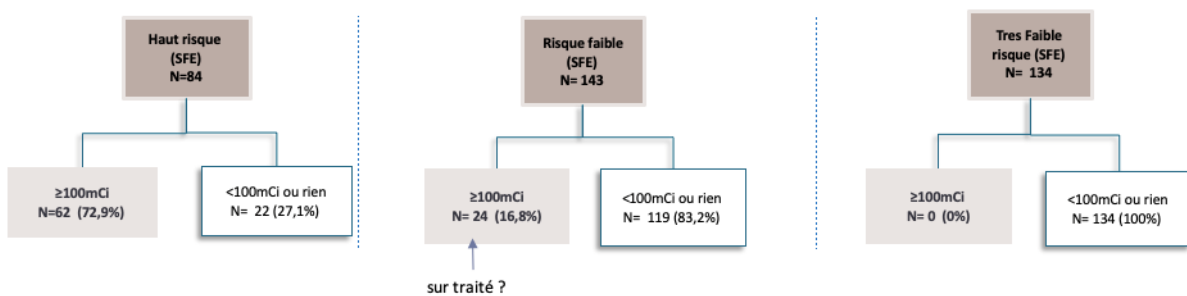


Figure 3. Diagramme de flux : identification des patients surtraités au regard du premier indicateur et selon les critères de risque SFE



Le second indicateur retenu est l'indicateur n°16 : *Aucun patient ne doit avoir de totalisation chirurgicale et ou isotopique pour une tumeur intraparenchymateuse (pT1) unique de moins de 1 cm sans facteur péjoratif anatomopathologique (contingent peu différencié).*

En utilisant la classification validée par le groupe Oncomip, parmi les 49 patients qui n'avaient eu qu'une hémithyroïdectomie, 31 ont été totalisés soit 63,3% (figure 4). Cette proportion est plus faible quand on ne prend en compte que les tumeurs $\leq 20\text{mm}$ (40,6%) ou $\leq 10\text{mm}$ (20%). Toutefois 92,9% des patients (235/253) ont eu une thyroïdectomie totale (respectivement 91,7% et 90,3% pour les tumeurs $\leq 20\text{mm}$ ou $\leq 10\text{mm}$).

En utilisant la classification ATA, parmi les 51 patients qui n'avaient eu qu'une hémithyroïdectomie, 32 ont été totalisés soit 62,7% (figure 5). Cette proportion est plus faible quand

on ne prend en compte que les tumeurs $\leq 20\text{mm}$ (48,6%) ou $\leq 10\text{mm}$ (20%). Toutefois 93,1% des patients (257/276) ont eu une thyroïdectomie totale (respectivement 92,2% et 90,5% pour les tumeurs $\leq 20\text{mm}$ ou $\leq 10\text{mm}$)

En utilisant la classification SFE, qui ne classe en très faible risque que des patients ayant une tumeur $\leq 10\text{mm}$, parmi les 17 patients qui n'avaient eu qu'une héli-thyroïdectomie initiale, 3 ont été totalisés soit 17,7% (figure 6). Toutefois 89,5% des patients classés en très faible risque (120/134) ont eu une thyroïdectomie totale.

S'il existe effectivement un surtraitement du point de vue oncologique il est cependant difficile d'imputer ce surtraitement aux pratiques des oncologues puisque la plupart des patients ont une thyroïdectomie totale avant le diagnostic de malignité dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie thyroïdienne dont on ignorait si elle était bénigne ou maligne.

Figure 4. Diagramme de flux : identification des patients surtraités au regard du second indicateur et selon les critères de risque Oncomip

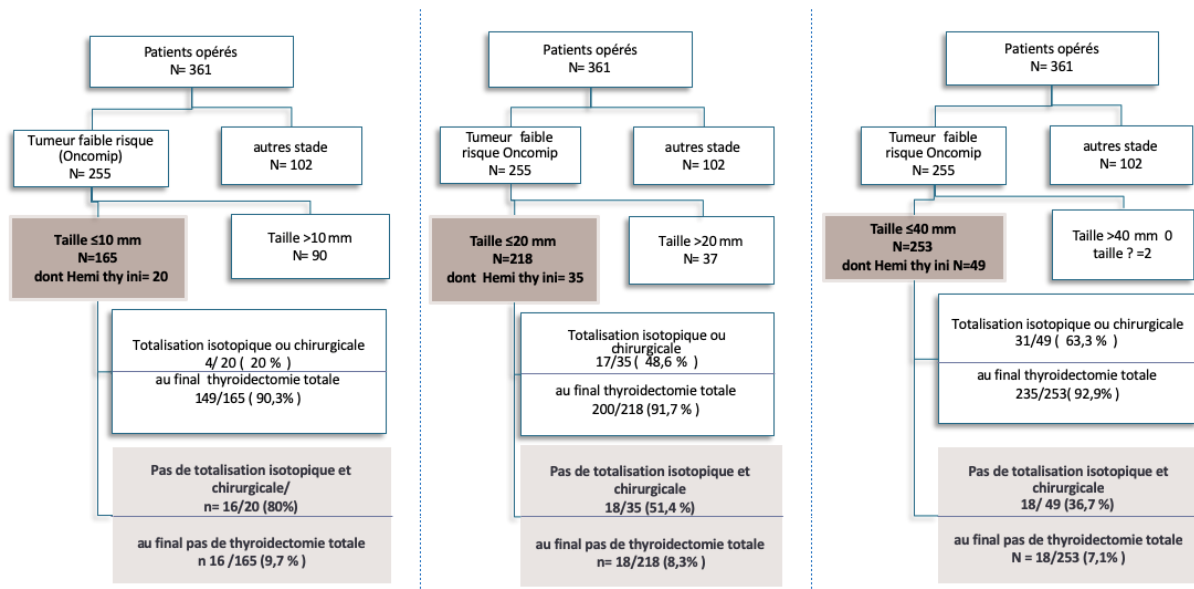


Figure 5. Diagramme de flux : identification des patients surtraités au regard du second indicateur et selon les critères de risque ATA

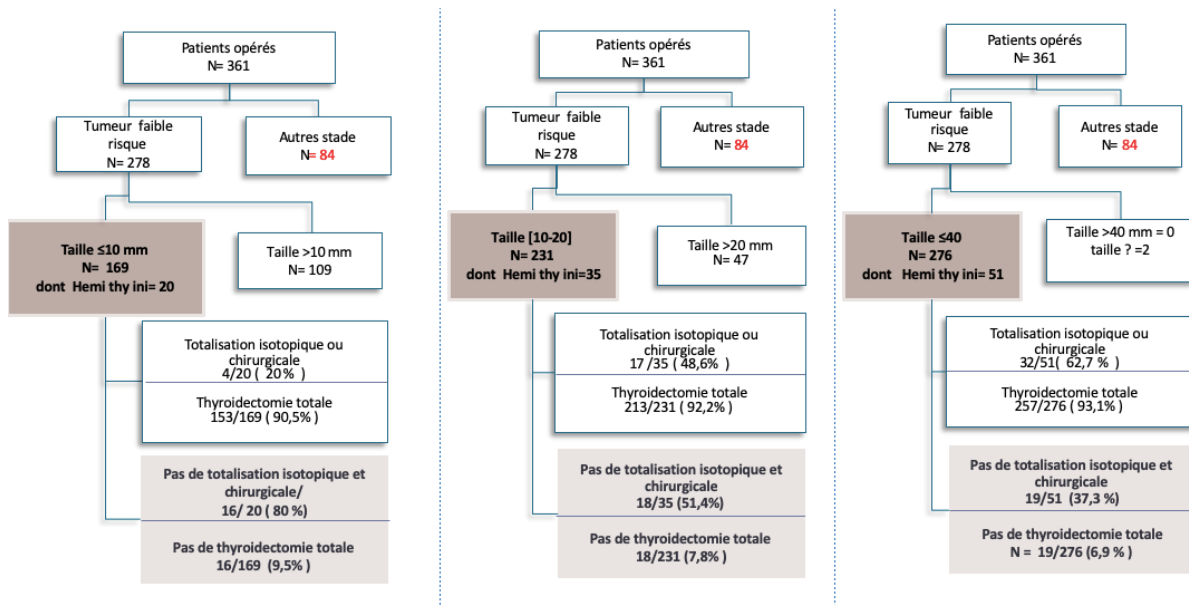
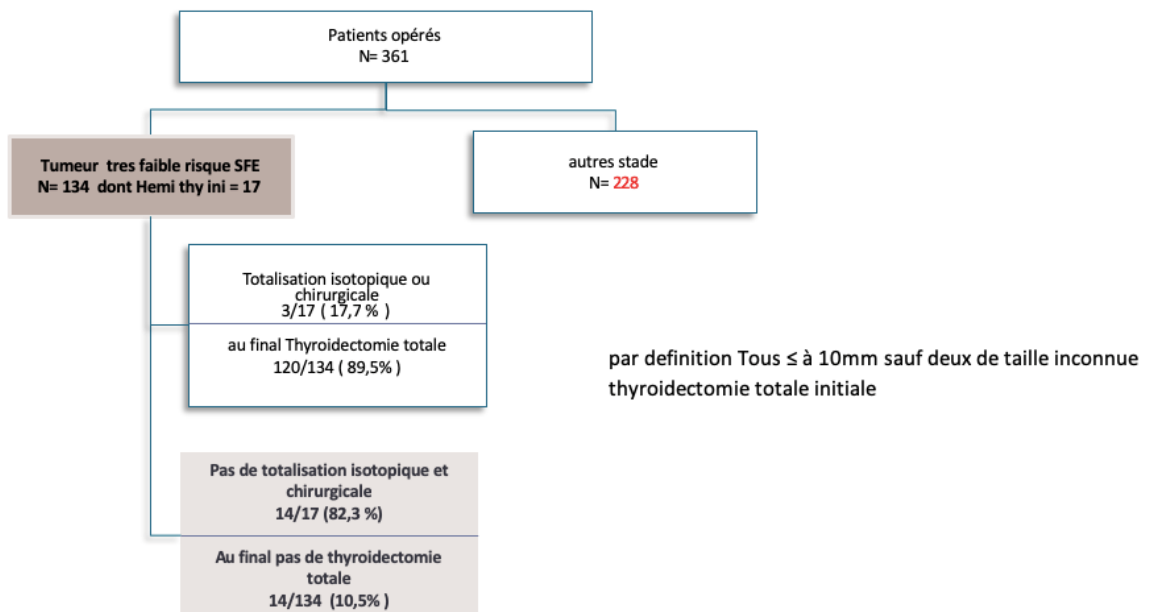


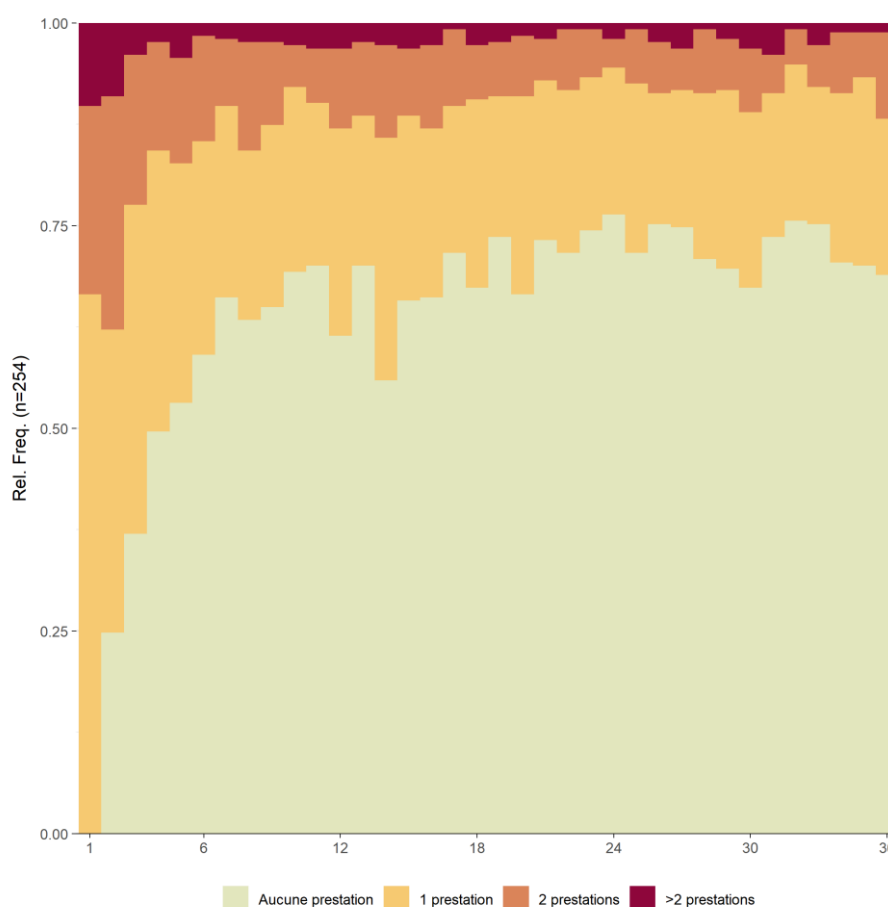
Figure 6. Diagramme de flux : identification des patients surtraités au regard du second indicateur et selon les critères de risque SFE



V.1.1.1.1. Identification des parcours de soins

La totalité des séquences construites est représentée dans la figure 7 sous forme d'un chronogramme. Nous avons préféré cette représentation à l'index plot usuel car elle permet une meilleure interprétation des parcours, compte tenu du choix que nous avons fait pour la définition des états.

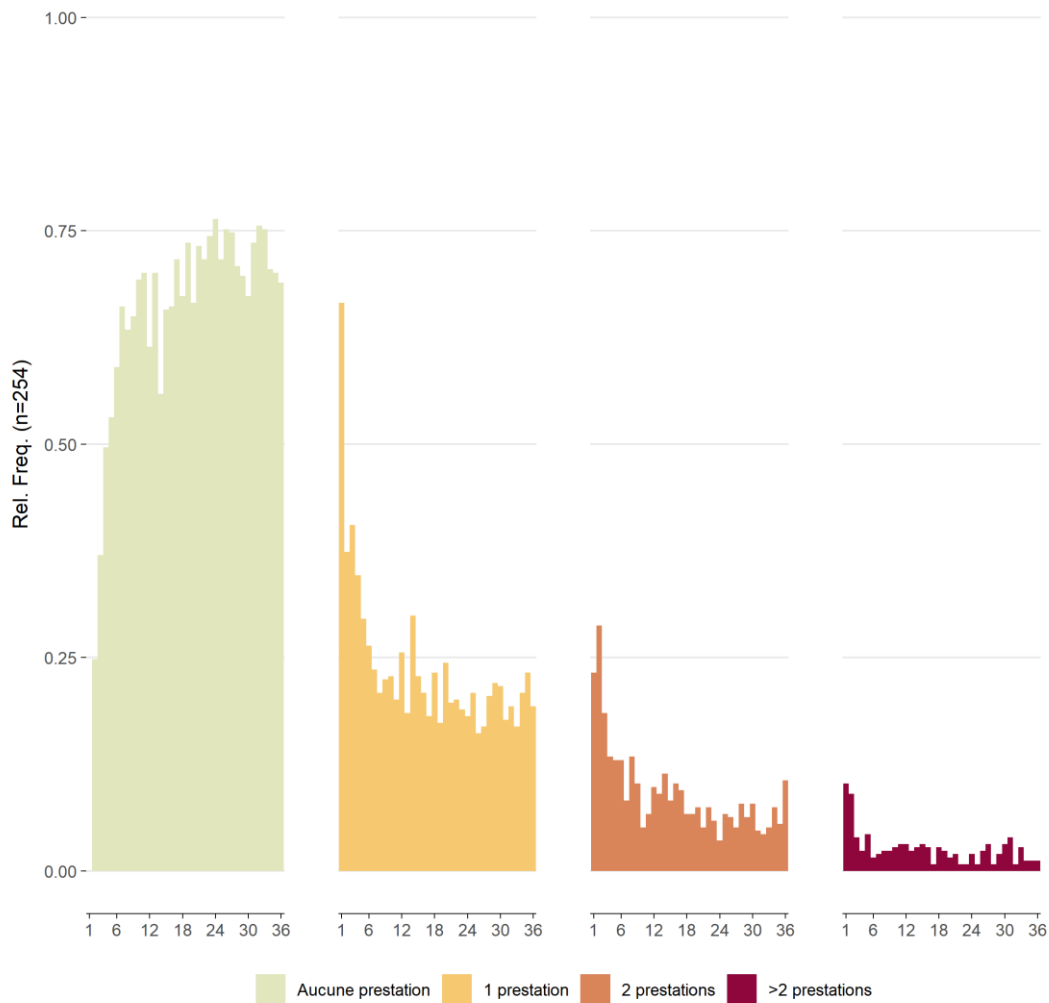
Figure 7. Chronogramme des séquences



Ce chronogramme est complété par une version disséquée en fonction des quatre états, présentée dans la figure 8, également afin de permettre une meilleure interprétation et une meilleure comparaison ultérieure des clusters. Ici, nous pouvons constater que, de manière globale, les patients ont plus régulièrement recours à une seule prestation mensuelle qu'à deux

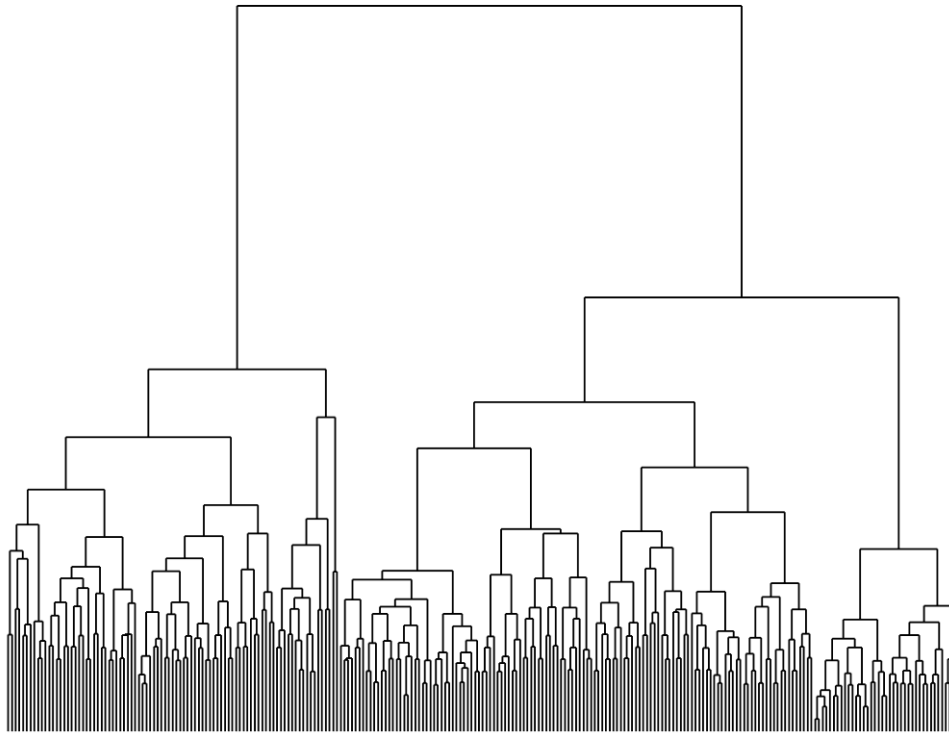
ou plus, et que la proportion de patients ayant recours à des prestations, quel que soit leur nombre, diminue avec le temps.

Figure 8. Chronogramme disséqué des séquences



Le dendrogramme obtenu par l'application de la CAH aux séquences est représenté dans la figure 9. Au vu des sauts d'inertie observés, nous avons opté pour une classification en deux et trois clusters. La classification en trois clusters s'est ensuite révélée la plus intéressante en termes d'interprétabilité des groupes obtenus.

Figure 9. Dendrogramme de la classification des séquences, obtenu par CAH



Les trois clusters obtenus, représentés sur les figures 10 et 11 se distinguent alors par la quantité de soins consommée. On peut observer que les proportions mensuelles de patients ayant recours à au moins deux prestations semblent similaires entre le premier cluster (n= 89, renommé « Forte consommation ») et le second (n= 127, renommé « Consommation moyenne ») mais que les proportions mensuelles de patients ayant recours à une seule prestation sont globalement plus élevées dans le cluster « Forte consommation ». Ces proportions sont nettement moins élevées au sein du troisième cluster (n = 38, renommé « Faible consommation »). Enfin, dans tous les clusters, la consommation de soins semble globalement diminuer au cours du temps.

Figure 10. Chronogrammes des séquences par cluster de prise en charge

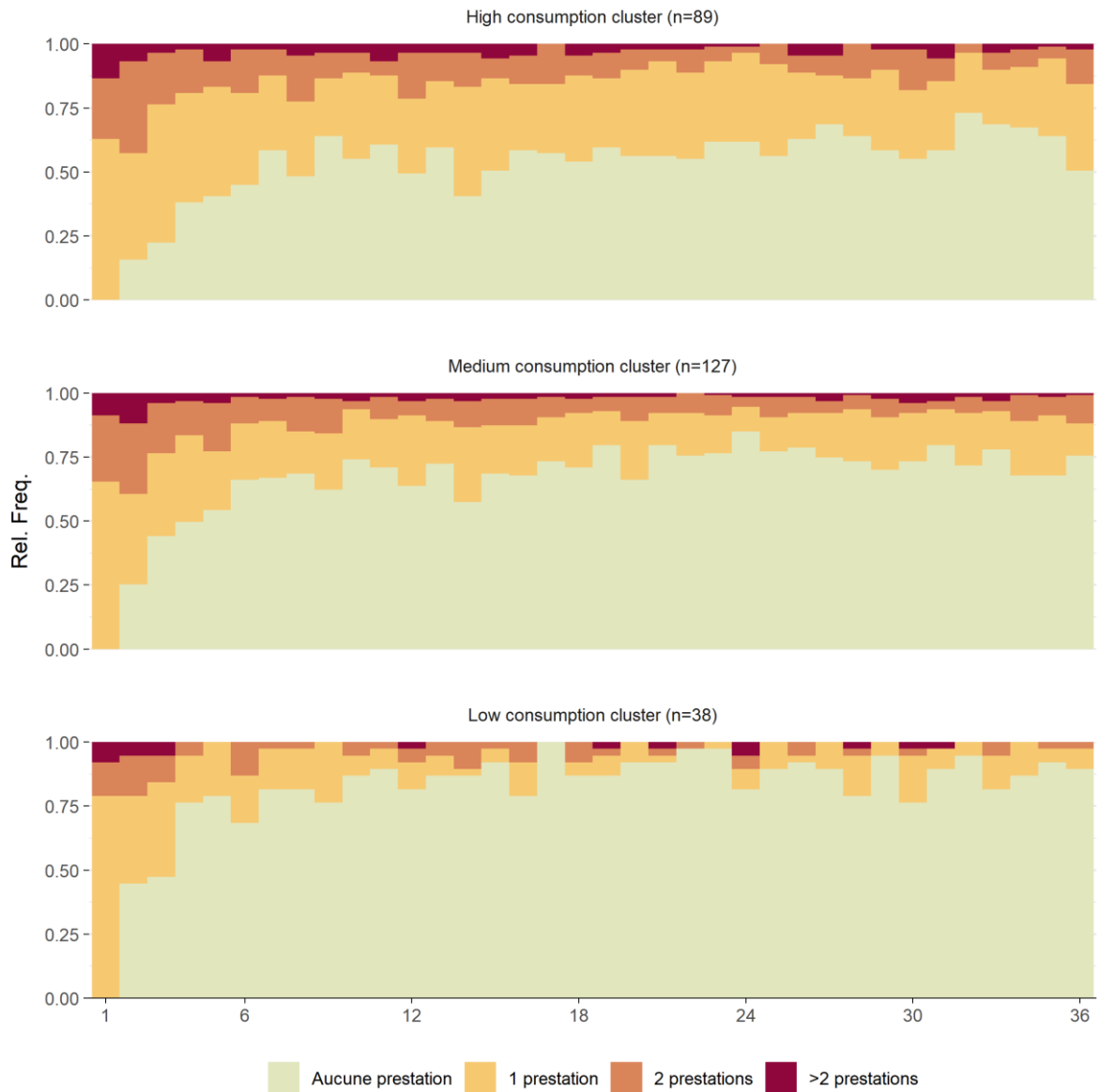


Figure 11. Chronogrammes disséqués des séquences par cluster de prise en charge



Les résultats des régressions logistiques multinomiales permettant d'analyser l'impact du niveau de risque de récurrence, selon les trois définitions utilisées, et des caractéristiques sur la répartition des patients au sein des différents clusters sont présentés dans les tables 2, 3 et 4.

Pour la définition utilisant les critères de la SFE, on constate que les patients ayant un niveau de risque de récurrence moyen et élevé ont significativement plus de chances que ceux ayant un risque de récurrence faible d'appartenir au cluster « forte consommation » qu'au cluster « consommation moyenne » (OR = 2,10 et 2,70 ; p = 0,037 et 0,012) et que les patients ayant

un risque de récurrence moyen ont significativement moins de chance que ceux ayant un risque de récurrence faible d'appartenir au cluster « faible consommation » plutôt qu'au cluster « consommation moyenne » (OR = 0,34 ; p = 0,018). Également, les femmes ont ici significativement plus de chances que les hommes d'appartenir au cluster « forte consommation » plutôt qu'au cluster « consommation moyenne » (OR = 2,21 ; p = 0,028). Enfin, chaque augmentation d'une unité dans l'échelle de l'EDI augmente de 23% les chances d'appartenir au cluster « forte consommation » plutôt qu'au cluster « consommation moyenne » (OR = 1,23 ; p = 0,057).

Table 2. Modélisation multivariée de l'impact des caractéristiques sur la répartition au sein des clusters par régression logistique multinomiale (définition SFE du risque de récurrence)

Variable	Groupe forte consommation			Groupe faible consommation		
	OR ¹	95% CI ¹	p-value	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Risque de récurrence (définition SFE)						
<i>Faible</i>	—	—		—	—	
<i>Moyen</i>	2.10	1.05, 4.22	0.037	0.34	0.14, 0.83	0.018
<i>Élevé</i>	2.70	1.24, 5.89	0.012	0.47	0.17, 1.33	0.2
Sexe						
<i>Homme</i>	—	—		—	—	
<i>Femme</i>	2.21	1.09, 4.49	0.028	0.85	0.36, 1.97	0.7
Age	1.00	0.98, 1.02	>0.9	1.01	0.98, 1.04	0.6
EDI	1.23	0.99, 1.52	0.057	1.17	0.89, 1.55	0.3
CCI						
1	—	—		—	—	
2	2.63	0.79, 8.79	0.12	1.95	0.42, 8.97	0.4
3	1.10	0.06, 19.2	>0.9	0.00	0.00, 0.00	<0.001
4	1.10	0.23, 5.20	>0.9	0.00	0.00, 0.00	<0.001

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Pour la définition utilisant les critères de l'ATA, on constate que l'effet du niveau de risque de récurrence moyen sur la répartition au sein des clusters disparaît, mais que l'effet du risque élevé

est conservé et même accentué (OR = 4,97 ; p = 0,059). Les effets du sexe et de l'EDI sont également conservés (OR = 2,00 et 1,26 ; p = 0,053 et 0,034).

Table 3. Modélisation multivariée de l'impact des caractéristiques sur la répartition au sein des cluster par régression logistique multinomiale (définition ATA du risque de récurrence)

Characteristic	Groupe forte consommation			Groupe faible consommation		
	OR ¹	95% CI ¹	p-value	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Risque de récurrence (définition ATA)						
<i>Faible</i>	—	—		—	—	
<i>Moyen</i>	1.55	0.77, 3.09	0.2	0.54	0.17, 1.69	0.3
<i>Élevé</i>	4.97	0.94, 26.2	0.059	3.54	0.47, 27.0	0.2
Sexe						
<i>Homme</i>	—	—		—	—	
<i>Femme</i>	2.00	0.99, 4.05	0.053	0.96	0.42, 2.21	>0.9
Age	1.00	0.98, 1.02	>0.9	1.01	0.98, 1.04	0.4
EDI	1.26	1.02, 1.55	0.034	1.16	0.88, 1.53	0.3
CCI						
<i>1</i>	—	—		—	—	
<i>2</i>	2.62	0.78, 8.84	0.12	1.68	0.37, 7.64	0.5
<i>3</i>	0.94	0.06, 15.8	>0.9	0.00	0.00, 0.00	<0.001
<i>4</i>	1.30	0.28, 6.04	0.7	0.00	0.00, 0.00	<0.001

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Les mêmes effets sont conservés avec la définition du risque de récurrence selon les critères Oncomip mais celui du niveau de risque élevé est moins important (OR = 2,55 ; p = 0,08).

Table 4. Modélisation multivariée de l'impact des caractéristiques sur la répartition au sein des cluster par régression logistique multinomiale (définition Oncomip du risque de récurrence)

Characteristic	Groupe forte consommation			Groupe faible consommation		
	OR [†]	95% CI [†]	p-value	OR [†]	95% CI [†]	p-value
Risque de récurrence (définition Oncomip)						
<i>Faible</i>	—	—		—	—	
<i>Moyen</i>	1.34	0.70, 2.60	0.4	0.62	0.23, 1.67	0.3
<i>Élevé</i>	2.55	0.89, 7.29	0.080	0.80	0.16, 4.12	0.8
Sexe						
<i>Homme</i>	—	—		—	—	
<i>Femme</i>	2.07	1.02, 4.17	0.043	1.02	0.45, 2.32	>0.9
Age	1.00	0.98, 1.02	>0.9	1.01	0.98, 1.04	0.5
EDI	1.25	1.01, 1.54	0.042	1.16	0.88, 1.53	0.3
CCI						
<i>1</i>	—	—		—	—	
<i>2</i>	2.44	0.73, 8.20	0.15	1.87	0.41, 8.47	0.4
<i>3</i>	1.03	0.06, 17.2	>0.9	0.00	0.00, 0.00	<0.001
<i>4</i>	1.30	0.28, 6.11	0.7	0.00	0.00, 0.00	<0.001

[†]OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

V.2. Complications

V.2.1. Paralysies récurrentielles

Dans les figures 12 et 13, nous indiquons la source des informations (dossier médical ou existence d'une prescription connue via les caisses d'assurance maladie). La paralysie récurrentielle était présente durant la première année chez 9,1% (33/361) des patients ayant eu une chirurgie. Elle restait présente après un an chez 1,4% des patients (5/361).

Figure 12. Diagramme de flux : identification des cas de paralysie récurrentielle transitoire

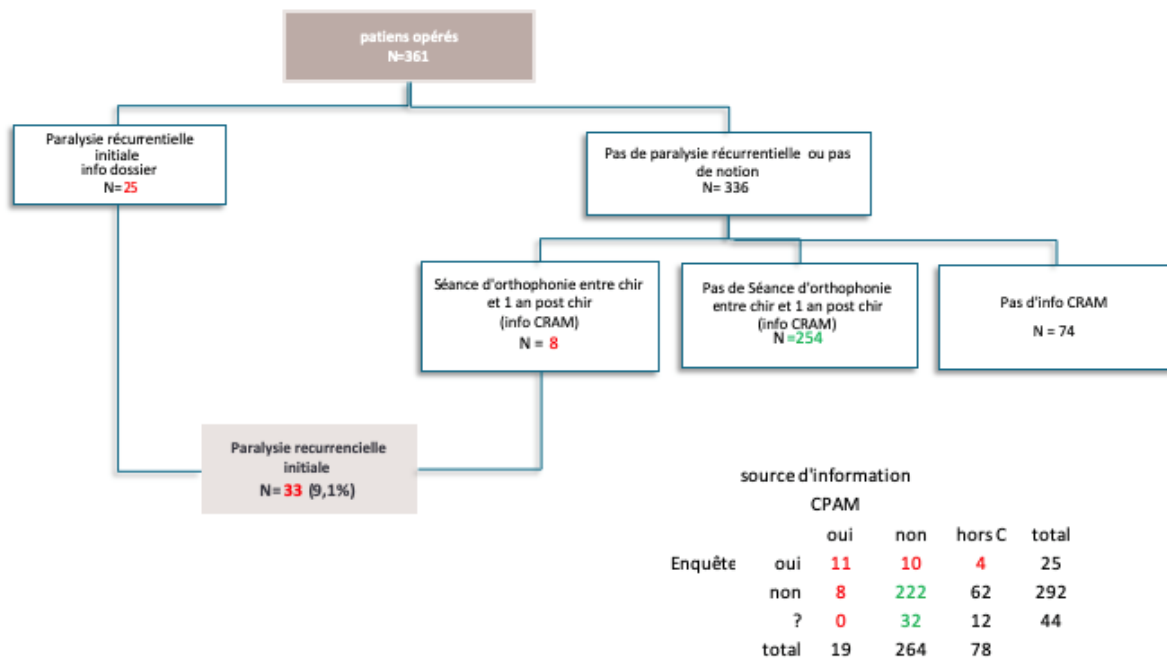
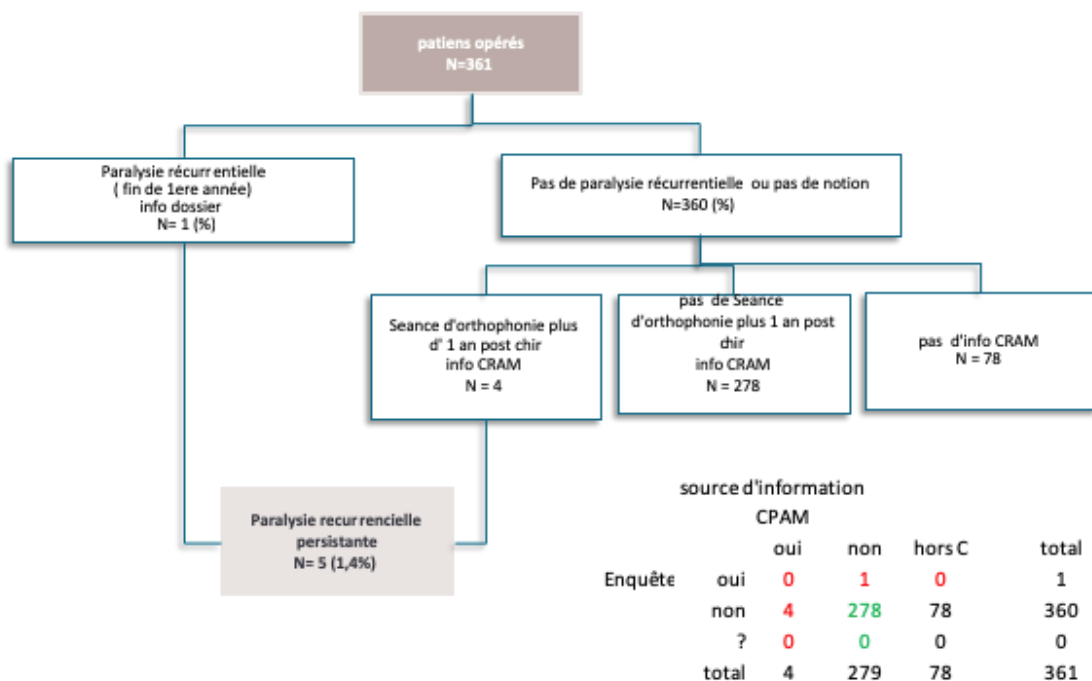


Figure 13. Diagramme de flux : identification des cas de paralysie récurrentielle persistante



V.2.2. Hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie initiale était présente chez 28,3% des patients ayant eu une Thyroïdectomie totale (96/339) (figure 14). Il existe peut-être une sur estimation du risque et une sur prescription initiale d'Alphacalcidol. Toutefois l'hypoparathyroïdie restait présente (du moins était traitée, au delà d'un an chez 7,4% des patients ayant eu une Thyroïdectomie totale (25/339). L'hypoparathyroïdie restait présente après un an chez 7,4% des patients ayant eu une Thyroïdectomie totale (25/339) (figure 15)

Figure 14. Diagramme de flux : identification des cas d'hypoparathyroïdie transitoire

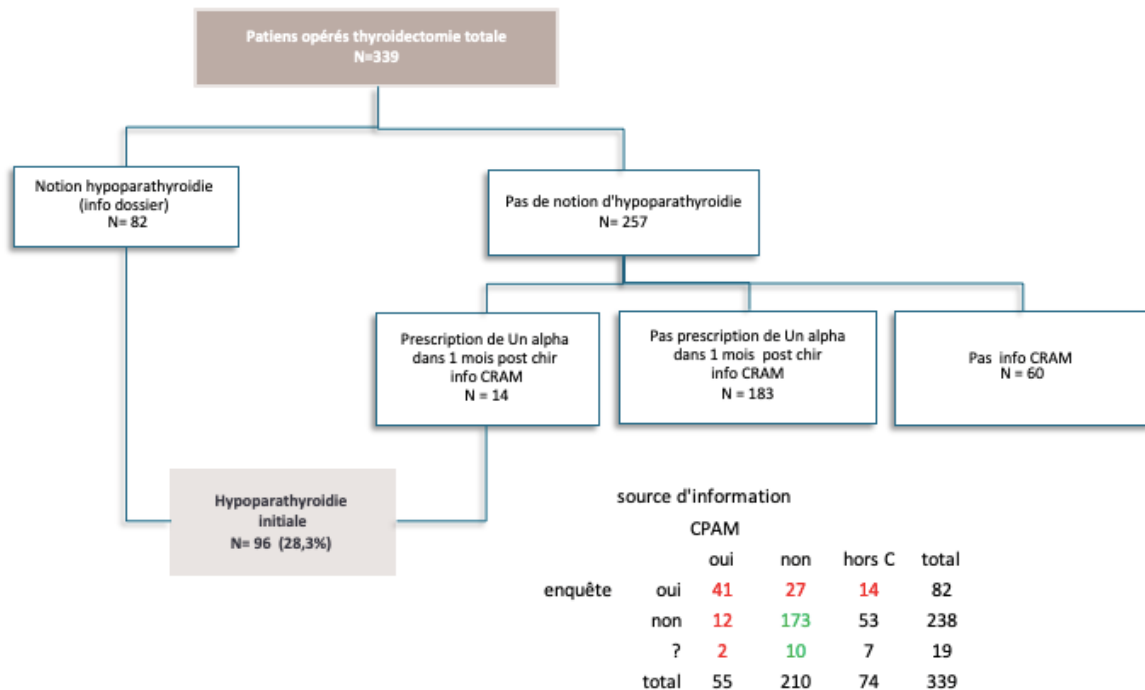
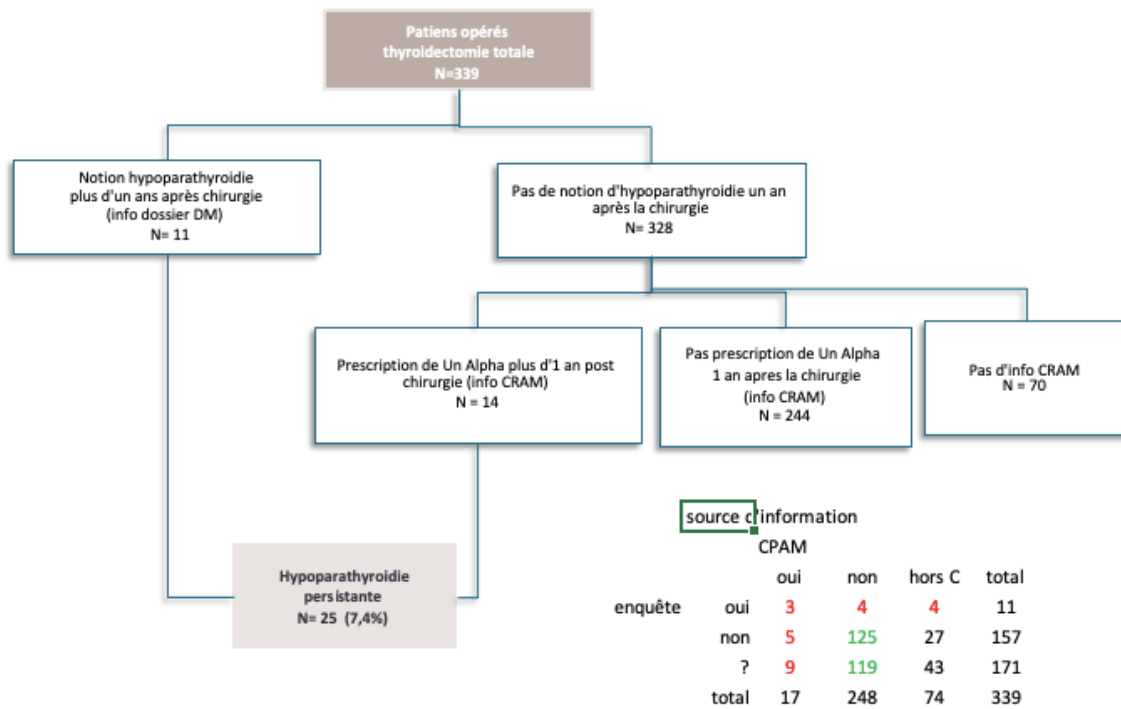


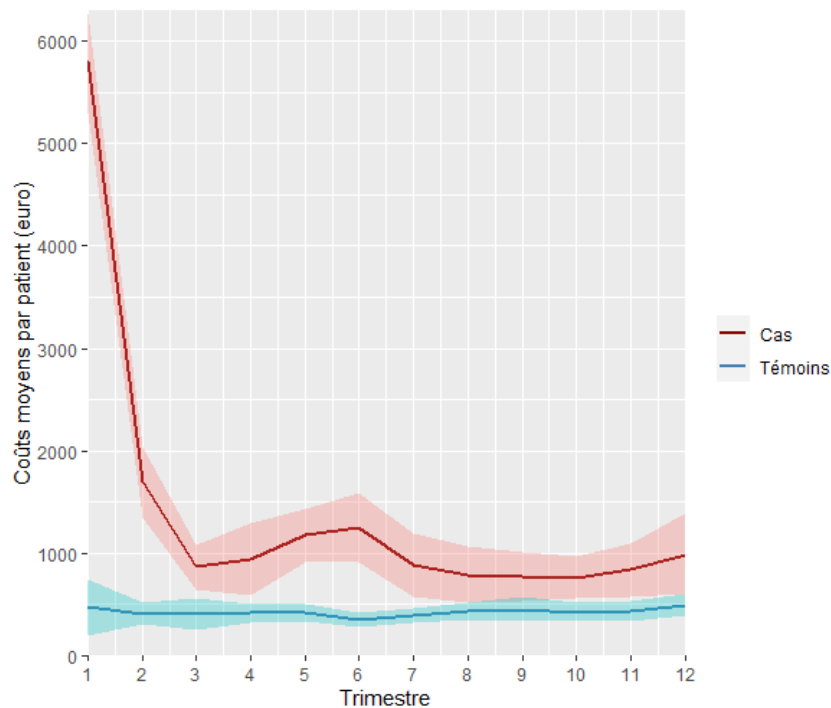
Figure 15. Diagramme de flux : identification des cas d'hypoparathyroïdie persistante



V.3. Evaluation du coût de la prise en charge

La figure 16 représente l'évolution trimestrielle des coûts bruts moyens sur un horizon temporel de trois ans. Le coût moyen trimestriel des témoins reste relativement stable et toujours inférieur à celui des cas, tout au long de la période d'étude. Concernant les cas, on observe un pic à 5 800€ au premier trimestre. Ce coût reste élevé au deuxième trimestre (1 694€) et nous observons également une ré-augmentation de celui-ci au sixième trimestre (1 245€).

