

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants	5
Remerciements	8
Table des matières	10
Table des figures.....	13
Table des tableaux	14
Liste des abréviations	15
Introduction	17
A. Objectifs et intérêts de ce travail	17
B. La problématique.....	19
C. Plan.....	20
I. Evaluation des produits de santé : introduction de la dimension économique	22
A. Les expertises des produits de santé	22
1. Première étape, l'obtention de l'AMM	22
2. L'accès au marché.....	29
B. L'évaluation médico-économique des technologies de santé ou <i>Health Technology Assessment (HTA)</i> , apports et positionnement dans la chaîne de l'expertise.....	39
1. Définition	39
2. Pourquoi réaliser une ETS.....	39
3. Principes fondamentaux de l'ETS en France	40
4. Les origines de l'évaluation des technologies de santé en France	53
5. Comment s'insère l'ETS – ou évaluation économique dans le processus d'expertise des produits de santé au niveau français	55

II. Les modèles médico-économiques.....	60
A. La modélisation : une réponse à un besoin, à une question	60
B. Définitions.....	62
C. Principaux modèles médico-économiques utilisés pour soutenir les dossiers économiques proposés à la HAS	66
1. Les arbres décisionnels.....	66
2. Les modèles de Markov	71
3. Les techniques de modélisation alternatives.....	79
D. Eléments clés de la modélisation.....	80
1. Choix du modèle.....	80
2. Les données.....	81
3. Les analyses de sensibilité.....	83
E. Limites.....	85
1. Les principales limites des modèles médico-économiques	86
2. Les étapes pour remédier aux limites des modèles médico-économiques	90
III. Grille d'évaluation de la qualité méthodologique des modèles économiques : une réponse à l'incertitude générée par les modèles examinés.....	95
A. Contexte du travail	95
B. Conception de la grille : identification des besoins.....	96
1. Les référentiels	96
2. Des contraintes opérationnelles.....	96
C. Recenser l'existant	97
1. Recherche documentaire pour actualiser la grille déjà existante du SEESP	97
2. Premiers résultats : Articles et grilles utilisés	97
3. Présentation des articles et grilles conservées	99

D. Méthodologie employée.....	102
E. Grille d'évaluation de la qualité d'un modèle	103
1. Élaboration d'une liste exhaustive d'items de qualité d'un modèle	103
2. Élaboration de la grille d'évaluation (version 1)	103
3. Essai de la grille d'évaluation (version 1) et de la notice d'aide au remplissage	104
4. Validation de la nouvelle version de la grille d'analyse de la qualité des modèles économiques	105
F. Application sur un cas réel.....	112
1. L'avis « flash », une saisine du CEPS	112
2. L'organisation du travail au sein de l'équipe	112
3. L'évaluation économique du dispositif médical.....	113
4. La validation de l'avis par la CEESP	113
G. Discussion	114
IV. Conclusion.....	115
A. Conclusion générale concernant la problématique	115
B. Perspectives.....	117
Bibliographie	118
Annexes	126
Evaluation économique des produits de santé : comment réduire l'incertitude autour des modèles économique	140
Health technology assessment : how to reduce uncertainty around decisional models	140

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme de coût efficacité	51
Figure 2. Premier arbre de décision	69
Figure 3. Deuxième arbre de décision.....	70
Figure 4. Premier modèle de Markov	73
Figure 5. Second modèle de Markov	74
Figure 6. Comment juger du caractère approprié ou non de la modélisation mathématique retenue ? ..	136

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Choix méthodologiques structurants de l'évaluation économique en santé	43
Tableau 2. Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats	44
Tableau 3. Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts	44
Tableau 4. Choix méthodologiques pour la modélisation de l'évaluation économique	45
Tableau 5. Présentation et interprétation des conclusions de l'évaluation économique	45
Tableau 6. Publications retenues.....	98
Tableau 7. Grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un modèle	106

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE/CEA	Analyse Coût Efficacité
ACU/CUA	Analyse coût utilité
ACB	Analyse coût bénéfice
AIB	Analyse d'Impact Budgétaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASA	Amélioration du Service Attendu
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASR	Amélioration du Service Rendu
AVG	Années de vie gagnées
BPC	Bonnes pratiques cliniques
CEESP	Commission Evaluation Economique et Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CMDh	Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedure – human
CMS	Concerned member state
CMUH/CHMP	Comité du médicament à usage humain
CNEDiMITS	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CP	Centralised procedure
CPP	Comité de protection des personnes
CSBM	Consommation de Soins et de Biens Médicaux
CT	Commission de la Transparence
DCP	De-centralised procedure
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EBM	Evidence Based Medicine = Médecine basée sur les preuves
EM/MS	Etat membre
EMA	Agence européenne du médicament

EUnetHTA	European network for the Health Technology Assessment
GL	Groupe de Lecture
GT	Groupe de Travail
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
INCa	Institut National du Cancer
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
NHS	National Health Institute
MRP	Mutual recognition procedure
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
QALY	Quality Adjusted Life Years – Années de vie pondérées par la qualité de vie
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RMS	Reference member state
SEAP	Service Evaluation des Actes Professionnels
SED	Service d'Evaluation des Dispositifs médicaux
SEESP	Service d'Evaluation Economique et de Santé Publique
SEM	Service d'Evaluation des Médicaments
SMR	Service Médical Rendu
TFR	Tarif Forfaitaire de Responsabilité
WHO	World Health Organization

Introduction

A. OBJECTIFS ET INTERETS DE CE TRAVAIL

Ce travail présente un triple objectif, montrer l'intérêt des modèles économiques, de leur rôle dans l'évaluation des produits de santé, développer les principales limites des modèles économiques, et, à partir de ces constats décrire la création d'un outil visant à limiter et restreindre les incertitudes accompagnant parfois les modèles économiques. L'outil a donc pour objectif de permettre une évaluation de la qualité méthodologique des modèles économiques en rappelant tous les points à analyser. L'outil doit aussi permettre de rendre cette analyse plus robuste avec des résultats comparables quel que soit l'analyste y recourant.

- Modèles économiques, un sujet d'actualité

La modélisation économique est une discipline encore récente, elle provient de la théorie des jeux, dans les années 1950, et fut appliquée au domaine de la recherche médicale, à partir des années 1970 avec parmi les plus anciennes analyses, une évaluation coût-bénéfice du dépistage du méningocèle du canal rachidien au Royaume Uni (1). A la fin du 20ème siècle et au début du 21ème siècle, la pratique s'est développée, en particulier dans les pays anglo-saxons.

Pour la France, dans le cadre particulier de l'évaluation des produits de santé, l'évaluation médico-économique est devenue une obligation avec le décret du 2 octobre 2012 stipulant qu'une évaluation médico-économique était requise si une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure, importante ou modérée était revendiquée par le titulaire de l'AMM du médicament et que celui-ci est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie (2).

Le décret sera certainement à l'origine d'un développement quantitativement important de l'analyse médico-économique et de la modélisation économique.

- Importance et nécessité des modèles économiques

Dans un système de santé présentant de nombreuses innovations thérapeutiques amenant de nombreuses questions éthiques, le besoin de développer des outils d'aide à la décision se fait ressentir. La modélisation économique a pour rôle principal d'informer l'évaluateur de l'impact sur le système de santé de l'arrivée sur le marché d'un nouveau produit de santé. Cet impact est autant exprimé en termes de coûts que de « bénéfices » pour la santé humaine (hausse de l'espérance de vie, amélioration de la qualité de vie etc.). Ainsi les modèles vont permettre d'anticiper les conséquences d'une décision sur une population dans son ensemble à des horizons temporels différents. Il s'agit alors d'outils d'aide à la décision qui permette de présenter les résultats du pharmaco-économiste tout en explicitant la méthodologie suivie.

L'intérêt de la démarche de modélisation réside aussi dans la définition des choix et des hypothèses sur lesquels sont bâtis les modèles économiques. La démarche assure ainsi une reproductibilité, gage de fiabilité, en permettant alors à d'autres analystes de répéter, compléter ou améliorer les résultats obtenus en réutilisant la même méthodologie (3). En outre, pour réaliser un bon modèle économique, il est recommandé de faire des analyses de

sensibilité, permettant ainsi de tester plusieurs paramètres au sein de différents *scenarii* évaluant la robustesse du modèle et de ses hypothèses. Ainsi les modèles facilitent la prise de décision et l'argumentation des choix en faveur d'une alternative ou d'une autre.

Par ailleurs, lors de la conférence *Munich-Sydney-Tilburg Conference Series* (4) des 10-12 avril 2013 il a été rappelé que l'intérêt de la modélisation économique allait au-delà du seul domaine de la santé, et qu'elle pouvaient être utilisée dans de nombreux autres secteurs. A titre d'exemple il a été précisé que les modèles économiques sont généralement utilisés pour évaluer le risque pour des investissements financiers, ou encore que ce sont souvent des éléments clés dans les décisions des politiques internationales.

- Utilité des modèles économiques

Si le caractère prédictif semble être le principal intérêt de la modélisation économique selon Epstein dans l'article *Why Model ?* publié dans le *Journal of Artificial Societies and Social Simulation* (3), 16 autres raisons sont données pour justifier de l'importance à utiliser les modèles économiques. Il s'agit de :

- expliquer les phénomènes étudiés ;
- définir les orientations pour les collectes de données ;
- apporter un éclairage sur la dynamique de base ;
- proposer des analogies dynamiques ;
- découvrir de nouvelles questions ;
- promouvoir un cadre scientifique à la réflexion ;
- consolider des résultats à des intervalles plausibles ;
- mettre en lumière les principales incertitudes ;
- proposer des situations extrêmes en temps quasi réel ;
- montrer les compromis et arbitrages ainsi que de proposer les solutions les plus efficaces ;
- tester la robustesse de la principale théorie au moyen de perturbations (modification des paramètres) ;
- rejeter les idées reçues incompatibles avec les données disponibles ;
- former les praticiens ;
- Organiser le dialogue scientifique ;
- sensibiliser le public ;
- révéler l'apparemment simple comme étant complexe et vice versa.

- Originalité du sujet

L'originalité de ce travail réside à la fois dans le sujet traité, l'évaluation médico-économique, et dans la description de la conception d'un outil d'aide à l'expertise des produits de santé, la grille d'analyse de la qualité méthodologique des modèles économiques. Celle-ci doit permettre dans un premier temps d'aider à réaliser l'expertise des produits de santé par les agences sanitaires, et dans un deuxième temps, en précisant quelles sont les étapes clé de cette

expertise, permettre aux statisticiens, économistes, pharmaciens modélisateurs d'améliorer leurs pratiques dans cette discipline et atteindre un niveau d'expertise important.

Enfin ce thème étant encore relativement nouveau, il a très peu été traité par les pharmaciens, aussi ce travail pourra peut-être participer au développement de la culture économique auprès de ses lecteurs en particulier auprès des pharmaciens.

B. LA PROBLEMATIQUE

Dans un contexte d'augmentation mal maîtrisée des dépenses de santé et d'acceptation des méthodes d'évaluation médico économique des produits de santé (ou HTA) comme outils d'aide à la décision publique, le critère d'efficience a progressivement été reconnu comme légitime dans la prise de décision en matière de remboursement et de fixation des prix des biens et services de santé, y compris au moment de la demande d'inscription. Cela a pu s'observer en particulier avec la loi de financement de la sécurité sociale 2008 (5) et renforcé avec la LFSS 2012 (6).

Le décret du 2 octobre 2012 (2), déclinaison de la LFSS 2012, est venu renforcer la HAS dans sa mission d'expertise médico-économique en l'étendant aux phases d'inscription et de réinscription des produits de santé. En 2011 et 2012, le SEESP a réalisé des expérimentations afin de définir la procédure interne permettant de répondre à cette nouvelle mission et identifier ainsi les éléments techniques qui fonderont l'expertise des études qui lui seront soumises.

Ces expérimentations ont été menées, en fonction des éléments disponibles, par la Haute Autorité de santé avant la parution du décret d'application (04/10/2012).

Cette procédure avait plusieurs objectifs, parmi lesquels générer des résultats reproductibles quel que soit l'analyste et vérifier le respect des recommandations, et à défaut les justifications du non-respect, du guide *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS* (7), publié en 2011.

Deux types de dossiers ont été expertisés dans le cadre de cette expérimentation : les avis dits « flash » et les avis dits « d'efficience ».

- Les avis « flash » : sont des expertises des données médico-économiques produites par les industriels et soumises au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). L'expertise concerne uniquement la qualité méthodologique de l'étude.
- Les avis d'efficience : sont des expertises des données médico-économiques soumises par l'industriel à la CEESP au moment de l'inscription du produit. Cette expertise se fait en parallèle de celle réalisée à la Commission de la Transparence (CT) ou celle effectuée à la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs médicaux et Technologies de Santé (CNEDiMTS). L'expertise porte sur la qualité des données

d'un point de vue méthodologique, mais il s'agit également de donner un avis sur la conclusion de l'étude en termes d'efficience du produit réévalué.

Cette expérimentation a permis d'identifier assez vite une contrainte temporelle, l'expertise doit nécessairement s'intégrer dans un délai contraint de 90 jours. Le SEESP doit donc être en capacité de réagir dans un délai court, selon une procédure optimisée. De plus l'organisation proposée lors des expertises des premiers dossiers soumis au SEESP est un travail collectif réalisé par deux chefs de projet est nécessaire pour assurer une bonne qualité de l'expertise.

Enfin, il a été observé que la majorité des dossiers reposaient sur une modélisation et que l'expertise méthodologique consistait principalement à juger de la qualité du modèle présenté.

Les modèles économiques sont des outils statistiques dont le rôle est essentiellement de représenter la réalité, facilitant la prise de décision soit en réalisant des prévisions (évolution du niveau de santé, de la qualité de vie ainsi que l'impact sur les dépenses) soit en permettant la classification des stratégies analysées sur le critère d'efficience (coût-efficacité, coût-utilité). Du fait de leur conception complexe, de la pluridisciplinarité des domaines concernés et du fait qu'ils simplifient la réalité, ils présentent nécessairement des limites. Ces biais génèrent de l'incertitude autour de leurs résultats pouvant générer un manque de confiance ou de crédibilité des preneurs de décision envers ceux-ci.

Le travail réalisé à la HAS se concentre sur la fiabilité et la robustesse des analyses. Le recours aux modèles économiques lors d'une expertise des produits de santé amène à se demander quelles sont leurs limites et comment les identifie-t-on ? C'est-à-dire comment analyser la qualité méthodologique des modèles économiques ?

Après avoir montré le positionnement de l'évaluation et de la modélisation économique dans le processus d'expertise des produits de santé en France, la question principale à laquelle ce travail va tenter de répondre est, **comment réduire l'incertitude autour des modèles économiques lors d'une évaluation économique des produits de santé ?**

C'est dans un contexte réglementaire particulier, (loi de financement de la sécurité sociale 2008 et 2012) et avec l'objectif de réduction de l'incertitude entourant les modèles économiques qu'est née l'idée de la création d'un outil permettant l'évaluation de la qualité des modèles économiques afin de pallier à ces limites.

C. PLAN

Afin de répondre à cette question principale, trois parties sont développées dans ce document.

Dans un premier temps est développée l'expertise des produits de santé en France. Son objectif est de démontrer comment se déroule le processus d'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux en France. Elle s'articule autour de deux chapitres. Le premier traite de l'expertise des technologies de santé telle qu'elle était réalisée avant la loi de financement

de la sécurité sociale de 2012 et de son décret d'application. C'est-à-dire la description de toute la chaîne de développement des produits de santé, des principales étapes réglementaires de leur dossier d'AMM et de l'expertise médico-technique réalisée ensuite. Dans ce chapitre sera abordé le processus de mise sur le marché des produits de santé allant de la réalisation d'essais pré-cliniques et cliniques à l'obtention du prix et du taux de remboursement. Le second chapitre aborde les principes et l'intérêt de réaliser une évaluation médico-économique en explicitant les apports attendus de celle-ci. Dans ce chapitre seront notamment abordés les principes des évaluations médico-économiques définis par la HAS, les différents types d'analyses, les notions de qualité de vie, de QALY et de ratio incrémental coût efficacité.

La deuxième partie est consacrée aux modèles économiques. Dans ce chapitre sont développés les principes fondamentaux de la modélisation économiques sur les deux principaux modèles utilisés, les arbres de décision et les modèles de Markov. Ce chapitre montre les intérêts des modèles économiques ainsi que leurs limites. Un chapitre développant les éléments clés de la modélisation économique est aussi développé.

La dernière partie détaille une expérience réalisée au sein du Service d'Evaluation Economique et de Santé Publique de la HAS. Au cours de cette période, une grille a été conçue afin de faciliter l'expertise de la qualité méthodologique des modèles économiques. Cette grille a été testée sur des cas réels de dossiers médico économiques soumis par les industriels. Cette phase d'expérimentation de l'outil est aussi détaillée dans ce chapitre.

I. Evaluation des produits de santé : introduction de la dimension économique

A. LES EXPERTISES DES PRODUITS DE SANTE

« Administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment »¹

Expertiser les produits de santé avant d'en autoriser la commercialisation est indispensable pour assurer aux patients des produits sûrs en termes d'utilisation, efficaces, de bonne qualité.

En France il existe deux phases dans le processus global d'expertise des produits de santé. La première est celle qui va évaluer le rapport bénéfice/risque d'un produit. Cette évaluation est réalisée à l'*European Medicine Agency* (EMA) au niveau Européen, ou à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) à l'échelon français. Cette évaluation aboutira, ou non à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Une seconde étape d'expertise est réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) afin d'évaluer la place et l'apport du nouveau produit dans l'arsenal thérapeutique déjà présent ainsi que de délivrer des avis pour aider le CEPS définir le prix et le taux de remboursement le plus adéquat.

Délivrer une AMM revient à se poser quatre questions, existe-t-il un besoin médical ? Quel est le rapport bénéfice/risque ? Le médicament apporte-il un progrès médical au regard de l'arsenal thérapeutique existant ? Quels enseignements apportent les données d'utilisation de la spécialité, en particulier en termes d'efficacité et de sécurité ?

Alors que l'évaluation réalisée à la Haute Autorité de Santé doit permettre de répondre aux questions : ce produit doit-il être pris en charge par la collectivité ? A quel niveau ? Selon quelles modalités ?

1. Première étape, l'obtention de l'AMM

a) Développement des produits de santé

Suite aux phases de recherche de nouvelles molécules aboutissant à la découverte d'un nouveau principe actif grâce notamment à des phases de criblages et d'optimisation, viennent les phases de développement des produits de santé.

¹ Règle des cinq « B » de la HAS

On peut schématiquement décomposer cette phase en deux temps, le développement préclinique et le développement clinique.

(1) Développement préclinique

Cette étape consiste à évaluer l'intérêt d'un candidat médicament in vivo chez l'animal. Cette étape est réalisée en accord avec les bonnes pratiques garantissant une utilisation rationnelle et un traitement éthique des animaux de laboratoire.

Les études réalisées lors de cette phase sont regroupées en trois catégories : les études pharmacologiques, les études pharmacocinétiques et les études de toxicologie.