Figure 16. Évolution trimestrielle des coûts moyens par patient, tous postes de dépenses confondus (en euros 2014-2017)



Afin d'expliquer ces augmentations de coûts nous avons analysé les différents postes de dépenses responsables du surcoût (figure 17). Le principal poste de dépense responsable du surcoût aux premier, deuxième et sixième trimestre provient majoritairement des séjours hospitaliers, notamment en établissement public, et du versement d'indemnités journalières. Au premier et deuxième trimestres la partie la plus importante des surcoûts hospitaliers est due aux irradiations venant compléter les thyroïdectomies totales et les totalisations chirurgicales (figure 18). Enfin, les examens de contrôle post-intervention sur la thyroïde représentent une part non négligeable du coût au sixième trimestre.

Figure 17. Coûts différentiels moyens par poste de dépenses au premier, deuxième et sixième trimestre (en euros 2014-2017)

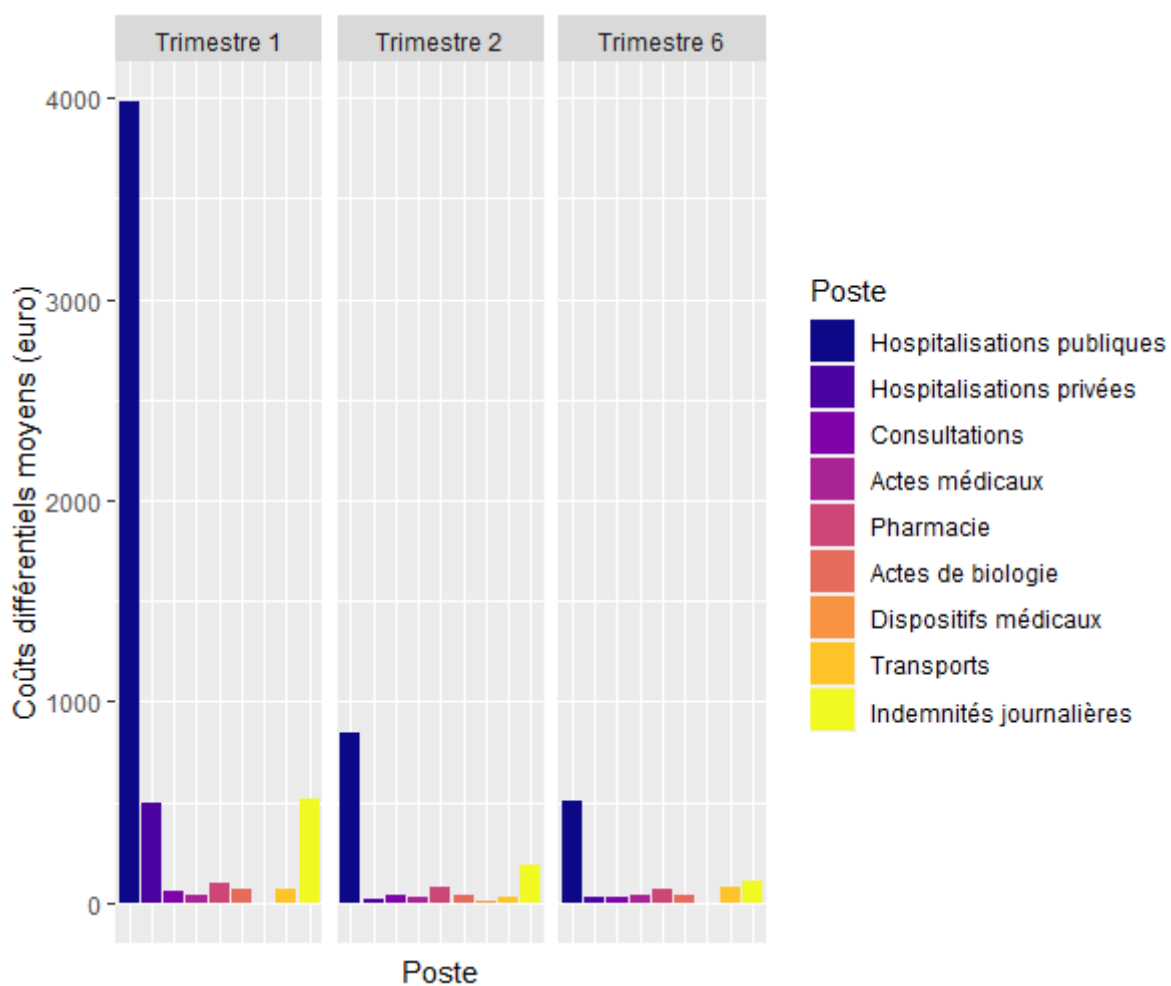
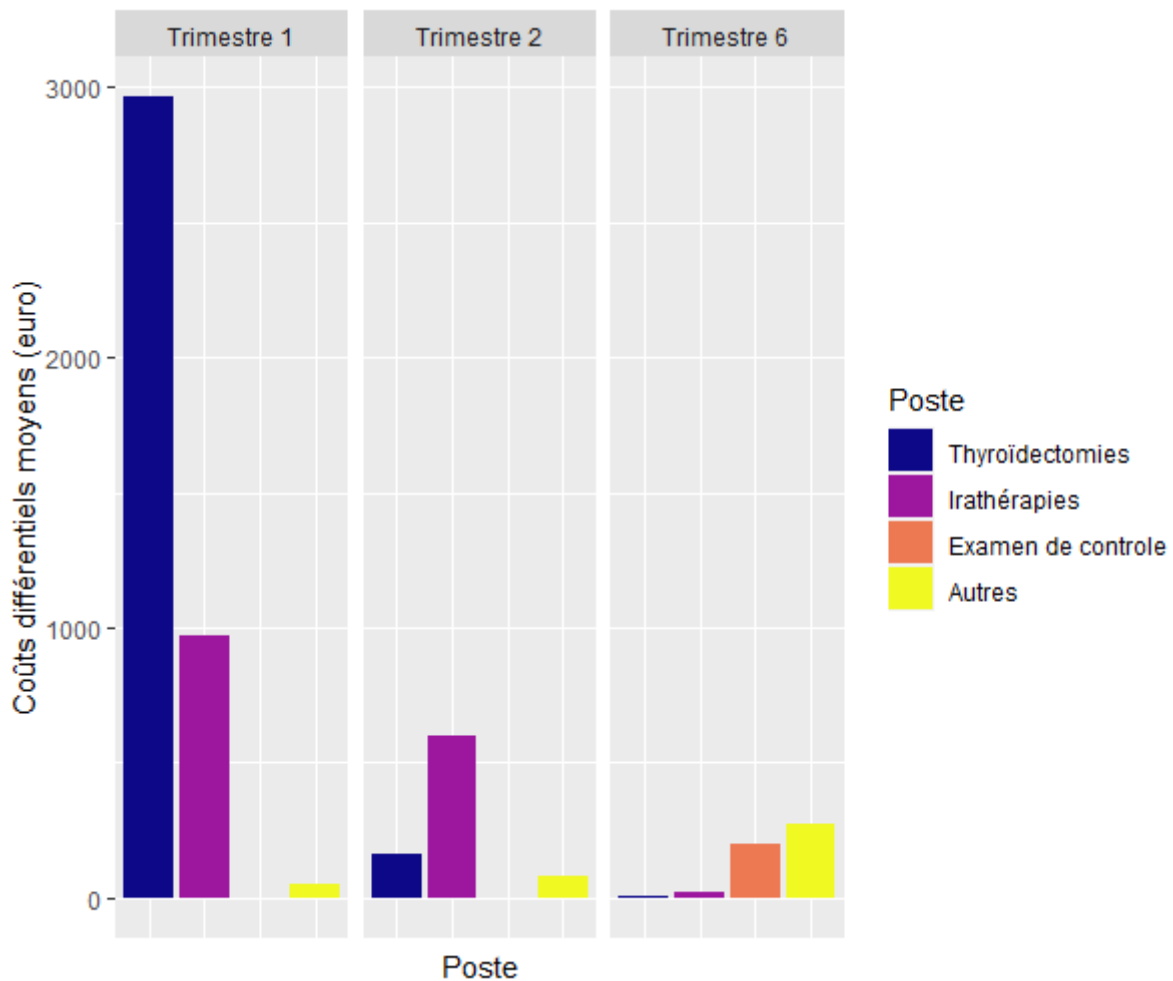


Figure 18. Coûts différentiels en lien avec les hospitalisations publiques au premier, deuxième et sixième trimestre (en euros 2014-2017)



Les résultats des modélisations multivariées du coût de prise en charge du CT par équations d'estimations généralisées sont présentés dans les tables 5 à 7, opérant à nouveau une distinction entre les différentes définitions du niveau de risque de récurrence.

Lorsque l'on ajuste les résultats sur le niveau de risque défini selon les critères de la SFE, on ne constate pas d'effet significatif du cluster de prise en charge sur le coût, mais on peut tout de même constater que le groupe « forte consommation » tend à avoir un coût de prise en charge supérieur au groupe « consommation moyenne » ($RR=1,20$; $p = 0,13$). On remarque également une décroissance du coût en fonction du temps ($RR=0,84$; $p < 0,001$) qui pourrait s'expliquer par la diminution de la quantité de prestations spécifiques à la prise en charge du CT dans le

temps, tel que mis en avant lors de l'interprétation de la figure 13. Les patients ayant un risque de récurrence élevé tendent également à avoir un coût de prise en charge supérieur à ceux ayant un risque de récurrence faible (RR = 1,28 ; p = 0,10). Enfin le coût de prise en charge augmente également avec le nombre de comorbidités.

Table 5. Modélisation multivariée des coûts de prise en charge par régression gamma utilisant la définition SFE du niveau de risque de récurrence.

Variable	exp(Beta)	95% CI ¹	p-value
Parcours			
<i>Groupe consommation moyenne</i>	—	—	
<i>Groupe forte consommation</i>	1.20	0.95, 1.52	0.13
<i>Groupe faible consommation</i>	1.00	0.64, 1.55	>0.9
Temps	0.84	0.81, 0.86	<0.001
EDI	1.04	0.94, 1.14	0.5
Age	1.01	1.00, 1.02	0.002
Risque de récurrence (définition SFE)			
<i>Faible</i>	—	—	
<i>Moyen</i>	1.17	0.87, 1.57	0.3
<i>Élevé</i>	1.28	0.96, 1.71	0.10
Sexe			
<i>Homme</i>	—	—	
<i>Femme</i>	1.09	0.86, 1.38	0.5
CCI			
1	—	—	
2	1.42	1.01, 2.01	0.043
3	1.04	0.50, 2.13	>0.9
4	6.57	2.32, 18.6	<0.001

¹ CI = Confidence Interval

Lorsque l'on ajuste sur le niveau de risque de récurrence défini selon les critères de l'ATA, il apparaît un effet significatif du cluster de prise en charge sur le coût. En particulier, les patients du groupe « forte consommation » ont un coût supérieur à ceux du groupe « consommation moyenne » (RR = 1,24 ; p = 0,083). La décroissance du coût en fonction du temps et l'impact

des comorbidités sont ici toujours présents, mais on n’observe cette fois-ci plus d’effet du niveau de risque sur le coût de prise en charge.

Table 6. Modélisation multivariée des coûts de prise en charge par régression gamma utilisant la définition ATA du niveau de risque de récurrence.

Variable	exp(Beta)	95% CI ¹	p-value
Parcours			
<i>Groupe consommation moyenne</i>	—	—	
<i>Groupe forte consommation</i>	1.24	0.97, 1.57	0.083
<i>Groupe faible consommation</i>	0.98	0.65, 1.49	>0.9
Temps	0.84	0.81, 0.86	<0.001
EDI	1.04	0.94, 1.15	0.4
Age	1.01	1.00, 1.02	0.004
Risque de récurrence (définition ATA)			
<i>Faible</i>	—	—	
<i>Moyen</i>	1.19	0.93, 1.52	0.2
<i>Élevé</i>	1.08	0.73, 1.60	0.7
Sexe			
<i>Homme</i>	—	—	
<i>Femme</i>	1.06	0.84, 1.34	0.6
CCI			
1	—	—	
2	1.45	1.02, 2.06	0.038
3	0.96	0.51, 1.83	>0.9
4	6.78	2.39, 19.2	<0.001

¹ CI = Confidence Interval

En ajustant sur le niveau de risque de récurrence défini selon les critères Oncomip, on constate que les patients du cluster « forte consommation » ont un coût de prise en charge qui tend à être supérieur à ceux du cluster « consommation moyenne » (RR = 1,21 ; p = 0,11). Les patients ayant un niveau de risque élevé ont également un coût de prise en charge supérieur à ceux ayant un niveau de risque faible (RR = 1,37 ; p = 0,07). La décroissance du coût en fonction du temps et l’impact des comorbidités sont encore une fois présents.

Table 7. Modélisation multivariée des coûts de prise en charge par régression gamma utilisant la définition Oncomip du niveau de risque de récurrence.

Variable	exp(Beta)	95% CI ¹	p-value
Parcours			
<i>Groupe consommation moyenne</i>	—	—	
<i>Groupe forte consommation</i>	1.21	0.96, 1.53	0.11
<i>Groupe faible consommation</i>	0.97	0.64, 1.47	0.9
Temps	0.84	0.82, 0.86	<0.001
EDI	1.04	0.94, 1.15	0.4
Age	1.01	1.00, 1.02	0.006
Risque de récurrence (définition Oncomip)			
<i>Faible</i>	—	—	
<i>Moyen</i>	1.03	0.83, 1.29	0.8
<i>Élevé</i>	1.37	0.97, 1.93	0.070
Sexe			
<i>Homme</i>	—	—	
<i>Femme</i>	1.07	0.84, 1.35	0.6
CCI			
1	—	—	
2	1.40	1.02, 1.92	0.038
3	1.00	0.58, 1.75	>0.9
4	6.91	2.45, 19.5	<0.001

¹ CI = Confidence Interval

A ce stade, il convient de faire remarquer que les trajectoires et ainsi les clusters ont été définis en fonction de la consommation de soins spécifiques à la prise en charge du CT. Il nous semble alors important de nous interroger plus en profondeur sur l'impact de ces clusters sur les coûts de prise en charge. En effet, il pourrait sembler évident que les patients consommant plus de soins tendent à engendrer un coût plus important. Afin de vérifier si le surcoût observé chez les patients du cluster « forte consommation » ne sont dus qu'à la définition des trajectoires, nous avons donc décidé de réitérer les analyses multivariées en omettant cette fois-ci le coût des prestations utilisées pour définir les parcours. Les résultats de ces analyses sont présentés dans les tables 8 à 10.

Table 8. Modélisation multivariée des coûts de prise en charge, hors coût des prestations définissant les parcours de soins, par régression gamma utilisant la définition SFE du niveau de risque de récurrence.

Variable	exp(Beta)	95% CI ¹	p-value
Parcours			
<i>Groupe consommation moyenne</i>	—	—	
<i>Groupe forte consommation</i>	1.38	1.03, 1.84	0.030
<i>Groupe faible consommation</i>	1.07	0.60, 1.93	0.8
Temps	0.95	0.93, 0.98	<0.001
EDI	1.03	0.91, 1.17	0.6
Age	1.01	1.00, 1.02	0.056
Risque de récurrence (définition SFE)			
<i>Faible</i>	—	—	
<i>Moyen</i>	0.95	0.64, 1.40	0.8
<i>Élevé</i>	1.02	0.71, 1.48	>0.9
Sexe			
<i>Homme</i>	—	—	
<i>Femme</i>	1.14	0.85, 1.52	0.4
CCI			
1	—	—	
2	1.66	1.14, 2.42	0.009
3	0.92	0.59, 1.42	0.7
4	7.81	2.73, 22.4	<0.001

¹ CI = Confidence Interval

Les résultats observés concordent alors avec ceux énoncés précédemment. En l'occurrence, quelle que soit la définition du niveau de risque utilisée pour l'ajustement, le coût de prise en charge des patients du cluster « forte consommation » est supérieur à celui des patients du cluster « consommation moyenne ». La décroissance du coût de prise en charge en fonction du temps devient cependant bien moins importante que précédemment, traduisant une certaine stabilité du coût non directement lié à la prise en charge initiale.

Table 10. Modélisation multivariée des coûts de prise en charge, hors coût des prestations définissant les parcours de soins, par régression gamma utilisant la définition ATA du niveau de risque de récurrence.

Variable	exp(Beta)	95% CI¹	p-value
Parcours			
<i>Groupe consommation moyenne</i>	—	—	
<i>Groupe forte consommation</i>	1.35	1.01, 1.81	0.046
<i>Groupe faible consommation</i>	1.08	0.62, 1.86	0.8
Temps	0.95	0.93, 0.98	<0.001
EDI	1.03	0.90, 1.17	0.7
Age	1.01	1.00, 1.02	0.059
Risque de récurrence (définition ATA)			
<i>Faible</i>	—	—	
<i>Moyen</i>	1.07	0.80, 1.43	0.6
<i>Élevé</i>	1.17	0.56, 2.44	0.7
Sexe			
<i>Homme</i>	—	—	
<i>Femme</i>	1.15	0.87, 1.53	0.3
CCI			
<i>1</i>	—	—	
<i>2</i>	1.65	1.13, 2.42	0.010
<i>3</i>	0.94	0.60, 1.48	0.8
<i>4</i>	7.80	2.70, 22.5	<0.001

¹ CI = Confidence Interval

Table 11. Modélisation multivariée des coûts de prise en charge, hors coût des prestations définissant les parcours de soins, par régression gamma utilisant la définition Oncomip du niveau de risque de récurrence.

Variable	exp(Beta)	95% CI [†]	p-value
Parcours			
<i>Groupe consommation moyenne</i>	—	—	
<i>Groupe forte consommation</i>	1.33	0.99, 1.78	0.056
<i>Groupe faible consommation</i>	1.05	0.62, 1.79	0.8
Temps	0.95	0.93, 0.97	<0.001
EDI	1.03	0.91, 1.17	0.6
Age	1.01	1.00, 1.02	0.10
Risque de récurrence (définition Oncomip)			
<i>Faible</i>	—	—	
<i>Moyen</i>	0.89	0.68, 1.17	0.4
<i>Élevé</i>	1.31	0.83, 2.08	0.2
Sexe			
<i>Homme</i>	—	—	
<i>Femme</i>	1.17	0.87, 1.56	0.3
CCI			
1	—	—	
2	1.65	1.16, 2.35	0.005
3	0.99	0.71, 1.37	>0.9
4	7.94	2.81, 22.5	<0.001

[†] CI = Confidence Interval

V.4. Evaluation du coût de prise en charge sur un horizon temporel correspondant à la vie entière

L'estimation des coûts différentiels sur un horizon temporel de trois ans incluait les coûts des interventions de la prise en charge initiale (PI) des patients atteints de CT : thyroïdectomies partielles et totales, totalisations isotopiques et examens de contrôle. Or, ces interventions ponctuelles ne sont réalisées qu'en début de parcours. En effet, nous constatons sur la figure 13 que l'état des patients se stabilise rapidement au cours du temps et ne change plus jusqu'à la fin de la période de suivi. Nous faisons donc l'hypothèse qu'après la PI, l'état des patients reste constant sur vie entière.

Nous avons évalué, d'une part, le coût net annuel moyen à partir des données des deuxièmes et troisièmes années de suivi, période à laquelle tous les cas sont stables. Lors de l'estimation du coût de la prise en charge sur vie entière, nous avons donc appliqué un coût net global s'élevant à 1 755,34€ (IC 95% = [805,18 ; 2 716,14]) par année de vie restante. D'autre part, le coût de la PI n'intervenant qu'en début de parcours et étant calculable de manière exacte à partir de nos données, il n'était pas nécessaire d'en faire une approximation lors de l'évaluation du coût sur vie entière des patients de la cohorte EVATHYR.

Selon les dernières données publiées par l'INSEE (70), l'espérance de vie à la naissance est estimée à 85,7 ans chez les femmes et 79,8 ans chez les hommes. A partir des données de la cohorte EVATHYR, nous avons donc pu calculer l'espérance de vie restante de chaque patient. La distribution de ces espérances est représentée sur la figure 28. On évalue alors les coûts individuels de prise en charge sur vie entière en multipliant le coût annuel net moyen hors PI calculé précédemment, soit 1 755,34€, par le nombre d'années de vie restantes à partir de la troisième année de suivi. On ajoute de plus à cette estimation les coûts nets individuels calculés sur les trois années de suivi, qui incluent ainsi la PI. La distribution des coûts nets sur vie entière est représentée sur la figure 29. Ils s'élèvent en moyenne à 65 060,38€ (IC 95% = [60 702,26 ; 69 407,78]).

Figure 19. Distribution de l'espérance de vie restante au sein de la population EVATHYR (en années)

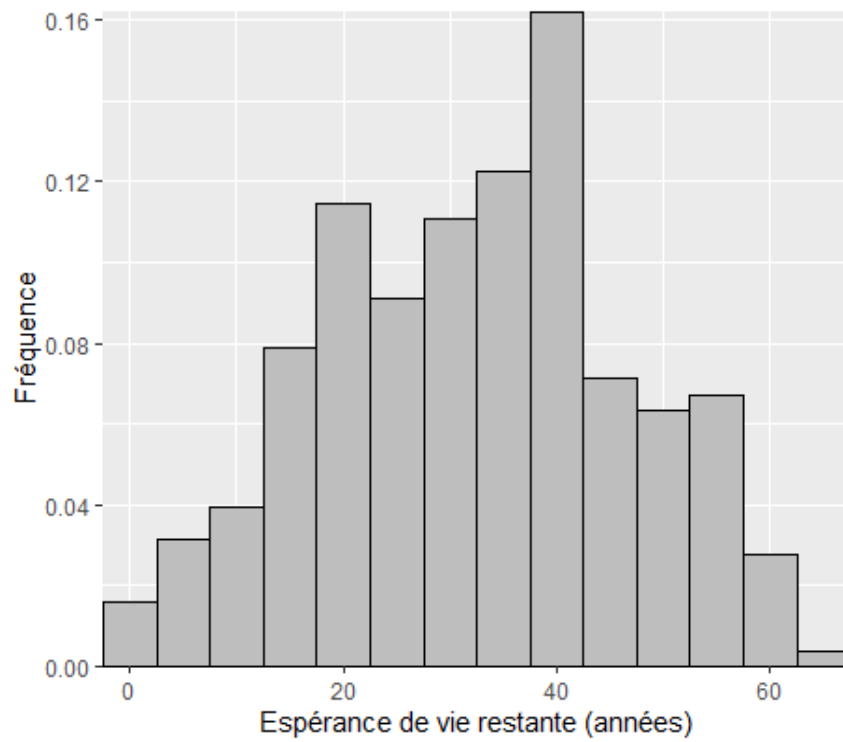
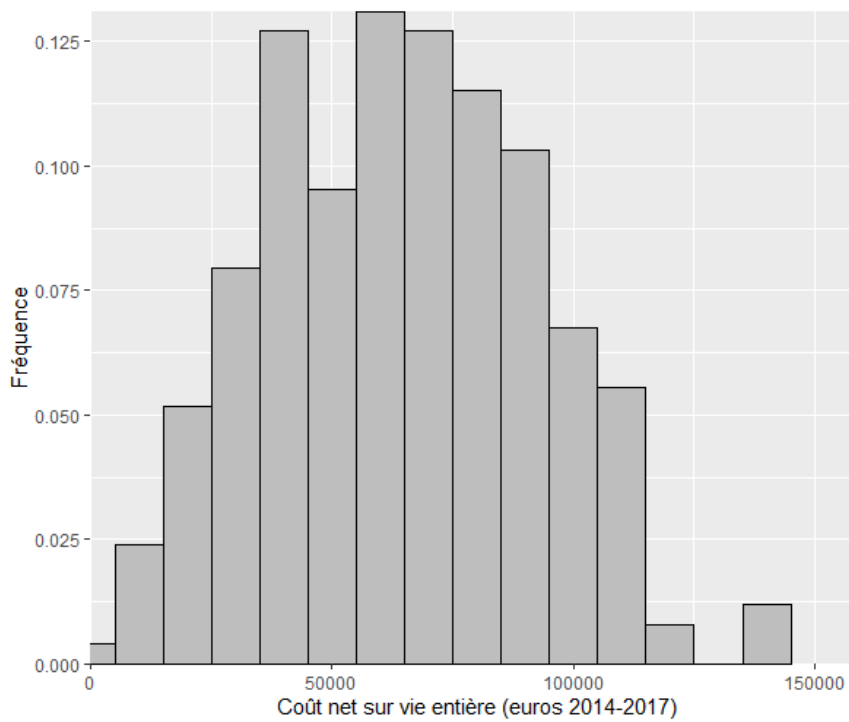


Figure 20. Distribution du coût net sur vie entière de la prise en charge des CT au sein de la population EVATHYR (en euros 2014-2017)



VI. Discussion

Premièrement, l'estimation du surtraitement du CT telle que nous l'avions envisagé au départ, c'est-à-dire à partir des deux indicateurs énoncés, se révèle en réalité délicate. En effet, la très grande majorité des patients ont déjà subi une thyroïdectomie totale au moment de la prise en charge de leur cancer. Plus précisément, c'est généralement de manière fortuite, à l'issue de la prise en charge chirurgicale d'une pathologie thyroïdienne bénigne, qu'est découverte une tumeur. L'analyse post-opératoire de cette tumeur peut alors conduire à son classement en faible niveau de risque de récurrence. Pour autant, dès lors qu'une thyroïdectomie totale initiale se justifiait du point de vue du traitement de la pathologie bénigne, il paraît peu raisonnable de la considérer comme un cas de surtraitement du cancer. Ici, les informations contenues dans les bases de données à disposition ne nous permettent malheureusement pas d'arbitrer sur le bienfondé des thyroïdectomies totales initiales observées en tant que prise en charge d'éventuelles pathologies bénignes de la thyroïde.

Deuxièmement, l'identification des complications post-chirurgicales, lorsqu'elles n'étaient pas directement mentionnées dans les dossiers médicaux, reposait sur le recours aux consultations ORL pour le cas des paralysies récurrentielles et sur les prescriptions d'un traitement Un-Alpha pour le cas des hypoparathyroïdies. Bien que ces prestations soient pertinentes pour l'identification des complications, il conviendrait de disposer d'un recul sur l'historique médical des patients antérieur à la chirurgie initiale afin de vérifier que ces derniers n'y avaient pas déjà un recours régulier, ce qui pourrait, le cas échéant, compromettre leur lien avec les complications mentionnées.

Enfin, les projections des coûts de prise en charge du CT sur vie entière mises en œuvre ici reposent sur des simplifications relativement fortes de la réalité. En l'occurrence, ces résultats supposent l'application d'un coût annuel moyen par patient unique, ainsi qu'une hypothèse de

stabilité de la prise en charge et des coûts associés, après la période d'observation de trois ans. Or, les résultats de l'analyse de séquence et de l'analyse des coûts démontrent ici des disparités dans la prise en charge, ainsi qu'un impact des caractéristiques individuelles sur cette dernière et sur les coûts résultants. Ainsi, ces résultats tendent à suggérer la nécessité d'implémenter un modèle plus robuste permettant de prendre en considération la nature variable et individualisée de la prise en charge. Bien que la deuxième application mise en œuvre et présentée par la suite ait comme vocation initiale l'illustration des concepts décrits dans la section II.2.1., par implémentation d'ABMs simples dans le contexte des cancers thyroïdiens, elle présente néanmoins une première ébauche, bien qu'encore imparfaite, d'un modèle permettant de projeter les coûts de prise en charge des CT sur un horizon temporel long.

Références

1. *Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France.* **Colonna, M, et al.** 4, s.l. : Cancer epidemiology, 2015, Vol. 39.
2. *The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries.* **Vaccarella, S, et al.** 10, s.l. : Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 2015, Vol. 25.
3. *Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis.* **Vaccarella, S, et al.** 7, s.l. : The New England journal of medicine, 2016, Vol. 375.
4. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.* **Haugen, BR, et al.** 1, s.l. : Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 2016, Vol. 26.
5. *Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version.* **Pornet, C, et al.** 11, s.l. : Journal of epidemiology and community health, 2012, Vol. 66.
6. **économiques, Institut national de la statistique et des études.** IRIS. *Institut national de la statistique et des études économiques.* [En ligne] 13 10 2016. [Citation : 16 10 2022.] <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523>.
7. *The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality.* **Bannay, A, et al.** 2, s.l. : Medical care, 2016, Vol. 54.
8. **cancérologie, Onco Occitanie-Réseau régional de.** Référentiel régional thyroïde. *Onco Occitanie-Réseau régional de cancérologie.* [En ligne] 2017. [Citation : 16 10 2022.] https://www.onco-occitanie.fr/pro/document_de_reference/referentiel-regional-thyroide.

III.2.2. Agent Based Modeling in medical research: Examples in the field of thyroid cancer

Cet article vise à illustrer la méthodologie de construction des ABMs au moyen de deux applications sur des exemples médicaux. Le premier exemple d'ABM illustre la construction d'une cohorte d'un générateur de cohorte virtuelle. L'objectif est de décrire la prévalence au long cours des cancers thyroïdiens dans la population française, selon différents scénarios d'évolution de cette population. La deuxième étude utilise une cohorte de base parfaitement identifiée : la cohorte EVATHYR. L'objectif de l'ABM est de décrire les coûts à long terme associés à différents scénarios de prise en charge du cancer de la thyroïde.

Cette étude a été soumise pour publication dans la revue International Journal of Biostatistics et est actuellement en cours de révisions mineures.

Research Article

Romain Demeulemeester, Nicolas Savy, Pascale Grosclaude, Nadège Costa, and Philippe Saint-Pierre

Agent Based Modeling in medical research: Examples in the field of thyroid cancer.

<https://doi.org/10.1515/sample-YYYY-XXXX>

Received Month DD, YYYY; revised Month DD, YYYY; accepted Month DD, YYYY

Abstract:

Although they remain little used in this field, Agent Based Model (ABM) are potentially powerful decision-making tools that open up great prospects. The reasons for this lack of popularity are essentially to be found in a methodology that should be further clarified. This article hence aims to illustrate the methodology by means of two applications to medical examples. The first example of ABM illustrates the construction of a Baseline Data Cohort by means of a Virtual Baseline Generator. The aim is to describe the prevalence of cancer in the French population of the thyroid in the long term according to different scenarios of evolution of this population. The second study consider a setting where the Baseline Data Cohort is perfectly identified cohort of (real) patients: the EVATHYR cohort. The aim of the ABM is to describe the long-term costs associated with different scenarios of thyroid cancer management. This paper illustrates via two examples the use of ABMs to evaluate the variation of quantities of interest according to different scenarios of population evolution or scenarios of cancer management. The results are evaluated using several simulation runs in order to observe the variability of simulations and to derive prediction intervals. The ABM approach is very flexible since several sources of data can be involved and a large variety of simulation models can be calibrated to generate observations according to different evolution scenarios.

Keywords: In Silico Clinical Trials, Virtual Baseline Generator, Agent-based modeling, Thyroid cancer

1 Introduction

Agent-Based Models (ABM) open up great prospects in the field of health [2, 3, 13, 15, 19]. Still little or at least too little used [10, 11, 18], they are nevertheless potentially powerful tools for decision support in the medical context [5, 7, 8]. The reasons for this lack of popularity are essentially to be found in a methodology that needs to be further clarified.

Efforts have been made in [16, 17] to define the main stages of the construction of ABM. The general principle is relatively simple. Consider a cohort of patients, named Baseline Data Cohort (BDC) which can

Romain Demeulemeester, University of Toulouse, Health economic evaluation unit, Medical Information Department, University Hospital of Toulouse, UMR 1295 Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations, National Institute for Health and Medical Research, Toulouse, France, e-mail: demeulemeester.r@chu-toulouse.fr

Nicolas Savy, Toulouse Institute of Mathematics, University of Toulouse III and IFRIS FED 4142, University of Toulouse, Toulouse, France, e-mail: nicolas.savy@math.univ-toulouse.fr

Pascale Grosclaude, University of Toulouse, UMR 1295 Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations, National Institute for Health and Medical Research, Toulouse, France, e-mail: pascale.grosclaude@inserm.fr

Nadège Costa, University of Toulouse, Health economic evaluation unit, Medical Information Department, University Hospital of Toulouse, UMR 1295 Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations, National Institute for Health and Medical Research, Toulouse, France, e-mail: costa.n@chu-toulouse.fr

Philippe Saint-Pierre, Toulouse Institute of Mathematics, University of Toulouse III and IFRIS FED 4142, University of Toulouse, Toulouse, France, e-mail: philippe.saint-pierre@math.univ-toulouse.fr

be a cohort of real data or a cohort of virtual patients generated randomly by means of a so-called Virtual Baseline Generator (VBG) for example by means of R-Vine copula [14]. This BDC evolves over time by means of so-called execution models which mimic the behavior of patients in a virtual search according to different scenarios. A major importance is to bring on the construction of the underlying models and in particular on the hypotheses of these models. The main constraints are to define a realistic VBG and to define (learn) relevant execution models. These points are discussed and recommendations made in [16, 17].

The Gordian knot of this approach come from the data. Indeed, method need to learn both the virtual baseline generator (if any) model and the execution models. The quality of the models are directly linked to the quality and the volume of the data used to this learning phase. These steps are research issues in their own right. It is important to specify that the execution models are not only prediction models but rather simulation models. The modeling of the error of prediction is fundamental as illustrated in [18].

The objective of this article is to present two examples of application of ABM in order to illustrate and popularize the approach. It is important to note that a rigorous medical interpretation of the simulations are not part of the purpose of this paper.

The therapeutic area chosen to build the examples presented in this article is the thyroid cancer. The thyroid is an organ composed of two hemispheres (see Figure 1).