(a) Les études pharmacologiques

Elles permettent de valider les mécanismes d'actions supposés des médicaments candidats tout en informant sur le niveau d'activité réel de la molécule dans le modèle animal.

(b) Les études pharmacocinétiques

Elles ont pour objectif de préciser le devenir du médicament dans un organisme vivant. Classiquement ces études permettent d'améliorer la compréhension dont disposent les chercheurs quant aux étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme, de transformation et d'élimination de la molécule par les organismes vivants.

(c) Les études de toxicologies

Elles doivent permettre de définir quelles sont les doses toxiques, les doses létales et les organes cibles des molécules. Dans une approche plus éthique et plus prédictive, ces tests sont de plus en plus réalisés sur des cultures de cellules humaines et non sur animaux.

A partir de ces premières informations, les doses actives chez l'Homme peuvent être appréhendées tout comme les doses létales. Le développement préclinique permet aussi de donner les premières informations sur les bénéfices que l'on peut attendre de la molécule mais aussi les effets secondaires à suivre dans les phases suivantes. Ces étapes sont donc indispensables, et obligatoires, pour la mise au point des étapes ultérieures que sont les essais cliniques.

Une autre étape est généralement décrite comme appartenant au développement préclinique, il s'agit de l'évaluation du risque environnemental de la mise sur le marché d'un nouveau produit de santé.

(2) Développement clinique

Le développement clinique est une phase incontournable pour la mise sur le marché d'un nouveau produit de santé. Le développement clinique a pour but de caractériser l'efficacité et la sécurité d'un produit de santé administré à l'Homme. Il existe quatre grandes catégories d'essais cliniques, trois sont réalisées avant l'obtention de l'AMM et sont constitutive de son dossier, les essais de phase 1, 2 et 3, les essais de phase 4 étant réalisés après l'obtention de celle-ci (8)(9).

Les Bonnes Pratiques Cliniques encadrent, au niveau international la réalisation de ces essais cliniques. Au niveau français, l'ANSM et le Comité de Protection des Personnes (CPP) doivent impérativement donner leur accord pour la mise en place de tels essais. Ainsi l'ANSM vérifie l'adéquation entre les essais et le guide de bonne pratique clinique et la sécurité pour le patient, le CPP vérifie la pertinence scientifique de l'essai clinique ainsi que les dimensions éthiques de la recherche, c'est-à-dire les droits du patient (sécurité, confidentialité, consentement éclairé et modalité de son recueil).

(a) Les essais cliniques de phase 1

Les scientifiques visent, au cours de ces essais, à procéder à une évaluation à court terme de la sécurité d'emploi du médicament candidat en fonction de la dose ainsi que de caractériser la tolérance des patients vis-à-vis du médicament candidat testé. Ces essais ont aussi pour objectif d'aider à mieux comprendre les mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination de la substance. Au cours de ces essais, sont testées de faibles doses croissantes chez des volontaires, mâles, sains et en faibles effectifs, ce sont les premières administrations à l'homme.

(b) Les essais cliniques de phase 2

Ils ont pour but de procéder à une évaluation à court terme de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique permettant ainsi de déterminer la dose optimale d'efficacité et de tolérance chez l'Homme. Les essais de cette phase sont réalisés sur de petits échantillons de personnes. Ces essais se décomposent en type 2a quand ils concernent les sujets sains et 2b, pour les sujets malades. Il y aura au cours de ces essais des administrations uniques ou répétées, elles serviront à une recherche d'interactions médicamenteuse.

(c) Les essais cliniques de phase 3

Les essais de phase 3 ou « essais pivot » cherchent à démontrer l'intérêt du médicament candidat en évaluant le rapport bénéfice/risque de celui-ci. L'intérêt du médicament candidat peut être démontré lors des essais pivots sur des critères intermédiaires de résultat. Ces essais sont réalisés sur de très grands échantillons de personnes malades, traitées sur de plus longues périodes. Il est recommandé au niveau français que ces études soient comparatives, et qu'elles se fassent entre le médicament candidat et le « *Gold Standard* » ou traitement de référence. Lorsqu'une pathologie ne dispose pas de traitement de référence, le médicament peut être étudié contre un placebo.

(d) Les essais de phase 4

Ils correspondent aux essais réalisés après la mise sur le marché du médicament, en dehors du développement de nouvelles indications et qui doivent permettre d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament en analysant l'utilisation du médicament en vie réelle. Cette étape permet d'affiner la posologie et de mieux comprendre le mécanisme d'action, elle est aussi appelée pharmacovigilance.

b) Dossiers d'AMM

Pour être commercialisé tout médicament doit disposer d'une AMM qui est délivrée par les autorités compétentes, européennes ou nationales. Il s'agit de la Commission Européenne qui, sur avis de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), délivrera une AMM pour le marché communautaire et l'ANSM qui délivre une AMM nationale pour le marché français.

Une AMM est toujours accompagnée du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) comportant un résumé des informations essentielles concernant le médicament (telles que les indications, les contre-indications, le mécanisme d'action etc.) et d'une notice d'utilisation reprenant ces informations de manière simplifiée.

(1) Les procédures européennes

Au niveau Européen il existe trois procédures différentes d'AMM : la procédure centralisée (CP), la procédure décentralisée (DCP) et la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP). Suivant la procédure choisie par la firme pharmaceutique titulaire du brevet, c'est l'EMA ou le laboratoire qui choisit l'Etat rapporteur ou l'Etat référent lors de l'expertise du médicament pour l'avis. Au niveau européen, la France est représentée par l'ANSM comme rapporteur auprès de l'EMA.

(a) Procédure centralisée

La première tentative d'harmonisation de l'accès des médicaments au marché Européen date du 26 janvier 1965 avec la directive 65/65/EEC. Si le rôle premier de toute réglementation en Europe est de garantir la protection de la santé publique, elle doit aussi permettre la libre circulation des produits de santé ainsi que le développement des industries pharmaceutiques. L'AMM délivrée par l'agence sanitaire et réglementaire doit répondre à trois principes d'exigence : le médicament produit doit être de bonne qualité, doit être efficace et sûr d'emploi.

L'EMA et la procédure centralisée ont été mises en place en 1995 sur la base d'un règlement Européen de 1993 (10).

La procédure centralisée est issue de deux dispositions législatives européennes, une directive (11) et un règlement (12), adoptées par le Conseil et par le Parlement européen en mars 2004.

Dans le cadre de cette procédure, l'EMA évalue les dossiers d'AMM soumis par les industriels par le biais de son Comité des Médicaments à Usage Humain (CMUH, ou CHMP en anglais). Le CHMP est composé d'un membre par Etat Membre, ceux-ci faisant le lien avec les systèmes nationaux.

A chaque demande d'AMM, le CHMP choisira deux de ses membres comme rapporteurs, l'évaluation définitive devant se faire sous 210 jours (hors « clock-stop » pour les demandes d'information complémentaires formulées au laboratoire demandeur).

L'avis ou « opinion » est envoyée à la Commission Européenne, le RCP et la notice sont ensuite établis si la décision est positive.

Un rapport européen public d'évaluation (EPAR) est réalisé pour préciser la décision prise.

Un laboratoire pharmaceutique peut choisir une procédure centralisée pour évaluer son produit, toutefois une telle procédure est obligatoire pour un certain nombre de catégories de spécialités pharmaceutiques : médicaments issus d'un procédé biotechnologique, les traitements du cancer, du sida, des maladies neurodégénératives, du diabète, des maladies virales, des maladies auto-immunes et d'autres dysfonctionnements du système immunitaire ainsi que pour les médicaments indiqués comme orphelins et les traitements de maladies rares.

(b) Procédure décentralisée

La procédure décentralisée est décrite par la directive 2001/83/EC (13).

Cette procédure est suivie, à la demande du laboratoire pharmaceutique afin d'obtenir une AMM sur le marché européen. Selon cette procédure, le laboratoire demandera à un état membre de son choix d'accepter d'être son état membre de référence (*Reference Member State*, RMS).

Le RMS dispose de 70 jours pour réaliser un rapport d'évaluation et le soumettre aux Etats Membres Concernés (*Concerned Member State*, CMS) pour qu'ils puissent formuler des commentaires.

Le RMS a ensuite 50 jours pour mettre à disposition du CMS les documents mis à jour, le CMS disposant de 90 jours de plus pour valider les documents.

Au total la procédure décentralisée peut durer jusqu'à 210 jours, à l'instar des autres procédures.

S'il y a un consensus, les AMM nationales devront être validées sous 30 jours, sinon le dossier sera étudié, sous 60 jours par le groupe de coordination pour les procédures de

reconnaitances mutuelles et décentralisées (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human : CMDh). Le CMDh est un groupe émanant du réseau des chefs des Agences du médicament traitant des questions de nature procédurales ou scientifiques ainsi que des questions concernant des médicaments qui pourraient présenter un risque potentiellement grave pour la santé publique.

(c) Procédure par reconnaissance mutuelle

Décrite par la Directive 2001/83/CE (13), modifiée par la Directive 2004/27/CE (11) la procédure de reconnaissance mutuelle ou MRP pourra être demandée par un industriel s'il existe déjà une AMM nationale dans un EM, ce dernier exerçant le rôle de RMS. L'AMM sera ensuite reconnu par le CMS.

La procédure durera 90 jours puis sera suivie d'une phase nationale de 30 jours pour délivrer l'AMM nationale souhaitée. Au total 120 jours seront nécessaires pour cette évaluation.

Si, en raison d'un risque potentiellement grave pour la santé publique, un EM a des objections pour valider le dossier d'AMM, le dossier sera, à l'image de la procédure décentralisée, envoyée au CMDh pour une discussion pouvant durer jusqu'à 60 jours.

(2) La procédure nationale

En France l'ANSM est l'agence qui délivre des autorisations pour la réalisation d'essais cliniques. L'expertise des produits de santé est réalisée selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit. L'ANSM effectue ainsi un état des lieux de leur réalisation, des modalités des tests de tolérance, ce pour toutes les phases d'essais clinique 1, 2 ou 3 pour déterminer son rapport bénéfice/risque, préalable indispensable pour statuer quant à la délivrance de l'AMM. Suite à cette expertise, le produit sera examiné par l'une des commissions de l'Agence qui rendra un avis, favorable, demande de complément d'information ou défavorable sur la base duquel le directeur général de l'ANSM décidera ensuite de délivrer ou non l'AMM.

Les essais relatifs au déroulement industriel et au mode d'administration et de conditionnement seront également effectués au cours de cette phase.

En accord avec l'article R-5121-47 (14) du Code de la Santé Publique, une AMM peut être suspendue ou retirée à tout moment s'il apparaît que les informations concernant la spécialité sont erronés, l'étiquetage ou la notice sont non conformes aux prescriptions générales ou spécifiques, ou ne sont pas assurés la mise en œuvre de mesures garantissant une utilisation sûre du médicament ou du produit, la réalisation d'études post autorisation, le respect d'obligations particulières telles que l'enregistrement et la notification d'effets secondaires, l'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat, la réalisation d'études d'efficacité post-autorisation lorsque ces données sont nécessaires.

Après l'AMM, et une fois commercialisé, le médicament reste sous surveillance, il s'agit des essais de phase 4, aussi appelés la « pharmacovigilance ».

Au cours de cette période, les nouvelles informations telles que de nouveaux effets indésirables, sont remontées à l'ANSM qui, en cas de risque pour la santé peut appliquer une restriction, une modification d'indication voir un retrait du marché.

Il est important de bien différencier deux notions différentes, le brevet, déposé en amont de la recherche et du développement sur un nouveau médicament, il protège un produit, un procédé ou une application, pour une période de 20 ans et l'AMM qui ne peut être attribuée qu'à l'issue des étapes de recherche et de développement et qui offre une protection de 10 ans des données du dossier d'AMM (concernant les essais cliniques et autres).

Le brevet peut être prolongé par un certificat complémentaire de protection, tout comme l'AMM peut être prolongée sous certaines conditions (désignation de médicament orphelin, plan d'investigation pédiatrique). A l'issue de la période de protection offerte par le brevet, des génériques de la spécialité pourront être mis sur le marché sous certaines conditions.

Au niveau européen comme au niveau national un certain nombre de dispositions ont été mises en place pour accélérer l'accès au marché et permettre en particulier aux patients de pouvoir bénéficier des dernières innovations technologiques dans les meilleurs délais.

Peuvent ainsi être citées, la procédure accélérée, l'AMM conditionnelle et l'usage compassionnel au niveau européen, le système des ATU au niveau français.

Ces dispositions concernent le plus souvent des pathologies rares ou graves et ne disposant que de peu (ou pas du tout) d'alternatives thérapeutiques efficaces.

(3) Cas particulier d'accès au marché français sans AMM : les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), définie aux articles R.5121-68 à R.5121-76, correspondent à des mises à disposition anticipées du médicament, car précédant l'AMM si certaines conditions sont réunies : les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ; il n'existe pas de traitement approprié ; leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. Les ATU autorisent ainsi une utilisation hors AMM des médicaments.

Deux catégories d'ATU, nominative ou cohorte, sont ainsi définies par la loi.

L'ANSM délivre une ATU nominative (ATUn) lorsqu'elle s'adresse à une seule personne malade nommément désignée et pouvant participer à une recherche biomédicale. L'ATUn est uniquement demandée et prescrite sous la responsabilité du médecin prescripteur.

L'ATU de cohorte (ATUc) s'adressera à un groupe de personnes à traiter. Un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) sera établi par l'Agence en collaboration avec le titulaire des droits d'exploitation afin de recueillir des informations sur des données d'utilisation réelle du médicament ainsi que des données de tolérance du produit. L'ATUc sera instaurée à la demande d'un laboratoire pharmaceutique titulaire des droits d'exploitation de l'AMM d'un médicament. L'ATUc sera autorisée par l'ANSM si le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé ; il s'agit d'une autorisation délivrée sous une présomption forte de l'efficacité et d'un profil de sécurité d'emploi acceptable.

Ce dispositif d'ATU est financé par les Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC) (15).

2. L'accès au marché

L'article 168(7) du Traité de Fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE) (16) stipule que « L'action de l'Union est menée dans le respect des responsabilités des États membres en ce qui concerne la définition de leur politique de santé, ainsi que l'organisation et la fourniture de services de santé et de soins médicaux. Les responsabilités des États membres incluent la gestion de services de santé et de soins médicaux, ainsi que l'allocation des ressources qui leur sont affectées. »

Par ailleurs les différentes législations règlementant la fixation du prix et du taux de remboursement dans l'Union Européenne sont soumises à la directive 89/105/CEE du Conseil des Communautés Européennes (17).

Cette directive stipule que les états membres maîtrisent leurs dépenses de santé publique liées aux produits de santé par des mesures économiques soit de contrôles directs ou indirects du prix du médicament ainsi que d'insuffisance ou d'absence de concurrence sur le marché des produits pharmaceutiques, soit de restrictions quant à la gamme des produits couverts par les systèmes nationaux d'assurance-maladie.

De plus, les mesures prises par les états membres doivent permettre de promouvoir la santé publique en assurant un approvisionnement suffisant de médicaments à un coût raisonnable, mais qu'elle doivent aussi « être destinées à promouvoir le rendement de la production de médicaments et encourager la recherche et le développement de nouveaux médicaments ».

Toutefois, la directive souligne le fait que ces mesures présentent un risque de constituer des restrictions quantitatives aux importations ou exportations, ou des mesures d'effet équivalent et qu'elles peuvent en outre avoir pour impact de retarder l'accès au marché des produits de santé. Pour cette raison la directive établit une série d'exigence afin de l'éviter.

Ainsi la directive de 1988 impose que, quel que soit les mesures régissant le prix d'un médicament (selon les différents systèmes de santé), la décision soit communiquée au demandeur dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception d'une demande présentée.

Le demandeur a obligation de fournir aux autorités compétentes les informations suffisantes concernant la demande. Si celles-ci sont insuffisantes, les autorités compétentes notifient aussitôt au demandeur les renseignements complémentaires détaillés qui sont exigés. La décision finale devra être prise dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de ces renseignements complémentaires. A l'issue de cette période de 90 jours, si aucune décision n'a été prise, le demandeur est habilité à commercialiser le produit au prix proposé.

En cas de refus de la part d'un état membre, la décision comporte un exposé des motifs fondé sur des critères objectifs et vérifiables.

Ces mêmes règles s'appliquent pour les demandes d'augmentation de prix pour une spécialité par le titulaire de son autorisation de commercialisation.

La directive prévoit aussi qu'une autorité compétente puisse bloquer le prix de tous les médicaments ou de certaines catégories de médicaments selon certaines conditions. Une dérogation au blocage de prix peut être demandée par le titulaire de l'autorisation de commercialisation pour des raisons particulières, cette demande devant comporter un exposé suffisant de ces raisons.

Pour rappel, les médicaments peuvent être classés schématiquement en deux grandes catégories en France, ceux vendus en ville et ceux vendus à l'hôpital.

Les médicaments du « marché de ville » sont soit remboursables, dans ce cas inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, soit non remboursables. Les médicaments du « marché hospitalier » sont inscrits sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

a) L'évaluation médico-technique

(1) Les médicaments : la Commission de la Transparence

(a) Ses missions

La Commission de la Transparence (CT) est une des sept Commissions de la HAS, elle a plusieurs missions régaliennes définies par la loi et complété par le Décret n°2004-1398 (18). Ces dernières sont notamment décrites dans son règlement intérieur (19)(20) :

- Evaluer les médicaments ayant préalablement obtenus une AMM. Il s'agit d'une étape obligatoire dans le processus d'obtention d'un prix ou d'un taux de remboursement.

Cette évaluation aboutira à l'inscription (ou au maintien de l'inscription) sur la liste des produits et prestations remboursables. L'évaluation des médicaments est réalisée dans trois principaux cas de figure : les demandes d'inscription, les renouvellements d'inscription les réévaluations du Service Médical Rendu ;

- Rendre des avis sur la prise en charge des médicaments par le système d'assurance maladie. Ces avis se manifestent au moyen de deux indicateurs que sont, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Dans ses avis, la CT se prononce aussi sur le mode de prise en charge de la spécialité, soit la vente se fera à l'officine, soit au sein des établissements de santé ;
- Publier des informations scientifiques et établir des fiches d'information scientifique contribuant ainsi au bon usage du médicament ;
- Donner des avis sur les documents à propos desquels elle est saisie ;
- Se prononcer sur toutes questions pour lesquelles elle est saisie par le ministre en charge de la santé, de la sécurité sociale ou par le Collège de la HAS concernant notamment le SMR, l'emploi et les conditions de prescription des médicaments.

(b) Ses procédures d'évaluation

Dans son règlement intérieur (20), la CT définit deux procédures distinctes d'évaluation des dossiers.

La première, la procédure dite simplifiée, concerne les demandes pour lesquelles le Service évaluation des médicaments (SEM) et le bureau de la Commission détiennent tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis et qui ne posent pas de questions particulières. Il peut s'agir de demandes d'inscription, de renouvellements d'inscription, de modifications des conditions d'inscription ou de nouvel examen d'une spécialité.