INSERT HERE FIGURE 1

When diagnosing thyroid cancer, several management approaches are possible: hemithyroidectomy, which involves removing half of the thyroid by surgery, total thyroidectomy, possibly supplemented by iratherapy [9, 21]. Hemithyroidectomy is sometimes insufficient and the patient must then undergo a second operation to remove the other hemisphere. The treatment is therefore a course of care presenting several modalities as presented in Figure 2 where **H** states for hemithyroidectomy, **T** for Total thyroidectomy and **I** states Iratherapy. The choice of this pathology has no other origin than the skill of the authors on the subject.

INSERT HERE FIGURE 2

Our first example of ABM illustrates the construction of BDC by means of an VBG. The aim is to describe the prevalence of cancer in the French population of the thyroid in the long term according to different scenarios of evolution of this population. Different scenarios of evolution of the French population are considered according to [1, 12, 20]. A virtual baseline cohort is built from these data and the evolution of the prevalence of thyroid cancer measured. In [4] it was shown that the incidence of thyroid cancer evolves over time mainly due to the evolution of diagnostic tools. Several scenarios are proposed to simulate the impact of this evolution. Details on these scenarios are presented in 4.1.

The second example illustrates a setting where the BDC is a cohort of (real) patients: the EVATHYR cohort. The aim of the ABM is to describe the long-term costs associated with thyroid cancer. The description of the cohorts and databases associated with this ABM is postponed to Section 2. The costs associated with thyroid cancer over a 3-year horizon have been evaluated using SNIIRAM data and are the subject of a publication currently being drafted [6]. The 3-year time horizon corresponds to the time horizon described in the EVATHYR database. The idea of this ABM is to predict the cost associated with thyroid cancer over a longer time horizon (10 years) according to various scenarios. Scenario details are described in Section 4.2.

The article is divided into 5 part. The first part presents the data that will be used in the examples. The second part is the heart of the article and presents the general algorithms of each ABM as well as the detail of the execution models and the virtual patient generator from the first example. The third part presents in details the scenarios investigated. This is an essential step in ABM and must be presented with precision.

The fourth part presents the results keeping in mind that only statistical interpretation are of interest in this paper, medical interpretations are outside the scope of this illustrative study. The fifth part discusses the results and reviews the limitations and assumptions of the study. The article ends with a conclusion.

2 Material

The very first step of ABM building consists in collecting data. This step is of paramount importance because the quality of the resulting ABM depends on the quality, the volume, the availability of these data. In the examples of this paper, the following data are used:

The **EVATHYR cohort database** collected by Oncomip network (<https://www.onco-occitanie.fr>) contains information describing the initial management of 361 patients with Thyroid Cancer diagnosed in 2014 and passed in the process of Multidisciplinary Team Meeting. Data were collected from medical records. The histopathology reports of the biopsy and the surgical specimen were recorded, encoded, and anonymized, as well as the operative record. Among the information contained in this database, the type of surgeries undergone by patients as well as the date at which they occur will be used to define a part of the states included in our trajectories.

The **French Health Insurance Database** contains information about health care consumption of 97% of the French population. This database is one of the best data sources to perform economic and epidemiological research. In France, most of the population is covered by 3 health insurance schemes: the main health insurance scheme for salaried workers (including also retired, unemployed and low beneficiaries with universal healthcare coverage), the health insurance scheme for agricultural workers and farmers and the health insurance scheme for self-employed. These three healthcare schemes account for more than 97% of the French population. Data collected separately for each scheme are gathered in a national database, the inter-scheme consumption data on ambulatory health expenditure (Données de Consommation Inter Régimes, DCIR). Data from hospitalization stays (“Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information”, PMSI) are managed within a single case-mix database of the activity-based payment system. PMSI provides data on all claims paid by national health insurance system (whatever the specific health insurance scheme) to public and private hospitals. PMSI is secondarily linked to the DCIR. The SNIIRAM is a linked ambulatory and hospital data, corresponding to data from national health insurance schemes (DCIR) and hospital data (PMSI). This database is one of the most exhaustive databases worldwide and has been often used for epidemiological research purposes as well as for health economic purposes. In this study, care consumption data for patients included in the EVATHYR cohort arise from SNIIRAM data extraction.

French population Projection data over the period 2021-2070 are published and available on the INSEE website (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/5894085?sommaire=5760764>) and presented in details in the paper of Toulemon et al. [20]. In particular, projected data of mortality rates by age, sex and year, and birth rates by mother’s age and year, according to different scenarios were used for the first study.

The incidence of micropapillary thyroid cancers data by age and sex were collected in the article by Colona et al. [4].

3 Description of the agent-based models

The second step consists in the description of the models involved in the ABM. The precision of the description is of major importance because this allows the study to be reproducible.

3.1 Long-range prevalence of thyroid cancer

The first example of Agent-Based modeling aims to simulate the temporal evolution of the prevalence of thyroid cancer under several assumptions. The scenarios are based on changes in french population and changes in the rate of diagnose of thyroid cancer. The scenarios are detailed in Section 4.1. The specificity of this ABM comes from the incorporation of a change in the population according to a pre-specify scenario. Results are expressed in terms of predictive values and predictive interval deduces from a number of simulation runs.

3.1.1 Baseline data cohort

The baseline data cohort (VP for Virtual Patients) denoted \mathbf{VP}_0 is a sample of size 100.000 individuals. The **French population Projection data** are used to generate the following variables :

- \mathbf{Age}_0 states for the age of the individual and is randomly generated from the distribution of age in french population in 2022.
- \mathbf{Sex}_0 states for the gender of the individual and is randomly generated from the distribution of sex in french population in 2022.
- \mathbf{Cancer}_0 states for the thyroid cancer status (with / without) of each individual and is randomly generated from the prevalence data in french population given age and gender given.

3.1.2 Executions models

Executions model mimic the evolution of the cohort from a year to another (the time step considered is one year). Three execution models are involved in this study: a model of enrichment of the cohort by newborns, a model of death and a model of incidence of cancer cases. The size of the cohort at time i denoted by n_i will evolve with time.

3.1.2.1 Enrichment of the population at time i , model \mathbf{VP}_i^+

This model generates newborns during year i and $i + 1$. The number of births and the sex of newborns are generated according to the several scenarios of evolution of the french population.

Data: n_i the sample size of the cohort \mathbf{VP}_i .

Parameter: θ_i^b the fertility rate of a woman given her \mathbf{Age}_i for year i and θ_i^m the proportion of male for year i

Identify the n_i^f women in \mathbf{VP}_i ;

for $j = 1$ to n_i^f **do**

\mathbf{Temp}_j generated from a Bernoulli distribution $\mathbf{Ber}(\theta_i^b(\mathbf{Age}_{i,j}))$;

if $\mathbf{Temp}_j == 1$ **then**

 Add a newborn j with ;

$\mathbf{Age}_j \leftarrow 0$;

$\mathbf{Cancer}_j \leftarrow \text{"No"}$

end

\mathbf{Temp}_j generated from a Bernoulli distribution $\mathbf{Ber}(\theta_i^m)$;

if $\mathbf{Temp}_j == 1$ **then**

$\mathbf{Sex}_j \leftarrow \text{"Male"}$

else

$\mathbf{Sex}_j \leftarrow \text{"Female"}$

end

end

Result: A cohort \mathbf{VP}_i^+

3.1.2.2 Death model: model \mathbf{VP}^-

This model removes for the cohort \mathbf{VP}_i people who dies during the period i and $i + 1$.

Data: \mathbf{Age}_i , \mathbf{Sex}_i and n_i the sample size of the cohort \mathbf{VP}_i .

Parameter: $\theta_i^d(\mathbf{Age}_i, \mathbf{Sex}_i)$ the death rates for year i given \mathbf{Age}_i and \mathbf{Sex}_i .

for $j = 1$ to n_i **do**

\mathbf{Temp}_j generated from a Bernoulli distribution $\mathbf{Ber}(\theta_i^d(\mathbf{Age}_{i,j}, \mathbf{Sex}_{i,j}))$;

if $\mathbf{Temp}_j == 1$ **then**

 Remove individual j

end

end

Result: An update of cohort \mathbf{VP}_i^-

3.1.2.3 Updating of cohort \mathbf{VP}_i and especially change in cancer status: \mathbf{VP}^M

This model updates the cohort \mathbf{VP}_i by changing the age of the people and by modifying the cancer status of each people. Indeed, people may develop a thyroid cancer during the period i and $i + 1$. The probability of developing a cancer according to the several scenarios comes from [6] and are specified in section 4.1.

Data: \mathbf{VP}_i and n_i the sample size of the cohort \mathbf{VP}_i .

Parameter: $\tau_i(\mathbf{Age}_i, \mathbf{Sex}_i)$ the incidence of thyroid cancer for year i given \mathbf{Age}_i and \mathbf{Sex}_i .

for $j = 1$ to n_i **do**

$\mathbf{Age}_{i+1,j} \leftarrow \mathbf{Age}_{i,j} + 1$;

$\mathbf{Sex}_{i+1,j} \leftarrow \mathbf{Sex}_{i,j}$;

if $\mathbf{Cancer}_{i,j} == 1$ **then**

$\mathbf{Cancer}_{i+1,j} \leftarrow 1$

else

\mathbf{Temp}_j generated from a Bernoulli distribution $\tau_i(\mathbf{Age}_{i,j}, \mathbf{Sex}_{i,j})$;

if $\mathbf{Temp}_j == 1$ **then**

$\mathbf{Cancer}_{i+1,j} \leftarrow 1$

end

end

end

Result: An update of cohort \mathbf{VP}_i^M .

3.1.3 General Algorithm

Finally, the general algorithm writes:

Result: Simulation of prevalence of thyroid cancer in I years

Initialization (generate \mathbf{VP}_0);

for $i = 1$ to I **do**

 Generates \mathbf{VP}_i^+ ;

\mathbf{VP}_i replaced by \mathbf{VP}_i^M ;

\mathbf{VP}_{i+1} is the concatenation of \mathbf{VP}_i and \mathbf{VP}_i^+ ;

\mathbf{VP}_{i+1} replaced by \mathbf{VP}_{i+1}^- ;

 Computation of the prevalence by sex of thyroid cancer for year i .

end

3.2 Long range healthcare consumption associated to thyroid cancer

3.2.1 Baseline data cohort

In this example, the baseline data cohort denoted \mathbf{Cohort}_0 is an extraction of 254 patients operated for a thyroid cancer from the EVATHYR database. The following variables are considered.

- \mathbf{Age}_0 states for the age of the patient at surgery.
- \mathbf{Sex}_0 states for the gender of the patient.
- \mathbf{Tumor}_0 states for the size of tumor of the patient at surgery.
- $\mathbf{RecRisk}_0$ states for the risk of recurrence of the patient at surgery. This parameter is fixed by the medical staff at the end of the intervention.
- \mathbf{Status}_0 states for the status of the patient. This variable is a categorical variable with three modalities **H**, **T** or **I** (details were given in Section 1 and Figure 2).

3.2.2 Executions models

3.2.2.1 Generation of time to surgery and time to Iratherapy: Times.

The first step of the ABM consists in random generation of times to surgery and time to iratherapy given the patients covariates in **Cohort**₀. Survival curves for the transitions from hemithyroidectomy status to surgical totalization, and from surgical totalization status to iratherapy are estimated from the data of EVATHYR cohort using Kaplan-Meier estimators. This cohort contains data on the first three years of patient follow-up and the aim is to extend this follow-up duration. To do so, Kaplan-Meier curves are extended from 3 years to 10 years. After the observed period of 3 years, the patients' probability of not undergoing any further intervention will be assumed to keep decreasing. To account for this phenomena, both Kaplan-Meier curves will be prolonged according to two yearly reduction rates ρ^1 and ρ^2 (see Figure 3). The execution model is thus nothing more than a random draws from these extended Kaplan-Meier survival curves for surgery and iratherapy for each patient in **Cohort**₀.

INSERT HERE FIGURE 3

Data: **Cohort**₀ and n the sample size of **Cohort**₀.

Parameter: ρ^1 and ρ^2

for $j = 1$ to n **do**

if **Status**_{0,j} == "T" **then**

 | $T_j^{\text{Surg}} \leftarrow 0$

else

 | Generate T_j^{Surg} thanks to the ρ^1 extended Kaplan-Meier model for surgery given **Cohort**₀(j)

end

 Generate T_j^{Ira} thanks to the ρ^2 extended Kaplan-Meier model for iratherapy given

Cohort₀(j) except **Age** _{j} who is replaced by **Age** _{j} + T_j^{Surg} ;

end

Result: Simulated time to surgery and to iratherapy **Times** = (T^{Surg} , T^{Ira}).

3.2.2.2 Updating of the cohort at each from time i to time $i + 1$: Update _{i} .

This execution model consists in the updating of the cohort between step i and step $i + 1$. Essentially it consists in a change in cancer status during the period. This change is directed by the simulated times to surgery and to iratherapy themselves depending on the scenario considered.

Data: Cohort_i .
Parameter: None.
for $j = 1$ **to** n **do**
 $\text{Age}_{i+1,j+1} \leftarrow \text{Age}_{i,j} + 1$;
 $\text{Sex}_{i+1,j+1} \leftarrow \text{Sex}_{i,j}$;
 $\text{Tumor}_{i+1,j+1} \leftarrow \text{Tumor}_{i,j}$;
 $\text{RecRisk}_{i+1,j+1} \leftarrow \text{RecRisk}_{i,j}$;
 if $\text{Status}_{i,j} == \text{"H"}$ **and** $j < T^{\text{Surg}}$ **then**
 $\text{Status}_{i+1,j} \leftarrow \text{"H"}$
 end
 if $\text{Status}_{i,j} == \text{"H"}$ **and** $j \geq T^{\text{Surg}}$ **then**
 $\text{Status}_{i+1,j} \leftarrow \text{"T"}$
 end
 if $\text{Status}_{i,j} == \text{"T"}$ **and** $j < T^{\text{Ira}}$ **then**
 $\text{Status}_{i+1,j} \leftarrow \text{"T"}$
 end
 if $\text{Status}_{i,j} == \text{"T"}$ **and** $j \geq T^{\text{Ira}}$ **then**
 $\text{Status}_{i+1,j} \leftarrow \text{"T"}$
 end
 if $\text{Status}_{i,j} == \text{"I"}$ **then**
 $\text{Status}_{i+1,j} \leftarrow \text{"T"}$
 end
end
Result: Cohort at the next time step: Cohort_{i+1} .

3.2.2.3 Computation of cost on period $i, i + 1$: CostInPeriod_i .

This execution model aims to compute the costs embedded by patient cure during period $i, i + 1$. This cost depends on the covariates of the patients and the status of the disease at time i and at time $i + 1$ in order to capture the change in status in the period. The costs are given by a generalized linear model with gamma link trained on quarterly care costs observed in the SNIIRAM database for the patients of the EVATHYR cohort, and adjusted for age, sex, deprivation level and status of the patients.

Data: $\text{Cohort}_i, \text{Cohort}_{i+1}$.
Parameter: None.
Result: The costs on period $i, i + 1$: $\text{CostInPeriod}_i(\text{Cohort}_i, \text{Cohort}_{i+1})$.

3.2.3 General Algorithm

Finally, the general algorithm writes:

Result: Simulation of costs embedded to thyroid cancer on a I years period.
Initialization **Times**;
Initialization $\text{Cost}_0 = 0$;
for $i = 1$ **to** I **do**
 Updating of the cohort: $\text{Cohort}_{i+1} = \text{Update}_i(\text{Cohort}_i)$;
 Computation of cost on period $i, i + 1$: $\text{Cost}_{i+1} = \text{CostInPeriod}_i(\text{Cohort}_i, \text{Cohort}_{i+1})$. ;
end

4 Simulation design

4.1 Long-range prevalence of thyroid cancer

Scenarios of evolution of the population can be built by choosing the values of the families of parameters $\theta^b, \theta^m, \theta^d, \tau$.

The rate of newborns per woman according to her age and the current year influences the evolution of the size of the population. Three scenarios have been implemented in [20] representing low, medium and high birth hypotheses and the values families of parameters associated are available in **French population Projection data**. Similarly, three scenarios can be implemented for the death rate according to the age and sex of the individuals, and the current year, corresponding to low, medium or high mortality hypotheses. Projections of mortality rates according to these three assumptions are also available in **French population Projection data**.

Finally, three scenarios of changes in the incidence rate τ of micropapillary thyroid cancers according to the age and sex of the individuals were constructed. In the first scenario, the incidence data collected in the article by Colona et al [4]. Are considered constant during the simulation period. In the second, an annual discount of 5% is applied to these same incidences. Finally, in the last scenario, an annual discount of 10% of the incidences is applied. The combinations of values defining the scenarios were chosen arbitrarily and are presented in Table 1.

INSERT HERE TABLE 1

4.2 Long range healthcare consumption associated to thyroid cancer

In order to describe the impact of the discrepancy parameters on the long-range cost associated to thyroid cancer, several scenarios are performed by considering combinations of values for the parameters ρ^1 and ρ^2 introduced in Section 3.2.2.1. Three arbitrary levels are considered for ρ^1 and ρ^2 : 5%, 10% and 15%. The combinations defining the scenarios are presented in Table 2.

INSERT HERE TABLE 2

5 Results

Two ways of presenting the results in context of ABM are particularly relevant:

- **Parameters.** Values of parameters of interest are resumed by the average value through the runs of the ABM together with their 95% prediction interval. Prediction interval is defined as the interval in which 95% of the simulation runs fall. One can note that this 95% prediction interval gives an idea of the variability of the parameter of interest. This variability is a consequence of the variability introduced in the models (VBG and execution models).
- **Graphs.** Interesting graphs to illustrate results of ABM are "jitter plot" for a parameter and "spaghetti plot" which gives the values (trajectories) for the whole simulation runs. These graphs allow to illustrate the variability of the quantity of interest together with the identification of potential extreme behaviors for some simulation runs.

5.1 Long-range prevalence of thyroid cancer

Figure 4 present the projections of the annual number of births and deaths and the size of the population over the simulation period according to the different scenarios for each of the 50 Monte Carlo runs. Figure 4 illustrates the magnitude of the randomness input in the ABM models. Whatever the scenario, the same average trend is observed and coincides with the projections put forward in the article by Toulemon et al. [20].

INSERT HERE FIGURE 4

The result of the projections on the increase in the prevalence of micropapillary thyroid cancers over the simulation period, according to the different scenarios and for all 50 Monte Carlo runs are presented in Table 3 and Figure 5. Though unusual, the choice has been made not to standardize the prevalence by the population size in order to preserve the effect of θ^b and θ^d on the results. Whatever the scenario, the evolution of the prevalence vary little with the scenario. However, some differences can be observed.

First, Subplots A,B,C, which represent the evolution of the prevalence according to the incidence scenarios for central assumptions of births and deaths, show that the evolution of prevalence differs according to the incidence scenario applied. This is in coherence with what was expected but ABM allow to quantify this change and to illustrate the variability in this change.

Subplots D,E,F,G which represent the evolution of the prevalence according to the birth and death scenarios for fixed incidence evolution scenario, show almost no differences between scenario. This phenomenon was very difficult to anticipate before this analysis. Of course this is due to the rarity of micropapillary thyroid cancers. Indeed, since their baseline incidence is very low, the increase in prevalence is poorly sensitive to the size of the population. But the variations in the latter according to the scenarios of birth and death remaining relatively limited, which is not so easy to anticipate, they are therefore not sufficient to bring out strong differences in the evolution of the prevalence.

INSERT HERE FIGURE 5

INSERT HERE TABLE 3

5.2 Long range healthcare consumption associated to thyroid cancer

The results of the projections on the cost of treatment for micropapillary thyroid cancers over the simulation period, according to the different scenarios and for all 50 Monte Carlo runs are presented in Table 4 and Figure 6. Figure 6 illustrates the variability of the results, which is substantial in this ABM, and the same trend of the average evolution whatever the scenario.

The main point to notice is that the different extension scenarios used have little impact on the evolution of the cost of care. Two arguments can explain this remark. First, more than half of the patients had already undergone radiation therapy during the first three years of the study. The established extension scenarios, which only occur after these three years, therefore only have an impact on a very limited part of the cohort. Second, except from the three interventions used here to define their status, the management of patients with micropapillary thyroid cancer is relatively light and identical, regardless of the interventions they undergo. The ABM approach here learns us that the individual behavior of costs is very volatile but

the average behavior seems to be invariant of the impact of incidence scenario.

INSERT HERE TABLE 4

INSERT HERE FIGURE 6

6 Conclusion, Discussion and limits of the model

In recent decades, decision support has experienced significant growth, in particular thanks to the development of new methods and the improvement of digital tools. In a context where the demand for access to care is constantly increasing, the application of these methods in the field of health is of paramount importance in order to improve the allocation of limited resources. Though simulation approaches are well established in the field of health, the use of ABMs remains limited. Through an application on relatively simple examples, this article illustrates the use of ABMs in the medical field and demonstrates some of their key advantages.

First, as shown in both studies, ABMs make it possible to simulate more or less complex situations by including a potentially large number of external parameters, in order to study their impact on the results produced. Second, as illustrated by the evolution of the prevalence of micropapillary thyroid cancers highlighted in the first example, more or less unexpected phenomena very often emerge from such simulations. A third advantage of ABMs is the possibility of building execution models of various types and from various data sources. The first study, for example, uses execution models that perform samplings from distribution data found in the literature, while the second uses execution models trained on a database. Lastly, since ABMs are simulation models and not prediction models, it is possible and generally more appropriate to carry out a series of Monte Carlo runs in order to be able to observe, for a fixed combination of parameters, the variation in results induced by the different sources of randomness. For the two studies presented, we have chosen to represent this variability graphically by displaying the results of each run. However, it is also possible and often judicious to evaluate this variability by means of prediction intervals around the results produced.

ABMs have some notable limitations, however. First, execution models trained on data using statistical learning methods generally require access to robust databases of sufficient size. Here, the size of the EVATHYR cohort used for training the execution models of the second study remains relatively small, and we could have greatly benefited from a larger sample size. In addition, the construction of a complex ABM very often entails very long simulation times, limiting the possibility of testing all the possible combinations of parameters, or even the number of Monte Carlo runs that can be carried out in a reasonable time, such as this was the case for the model implemented in the first study. Finally, a key limiting factor to the use of ABMs in medical research lies in the fact that their complexity usually makes them challenging to describe and understand. For this reason, efforts are being made, such as in [16] to develop a general framework for building and describing ABMs step by step.

References

- [1] E Algava and N Blanpain. 68,1 millions d’habitants en 2070 : une population un peu plus nombreuse qu’en 2021, mais plus âgée. *INSEE PREMIÈRE*, 1881, 2021.
- [2] U Bilge and O Saka. Agent based simulations in healthcare. *Stud Health Technol Inform*, 124:699–704, 2006.

- [3] PG Brindley and WF Dunn. Simulation for clinical research trials: a theoretical outline. *J Crit Care*, 24(2):164–167, Jun 2009.
- [4] M Colonna, F Borson-Chazot, P Delafosse, C Schvartz, AV Guizard, and FRANCIM network (2020). Progression of incidence and estimate of net survival from papillary thyroid cancers diagnosed between 2008 and 2016 in france. *Annales d'endocrinologie*, 81(6):530—538, 2020.
- [5] DF Cuadros, LJ Abu-Raddad, SF Awad, and G Garcia-Ramos. Use of agent-based simulations to design and interpret HIV clinical trials. *Comput. Biol. Med.*, 50:1–8, Jul 2014.
- [6] R Demeulemeester, P Grosclaude, N Savy, S Grunenwald, P Saint-Pierre, and N Costa. Care consumption pathways of patients with differentiated thyroid cancer: implementation of optimal matching analysis on a retrospective cohort. In preparation, 2022.
- [7] R Demeulemeester, C Marcelo, N Savy, M Mounié, L Molinier, C Jacomet, C Allavena, P Pugliesse, L Cuzin, P Saint-Pierre, and N Costa. Economic impact of hiv antiretrovirals quarterly dispensing: an agent based model simulation between 2020 and 2025. *Submitted to AIDS*, 2022.
- [8] R Demeulemeester, N Savy, M Mounié, L Molinier, C Delpierre, P Dellamonica, C Allavena, P Pugliesse, L Cuzin, P Saint-Pierre, and N Costa. Economic impact of generic antiretrovirals in France for HIV patients' care: a simulation between 2019 and 2023. *BMC Health Serv Res*, 22(1):567, Apr 2022.
- [9] BR Haugen, EK Alexander, KC Bible, GM Doherty, SJ Mandel, YE Nikiforov, F Pacini, GW Randolph, AM Sawka, M Schlumberger, KG Schuff, SI Sherman, JA Sosa, DL Steward, RM Tuttle, and L Wartofsky. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1):1–133, Jan 2016.
- [10] NH Holford, HC Kimko, JP Monteleone, and CC Peck. Simulation of clinical trials. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 40:209–234, 2000.
- [11] NH Holford, SC Ma, and BA Ploeger. Clinical trial simulation: a review. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 88(2):166–182, Aug 2010.
- [12] INSEE. Projections de population 2021-2070 résultats et pyramides des âges - INSEE résultats. Technical report, 2020.
- [13] PP Maglio and PL Mabry. Agent-based models and systems science approaches to public health. *American journal of preventive medicine*, 40(3):392–394, 2011.
- [14] RB Nelsen. *An introduction to copulas*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [15] SF Railsback and V Grimm. *Agent-based and individual-based modeling: a practical introduction*. Princeton university press, 2019.
- [16] P Saint-Pierre, R Demeulemeester, N Costa, and N Savy. *Agent-based modeling in medical Research - Example in Health Economics*. Springer-Verlag, 2022. Forthcoming.
- [17] P Saint-Pierre and N Savy. Agent-based model for medical research – focus on virtual patients generation. *Submitted to International Journal of Biostatistics*, 2022.
- [18] N Savy, P Saint-Pierre, S Savy, S Julien, and E Pham. "in silico clinical trials": a way to improve drug development? In *Proceedings of JSM 2019 - Biopharmaceutical Session*, 2019.
- [19] R Siegfried. *Modeling and Simulation of Complex Systems: A Framework for Efficient Agent-Based Modeling and Simulation*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, 2014.
- [20] L Toulemon, E Algava, N Blanpain, and G Pison. La population française devrait continuer de vieillir d'ici un demi-siècle. *Population et Sociétés*, 597, 2022.
- [21] JL Wémeau, JL Sadoul, M d'Herbomez, H Monpeyssen, J Tramalloni, E Leteurtre, F Borson-Chazot, P Caron, B Carnaille, J Léger, C Do, M Klein, I Raingeard, R Desailoud, and L Leenhardt. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)*, 72(4):251–281, Sep 2011.

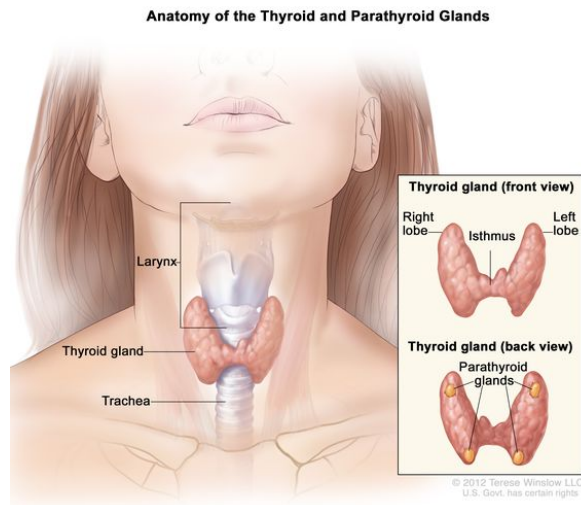


Fig. 1: Schema of thyroid gland <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/thyroid-gland>.

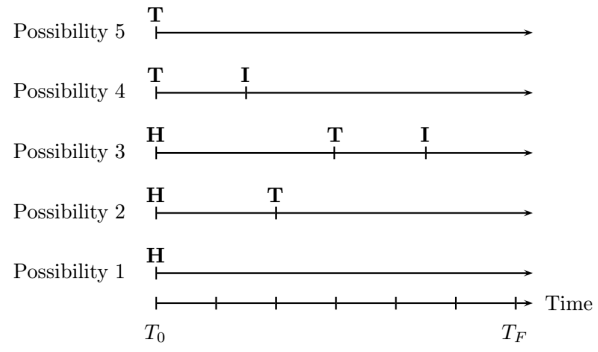


Fig. 2: Possible care pathways for patient operated for a thyroid cancer.

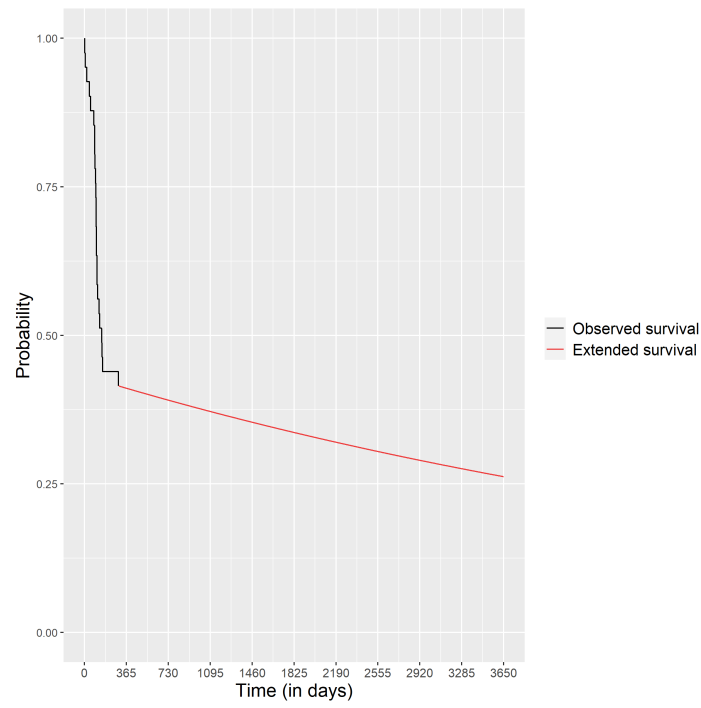


Fig. 3: Example of Extended Kaplan Meier Curve for the transition between partial and total thyroidectomy statuses ($\rho^1 = 0.05$).

**Tab. 1:** Scenarios involved for the Long range incidence of thyroid cancer study.

Scenario	θ^b	θ^d	τ
A	Medium	Medium	constant
B	Medium	Medium	5% increase
C	Medium	Medium	10% increase
D	Low	Medium	5% increase
E	High	Medium	5% increase
F	Medium	Low	5% increase
G	Medium	High	5% increase

Tab. 2: Scenarios involved for the Long range healthcare consumption associated to thyroid cancer study.

Scenario	ρ^1	ρ^2
1	5%	5%
2	5%	10%
3	5%	15%
4	10%	5%
5	10%	10%
6	10%	15%
7	15%	5%
8	15%	10%
9	15%	15%

**Tab. 3:** Average population size and number of prevalent cases at 10, 20 and 30 years according to different scenarios, together with 95% prediction intervals, from 50 Monte Carlo runs.

Scenario	Population size at 10 years		Number of prevalent cases at 10 years	
	Mean	95% PI	Mean	95% PI
A	100 816	[100,486-101,098]	111	[93-125]
B	100 838	[100,587-101,125]	142	[112-169]
C	100 844	[100,591-101,115]	171	[154-193]
D	100 324	[100,102-100,595]	138	[116-160]
E	101 314	[101,046-101,700]	141	[120-163]
F	101 317	[101,031-101,682]	141	[122-158]
G	100 414	[100,102-100,665]	144	[119-162]

Scenario	Population size at 20 years		Number of prevalent cases at 20 years	
	Mean	95% PI	Mean	95% PI
A	100 768	[100,276-101,319]	225	[200-249]
B	100 790	[100,353-101,261]	339	[307-366]
C	100 825	[100,399-101,189]	454	[422-499]
D	99 085	[98,652-99,575]	335	[303-366]
E	102 451	[101,996-102,917]	333	[301-365]
F	102 096	[101,605-102,672]	346	[319-379]
G	99 615	[99,100-100,168]	338	[295-371]

Scenario	Population size at 30 years		Number of prevalent cases at 30 years	
	Mean	95% PI	Mean	95% PI
A	99 581	[98,969-100,284]	311	[279-341]
B	99 606	[99,002-100,283]	561	[533-589]
C	99 607	[99,078-100,120]	810	[757-853]
D	96 710	[96,298-97,221]	557	[519-593]
E	102 433	[101,835-102,932]	550	[515-594]
F	101 791	[101,204-102,559]	573	[539-624]
G	97 506	[96,855-98,183]	548	[510-586]



Tab. 4: Average cumulated costs per patient on 3, 5 and 10 years according to different scenarios, together with 95% prediction intervals, from 50 Monte Carlo runs.

Scenario	Cost on 3 years (€)		Cost on 5 years (€)		Cost on 10 years (€)	
	Mean	95% PI	Mean	95% PI	Mean	95% PI
1	18 710	[17,693-19,611]	30 308	[28,759-31,954]	58 072	[54,942-61,247]
2	18 495	[17,735-19,553]	29 741	[28,497-31,427]	56 193	[53,849-59,229]
3	18 484	[17,602-19,670]	29 534	[28,060-31,590]	55 251	[52,051-58,805]
4	18 820	[18,269-19,402]	30 396	[29,339-31,369]	57 705	[55,353-59,835]
5	18 488	[17,625-19,647]	29 627	[28,127-31,499]	55 703	[53,116-59,121]
6	18 437	[17,581-19,681]	29 339	[28,150-31,462]	54 404	[51,987-57,118]
7	18 594	[17,474-19,771]	29 936	[28,198-31,846]	56 870	[53,843-60,122]
8	18 570	[17,744-19,585]	29 655	[27,984-31,225]	55 320	[51,996-58,144]
9	18 413	[17,445-19,104]	29 235	[27,788-30,614]	53 830	[51,429-56,529]

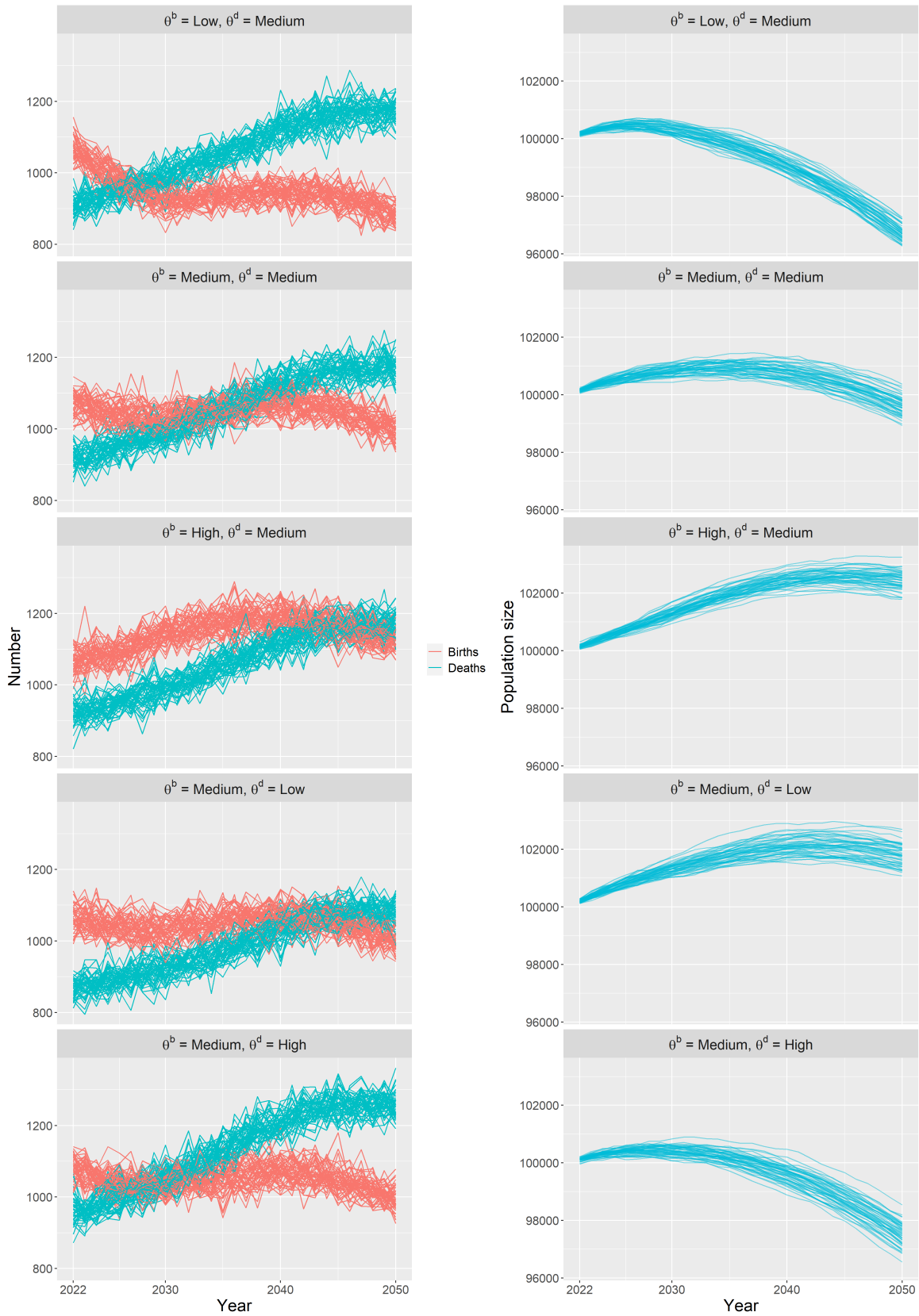


Fig. 4: Evolution of the annual number of births and deaths over 2022-2050 and resulting population size according to the different scenarios, for 50 Monte Carlo runs.

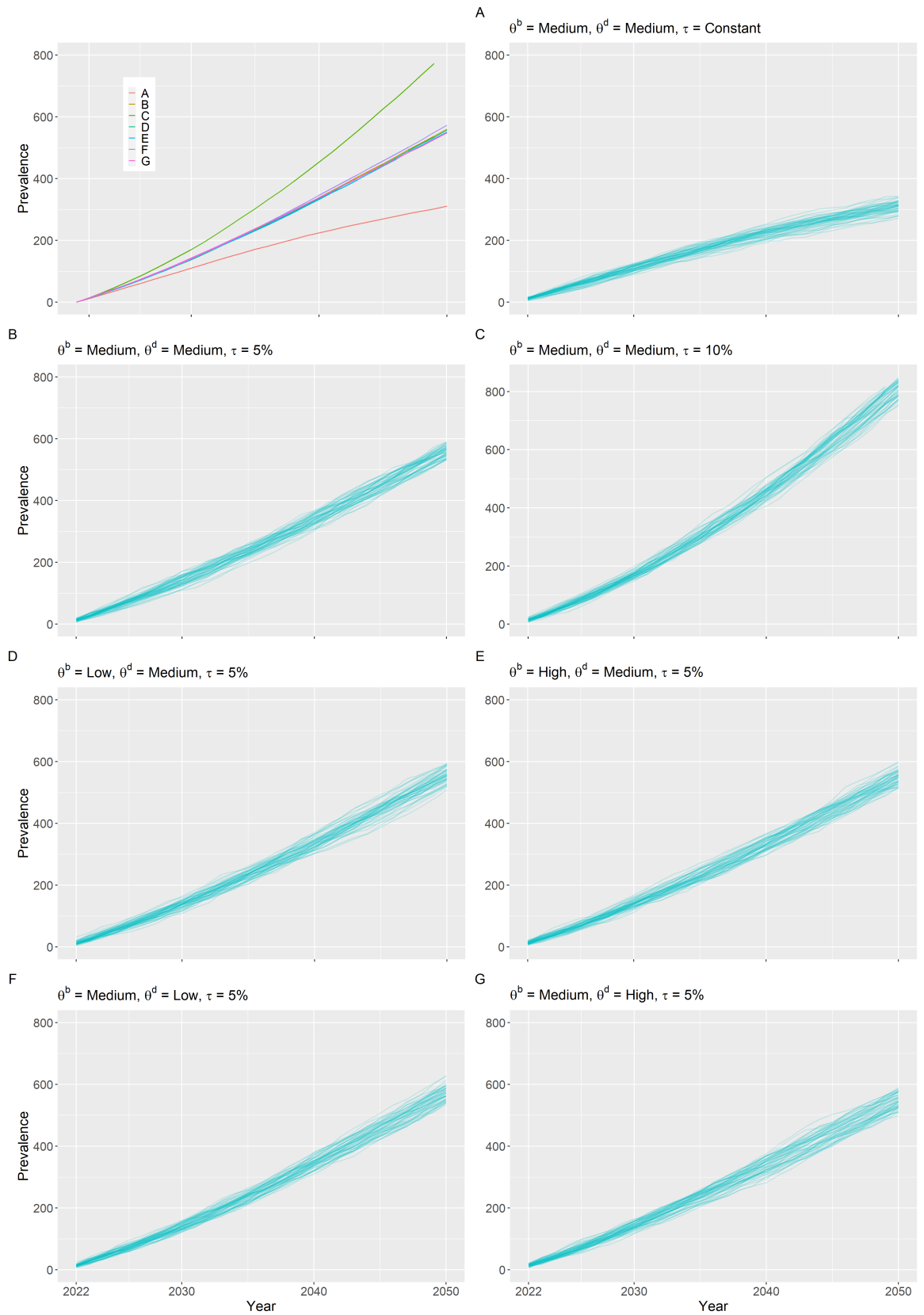


Fig. 5: Evolution of the number of micropapillary thyroid cancer prevalent cases in the simulated population according to the different scenarios (A-G) for 50 Monte Carlo runs, and average results per scenario.

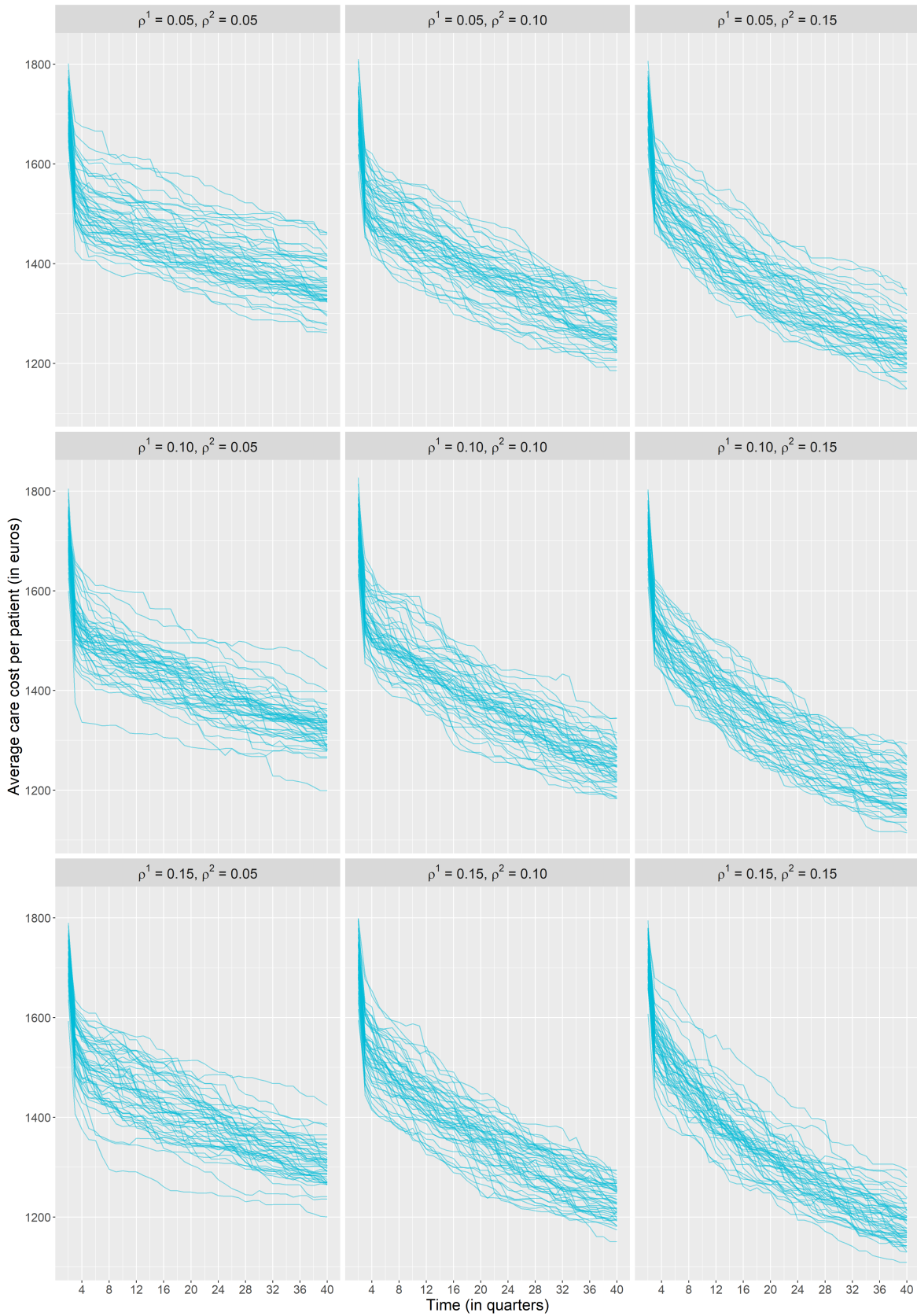


Fig. 6: Evolution the average care cost per patient per quarter (in euros) over a 10 years simulation period according to the different scenarios, for 50 Monte Carlo runs.

Chapitre IV - Discussion générale

IV.1. Apport des méthodes décrites pour l'évaluation de la prise en charge des pathologies chroniques

En France, comme dans la plupart des pays développés, les progrès réalisés au cours des dernières décennies en matière de prise en charge médicale ont conduit à un allongement général de l'espérance de vie qui se traduit aujourd'hui par un vieillissement de la population et une chronicisation de pathologies auparavant fatales (89). Les pathologies chroniques prennent une part de plus en plus importante dans la hausse continue des dépenses de santé. Dans son rapport « Charges et produits » présenté au Gouvernement et au Parlement en 2022, l'AM estime à environ 104 milliards d'euros la part due aux pathologies chroniques dans les remboursements effectués par l'ensemble des régimes en 2020, soit environ 62% de la dépense totale pour 36% de la population couverte (12).

Afin de maîtriser au mieux l'évolution de cette dépense, les évaluations économiques en santé représentent un outil de premier choix permettant de répondre au besoin d'efficience. Les spécificités de la prise en charge des pathologies chroniques peuvent cependant parfois générer certains obstacles à la mise en œuvre de leur évaluation. En particulier, la dimension temporelle étendue dans laquelle s'inscrit une telle prise en charge, la diversité souvent importante de prestations qu'elle fait intervenir et la nature aléatoire du besoin en ces prestations peut conduire à l'existence d'un nombre très important de trajectoires de soins empruntables par un patient. Nous avons décrit, dans ce mémoire, deux champs méthodologiques actuellement en plein essor qui peuvent venir compléter l'éventail des outils à disposition de l'économie de la santé et aider à l'évaluation des stratégies de prise en charge des pathologies chroniques. Nous avons pu notamment, à partir de l'implémentation d'ABMs, mener deux analyses d'impact budgétaire évaluant les retombées économiques à moyen terme, pour l'AM, de l'introduction de nouveaux génériques et de conditionnements trimestriels d'ARVs dans le traitement de l'infection au VIH. Dans le contexte de l'étude des cancers thyroïdiens, l'analyse de séquences nous a permis

de construire des clusters de prise en charge en fonction de la consommation de soins des patients mettant en évidence des disparités de suivi des patients. Consécutivement, ces clusters ont ensuite pu être intégrés comme variable à prédire d'un modèle de régression logistique multinomiale ayant permis de montrer l'influence de facteurs individuels sur le suivi des patients, puis comme variable explicative dans une régression multivariée des coûts de prise en charge. Enfin, deux derniers ABMs ont été mis en œuvre afin d'illustrer les concepts décrits, l'un permettant de générer une population virtuelle et de suivre au sein de celle-ci l'évolution temporelle de la prévalence des cancers thyroïdiens sur un horizon temporel de 30 ans, l'autre permettant de projeter les coûts de prise en charge des CT étudiés précédemment sur un horizon temporel de 10 ans. Ce panel d'applications illustre en partie le champ des possibilités offertes par ces deux méthodologies. Elles laissent également entrevoir des perspectives d'applications pertinentes dans le cadre de l'évolution actuelle du système de santé.

Plus particulièrement, en raison de leur impact sur des aspects multiples de la santé des patients, la prise en charge des pathologies chroniques conduit généralement à de nombreuses interactions avec le système de santé et ses différents acteurs et exige l'implication coordonnée et concertée de divers professionnels. C'est ainsi que l'on voit apparaître, depuis plusieurs années déjà, une montée de la volonté, à la fois des décideurs de santé mais également des patients, d'inclure les différents recours aux prestations de soins au sein de parcours pertinents permettant la coordination des différents acteurs de la prise en charge (89). Pour autant, à l'heure actuelle, les parcours de soins ne consistent encore généralement qu'en une succession d'interactions isolées avec ces différents professionnels, sans réelle coordination. Le principal frein identifié au développement d'une telle coordination réside dans les modes de financement du système de santé, encore fortement segmentés (89). En effet, ces modes de financement, en milieu ambulatoire comme en milieu hospitalier, relèvent d'une tarification à l'acte ou à

l'activité, et tendent ainsi à inciter à la production d'un volume important d'activité plutôt qu'à l'atteinte d'une prise en charge efficiente, parfois au détriment de l'intérêt du patient.

La possibilité d'une réforme future des modes de financement du système de santé se profile alors sous la forme de l'article 51 de la LFSS de 2018 (90), qui vient encourager la mise en œuvre de projets permettant d'expérimenter des modes de financement inédits en dérogeant à plusieurs (au moins une) règle de financement ou d'organisation de droit commun. Cet article vise à promouvoir l'innovation organisationnelle en vue d'améliorer la pertinence, la qualité et la coordination des soins.

Plusieurs projets d'expérimentation ont ainsi pu voir le jour, dont l'expérimentation d'un paiement à l'épisode de soins (EDS) chirurgical pour la colectomie pour cancer, la prothèse totale de hanche et la prothèse totale de genou, mené conjointement par le ministère chargé de la santé et l'AM (91). Cette expérimentation se déroule sur 5 ans et teste l'implémentation d'un modèle de financement forfaitaire de l'ensemble des prestations incluses dans un épisode de soins donné. Sa motivation découle du constat qu'en raison du mode de financement actuel, une prise en charge permettant d'éviter la survenue de complications en cours de séjour est moins valorisée, du point de vue de l'établissement, qu'un séjour au cours duquel surviennent des complications. Les objectifs sous-jacents de cette expérimentation sont alors une amélioration de la pertinence, de la qualité et de l'efficience de la prise en charge basée sur une coordination des acteurs hospitaliers et extrahospitaliers.

A chaque patient traité pour l'une des pathologies étudiées est attribué la prédiction, à partir d'un modèle multivarié, d'un parcours affecté d'un forfait de prise en charge, en fonction de ses caractéristiques individuelles. Durant l'expérimentation, les modes de financement actuel des acteurs impliqués sont conservés, et les dépenses réalisées sont recensées et comparées annuellement aux forfaits prévus. Les montants des forfaits ont été estimés à partir des données

de consommations de soins rétrospectives de l'AM et sont modulés en fonction des caractéristiques individuelles des patients et de leur prise en charge.

Cette expérimentation innovante d'une tarification forfaitaire reste encore, cependant, limitée à une prise en charge épisodique. Les trajectoires de prise en charge attendues ici sont limitées au nombre de quatre : parcours avec ou sans SSR et avec ou sans HAD post-opératoire. Dans une optique d'extension de ce type d'expérimentation à la prise en charge de pathologies chroniques, les méthodes d'analyse de séquences et de modélisation par agent pourraient trouver une place pertinente.

En effet, une analyse de séquences pourrait permettre d'identifier, à l'aide de données rétrospectives, les différentes typologies de trajectoires de soins empruntés par les patients atteints d'une pathologie chronique donnée. Une analyse multivariée de ces typologies, par régression logistique multinomiale, fournirait alors un outil de prédiction des trajectoires attendues en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient, permettant une allocation adaptée des enveloppes forfaitaires.

A partir d'une modélisation par agents, il serait de plus possible de mener des simulations sur l'évolution des patients et de leur prise en charge. De telles simulations permettraient de projeter les coûts de ces prises en charge sur un horizon temporel élargi et sous différents scénarios d'expérimentation. Une définition du montant des forfaits basée sur ces simulations intégrerait alors de manière efficace les spécificités individuelles des patients ainsi que l'incertitude entourant le cadre organisationnel de leur prise en charge.

IV.2. Discussions relatives aux méthodes décrites

IV.2.1. Analyse de séquences

Représentation des séquences

La méthode d'analyse de séquences que nous avons présentée et mise en œuvre dans le cadre de l'étude EVATHYR présente cependant un inconvénient important. En effet, telle que nous l'avons décrite, cette approche ne permet de tenir compte que d'un seul état par pas de temps. Ce fait pose problème dès lors que les séquences auxquelles nous nous intéressons correspondent à des représentations de parcours de soins, car il est courant qu'un patient puisse avoir recours à diverses prestations de soins dont on souhaite rendre compte au cours d'un même pas de temps, a fortiori lorsque le pas de temps en question est relativement long (un mois ou un trimestre par exemple).

Pour pallier à cette situation, nous évoquons alors deux manières de synthétiser l'information afin de prendre en compte les interventions simultanées. La première, que nous avons employé ensuite, consiste à créer une variable de comptage des prestations, puis à finir les états en créant des catégories de quantité de soins consommées. La seconde consiste à conserver la définition des états sous forme de prestations détaillées, mais en appliquant une hiérarchisation préalable de ces prestations afin de choisir celle qui sera conservée lorsque deux ou plusieurs d'entre elles surviennent au cours du même pas de temps. L'inconvénient de ces deux approches tient à la perte d'information qu'elles engendrent. En effet, la première permet de conserver l'ensemble des prestations mais en fait automatiquement perdre le détail, tandis que la seconde, bien qu'elle permette la conservation d'un certain niveau de détail, conduit à évincer certaines prestations.

Une troisième approche que nous n'avons pas évoquée consiste à définir les états par combinaison de prestations. Ce type d'approche conduit cependant généralement à la

production d'un alphabet de très grande taille, ce qui peut rendre difficile l'étape de fixation des coûts de substitution et l'interprétation des typologies de séquences produites.

Des approches se sont donc développées, notamment dans le champ des études sociologiques, permettant de traiter directement des séquences multidimensionnelles. Dans ce cadre multidimensionnel, plusieurs séquences (dimensions) sont utilisées pour chaque individu, représentant des aspects différents de leur parcours. Ces différentes dimensions doivent alors être traitées simultanément dans la construction des trajectoires types.

Une première approche consiste alors à mener une analyse de séquences unidimensionnelle sur chacune des dimensions, produisant ainsi, par Optimal Matching, autant de matrices de dissimilarité que de dimension, qui sont ensuite agrégées par combinaison linéaire pour obtenir une matrice de dissimilarité unique, joignant les différents aspects du parcours.

La deuxième approche, qui est la plus répandue, est celle développées par Pollock, nommée « multiple sequence analysis » (MSA) (92), systématisée dans un second temps par Gautier et al. Et renommée « multichannel sequence analysis » (MCSA) (93). Etant donné deux ou plusieurs dimensions, chacune affectée d'une matrice de coûts de substitution spécifique, l'approche consiste alors en une application unique de l'algorithme d'Optimal Matching utilisant des combinaisons de ces coûts de substitution.

Stabilité des clusters

Nous l'avons évoqué, le choix du nombre de clusters est une étape importante d'un partitionnement qui conditionne les résultats obtenus et leur interprétation. En alternative aux heuristiques traditionnelles basées sur les dendrogrammes ou les courbes d'inertie produits par CAH, une méthode de choix du nombre de clusters basée sur l'étude de la stabilité tend à se démocratiser. En effet, les données que nous partitionnons ne représentent qu'un échantillon

généralisé selon un processus aléatoire inconnu. Essentiellement, s'intéresser à la stabilité d'un partitionnement consiste alors à se demander si les clusters constitués par application d'une méthode de clustering donnée sont ou non fortement sensibles à l'échantillon utilisé. La stabilité vise donc à quantifier à quel point un partitionnement est préservé en cas de perturbations induites dans l'échantillon de départ. La logique derrière un choix du nombre de clusters sur un critère de stabilité est qu'un choix erroné devrait, en essence, conduire à un partitionnement instable.

La procédure de choix du nombre de cluster par stabilité, présentée par Von Luxburg (94) comporte quatre étapes qui consistent à (a) produire des échantillons perturbés de l'échantillon initial puis, pour différents nombres de clusters, (b) appliquer une méthode de clustering donnée sur chaque échantillon perturbé, (c) calculer une distance entre chaque paire de partitionnements, (d) calculer la stabilité comme moyenne des distances entre chaque paire de partitionnements. Le choix du nombre de cluster est alors celui ayant produit la valeur de stabilité la plus élevée. Les différentes méthodes diffèrent alors principalement par le choix du type de perturbations induites sur l'échantillon original et de la distance appliquée entre deux partitionnements. En l'occurrence, une revue des différentes approches explorées au cours des dernières décennies a été publiée très récemment par Liu et al. (95). Dans le cadre de l'analyse de séquence, nous avons déjà évoqué une préférence pour un choix du nombre de cluster basé sur l'interprétabilité. Nous avons cependant initié une réflexion sur la possibilité d'utiliser une procédure similaire afin de baser le choix du coût des opérations élémentaires de l'Optimal Matching sur un critère de stabilité des clusters produits.

IV.2.2. Modèles à agent

Premièrement, nous souhaitons insister à nouveau sur le fait que les modèles d'exécution constituant les ABMs visent à capturer le caractère aléatoire du vivant. Ce sont donc des

modèles de simulation stochastique et non des modèles prédictifs. Tous deux des modèles de type inputs/output, leur principale différence tient à la nature de l'output, aléatoire dans le cas des modèles stochastiques et déterministe dans le cas des modèles prédictifs. Les modèles d'exécution utilisés doivent cependant refléter au mieux la réalité, c'est pourquoi la plupart d'entre eux, dans les applications que nous avons développées, sont construits sur la base de modèles prédictifs auxquels nous ajoutons une forme d'aléa. A titre d'exemple, nous avons implémenté, pour les AIBs des articles 1 et 2, des modèles d'exécution permettant de simuler l'évolution de covariables discrètes en nous basant sur des modèles de régression logistique multinomiale, dont nous avons adapté l'output. Plus particulièrement, au lieu de produire comme output une prédiction qui serait la modalité de la variable réponse ayant la probabilité la plus élevée, nous produisons comme output une modalité tirée aléatoirement selon la distribution prédite de cette variable réponse. Par conséquent, la construction de modèles d'exécution implique ainsi un travail supplémentaire par rapport à la construction de modèles prédictifs, et l'une de nos perspectives de travaux futurs consiste alors à trouver des moyens d'inclure un aléa en sortie d'autres types de modèles de machine learning.

Deuxièmement, les ABMs sont généralement des modèles complexes et peuvent intégrer de nombreux modèles d'exécution. Cette complexité tend à générer deux limitations importantes, que nous avons pu expérimenter au cours de nos travaux. La première tient à la difficulté de communiquer aisément les différents éléments constituant le modèle général, ainsi que leur agencement global. Cette difficulté de communication peut de plus être accentuée par l'impossibilité, dans certains cas, de fournir le code du modèle et les données permettant de reproduire les résultats obtenus, en raison de la nature confidentielle des données de santé utilisées. Une telle opacité peut alors, à juste titre, générer une certaine méfiance à l'égard des résultats produits, c'est pourquoi nous nous efforçons de développer et de communiquer,

notamment via le chapitre de livre en annexe 1, une architecture générale reposant sur une nomenclature spécifique à l'application des ABMs dans le champ de la santé.

La seconde difficulté générée par la complexité des ABMs tient au temps de simulation important que de tels modèles peuvent impliquer. En particulier, ces temps de simulations parfois extrêmement élevés, mais également l'espace mémoire conséquent nécessaire au stockage des résultats intermédiaires, peuvent directement impacter la mise en œuvre de l'approche Monte-Carlo en limitant le nombre de simulations réalisables en un temps fixé. A titre d'exemple, après l'implémentation initiale de notre premier ABM, utilisé pour l'étude présentée dans l'article 1, un effort conséquent d'optimisation du code avait dû être fait afin de réduire considérablement le temps d'exécution du modèle, condition sans laquelle il aurait été impossible de mettre en œuvre une méthode Monte-Carlo. Bien que nous ayons pris le parti, dans le cadre de nos études, d'avoir recours à des modélisation complexe, il convient donc de rappeler ici que la représentativité ne doit pas toujours primer sur la difficulté d'implémentation et de communication dans le choix d'un modèle.

Enfin, nous mettons en avant une dernière limite, cette fois-ci propre à la simulation en général. Cette limite tient au fait qu'il est difficile, voire parfois impossible, d'intégrer à un modèle des éléments sur lesquels nous ne disposons d'aucune information. Ceci inclus, en particulier, les innovations médicales futures qui pourraient fortement impacter les modalités de la prise en charge que l'on souhaite modéliser. Ainsi, les simulations sont généralement réalisées sous l'hypothèse d'un arsenal thérapeutique constant, qui a de fortes chances d'être invalide, spécialement lorsque l'horizon temporel couvert par les simulations est long. Nous avons notamment été confrontés à cette problématique lors de l'étude de l'impact économique de l'introduction de nouveaux ARVs génériques sur le marché français, en raison de la sortie de nouveaux ARVs princeps, ultérieure à la date de gel des données utilisées pour entraîner le modèle, et conduisant à une surestimation des économies générées.

IV.3. Sources de données

Un point commun sous-jacent à l'ensemble des discussions abordées jusqu'ici est le besoin important en données de santé. En effet, s'il est aujourd'hui bien compris, voire semble évident que la qualité des modèles construits et des évaluations économiques mises en œuvre dépend, dans sa grande majorité, des sources de données impliquées, il en va de même pour la qualité et la coordination de la prise en charge des pathologies chroniques, qui requièrent une production et un partage optimisés, entre professionnels, de données relatives à la santé des patients.

En France, nous disposons de multiples sources de données médicales, économiques et administratives, parmi lesquelles on retrouve notamment les bases de données du SNDS, qui représentent aujourd'hui un médium puissant pour l'évaluation économique en santé. L'accès à ces bases à des fins de recherche s'est fortement répandu au cours des dernières années mais, bien qu'elles présentent des avantages indéniables, elles ne sont pas pour autant exemptes de certaines limitations. En particulier, l'absence d'informations sociodémographiques autre que l'âge, le sexe, la date de décès, la caisse d'affiliation ou l'accès à la CMU-C, et d'informations cliniques telles que des résultats d'examens médicaux, de bilans biologiques ou d'imagerie limitent la possibilité de mener certaines évaluations. Par ailleurs, les données alimentant le SNDS proviennent des remboursements effectués par l'AM, ce qui implique l'impossibilité d'accéder aux informations portant sur les soins non remboursables, ou même non remboursés. A titre d'exemple, les assurés disposent d'un délai maximum de deux ans pour transmettre à la CPAM une feuille de soins transmise par un professionnel de santé en vue du remboursement de la prestation ce qui implique une potentielle incomplétude de leur suivi via le SNDS.

Il est cependant possible de pallier au manque d'informations cliniques et sociodémographiques en appariant les données du SNDS à celles de cohortes issues d'études ou de registres, par exemple. Cette approche permet alors d'élargir fortement le champ des applications réalisables à partir du SNDS. Notons cependant que les données issues de cohortes présentent elles-mêmes certaines limites. En particulier, les cohortes de malades sont généralement constituées dans l'optique d'une étude unique avec des finalités spécifiques, et leur suivi est souvent restreint au champ de cette étude.

La volonté croissante de produire des données personnelles de santé issues de sources diverses et de les valoriser pleinement en permettant leur réutilisation ultérieure à des fins différentes a donné naissance, notamment, à la création d'entrepôts de données de santé. Ces entrepôts ont pour objectifs la collecte et la conservation d'une volumétrie massive de données de santé multi sources au sein d'une unique base de données. Nous pouvons citer, à titre d'exemple, l'entrepôt des données de santé de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), dont la constitution a été autorisée par la CNIL le 19 janvier 2017. La construction de cet entrepôt poursuit plusieurs objectifs dont la réalisation de recherche multicentriques n'impliquant pas la personne humaine, le développement d'algorithmes d'intelligence artificielle et l'amélioration du pilotage de l'activité hospitalière.

Chapitre V - Conclusion générale

Nous avons décrit les méthodes de l'analyse de séquence et de la modélisation par agents, et discuté des spécificités de leur mise en œuvre dans une optique d'évaluation de la prise en charge de pathologies chroniques. Nous avons pu illustrer ces méthodes par des applications concrètes dans le contexte de la prise en charge des cancers thyroïdiens et du VIH.

Convaincus de l'intérêt de ces méthodes et de leur apport pour la réalisation des évaluations économiques en santé que nous menons, nous entendons poursuivre la réflexion et la recherche à leur sujet. En particulier, nous avons évoqué plusieurs pistes de recherches futures au cours de la discussion générale de cette thèse, parmi lesquelles l'étude de la stabilité des clusterings et son application à la fixation des coûts de substitution nécessaires à l'implémentation de la méthode d'Optimal Matching, et l'incorporation d'un aléa pertinent dans les sorties de modèles de machine learning.

Notons également que, bien les applications présentées, qui émanaient de projets en cours, ne portaient que sur des études de coûts, les méthodologies décrites, en particulier la modélisation par agents, conviennent totalement à la mise en œuvre d'évaluation de l'efficacité.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. *Des systèmes de santé renforcés sauvent plus de vies*.
2. Ministère de la santé et de la prévention. Système de santé, médico-social et social. [En ligne] 03 mars 2022. [Citation : 16 octobre 2022.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/systeme-de-sante-et-medico-social/article/systeme-de-sante-medico-social-et-social>.
3. Légifrance. LOI constitutionnelle no 96-138 du 22 février 1996 instituant les lois de financement de la sécurité sociale. *Légifrance*. [En ligne] [Citation : 17 octobre 2022.] <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000741468>.
4. —. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. *Légifrance*. [En ligne] [Citation : 17 octobre 2022.] <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020879475/>.
5. L'Assurance Maladie. Notre environnement : la Sécurité sociale. *L'Assurance Maladie*. [En ligne] 14 janvier 2022. [Citation : 16 octobre 2022.] <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/organisation/securite-sociale>.
6. —. Comprendre le financement de notre action. *Site de l'Assurance Maladie*. [En ligne] 14 janvier 2022. [Citation : 17 octobre 2022.] <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/notre-fonctionnement/financement/principes-generaux>.
7. —. Le ticket modérateur. *Site de l'Assurance Maladie*. [En ligne] 30 Septembre 2022. [Citation : 17 Octobre 2022.] <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/reste-charge/ticket-moderateur>.
8. *Organisation, décision et financement du système de soins*. Claveranne, JP, Brémmond, M et Teil, A. s.l. : Actualité et dossier en santé publique, 2000, Vol. 33.
9. OMS-Comité d'experts de l'administration de la santé publique. *OMS-Série de rapports techniques n°55-Premier rapport*. 1952.
10. Organisation Mondiale de la Santé. Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé. New York : s.n., 1946.
11. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques / Santé publique France. L'état de santé de la population en France - Rapport 2017. *Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques*. [En ligne] 11 mai 2017. [Citation : 16 octobre 2022.] <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/rapports/letat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>.
12. L'Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2023. *L'Assurance Maladie*. [En ligne] 13 juillet 2022. [Citation : 16 octobre 2022.] <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2022-rapport-propositions-pour-2023-charges-produits>.
13. Barre, R et Teulon, F. *Economie politique - Tome 1*. s.l. : PUF, 1997.
14. *Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care*. Arrow, KJ. 5, s.l. : American Economic Review, 1963, Vol. 53.

15. Haute Autorité de Santé. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé. *Site de la Haute Autorité de santé*. [En ligne] 16 Septembre 2021. [Citation : 17 Octobre 2022.] [https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/en/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante#:~:text=patients%20aux%20traitements,-.Missions%20de%20la%20HAS,la%20s%C3%A9curit%C3%A9%20sociale\)..](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/en/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante#:~:text=patients%20aux%20traitements,-.Missions%20de%20la%20HAS,la%20s%C3%A9curit%C3%A9%20sociale)..)
16. —. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique. [En ligne] [Citation : 14 09 2022.] https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1120708.
17. Krugman, Paul et Wells, Robin. *Macroéconomie*. s.l. : De Boeck, 2009.
18. *La notion de coût dans les évaluations médico-économiques*. Midy, F et Grignon, M. s.l. : Journal d'économie médicale, 2002, Vol. 20.
19. Walras, L. *Eléments d'économie politique pure*. 1874.
20. *Un coût, des coûts, quels coûts?* Launois, Robert. 1, s.l. : Journal d'économie médicale, 1999, Vol. 17.
21. *Usefulness of US cost-of-illness studies in healthcare*. Bloom, BS, et al. 2, s.l. : Pharmacoeconomics, 2001, Vol. 19.
22. L'Assurance Maladie. CCAM en ligne. *Site de l'Assurance Maladie*. [En ligne] [Citation : 17 Octobre 2022.] <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>.
23. —. La nomenclature générale des actes professionnels - NGAP. *Site de l'Assurance Maladie*. [En ligne] 02 Septembre 2022. [Citation : 17 Octobre 2022.] <https://www.ameli.fr/haute-garonne/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/consultations-actes/nomenclatures-codage/ngap>.
24. —. Liste des médicaments remboursables. *Site de l'Assurance Maladie*. [En ligne] [Citation : 14 septembre 2022.] https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/nomenclatures-codage/medicaments#text_11322.
25. —. Liste des produits et des prestations. *Site de l'Assurance Maladie*. [En ligne] [Citation : 14 septembre 2022.] <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/nomenclatures-codage/liste-produits-prestations-lpp>.
26. Drummond , Michael, et al. *Méthode d'évaluation économique des programmes de santé*. s.l. : Economica, 1998.
27. O'shea, E. *The cost of caring for people with dementia and related cognitive impairments*. s.l. : National Council on Ageing & Older People, 2000.
28. *Discounting*. Torgerson, DJ et Raftery, J. s.l. : BMJ: British Medical Journal, 1999, Vol. 319.
29. *Risk attitude and time preference in health*. Gafni, A et Torrance, GW. 4, s.l. : Management Science, 1984, Vol. 30.
30. Santé, Haute Autorité de. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. *Site de la HAS*. [En ligne] 29 juillet 2020. [Citation : 17 octobre 2022.] https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has.

31. *Ouverture des données de santé: l'expérience de l'Assurance Maladie*. Caillol, H. s.l. : Informations sociales, 2015, Vol. 191.
32. Légifrance. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. *Légifrance*. [En ligne] [Citation : 14 09 2022.] <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000031912641/>.
33. Présentation du système national des données de santé (SNDS). *L'Assurance Maladie*. [En ligne] [Citation : 14 09 2022.] <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds>.
34. La base des causes médicales de décès. *Inserm CépiDc*. [En ligne] [Citation : 14 09 2022.] <https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/la-base-des-causes-medicales-de-deces>.
35. Les registres des cancers. *Institut National du Cancer*. [En ligne] [Citation : 14 09 2022.] <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Les-registres-des-cancers>.
36. *The Delphi method. Techniques and applications*. Turoff, M. et Linstone, H.A. 3, s.l. : Journal of Marketing Research , 1975, Vol. 18.
37. *Cost-of-illness studies: concepts, scopes and méthodes*. Jo, C. 4, s.l. : Clinical and Molecular Hepatology, 2014, Vol. 20.
38. *Cost-utility analysis*. Robinson, R. s.l. : BMJ: British Medical Journal, 1993, Vol. 307.
39. *Clinical economics: a guide to the economic analysis of clinical practices*. Eisenberg, JM. s.l. : JAMA, 1989, Vol. 262.
40. Santé, Haute Autorité de. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. [En ligne] [Citation : 14 09 2022.] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf.
41. *Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models: a practical guide*. Bilcke, J., et al. 4, s.l. : Medical decision making, 2011, Vol. 31.
42. *Thinking Outside the Box: Recent Advances in Analysis and Presentation of Uncertainty in Cost-Effectiveness Studies*. Briggs, A.H., O'Brien, B.J. et Blackhouse, G. s.l. : Annual review of public health, 2002, Vol. 23.
43. *Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation: A practical approach*. Doubilet, P., et al. 2, s.l. : Medical Decision Making, 1985, Vol. 5.
44. *Uncertainty in cost-effectiveness analysis. Probabilistic uncertainty analysis and stochastic league tables*. Baltussen, R.M., et al. 1, s.l. : International journal of technology assessment in health care, 2002, Vol. 18.
45. *Benefits of probabilistic sensitivity analysis-a review of NICE decisions*. Adalsteinsson, E. et Toumi, M. s.l. : Journal of Market Access & Health Policy, 2013.
46. *Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial*. Van Hout, B.A., et al. 5, s.l. : Health economics, 1994, Vol. 3.

47. *Some problems in interval estimation*. Fieller, E.C. 2, s.l. : Journal of the Royal Statistical Society, Series B, 1954, Vol. 16.
48. *Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem*. Willan, A.R. et O'Brien, B.J. s.l. : Health Economics, 1996, Vol. 5.
49. *Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an example from a randomized trial*. Chaudhary, M.A. et Stearns, S.C. s.l. : Statistics and Medicine, 1996, Vol. 15.
50. *Bootstrap Methods: Another look at the Jackknife*. Efron, B. 1, s.l. : The Annals of Statistics, 1979, Vol. 7.
51. Drogoul, A. De la simulation multi-agent à la résolution collective de problèmes. Une étude de l'émergence de structures d'organisation dans les systèmes multi-agent. 1993.
52. Railsback, S. et Grimm, V. *Agent-Based and Individual-Based Modeling: A Practical Introduction*. s.l. : Princeton University Press, 2011.
53. *Emergent properties in individual-based ecological models - introducing case studies in an ecosystem research context*. Breckling, B., et al. s.l. : Ecological Modelling, 2005, Vol. 186.
54. *Prevention and treatment produced large decreases in HIV incidence in a model of people who inject drugs*. Marshall, BDL, et al. 3, s.l. : Health Affairs, 2014, Vol. 33.
55. *Social Networks and Smoking: Exploring the Effects of Peer Influence and Smoker Popularity Through Simulations*. Schaefer, DR, adams, jimi et Haas, SA. s.l. : Health Education & Behavior, 2013, Vol. 40.
56. *Agent-Based Modeling of Drinking Behavior: A Preliminary Model and Potential Applications to Theory and Practice*. Gorman, DM, et al. s.l. : American Journal of Public Health, 2006, Vol. 96.
57. *Using agent based modeling to assess the effect of increased Bus Rapid Transit system infrastructure on walking for transportation*. Lemoine, PD, et al. s.l. : Preventive Medicine, 2016, Vol. 88.
58. Saint-Pierre, P, et al. *Agent-based modeling in medical Research - Example in Health Economics*. s.l. : Springer-Verlag, A venir.
59. *Simulation of correlated continuous and categorical variables using a single multivariate distribution*. Tannenbaum, S.J., et al. 6, s.l. : Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics, 2006, Vol. 33.
60. *"in silico clinical trials": a way to improve drug development ?* Savy, N., et al. s.l. : Proceedings of JSM 2019 - Biopharmaceutical Session, 2019.
61. *Vines: A new graphical model for dependent random variables*. Bedford, T. et Cooke, R.M. 4, s.l. : Annals of Statistics, 2002, Vol. 30.
62. Sklar, A. Random variables, distribution functions, and copulas: a personal look backward and forward. s.l. : Lecture notes-monograph series, 1996.
63. Nelsen, RB. *An introduction to copulas*. s.l. : Springer Science & Business Media, 2007.
64. Joe, H. Joe, H. (1996). Families of m-variate distributions with given margins and $m(m-1)/2$ bivariate dependence parameters. s.l. : Institute of Mathematical Statistics Lecture Notes - Monograph Series, 1996.