Concernant les demandes de renouvellement d'inscription, pour être examinés dans le cadre d'une procédure simplifiée les dossiers doivent remplir les conditions suivantes :

- non demande de modification des conclusions de l'avis précédent ;
- non modification des conclusions du précédent avis par les nouvelles données cliniques fournies par l'entreprise ;
- non modification des conclusions du précédent avis par de nouvelles données de la littérature ;
- non modification des conclusions du précédent avis par de nouvelles données de pharmacovigilance ;
- non modification de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique par de nouvelles données.

La deuxième procédure est l'instruction en procédure complète, elle concerne des demandes d'inscription, de renouvellements d'inscription, de modifications des conditions d'inscription ou de nouvel examen d'une spécialité concerne tous les autres cas.

(c) Définition de ses indicateurs SMR/ASMR

(i) Le service médical rendu

La manière dont sont déterminés, pour un médicament, les niveaux de ces indicateurs sont décrites dans le règlement intérieur de la CT (20) :

« Le SMR [service médical rendu] prend en compte :

- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux
- l'efficacité et les effets indésirables du médicament
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, l'existence d'alternatives
- l'intérêt pour la santé publique du médicament.

Le SMR est qualifié d'important, modéré, faible ou insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale.

(i) L'amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament.

Les niveaux d'ASMR sont les suivants :

- I Majeure : Progrès thérapeutique majeur
- II Importante : Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- III Modérée : Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- IV Mineure : Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- V Inexistante : Absence d'amélioration du service médical rendu.

Pour déterminer le niveau d'ASMR les aspects suivants seront utilisés :

- Une amélioration des modalités d'utilisation, susceptible d'entraîner une meilleure prise en charge du patient avec un bénéfice clinique ;
- Le fait qu'un médicament constitue une alternative supplémentaire utile à la stratégie thérapeutique dans tout ou partie de l'indication de l'AMM.

Par ailleurs, la Commission précise qu'elle tient compte de la concomitance des développements cliniques de certains nouveaux médicaments pouvant induire la non-réalisation de comparaison directe.

(2) Les dispositifs médicaux : la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé

(a) Ses missions

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé (CNEDiMTS) est une autre des sept Commissions de la HAS, elle a plusieurs missions régaliennes définies par la loi et complétées par le Décret n°2004-1398 (18). Concernant les dispositifs médicaux (DM), ses missions sont notamment décrites dans son règlement intérieur (21)(22) :

- Rendre des avis sur les demandes d'inscription ou de renouvellement d'inscription des dispositifs médicaux (DM) à usage individuel, des tissus et cellules issus du corps humain, ainsi que sur la modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) ;
- Rendre des avis sur la prise en charge, les conditions de prescription et d'utilisation et les spécifications techniques relatives aux produits ou prestations prévus à l'article L.165-1 du CSS. (art. R.165-21 du CSS), notamment sur la réévaluation, en vue de leur renouvellement, de l'ensemble des descriptions génériques (article R.165-3, R.165-10-1 du CSS) ;
- Etablir et diffuser des documents de recommandations d'usage, d'information sur l'évaluation d'un produit, d'une prestation ou sur la comparaison des produits ou prestations ayant les mêmes finalités, des fiches d'informations thérapeutiques annexées aux arrêtés d'inscription des dispositifs particulièrement coûteux et dont la prise en charge est limitée à certaines indications prévues au dernier alinéa de l'article R.165-1 du code de la sécurité sociale ;

Préparer les délibérations du Collège :

- Faire des recommandations sur le bon usage des produits de santé autres que les médicaments pris en charge dans les prestations d'hospitalisation ;
- Rendre des avis sur les études d'évaluation des technologies de santé ;
- Rendre des avis sur les conditions d'inscription/radiation des actes et prestations ainsi que la prise en charge des DM.
- Rendre des avis sur l'encadrement de la pratique des actes, procédés, techniques et méthodes à visée diagnostique ou thérapeutique, ainsi que la prescription de certains dispositifs médicaux le nécessitant ;

(b) Ses procédures d'évaluation

Dans son règlement intérieur (20), la CNEDiMTS définit une seule procédure d'évaluation. Elle émet un avis en réponse aux demandes d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription.

De plus la Commission peut être saisie par le Collège de la HAS, sur saisine soit des ministères concernés (santé et sécurité sociale) ou de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). La Commission peut s'autosaisir pour la réévaluation du service attendu ou rendu d'un produit de santé.

(c) Définition de ses indicateurs SA/ASA/ASR

Les différents indicateurs rendus par la CNEDiMTS sont définis comme suit dans le règlement intérieur de la Commission.

(ii) Service attendu du produit ou de la prestation (SA)

Le SA est évalué, dans chacune des indications, en fonction :

- l'intérêt du produit ou de la prestation au regard,
 - de son effet thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap ainsi que les effets indésirables ou des risques liés à son utilisation,
 - de sa place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap compte tenu des autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensation disponibles ;
 - son intérêt de santé publique attendu, dont notamment :
 - son impact sur la santé de la population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie ;
- sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie ou du handicap ;
 - son impact sur le système de soins ;
 - son impact sur les politiques et programmes de santé publique.
- le cas échéant, en fonction des spécifications techniques et des conditions particulières de prescription et d'utilisation.

Cette évaluation conduit à considérer le service attendu comme suffisant ou insuffisant pour justifier l'inscription au remboursement.

Elle est réalisée pour chaque indication en distinguant, des groupes de population et précise les seules indications pour lesquelles la Commission estime fondée l'inscription.

(iii) Amélioration du service attendu du produit ou de la prestation (ASA)

Elle est appréciée par rapport à un produit, un acte ou une prestation comparables ou à un groupe d'actes, de produits ou de prestations comparables, précisément désignés, considérés comme « référence » selon les données actuelles de la science et admis ou non au remboursement.

Les niveaux d'amélioration du service attendu sont les suivants :

- I : Amélioration majeure ;
- II : Amélioration importante ;
- III : Amélioration modérée ;
- IV : Amélioration mineure ;
- V : Absence d'amélioration.

Elle est réalisée pour chaque indication thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap pour laquelle la Commission estime l'inscription fondée.

(iv) Service rendu du produit ou de la prestation (SR)

L'inscription ne peut être renouvelée que si le produit ou la prestation apporte un service rendu suffisant pour justifier le maintien de son remboursement.

Le SR est déterminé par la réévaluation des critères ayant conduit à l'appréciation du service attendu en tenant compte, le cas échéant :

- des résultats des études demandées lors de l'inscription ;
- des nouvelles données disponibles sur le produit ou la prestation et l'affection traitée, diagnostiquée ou compensée ;
- des autres produits et prestations inscrits sur la liste ;
- des autres alternatives disponibles.

Cette évaluation conduit à considérer le service rendu comme suffisant ou insuffisant pour justifier le renouvellement de l'inscription, elle porte sur chacune des indications admises au remboursement et précise les seules indications pour lesquelles la Commission estime le renouvellement de l'inscription fondé.

(v) Amélioration du service rendu du produit ou de la prestation (ASR)

Elle est appréciée par rapport à un comparateur pertinent ou un groupe de comparateurs pertinents, précisément désignés, considérés comme référence selon les données actuelles de la science.

Ce comparateur peut être le comparateur retenu pour apprécier l'amélioration du service attendu.

Les niveaux d'amélioration du service attendu sont les suivants :

- I : Amélioration majeure
- II : Amélioration importante
- III : Amélioration modérée
- IV : Amélioration mineure
- V : Absence d'amélioration

Elle est réalisée pour chaque indication thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap dans laquelle la Commission estime le renouvellement de l'inscription fondée.

Partage d'ASA

La Commission peut attribuer à un produit ou une prestation un « partage d'ASA » avec un autre produit ou prestation, pour lequel elle a rendu un avis datant de moins de 3 ans dans la même indication et lorsque la concomitance des développements cliniques n'a pas permis de comparaison directe.

b) Le prix et le taux de remboursement

(1) Le CEPS

(a) Constitution, rôle et fonction

Le comité économique des produits de santé (CEPS) est un organisme interministériel chargé par la loi, article L162-17-3 (23), de fixer les prix des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance-maladie.

Sous l'autorité des ministres compétents, le CEPS contribue à l'élaboration de la politique du médicament, mettre en œuvre les orientations reçues des ministres compétents, fixer le prix de vente et les tarifs des médicaments, produits et prestations. En outre le comité doit assurer un suivi des dépenses de médicament.

L'article L162-17-4 (24) prévoit que le CEPS peut conclure avec les entreprises ou groupes d'entreprises des conventions d'une durée maximale de 4 ans. Ces conventions prévoient un certain nombre de dispositions telles que le prix, les remises prévues, les engagements de l'entreprise visant à la maîtrise de sa politique de promotion, les modalités de participation aux orientations ministérielles, les conditions, les modalités de mises en œuvre des études pharmaco-épidémiologiques et des études médico-économiques, sur les engagements des entreprises à promouvoir le bon usage du médicament ainsi que les dispositions applicables en cas de non-respect des engagements.

(b) L'accord cadre

L'accord cadre est un engagement signé entre le CEPS et le LEEM concernant les règles de fixation des prix des médicaments. Ce document est signé pour une période de validité de trois ans, à l'issue desquels il devra à nouveau être signé. L'actuel accord cadre a été signé le 5 décembre 2012 (25) et se compose de six chapitres :

- CHAPITRE I : Echange d'informations et suivi des dépenses remboursées ;
- CHAPITRE II : Médicaments vendus en officine, convention ;
- CHAPITRE III : Médicament achetés par les hôpitaux ;
- CHAPITRE IV : Accès à l'innovation et amélioration de l'efficacité des dépenses de médicament ;
- CHAPITRE V : Régulation financière annuelle ;
- CHAPITRE VI : Portée de l'accord.

(c) La fixation du prix

L'article L162-16-4 (26) et article L 162-17-4 (24) stipule que le prix de vente des médicaments [...] est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le CEPS ou à défaut par décision du comité sauf opposition conjointe des ministres concernés qui fixent alors eux même les prix [...].

Le prix est défini au regard de plusieurs critères comme l'ASMR, des évaluations médico-économiques éventuellement réalisées, le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles ou réelles d'utilisation du médicament. Le prix inclut aussi les marges et les taxes.

Le prix de cession au public des spécialités sous AMM est égal au prix de vente aux établissements de santé en vertu de l'article L162-16-5 (27).

Selon ce même article, L-162-16-5, dans le cadre des ATU, le laboratoire titulaire des droits d'exploitation, ou à défaut, les pharmacies à usage intérieur (PUI) déclarent le montant d'indemnité demandé ainsi que le chiffre d'affaire réalisé et le nombre d'unité vendues. Si le prix fixé ultérieurement est inférieur au montant d'indemnité déclaré au comité, alors le laboratoire devra reverser tout ou partie de l'excédent aux organismes concernés.

Certains médicaments ou catégories de médicaments échappent à ces règles de fixation des prix des médicaments, c'est le cas par exemple des médicaments sous importation parallèle, les médicaments sous ATU etc.

(2) L'UNCAM

(a) Rôle

L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) a été créée par la loi de réforme de l'assurance maladie en août 2004 (28). L'UNCAM se compose des trois principaux régimes d'assurance maladie que sont le régime général, le régime agricole (MSA) et le régime social des indépendants (RSI). L'UNCAM a parmi ses missions celle de rendre des avis sur le taux de remboursement appliqué aux produits de santé (29). Ces décisions se fondent sur les avis rendus par la HAS, en particulier le SMR dans le cas des médicaments et le SR dans le cas des dispositifs médicaux ainsi que sur la gravité de la pathologie.

(b) Fixation du taux de remboursement

La décision relative au taux de participation de l'assuré aux frais d'acquisition d'une spécialité est prise par le directeur général de l'UNCAM, article R163-10-1 (28) et L.322-2 (30). L'article R322-1 (31) indique les fourchettes de taux de participation des assurés sociaux aux dépenses pharmaceutiques au sein desquels peut décider le directeur de l'UNCAM pour fixer ce taux, la différence correspondant au taux de participation de l'assurance maladie.

- Si le niveau de SMR est important, la participation de l'assuré doit être comprise entre 30 % et 40 %. Ceci correspondrait à une participation de l'assurance maladie de 60 % à 70 %. En pratique celle-ci est systématiquement à 65 %.
- Si le niveau de SMR est modéré, la participation de l'assuré doit être comprise entre 70 % et 75 %. Ceci correspondrait à une participation de l'assurance maladie de 25 % à 30 %. En pratique celle-ci est systématiquement à 30 %.
- Si le niveau de SMR est faible, la participation de l'assuré doit être comprise entre 80 % et 90 %. Ceci correspondrait à une participation de l'assurance maladie de 10 % à 20 %. En pratique celle-ci est systématiquement à 15 %.

Pour rappel, dans le cas d'une affection de longue durée, les médicaments dispensés pour soigner cette pathologie seront entièrement pris en charge par la sécurité sociale (100 %) (32). Inversement si un SMRi, c'est-à-dire insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la collectivité, alors le médicament ne sera pas remboursé.

B. L'ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES TECHNOLOGIES DE SANTE OU *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA)*, APPORTS ET POSITIONNEMENT DANS LA CHAINE DE L'EXPERTISE

« Le bon traitement, au bon patient, à la bonne dose, au bon moment, mais aussi impactant l'économie de la santé par des bénéfices obtenus au bon prix »².

1. Définition

Concernant les « technologies de santé et l'« HTA » ou évaluation médico-économique des produits de santé, la Commission Européenne³ donne ces deux définitions :

Technologies de santé : *Les technologies de la santé sont l'application des connaissances scientifiques dans le domaine des soins médicaux et de la prévention des maladies.*

Evaluation des technologies de santé : *L'évaluation des technologies de la santé (ETS) est un processus pluridisciplinaire qui procède à une synthèse systématique, transparente, objective et fiable des informations sur les aspects médicaux, sociaux, économiques et éthiques liés à l'utilisation des technologies de la santé. Elle contribue à la formulation de politiques de santé sûres et efficaces, axées sur les patients, qui visent à optimiser les soins dispensés. Malgré ses objectifs politiques, l'ETS doit demeurer fermement ancrée dans la recherche et la méthode scientifique.*

Ainsi la Commission Européenne reconnaît à l'ETS un rôle d'aide à la décision et son appartenance au domaine scientifique. Une ETS se réalise selon des règles strictes, elle a pour objectif de mettre en regard des données appartenant à différentes disciplines. Si les dimensions économiques et médicales sont présentes, elles ne sont pas les seules et des aspects comme la dimension éthique ou sociale notamment doivent aussi être pris en compte lors de ces évaluations.

2. Pourquoi réaliser une ETS

L'évaluation des technologies de santé selon l'Organisation Mondiale de la Santé :

Selon l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) (33), l'innovation et le développement considérable des technologies de santé ces dernières années ont eu des impacts notables sur l'amélioration de la qualité de vie des patients soignés ainsi que sur leur santé en augmentant l'espérance de vie/survie. Parallèlement à ces avancées, leur coût de prise en charge par la collectivité nationale n'a cessé de croître lui aussi.

² « The right treatment to the right patient at the right dose and the right time, but also impacts on health economics by delivery benefit at the right price », E.Blair

³ A intégrer mano CE - http://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy/index_fr.htm consulté le 30/11/2013

L'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) (34), confirme cette assertion en montrant que les dépenses de santé par habitant entre 1990 et 2010 se sont accrues de 70 %, mais parallèlement l'espérance de vie a augmenté en moyenne d'environ un an tous les 4 ans sur la même période.

Pour les pays développés de l'OCDE, hors USA, les dépenses totales de santé sont en moyenne 9 à 11% de leurs PIB. L'OCDE a estimé que ces taux pourraient augmenter de 3,5 % à 6 % d'ici 2050.

Un constat est à faire à partir des données de l'OCDE, il s'agit du fait que ce ne sont pas nécessairement les pays consacrant le plus d'argent par habitant qui sont ceux avec la plus grande espérance de vie. A titre d'exemple, les USA consacrent plus de 7 000 dollars par habitant et par an pour une espérance de vie située autour de 78 ans alors que le Japon consacre de l'ordre de 2 900 dollars pour une espérance de vie autour de 83 ans. Ce constat laisse penser que le rapport coût/efficacité peut être encore largement amélioré pour de nombreux pays. Cela est d'autant plus vrai avec les contextes récents de crises économiques en 2008 et 2012. Les principaux « facteurs aggravants » de cette situation sont le vieillissement de la population, la hausse soutenue des prix des soins et des technologies médicales.

Une réflexion sur la manière de faire accéder les patients aux produits de santé innovants en garantissant le meilleur rapport coût-efficacité ou coût-utilité aux systèmes de protection sociale est devenu nécessaire en France comme dans de nombreux autres pays.

3. Principes fondamentaux de l'ETS en France

La Haute Autorité de Santé définit⁴ l'évaluation médico-économique comme suit :

« Appliquée au domaine de la santé, l'évaluation économique met en regard les résultats attendus d'une intervention de santé avec les ressources consommées pour la produire. Cela suppose que les interventions de santé soumises à la décision publique soient comparées, sur la base de leurs résultats et de leurs coûts respectifs.

L'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, au service des décideurs en vue d'une allocation optimale des ressources. On parle à ce propos de recherche de l'efficacité.

L'évaluation économique menée par la HAS ne se limite pas à mettre en perspective le résultat des interventions de santé avec les ressources consommées sous la forme d'un ratio coût-résultat. Elle s'inscrit dans une approche plus large qui peut intégrer :

- une évaluation des conséquences économiques de la modification de l'organisation des soins induite par le choix d'une intervention particulière ;
- une évaluation de l'impact de la décision de prise en charge collective de l'intervention sur les dimensions d'équité ;

⁴ Définition retrouvée sur le site internet de la HAS, disponible le 26/01/2014 sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1250026/fr/evaluation-medico-economique

- une réflexion sur la façon dont les incitations propres à une organisation peuvent influencer les comportements des professionnels de santé et des patients ;
- une analyse d'impact budgétaire (AIB) qui consiste à mesurer les incidences positives ou négatives de la décision de prise en charge collective d'une intervention sur le budget d'une institution. Néanmoins, l'AIB n'a de sens que dans un second temps, dès lors que le ratio différentiel coût-résultat est favorable à l'intervention. »

Les évaluations retrouvées dans la littérature sont l'analyse coût efficacité, l'analyse coût utilité et l'analyse coût bénéfice (35).

a) Les trois grandes catégories d'évaluation médico-économique

Selon la commission européenne, (36), l'analyse économique est un outil d'aide à la décision qui a pour objectif de déterminer la stratégie la plus efficiente entre plusieurs alternatives.

Ce type d'analyse doit permettre de répondre à une question économique qui le plus souvent nécessite de faire un choix. La question peut être prendre ou non en charge un produit par la collectivité, à quel taux le faire rembourser, quelle stratégie recommander aux médecins, quel montant supplémentaire faut-il allouer à une stratégie pour améliorer l'efficacité du système d'une certaine quantité mesurable etc.

L'efficacité des différentes options est mesurée en fonction d'un résultat unique qui n'est pas la valeur monétaire de ceux-ci.

Pour réaliser ce type d'analyse les évaluateurs vont devoir émettre un certain nombre d'hypothèses, définir leur critère de comparaison, ou critère d'efficacité, préciser les données qu'ils utilisent, source, niveaux de preuve etc.