65. *Pair-copula constructions of multiple dependence*. Aas, K, et al. 2, s.l. : Insurance: Mathematics and Economics, 2009, Vol. 44.
66. *Optimal Matching Methods for Historical Sequences*. Abbott, Andrew et Forrest, John. 1986, The Journal of Interdisciplinary History, pp. 471-494.
67. *Sequence Analysis: New Methods for Old Ideas*. Abbott, Andrew. 1995, Annual Review of Sociology, pp. 93-113.
68. *Predicting successful and unsuccessful transitions from school to work by using sequence methods*. McVicar, Duncan et Anyadike-Danes, Michael. s.l. : Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society), 2002, Vol. 165.
69. *You'll never walk alone: Childhood influences and male career path clusters*. Anyadike-Danes, Michael et McVicar, Duncan. 4, s.l. : Labour Economics, 2005, Vol. 12.
70. *Lost in Transition? Labour Market Entry Sequences of School Leavers in Europe*. Brzinsky-Fay, Christian. 4, s.l. : European Sociological Review, 2007, Vol. 23.
71. *Mining care trajectories using health administrative information systems: the use of state sequence analysis to assess disparities in prenatal care consumption*. Le Meur, Nolwenn, Gao, Fei et Bayat, Sahar. s.l. : BMC Health Services Research, 2015, Vol. 15.
72. *Applying sequence clustering techniques to explore practice-based ambulatory care pathways in insurance claims data*. Vogt, Verena, Scholz, Stefan et Sundmacher, Leonie. 2, s.l. : European journal of public health, 2018, Vol. 28.
73. Nestrigue, C., Com-Ruelle, L. et Bricard, D. Analyse séquentielle et déterminants des parcours de soins en phase post-aiguë d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC). *IRDES*. [En ligne] 10 2019. [Citation : 14 09 2022.] <https://www.irdes.fr/presse/communiqués/195-analyse-sequentielle-et-determinants-des-parcours-de-soins-en-phase-post-aigue-d-un-accident-vasculaire-cerebral-avc.html>.
74. *Investigating Scheduling of Work: A Two-Stage Optimal Matching Analysis of Workdays and Workweeks*. Lesnard, Laurent et Kan, MY. 2, s.l. : Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society), Vol. 174.
75. *Lost in Transition? Labour Market Entry Sequences of School Leavers in Europe*. Brzinsky-Fay, C. 4, s.l. : European Sociological Review, 2007, Vol. 23.
76. *What matters in differences between life trajectories: a comparative review of sequence dissimilarity measures*. Studer, M et Ritschard, G. 2, s.l. : Journal of the Royal Statistical Society, Series A, 2015, Vol. 179.
77. *Binary codes capable of correcting deletions, insertions and reversals*. Levenshtein, V.I. s.l. : Soviet physics. Doklady., 1965, Vol. 10.
78. *Error detecting and error detecting codes*. Hamming, R. 2, s.l. : Bell System Technical Journal, 1950, Vol. 29.
79. Elzinga, C.H. *Distance, Similarity and Sequence Comparison*. In: *Advances in Sequence Analysis: Theory, Method*. Blanchard P., Bühlmann F., Gauthier J.A., editors. s.l. : Springer International Publishing, 2014.

80. *Introduction aux Méthodes d'Appariement Optimal (Optimal Matching Analysis)*. Lesnard, L. et De Saint Pol, T. s.l. : Bulletin de Méthodologie Sociologique / Bulletin of Sociological Methodology, SAGE Publications, 2006.
81. *Analysing Sequence Data: Optimal Matching in Management Research*. Biemann, T et Datta, D.K. 1, s.l. : Organizational Research Methods, 2014, Vol. 17.
82. *Setting Cost in Optimal Matching to Uncover Contemporaneous Socio-Temporal Patterns*. Lesnard, L. 3, s.l. : Sociological Methods & Research, 2010, Vol. 38.
83. *A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins*. Needleman, S.B. et Wunsch, C.D. 3, s.l. : Journal of molecular biology, 1970, Vol. 48.
84. Organization, World Health. Estimated number of people (all ages) living with HIV. *World Health Organization*. [En ligne] [Citation : 17 octobre 2022.] <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-number-of-people--living-with-hiv>.
85. Roncier, Charles. Le VIH/sida en France en 2018. *vih.org*. [En ligne] 30 novembre 2018. [Citation : 17 octobre 2022.] <https://vih.org/dossier/le-vih-sida-en-france-en-2018/>.
86. Maladie, L'Assurance. *Cartographie médicalisée des dépenses de santé. Poids des pathologies et traitements dans les dépenses de l'Assurance Maladie et prévalences sur le territoire. Données 2017 et évolutions 2012-2017*. . 2019.
87. *Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications*. Nakagawa, F., May, M., & Phillips, A. 1, s.l. : Current opinion in infectious diseases, 2013, Vol. 26. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32835ba6b1>.
88. Vincent, Reduron. Les traitements médicamenteux en grand conditionnement : la situation 5 ans après l'autorisation. Points de repère n° 30. *Site de l'Assurance Maladie*. [En ligne] 01 mai 2010. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2010-traitements-medicamenteux-grand-conditionnement>.
89. Chassang , Michel et Gautier, Anne. Les maladies chroniques. *Conseil Economique Social et Environnemental - République Française*. [En ligne] Juin 2019. [Citation : 17 octobre 2022.] <https://www.lecese.fr/travaux-publies/les-maladies-chroniques>.
90. Légifrance. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018. *Légifrance*. [En ligne] [Citation : 17 octobre 2022.]
91. Expérimentation d'un paiement à l'épisode de soins pour des prises en charge chirurgicales - EDS. *Ministère de la Santé et de la Prévention*. [En ligne] 15 septembre 2022. [Citation : 17 octobre 2022.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/les-experimentations/article/experimentation-d-un-paiement-a-l-episode-d>.
92. *Holistic trajectories: a study of combined employment, housing and family careers by using multiple-sequence analysis*. Pollock, G. s.l. : Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society), 2007, Vol. 170. <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2006.00450.x>.
93. Gauthier J-A, Valarino I. *Approche séquentielle multidimensionnelle de l'activation du statut-maitre sexué lors de la transition à la parentalité. Dans: Devenir parent, devenir inégaux, transition à la parentalité et inégalités de genre*. s.l. : Seismo, 2016.

94. Ulrike, Von Luxburg. *Clustering Stability: An Overview*. s.l. : Foundations and Trends® in Machine Learning, 2010. <http://dx.doi.org/10.1561/22000000008>.
95. *Stability estimation for unsupervised clustering: A review*. Liu, T., Yu, H., & Blair, R. H. s.l. : Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics, 2022. <https://doi.org/10.1002/wics.1575>.

Annexes

Annexe 1. Agent-based model modelling in medical research - example in Health Economics

Ce chapitre de livre présente les concepts clés de la modélisation par agents dans le cadre de la recherche médicale, ainsi que les avantages et inconvénients de ce type de modélisation. Il reprend en particulier les concepts de modèle d'exécution, de génération de patients virtuels et de scénarios de simulation.

Ce chapitre est inclus dans l'ouvrage « Handbook of Precision Medicine» à paraître aux éditions Springer.

AGENT-BASED MODELING IN MEDICAL RESEARCH - EXAMPLE IN HEALTH ECONOMICS

Philippe Saint-Pierre¹, Romain Demeulemeester², Nadège Costa³, Nicolas Savy^{*1}

¹Toulouse Mathematics Institute ; UMR5219 - University of Toulouse ; CNRS - UPS IMT, Toulouse, France

²University of Toulouse, Health economic evaluation unit, Medical Information Department, University Hospital of Toulouse, UMR 1295 Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations, National Institute for Health and Medical Research, Toulouse, France

³Health economic evaluation unit, Medical Information Department, University Hospital of Toulouse, UMR 1295 Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations, National Institute for Health and Medical Research, Toulouse, France

ABSTRACT

This chapter presents the main lines of agent based modeling in the field of medical research. The general diagram consists of a cohort of patients (virtual or real) whose evolution is observed by means of so-called evolution models. Scenarios can then be explored by varying the parameters of the different models. This chapter presents techniques for virtual patient generation and examples of execution models. The advantages and disadvantages of these models are discussed as well as the pitfalls to be avoided. Finally, an application to the medico-economic study of the impact of the penetration rate of generic versions of treatments on the costs associated with HIV treatment is presented.

Keywords Agent-based model - Medical research - Multivariate distributions - In silico clinical trials - Health economics

1 Introduction

"Simulation is nowadays consider to be the third pillar of science, a peer alongside theory and experimentation" [47]. Indeed, simulation is a relevant way to analyse complex systems and sometimes the only way to analyse such systems. Life science is no exception to this observation even if things are not so simple due to the great variability and the interdependence of the factors involved. A wide range of questions may be investigated by means of simulation: PK-PD issues, translational medicine issues, trial's design optimization issues, sensitivity analysis issues, purely simulation issues (Digital Twin, Simulated Placebo arm)...

By simulation approach, the very first idea is to consider a compartmental definition of the virtual patients. By compartmental definition one means top-down model of human from submodels of whole organs to individual molecules. For example the HumMod project involves more than 1500 equations and 6500 variables (body fluids, circulation, electrolytes, hormones, metabolism, and skin temperature,...) (<http://hummod.org/>). However, such complex models are very hard to handle and - even with such a large number of variables involved - often too simple essentially. Indeed, the strong dependence structure between variables, pillar of life diversity, is too difficult to take into account.

In contrast, agent-based model (ABM), based on numerical simulation may be consider [11, 6, 34]. There is a wide range of applications of agent-based model [39]. Notice that a standard protocol for describing an ABM has been

*E-mail: Nicolas.Savy@math.univ-toulouse.fr

published in [15]. The applications to Biology [3] and to Economics [53] are numerous while the applications to medical research are much less numerous. Let us cite the applications to drug development [37] or to public health [27]. The main lines of the simulation splits into two phases: First, a group of patients (may be real patients or virtual patients [45]) is considered. Second, the behavior over time of outcomes of each patient is simulated under predefined scenario(s) by means of predictive models usually called execution models [20]. The construction of the execution models for outcomes modeling is a pretty technical job involving modeling techniques, databases for calibration of models, expert medical knowledge for variables selection and disease evolution. The agent-based approach yields to results expressed as a distribution of the outcomes from which it is easy to derive prediction intervals at a given risk whereas the population-based approach yields to a punctual prediction of the outcome. Section 2 is devoted to the description of agent based model in the context of clinical trials.

The introduction of simulation techniques in clinical research is probably one of the more relevant way to improve the clinical trial at several steps: design optimization, drug development, clinical operations optimization, monitoring,... The strategy, usually named In Silico Clinical Trials (ISCT), aims to identify, by simulation (in silico), design weaknesses, to measure the performance of a trial in a predefined setting while reducing the number of logistical barriers. The purpose being to make the most rational decisions possible regarding clinical development (see [44] and references). The challenge of In Silico Clinical Trials, an application of agent based model to drug development, is introduced in section 3.

To construct an agent-based model, two steps have to be investigated: first, to define the cohort of patients to follow up and second to define the execution models involved. The Baseline Data cohort consists in the baseline values of a cohort of patients and concretized as a set of covariates. There are two ways to construct that cohort: by considering an existing cohort or by generating virtual patients. Our attention focuses on the generation of virtual patients. In this context several virtual baseline generators, which consists in Monte-Carlo generations of vectors of covariates, has been developed: discrete method, continuous method (see [52] and references therein) and copulas method [5]. These methods are presented and compared in Section 4.

Whatever the objective of the study is, the common line is to the use of exogeneous datasets to learn / calibrate execution models which are used to feed an agent-based model of a (some) pre-specified outcome(s) of interest. An execution model is an Input / Output model which aims to simulate various aspects of the course of the virtual clinical study. There is a wide variety of models available as candidate for execution model: parametric models such as Markov Process, Cox process, regression model, Bayesian network,... and non-parametric models such as machine learning techniques (Random forest, XGBoost, Decision trees, SVM, deep learning,...). Development of execution model is a research question in itself. The question of the prediction error is of paramount importance because the finality of the execution model is to get simulated data and not only to get predicted data. This issue will be discussed in Section 5. Examples of execution models in the context of health economics are given in the case study presented in Section 6.

The paper is organized as follows: Section 2 is devoted to the main ideas of the construction of agent-based model in the context of clinical research. Section 3 specifies some properties of ABM for drug development. Section 4 proposes several strategies for generating cohort of virtual patients and compare these strategies on a toy example. Section 5 focuses on the issue of the error of prediction in execution models and investigate the importance of accounting for this error on the toy example. Section 6 give the main lines of a study [12] on VIH treatments switching to generics involving an ABM. Finally, Section 7 states some conclusions and recommendations on the use of ABM in medical research.

2 Agent-Based Modeling (ABM) in medical research

2.1 General schema of an ABM

In the context of medical research, Agent-Based modeling consists in considering a cohort of patients (agents) and mimicking the behavior of these patients in a virtual medical research according to predefined scenarios. An Agent-Based model involves thus:

- A cohort of patients values at baseline named **Baseline Cohort**. This cohort may be real data (existing cohort) or data simulated by means of a so-called **Virtual Baseline Generator (VBG)**. This model aims to generate a dataset of virtual patients' covariates stochastically. The constraints on this model can be summarized in two points: to be consistent with the research protocol we aim to investigate, to be well balanced between complexity of the model and realism of the virtual patient. For virtual patients, the VBG has

to generate data in such a way that the marginal distributions are consistent with the ones of the population of interest and the correlation structure between covariates is consistent with the one of the population of interest. Details are given in Section 2.3.

- Update or/and enrichment of the cohort by means of **Execution Models**. The evolution of the cohort in time and the completion of the cohort is driven by execution models. Execution models are input/output models which aim to complete or to modify the virtual clinical dataset. Various execution models can be considered. However, some precautions should be taken, in particular the fact that they are simulation models and not only prediction models. It is very important to take into account the prediction error. This point will be discussed in Section 2.4.

Agent-Based Models or medical research makes use of exogeneous data to define the VBG and to calibrate / learn the execution models. A generic schema is shown in Figure 1.

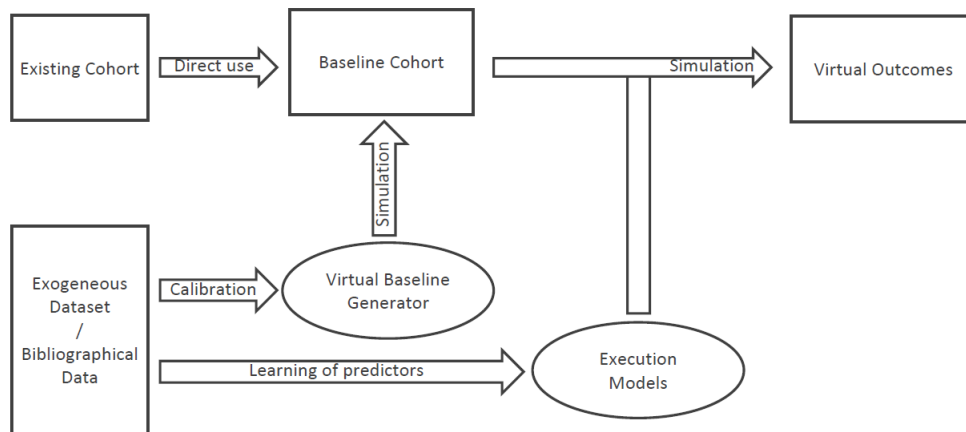


Figure 1: Example of the simulation design's schema of an ABM for medical research.

2.2 What an Agent-Based modeling for?

2.2.1 Perform sensitivity analyses

Agent-Based Model allows to perform sensitivity analyses of clinical research endpoints. To do so, it is possible to assess the performance of a study as a function of parameters by varying the feature of the patients, the parameters of the design and parameters of the execution models. Indeed, it is possible to:

- Modify the feature of the patients by modifying the marginal distributions of the baseline covariates in the virtual baseline generator,
- To specify experimental design parameters by specifying various scenarios, this means various set of parameters in execution models, and by assessing the related trial performances.
- To assess the impact on the trial performances of small changes in the values of the parameters of the execution models.
- To explore the trial performances for untested values of the parameters of the execution models (for instance what would be the consequences on the performances of a trial in which a patient is followed one year if it is extended to two years).

2.2.2 Perform performances analyses of predefined scenarios

In order to demonstrate that the difference observed between exposed and unexposed patients is due to the intervention (for example a treatment), an usual way is to assess quantity such as the Average Treatment Effect (ATE) defined as:

$$\text{ATE} = \mathbb{E}[Y(1) - Y(0)]. \quad (1)$$

where for patient i , $Y_i(1)$ is the outcome for patient i exposed and $Y_i(0)$ is the outcome for patient i unexposed. $Y_i(1)$ and $Y_i(0)$ are potential outcomes [43] and in practice, both these values cannot be observed simultaneously and ATE

cannot be estimated properly. The Average Treatment Effect is usually estimated by

$$\hat{ATE} = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} Y_i^A - \frac{1}{n_B} \sum_{i=1}^{n_B} Y_i^B$$

where $(Y_i^A, i = 1, \dots, n_A)$ (resp. $(Y_i^B, i = 1, \dots, n_B)$) is a sample of patients exposed (resp. unexposed). In the setting of a randomized trial, the quality of this estimation is rather good up to unmeasured confounded factors.

In the context of an Agent-Based Model, virtual patients can explore several arms (or real patients can perform another arm in the context of "digital twin". The performances of this predefined trial can thus be assessed properly since ATE can be estimated directly from (1) by:

$$\hat{ATE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_i(1) - Y_i(0)).$$

2.3 Baseline Cohort

The constitution of a cohort of patients who will be involved in the virtual research is the first step of an Agent-Based model. To do so, essentially two strategies may be followed: to make use of an existing cohort of patients or to make use of a Virtual baseline generator to simulate a virtual cohort of patients. Both methods have their pros and their cons discussed above.

2.3.1 Use of an existing cohort

The main advantage of working with an existing cohort is that it is realistic, there is no bias inherent in the construction of the cohort. On the other hand, it is not possible to modify the population of interest, in particular to extend the latter or to specified a subgroup without reducing the sample size. Such an approach is perfectly relevant for "digital twins" studies in which the patients of the existing cohort are involved in a virtual research.

2.3.2 Use of a Virtual Baseline Generator (VBG)

The advantage of using a virtual cohort are the disadvantages of using an existing cohort and the opposite too. On the one hand thanks to the Virtual Baseline Generator, it is possible (and easy) to increase the sample size, to specify a subpopulation or to extend the population. On the other size, the quality and realism of the cohort depends of the performances of the VBG.

Virtual Baseline Generator involves essentially Monte Carlo generation of a vector of covariates (see, for instance, [41, 42] for details). The issues linked to VBG are the usual ones of Monte Carlo generation for multivariate distributions (see [23]) and are linked to the balanced to be found between details of the virtual patients and complexity of the model involved to generate such patients. The problem is magnified by the type of distributions involved which can mix categorical and quantitative variables. The two constraints on the model are: the marginal distributions have to be consistent with the ones of the population of interest and the correlation structure between covariates has to be consistent with the one of the population of interest. Essentially three approaches are mentioned in the litterature : Discrete's method [52, 44], Continuous's method [52, 44] and Copula's method [5]. Description of these methods together with illustration of their use are given in Section 4.

2.4 Virtual Outcomes

As discussed above, an execution model is an Input / Output model which aims to simulate the course of the virtual clinical trial. The building splits in two step. First, a learning step involving a set of (real) patients covariates together with the outcome of interest (learning database). A predictive model of the outcome of interest is learnt (calibrated) from this learning database. The second step consists in the simulation of the outcome from the (virtual or real) patients of interest thanks to the model learnt at step 1. Figure 2 schematizes a general execution model.

Many execution models can be considered involving many learning models from linear regression to machine learning through Markov processes. To insure the versatility of the construction of an ABM, each model may be improved separately. This property is known as the modularity and is a property of major importance for ABM building and improvement. It is important to note that those models depend on parameters that can be split in three categories: parameters linked to the patients, parameters linked to the model (tuning parameters) and parameters linked to the design.

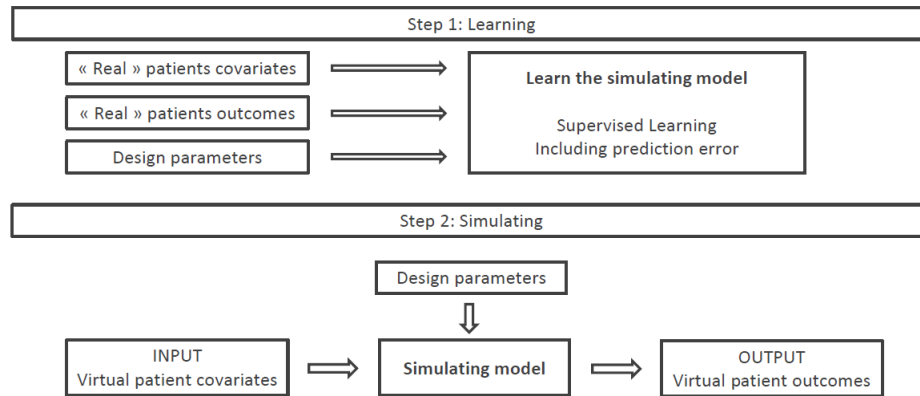


Figure 2: General steps of an Execution model.

Those parameters can be considered as punctual (deterministic) values or as distributions (random) in a Bayesian's paradigm. Parameters can be fixed by the user or estimated from databases. Parameters fixed by the user, by means of a Human Machine Interface, state a scenario which define the conditions under which the trial is followed. Parameters estimated from databases are calibration parameters which are fixed during the simulation.

3 ABM and drug development: In Silico Clinical Trials (ISCT)' challenge

For about thirty years, the use of simulation techniques have been introduced in drug development. As early as 2009, the use of simulation techniques proved their benefits. In [7] Brindley and Dunn shown that simulations studies increase the probability of achieving objectives of the study, increase patient safety, reduce the duration of the study and the risk of protocol deviations and avoid inconclusive situations. The introduction of simulation in clinical research seems natural but the literature does not confirm this idea. Indeed, the state of the art [19] relating to the period prior to 2000 and confirmed by the reviews [20] over the period 2000-2010 and [45] over the period 2010-2015 show little impact and use. Explanations of this paradox may be found in reporting bias, as such investigation may be conducted by pharmaceutical companies and not necessarily published for confidentiality reasons.

It is important to emphasize that the regulation agencies are boosting the use of simulation in drug development [35]. As an example, in 2011, the FDA released its strategic plan on Advancing Regulatory Science (<https://www.fda.gov/media/81109/download>). Four of the eight science priority areas evoked specifically call out modeling and simulation as important aspects of FDA's strategy. In the FDA Grand Rounds presentation of Dr. Tina Morrison (Chair of FDA's Agency-wide Modeling and Simulation Working Group and Regulatory Advisor of Computational Modeling for FDA's Office of Device Evaluation) given on August 9, 2018 an overview of some current modeling and simulation methodologies were provided and the potential of in silico clinical trials were discussed (<https://collaboration.fda.gov/p4r7q3qweuv/>). Another example, during the last 10 years the European Medicines Agency (EMA) organized a number of workshops on modeling and simulation, working towards greater integration of modeling and simulation (M&S) in the development and regulatory assessment of medicines. In the 2011 EMA - EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) Workshop on Modelling and Simulation, European regulators agreed to harmonize on good M&S practices and for continuing dialog across all parties. To do so, the EMA Modelling and Simulation Working Group (MSWG) has been established and the MID3 (Model-Informed Drug Discovery and Development) good practices paper published in 2016 [29, 28].

Agent-Based modeling in clinical research concretizes by "In Silico Clinical Trials", ISCT for short, which consists in the use of patients (virtual or real) to mimic their behavior in a virtual clinical trial in order to challenge trial's design in terms of feasibility and probability of success of the trial. The main idea is to use the huge amount of information available on the patients, on the drug of interest and on the design of the trial in order to build a stochastic model mimicking the course of a clinical trial. In the context of ISCT, (virtual) patients is defined as a set of covariates essentially the ones involve in the clinical design (inclusion / exclusion criteria) and the ones known to be linked with the clinical outcomes of interest. Whatever the objective of the study is, the common line is to the use of exogeneous datasets to learn / calibrate a predictive model which is used to feed an agent-based model of a (some) pre-specified

outcome(s) of interest. As examples of execution models one finds Baseline's parameters evolution in time (an example is given in [12] and in Section 6), Virtual outcome generator, Disease progression model [10], Side effect model, drop-out model, Patients Recruitment model [30, 31]. There is a wide variety of models available as candidate for execution model: parametric models such as Markov Process, Cox process, regression model, Bayesian network,... and non-parametric models such as machine learning techniques (Random forest, XGBoost, Decision trees, SVM, deep learning,...). Development of execution model is a research question in itself. Figure 3 is an example of what may be the simulation's schema of an ISCT involving an execution model which complete the dataset with virtual outcomes at different times and an example of execution model which modifies the dataset introducing adverse events.

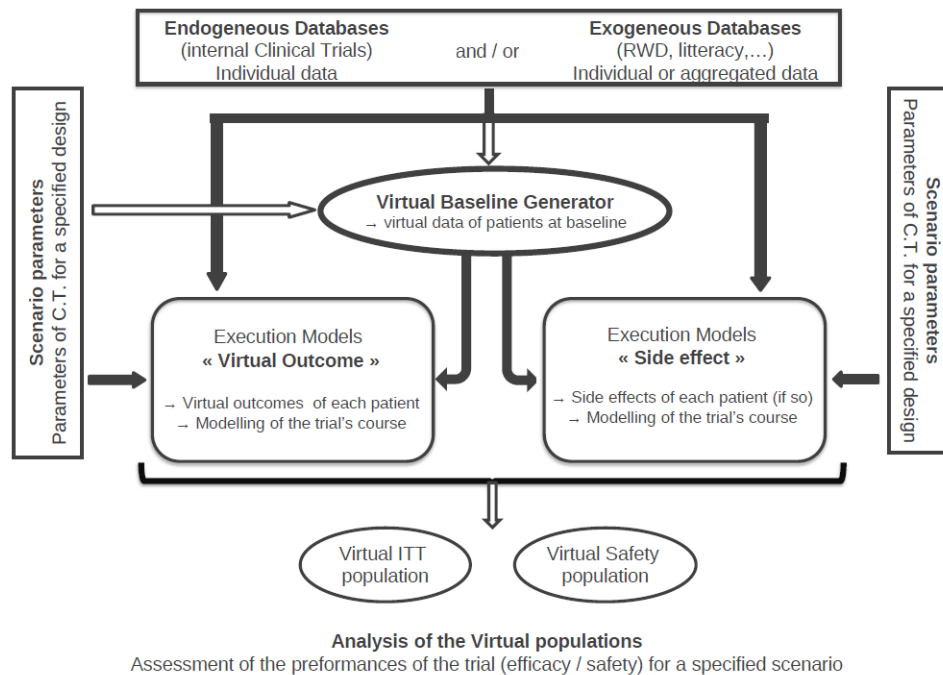


Figure 3: Example of the simulation design's schema of an ISCT.

ISCT allows to perform sensitivity analyses of clinical trial endpoints by assessing the performance of the trials as a function of parameters by varying the feature of the patients, the parameters of the design and parameters of the execution models.

- To modify the feature of the patients relies to challenge the inclusion / exclusion criteria of a trial.
- To specify design parameters like duration of patients' follow-up, number of centers involved...
- To assess the impact on the trial performances of small changes in the values of the parameters of the execution models for instance to quantify the impact of a given variation of patients' recruitment rate on the trial duration.
- To explore the trial performances for untested values of the parameters of the execution models.

It is important to point that these two last strategies are much more easy to investigate with parametric execution models than non-parametric ones.

4 Virtual Baseline' generator

If the joint distribution of the covariates, denoted $f_{(C^1, \dots, C^K)}$ for simplicity, is known, the strategy is nothing but a Monte Carlo generation of data. To be meaningful, the data generation has to rely with available informations on the covariates. That information may comes from the literature (bibliographical data) or from an existing database (historical database). Dealing with bibliographical data, the covariates distributions parameters are parameters of the population while dealing with historical data, these parameters are estimations of population parameters. Bibliographical data are more relevant but, most of the time, only marginal distributions or resume of marginal distributions can

be obtained. The better we can do is often to assume covariates as independent, that is not satisfactory. From historical database, whole the correlation structure may be estimated but the question of how to estimate parameters with enough precision raises. In what follows, the question of reconstruction of a database is to be understood in the sense on how to generate a database with marginal distributions and the correlation structure close to the original ones.

In what follows, C^k denotes the k -th covariate (k varies from 1 to K) and c_i^k denotes the values of that covariate of the i -th patient (i varies from 1 to n). For a sake of notational simplicity \vec{c}_i denotes the vector of patient i covariates' values. Covariate C may be continuous (denoted ${}^c C$) or categorical (denoted ${}^d C$). Throughout that section, continuous covariates are assumed to be normally distributed but it can be any other distribution up to a change of variable.

4.1 Discrete method

Discrete Method consists in splitting continuous variables and discrete variables by conditioning, writing, with notational abuse: $f_{(C^1, \dots, C^K)} = f_{(({}^c C^1, \dots, {}^c C^L) | ({}^d C^{L+1}, \dots, {}^d C^K))} \times f_{({}^d C^{L+1}, \dots, {}^d C^K)}$.

4.1.1 Calibrating method

The calibration of the model splits in two steps:

- First, fit the distribution of $({}^d C^{L+1}, \dots, {}^d C^K)$ by estimating the proportion of each modality,
- Second, fit the distribution of $f_{(({}^c C^1, \dots, {}^c C^L) | ({}^d C^{L+1}, \dots, {}^d C^K))}$, estimating the mean vector and variance-covariance matrix for each configuration $({}^d C^{L+1}, \dots, {}^d C^K)$.

4.1.2 Generating dataset

The simulation of a database of size n consists in performing n times the algorithm

- Draw a configuration with the probabilities estimated at step 1,
- Given this configuration, draw the remaining values from the multinormal distribution estimated at step 2.

Notice that the problem can be split in groups of independent covariates. In situation where the parameters of the distributions are known, the Discrete method is exact. But most of the time these parameters are estimated from data and Discrete method is less efficient especially when there is a large number of covariates mixing continuous and categorical ones. Indeed this technique needs a lot of estimations and, for situations where there are a lot of categorical covariates, the estimation of the parameters of the continuous covariates is poor because of a small number of data for several modalities.

4.2 Continuous method

The Continuous method is introduced in [52] to generate database directly from the population parameters. This approach consists in considering all the covariates as normally distributed.

4.2.1 Learning / Calibrating method

Calibration step consists in fitting a multinormal distribution for whole the covariates whatever the type of covariates involved. For categorical variable, a recoding of variable may be used in order to consider only numerical data.

4.2.2 Generating dataset

The simulation of a database of size n consists in drawing n values $(u_i^1, \dots, u_i^K)_{i=1, \dots, n}$ from the multinormal distribution $N(\vec{\mu}, \Sigma)$ estimated in the learning step.

- For a continuous covariate ${}^c c^k = u^k$ for $k = 1, \dots, L$
- For a categorical covariate with M modalities ${}^d C^k$, one makes use of the critical values defined by

$$\begin{cases} CrV_m^k = \mu_k + \Sigma_{k,k} \phi^{-1}(\sum_{i=1}^m p_i), & 1 \leq m \leq M-1 \\ CrV_M^k = +\infty \\ CrV_0^k = -\infty \end{cases}$$

where $(p_i; 1 \leq i \leq M)$ are the proportions of each modality of the categorical covariate, μ_k and $\Sigma_{k,k}$ are the parameters of the normal distribution, ϕ denotes the cumulative function of standard normal distribution. Finally, ${}^d c^k = m$ if and only if $CrV_{m-1}^k < u_i^k \leq CrV_m^k$.

The Continuous method is an appealing alternative even if the multivariate Gaussian assumption may be too restrictive especially to catch multi-modal distributions. Comparison of Discrete and Continuous methods given bibliographical data has been investigated in [52] assuming continuous covariates normally distributed. In this context the calibration step is out of purpose. In [45, 44] attention is paid on the performances of these techniques on a closer to practice setting, when a historical database is given. The aim of the machinery is to generate a realistic copy of this historical database (the marginal distributions coincides and the correlation structure between covariates is preserved).

4.3 Copula method

4.3.1 Copula

Copula approach is a practical and powerful tool to construct multivariate distributions. A copula aim to describe the dependence structure between a group of random variables and the specification of copulas can be done independently from the marginal distributions. Formally, a copula is a multidimensional cumulative distribution function (CDF) linking the margins of the vector of random variables $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_d) \in \mathbb{R}^d$ to its joint distribution. Let $F_i(x_i) = \mathbb{P}[X_i \leq x_i]$ the continuous CDF of X_i for $i = 1, \dots, d$, the Sklar's Theorem [48] state that every multivariate distribution F_θ can be written as

$$F_\theta(\mathbf{x}) = C_\theta(F_1(x_1), \dots, F_d(x_d)), \quad (2)$$

for some appropriate d -dimensional copula C_θ with parameter $\theta \in \Theta$. If all marginal distributions are continuous functions, then there exists a unique copula satisfying

$$C_\theta(u_1, \dots, u_d) = F_\theta(F_1^{-1}(u_1), \dots, F_d^{-1}(u_d))$$

where $u_j = F_j(x_j)$. For F_θ absolutely continuous with strictly increasing marginal distributions, one can derive the joint density of \mathbf{X} from (2):

$$f_\theta(\mathbf{x}) = \left[\prod_{i=1}^d f_i(x_i) \right] c_\theta(F_1(x_1), \dots, F_d(x_d)),$$

where c_θ denotes the copula density and $f_i(x_i)$, $i = 1, \dots, d$, correspond to the marginal densities.

Many parametric copula families are available and are based on different dependence structures [33]. Most of these families have bi-dimensional dependencies even if some can be extended to higher dimensions. A first and naive approach for modeling the dependence structure is assuming a Gaussian copula for this last. In this case, the problem is reduced to determining the input correlation matrix. Such multivariate Gaussian assumption is however very restrictive. Multivariate Archimedean copulas can also be used to describe asymmetric tail dependencies. However, the same copula family describes the dependence among all the pairs, which is not flexible enough. Since the choice of copula has a strong impact on the output distribution, we will consider, in the following, a flexible approach setting by modeling the input distribution using regular vine copulas (R-vines). R-vine copulas [21] can overcome the constraint of bi-dimensionality and the lack of flexibility of multidimensional copulas by describing multidimensional dependencies by combining multiple pair-copulas.

4.3.2 R-vine Copula

Representing multi-dimensional dependence structures in high dimensional settings is a challenging problem. A probabilistic construction of a multivariate distribution function based on pair-copulas has been developed by [22]. It offers a very flexible way to construct high-dimensional copulas, but is not unique. For describing all such possible constructions in an efficient way, [4] have introduced the regular vines (R-vines). This graphical tool, based on a sequence of trees, gives a specific way to decompose the multivariate probability distribution.

For the following definition, we omit the use of θ in f_θ , F_θ and c_θ for a sake of simplicity. The Sklar's theorem states that a copula C is unique and admits a density c if the margins F_1, \dots, F_d are continuous. Using the chain rule, the

joint density f associated to the random vector $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_d)$ can be written as

$$f(x_1, \dots, x_d) = c(F_1(x_1), \dots, F_d(x_d)) \times \prod_{i=1}^d f_i(x_i), \quad (3)$$

where $f_i(x_i)$, $i = 1, \dots, d$, correspond to the marginal densities. By recursive conditioning, the joint density can also be written as

$$f(x_1, \dots, x_d) = f_d(x_d) \times f_{d-1/d}(x_{d-1}|x_d) \times f_{d-2/d-1,d}(x_{d-2}|x_{d-1}, x_d) \\ \times \dots \times f_{1/2,\dots,d}(x_1|x_2, \dots, x_d), \quad (4)$$

which is unique, up to a re-labelling of the variables.

For example, in a case of three variables, one possible decomposition of the joint density can be written as

$$f(x_1, x_2, x_3) = f_1(x_1) \times f_{2/1}(x_2|x_1) \times f_{3/2,1}(x_3|x_2, x_1) \quad (5)$$

The conditional densities can be rewritten using Bayes formula

$$f_{3/1,2}(x_3|x_1, x_2) = \frac{f_{3,1/2}(x_3, x_1|x_2)}{f_{1/2}(x_1|x_2)} \\ = \frac{c_{1,3|2}(F_{1/2}(x_1|x_2), F_{3/2}(x_3|x_2)) \times f_{1/2}(x_1|x_2) \times f_{3/2}(x_3|x_2)}{f_{1/2}(x_1|x_2)} \\ = c_{1,3|2}(F_{1/2}(x_1|x_2), F_{3/2}(x_3|x_2)) \times f_{3/2}(x_3|x_2) \quad (6)$$

where the second equality comes from Sklar's theorem. By developing $f(x_3|x_2)$ in (6) in the same way we find that

$$f_{3/1,2}(x_3|x_1, x_2) = c_{1,3|2}(F_{1/2}(x_1|x_2), F_{3/2}(x_3|x_2)) \times c_{2,3}(F_2(x_2), F_3(x_3)) \times f_3(x_3) \quad (7)$$

By doing the same procedure for $f(x_2|x_1)$ in (5), one can derive a pair-copula decomposition for the joint density

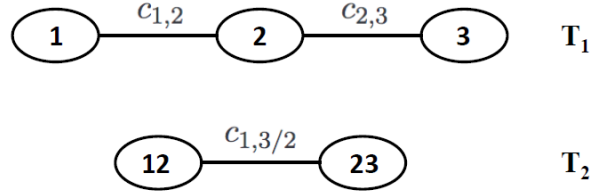
$$f(x_1, x_2, x_3) = f_1(x_1) \times f_2(x_2) \times f_3(x_3) \\ \times c_{1,2}(F_1(x_1), F_2(x_2)) \times c_{2,3}(F_2(x_2), F_3(x_3)) \\ \times c_{1,3/2}(F_{1/2}(x_1/x_2), F_{3/2}(x_3/x_2)) \quad (8)$$

Such representation of the joint density in terms of pair-copulas and marginal density is called the pair-copula construction (PCC). The resulting decomposition offers a very flexible way to construct high-dimensional copulas and to model flexible dependence structures using only bivariate copulas. However, the decomposition is not unique. Indeed, (3) has numerous decomposition forms and it increases significantly with d .

To help organising them, a graphical model called regular vine (R-vine) was introduced in [4, 5] and detailed in [25]. Each of these sequences of tree gives a specific way of decomposing the density. A R-vine describe a d -dimensional PCC and is a sequence of linked trees where the nodes and edges correspond to the $d(d-1)/2$ pair-copulas. According to Definition 8 in [4], a R-vine consists of $d-1$ trees T_1, \dots, T_{d-1} with several constraints. Each tree T_i is composed of $d-i+1$ nodes which are linked by $d-i$ edges for $i = 1, \dots, d-1$. A node in a tree T_i must be an edge in the tree T_{i-1} , for $i = 2, \dots, d-1$. Two nodes in a tree T_i can be joined if their respective edges in tree T_{i-1} share a common node, for $i = 2, \dots, d-1$. The pair copula in the first tree characterize pairwise unconditional dependencies, while the pair copula in higher order trees model the conditional dependency between two variables given a set of variables. The number of conditioning variables grows with the tree order. Figure 4 illustrated a specific R-vine associated to a density decomposition in dimension 5. Note that a PCC where all trees have a path like structure define the D-vine subclass while the star like structures correspond to C-vine subclass [4].

4.3.3 Discrete variables and mixed case

In practice, the covariates are of mixed nature with discrete and continuous variables. The extension of the PCC to the discrete case has been studied by [36]. Finally, in the discrete case, the calculations are the same as in the continuous case using probabilities instead of densities. In this case, techniques based on discrete differentiation should be used instead of derivatives. The analogue of conditional densities are pointwise conditional probabilities. The amplitude of the jumps must be evaluate at all considered values. The mixed case with discrete and continuous variables has been studied in [50]. The results in the continuous and in the discrete case can be combine to derive the pairwise decomposition in the mixed case.

Figure 4: R-vine structure of a dimension $d = 5$ problem.

4.3.4 Learning / Calibrating method

The calibration of an R-vine to a multivariate distribution finally consists in

- selecting the tree structure,
- selecting a copula family for each pair copula in the decomposition,
- estimating the parameter for each pair copula.

In [2] authors have proposed an approach for selection of R-vine model based on maximum likelihood estimation. Sequential estimation [24, 13], truncation [1] or bayesian estimation [16] have also been proposed to select the R-vines. Most of the recent developments, in particular the extension to the mixed case (discrete and continuous variables), are implemented in the library *vinecopulib* available with R and Python. The R package *rvinecopulib* [32] has been used to calibrate the R-vine copula, maximum likelihood estimation with AIC selection criterion has been considered.

4.3.5 Generating dataset

The simulation of a database of K covariates of size n consists in drawing n values $(u_i^1, \dots, u_i^K)_{i=1, \dots, n}$ from independent uniform distribution. These uniform marginals are then given to the R-vine model to be transformed to the copula sample. The $n \times K$ matrix of data simulated from the given R-vine copula model are uniform variables which must be transformed to retrieve their original scales. The empirical distributions of the original data and their pseudo-inverse were used to transform the uniform to their original scales.

4.4 A toy example

4.4.1 Pima Indians Diabetes Dataset

As an illustrative example, consider an extract of the "Pima Indians Diabetes Dataset" which involves predicting the onset of diabetes within 5 years in Pima Indians given medical details. It is a binary (2-class) classification problem where the outcome of interest is the variable "Diabete" Yes or No. A random subset of 392 patients of "Pima Indians Diabetes Dataset" is considered. The covariates involved are qualitatives and quantitatives:

- Have you ever been pregnant? (Yes - No)
- Body mass index (≤ 25 , $]25; 35]$, > 35)
- Plasma glucose concentration a 2 hours in an oral glucose tolerance test
- Diastolic blood pressure (mm Hg)
- Triceps skinfold thickness (mm)
- 2-Hour serum insulin (mu U/ml)
- Diabetes pedigree function
- Age (year)

4.4.2 Virtual patients simulations

The three simulation approaches can be quickly evaluated graphically by comparing marginal distributions of simulated variables with the marginal distributions of original data. The pairwise correlation between variables and the correlation between variables and prognosis can also be compared to those of the original data. Figures 5 and 6 display marginal

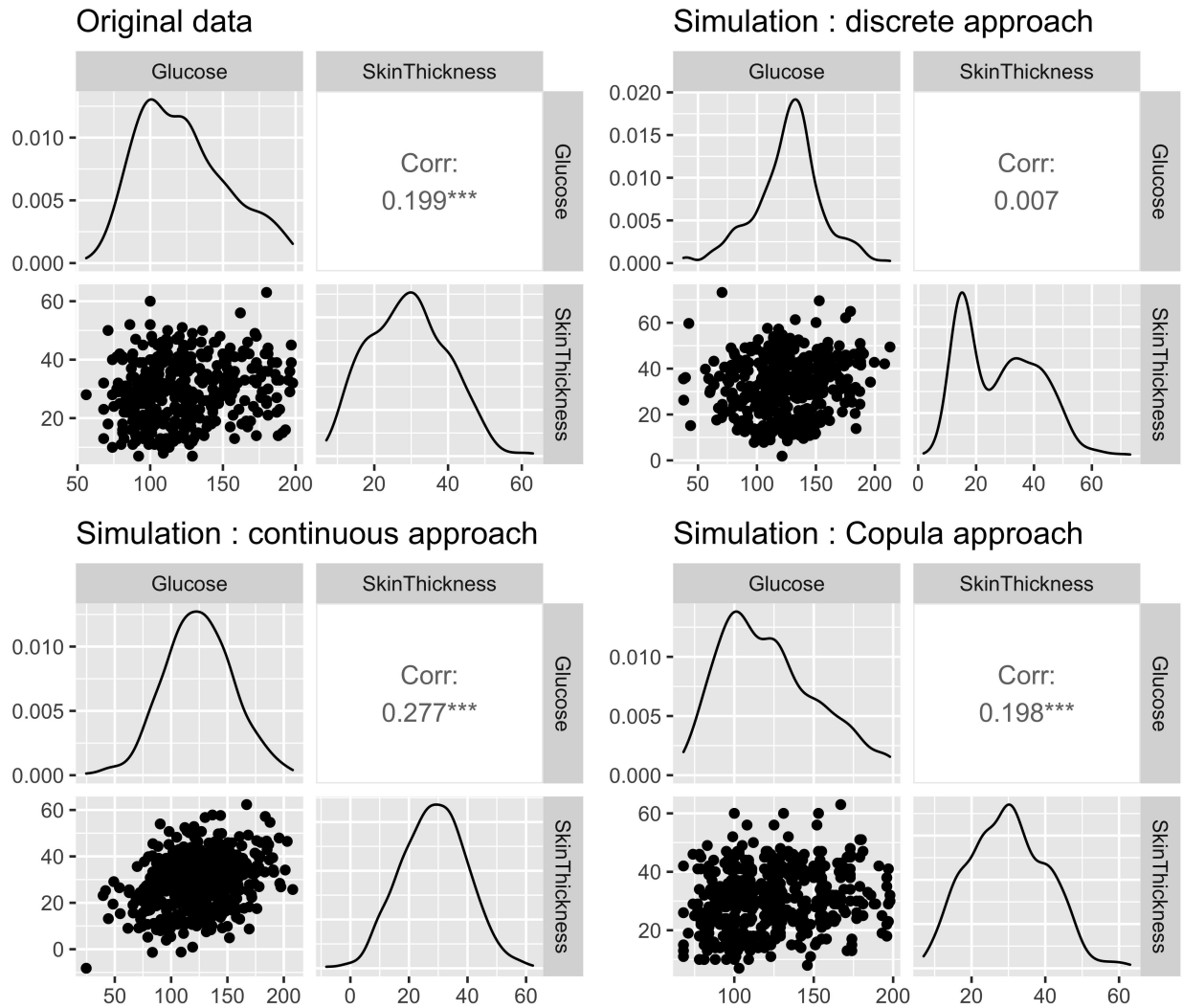


Figure 5: Marginal distribution, correlation and scatter plot of variables *Glucose* and *Skin thickness* for the original data and data simulate using the discrete, the continuous and the Copula approaches.

distributions and correlation for variables *Glucose* and *Skin thickness* and for variables *Blood pressure* and *Age* respectively.

Figure 5 seems to indicate that the discrete approach fail to recover the true marginal distribution and the significant correlation between *Glucose* and *Skin thickness*. The continuous approach provides coherent result since the Gaussian assumption seems not to stringent in this application. The Copula approach seems to be the more efficient according to marginal distribution and correlation.

Figure 6 confirms the conclusion derived from Figure 5. Even if the correlation is better recovered with the continuous method, the marginal distribution and the scatter plot are more relevant with the original data. Surprisingly the discrete approach do not performed very well. Indeed, if a covariate is not well balanced, Gaussian parameter estimation may be poor.

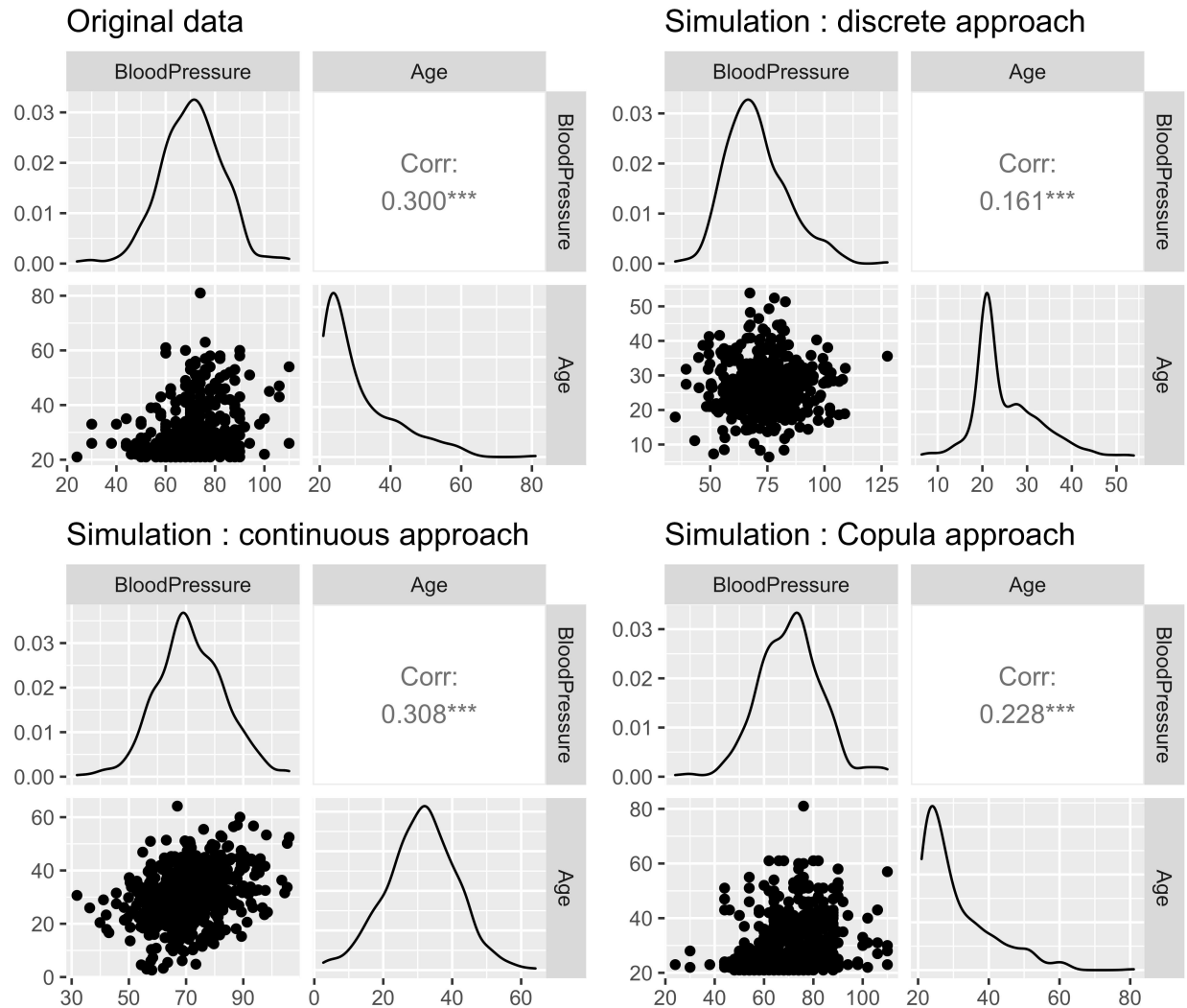


Figure 6: Marginal distribution, correlation and scatter plot of variables *Blood pressure* and *Age* for the original data and data simulate using the discrete, the continuous and the Copula approaches. Simulations are performed by adding or not an error in the prediction of the *Prognostic* variable.

5 Virtual Outcomes

5.1 Discussion on the data

A huge diversity of models may be considered for the execution models: parametric models (Markov, Cox, linear, logistics,...) and non-parametric models (Machine learning). The main difference between those two approaches is parametric models calibrate by means of data and assumptions while non-parametric models are completely data-driven. Many sources of data may be used: completed clinical trials, on-going clinical trials, real-world database with really different levels of quality and levels of accuracy. The quality of the execution model may be very different according to the database used for calibration.

For parametric models, the main issue comes from the data used for parameters estimation. The results are better with large databases since inference is better but if there is no (or not enough) data available it is still possible to make stronger assumptions on the model to simplify it. The other advantage of parametric model is the possibility to use data from literacy, from expert knowledge or fixing a value and perform sensitivity analysis.

For non-parametric models, the main issue comes from the fact that there is no alternative to the data-driven approach. Without data it is not possible to consider a model and with data, the model is much more sensitive to its quantity and to

the structure of the database. Indeed, the quality of the prediction is linked with the structure of the database, the model learn from the data explored, if the database do not explore certain values, the prediction associated with such value will be poor or not available. For instance if there is no information in the learning database on young people (< 30 years old), the predictor will not predict anything for young people.

Whatever the nature of the model a recurring question is the portability of the data. Indeed, is it realistic to learn a model (parametric or not) from a dataset involving patients completely different of the patients to include in the ABM (for instance learn from American people for an European study). To overpass this problem, various algorithm such as OT-algorithm [14] may be of interest.

5.2 Discussion on the generators

The output of an execution model comes from a Monte Carlo simulation accounting for the model chosen and for the values of whole the parameters involved. It is important to keep in mind that the aim of an execution model is to simulate an outcome and not only to predict an outcome. That is an important point because model assumptions for simulating are stronger than for predicting. It necessitates a model not only with good predictive performances but also a modelling of the error of prediction. Notice that the confusion between prediction and simulation yields to an under estimation of the error and thus it is easier for a factor effect to be significant.

5.3 Back to the toy example

5.3.1 Virtual outcome simulations

The outcome of interest in the original data is the binary variable "Diabete" Yes or No. Consider the subgroup of participants satisfying "Diabete = Yes" and the subgroup of participants satisfying "Diabete = No". A model to explain the outcome can be estimated from the original data. This model can then be used to simulate the outcome of interest for the virtual patients. In our case a Random Forest algorithm is learned from the original data.

A set of 500 virtual patients are randomly generated by means of the three simulations methods and the corresponding outcome is predicted by means of the random forest algorithm with and without wondering of the error of prediction. In order to take into account the prediction error, the predicted value is generated by means of the confusion matrix of the prediction of the random forest on the original data. For each simulation approaches, 100 datasets were simulated together with their *Prognostic* variable (the outcome).

5.3.2 Comparison of simulation approaches

It is possible to evaluate the different simulation approaches by comparing the p-values of the association test between one variable and the prognosis variable in the original dataset and in the simulated dataset. For each simulation approaches, the p-values of the association test were evaluated for each dataset (Chi-2 test for categorical variables and Student test for quantitative variables). Figures 7, 8 and 9 provide boxplot and jitter plot of the p-values according to the three simulation approaches for variables *Pregnancy*, *Blood pressure* and *Insulin* respectively. Results are provided in two cases depending on whether prediction error (or noise) has been added to the simulated *Prognostic* variable.

The Chi-2 p-value for *Pregnancy* and *Prognostic* in the original dataset is around 1 meaning an absence of relation (Figure 7). Continuous and copula approaches provide relevant results whereas the discrete method is less coherent since the median of the p-value is the weakest and is significant when data are simulated without adding noise. One can observe a important variability of the p-values obtained for each simulation run for each approach. In some simulation runs, p-values are significant whereas there is clearly no relation in the original dataset. Is seems therefore important to simulate several dataset and to select a nice one.

Figure 8 is a situation with a significant relation ($p = 0.00021$) which is well identified and recovered by the three approaches. Even if the median of p-values is significant ($p < 0.05$) with the three approaches, around 20% of the simulation runs provide non significant p-values.

Figure 9 present p-values in the case of a very strong association between *Insulin* and *Prognosis* in the original data. Continuous and Copula methods performed well since there are almost no p-values greater than 0.05. However, in this case the discrete method fail to recover the association since the median of the p-values is not significant.

This quick comparison of the three simulation approaches indicates that the discrete methods seems not satisfactory in this application certainly due to unbalanced situation. Despite the stringent Gaussian assumption, the results obtained with the continuous method are not so bad in this application maybe due to the uni-modality of the marginal distribution. Finally, Copula approach seems to provide the more relevant and promising results. Note that the differences observed

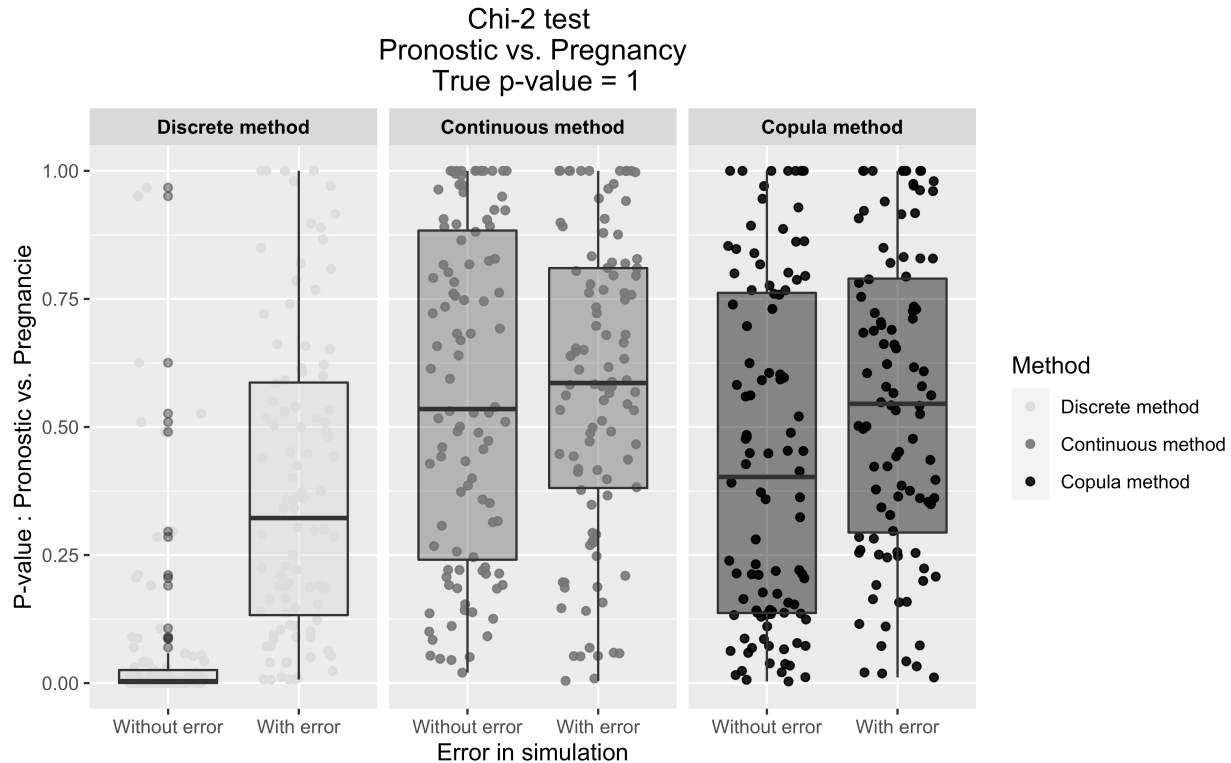


Figure 7: Simulation of 100 datasets of 500 observations each were performed using the discrete, the continuous and the Copula approaches. For each dataset, the p-value using Chi-2 test between *Prognosis* variable and *Pregnancy* were computed and reported using boxplot and jitter plot. The p-value observed in the original data is given in the title. Simulations are performed by adding or not an error in the prediction of the *Prognostic* variable.

between the original data and the simulated data can come from error in the simulation of the virtual patients but also from the error made when simulating the outcome (which is the same with the three methods).

6 Example in Health Economic

6.1 Context

In France, the incidence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) was estimated to be 6,600 new cases per year and people living with HIV were estimated to be 156,600 in 2014. Among them, 77% were under AntiRetroViral treatment (ARV) [51]. As survival increased thanks to effective ARVs therapies, HIV became a chronic and costly disease. In the frame of the Long Term Disease (LTD) scheme, which allows reimbursement of a large part of disease-related costs, the French Health Insurance (FHI) estimated direct costs of HIV at 1.1 billion euros in 2009 [55]. Direct costs amounted to 13,000 euros per patient per year. ARV treatments accounted for 71% of these costs [9]. Currently, the use of generic pharmaceutical products represents over half of the total volume of pharmaceutical products used worldwide, but only 18% of the pharmaceutical market total value [46]. In 2014 in France, the share of generics sold in the total medicines market was just over 30% [49]. From 2012 to 2016 only four generics of ARV were available. During the year 2017, three new generics of ARVs were launched on the market corresponding to combo generics which are more used than the first wave of generics. In the coming years, new generics of ARVs as well as patent expiry for other molecules will provide an opportunity for improving efficiency in the frame of constrained resource allocation.

Very few studies have assessed the economical impact of generic arrivals [18, 40]. These studies use, as most of the studies whom objective is the prediction of the cost in the context of a budget impact analysis, an approach based on an average behavior of patient and does not take into account inter-patients variability of the different parameters influencing the model. These population-based approaches yields to punctual predictions of the variations of costs embedded by the switch to the generics. In [12], of which Section 6 is a summary, authors have set

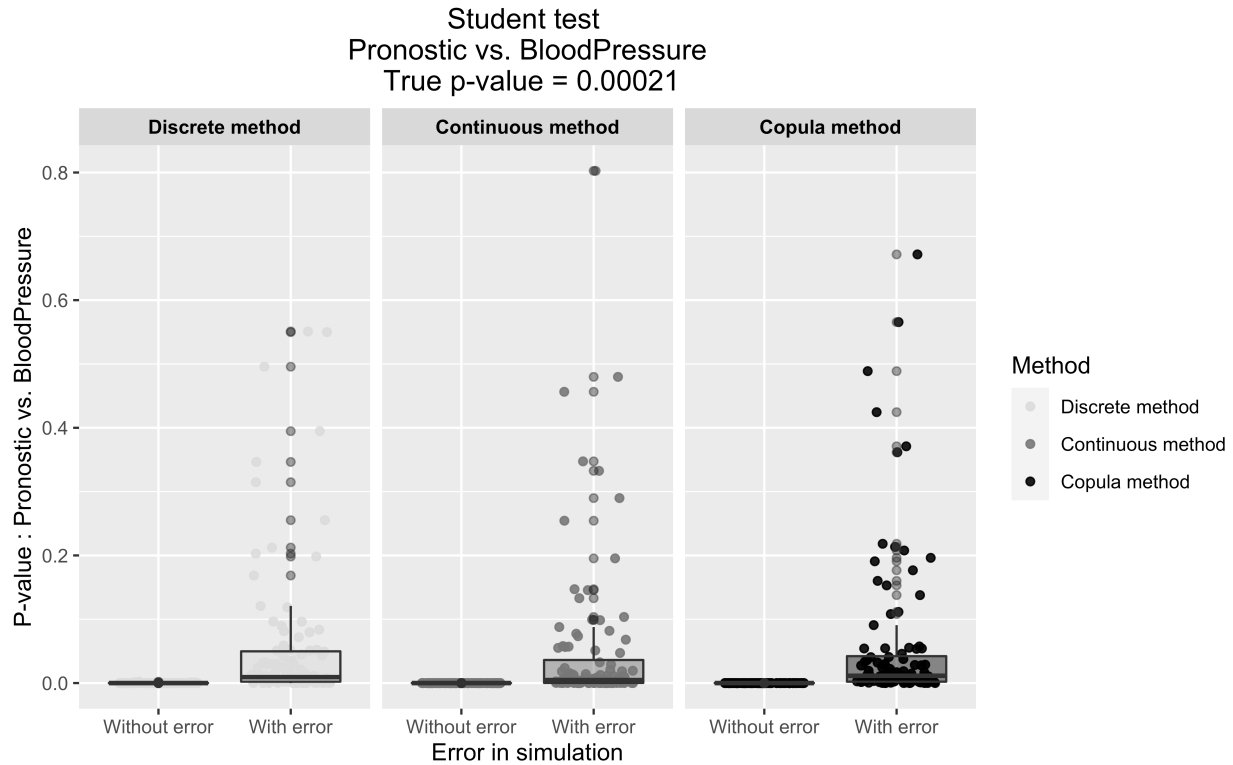


Figure 8: Simulation of 100 datasets of 500 observations each were performed using the discrete, the continuous and the Copula approaches. For each dataset, the p-value using Student test between *Prognosis* variable and *Blood pressure* were computed and reported using boxplot and jitter plot. The p-value observed in the original data is given in the title. Simulations are performed by adding or not an error in the prediction of the *Prognostic* variable.

up an Agent-Based Model to investigate the economical impact of switching to generic in HIV medication. A patient is thus represented as a vector of covariates involving information on demography, medical status and treatments. Given these covariates, the behavior over time of each individual is simulated using execution models. Various models are involved mimicking the update of the covariates in time, the update of treatments, the status of the patient regarding comorbidities. These models are essentially Markov models. Each model makes use of two types of parameters: parameters fixed according to a predefined scenario and parameters of calibration estimated from the data (parameters of execution models). Given these individual simulated life trajectories, the treatment cost is evaluated under two scenarios: conversion to generics (according to a predefined scheme) and no conversion to generics allowing the evaluation of a differential cost. For the simulation to be relevant, it is necessary to set scenarios, depending on parameters which are fixed (not estimated from data), especially on the mode of conversion to the generics (marketing authorization date of the generics, penetration rate, tariffs,...).

This ABM is built from real-world observational data guaranteeing relevant outcome according to the French context we aimed to investigate. This approach allows to construct predictive intervals and to perform easily sensitivity analyses of outcomes of interest to parameters of the models. The full results are out of the scope of this paper which focuses on the methodological aspects. Complete results together with their health economical interpretation are discussed in [12]. However, as an illustration of the relevancy of this approach, results on the impact of penetration rate on the differential costs are presented in Section 6.6.

6.2 General statement of the Agent-Based Model

Let us consider cohorts of patients followed during 5 years by steps of six months which coincides with a standard medical monitoring of such patients. Follow-up times are denoted by $\{T_u : u = 1, \dots, 11\}$, an illustration of that timelines is given by Figure 10.

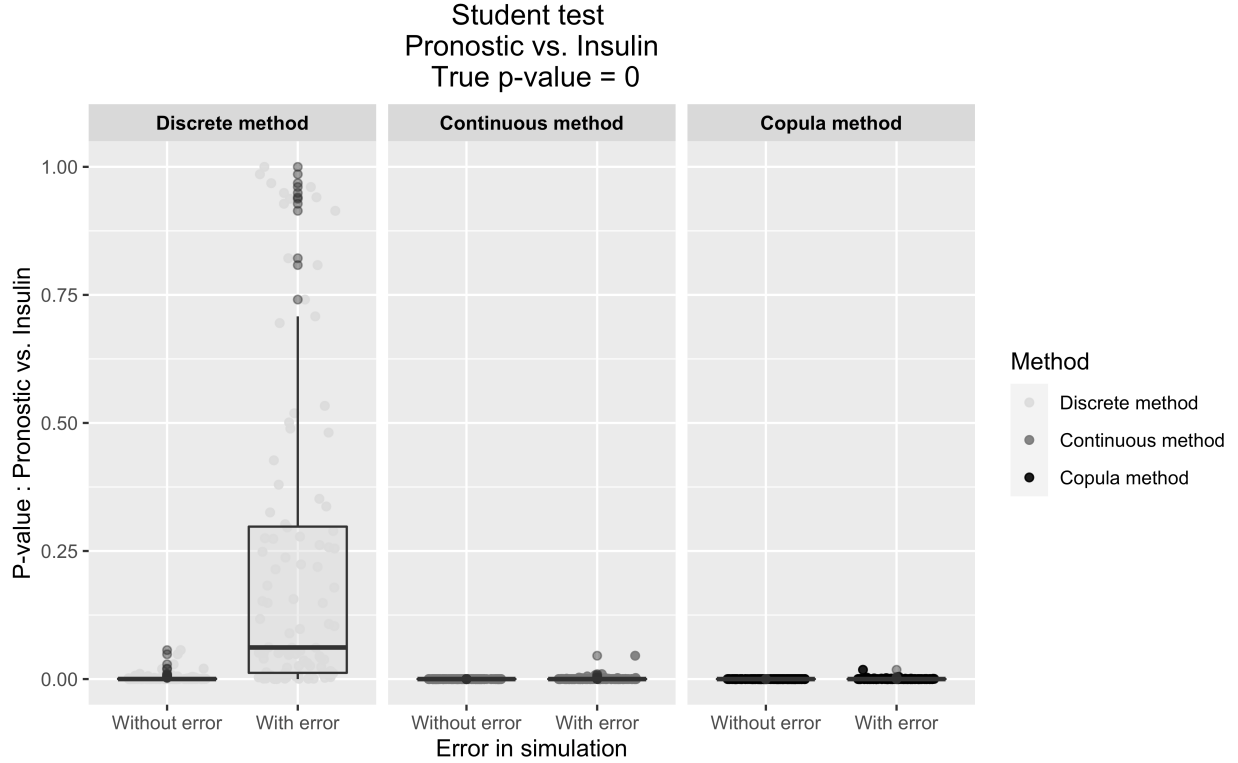


Figure 9: Simulation of 100 datasets of 500 observations each were performed using the discrete, the continuous and the Copula approaches. For each dataset, the p-value using Student test between *Prognosis* variable and *Insulin* were computed and reported using boxplot and jitter plot. The p-value observed in the original data is given in the title.

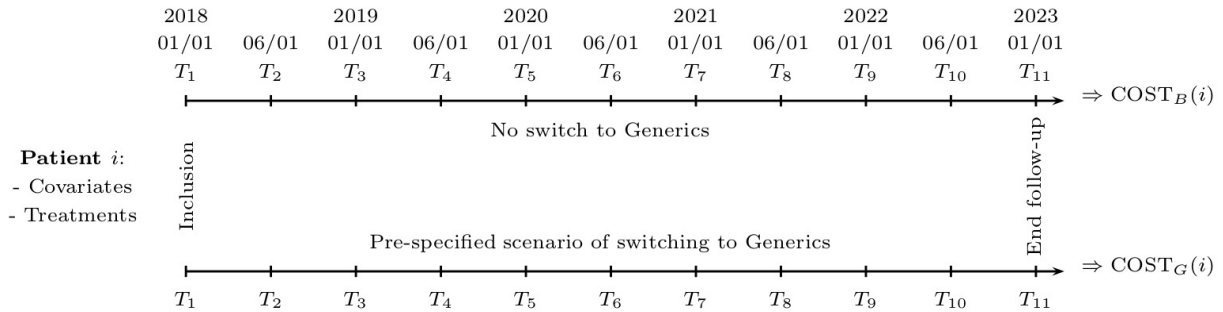


Figure 10: Illustration of patient's follow-up.

Data related to patient i at times T_u can be modeled as a vector $(\text{PATIENT}(u, i), \text{TREAT}(u, i))$ of covariates where $\text{PATIENT}(u, i)$ stands for covariates associated to patient i at time T_u and $\text{TREAT}(u, i)$ stands for covariates associated to the treatments of patients i at time T_u . This splitting between patients covariates and treatments covariates is only motivated by notational convenience. Notice that $(\text{PATIENT}(1, i), \text{TREAT}(1, i))$ consists in the baseline data for patient i and play the role of initial values of the executions models involved to simulate patient i 's trajectories.

For each patient i , the patient trajectory is simulated thanks to execution models used to update its characteristics and its treatment. Patient i follows two trajectories: a trajectory considering no switch to generics which generates a cost denoted $\text{COST}_B(i)$ and a trajectory assuming a pre-specified scenario of switching to generics $\text{COST}_G(i)$. In order to estimate the differential cost, for each time T_u , $u \geq 2$, the algorithm is split into four main steps:

Step 1: Updating of the covariates of patient i :

$PATIENT(u, i)$ is a modification of $PATIENT(u - 1, i)$.

Step 2: Updating of the treatment of patient i :

$TREAT(u, i)$ is a modification of $TREAT(u - 1, i)$ according to $PATIENT(u, i)$, the covariates of patient i at time T_u ,

Step 3: Updating of the status of the patient by considering possibility of death of patient i ,

Step 4: Assessment of the costs for each scenario during the period $[T_u, T_{u+1}[$, $COST_B(u, i)$ and $COST_G(u, i)$.

Differential costs and their prediction intervals can then be easily derived from the individual costs per period of time. A detailed illustration of the algorithm is given by Figure 11. Each step of the algorithm is modeled by an execution model and is specified in Section 6.5.

6.3 Database used

In order to specify the characteristics of the patients of interest and to calibrate the executions models, several databases are used or constructed.

NADIS® (Fedialis Medica, Marly le Roi, France) is an Electronic Medical Record (EMR) for HIV-, hepatitis B virus (HBV)- or hepatitis C virus (HCV)-infected adults seeking care in French public hospitals [38]. NADIS® is currently used in 132 french hospital centers. A technical staff and secretaries collect retrospective data during the first months of use of the EMR to ensure completeness of the patients records. Physicians prospectively provide information on patients records during each consultation or hospitalization. The resulting database, called NADIS for a sake of simplicity, contains the following information for 27,341 patients.

- Civil status of the patient,
- Social record,
- HIV / Hepatitis clinical record,
- Pathological and therapeutic history,
- Clinical examinations,
- Biological results,
- Antiretroviral genotypes and dosings,
- Medicinal prescriptions,
- Examinations and checkup prescriptions,
- Consultation and diagnosis motivations.

The MEDICATION database is constructed from the NADIS and involves 31 of the main medications used for HIV management. For each medication, the following information are collected:

- NAMEM: The name of the medication,
- REFO: The amount refunded by Health Insurance,
- AMMT: The marketing authorization date.

The database is also enriched with further information on the generic version of the treatment if it exists. This information is governed by parameters related to the simulation scenarios:

- AMMGM: The marketing authorization date of the generic version of the medication. For HIV drugs, on average, the difference between the marketing authorization of the drug and its generic version is 13 years.
- PENRATE: The maximal penetration rate of the generic version of the medication defined as the proportion of the population that consumes the generic version of a medication. In 2012 the penetration rate of generics (all domains combined) reached 69.6% and the maximal rate is 80% [38].
- PENTIME: The penetration time of the generic version of the medication defined as the time at which PENRATE is reached. The probability of conversion to generic version (PROBCONV) is assumed to increase linearly between AMMGM and PENTIME. Figure 12 page 22 illustrates the probability of conversion as a function of time.

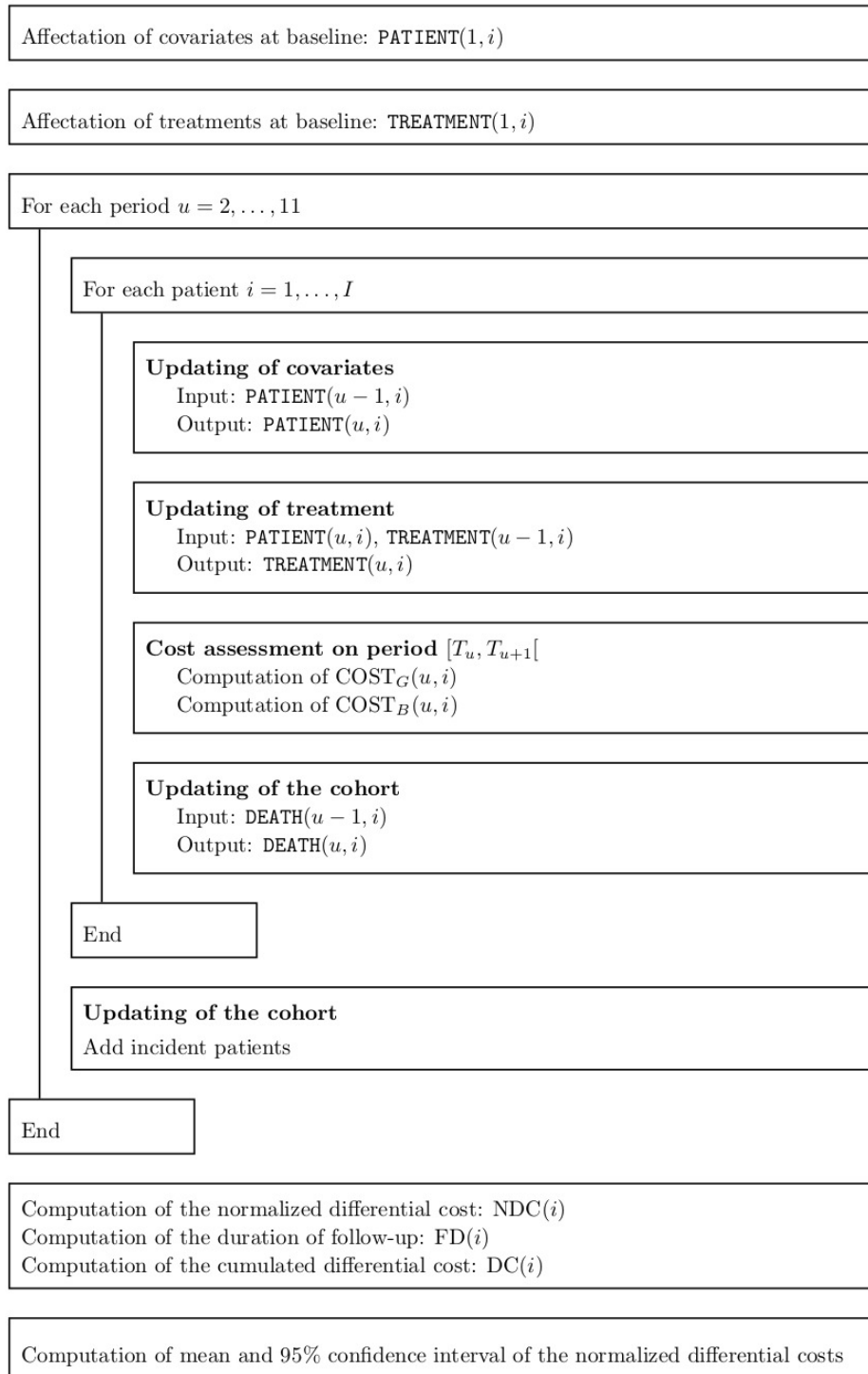


Figure 11: Illustration of the algorithm.

The TREATMENT database is constructed from the MEDICATION database. In fact, a treatment is a combination of medications due to multi-therapy. This yields to a total of more than 800 different treatments in the database. TREATMENT database is composed of,

- NAMET: The name of the treatment which is a combination of medications.

- MEDCOSTB: The baseline cost for the branded version of the treatment.
- MEDCOSTG: The cost for the generic version of the treatment. The cost of the generic version of a drug is observed to be between 30% and 50% of the cost of the branded.

All drug prices are available on the VIDAL's website (<https://www.vidal.fr>). As the costs are time dependent, the tables are thus constructed with a column for each time step. To determine the price of a generic when it comes out, we know that it must be worth 40% of the original tariff at this same date. This value is required by the government in the context of the current state-pharmaceutical industry framework agreement. It is also known that at the time the credits are released, the tariff of the branded drug decreases by 20%. According to INSEE values, an annual decrease in tariffs of 3.4% will also be taken into account, for both the branded and the generics drug.