(1) ACE

L'analyse coût efficacité est, dans le domaine de la santé, une analyse dont le d'efficacité est généralement un nombre d'années de vie gagnées par le recours à un nouveau produit de santé.

Ainsi si une option peut sauver la vie d'un enfant, celle-ci aura plus de valeur que celle qui permet de sauver la vie d'une personne âgée (en effet un moins grand nombre d'année de vie sont sauvées).

(2) ACU

Prolonger la vie n'est pas le seul but d'une intervention de santé (37). Certaines proposes d'améliorer la qualité de la vie (ex. prendre un comprimé à libération prolongé une fois dans la semaine n'induit pas la même qualité de vie qu'une injection du même produit trois fois par jour). D'autre auront un effet conjugué de prolongation de la vie et de la qualité de vie.

Des unités de mesure de ces résultats couplant années de vie gagnées et qualité de ces années de vie ont été mises au point, il s'agit par exemple des QALYs, des DALYs etc. (voir chapitre I.A.1.c), p.46)

(3) ACB

Dans ce type d'analyse le résultat de santé est transformé en valeur monétaire. Il s'agit alors d'une quantification des coûts et bénéfices monétaires d'une décision qui seront comparés à ceux du choix de recourir à une autre option.

Dans la littérature une quatrième analyse est parfois décrite il s'agit de l'analyse dite de minimisation de coût. Celle-ci peut être perçue comme une analyse coût efficacité particulière où le résultat de santé pour les deux alternatives comparées est identique et dans ce cas, la comparaison entre les deux stratégies ne se fera plus que sur le critère de coût.

b) Les choix de la HAS

Selon le rapport de l'OMS « *Comment accroître l'impact de l'évaluation des technologies de santé* » (33), il est précisé que l'évaluation des technologies de santé doit « reposer sur des méthodes et processus performants et transparents et être fondée sur des principes directeurs clairs et normalisés définissant les critères requis en termes de données et de méthode. »

Afin de définir des « principes directeurs clairs et normalisés », la HAS, a publié en novembre 2011 son guide *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS* (7).

Dans ce document la HAS émet des recommandations sur 20 éléments clefs de l'évaluation économique des produits de santé, certaines devant être systématiquement respectées et d'autres privilégiées. Dans le cas où celles à privilégier ne seraient pas suivies, elles devront faire l'objet de justification.

Les principales conclusions sont présentées sous forme de tableaux synthétiques :

Tableau 1. Choix méthodologiques structurants de l'évaluation économique en santé

A. Choix méthodologiques structurants de l'évaluation économique en santé

1. Choix de la méthode d'évaluation économique

- . Analyse coût utilité attendue si l'intervention à des conséquences sur la qualité de la vie - critère QALY - doit toujours être accompagnée d'une analyse coût efficacité
- . Analyse coût efficacité attendue si l'intervention à des conséquences sur l'espérance de vie - critère durée de vie

2. Choix de la perspective

- . Perspective collective tous financeurs
- . Conditions de l'évaluation : vie réelle
- . Perspective des résultats de santé : populations affectées
- . Perspective des scores de préférences sont issues de la population générale

3. Choix de la population d'analyse

- . Personnes affectées de manière directe ou induite (cas des externalités)

4. Choix des interventions à comparer

- . L'analyse de référence identifie toutes les interventions qui sont en concurrence avec l'intervention évaluée auprès d'une population donnée

5. Choix de l'horizon temporel

- . Suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus
- . Identique pour toutes les interventions comparées. Il dépend de l'histoire naturelle de la maladie, de la chronologie des interventions, de l'occurrence des résultats associés aux interventions et de l'occurrence des coûts

6. Méthode d'actualisation

- . Dans l'analyse de référence : taux fixé à 4 % depuis 2005 pour une durée < 30 ans et décroissance jusqu'à 2 % au-delà.
- . Dans l'analyse de référence : prix relatif du résultat de santé préconisé invariant au cours du temps, les coûts et les résultats sont donc actualisés au même taux.
- . Analyse de sensibilité sur le taux est nécessaire (robustesse)
- . Une anticipation d'une variation du prix relatif du résultat de santé au cours du temps peut faire l'objet d'une analyse complémentaire

7. Données mobilisées dans une évaluation économique

- . Revue systématique des études cliniques et économiques concernant l'intervention évaluée est à réaliser avec le respect des critères de qualité
- . Documentation de l'impact de l'utilisation de données sur les conclusions de l'évaluation économique (pertinence, limitation des biais, capacité à rendre compte de la réalité)
- . Sources de variabilité et d'incertitude sur les résultats et les coûts identifiées et traitées de manière adaptée
- . Données françaises privilégiées si données étrangères nécessaires, analyse rigoureuse de leur adaptation au contexte français et à la problématique de l'évaluation en cours.

Tableau 2. Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats

B. Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats

10. Evaluation des résultats dans les analyses coût utilité

- . Critère à privilégier le QALY
- . Classification des états de santé avec seuils de préférence recommandés avec des systèmes validés (les seuls sont EQ-5D ou HUI3)
- . Données empiriques françaises à privilégier - Score de préférence étrangers autorisés si analyse critique de leur qualité
- . Autres critères possibles sur justification
- . Impossibilité d'utiliser ces critères à justifier (QALY ou autre)

8. Identification et mesure des résultats

- . Un résultat (de santé) = ensemble des conséquences sur la santé des individus de la population d'analyse, qui sont susceptibles de différer entre les interventions comparées tout au long de l'horizon temporel retenu
- . Le critère principal de résultat doit être défini en fonction de la nature des conséquences préalablement identifiées, un critère générique est recommandé pour la comparabilité
- . Résultats identifiés et mesurés au plus près des conditions réelles de mise en œuvre des interventions étudiées.

9. Evaluation des résultats dans les analyses coût efficacité

- . Critère à privilégier la durée de vie
- . Autres critères possibles sur justification
- . Impossibilité d'utiliser ces critères à justifier (critère de durée de vie, prédictif ou autre)

Tableau 3. Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts

C. Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts

11. Analyse des coûts de production

- . Seuls les coûts de production (coûts directs) doivent être pris en compte

12. Identification et mesure et valorisation des coûts directs dans l'analyse de référence

- . Identification des ressources susceptibles de varier tout au long de l'horizon temporel seulement celles liées aux interventions
- . Mesures réalisées dans le contexte du système de santé français
- . Coût de production à privilégier, à défaut les tarifs

13. Identification et mesure et valorisation des coûts directs dans l'analyse complémentaire

- . Les coûts indirects, si présents, font l'objet d'une analyse complémentaire

Tableau 4. Choix méthodologiques pour la modélisation de l'évaluation économique

D. Choix méthodologiques pour la modélisation de l'évaluation économique

14. Appuie de l'évaluation économique sur un modèle

- . Opportunité et faisabilité d'une modélisation discuté, et absence justifiée
- . Critères de qualité respectés (pertinence, transparence, cohérence interne, prise en compte de l'incertitude, reproductibilité)
- . Présentation compréhensible et facilitant l'analyse

15. Choix du type de modèle et de sa structure

Analyse comparative des options - Justification du choix

16. Définition des valeurs des paramètres du modèle

- . Paramètres intégrés au modèles définis au regard des principes méthodologiques de la HAS
- . Distribution et source de chaque paramètre caractérisées
- . Données toutes documentées - Hypothèses justifiées

17. Validité du modèle

- . Test de la capacité à rendre des résultats cohérents et adaptés

18. Appréciation de la robustesse des conclusions du modèle

- . Analyse de sensibilité probabiliste à privilégier quand : distributions théoriques ou empiriques des paramètres connues ou peuvent être estimés. Nombre d'itérations de Monte Carlo doit être justifié
- . Analyse de sensibilité déterministe univariée systématiquement réalisée sur les paramètres susceptibles de faire varier les conclusions du modèle
- . Justification des paramètres testés et de leur distribution et du choix de l'analyse de sensibilité
- . Si le modèle repose sur l'hypothèse d'indépendance des paramètres, l'incertitude associée à cette hypothèse est discutée.

Tableau 5. Présentation et interprétation des conclusions de l'évaluation économique

E. Présentation et interprétation des conclusions de l'évaluation économique

19. Utilisation des conclusions de l'évaluation économique à des fins d'aide à la décision

- . ICER déterminé pour toutes les interventions à la frontière d'efficience & présentation dans un repère coût-résultat
- . Discussion de la conclusion (méthodes, données, sensibilité) et de sa robustesse (paramètres l'influençant)
- . Présentation des résultats désagrégés (par financeur)

20. Présentation de l'évaluation économique

- . Présentation claire et détaillée
- . Méthodologie transparente
- . Données et sources utilisées clairement rapportées
- . Présentation des grandes composantes de coût et de résultats par intervention non actualisé et actualisé

c) La qualité de vie et le QALY

(1) Santé et qualité de vie

« La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. »⁵

Cette définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, (OMS) (38) insiste sur le fait que la santé est un ensemble multifactoriel, physique, mental et social.

Cela a amené à repenser la santé et particulièrement son amélioration non plus par la simple mesure de la prolongation de l'espérance de vie, qui n'est finalement qu'une composante de la mesure du bien-être physique mais en y intégrant de nouvelles notions telles que la qualité de vie prenant en compte le bien être mental et social d'un individu ou d'une population.

Aujourd'hui, la qualité de la vie du patient lors d'un soin, les préférences pour un traitement, (dues aux effets secondaires, à sa facilité d'emploi etc.) sont de plus en plus prises en compte par les équipes médicales pour la prise en charge de leurs patients, mais aussi par les industriels pour mettre au point leurs produits de santé ou encore par les agences sanitaires pour expertiser ces produits. En effet, une amélioration substantielle de la qualité de la vie, sans prolongation de l'espérance de vie par ailleurs, peut s'avérer suffisante pour justifier d'une prise en charge par la collectivité d'un nouveau produit de santé (médicament ou dispositif médical).

La mesure de la qualité de vie ici déterminée correspond à la qualité de vie liée à la santé, elle s'intéresse à la qualité de la vie physique, mentale ou sociale liée à un soin, ou un produit de santé.

(2) La mesure de la qualité de la vie et le QALY

La qualité de la vie peut être mesurée en utilisant des questionnaires standardisés, ce sont des questionnaires d'évaluation de la qualité de vie. Les deux plus connus étant l'« *Euroqol 5 Dimensions* » ou EQ-5D et le SF-36 (39).

Il est important que, quel que soit le questionnaire utilisé pour évaluer la qualité de la vie, les résultats doivent être comparables et reproductibles sur différentes populations et maladies.

Certains questionnaires mis au point sont spécifiques d'une situation pathologique donnée alors que d'autres sont plus généraux et peuvent s'utiliser pour un ensemble de situations différentes, voire à toute pathologie.

Les questionnaires spécifiques d'une situation donnée, pathologie, traitement, sous population donnée s'ils sont validés et ont démontré leur capacité à donner des résultats reproductibles et comparables seront en général plus précis, plus pertinents et plus sensibles aux variations de

⁵ Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé, New York, 19-22 juin 1946; signé le 22 juillet 1946 par les représentants de 61 Etats. 1946; (Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé, n°. 2, p. 100) et entré en vigueur le 7 avril 1948. internationale sur la Santé, New York, 19-22 juin 1946; signé le 22 juillet 1946 par les représentants de 61 Etats. 1946; (Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé, n°. 2, p. 100) et entré en vigueur le 7 avril 1948.

la qualité de vie que les questionnaires généraux mais ils sont en général beaucoup plus rares, les questionnaires scientifiquement validés et sont très rarement applicables à d'autres situations.

Ces outils vont permettre d'informer sur la qualité de la vie pour une situation clinique donnée. Pour les évaluations médico-économiques les mesures de la qualité de la vie sont nommées en anglais « *utility* » ou « *health utility* » et sont le reflet de préférences sociétales.

Il existe plusieurs techniques permettant de mesurer ces *utilities*, les méthodes indirectes telles que le « *Standard Gamble* », ou le « *Time Trade-Off* » et les méthodes directes telles que les échelles visuelles analogiques.

(a) Les méthodes indirectes :

Ces techniques aident à déterminer la valeur d'un état de santé. Cette valeur est généralement comprise entre 0 et 1. En effet, tout état de santé présente une qualité de vie comprise entre la parfaite qualité de vie (1) et la pire (0), ce dernier état de santé correspondant généralement à la mort.

(i) Le Standard Gamble :

Cette technique consiste à poser la question du risque, en terme de probabilité de décès qu'un individu est prêt à prendre pour améliorer son état de santé et le ramener à un état optimal. Il existe un point à partir de laquelle la probabilité de décès est trop élevée et n'est plus acceptable.

(ii) Le Time Trade-off :

La valeur d'un état de santé est déterminée par la quantité de temps (année, mois ...) qu'un individu est prêt à renoncer pour passer d'un premier état de santé à un état de parfaite santé. Cette technique est elle aussi décrite plus précisément en annexe.

La valeur de l'état de santé, son *utilité*, n'est plus donnée par une probabilité mais par le rapport entre le temps après intervention, ou temps en bonne santé, et le temps après intervention, temps passé en étant malade.

Au Royaume-Uni une étude portant sur 3 000 personnes a été réalisée reliant les résultats d'EQ-5D à des résultats obtenus par *Time Trade-Off*⁶.

⁶ Voir la fiche « What is a QALY »

(b) Les méthodes directes, les échelles visuelles analogiques

Les échelles visuelles analogiques consistent en une ligne graduée, allant d'un niveau correspondant au pire état de santé imaginable souvent correspondant au « zéro » de l'échelle et à l'autre bout de celle-ci le meilleur état de santé imaginable un « 100% ». Le patient est incité à définir l'endroit où il estime que son état de santé se situe ainsi que d'autres états tels que le « décès » et la « parfaite santé », les intervalles entre les états correspondent aux pondérations qu'il accorde à chaque pathologie. Les états « décès » et « parfaite santé » se voient attribuer respectivement les utilités « 0 » et « 1 », les autres sont déterminés par proportionnalité suivant le niveau dans l'échelle.

Certains patients placent certains états de santé en dessous de l'état « décès » dans l'échelle, il s'agit du cas où le patient considère le décès comme un état préférable à cet état de santé. Cela se retrouve dans le cas de certaines dépressions par exemple qui poussent des individus au suicide, un état de santé alors considéré comme « préférable » à leur état antérieur.

(3) Implémentation dans les évaluations médico-économiques :

Le QALY (*Quality Adjusted Life Years* – Années de vie pondérées par la qualité de vie) permet de prendre en compte les *utilities* précédemment déterminées pour pondérer les gains de santé en terme de durée de vie (40) (41) (42) (43). Un QALY prendra alors en compte à la fois la quantité et la qualité de vie générée par une intervention en santé.

Pour déterminer le nombre de QALY que permet de gagner ou perdre une nouvelle stratégie il convient de multiplier la durée de vie dans un état de santé par son indice d'utilité. Un de vie en parfaite santé (1 *util*) équivaut à deux ans à 0,5 *utils*.

A titre d'exemple : dans un état de santé A, où le patient peut vivre 10 ans avec une *utility* défini à 0,3, cet état de santé correspond à 3 QALYs ($10\text{ans} \times 0,3 \text{ utils} = 3 \text{ QALYs}$).

Si un traitement est donné au même patient, en admettant que ce traitement lui permette de vivre 20 ans dans un état de santé B avec une *utility* de 0,5, cet état de santé correspondrait alors à 10 QALYs ($20\text{ans} \times 0,5 \text{ utils} = 10 \text{ QALYs}$).

La conclusion serait que le traitement permettrait de faire gagner 7 QALYs par patient traité ($10 - 3 = 7$).

Dans une évaluation où seule la durée de vie est regardée, la conclusion est que le traitement prolonge l'espérance de vie de 10 ans. Dans une analyse s'intéressant à l'utilité, la conclusion est que le traitement offre 7 QALYs c'est-à-dire prolonge la vie de l'équivalent de 7 ans en bonne santé (répartis sur 10 ans).

La situation présentée est simplifiée, le recours à une stratégie de santé peut s'accompagner de différentes périodes de durées et *utilities* variées. Dans ce cas chaque durée est multipliée par

la qualité de la vie de la période, cela donne des QALYs qui pourront ainsi être sommés pour observer l'effet total de l'application de la stratégie.

Il est à noter, comme le rappelle le NICE anglais (44), qu'un QALY peut concerner une année de vie gagnée pour une personne au summum de sa qualité de vie comme une année de vie pour vingt personnes ayant chacun 0,05 *utils*. Cela revient à dire que les QALYs peuvent s'appliquer à l'échelle de l'individu ou d'une population.

(4) Quelques limites au QALY

Les analyses coût-utilité, correspondant aux analyses dont le résultat de santé est donné en QALY sont recommandées par la HAS pour les traitements induisant des modifications de la qualité de la vie.

Toutefois l'utilisation du QALY n'est pas toujours recommandée car il représente aussi des inconvénients (45) :

- difficulté d'adaptabilité : dépendent de la mesure des préférences initiales et de leur applicabilité à la population testée dans l'essai ;
- manque de sensibilité : rend la différenciation de deux alternatives très proches en termes d'effets sur la santé difficile ;
- manque de pertinence : certaines pathologies chroniques ou la qualité de la vie est une composante importante peuvent nécessiter des mesures spécifique à cette pathologie de mesure de la qualité de vie ;
- difficulté de quantifier : c'est le cas des mesures de prévention qui ont des impacts qui se matérialisent des années après et peuvent être difficiles à mesurer en termes d'effet, d'autant que les dimensions de la santé sont hautement corrélées à l'âge ;
- inadéquation avec les problèmes mentaux ou émotionnels ;
- non prise en compte des problèmes de santé sur la carrière ou encore la famille, ce qui pourrait être rapproché de la qualité de vie.

(5) Une alternative au QALY, le DALY

Le DALY ou « Disability Adjusted Life Years » correspond à un nombre d'années de vie gagnées en invalidité. Très proche du QALY à ceci près qu'il ne donne pas en « équivalent d'année de vie en bonne santé » mais en année de vie avec maladie.

Le DALY donnera une mesure de la santé perdue alors que le QALY est une mesure des années de vie gagnées. Ainsi dans le cas du DALY, l'état « décès » vaut « 1 » contrairement aux DALY où il vaut « 0 ».

D'autres indicateurs sont aussi parfois retrouvés tels que le « HALY » (46).

d) Le critère de décision : l'ICER

(1) Définition

Une évaluation médico-économique est une analyse qui vise à comparer des actions ou des stratégies de santé sur le plan des coûts et des conséquences de santé (47). Elle informe sur la « rentabilité » d'une intervention en santé.

Un ratio est utilisé pour comparer deux stratégies de santé, le ratio différentiel coût-résultat (ICER pour « *Incremental Cost Effectiveness Ratio* »). Il s'agit du rapport entre les différences de coût de deux stratégies et leur différence d'efficacité ($\Delta C/\Delta E$).

L'ICER va ainsi permettre de déterminer le coût supplémentaire engendré par unité d'efficacité obtenue. Cette efficacité peut être mesurée et donnée en années de vie gagnées ou en années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie, en QALY⁷.

(2) La détermination de l'ICER :

L'ICER, est un ratio, un coût par année de vie gagnée ou coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie. Connaître ce ratio est nécessaire mais n'est pas suffisant pour une prise de décision basée sur une évaluation médico-économique. Il est nécessaire de définir une valeur seuil qui va permettre cette prise de décision.

La règle est que lorsqu'une alternative est dominée par une autre, celle-ci doit être rejetée. La domination d'une stratégie A sur une stratégie B est représenté par un résultat de santé de A supérieur à B pour un coût inférieur ou égal ou alors lors d'un résultat de santé de A équivalent ou supérieur à B pour un coût égal.

Il reste deux possibilités où une stratégie n'est pas strictement dominée par une autre, il s'agit des cas où une stratégie A est plus efficace et plus coûteuse qu'une stratégie B et inversement, le cas où elle est moins efficace et moins coûteuse.

Dans ces deux cas où il n'y a pas de stratégie strictement dominante, il a parfois été défini un ratio maximum à ne pas dépasser. C'est le cas au Royaume-Unis où ce ratio est défini à £20 000-30 000.

Les résultats d'une analyse médico-économique sont généralement présentés dans un diagramme de coût efficacité (48). Le diagramme est un repère où les résultats de santé sont représentés généralement en abscisse et les coûts en ordonnée, l'origine du repère étant le point correspondant au rapport coût/résultat de la stratégie de référence. Les rapports coût/résultats des stratégies analysées sont placés dans le repère.

Dans le cas du graphique suivant, une stratégie dont le rapport donne le point A sera rejeté car strictement dominée alors que le point D sera conservée car strictement dominante. Les

⁷ Voir chapitre sur les QALYs

stratégies correspondant aux points B, C, E et F poseront question. Les points B et C sont situés au-dessus du ratio seuil correspondant au plafond d'acceptabilité, ces stratégies sont soit trop coûteuse soit pas assez efficace ce qui les rend dans tous les cas inefficentes. Le point F informe d'une stratégie un peu coûteuse mais beaucoup plus efficace alors que le point E enseigne que la nouvelle stratégie est un peu moins efficace mais beaucoup moins coûteuse. Dans ces deux cas les stratégies sont en dessous du ratio correspondant au plafond d'acceptabilité, elles permettront d'améliorer l'efficacité du système. Le décideur public, pour choisir une de ces stratégies, devra faire une concession, soit il accepte de faire un petit sacrifice en terme de dépense pour améliorer l'efficacité (cas de F) soit il renonce à un peu d'efficacité de son système pour réduire les coûts de manière importante.

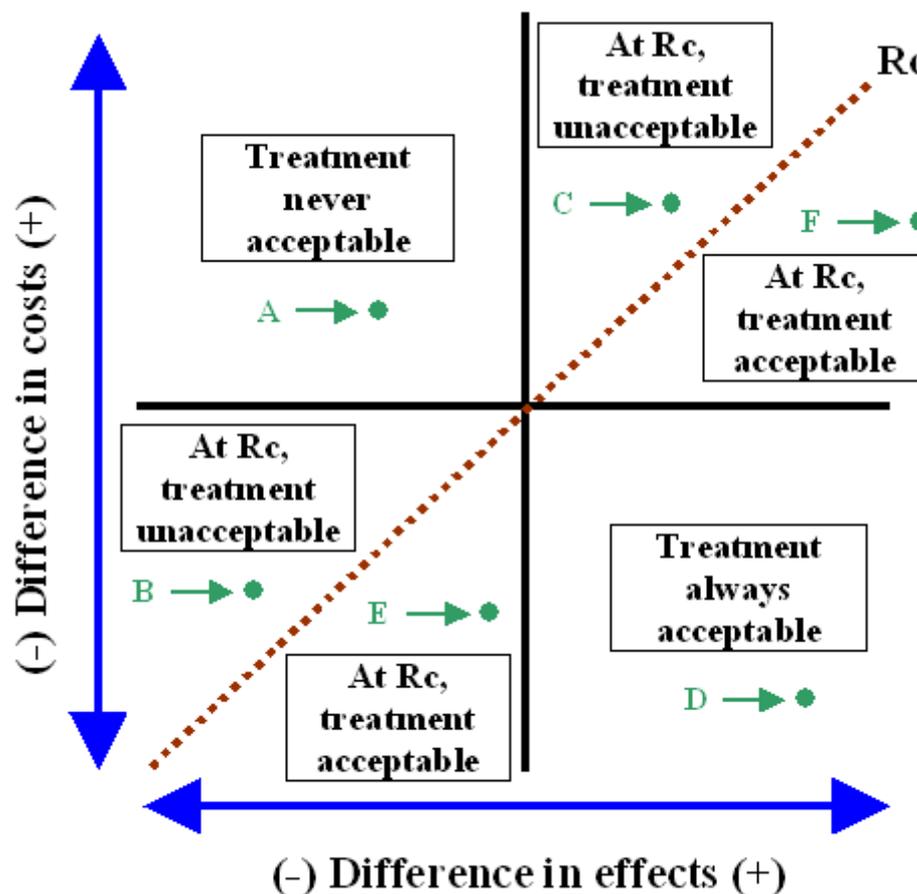


Figure 1. Diagramme de coût efficacité

Sources : Health knowledge (48)

(3) La détermination du seuil d'un ICER :

Lorsqu'une stratégie n'est pas strictement dominée par une autre, la question qui se pose est de savoir jusqu'à combien d'unité monétaire (€, £, \$ etc.) une société est prête à mettre pour faire gagner une année de vie à une personne malade. Il s'agit là de fixer une valeur seuil

acceptée par tous définissant le montant supplémentaire qu'elle est prête à payer pour une stratégie par années de vie gagnées par rapport à une autre. En deçà de cette valeur seuil, la stratégie B est considérée comme « rentable » et contribue alors à rendre le système plus efficient, au-delà ce n'est plus le cas, la stratégie rend le système moins efficient.

Classiquement la valeur seuil retenu d'ICER est celle du coût par unité de santé de l'intervention la moins rentable qui reste financée. Il s'agit alors d'une façon empirique de fixer cette valeur seuil.

Une autre possibilité de seuil est la « *Willingness to pay* » ou WTP, c'est-à-dire la disposition à payer qu'a une population vis-à-vis d'une stratégie pour une unité de santé (qui peut être un QALY, une Année de vie gagnée = « AVG » ou autre). Cette approche se fonde sur la valeur sociétale de la santé où la société elle-même fixe la valeur monétaire d'un QALY⁸ ou une AVG. Cette mesure est spécifique à chaque situation, la WTP sociétale n'est pas quantifiée pour un QALY ou une AVG général mais un QALY ou une AVG particulier. Suivant les préférences sociétales, les unités de santé prendront des valeurs différentes selon les situations et les pathologies. La détermination des WTP se définit au cas par cas pour chaque situation. Ceci signifie que pour une même unité de santé (QALY ou AVG), la disposition d'une population sera différente suivant la pathologie concernée. La WTP est une notion propre à une population (ou sous population). Pour une pathologie donnée, les préférences (choix explicites) d'une population, dont la WTP, ne seront alors pas nécessairement les mêmes que ceux de la population française.

Dans le cadre d'une prise de décision, l'ICER n'est pas obligatoirement le seul élément qui doive ou puisse être pris en compte. Le ratio peut être implicitement ou explicitement pondéré par rapport à d'autres éléments de décision, à partir du moment où ces derniers sont définis.

Les grands principes des évaluations médico-économiques ont été développés. Avec un objectif de contrôle des dépenses de santé, le législateur a souhaité introduire des évaluations médico-économiques dans l'expertise des produits de santé, il y est parvenu au moyen de lois et de décrets d'applications précisés ci-après.

⁸ Cf les différentes mesures sont vues ailleurs (Chapitre des QALYs – time trade off – standard gamble – visual analogue scale)

4. Les origines de l'évaluation des technologies de santé en France

a) LFSS 2008

L'efficacité n'était pas inscrite dans les textes fondateurs des missions de la Haute Autorité de Santé (HAS) (28). Il faut attendre la fin de l'année 2007, pour que la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2008 (LFSS 2008) (5) modifie l'article L161-37 du code de la Sécurité Sociale définissant les missions de la HAS : « Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de Santé émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces ». L'article L41 de la LOI n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 (5) reconnaît ainsi le critère d'efficacité comme un critère légitime dans les recommandations et avis de la HAS.

Ces avis et recommandations médico-économiques sont cependant restreints à la phase de réévaluation du médicament et des réévaluations de classes ; la phase de primo-inscription n'est pas concernée.

Pour répondre à cette nouvelle mission, trois niveaux d'analyse ont été définis, en fonction de la nature de la problématique économique sous-jacente. Ils ont été présentés lors des rencontres HAS 2009, au cours de la conférence de la table ronde 2 « Mission médico-économique : quels apports ? » (49).

- Le premier niveau d'analyse consiste à identifier qualitativement les conséquences non médicales d'une technologie de santé, avec une explicitation du contexte : « définition au plus près de la population cible » ; anticipation et « appréciation de l'impact potentiel sur le système de santé » ; organisation d'une veille après « l'identification d'un éventuel besoin de données complémentaires en prévision d'une réévaluation. »
- Le second niveau intervient lorsqu'une différence en termes d'efficacité ou de tolérance est démontrée (« health technology assessment »). Une évaluation médico-économique est alors proposée, mettant en perspective les conséquences en termes cliniques et les conséquences en termes de coûts. Il s'agit là de la « mise en regard des résultats (voir des bénéfices) et des coûts. »
- Le troisième niveau correspond à une analyse globale des conséquences de l'intervention de santé (« full health economic assessment »). En plus des dimensions médicale et économique, il intègre une analyse des autres conséquences possibles en termes éthique, juridique, organisationnel, sociologique, etc.

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2008 a considérablement modifié le champ de l'évaluation des stratégies de santé en France. Elle a conforté la Haute Autorité de Santé dans son rôle d'évaluation, confirmant l'évaluation médico-économique réalisée au sein de l'institution comme partie intégrante de la démarche évaluative globale des stratégies de santé.

Claude Le Pen (50) décrivait en 2008 la LFSS comme un « *changement complet de paradigme. En accordant à la HAS un rôle d'évaluation médico-économique,* » qui « *bouleverse la doctrine officielle selon laquelle tout médicament efficace présentant un « SMR suffisant » doit être remboursé, sans considération économique.* »

L'évaluation médico-technique sera complétée par une évaluation de la pertinence de l'allocation des ressources, ce que Lise Rochaix, présidente de la CEESP nomme (51) le « service rendu à la collectivité » qui doit être appréhendé par le coût d'opportunité, c'est-à-dire le sacrifice consenti (quantité monétaire investie dans une stratégie ne peut plus être investi par ailleurs).

Cette loi traduit la volonté du législateur de prendre en compte des dimensions collectives dans l'évaluation des produits de santé telles que les dimensions économiques, sociales, éthique, égalité/équité etc., en plus de la dimension médicale individuelle.

b) LFSS 2012

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2012 (LFSS 2012) (6) renforce et étend la mission médico-économique confiée à la Haute Autorité de Santé par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2008, seule une synthèse est présentée ici.

L'article L. 161-37, (52) du code de la sécurité sociale est de nouveau modifié afin de renforcer la mission d'évaluation médico-économique de la HAS. Il précise que la HAS « émet (...) un avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé ainsi que sur leur **efficience**. Elle réalise ou valide notamment les **études médico-économiques** nécessaires à l'**évaluation** des produits et produits de santé. »

Cet article constitue une avancée majeure puisqu'il permet de prendre en compte les résultats des évaluations économiques menées par la HAS lors de la fixation des prix des médicaments et des dispositifs médicaux.

Ainsi les articles L.162-16-4, L.162-16-5 et L.162-16-6, (53), concernant respectivement les prix de vente au public, les prix de cession au public et les tarifs de responsabilité, précise que la fixation de ces prix doit tenir compte « **le cas échéant, des résultats de l'évaluation médico-économique** »⁹.

c) Décret d'application de la LFSS 2012

Le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 publié au journal officiel de la république française précise « les cas dans lesquels une évaluation médico-économique est requise pour les produits de santé, en raison notamment de l'amélioration du service médical rendu par le produit ou la technologie et des coûts prévisibles de son utilisation ou de sa prescription ; il précise également les conditions dans lesquelles elle est réalisée, notamment les critères d'appréciation et les délais applicables. »

Ainsi l'article 2 de ce décret définit le type de demandes requérant de manière obligatoire une évaluation médico-économique. La HAS devra rendre un avis médico-économique pour tout produit ou technologie pour lequel :

⁹ La Loi introduit la création d'une taxe additionnelle « dont le barème est fixé par décret dans la limite de 5 580 € » (selon la LFSS 2012, voir annexe 1) pour toute demande d'inscription ou de renouvellement d'inscription d'un produit de santé, comportant une analyse médico-économique, sur les listes des produits et prestations remboursables. Lors de retard ou non-réalisation d'études médico-économiques, le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) pourra prononcer des sanctions financières.

- l'industriel sollicite une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée ;
- un impact significatif est prévisible sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.

Il précise également la nature de l'avis attendu de la HAS, qui portera « sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge par l'assurance maladie du produit de santé ou de la technologie ».

L'avis « se fonde sur l'analyse comparative, entre les différentes alternatives thérapeutiques médicalement pertinentes, du rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées. »

d) Avis flash / Avis d'efficacité

Les deux Lois de Financement de la Sécurité Sociale de 2008 et 2012 ont contribué à inscrire l'évaluation médico-économique dans le paysage institutionnel français en matière de santé. Le critère d'efficacité est maintenant reconnu comme un critère légitime dans le processus d'accès au remboursement et de fixation des prix des nouvelles stratégies de santé. Il s'agit d'une évolution majeure dans un contexte où l'avis médico-technique était jusqu'à présent prépondérant. La HAS, par les avis qu'elle sera amenée à rendre, a un rôle central à jouer dans l'acceptation et le développement de l'évaluation économique en santé.

- Les avis « flash » : ce sont des expertises des données médico-économiques produites par les industriels et soumises au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS¹). L'expertise concernait uniquement la qualité méthodologique de l'étude.
- Les avis d'efficacité : ce sont des expertises des données médico-économiques soumises par l'industriel au moment de la réinscription du produit à la Commission de la Transparence (CT) ou à la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs médicaux et Technologies de Santé (CNEDiMTS). L'expertise portait sur la qualité des données d'un point de vue méthodologique, mais il s'agissait également de donner un avis sur la conclusion de l'étude en termes d'efficacité du produit réévalué.

5. Comment s'insère l'ETS – ou évaluation économique dans le processus d'expertise des produits de santé au niveau français

L'introduction de l'évaluation médico économique dans le processus d'expertise des produits de santé amène à se poser des questions quant aux apports de la démarche à l'analyse (en termes de qualité d'expertise, de la prise en compte de dimensions anciennement oubliées etc.). Ce changement de paradigme aura aussi des répercussions en terme organisationnel, quelles produits seront concernés ? A quelle étape de la chaîne d'expertise intervient-elle et quels impacts aura-t-elle ? Pour les évaluateurs ? Pour les pouvoirs publics ? Pour les patients ? Pour les industriels ?

A l'échelon Européen, l'évaluation médico-économique est utilisée pour hiérarchiser les stratégies de santé. Ainsi selon les modèles de santé, soit elle permet de fonder les décisions de prise en charge, c'est-à-dire le remboursement (ou non remboursement) à l'image du NICE au Royaume Unis, soit elle est utilisée pour aider la fixation du prix des produits de santé comme en Allemagne par exemple (par le biais de son agence d'évaluation IQWiG).

En France, les principes fondateurs du système de santé actuel tel que la solidarité collective, l'égalité d'accès au soin et la volonté de mettre à disposition des patients la stratégie de santé la plus efficace (chirurgie, médicament, dispositif médical etc.) sont encore très marqués. Pour cela, il a été prévu dans la loi de financement de la sécurité sociale de 2012 et dans son décret d'application d'octobre 2012 que l'évaluation médico-économique impactera la négociation du prix et en aucun cas sur la décision de rembourser ou non un produit de santé. Toutefois les participants de la table ronde N° 6 des Ateliers de Giens 2013 (54) ont précisé que « les deux décisions [prix et remboursements] ne sont pas totalement déconnectées puisque l'attribution d'un prix jugé trop bas peut entraîner de la part des industriels la décision de ne pas commercialiser le produit en France ». De plus les participants poursuivent en précisant que l'évaluation médico-économique servira « à négocier le niveau des remises dans le cadre d'un accord prix-volume », ainsi cela ne devrait pas remettre en cause l'accord-cadre signé entre le LEEM (Les Entreprises du Médicament) et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) signé le 5 décembre 2012 (55). Cet accord précise que :

« les médicaments ayant d'une part demandé et obtenu une ASMR de niveau I à III et d'autre part recueilli un avis médico-économique de la CEESP, émis dans le respect des délais réglementaires, permettant au CEPS d'établir des conditions de leur efficacité, que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables mentionnés à l'article 7 sur une période de 5 ans à compter de leur première mise à disposition aux patients par leur inscription au remboursement de ville ou à l'hôpital. »

Tel qu'il est précisé dans le décret publié le 4 octobre 2012 (2), une évaluation médico-économiques doit être réalisée lorsque deux conditions sont réunies :

- les biens de santé (médicaments ou dispositifs médicaux) pour lesquels l'ASMR ou l'ASA demandés par l'industriel sont modéré, important ou majeur,
- les biens de santé qui ont un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie

Ainsi sont dispensés d'une évaluation médico-économique les produits de santé dont le SMR ou l'ASA est de niveau IV et qui dispose d'un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. Par ailleurs la notion de « d'impact significatif » reste relativement floue car aucun élément n'est précisé pour définir celle-ci, montant total prévisionnel, montant prévisionnel *per capita*, etc.

L'évaluation médico-économique, s'intègre dans le processus global d'évaluation des produits de santé. Un délai total d'évaluation a été fixé réglementairement à 180 jours, bien que l'évaluation médico-économique soit une nouvelle phase, celle-ci n'a pas amené de

prolongation de ce temps d'évaluation. Cette nouvelle étape ne peut pas retarder l'accès au marché des produits de santé. Cette évaluation doit se faire alors en parallèle de l'évaluation médico-technique réalisée par le SEM¹⁰ et la CT¹¹ pour les médicaments ou par le SED¹² et la CNEDiMTS¹³. La coordination des travaux des différents services serait effectuée par le Collège de la HAS.

Ainsi si l'évaluation médico-économique représente une nouvelle phase, celle-ci a été conçue pour apporter un complément d'information au décideur (le CEPS), celui-ci a pour mission d'intégrer toutes les dimensions qui lui sont présentées ou non (les différents avis de la HAS, mais aussi des dimensions plus sociales, sociétales, industrielles etc.) et négocier/fixer au mieux le prix du médicament.

De plus cette nouvelle évaluation semble ne pas être tout à fait en accord avec le guide méthodologique du fait que celui-ci recommande des évaluations médico-économiques tous financeurs. Mais, selon Lise Rochaix, lors de la conférence sur l'évaluation économique des produits de santé du 30 mai 2013, cela « démontre l'importance aux yeux des politiques qu'a la maîtrise des dépenses de santé par l'assurance maladie ».