It is important to point that a scenario of evolution will be parameterized by the choice of (AMMGM, PENRATE, PENTIME) and the values of the treatment costs (MEDCOSTB and MEDCOSTG).

6.4 Baseline Cohort

The covariates involved in PATIENT are the ones that may have an impact on the evolution of the disease, on the side-effects, on the comorbidities, on the evolution of other covariates and on the choice of the medication. These covariates can be classified in three categories:

- Demographic covariates,
- Covariates linked to the pathology and its history,
- Covariates linked to the comorbidities,

and are specified in Section 6.4.1. Covariates linked to the treatment TREAT integrate parameters which allow to investigate different scenarios and are specified in Section 6.4.2.

6.4.1 Description of patients covariates

The cohort of patients consists in the whole patients followed in NADIS (captured on December 31th 2015) from which are selected the covariates which may have an impact on the choice of the medication or on the evolution of other covariates. For each patient, the baseline values of these covariates may be directly captured in NADIS or may be derived from covariates available in NADIS. These covariates can be classified in three categories:

Demographic covariates. These covariates specify the main characteristics of the patients: SEX, the sex of the patient (0 for male and 1 for female), AGE, the age of the patient (in months) and BC, the country of birth, which differentiates patients born in France (modality 1) and patients born elsewhere (modality 0). The values of $SEX(T_1)$, $AGE(T_1)$, $BC(T_1)$ are directly available in NADIS database.

Covariates linked to the pathology and its history. CONTA, the way of contamination of the patient (1 for homosexual relationship and 0 for not), VIHS, the status of the infection (1 for SIDA and 0 for not). The duration of the HIV infection (in months), denoted as VIHD, is a parameter of potential importance because during the first few months after the infection is discovered, the patient's treatment aims at reducing the number of copies of the virus in its organism. After a reduction of this number of copies below a certain threshold, the patient can receive a lighter treatment which aims at stabilizing this state of the infection. The duration of the last treatment, denoted as TREATD, (in months) is of major importance too. The longer is that duration, the lower is the probability to switch to another medication. Finally, the viral load, denoted as ARN, is an indicator of the progression of the disease and cannot be omitted in this study. The values of $CONTA(T_1)$, $VIHS(T_1)$, $VIHD(T_1)$, $TREATD(T_1)$ are directly available in NADIS database. $ARN(T_1)$ is not available in NADIS and is evaluated by an assessment of the viral load (a quantitative measurement denoted as ARNVIH that exists in the database). This parameter is discretized in three modalities (0 for Low, 1 for Medium and 2 for High) according to thresholds recommended in [8]:

$$ARN(T_1) = \begin{cases} 0 & \text{if } 0 \leq ARNVIH(T_1) < 50 \\ 1 & \text{if } 50 \leq ARNVIH(T_1) < 10,000 \\ 2 & \text{if } ARNVIH(T_1) \geq 10,000 \end{cases}$$

Covariates linked to the comorbidities. Cardiovascular illnesses, denoted as HEART (1 for Yes and 0 for No), Diabetes, denoted as DIAB (1 for Yes and 0 for No) and Renal failure, denoted as IR (1 for Yes and 0 for No). The values of

HEART(T_1) and DIAB(T_1) are directly available in NADIS database. IR is constructed as

$$\text{IR}(T_1) = \begin{cases} 1 & \text{if CREA}(T_1) = 1 \text{ or CREA}(T_1) = 2 \\ 0 & \text{if CREA}(T_1) = 3. \end{cases}$$

where CREA (standing for Creatinine clearance) is a three modalities (0 for Low, 1 for Medium and 2 for High) categorical variable. CREA is constructed thanks to the calculated glomerular filtration flow CGFF that exists in the database:

$$\text{CREA}(T_1) = \begin{cases} 1 & \text{if CGFF}(T_1) > 89 \\ 2 & \text{if } 29 < \text{CGFF}(T_1) \leq 89 \\ 3 & \text{if CGFF}(T_1) \leq 29 \end{cases}$$

The thresholds used are the ones recommended in [17].

The variable DEATH indicates whether a patient is alive (1 for alive and 0 for dead) and is obviously initiated to 1.

Finally, vector of patient covariates at baseline PATIENT(1, .) consists in the values at T_1 of the different covariates introduced below.

6.4.2 Description of treatment variables

The vector of patients treatment at baseline TREAT(1, .) is directly collected from NADIS database and is enriched by the data related to the scenarios involved as described in Section 6.3.

6.5 The execution models

Execution models are parts of the main algorithm in charge of mimicking the behavior of patients at each time step. Each baseline characteristic is then updated according to specific execution models to derive the values of PATIENT(u , .) and TREAT(u , .) for $u = 2, \dots, 10$.

6.5.1 Step 1: Updating of patients covariates

To update the patients covariates at each time, different models are involved depending on the nature of the covariates and the precision that one aims at giving to the simulations:

Covariates fixed in time. For $u = 2, \dots, 10$, we obviously have $\text{SEX}(T_u) = \text{SEX}(T_1)$, $\text{CONTA}(T_u) = \text{CONTA}(T_1)$, $\text{BC}(T_u) = \text{BC}(T_1)$.

Covariates with deterministic dependence on time. AGE and VIHD change during the follow-up of patient because time is going on and these covariates are nothing but duration. The changes are nothing more than an increment of six months in the covariates. For $u = 2, \dots, 10$, we have $\text{AGE}(T_u) = \text{AGE}(T_{u-1}) + 6$, and $\text{VIHD}(T_u) = \text{VIHD}(T_{u-1}) + 6$. TREATD evolves in the same way but have to be reset to 0 in case the treatment is changed. For $u = 2, \dots, 10$, we have:

$$\text{TREATD}(T_u) = \begin{cases} \text{TREATD}(T_{u-1}) + 6, & \text{if there is no switch of treatment,} \\ 0, & \text{if there is a change of treatment at time } T_u. \end{cases}$$

Covariates with random dependence in time. Covariates HEART, DIAB, VIHS and DEATH may change during the patients follow-up. These changes can lead to a modification of patient treatment. The evolution of these covariates are directed by Markov chains where the matrices of transition, denoted M_{HEART} , M_{DIAB} , M_{VIHS} and M_{DEATH} are chosen to be constant.

Covariates with random dependence in time and randomness depending of covariates. For ARN and CREA, the matrices of transition, denoted M_{ARN} and M_{CREA} cannot be assumed to be constant because these transitions depends on patients covariates. For these models, the probabilities of transition are modeled by a logistic or a polytomic regression. The covariates involved in the model are selected by a backward stepwise strategy. For ARN(T_u), those are ARN(T_{u-1}), IR(T_{u-1}), CONTA(T_{u-1}), HEART(T_{u-1}), VIHS(T_{u-1}), AGE(T_{u-1}), SEX(T_{u-1}), VIHD(T_{u-1}) and TREATD(T_{u-1}) and for CREA(T_u) the covariates are CREA(T_{u-1}), SEX(T_{u-1}), ARN(T_u), AGE(T_{u-1}), HEART(T_{u-1}), TREATD(T_{u-1}), VIHS(T_{u-1}) and VIHD(T_{u-1}).

Table 1: List of covariates involved together with the associated modalities and execution models. LIN refers to LINear model, C to Constructed model, LBP to Linear By Part model, MC to Markov Chain and MCRT to Markov Chain with Random Transitions.

Covariate	Name	Modalities	Execution
Age	AGE	N/A	LIN
Cardiovascular illnesses	HEART	YES / NO	MC
Country of birth (France)	BC	YES / NO	N/A
Creatinine clearance	CREA	Low / Medium / High	MCRT
Death	DEATH	YES / NO	MC
Diabetes	DIAB	YES / NO	MC
Duration of the last treatment	TREATD	N/A	LBP
Duration of the VIH infection	VIHD	N/A	LIN
Renal failure	IR	YES / NO	C
Sex	SEX	Male / Female	N/A
Status of VIH infection (SIDA)	VIHS	YES / NO	MC
Viral load	ARN	Low / Medium / High	MCRT
Way of contamination (Hom. Rel.)	CONTA	YES / NO	N/A

Calibration of the execution models. The calibration of the models which means the estimation of the coefficients of M_{HEART} , M_{DIAB} , M_{VIHS} and M_{DEATH} as well as the estimation of the parameters of the logistic (polytomic) regressions involved in the coefficients of M_{ARN} and M_{CREA} are derived from NADIS database.

A summary of the covariates considered in this simulation plan and their related execution models is presented in Table 1.

6.5.2 Step 2: Updating the treatment

The updating of the treatment at time T_u , that is formalized by column $\text{TREAT}(u, \cdot)$, follows four rules:

Rule 1: a patient can keep his treatment,

Rule 2: a patient can switch for a treatment to another,

Rule 3: a patient can switch to the generic version of his treatment,

Rule 4: a patient who converts its medication to generic cannot convert back to the branded as long as he does not change its treatment.

The execution models, accounting for these rules, are defined as:

- Patients can switch for a treatment to another according to a Markov chain where the transition matrix is estimated from the NADIS database. For those transitions observed for a large number of patient in the NADIS, a logistic regression model is adjusted in order to model the transition probabilities as a function of some covariates. In this setting, the choice of covariates involved is done case-by-case following a backward step-by-step strategy. When transitions are rare (less then 100 observations), their probability are considered as constant.
- Patients can switch to the generic version of his treatment. This happens with probability depending of time t represented by Figure 12 and defined by:

$$\text{PROBCONV}(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } t < \text{AMMGM}, \\ \text{PENRATE} \frac{t - \text{AMMGM}}{\text{PENTIME} - \text{AMMGM}} & \text{if } \text{AMMGM} \leq t < \text{PENTIME}, \\ \text{PENRATE} & \text{if } t > \text{PENTIME}. \end{cases}$$

6.5.3 Step 3: Updating of the cohort

On the one hand, at a given time step T_u , an updating of the cohort is performed by including 455 incident cases. This quantity is the ones found in NADIS database and is in adequacy with literacy results [26]. These incident cases are randomly chosen from the $\text{PATIENT}(1, \cdot)$ vector. The treatment for each incident case is randomly chosen in the updated treatment variable at time u , $\text{TREAT}(u, \cdot)$ in order to account for the evolution of prescriptions and prices in

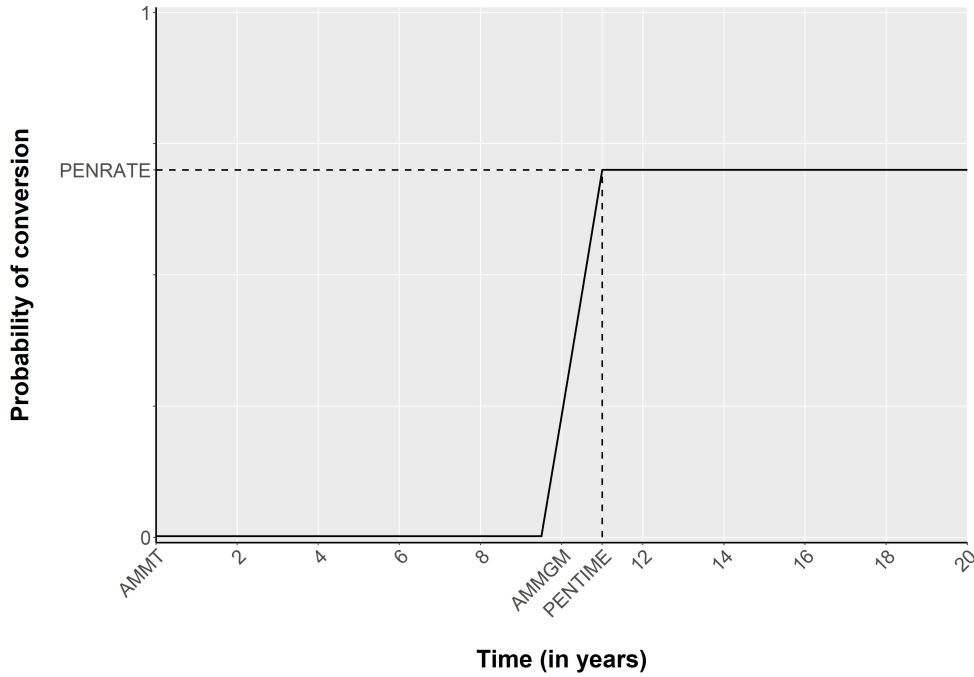


Figure 12: Evolution of the probability of conversion through time with a marketing authorization date to date of generic fixed at 10 years after the marketing authorization date of the branded drug.

time.

On the other hand, a patient i who died during the period $[T_{u-1}, T_u[$ this means a patient for which $\text{DEATH}(u-1, i) = 1$ and $\text{DEATH}(u, i) = 0$, is not removed but his future costs are fixed to 0.

Finally, let us denote $\text{FD}(i)$ the duration of the follow-up (in semester) for patient i .

6.5.4 Step 4 : Computation of the differential cost

The differential cost DC for patient i is defined by:

$$\text{DC}(i) = \text{COST}_B(i) - \text{COST}_G(i) = \sum_{u=1}^{10} (\text{COST}_B(u, i) - \text{COST}_G(u, i)),$$

where $\text{COST}_B(i)$ represents the cost for patient i considering no switch to generics and $\text{COST}_G(i)$ represent the cost assuming a pre-specified scenario of switching to generics. The main indicator of interest is the total differential cost on five years for French population defined as the sum over patients of the individual differential cost $\text{DC}(i)$ divided by 22.8% which is an approximation of the fraction of the french HIV population integrated in NADIS. Notice that if a patient i died during the period $[T_u, T_{u+1}[$ his future costs are fixed to 0, this means $\text{COST}_B(v, i) = \text{COST}_G(v, i) = 0$ for any $v \geq u + 1$.

As described later patients may die before the end of the follow-up and incident cases are possible. The differential cost should be normalized according to the follow-up duration to define the normalized differential cost:

$$\text{NDC}(i) = \frac{\text{DC}(i)}{\text{FD}(i)}.$$

Another indicator of interest is the average differential cost per patient per semester and defined as the average over the patients of the values of $\text{NDC}(i)$.

6.6 Example of results

To illustrate the relevancy of this approach, results on the impact of penetration rate on the differential cost are presented. This is a result of major importance in this context. The full results are out of the scope of this paper which focuses on the methodological aspects of the agent-based simulation approach especially a statistical point of view focusing on the variability issue. Completed results together with their health economical interpretation are presented in [12]. These results include, for example, sensitivity analyses on the marketing authorization date, on the decrease in tariffs.

6.6.1 Scenarios investigated.

The scenarios investigated are the following ones, for each treatment k :

- AMMGM(k) : is fixed to 13 year after AMMT, whatever k ,
- PENTIME(k) : is fixed to one year after AMMGM, whatever k ,
- PENRATE(k) : five penetration rates (10%, 25%, 40%, 55% and 70%) are considered whatever k .
- MEDCOSTB: the cost at baseline is the cost refunded by Health Insure the first semester 2018.
- MEDCOSTG: is fixed to 40% of the branded cost at AMMGM, whatever k .

In order to get an idea of the relevance of the predictions, 100 simulation runs are performed (note that an higher number of simulation runs does not change the results) yielding to the empirical distribution of each parameter from which it is easy to derive 90% (resp. 80%) prediction intervals considering the 5th and 95th (resp. 10th and 90th) values of the sorted distribution.

6.6.2 Results obtained

The results obtained are the following. It is important to notice that such results cannot be obtained without an agent-based modeling.

- The estimate of the total differential cost on five year for French population together with their 90% and 80% prediction intervals are illustrated by means of boxplots in Figure 13.
- The estimate of the normalized differential cost per patient per year together with their 90% and 80% prediction intervals are illustrated by means of boxplots in Figure 14.
These results are enriched by Figure 15 which represented, for each scenario, the distributions of the normalized differential cost per patient obtained after 100 simulation runs. These plots give us a preview of the distribution of that value in the population for a given simulation run.
- The estimate of the proportion of patients who were prescribed to generic at least once during the follow-up together with their 80% prediction intervals are illustrated by means of boxplots in Figure 16.

First of all, the differential costs naturally increases with the penetration rate but this increasing is not linear. Notice that the precision in the prediction assessed by the standard deviation of predicted values increases very slowly with the penetration rate. The main result here is the comparison between the results on the total differential costs which is a parameter related to population (Figure 13) and the per patient differential cost (Figure 14). Results for total differential cost yields to very small prediction interval whereas results for a given patient (Figure 15), yields to very large prediction intervals. That is not so surprising because the results for total differential cost aggregate the effect of patients of whole the cohort. This comparison is of major importance because it highlights the fact that even if the prediction is quite good at the population scale, this covers a huge variability at the individual scale. Roughly speaking, the differential cost begins to be noticeable only for a large penetration rate. Such results cannot be observed by means of a population-based approach. Exactly as for total differential costs, it is not surprising to observe very small prediction intervals (Figure 16). Notice that there is no difference between 90% and 80% confidence intervals, the prediction are very narrow. Finally, it is of paramount interest to observe those patterns to see how the proportion of patients who switch to generic is modified by the maximal penetration rate. We can also notice that 0 is contained in all prediction intervals, except at time T10 for a penetration rate of 70%. This observation is highly correlated with the proportions of patients who switch to generics. In fact, as can be seen in Figure 16, the only proportion that exceeds 90% is the one obtained at time T10 with a penetration rate of 70%.

6.7 Discussion and conclusions

The agent-based method proposed here in the context of health economics research presents four major advantages:

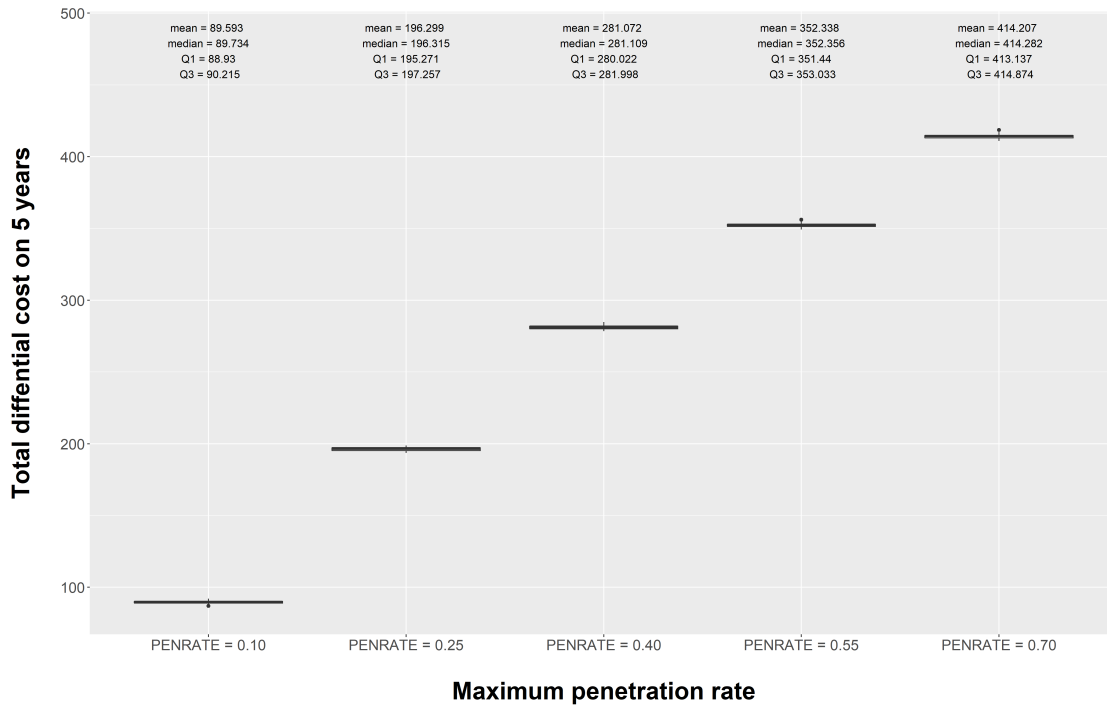


Figure 13: Boxplot of the total differential cost on five year for French population as a function of the penetration rate (from 100 simulation runs, in millions on euros).

- First, it allows to integrate, in the prediction of the differential costs, much more parameters especially individual parameters together with their correlation structures making the predictions more realistic.
- Second, it allows to study the effect of time by considering longitudinal models.
- Third, it allows to assess the precision of the predictions by incorporating randomness in the dynamic of the system. That precision can be evaluated or illustrated by means of prediction intervals coming from the distribution of the predictions obtained through several simulation runs. It is a precious tool in this context to compare and to identify the main sources of randomness.
- Fourth, it allows to investigate individual behavior of patients and thus to modulate the conclusion in terms of population conclusions together with individual conclusions. The randomness of the proposed dynamic system comes from two points:
 - the several simulation runs to observe the variability intra-patient with potentially very different behavior from a run to another,
 - the dynamic in time (simulation of patient's trajectory via execution models) for a given simulation run.

The first point is not predominant when dealing with total cost because whole the population is involved in the prediction by aggregation.

The main drawback is usual in modeling and comes from the choice of the models involved and the performances of the calibration of such models. The choice of the models is driven by the data and by the clinical input on the disease. For this study, we strongly benefited from the help of NADIS scientific committee, composed of experts in the management of HIV-infected patients.

The results presented here are conditional to assumptions underlying the execution models which are detailed in the associated section. Notice that we did not take into account the ability of some patients to break their combos (*i.e.* switching from a one pill combination of several medications to several pills) as it would have resulted in a much higher algorithm complexity. Such a consideration ensures that when the generic version of a medication that is also part of a combo is available, but the combo itself is not, patients are prevented from breaking it to take the generic. Hence,

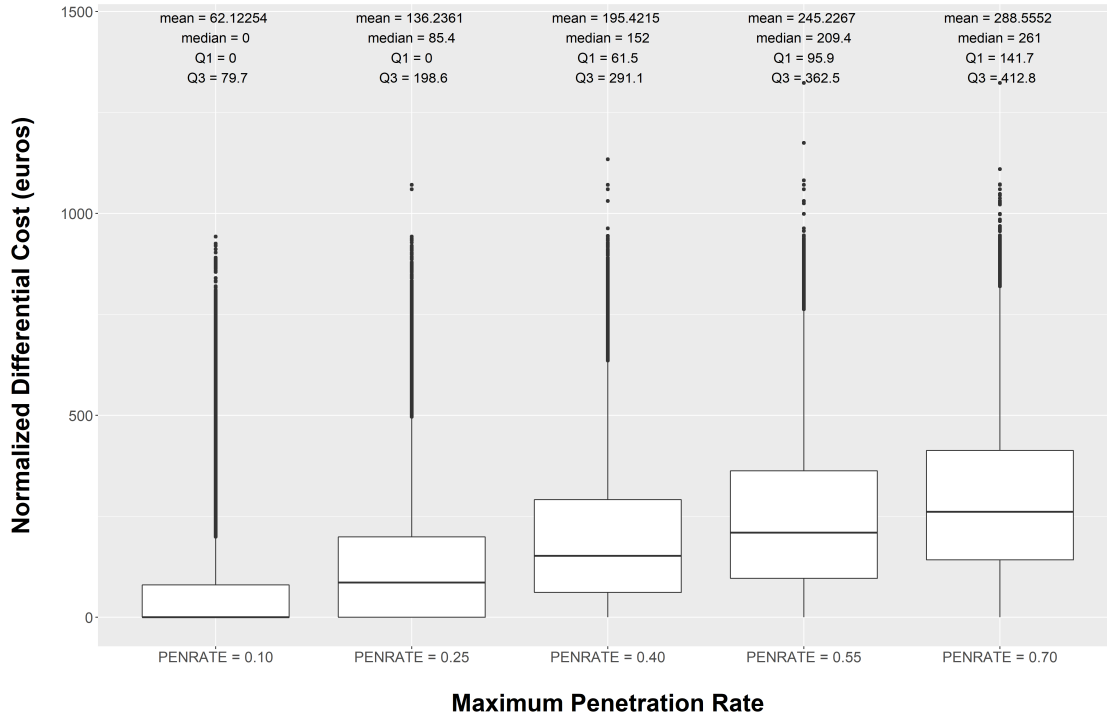


Figure 14: Boxplot of the normalized differential costs per patient per year as a function of scenarios defined by penetration rate (from 100 simulation runs, in euros).

resulting cost savings may be underestimated.

It is a commonplace to say that agent-based approach is a balance between complexity of the model (which insures its relevancy) and its use. Indeed the more a model is complex, the more difficult to calibrate it is and the more sensitive to the model the results are. Note that the execution models can easily be adapted and complexified to take into account the specificities of the disease and of the treatments. For example, it is possible to consider time-dependent covariate logistic regressions or time-dependent covariate Markov models. Such models could then be adapted and implemented in other chronic diseases in order to simulate potential economic savings due to switching to generics or to any modification in treatments costs. These savings could be used to fund prevention care or innovative care which provides better health to the population in terms of quantity and quality.

7 Conclusion, Recommendations and Take home message

The main elements of an ABM are the virtual baseline generator and the execution models. Both elements have their own constraints: the virtual baseline generator must simulate data with realistic correlation structure and marginal distributions and the execution models must simulate virtual outcomes accounting for the error of prediction.

Thinking about data is of paramount importance in building an ABM. Several elements have to be taken into account: the choice of variables, the availability of data, the volume of data or the origin of the data (real word, clinical trials, cohorts, etc.). In practice, this information about the data indicates the execution models that can be implemented (e.g. minimal volume is required to implement most of machine learning algorithms).

One must paid particular attention to the chronology in the sequence of the execution models. Indeed, in practice, the sequence of execution models may have a significant impact on the result of the simulations.

Sources of variability in ABMs come from the generation of the baseline data (if any) and the prediction error of the execution models. These errors are cumulative and can lead to very noisy situations. To ensure consistent results, it

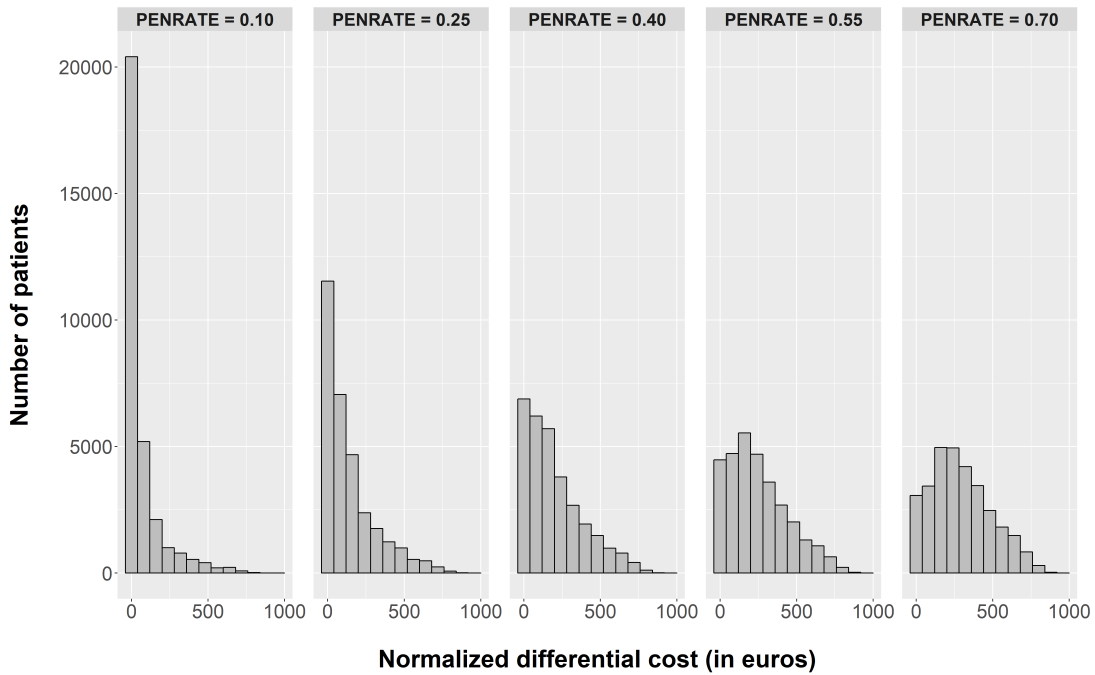


Figure 15: Distribution of the normalized differential costs per patient as a function of scenarios defined by penetration rates (from 100 simulation runs, in euros).

is necessary to run the simulations several times and provide the results in terms of parameters constructed from the empirical distribution generated by the different runs (median, prediction interval, boxplot...).

Building ABMs necessitate a strong interdisciplinary approach including statisticians (for building models), health data specialists (for identifying and locating databases) and clinicians (for identifying the variables of interest and defining the execution models to consider).

One can note that ABMs presented here can be extended to multi-agent models, especially in an epidemic context where the agents are not independent. The situation is more complex in terms of implementation. There exists dedicated tools to design an ABM as *NetLogo* software which can then be integrating in R software via the *RNetLogo* package [54].

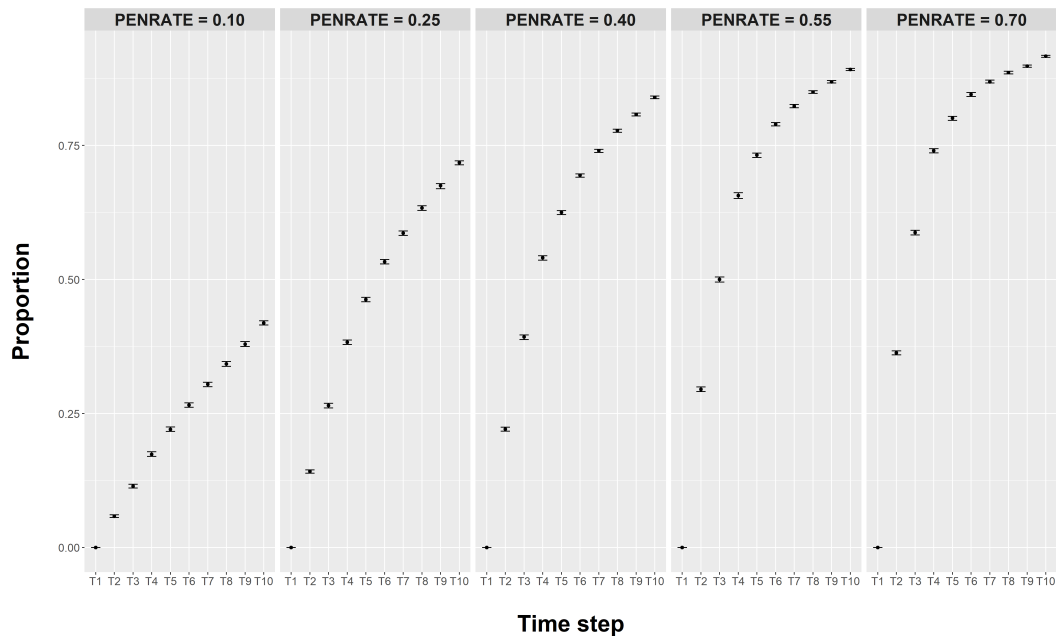


Figure 16: Boxplots of the proportion of patients who were prescribed a generic at least once during the follow up together with their prediction intervals (from 100 simulation runs). 80% prediction intervals.

Acknowledgements

Authors warmly thank the Study Group Dat'Aids:

Besançon : C. Drobacheff-Thiébaud, A. Foltzer, K. Bouiller, L. Hustache- Mathieu, C. Chirouze, Q. Lepiller, F. Bozon, O Babre, A.S. Brunel, P. Muret. **Clermont-Ferrand** : H. Laurichesse, O. Lesens, M. Vidal, N. Mrozek, C. Aumeran, O. Baud, V. Corbin, P. Letertre-Gibert, S. Casanova, J. Prouteau, C. Jacomet. **Guadeloupe** : I. Lamaury, I. Fabre, E. Curlier, R. Ouissa, C. Herrmann-Storck, B. Tressieres, T. Bonijoly, M.C. Receveur, F. Boulard, C.Daniel, C.Clavel. **La Roche sur Yon** : D. Merrien, P. Perré, T. Guimard, O. Bollangier, S. Leautez, M. Morrier, L. Laine. **Lyon** : F. Ader, A. Becker, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, P. Miaillhes, T. Perpoint, S. Roux, C. Triffault-Fillit, S. Degroodt, C. Brochier, F. Valour, C. Chidiac. **Marseille IHU Méditerranée** : A. Ménard, A.Y. Belkhir, P.Colson, C. Dhiver, A.Madrid, M. Martin-Degiovani, L. Meddeb, M. Mokhtari, A. Motte, A. Raoux, I. Ravaux, C.Tamalet, C. Toméi, H. Tissot Dupont. **Marseille Ste Marguerite** : S. Bréigeon, O. Zaegel-Faucher, V. Obry-Roguet, H Laroche, M. Orticoni, M.J. Soavi, P. Geneau de Lamarlière, E Ressiot, M.J. Ducassou, I. Jaquet, S. Galie, A Galinier, P. Martinet, M. Landon, A.S. Ritleng, A. Ivanova, C. Debreux, C. Lions, I. Poizot-Martin. **Martinique** : S. Abel, O. Cabras, L. Cuzin, K. Guitteaud, M. Illiaquer, S. Pierre-François, L. Osei, J. Pasquier, K. Rome, E. Sidani, JM Turmel, C. Varache, A. Cabié. **Montpellier** : N. Atoui, M. Bistoquet, E Delaporte, V. Le Moing, A. Makinson, N. Meftah, C. Merle de Boever, B. Montes, A. Montoya Ferrer, E. Tuaillon, J. Reynes. **Nancy** : M. André, L. Boyer, MP. Bouillon, M. Delestan, C. Rabaud, T. May, B. Hoen. **Nantes**: C. Allavena, C. Bernaud, E. Billaud, C. Biron, B. Bonnet, S. Bouchez, D. Boutoille, C. Brunet-Cartier, C. Deschanvres, N. Hall, T. Jovelin, P. Morineau, V. Reliquet, S. Sécher, M. Cavellec, A. Soria, V. Ferré, E. André-Garnier, A. Rodallec, M. Lefebvre, O. Grossi, O. Aubry, F. Raffi. **Nice** : P. Pugliese, S. Breaud, C. Ceppi, D. Chirio, E. Cua, P. Dellamonica, E. Demonchy, A. De Monte, J. Durant, C. Etienne, S. Ferrando, R. Garraffo, C. Michelangeli, V. Mondain, A. Naqvi, N. Oran, I. Perbost, S. Pillet, C. Pradier, B. Prouvost-Keller, K. Risso, V. Rio, PM. Roger, E. Rosenthal, S. Sausse I. Toutitou, S. Wehrlen-Pugliese, G. Zouzou. **Orléans** : L. Hocqueloux, T. Prazuck, C. Gubavu, A. Sève, A. Maka, C. Boulard, G. Thomas. **Paris APHP Bicêtre** : A. Cheret, C.Goujard, Y.Quertainmont, E.Teicher, N. Lerolle, O.Deradji, A.Barrail-Tran. **Paris APHP Bichat** : R. Landman, V. Joly, J Ghosn, C. Rioux, S. Lariven, A. Gervais, F.X. Lescure, S. Matheron, F. Louni, Z. Julia, C. Mackoumbou-Nkouka, S Le Gac C. Charpentier, D. Descamps, G. Peytavin, Y. Yazdanpanah. **Paris APHP Necker Pasteur** : K. Amazzough, G. Benabdelmoumen, P. Bossi, G. Cessot, C. Charlier, P.H. Consigny, F. Danion, A. Dureault, C. Duvivier, J. Goesch,

R. Guery, B. Henry, K. Jidar, F. Lanternier, P. Loubet, O. Lortholary, C. Louisin, J. Lourenco, P. Parize, B. Pilmis, F. Touam. **Paris APHP Pitié Salpêtrière** : M.A. Valantin, R. Tubiana, R. Agher, S. Seang, L. Schneider, R. PaLich, C. Blanc, C. Katlama. **Reims**: J.L. Berger, Y. N’Guyen, D. Lambert, I. Kmiec, M. Hentzien, A. Brunet, V. Brodard, F. Bani-Sadr. **Rennes** : P. Tattevin, M. Revest, F. Souala, M. Baldeyrou, S. Patrat-Delon, J.M. Chapplain, F. Benezit, M. Dupont, M. Pointot, A. Maillard, C. Pronier, F. Lemaitre, C. Guennoun, M. Poisson-Vanier, T. Jovelin, J.P. Sinteff, C. Arvieux. **St Etienne** : E. Botelho-Nevers, A. Gagneux-Brunon, A. Frésard, V. Ronat, F. Lucht. **Strasbourg** : P. Fischer, M. Partisani, C. Cheneau, M. Priester, M.L. Batard, C. Bernard-Henry, E. de Mautort, S. Fafi-Kremer, D. Rey. **Toulouse** : M. Alvarez, N. Biezunski, A. Debar, C. Delpierre, P. Lansalot, L. Lelièvre, G. Martin-Blondel, M. Piffaut, L. Porte, K. Saune, P. Delobel. **Tourcoing** : F. Ajana, E. Aïssi, I. Alcaraz, V. Baclet, L. Bocket, A. Boucher, P. Choisy, T. Huleux, B. Lafon-Desmurs, A. Meybeck, M. Pradier, O. Robineau, N. Viget, M. Valette.