Deux questions importantes nécessitent d'être clarifiées, il s'agit de définir la notion « d'impact significatif » ainsi que celle de savoir ce qui est attendu de la HAS en termes de contribution.

Le décret donne de premiers éléments en explicitant que sont attendus des « *avis d'efficience* », qui seront publiés et dont le CEPS¹⁴ en serait le destinataire.

Les avis comporteront des expertises de la conformité méthodologique, de l'efficience attendue ainsi que les données cruciales manquantes et nécessaires pour un renouvellement (vérification de l'efficience en vie réelle, les études et bases de données utilisées ...)

Le développement de procédures et de critères d'évaluation des produits en vie réelle existe déjà dans de très nombreux états européens (fort développement de l'HTA¹⁵ avec notamment une évaluation des produits en vie réelle et le réseau EUnetHTA).

Au niveau français, la réforme amène deux interrogations :

¹⁰ Service d'évaluation des technologies de santé

¹¹ Commission de la Transparence

¹² Service d'évaluation des Dispositifs Médicaux

¹³ Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé

¹⁴ Comité économique des produits de santé : structure interministérielle en charge des négociations avec les industriels pour la fixation des prix des spécialités placés sur la LPPR

¹⁵ Health technology assessment – évaluation des technologies (produits) de santé

- Comment ces nouvelles modalités d'évaluation médico-économique s'insèrent dans la chaîne d'évaluation du médicament ? Vient-il se fondre en cohérence dans le système français ou vient-il former une « nouvelle haie » à l'obtention du prix et du taux de remboursement ?
- Comment l'évaluation médico-économique entend-elle se positionner par rapport aux autres systèmes existants en Europe ? L'immense diversité des mécanismes européens crée la difficulté d'un morcellement du marché européen ce qui risque d'amener à la question de la compétitivité internationale.

Plusieurs éléments sont importants avec l'apport attendu de la médico-économie dans le système français :

- Le schéma décisionnel de base n'est pas modifié –pas de nouvelle étape-, mais présence d'une étape qui vient en parallèle.

La CEESP donnera une information au CEPS ; cette instruction médico-économique servira de « porte d'entrée » au CEPS pour entamer ses négociations tout comme le faisaient le SMR et l'ASMR¹⁶.

- Maintien de la spécificité française avec un double niveau, médical et médico-économique.

Il y a une séparation entre l'évaluation scientifique/médicale et l'évaluation économique (ou ME).

- Si le schéma décisionnel français n'est pas modifié, la philosophie non plus. Il s'agit du contexte des droits fondamentaux, les droits individuels de chacun ou la logique est que la puissance publique doit garantir ce droit.

Il y a là une opposition avec une idée développée par certains économistes, en particulier ceux appartenant au mouvement utilitariste¹⁷, qu'il existe comme un « bonheur collectif » qui doit être maximisé par des sacrifices individuels (par exemple ne pas soigner une personne atteinte d'une pathologie grave dont le traitement n'améliorerait son état que de quelques mois si un bénéfice plus important peut être obtenu en « investissant » sur un autre traitement pour plusieurs autres patients et dont la somme des gains serait supérieure à celle du premier malade). Cette théorie défend que la morale soit celle de la collectivité.

Le principe actuel de ce nouveau système ne serait pas là et maintiendrait les droits fondamentaux comme celui que tout le monde a le droit de bénéficier d'un traitement.

Dans ce système si un médicament est trop cher, la solution est de faire baisser son prix par le CEPS. Cela s'oppose au système Anglais où les prix sont libres, l'évaluation ne porte que sur l'accès au marché, si le médicament n'a pas démontré son efficacité, il ne sera pas

¹⁶ Service médical rendu et amélioration du service médical rendu, indicateurs délivrés par la HAS servant à la détermination du prix

¹⁷ Les économistes de ce mouvement désignent par « utile » tout ce qui contribue à maximiser le bien-être d'une population. Dans ce cadre il devient possible de calculer l'utilité d'un acte, et de comparer les utilités de différentes actions ou règles, pour désigner la plus profitable à une population, celle qui maximisera son bien-être.



remboursé. Cela induit alors que certains patients ne bénéficient pas de l'accès à ces médicaments.

La crainte des professionnels était alors de voir se développer des études coût efficacité en grande quantité et que les décisions ne soient plus prises que sur les critères économiques et non plus sur les critères médicaux à l'instar du NICE anglais. Cette crainte était d'autant plus forte que les anglo-saxons semblent par ailleurs reculer sur cette question avec notamment la création des Cancer Drugs Fund ayant pour objectif le financement des traitements jugés inefficients par le NICE¹⁸.

Finalement il s'agit donc là d'une nouvelle dimension mais pas d'une révolution pour le système de santé.

Avec l'instauration de ce système, la France va disposer alors d'une vraie chance d'avoir un leadership européen.

Claude Le Pen, lors de la conférence de mai 2013, a alors décrit la médico-économie comme s'agissant d'une médico-économie d'information et donc d'une médico-économie comportant une variabilité méthodologique importante ce qui permet in fine de laisser une certaine latitude à la capacité d'innovation.

Le contrat social est qu'il ne doit pas y avoir de privation du produit au patient.

Par contre, si un « rationnement » devait survenir, d'après Mr Claude Le Pen, celui-ci interviendrait non pas sur l'efficacité mais sur le coût du médicament.

¹⁸ Disponible sur : <http://www.england.nhs.uk/ourwork/cdf/>

II. Les modèles médico-économiques

A. LA MODELISATION : UNE REPONSE A UN BESOIN, A UNE QUESTION

Il est nécessaire pour le décideur public de disposer d'informations sur les produits de santé à plusieurs étapes clés des choix stratégiques : lors de la définition d'une stratégie de santé de référence, lors de la décision de rendre un produit de santé remboursable ou non, lors de la fixation de son prix. Ces informations indispensables sont diverses et variées. Il peut s'agir du niveau d'efficacité du produit de santé, de sa sécurité d'emploi, les effets secondaires attendus (qualitativement et/ou quantitativement), mais aussi son niveau d'efficience attendu ou réel, c'est-à-dire le rapport coût efficacité du produit, ou encore son impact sur le budget de l'assurance maladie.

Un certain nombre d'informations sont apportées soit par la mise en place d'essais cliniques soit par d'autres moyens, telles que des revues de la littérature, des enquêtes auprès d'experts, etc. Malgré cela, de nombreuses questions restent sans réponses. En voici quelques exemples :

- Dans le cadre des procédures de dépistage ou de tests de diagnostic :

Il est important, pour une décision médicale optimale de déterminer : le risque associé à la réalisation du test, la précision du diagnostic et la relation entre le bénéfice du traitement pour les personnes vraiment malades et le préjudice de traiter inutilement les non malades. Le recours à un produit de santé va générer des dépenses mais aussi permettre des économies en termes notamment de coûts évités, dans le cas par exemple où le patient n'est pas à un stade avancé de sa maladie. Il est donc important de trouver un système qui permettra de relier ces informations afin de fournir une conclusion synthétique quant à la meilleure utilisation des produits de santé voire à déterminer la meilleure combinaison.

- Lors de la définition des politiques publiques :

A quel âge doit-on se faire dépister pour une pathologie donnée? En cas de présence de facteurs de risque, cela induit-il des modifications de pratique médicale ? Quel est le produit le plus efficace ? Quelle est l'utilisation la plus efficace d'un produit de santé ? Comment prendre en compte les autres dimensions de la prise de décision que sont les aspects éthiques, sociaux, économiques, organisationnels etc. ?

Les essais cliniques ont pendant longtemps été la principale source d'information, de preuve sur le plan médical. Toutefois l'information qu'ils apportent, si elle est nécessaire, n'est pas toujours suffisante pour permettre la prise de décision, un certain nombre de questions restent en suspens et des domaines sont à éclaircir pour permettre une prise de décision optimale.

- Les données à long termes :

Les études pivots sont des sources de données d'efficacité et sécurité importantes. La fiabilité de leurs résultats font des essais cliniques randomisés contrôlés les sources d'informations les plus recommandées pour l'analyse des produits de santé. Toutefois, les essais cliniques ne donnent des informations que sur une durée restreinte car ils sont réalisés sur des périodes relativement courtes. Il est parfois nécessaire d'avoir une information à long terme de l'impact d'un produit de santé, pour déterminer son intérêt. C'est le cas particulièrement des vaccins qui protègent les individus vaccinés contre une maladie qui peut potentiellement survenir des années, voire des décennies, après leur administration.

- Les données d'efficience de l'utilisation en routine des produits de santé :

Les essais cliniques informent sur la l'efficacité des produits de santé étudiés mais aussi leurs effets secondaires et leurs coûts d'utilisation. Toutefois ils n'apportent aucune information sur le comportement des personnes vis-à-vis du produit en vie réelle, c'est-à-dire leur observance ou compliance vis-à-vis du produit, ni de leur impact en termes de résultats de santé et de coût.

- Applicabilité d'un essai clinique international à la situation particulière d'un pays :

Les essais cliniques étant de plus en plus internationaux et multicentriques, les informations médicales et économiques qu'ils contiennent doivent être adaptées à la situation du pays. En effet de nombreux facteurs changent d'un pays à l'autre, comportement populationnel vis-à-vis des soins, système et niveau de prise charge, prix du produit, différences démographiques, prévalence de la pathologie ciblée etc. Pour prendre des décisions de santé publique, les décideurs d'un pays devront être informés de l'applicabilité de données internationales au cas particulier de leur pays.

- Les critères d'efficacité :

Lors de l'étude de l'impact d'un produit de santé sur une pathologie particulière, les critères de résultats utilisés pour déterminer l'efficacité du produit sont des critères estimés pertinents pour cette pathologie. Ainsi, d'une pathologie à une autre, les critères d'efficacité, dits critères intermédiaires, pourront varier (diminution de la charge virale dans le sang, diminution du taux d'hémoglobine glyquée, diminution de la taille d'une tumeur, réduction d'une fréquence de troubles visuels etc.). Il semble alors nécessaire de définir un critère générique. Il permettra la comparaison des effets d'un produit de santé sur une pathologie à un autre produit. Le QALY, c'est-à-dire le nombre d'années de vie gagnées corrigé par la qualité de vie induite, est considéré par de certaines autorités de santé comme un critère permettant ces comparaisons. Toutefois, ce critère comporte un certain nombre de prérequis tels qu'une information

sur la qualité de vie ainsi que la mise au point de systèmes permettant de simuler les effets d'un produit de santé sur une pathologie à la fois en terme d'années de vies gagnées et de qualité de vie, c'est-à-dire la notion d'utilité.

- Les préférences des patients

Dans le cadre d'un essai clinique un certain nombre de critères sont définis comme pertinents pour estimer l'efficacité du produit sur une pathologie. Toutefois ces critères sont systématiquement des critères médicaux qui ne reflètent jamais ou presque le point de vue du/des patients vis-à-vis de leurs traitements.

- L'absence de données

Il est assez fréquent que lors de l'analyse d'une situation de santé publique, d'une recherche scientifique, de l'expertise d'un produit de santé, que des données soient manquantes, soit parce qu'elles n'ont pas été relevées lors de l'essai clinique soit parce que l'essai clinique n'a pas été prévu/conçu pour recueillir ce type de données. Il est important alors de mettre au point des outils permettant de réintégrer, agréger ou synthétiser des données provenant de sources différentes en réalisant des analyses fiables.

- Le dynamisme de la cohorte suivie

Lors d'un essai clinique, la population d'analyse est prédéterminée au début et suivie de bout en bout. Toutefois, dans la vie réelle, ces cohortes sont dynamiques, de nouveaux patients intègrent régulièrement la cohorte (nouveaux malades) et d'autres la quittent (amélioration de l'état de santé, non répondeurs, progression de la maladie, non observance, décès etc.). Ce dynamisme de la cohorte devrait aussi pouvoir être analysé pour permettre des projections à plus ou moins long terme de l'impact de l'introduction d'un nouveau produit de santé. Un modèle médico-économique est un outil statistique qui, en se basant sur diverses hypothèses initiales et en réunissant des données issues de sources diverses, va tenter d'apporter des éléments de réponse à ces questions.

Sous réserve de disposer de données fiables, l'outil permettra en particulier d'anticiper l'impact sur le plan de la santé mais aussi budgétaire de l'utilisation d'un produit de santé, à différentes échéances, court, moyen ou long terme et cela en vie réelle. Aussi le modèle informera sur la pertinence et l'efficacité du recours à un produit de santé et sur la meilleure stratégie à appliquer vis-à-vis d'une situation donnée.

B. DEFINITIONS

Selon le Professeur Siebert (56) plusieurs définitions de la modélisation économique ont été formulées au niveau international, trois semblent retenir son attention.

- The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Task Force on Good Research Practices – Modeling Studies

"[...] an analytic methodology that accounts for events over time and across populations, that is based on data drawn from primary and/or secondary sources, and whose purpose is to estimate the effects of an intervention on valued health consequences and costs."

[Weinstein et al., Value in Health 2003]

- U.S. National Research Council

A simulation model is a "[...] a replicable, objective sequence of computations used for generating estimates of quantities of concern [...]"

[National Research Council, 1991]

- Buxton and colleagues defined models in scientific disciplines

"Models [...] are a way of representing the complexity of the real world in a more simple and comprehensible form"

[Buxton, Health Economics. 1997]

Au niveau français, la HAS et le Collège des Economistes de la Santé français (CES) ont aussi proposé des définitions d'un modèle médico-économique.

- La HAS (7) définit la modélisation comme suit :

« La modélisation vise principalement à structurer les connaissances et à synthétiser les données disponibles. Elle permet également de dépasser une situation d'information imparfaite ou de simuler la variation de différents éléments (paramètres) pour en observer les conséquences. L'intérêt d'une modélisation ne se limite donc pas à la résolution d'une question d'évaluation ; la modélisation peut également être mobilisée dans un objectif pédagogique ou exploratoire.

La modélisation n'est pas une technique propre à l'économie de la santé, mais les modèles d'analyse décisionnelle sont particulièrement adaptés à la problématique de l'évaluation économique en santé. La comparaison d'interventions de santé sur un critère d'efficacité nécessite en effet l'intégration d'informations de nature différente et provenant de sources multiples (clinique, économique, épidémiologique, sociologique, biologique, technologique, etc.). En synthétisant et en intégrant l'ensemble de ces données, le modèle d'évaluation économique permet d'estimer le coût et le résultat attendu des interventions de santé étudiées, y compris en situation d'information imparfaite (données probantes parcellaires ou dispersées entre plusieurs études).

Le recours à diverses techniques permet de rendre les données disponibles compatibles avec le calcul économique. Il s'agit par exemple d'évaluer la transposition des résultats observés dans des conditions expérimentales à la population concernée par l'évaluation en conditions

réelles d'utilisation ou encore d'étudier l'extrapolation sur un horizon temporel long des données de résultat et de coût recueillies sur une période de suivi limitée. »

[HAS, 2011]

- La définition du CES (57) est la suivante :

« Un modèle est un outil d'aide à la décision permettant d'agrèger des données de sources diverses. Il permet de systématiser les éléments de la prise de décision notamment en permettant des estimations à long terme, des comparaisons indirectes, l'évaluation de l'impact budgétaire d'une stratégie de santé sur la prise en charge d'une pathologie, l'extrapolation des résultats d'une étude à la population générale. »

[CES, 2003]

Les modèles économiques sont des outils statistiques, qui ont pour finalité première d'apporter une réponse à une question économique afin de permettre une prise de décision dont l'objectif est l'optimisation de l'allocation des ressources.

Ils sont des représentations simplifiées du monde réel¹⁹ et leur conception est fondée sur les connaissances réelles des situations que l'on souhaite modéliser ainsi que sur un certain nombre d'hypothèses qui doivent nécessairement être spécifiées. Ils vont ainsi permettre de réaliser des simulations de situations ou d'évènements pour répondre à la question initiale.

La modélisation médico-économique structure des données dans un format synthétique et directement accessible par l'analyste afin de favoriser l'éclairage des décisions publiques. Les modèles économiques pourront intégrer et agréger des données variées. Ce peut être, à titre d'exemple, des données sur le coût d'utilisation d'un produit de santé, les conséquences sur la santé humaine soit en termes d'années de vie gagnées/perdus soit en terme de qualité de vie ou encore des préférences sociales. De nombreuses autres données peuvent être intégrées aux modèles médico-économiques. De plus, ces données peuvent provenir de sources très différentes, telles que des essais cliniques, des études observationnelles, des bases de données médico-administratives, des enquêtes de santé etc. Ainsi un modèle économique permettra d'analyser voire d'ajuster des données issues d'un essai clinique sous l'éclairage apporté par des données issues d'autres sources.

Enfin un modèle médico-économique peut avoir différents rôles :

- Outil comparatif : Un modèle permet notamment de mesurer et comparer les impacts de plusieurs alternatives tant en termes de résultats de santé qu'en termes de coût. La modélisation pourrait ainsi informer sur la hiérarchisation des alternatives de santé mais aussi sur l'impact budgétaire et/ou l'impact en termes de santé qu'aura l'adoption d'une des stratégies de santé.

¹⁹ La qualité d'un modèle sera entre autre déterminée par sa capacité à rendre des résultats fidèles à la réalité

- Outil prédictif : Un modèle est un outil qui, grâce à des données, permet de simuler l'impact du recours à une nouvelle stratégie thérapeutique en termes de santé. Cet impact peut concerner à la fois la santé des populations ciblées mais aussi le budget de la sécurité sociale par exemple.
- Outil de pilotage : Un modèle va permettre d'apporter des éléments d'information dans l'objectif d'anticiper des conséquences sanitaires, économiques, sociétales et organisationnelles de l'utilisation d'un produit sur la santé. Le recours à un modèle va ainsi permettre de se préparer aux conséquences attendues.

Un modèle économique permettra ainsi de simuler des situations mais ne permettra pas systématiquement d'obtenir toutes les réponses aux questions posées initialement.

La modélisation économique n'a pas d'intérêt que pour l'expertise nationale des produits de santé en vue d'établir son prix ou son impact budgétaire. Elle pourra aussi être utilisée par un industriel afin d'orienter sa recherche et son développement (58)(59). Ainsi, la mise au point anticipée de modèles économiques dans le développement des produits de santé pourra contribuer à une conception efficace d'essais cliniques qui les alimenteront en données robustes utiles. Cela se vérifie à différents niveaux, que ce soit en termes de collecte des données d'utilisation de la ressource médicale, de sélection des comparateurs, de définition prospective de sous-groupes populationnels, d'études complémentaires nécessaires et de conception des études de post-commercialisation.

Les modèles économiques vont aussi fournir des informations sur la performance clinique et économique du produit de santé sur lesquelles la HAS, en France, va fonder son jugement. Ils pourront parfois permettre d'extrapoler des résultats à long terme du traitement à partir des essais cliniques réalisés sur du court terme.

Les modèles économiques sont donc un moyen de documenter:

- les avantages à long terme de produits de santé étudiés dans des essais cliniques à court terme ;
- les avantages des produits de santé sur des sous- populations ;
- les avantages du produit de santé selon différentes perspectives, en particulier du point de vue du patient ou des « financeurs » ;
- une prise en charge ou non du produit par la collectivité, c'est-à-dire un prix et un taux de remboursement.

C. PRINCIPAUX MODELES MEDICO-ECONOMIQUES UTILISES POUR SOUTENIR LES DOSSIERS ECONOMIQUES PROPOSES A LA HAS

Lors de l'évaluation médico-économique des produits de santé réalisée à la HAS, deux principaux types de modèles sont proposés, les arbres de décision et les modèles de Markov.

Quelle que soit la technique choisie, il y a toujours 7 étapes qui devront être suivies lors de la mise au point d'un modèle économique (61).

1/ Délimiter la question

L'identification du problème doit amener l'analyste, à déterminer et délimiter la question qu'il se pose ou qui lui est posée. Cette question devra nécessairement impliquer un choix entre plusieurs options possibles (61).

2/ Choisir le modèle le plus adéquat en fonction de plusieurs variables telle que la question posée ou la pathologie concernée.

3/ Structurer le problème (c'est-à-dire construire le modèle – définir les états et les transitions possibles ou non)

- a. Définir les options
- b. Recenser les principaux événements aléatoires

4/ Attribuer les utilités aux résultats

5/ Calculer l'espérance d'utilité (évaluer l'arbre de décision ou le modèle de Markov)

6/ Procéder aux analyses de sensibilité

7/ Interpréter les résultats

1. Les arbres décisionnels

Les arbres décisionnels sont reconnus comme étant les techniques de modélisation les plus simples (1).

a) Identification du problème.

Cette étape débute avant le choix même du modèle, elle doit permettre d'identifier les différentes options possibles.

b) Éléments conventionnels

A partir de la connaissance de l'histoire naturelle de la pathologie, seront représentées sous la forme d'un arbre de décision les différentes options du problème. Cet arbre est constitué de nœuds et de branches. Il existe trois types de nœuds :

- les nœuds décisionnels représentés par des carrés, désigne un choix à réaliser. Les branches qui en sont issues correspondent aux options possibles ;
- les nœuds aléatoires représentés par des cercles, ils désignent des événements survenant sous l'influence du hasard et sont indépendants du contrôle du décideur. Les branches qui suivent ces nœuds correspondent aux résultats probables ;
- les nœuds terminaux représentés par des triangles et désignent la fin d'une option.

c) Structuration du problème

Il est ainsi recommandé de placer le premier nœud décisionnel de la question initialement posée et de faire figurer les options possibles. Puisqu'il s'agit d'une décision, cela implique au moins deux options/choix possibles, il devra y avoir au moins deux branches sortant du nœud.

Le reste du développement de la pathologie sera décrit par des nœuds aléatoires et d'autres nœuds décisionnels. L'arbre est ainsi dessiné de la gauche vers la droite (62).

Les événements aléatoires, représentés par des branches issues des nœuds aléatoires doivent être mutuellement exclusifs pour un même nœud. Ces événements symboliseront la survenue d'une pathologie, d'effets secondaires, de complications ou tout autre événement indépendant de la volonté humaine.

Lorsque tous les événements sont décrits et que l'état du patient est stable, c'est-à-dire non évolutif, alors un nœud terminal pourra être placé à la fin de l'arbre. Un nœud terminal sera placé au bout de chaque branche de l'arbre représentant systématiquement une situation particulière.

d) Attribution des inputs

(1) Attribution des probabilités de survenue

Lors de cette étape, à chaque branche issue d'un nœud aléatoire est attribuée une probabilité de survenue. Les probabilités sont issues d'essais cliniques, d'une revue de la littérature ou encore d'avis d'experts.

(2) L'attribution des résultats de santé (utilités ou années de vies gagnées) et des coûts

L'attribution des résultats de santé aux nœuds terminaux de l'arbre est la dernière étape de la construction de l'arbre.

Chaque branche terminale représentera une conséquence du choix d'une alternative thérapeutique. Cette conséquence est un état de santé, il est possible de lui attribuer un résultat de santé ainsi que le coût d'utilisation des alternatives thérapeutiques pour arriver à cet état.

e) Calcul de l'espérance des résultats de santé et des coûts

(1) Espérance des résultats de santé

Le gain moyen attendu, pour chaque décision, peut alors être obtenu par un calcul de la moyenne pondérée des résultats de santé. Cette procédure est parfois aussi appelée « la remontée de l'arbre ».

On multiplie la valeur de résultat situé à chaque branche terminale par la probabilité d'arriver à ce nœud. La probabilité d'arriver à un nœud est conditionnelle à la réalisation des événements précédents. Cette probabilité est ainsi le résultat de la multiplication de toutes les probabilités depuis le nœud initial.

La valeur d'un nœud aléatoire est égale à la somme des valeurs de chacune des branches qui en sont issues.

Le calcul se poursuit en remontant jusqu'à nœud initial, qui est un nœud décisionnel, ne donnant alors pas de probabilité de survenue. Les branches qui en sont issues pourront alors être comparées. La stratégie qui comportera l'espérance la plus élevée sera considérée comme étant la plus efficace.

(2) Espérance des coûts

La même méthodologie de calcul de l'espérance des coûts est effectuée.

(3) Détermination de l'ICER

Le total du coût généré pour une option divisé par l'espérance des résultats de santé donnera le rapport coût efficacité (RCE) ou coût utilité (RCU) de l'option.

Ces résultats serviront au calcul de l'ICER il s'agit de la différence entre le RCE de l'option initiale, ou option de référence et celui de la nouvelle option.

L'estimation du coût et de l'efficacité moyenne par patient peut être réalisée par différents moyens, les simulations de Monte-Carlo de premier ordre sont une des possibilités (1). Cette dernière doit permettre d'estimer les variances ainsi que la covariance entre le coût et l'efficacité aidant à réaliser une analyse plus rigoureuse.

f) Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité est essentielle afin d'étudier la robustesse des résultats et de la conclusion par rapport aux paramètres principaux du modèle. L'opérateur observera les modifications des conclusions en faisant varier la valeur des paramètres. Les analyses de sensibilité doivent alors permettre d'estimer le niveau d'incertitude généré par le choix des paramètres.

g) Validité

La validité du modèle comporte deux composantes, la validité interne et la validité externe

Les analyses de sensibilité ainsi que les notions de validité internes et externes seront décrites plus loin (II.D.3) dans ce document.



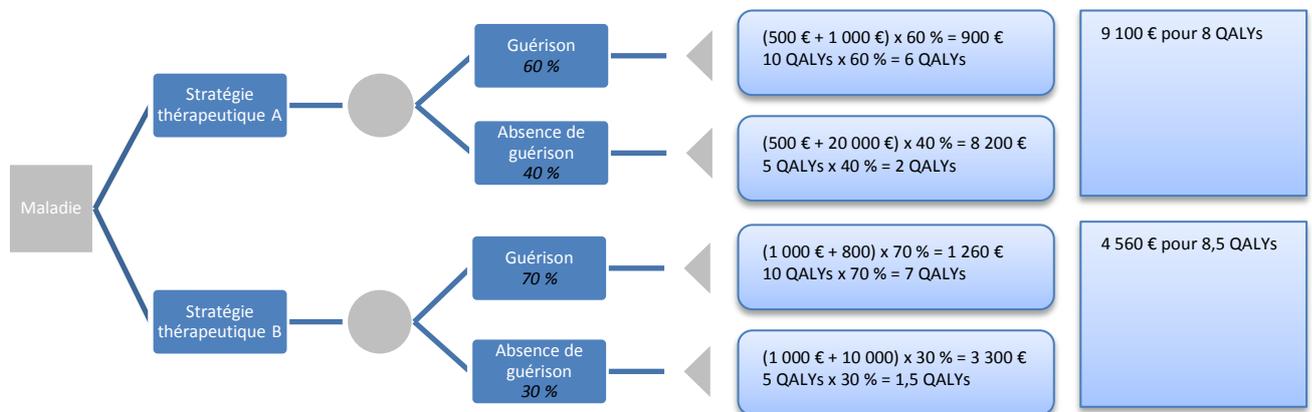


Figure 2. Premier arbre de décision

Admettons que pour une maladie donnée il y ait deux stratégies possibles. La stratégie de référence, la stratégie A, coûte 500 euros, la B, nouvelle coûte 1000 €. Qu'il y ait une guérison ou non, chacune des stratégies va générer des coûts de suivi des patients. Ainsi en cas de guérison, le suivi des patients traités par A est de 1000 euros alors qu'en l'absence de guérison ce coût est de 20 000€. Pour la stratégie B ces coûts sont de 800 € en cas de guérison et 10 000 € en absence de guérison (Plus chère à mettre en place, l'intérêt de la stratégie B vis-à-vis de la A se situe dans la réduction des dépenses de suivi générées).

Concernant les données d'efficacité des deux stratégies, on admet que la stratégie A comme la stratégie B vont générer 10 QALYs en cas de guérison mais seulement 5 en cas d'absence de guérison.

Ainsi le coût moyen de prise en charge d'un patient par branche (dans notre exemple correspondant à la stratégie et à son résultat soit lors d'une guérison, soit en son absence) est calculé comme suit :

$$C = (\text{coût de la stratégie} + \text{coût de suivi}) \times \text{probabilité de survenue}$$

Ex. La prise en charge des patients ayant guéri soignés par la stratégie A est :

$$C_{\text{guérison sous A}} = (\text{coût de la stratégie A} + \text{coût de suivi si guérison sous A}) \times \text{probabilité de survenue de la guérison sous A}$$

$$C_{gA} = (500 \text{ €} + 1\,000 \text{ €}) \times 60 \% = 900 \text{ €}$$

Le coût d'une stratégie correspond ainsi à la somme des coûts de chacune des branches issues de la mise en place d'une des stratégies.

Soit pour la stratégie A :

$$C_A = C_{gA} + C_{ngA}$$

$$C_A = 900 \text{ €} + 8\,200 \text{ €} = 9\,100 \text{ €}$$

Le même raisonnement est appliqué aux QALYs.

Dans notre exemple, la stratégie B est plus efficace, car améliore d'un demi QALY le résultat de santé de A. De plus la stratégie B va générer des dépenses moyennes bien moindres à celles de la stratégie A, 4 560 € en moyenne au lieu de 9 100 €.

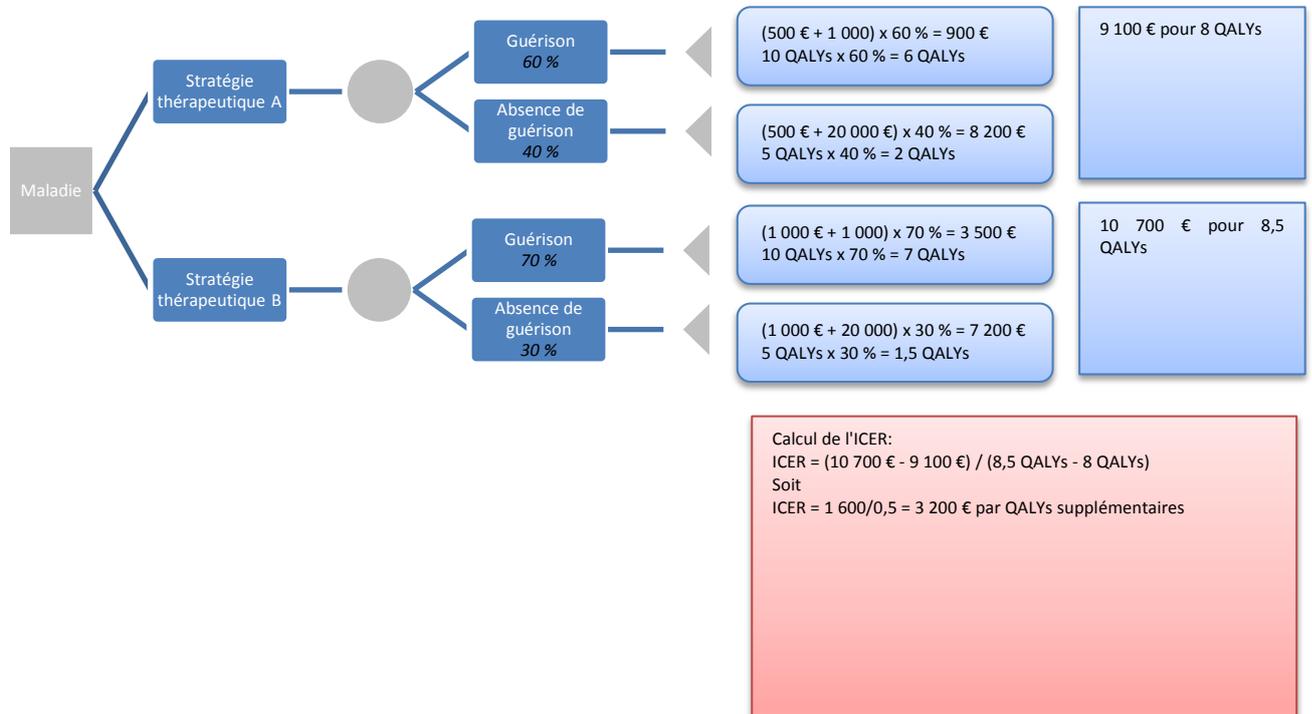


Figure 3. Deuxième arbre de décision

Même cas de figure que le précédent, ou le coût de la stratégie B est de 4 000 € (A reste à 500 €) et ou le coût de prise en charge du suivi en cas de guérison et celui en l'absence de guérison sont identique pour la stratégie A comme pour la stratégie B (1 000 € si guérison et 20 000 en l'absence de guérison).

Après calcul, la stratégie B va se révéler être plus efficace et plus chère que la stratégie A. La détermination de l'ICER aide à définir la stratégie semblant être la plus efficiente.

L'ICER se détermine par le rapport entre la différence des coûts et la différence des efficacités.

Ainsi dans notre exemple, la stratégie B est plus efficace que la stratégie A, gain de 0,5 QALY mais génère aussi plus de dépenses, 1 600 € de plus. L'ICER indique qu'il faut 3 200 € supplémentaire pour appliquer la stratégie B et gagner ainsi 1 QALY soit 1 année de vie en bonne santé.

Note : Le NICE Anglais considère qu'une stratégie est acceptable par rapport à une autre si elle génère jusqu'à 30 000 £ par QALY gagné.

2. Les modèles de Markov

Les modèles de Markov sont une alternative pour représenter la réalité (63). Ils se fondent sur le principe qu'un patient passe toujours d'un état à un autre (ou à lui-même). Les modèles de Markov sont utilisés pour représenter des situations qui comportent un risque continu dans le temps, lorsque la temporalité des événements est importante, et lorsque des événements majeurs peuvent se produire plus d'une fois. Le recours à des arbres de décision classiques pour ces situations est souvent difficile et risque d'exiger des hypothèses simplificatrices irréalistes.

a) Identification du problème

Lors de cette phase, il est important de bien caractériser le problème économique ainsi que les objectifs de l'évaluation avant de débiter l'analyse. Dans le cas contraire, les conséquences pourraient être très importantes notamment en termes de variations voire de divergences dans la compréhension du problème par les parties prenantes. Le modèle réalisé risquerait ainsi de ne pas apporter les éléments de réponse souhaités.

Plus cette phase de spécification sera précoce et plus elle aura un impact sur l'efficacité de construction du modèle (64).

En plus de la problématique et des objectifs poursuivis, il est important de préciser la portée souhaitée pour le modèle, les maladies considérées, la perspective analytique, la population cible, les interventions alternatives, les résultats de santé et l'horizon temporel.

- La portée et la structure d'un modèle doivent être définies afin qu'elles soient compatibles avec le problème décisionnel et le contexte politique dans lequel il est développé.
- La perspective analytique doit être indiquée et définie. Les résultats modélisés doivent être compatibles avec la perspective indiquée et définie au préalable, les choix concernant les résultats qui sont inclus et/ou exclus doivent être précisés.
- Le contexte politique du modèle doit être clairement indiqué en précisant aussi le ou les payeur(s).
- La population cible du traitement et ses caractéristiques doivent être pertinentes vis-à-vis de la question décisionnelle.
- Les résultats de santé mesurés doivent être définis lors de l'établissement de la problématique.
- Les interventions modélisées dans l'analyse doivent être clairement définies.
- Le choix des comparateurs affecte fondamentalement les résultats et doit être déterminé par le problème et non pas par la disponibilité ou par la qualité des données. Toutes les stratégies possibles et pratiques doivent être considérées. Contraindre l'éventail des stratégies doit être justifiée.

- L'horizon temporel du modèle doit être suffisamment long pour tenir compte des différences importantes dans les résultats à travers des stratégies. Un horizon de temps de vie peut être nécessaire.

Pour y parvenir les experts du sujets doivent être consultés largement afin de s'assurer que le modèle représentera la pathologie, ses différents états et ses spécificités de manière appropriée et adéquate. Dans ce cas il sera nécessaire de s'assurer et de documenter le fait que les experts n'aient pas de conflits d'intérêts.

La phase d'identification de la problématique doit aussi permettre d'identifier les principales incertitudes dans la structure du modèle afin de mettre en place des analyses de sensibilité pour éclairer leurs impacts.

b) Éléments conventionnels

(1) Les états de Markov

Dans un processus de Markov, un ensemble d'états de santé est défini, cela représente l'évolution d'une maladie. Les patients sont affectés à un seul état de santé, certains passent d'un état à l'autre à des intervalles de temps réguliers appelés « cycles ».

Le passage d'un état à un autre durant les cycles est déterminé par les probabilités. Elles dépendent uniquement de l'état de santé de l'individu à un instant T et non des états de santé précédents, c'est ce qu'on appelle « le postulat de Markov ». Il s'agit de la raison pour laquelle les modèles de Markov sont qualifiés de processus sans mémoire.

Une illustration couramment utilisée des processus de Markov, s'appelle un diagramme de transition d'état, dans laquelle chaque « Etat » est représenté par un cercle.

Il existe plusieurs types d'états, chacun ayant des caractéristiques particulières. Habituellement, on considère deux groupes d'états, les états classiques, généralement dénommés « états » et les états absorbants.

Les états : Correspondent à un état de santé de la maladie dans lequel le patient se retrouve à un moment donné. Un patient ne pourra se retrouver à la fin d'un cycle que dans un seul et unique de ces états.

Au cours de chaque cycle le patient pourra passer d'un état à un autre ou à lui-même, on parle alors de transition. Chaque passage se fera avec une probabilité de transition.

Les états absorbants : Par définition, un état absorbant ne communique avec aucun autre, il s'agit donc d'un état que l'on ne peut pas quitter.

Ces états sont appelés ainsi car après un nombre suffisant de cycles, l'ensemble de la cohorte se retrouvera dans ces états, elle aura été absorbée par ces états.

La mort est l'exemple classique d'un état absorbant, état (de santé) qu'un patient ne peut pas quitter.

Si l'analyste souhaite des précisions sur les causes du décès il pourra faire apparaître plusieurs états « morts » (Mort par cause X, Mort par cause Y, Mort par cause Z). Dans le cas général un seul état « mort » est suffisant.