References

- [1] K Aas, C Czado, and EC Brechmann. Truncated regular vines in high dimensions with application to financial data. *Canadian Journal of Statistics*, 40(1):68–85, 2012.
- [2] K Aas, C Czado, A Frigessi, and H Bakken. Pair-copula constructions of multiple dependence. *Insurance, Mathematics and Economics*, 44:182–198, 2009.
- [3] G An, Q Mi, J Dutta-Moscato, and Y Vodovotz. Agent-based models in translational systems biology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 1(2):159–171, 2009.
- [4] T Bedford and RM Cooke. Probability density decomposition for conditionally dependent random variables modeled by vines. *Annals of Mathematics and Artificial Intelligence*, 32(1):245–268, 2001.
- [5] T Bedford and RM Cooke. Vines: A new graphical model for dependent random variables. *Annals of Statistics*, 30(4):1031–1068, 2002.
- [6] U Bilge and O Saka. Agent based simulations in healthcare. *Stud Health Technol Inform*, 124:699–704, 2006.
- [7] PG Brindley and WF Dunn. Simulation for clinical research trials: a theoretical outline. *J Crit Care*, 24(2):164–167, Jun 2009.
- [8] E Bursaux. La mesure de la charge virale en VIH-1 permet d’affiner le pronostic de la maladie. volume 12. Médecine/Sciences, 1996. [Cited 2018 April 18].
- [9] Caisse Nationale d’Assurance Maladie. Technical report 2009. Technical report, 2009. [Cited 2015 August 10].
- [10] SF Cook and RR Bies. Disease Progression Modeling: Key Concepts and Recent Developments. *Curr Pharmacol Rep*, 2(5):221–230, Oct 2016.
- [11] DF Cuadros, LJ Abu-Raddad, SF Awad, and G Garcia-Ramos. Use of agent-based simulations to design and interpret HIV clinical trials. *Comput. Biol. Med.*, 50:1–8, Jul 2014.
- [12] R Demeulemeester, N Savy, M Mounié, L Molinier, C Delpierre, P Dellamonica, C Allavena, P Pugliese, L Cuzin, P Saint-Pierre, and N Costa. Economic impact of generic antiretrovirals in france for HIV patients’ care: a simulation between 2019 and 2023. *Value In Health*, 2021. Submitted.
- [13] J Dissmann, E C Brechmann, C Czado, and D Kurowicka. Selecting and estimating regular vine copulae and application to financial returns. *Computational Statistics & Data Analysis*, 59:52–69, 2013.
- [14] V Garès, C Dimeglio, G Guernec, R Fantin, B Lepage, MR Kosorok, and N Savy. On the Use of Optimal Transportation Theory to Recode Variables and Application to Database Merging. *Int J Biostat*, Sep 2019.
- [15] Volker Grimm, Uta Berger, Finn Bastiansen, Sigrunn Eliassen, Vincent Ginot, Jarl Giske, John Goss-Custard, Tamara Grand, Simone K. Heinz, Geir Huse, Andreas Huth, Jane U. Jepsen, Christian Jørgensen, Wolf M. Mooij, Birgit Müller, Guy Pe’er, Cyril Piou, Steven F. Railsback, Andrew M. Robbins, Martha M. Robbins, Eva Rossmanith, Nadja Rüger, Espen Strand, Sami Souissi, Richard A. Stillman, Rune Vabø, Ute Visser, and Donald L. DeAngelis. A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecological Modelling*, 198(1):115–126, 2006.
- [16] L Gruber and C Czado. Sequential bayesian model selection of regular vine copulas. *Bayesian Analysis*, 10(4):937–963, 2015.
- [17] Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins-maladie rénale chronique de l’adulte. Technical report, 2012.
- [18] A Hill, T Hill, S Jose, and A Pozniak. Predicted savings to the UK National Health Service from switching to generic antiretrovirals, 2014-2018. *J Int AIDS Soc*, 17(4 Suppl 3):19497, 2014.
- [19] NH Holford, HC Kimko, JP Monteleone, and CC Peck. Simulation of clinical trials. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 40:209–234, 2000.

- [20] NH Holford, SC Ma, and BA Ploeger. Clinical trial simulation: a review. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 88(2):166–182, Aug 2010.
- [21] H Joe. Multivariate extreme-value distributions with applications to environmental data. *Canadian Journal of Statistics*, 22(1):47–64, 1994.
- [22] H Joe. Families of m-variate distributions with given margins and m (m-1)/2 bivariate dependence parameters. *Lecture Notes-Monograph Series*, pages 120–141, 1996.
- [23] ME Johnson. *Multivariate Statistical Simulation*. John Wiley, New York, NY, 1987.
- [24] D Kurowicka. Optimal truncation of vines. In Dorota Kurowicka and Harry Joe, editors, *Dependence Modeling: Vine Copula Handbook*. World Scientific Publishing Co, 2011.
- [25] D Kurowicka and RM Cooke. *Uncertainty analysis with high dimensional dependence modelling*. John Wiley & Sons, 2006.
- [26] F Lot, F Cazein, and D Ndeikoundam. VIH et autres IST : activité de dépistage et de diagnostic en France. Technical report, Santé Publique France. Journée de la Société Française de Lutte contre le Sida., 2019. [Cited 2018 April 18].
- [27] PP Maglio and PL Mabry. Agent-based models and systems science approaches to public health. *American journal of preventive medicine*, 40(3):392–394, 2011.
- [28] E Manolis, J Brogren, S Cole, JL Hay, A Nordmark, KE Karlsson, F Lentz, N Benda, G Wangorsch, G Pons, W Zhao, V Gigante, F Serone, JF Standing, A Dokoumetzidis, J Vakkilainen, M van den Heuvel, V. Mangas S, J Taminiau, E Kerwash, D Khan, FT Musuamba, and I Skotheim Rusten. Commentary on the MID3 Good Practices Paper. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 6(7):416–417, 07 2017.
- [29] SF Marshall, R Burghaus, V Cosson, SY Cheung, M Chenel, O DellaPasqua, N Frey, B Hamren, L Harnisch, F Ivanow, T Kerbusch, J Lippert, PA Milligan, S Rohou, A Staab, JL Steimer, C Torne, and SA Visser. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 5(3):93–122, Mar 2016.
- [30] G Mijoule, N Savy, and S Savy. Models for patients recruitment in clinical trials and sensitivity analysis. *Statistics in Medicine*, 31(16):1655–1674, 2012.
- [31] N Minois, S Savy, V Lauwers-Cances, S Andrieu, and N Savy. How to deal with the Poisson-gamma model to forecast patients’ recruitment in clinical trials when there are pauses in recruitment dynamic? *Contemp Clin Trials Commun*, 5:144–152, Mar 2017.
- [32] T Nagler and T Vatter. *rvinecopulib: High Performance Algorithms for Vine Copula Modeling*, 2019. R package version 0.5.1.1.0.
- [33] RB Nelsen. *An introduction to copulas*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [34] L Nshimyumukiza, A Durand, M Gagnon, X Douville, S Morin, C Lindsay, J Duplantie, C Gagne, S Jean, Y Giguere, S Dodin, F Rousseau, and D Reinharz. An economic evaluation: Simulation of the cost-effectiveness and cost-utility of universal prevention strategies against osteoporosis-related fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 28(2):383–394, Feb 2013.
- [35] E Nuventra. Lessons from FDA’s grand rounds: “how simulation can transform regulatory pathways”. Nuventra, Blog, 2018.
- [36] A Panagiotelis, C Czado, and H Joe. Pair copula constructions for multivariate discrete data. *Journal of the American Statistical Association*, 107(499):1063–1072, 2012.
- [37] J Pombo-Romero, LM Varela, and CJ Ricoy. Diffusion of innovations in social interaction systems. An agent-based model for the introduction of new drugs in markets. *Eur J Health Econ*, 14(3):443–455, Jun 2013.
- [38] P Pugliese, L Cuzin, and P Enel. Nadis 2000 : développement d’un dossier médical informatisé pour les patients infectés par VIH, VHB et VHC. *Presse Med*, 32:299–303, 2003.
- [39] SF Railsback and V Grimm. *Agent-based and individual-based modeling: a practical introduction*. Princeton university press, 2019.
- [40] U Restelli, F Scolari, P Bonfanti, D Croce, and G Rizzardini. New Highly Active Antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy). *BMC Infect. Dis.*, 15:323, Aug 2015.
- [41] CP Robert and G Casella. *Monte Carlo statistical methods*. Springer Texts in Statistics. Springer-Verlag, New York, second edition, 2004.

- [42] CP Robert and G Casella. *Introducing Monte Carlo methods with R*. Use R! Springer, New York, 2010.
- [43] DB Rubin. Bayesian inference for causal effects: The role of randomization. *Ann. Statist.*, 6(1):34–58, 01 1978.
- [44] N Savy, P Saint-Pierre, S Savy, S Julien, and E Pham. ”in silico clinical trials”: a way to improve drug development? In *Proceedings of JSM 2019 - Biopharmaceutical Session*, 2019.
- [45] N Savy, S Savy, S Andrieu, and S Marque. *Simulated Clinical Trials: Principle, Good Practices, and focus on Virtual Patients Generation*, chapter 22. Proceeding International Workshop in Simulation 2015. Springer-Verlag, 2018.
- [46] A Sheppard. Generic medicines: essential contributors to the long-term health of society. Technical report, IMS health, 2018. [Cited 2018 April 18].
- [47] Robert Siegfried. *Modeling and Simulation of Complex Systems: A Framework for Efficient Agent-Based Modeling and Simulation*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, 2014.
- [48] A Sklar. Random variables, distribution functions, and copulas: a personal look backward and forward. *Lecture notes-monograph series*, pages 1–14, 1996.
- [49] Statistica. Penetration rate of generics in units by market size in France 2008-2014. Technical report, Statistica, 2018. [Cited 2018 April 18].
- [50] J Stöber, HG Hong, C Czado, and P Ghosh. Comorbidity of chronic diseases in the elderly: Patterns identified by a copula design for mixed responses. *Computational Statistics & Data Analysis*, 88:28–39, 2015.
- [51] V Supervie and DK Ekouevi. Overview of the HIV epidemics in France and worldwide. *Rev Prat*, 64(8):1060–1066, Oct 2014.
- [52] SJ Tannenbaum, NH Holford, H Lee, CC Peck, and DR Mould. Simulation of correlated continuous and categorical variables using a single multivariate distribution. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 33(6):773–794, Dec 2006.
- [53] L Tesfatsion and KL Judd. *Handbook of computational economics: agent-based computational economics*. Elsevier, 2006.
- [54] Jan C. Thiele. *RNtetLogo: An Interface to the Agent-Based Modelling Platform’NetLogo’*, 2017. R package version 1.0.4.
- [55] M Trapero-Bertran and J Oliva-Moreno. Economic impact of HIV/AIDS: a systematic review in five European countries. *Health Econ Rev*, 4(1):15, Dec 2014.

Annexe 2. Supplementary material for: Economic impact of generic antiretrovirals in France for HIV patients' care: a simulation between 2019 and 2023

Cette annexe comporte la description, selon le protocole Overview, Design, Concepts, développé par Grimm et al., du modèle à agents utilisé pour l'étude « Economic impact of generic antiretrovirals in France for HIV patients' care: a simulation between 2019 and 2023 ».

Elle a été publiée en tant que matériel supplémentaire de cet article, dans la revue BMC Health Services Research.

Title

Economic impact of generic antiretrovirals in France for HIV patients' care: a simulation between 2019 and 2023

Running title

Economic impact of generic antiretrovirals

Journal

BMC Health Services Research

Authors

Romain Demeulemeester^{1,2,3} : MSC

Nicolas Savy^{1,4} : PhD

Michaël Mounié^{2,3} : PhD

Laurent Molinier^{1,2,3} : MD, PhD

Cyrille Delpierre^{1,3} : PhD

Pierre Dellamonica⁵ : MD, PhD

Clotilde Allavena⁶ : MD

Pascal Pugliesse⁵ : MD

Lise Cuzin^{7,8} : MD

Philippe Saint-Pierre^{1,4} : PhD

Nadège Costa^{2,3} : PhD

1. University of Toulouse III, Toulouse 31330, France

2. Health Economic Unit, Medical Information Department, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France
3. UMR 1027, National Institute for Health and Medical Research, Toulouse, France
4. CNRS UMR 5219, Toulouse Mathematics Institute, Toulouse, France
5. Infectious Diseases Department, University of Côte d'Azur, University Hospital of Nice, Nice, France
6. Infectious Diseases Department, University Hospital of Nantes, Nantes, France
7. Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital of Martinique, Fort-de-France, France
8. UMR 1295, National Institute for Health and Medical Research, Toulouse, France

Online Resource 1. Description of the Agent Based Model following the Overview, Design Concepts and Details protocol

The Overview, Design concepts and Details (ODD) protocol published by Grimm et al. [31] in 2006 aims at standardizing the description of agent-based models (ABM) to make it more understandable to most readers. In this document, we follow the ODD protocol to describe an ABM we developed to simulate the behaviour of HIV infected patients (PHIV) from 2019 to 2023 and evaluate the economic impact of the introduction of generic antiretrovirals in France.

1. Purpose

The aim of the ABM described here is to simulate the follow up of PHIVs, and more precisely, the sequence of their treatment allocation. Each such treatment is defined as an ARV combination and whether each of those ARVs is taken as branded or generic. Such outputs are further used to evaluate the follow up cost of each patient in terms of treatment and to compare it to another follow up scenario in which only branded version ARVs are prescribed, allowing to estimate economic savings imputable to the entry of new generic ARVs on the French market.

2. Entities, state variables and scales

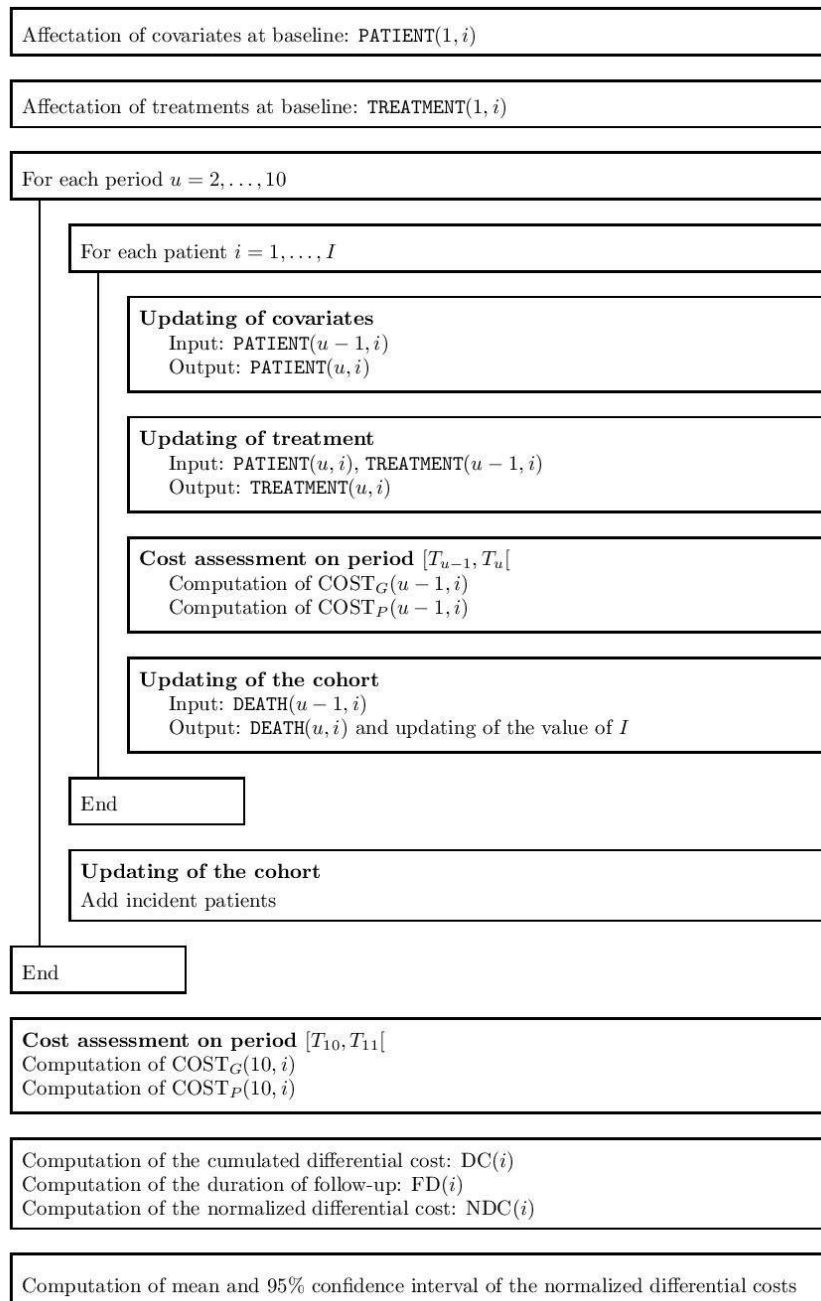
This model is only composed of one type of agents, which PHIVs. Their state variables are listed in table 1 included in the main manuscript. We should also consider the addition of the treatment as such a state variable. Indeed, treatments are not directly adapted by PHIVs themselves, but rather by clinicians specialised in HIV management. However, knowing that in France, all PHIVs are granted the same access to care in the frame of the Long-Term Disease scheme, their treatment is better considered here as an adaptive trait rather than the result of an interaction with another type of entity (a clinician for example).

3. Process overview and scheduling

The scheduling of the process is represented in figure 2, in the form of an algorithm. The covariates and treatment updating phases of this algorithm are described in figure 1 included in the main manuscript. The process evolves by time steps of six months over a five-year period. The state variables of each agent are re-evaluated at each of

these time steps. The follow up costs mentioned in the “Purpose” section are directly evaluated along the progression of the process.

Fig.2 Scheduling of the process



4. Design concepts

4.1. Emergence

The main phenomena that we are waiting to emerge from the model presented here is the adaptation of treatment composition along the follow up of PHIVs as well as the integration of generic ARVs newly entering the French market inside these treatments. Indeed, the consumption of generic ARVs by the PHIV population cannot be easily anticipated even with a set penetration rate, because the ARV combinations composing treatments evolve in a complex way.

4.2. Adaptation and fitness

As described above, the only adaptive trait PHIVs have is their treatment. They do not seek to directly improve some measure of fitness. Instead, the model adapting their treatment has been trained to reproduce the allocations observed in the Dat'Aids database. Such observed allocations are assumed to aim at improving the patients' condition as they have been chosen by HIV management experts.

4.3. Prediction

As consequence of the changes in their treatment, the condition of PHIVs may also change over time. These changes are also modelled from data and will be discussed in further details in later sections.

4.4. Sensing

Each PHIV is assumed to be aware of all his state variables at current and previous time steps. Consequently, every state variable is taken into consideration during the updating of treatment phase of the process.

4.5. Interaction

There is no interaction between PHIVs.

4.6. Observation

The data collected from the AMB are the treatment sequence of each PHIV, which include ARV combinations and whether branded or generic version of these ARVs is used.

5. Initialisation

The initial state of the cohort evolving through the ABM consists in the values of state variables captured in the Dat'Aids database on December 31st, 2015, which includes 27,341 PHIVs. This setup is always the same at the start of every simulation run. However, incident cases are added at each time step of the process and are initialized by drawing at random among the initial PHIVs of the cohort.

6. Input data

As described in the main manuscript, the model uses three hyperparameters as input. The first one is the delay between the marketing authorization dates (MAD) of a branded drug and its generics. The second one is the maximum penetration rates of generics. The actual penetration rate of a generic drug is set to grow linearly to that maximum penetration rate over the year following its entry on the French market. The last input is the percentage of branded drug tariffs that is taken as tariff for generics at their entry on the market. Sensitivity analyses on the cost outputs of the model can be conducted according to these inputs.

7. Submodels

To describe the submodels implied in the process, it is necessary to introduce some notations. The correspondence between state variables and their abbreviations for the rest of this section is given in table 5 below.

Table 5. Abbreviations of state variables.

State variables	Abbreviation
Age	<i>AGE</i>
Duration of the current treatment	<i>TREATD</i>
Duration of the HIV infection	<i>HIVD</i>
Country of birth	<i>BC</i>
Sex	<i>SEX</i>
Way of contamination	<i>CONTA</i>
Cardiovascular disease	<i>HEART</i>
Diabetes	<i>DIAB</i>
CDC stage C	<i>HIVS</i>
Creatinine clearance (mL / min / 1.73	<i>CREA</i>
HIV RNA (viral load, in copies / mL)	<i>RNA</i>
Patient being alive	<i>ALIVE</i>

For any given PHIV denoted by i , any state variable V and for $u = 2, \dots, 10$, we will denote by $V(u, i)$ the value of state variable V for PHIV i , at time step u .

7.1. Step 1: Updating of patients' covariates

To update the patients' covariates at each time, different models are involved depending on the nature of the covariates and the precision that one aims at giving to the simulations:

Covariates fixed in time. For $u = 2, \dots, 10$, we have $SEX(u, \cdot) = SEX(1, \cdot)$, $BC(u, \cdot) = BC(1, \cdot)$ and $CONTA(u, \cdot) = CONTA(1, \cdot)$.

Covariates with deterministic dependence on time. AGE and $HIVD$ change during the follow-up of patient because time is going on and these covariates are nothing but duration. The changes are nothing more than an increment of six months in the covariates. For $u = 2, \dots, 10$, we have $AGE(u, \cdot) = AGE(u - 1, \cdot) + 6$ and $HIVD(u, \cdot) = HIVD(u - 1, \cdot) + 6$. $TREATD$ evolves in the same way but have to be reset to 0 in case the treatment is changed.

$$TREATD(u, \cdot) = \begin{cases} TREATD(u - 1, \cdot) + 6 & \text{if there is no switch of treatment,} \\ 0 & \text{if there is a change of treatment at time } T_u. \end{cases}$$

Covariates with random dependence on time. Covariates $HIVS$, $HEART$, $DIAB$ and $ALIVE$ may change during the patient follow-up. These changes can lead to a modification of patient treatment. The evolution of these covariates is directed by Markov chains where the matrices of transition, denoted \mathbf{M}_{HEART} , \mathbf{M}_{DIAB} , \mathbf{M}_{HIVS} and \mathbf{M}_{ALIVE} are chosen to be constant.

Covariates with random dependence in time and randomness depending on covariates. For RNA and $CREA$, the matrices of transition, denoted \mathbf{M}_{RNA} and \mathbf{M}_{CREA} cannot be assumed to be constant because these transitions depend on patients' covariates. For these models, the probabilities of transition are modeled by a logistic or a polytomic regression. The covariates involved in the model are selected by a backward stepwise strategy.

For $RNA(u, .)$, the covariates involved are $RNA(u - 1, .)$, $SEX(u - 1, .)$, $AGE(u - 1, .)$, $CONTA(u - 1, .)$, $HIVS(u - 1, .)$, $HIVD(u - 1, .)$, $HEART(u - 1, .)$, $IR(u - 1, .)$ and $TREATD(u - 1, .)$.

For $CREA(u, .)$, the covariates involved are $CREA(u - 1, .)$, $SEX(u - 1, .)$, $AGE(u - 1, .)$, $RNA(u - 1, .)$, $HIVS(u - 1, .)$, $HIVD(u - 1, .)$, $HEART(u - 1, .)$ and $TREATD(u - 1, .)$.

Calibration of the execution models. The calibration of the models which means the estimation of the coefficients of M_{HEART} , M_{DIAB} , M_{HIVS} and M_{ALIVE} as well as the estimation of the parameters of the logistic (polytomic) regressions involved in the coefficients of M_{RNA} and M_{CREA} are derived from DAT'AIDS database.

7.2. Step 2: Updating the treatment

The updating of the treatment at time u , follows four rules:

- **Rule 1:** a patient can keep his treatment,
- **Rule 2:** a patient can switch for a treatment to another,
- **Rule 3:** a patient can switch to the generic version of his treatment,
- **Rule 4:** a patient who converts its medication to generic cannot convert back to the branded as long as he does not change its treatment.

The execution models, accounting for these rules, are defined as:

- Patients can switch for a treatment to another according to a Markov chain where the transition matrix is estimated from the DAT'AIDS database. For those transitions observed for a large number of patients in the DAT'AIDS, a logistic regression model is adjusted to model the transition probabilities as a function of some covariates. In this setting, the choice of covariates involved is done case-by-case following a backward step-by-step strategy. When transitions are rare (less than 100 observations), their probability are considered as constant.
- Patients can switch to the generic version of his treatment. This happens with probability depending on time t represented by Figure 3 and defined by:

$$PROBCONV(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } t < GMAD, \\ PENRATE \frac{t - GMAD}{PENTIME - GMAD} & \text{if } GMAD \leq t < PENTIME, \\ PENRATE & \text{if } t > PENTIME. \end{cases}$$

Where *PROBCONV* denotes the probability at time *t* of a PHIV switching from the branded to generic version of one of the ARVs composing its treatment; *PENRATE* denotes the maximum penetration rate, *GMAD* the MAD of the generic and *PENTIME* the time at which *PENRATE* is reached. For the simulations of the main manuscript, *PENTIME* has been set to one year after the MAD of generics.

7.3. Step 3: Updating of the cohort

On the one hand, at a given time step T_u , an updating of the cohort is performed by including 433 incident cases. This quantity has been calculated with the literacy data given in the ‘‘Population’’ section. These initial state variable values of incident cases are randomly drawn from the initial DAT’AIDS cohort.

On the other hand, a patient *i* who died during the period $[u - 1, u[$, which means $ALIVE(u, i) = 1$ and $ALIVE(u, i) = 0$, is not removed but all his future costs are set to 0.

Finally, let us denote $FD(i)$ the duration of the follow-up (in semester) for patient *i*.

7.4. Step 4: Computation of the differential cost

The differential cost *DC* for patient *i* is defined by:

$$DC(i) = COST_B(i) - COST_G(i) = \sum_{u=1}^{10} (COST_B(u, i) - COST_G(u, i)),$$

where $COST_B(i)$ represents the cost for patient *i* considering no switch to generics and $COST_G(i)$ represent the cost assuming a pre-specified scenario of switching to generics. The main indicator of interest is the total differential cost on five years for French population defined as the sum over patients of the individual differential cost $DC(i)$ divided by 19% which approximates the fraction of the French HIV population integrated in

DAT'AIDS. Notice that if a patient i died during the period $[u, u + 1[$ his future costs are set to 0, which means that:

$$COST_B(v, i) = COST_G(v, i) = 0 \text{ for any } v \geq u + 1.$$

As described later patients may die before the end of the follow-up and incident cases are possible. The differential cost should be normalized according to the follow-up duration to define the normalized differential cost:

$$NDC(i) = \frac{DC(i)}{FD(i)}.$$

Another indicator of interest is the average differential cost per patient per semester, defined as the average over the patients of the values of $NDC(i)$.

Annexe 3. Supplementary material for: Economic impact of HIV antiretrovirals quarterly dispensing: an agent-based model simulation between 2020 and 2025

Cette annexe comporte la description, selon le protocole Overview, Design, Concepts, développé par Grimm et al., du modèle à agents utilisé pour l'étude « Economic impact of HIV antiretrovirals quarterly dispensing: an agent-based model simulation between 2020 and 2025 ».

Elle a été soumise en tant que matériel supplémentaire de cet article, dans la revue AIDS

Title

Economic impact of HIV antiretrovirals quarterly dispensing: an agent-based model simulation between 2020 and 2024

Romain Demeulemeester, Nadège Costa, Célya Marcelo, Pascal Pugliese, Sylvia Pugliese, Agnès Certain, Eric Billaud, Julie Langlois, Lise Cuzin, Cédric Arvieux, Nicolas Savy, Christine Jacomet and Philippe Saint-Pierre

Description of the Agent Based Model following the Overview, Design Concepts and Details protocol

The Overview, Design concepts and Details (ODD) protocol published by Grimm et al. [14] in 2006 aims at standardizing the description of agent-based models (ABM) to make it more understandable to most readers. In this document, we follow the ODD protocol to describe an ABM we developed to simulate the behaviour of HIV infected patients (PHIV) from 2020 to 2024 and evaluate the economic impact of the introduction of quarterly dispensing of antiretrovirals in France.

8. Purpose

The aim of the ABM described here is to simulate the follow up of PHIVs, and more precisely, the sequence of their treatment allocation. Each such treatment is defined as a scheme of ARV combination and whether the treatment is dispensed monthly or quarterly. Such outputs are further used to evaluate the follow up cost of each patient in terms of treatment and to compare it to another follow up scenario in which only monthly dispensing of ARVs are prescribed, allowing to estimate economic savings imputable to the entry of quarterly dispensed ARVs on the French market.

9. Entities, state variables and scales

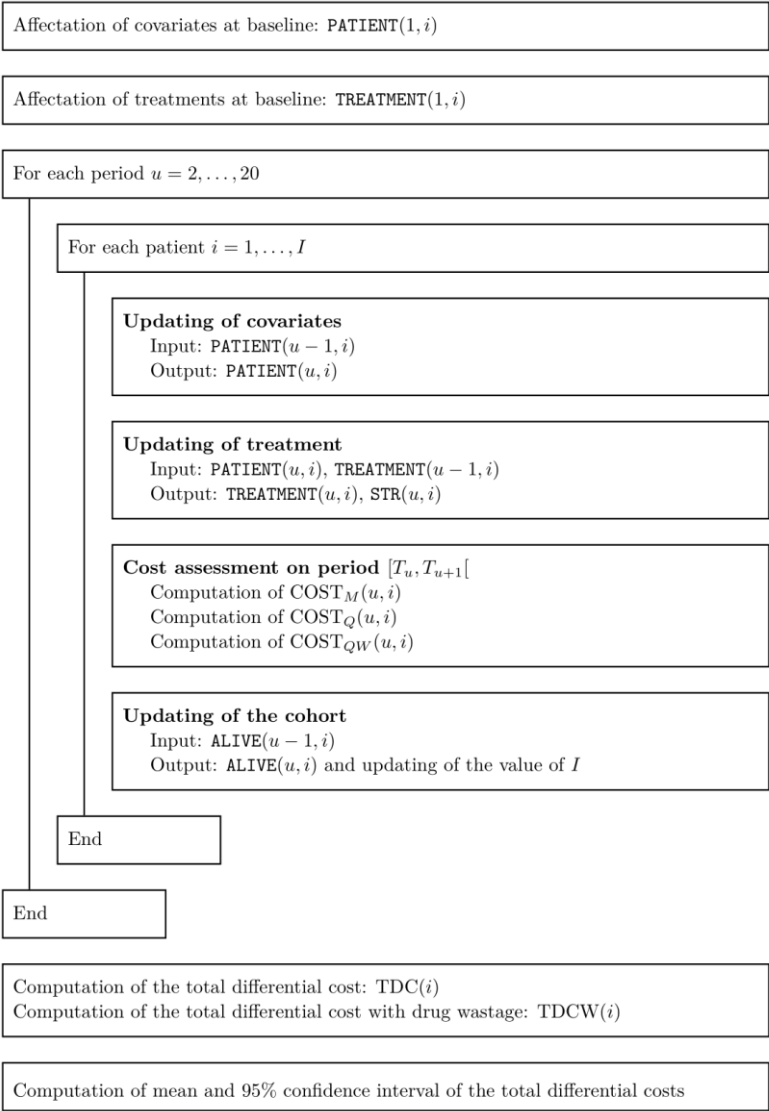
This model is only composed of one type of agents, which are PHIVs. Their state variables are listed in table 1 included in the main manuscript. We should also consider the addition of the treatment as such a state variable. Indeed, treatments are not directly adapted by PHIVs themselves, but rather by clinicians specialised in HIV management. However, knowing that in France, all PHIVs are granted the same access to care in the frame of the Long-Term Disease scheme, their treatment is better considered here as an adaptive trait rather than the result of an interaction with another type of entity (a clinician for example).

10. Process overview and scheduling

The scheduling of the process is represented in figure 2, in the form of an algorithm. The covariates and treatment updating phases of this algorithm are described in figure 1 included in the main manuscript. The process evolves by time steps of three months over a five-year period. The state variables of each agent are re-evaluated at each of

these time steps. The follow up costs mentioned in the “Purpose” section are directly evaluated along the progression of the process.

Fig.2 Scheduling of the process



11. Design concepts

11.1. *Emergence*

The main phenomena that we are waiting to emerge from the model presented here is the adaptation of treatment composition along the follow up of PHIVs as well as the diffusion of quarterly dispensing usage among the population. Indeed, this diffusion cannot be easily anticipated even with a set penetration rate, because the treatment allocation evolves in a complex way, and also because quarterly dispensing allowance is conditioned by multiple eligibility criteria.

11.2. *Adaptation and fitness*

As described above, the only adaptive trait PHIVs have is their treatment. They do not seek to directly improve some measure of fitness. Instead, the model adapting their treatment has been trained to reproduce the allocations observed in the Dat'Aids database. Such observed allocations are assumed to aim at improving the patients' condition as they have been chosen by HIV management experts.

11.3. *Prediction*

As consequence of the changes in their treatment, the condition of PHIVs may also change over time. These changes are also modelled from data and will be discussed in further details in later sections.

11.4. *Sensing*

Each PHIV is assumed to be aware of all his state variables at current and previous time steps. Consequently, every state variable is taken into consideration during the updating of treatment phase of the process.

11.5. *Interaction*

There is no interaction between PHIVs.

11.6. *Observation*

The data collected from the AMB are the treatment sequence of each PHIV, which include the ARV scheme and whether the treatment is dispensed monthly or quarterly.

12. Initialisation

The initial state of the cohort evolving through the ABM consists in the values of state variables captured in the Dat'Aids database on December 31st, 2019, which includes 52,239 PHIVs. This setup is always the same at the start of every simulation run.

13. Input data

As described in the main manuscript, the model uses two hyperparameters as input. The first one is proportion of patients favourable to quarterly dispensing (PFQ). The second one is tariff ratio of one quarterly packaging to three monthly packagings (TR)

14. Submodels

To describe the submodels implied in the process, it is necessary to introduce some notations. The correspondence between state variables and their abbreviations for the rest of this section is given in table 5 below.

Table 5. Abbreviations of state variables.

State variables	Abbreviation
Age	<i>AGE</i>
Duration of the current treatment	<i>TREATD</i>
Duration of the HIV infection	<i>HIVD</i>
Indetectability duration	<i>INDE</i>
Sex	<i>SEX</i>
Under STR treatment	<i>STR</i>
Mode of contamination	<i>CONTA</i>
Tumor(s)	<i>TUMOR</i>
Opportunistic infection(s)	<i>OPINF</i>
Treatment schema	<i>SCHEMA</i>
CDC stage C	<i>HIVS</i>
CD4 cell count	<i>CD4</i>
HIV RNA (viral load, in copies / mL)	<i>RNA</i>
Patient being alive	<i>ALIVE</i>

For any given PHIV denoted by i , any state variable V and for $u = 2, \dots, 10$, we will denote by $V(u, i)$ the value of state variable V for PHIV i , at time step u .

14.1. Step 1: Updating of patients' covariates

To update the patients' covariates at each time, different models are involved depending on the nature of the covariates and the precision that one aims at giving to the simulations:

Covariates fixed in time. For $u = 2, \dots, 10$, we have $SEX(u, \cdot) = SEX(1, \cdot)$, $TUMOR(u, \cdot) = TUMOR(1, \cdot)$ and $CONTA(u, \cdot) = CONTA(1, \cdot)$.

Covariates with deterministic dependence on time. AGE and $HIVD$ change during the follow-up of patient because time is going on and these covariates are nothing but duration. The changes are nothing more than an increment of six months in the covariates. For $u = 2, \dots, 10$, we have $AGE(u, \cdot) = AGE(u - 1, \cdot) + 3$ and $HIVD(u, \cdot) = HIVD(u - 1, \cdot) + 3$. $TREATD$ and $INDE$ evolve in the same way but have to be reset to 0 in case the treatment is changed or the viral load becomes detectable.

$$TREATD(u, \cdot) = \begin{cases} TREATD(u - 1, \cdot) + 3 & \text{if there is no switch of treatment,} \\ 0 & \text{if there is a change of treatment at time } T_u. \end{cases}$$

$$INDE(u, \cdot) = \begin{cases} INDE(u - 1, \cdot) + 3 & \text{if the viral load remains undetectable,} \\ 0 & \text{if the viral load becomes detectable at time } T_u. \end{cases}$$

Covariates with random dependence on time. Covariates $HIVS$, $OPINF$, and $ALIVE$ may change during the patient follow-up. These changes can lead to a modification of patient treatment. The evolution of these covariates is directed by Markov chains where the matrices of transition, denoted \mathbf{M}_{HIVS} , \mathbf{M}_{OPINF} and \mathbf{M}_{ALIVE} are chosen to be constant.

Covariates with random dependence in time and randomness depending on covariates. For RNA and $CD4$, the matrices of transition, denoted \mathbf{M}_{RNA} and \mathbf{M}_{CD4} cannot be assumed to be constant because these transitions depend on patients' covariates. For these models, the probabilities of transition are modeled by a logistic or a polytomic regression. The covariates involved in the model are selected by a backward stepwise strategy.

For $RNA(u, \cdot)$, the covariates involved are $RNA(u - 1, \cdot)$, $SEX(u - 1, \cdot)$, $AGE(u - 1, \cdot)$, $CD4(u - 1, \cdot)$, $SCHEMA(u - 1, \cdot)$, $HIVS(u - 1, \cdot)$ and $TREATD(u - 1, \cdot)$.

For $CD4(u, .)$, the covariates involved are $CD4(u - 1, .)$, $SEX(u - 1, .)$, $AGE(u - 1, .)$, $RNA(u - 1, .)$, $SCHEMA(u - 1, .)$, $HIVS(u - 1, .)$, $HEART(u - 1, .)$ and $TREATD(u - 1, .)$.

Calibration of the execution models. The calibration of the models which means the estimation of the coefficients of M_{OPINF} , M_{HIVS} and M_{ALIVE} as well as the estimation of the parameters of the logistic (polytomic) regressions involved in the coefficients of M_{RNA} and M_{CD4} are derived from DAT'AIDS database.

14.2. Step 2: Updating the treatment

The updating of the treatment at time u , follows four rules:

- **Rule 1:** a patient can keep his treatment,
- **Rule 2:** a patient can switch for a treatment to another,
- **Rule 3:** a patient can switch to quarterly dispensed version of his treatment, as long as he meets the eligibility criteria,
- **Rule 4:** a patient who converts its medication to quarterly dispensing cannot convert back to the monthly dispensing as long as he keeps meeting the eligibility criteria and does not change his treatment.

For $SCHEMA(u, .)$, the covariates involved are $CD4(u, .)$, $SEX(u, .)$, $AGE(u, .)$, $RNA(u, .)$, $SCHEMA(u - 1, .)$, $HIVS(u, .)$, $HEART(u - 1, .)$ and $TREATD(u - 1, .)$.

The evolution of STR is directed by Markov chains where the matrices of transition, denoted M_{STR} that was chosen to be dependent on $SCHEMA(u, .)$.

The execution models, accounting for these rules, are defined as:

- Patients can switch for a treatment to another according to a Markov chain where the transition matrix is estimated from the DAT'AIDS database. A multinomial logistic regression model is adjusted to model

the transition probabilities as a function of some covariates. In this setting, the choice of covariates involved is done case-by-case following a backward step-by-step strategy.

- Patients can switch to a quarterly dispensed version of their treatment as long as they meet the eligibility criteria. This happens with probability that is set by the PFQ.

14.3. Step 3: Updating of the cohort

A patient i who died during the period $[u - 1, u]$, which means $ALIVE(u, i) = 1$ and $ALIVE(u, i) = 0$, is not removed but all his future costs are set to 0.

14.4. Step 4: Computation of the differential cost

The differential cost DC for patient i is defined by:

$$DC(i) = COST_M(i) - COST_Q(i) = \sum_{u=1}^{20} (COST_M(u, i) - COST_Q(u, i)),$$

where $COST_M(i)$ represents the cost for patient i considering only monthly dispensing as allowed and $COST_Q(i)$ represent the cost assuming a pre-specified scenario of switching to quarterly dispensing. The main indicator of interest is the total differential cost on five years $TDC(i)$ for French population defined as the sum over patients of the individual differential cost $DC(i)$. Another indicator of interest is the total differential cost on five years $TDCW(i)$ for French population and accounting for drug wastage.