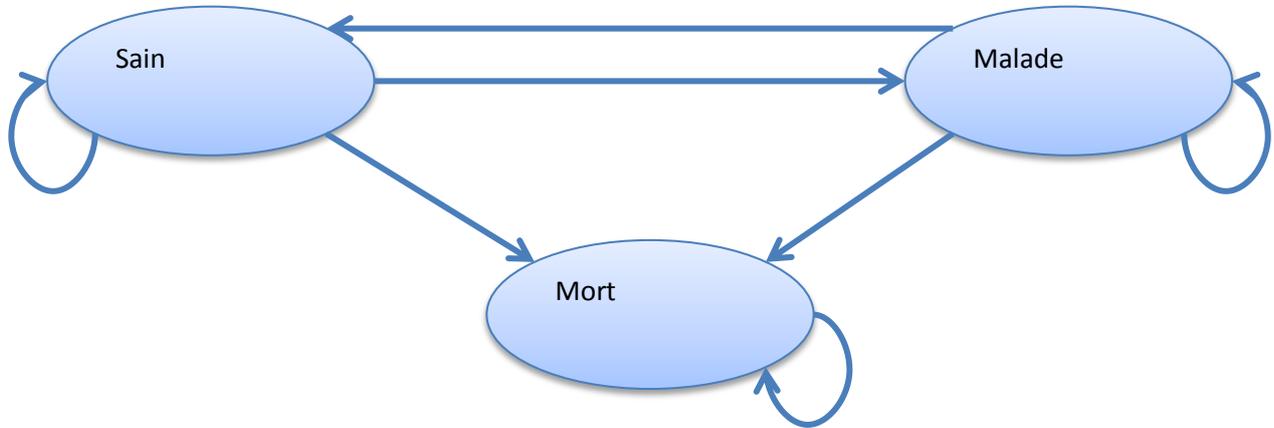


Figure 4. Premier modèle de Markov

Un patient pourra selon cet exemple transiter (ou non) d'un état de santé à un autre. Ainsi il pourra, aller d'un état « sain » à « sain », « malade » ou « mort ». L'état « mort » est un état dit absorbant, il ne pourra que transiter vers ce même état.

Il existe des cas particuliers comme les états temporaires et par extension les états tunnels.

Les états temporaires : Ils sont nécessaires chaque fois qu'il y a un événement qui n'a des effets qu'à court terme. Ces états sont définis comme réalisant des transitions seulement à d'autres états et non sur eux-mêmes. Cela garantit que le patient peut passer, tout au plus, un cycle dans cet état. Les états temporaires ont deux intérêts. Le premier est d'appliquer un ajustement des gains de santé ou des coûts spécifiques à l'état temporaire pour un seul cycle. Le deuxième est d'assigner temporairement différentes probabilités de transition. En effet, les probabilités de transition depuis cet état peuvent être différentes de celles issues des autres états.

Les états tunnels : Ils correspondent à un réseau particulier d'états temporaires de sorte que chacun ne dispose de possibilité de transition que pour l'état suivant. Le passage dans chacun de ces états ne pourra être réalisé par le patient que dans une séquence particulière. L'intérêt pour l'opérateur est de faire un ajustement des données, à la fois sur les résultats de santé et sur les coûts.

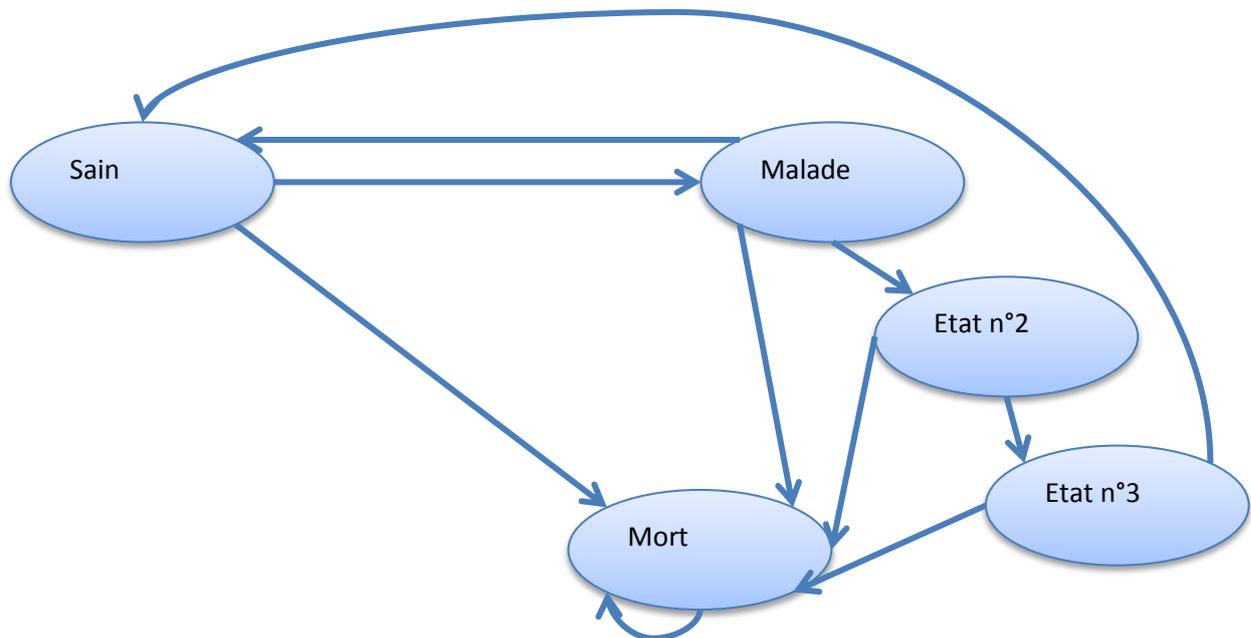


Figure 5. Second modèle de Markov

Dans ce modèle sont représentés des états tunnels.

(2) Les cycles de Markov

Tous les événements d'intérêt sont modélisés comme des transitions d'un état à un autre. Chaque état se voit attribuer une utilité, et la contribution de cette utilité pour le pronostic global dépend du temps passé dans l'état.

L'horizon temporel, c'est-à-dire la durée totale de l'analyse, est divisé en une série de périodes temporelles égales appelées cycles de Markov. Au cours de chaque cycle, le patient peut faire une transition d'un état à un autre.

On suppose que le patient dans un état donné ne peut faire qu'une seule transition d'état pendant un cycle. Seules certaines transitions sont autorisées. Les flèches reliant deux états différents indiquent les transitions autorisées. Les flèches menant d'un état à lui-même informent que le patient peut rester dans cet état au cours des cycles consécutifs.

La durée du cycle est choisie par le créateur du modèle. Celle doit permettre de représenter un intervalle de temps significatif sur le plan clinique. En fonction de la pathologie, de son évolution et de la vitesse à laquelle celle-ci évolue, la durée du cycle peut être variable. Il peut ainsi être plus pertinent pour certaines pathologies de choisir une durée de cycle d'un an et pour d'autres plutôt une semaine. Il est souvent considéré que plus un temps sera court, et plus cela rendra le modèle pertinent, car cela permettra une analyse plus fine des événements.

(3) Les probabilités de transition

Le passage d'un état à un autre durant les cycles est déterminé par les probabilités appelées probabilités de transition. Les modèles de Markov étant des processus sans mémoire, les probabilités de transition dépendent uniquement de l'état de santé de l'individu à un instant T et non des états de santé précédents. Les probabilités de transition d'un état à l'autre ou d'un état vers lui-même font partie des éléments définissant le processus de Markov avec les états choisis.

c) Structuration du problème

Plusieurs types de modèles peuvent être utilisés pour simuler une situation particulière en fonction de divers éléments structurants. Ceux-ci sont les suivants :

1. Caractéristiques qui affectent la sélection du modèle ;
2. Unité de représentation : individu – groupe ;
3. Interactions entre les individus et d'autres composants des modèles ;
4. Horizon temporel et la mesure du temps.

Les processus de Markov peuvent être classés en fonction de leurs probabilités de transition, si elles sont constantes ou non.

Le processus le plus fréquent est celui où les probabilités de transition évoluent au cours du temps. Souvent les probabilités de transition évoluent avec l'âge. Conceptuellement, certains économistes expliquent que la probabilité de décès se décompose en probabilité de décès par des causes non reliées (probabilité qui augmente avec l'âge) et probabilité de décès d'une cause reliée (probabilité qui peut être ou non constante à travers le temps).

Lorsque les probabilités sont constantes au cours du temps, le nom dédié est « chaîne de Markov ».

Les modèles de Markov peuvent aussi se définir en fonction de la population modélisée, individu simple ou cohorte. La simulation de cohorte de Markov est la représentation la plus intuitive d'un processus de Markov. La simulation considère une cohorte hypothétique de patients commençant le processus avec une certaine répartition entre les états de départ. A chaque cycle la population répartie dans chacun des états sera répartie dans tous les états en fonction des transitions possibles et des probabilités de transition. Le gain de santé du cycle est la somme des gains de santé à chaque état multiplié par la population dans l'état.

A titre d'exemple, admettons un modèle avec trois états : « sain », « malade » et « mort », les résultats de santé sont respectivement en *utilité* 1 ; 0,3 et 0. Les probabilités de transition sont arbitrairement définies de la façon suivante 0,6 de « sain » à « sain », 0,3 de « sain » à « malade », 0,1 de « sain » à « mort », 0,1 de « malade » à « sain », 0,2 de « malade » à

« malade », 0,7 de « malade » à « mort » et 1 de « mort » à « mort » . Si la cohorte initiale est de 1000 personnes, les 1000 personnes sont placées dans l'état « sain ».

A la fin du premier cycle, 600 personnes sont restées dans l'état de santé « sain », 300 sont passées dans l'état « malade » et 100 sont dans l'état mort ».

Le gain de santé, l'utilité du cycle est alors : $600 \times 1 + 300 \times 0,3 + 100 \times 0 = 690$

Si la durée du cycle est d'un an, alors cela représente 690 QALYs pour une cohorte de 1000 personnes à l'origine.

Les gains réalisés à chaque cycle sont ainsi additionnés jusqu'à l'arrêt de la simulation. La simulation est stoppée pour un nombre défini de cycles ou lorsque la fraction restante de la cohorte « vivant » chute en dessous d'une certaine valeur.

Le gain attendu pour un patient est la somme des gains réalisés à chaque cycle divisé par la taille de la cohorte initiale.

La simplicité dans la modélisation doit toujours être recherchée afin d'augmenter la transparence, la facilité d'analyse, la validation et la description. Cependant, le modèle doit aussi avoir un certain niveau de complexité pour respecter la clinique et pour veiller à ce que les différences de valeur (par exemple, la santé ou le coût) dans les stratégies envisagées soient fidèlement représentées.

d) Attribution des inputs

(1) Attribution des probabilités de survenue

Différentes méthodes permettent d'estimer les probabilités de survenue à partir des espérances de vies.

La probabilité ou taux de transition correspond au nombre d'occurrences d'un événement pour un nombre donné de patients par unité de temps. Ce taux va de zéro à l'infini et est analogue à une vitesse instantanée. D'autre part, la probabilité qu'un événement se produise au cours d'un cycle est comprise entre zéro et 1. Il est ainsi possible de convertir les taux d'occurrence en probabilité de survenue. La probabilité d'un événement qui se produit à une vitesse constante (r) à un moment déterminé (t) est donnée par l'équation:

$$p = 1 - e(-rt)$$

Les espérances de vie sont obtenues par différents moyens, la méthode DEALE, les modèles de Gompertz ou les tables de mortalité standard en sont des exemples.

(2) L'attribution des résultats de santé (utilités ou années de vies gagnées) et des coûts et évaluation du modèle

(a) L'intégration des utilités

L'évaluation d'un processus de Markov donne le nombre moyen de cycles, c'est-à-dire la quantité de temps, passé dans chaque état pour un patient.

Le taux de survie sera déterminé par la somme des durées moyennes passées dans chaque état. Concernant la qualité de vie, à chaque état est associé à un facteur de qualité, une utilité représentant la qualité de la vie dans cet état par rapport à la santé parfaite²⁰. La somme des temps passés dans chaque état donné est multipliée par le niveau de qualité de vie attribué à chaque état ce qui donnera l'utilité du processus de Markov.

(b) L'intégration des coûts

Les coûts sont intégrés de manière identique dans le modèle. Un coût de prise en charge du patient est défini pour chacun des états du modèle.

Les ratios coût-efficacité ou coût-utilité sont définis de manière similaire aux arbres de décision.

(3) Correction par demi-cycle

Puisqu'il n'y a qu'une seule et unique transition possible par cycle, alors la distribution des états est ajustée à chaque cycle pour refléter les transitions effectuées au cours du cycle précédent.

Ceci est une simplification de la réalité car normalement les transitions se produisent de manière continue tout au long du cycle. Ainsi compter les personnes pour chaque cycle au début ou à la fin de celui-ci va conduire à des erreurs.

Sonnenberg et Beck (65) ont fait un parallèle entre le procédé de réalisation d'une simulation de Markov et le calcul de survie attendue qui est égale à l'aire sous une courbe de survie. La courbe peut être symboliquement décomposée en plusieurs rectangles, l'aire sous la courbe peut ainsi être estimée en additionnant l'aire de différents rectangles.

Ainsi Sonnenberg et Beck (65) montrent que si le décompte des patients, lors d'une analyse réalisée avec un modèle de Markov, se fait en début ou en fin de cycle alors les résultats seront soit minorés soit majorés. Ils proposent ainsi une correction par demi-cycle pour compenser ce phénomène.

Cette correction n'a pas d'impact si la cohorte initiale est complètement absorbée à la fin. Par contre, si la totalité de la cohorte n'est pas absorbée à la fin alors l'opérateur devra retrancher un demi-cycle à la fin de sa simulation.

²⁰ Cf chapitre sur les QALYs

(4) Détermination du RDCR ou ICER

Le modèle est évalué deux fois, une première fois avec le traitement de référence et une seconde avec l'alternative thérapeutique.

Les résultats permettront de calculer l'ICER.

Ce dernier peut être déterminé en divisant la différence des coûts entre les options par la différence de leurs résultats de santé.

e) Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilités, permettront d'analyser l'impact d'un paramètre sur le résultat final de l'évaluation ainsi que le niveau d'incertitude entourant le modèle.

Ainsi lors d'une analyse de sensibilité, on fera varier les paramètres dans un intervalle plausible afin de recalculer les résultats du modèle. L'intervalle plausible devra aussi justifier au moyen d'une revue de la littérature, d'avis d'experts, d'intervalles de confiance statistiques etc.

Se référer au chapitre I.D.3 p.83.

f) Particularités

(1) Changement de la durée du cycle

Pour passer d'une durée de cycle annuelle à mensuelle, les probabilités de transition ne sont pas à diviser par 12. Si le taux initial est un taux annuel, alors la probabilité mensuelle est $p = 1 - \exp(-R/12)$. Lorsque l'on a seulement la probabilité de transition par an et non pas par mois.

(2) Dépendance temporelle des probabilités

Généralement les probabilités de transition dans un modèle de Markov varient avec le temps. La probabilité de décès en est un exemple très représentatif, celle-ci augmente au fur et à mesure que le temps passe et que la cohorte vieillit. Si l'horizon temporel pour l'analyse est long, le taux de mortalité va augmenter de manière significative au cours des cycles ultérieurs. Deux manières de traiter ces probabilités changeantes sont décrites dans la littérature (65). L'une est une fonction continue, telle que la fonction de Gompertz. L'autre consiste à stocker les taux dans des tables et à les indexer par nombre de cycle.

(3) L'actualisation des résultats

Les personnes, que ce soit les personnes malades ou les payeurs ont une préférence pour le présent sur l'avenir. Ceci signifie qu'une année de vie sauvée maintenant aura toujours plus de valeur qu'une année de vie sauvée plus tard. Pour prendre en compte ce phénomène dans l'analyse, il est important d'actualiser les données. Ainsi les coûts ou les avantages survenant

immédiatement sont plus valorisés que ceux qui se produiront dans l'avenir. La formule d'actualisation est la suivante :

$$U_t = U_0 / [(1+d)^t]$$

Ici U_t est l'utilité d'augmentation au temps t , U_0 est l'utilité supplémentaire initiale, et d est le taux d'actualisation.

g) Limite : la propriété de Markov

L'hypothèse ou propriété de Markov est qu'un état futur ne dépend que de l'état présent et pas de/des états passés. Cela revient à dire que la probabilité de transition vers un état ne varie pas avec le nombre de cycles, c'est-à-dire la quantité de temps passé, dans un autre état. Le processus n'a pas de mémoire des premiers cycles. Une solution pourrait être de créer des sous états en fonction de l'histoire du patient néanmoins cette alternative présente également des inconvénients. Par exemple un patient peut être à l'état « sain » soit parce qu'il n'a jamais été malade soit parce qu'il en a été guéri. La probabilité de tomber malade n'est pas forcément la même pour un patient avec des antécédents que pour un patient sain sans antécédent.

3. Les techniques de modélisation alternatives

Petrou et Gray (66) définissent les modèles de simulation individuels, les modèles de simulation à événements discrets et les modèles dynamiques de la manière suivante :

a) Modèles de simulation individuels (ou micro-simulation)

Il s'agit de modèles qui simulent la progression des individus plutôt que des cohortes hypothétiques. Les modèles suivent la progression d'individus potentiellement différents avec l'historique des transitions, les coûts et les résultats de santé réalisés. Contrairement aux modèles de Markov, ils peuvent simuler le temps de prochain événement plutôt que d'exiger des cycles de longueur égale et peuvent également simuler plusieurs événements survenus simultanément.

b) Modèles de simulations à événements discrets

Ces modèles décrivent le progrès des individus grâce à des processus ou des systèmes de santé, affectant leurs caractéristiques et les résultats sur des périodes de temps sans restriction. Les simulations à événements discrets ne sont pas limitées par l'utilisation des intervalles de temps égaux ou par l'hypothèse de Markov et, contrairement aux modèles de simulation au niveau du patient, permettent également aux individus d'interagir les uns avec les autres. Ils seront utilisés par exemple, dans un programme de transplantation où les organes sont rares et les décisions ainsi que les résultats de santé pour chaque individu affectent tout le monde dans la file d'attente.

c) Les modèles dynamiques

Ce sont des modèles qui permettent de réaliser des boucles de rétroaction interne et des temporisations ou retards qui affectent le comportement du système de santé ou d'une population à l'étude. Ils sont particulièrement utiles dans l'étude des maladies infectieuses permettant de tenir compte de l'évolution des effets de certains facteurs tels que l'immunité sur le risque d'infection au fil du temps. Les résultats peuvent différer sensiblement de ceux obtenus à partir de modèles statiques.

D. ELEMENTS CLES DE LA MODELISATION

1. Choix du modèle

Brennan *et al.* (67) ont proposé une taxonomie des modèles médico-économiques. Cette classification se fonde sur un système à double entrée qui résume les hypothèses structurelles qui sous-tendent chaque type de modèle.

D'une part, les lignes décrivent deux facteurs, un premier temporel et le second concerne l'interaction entre les individus. Chacun de ces deux facteurs proposant deux solutions, quatre lignes sont ainsi générées au tableau (Cf. Annexes).

D'autre part les colonnes séparent les modèles de cohorte des modèles individuels et différencient aussi les modèles simulant des événements aléatoires et indépendants entre eux avec ceux n'ayant pas des phénomènes aléatoires et indépendants. Cela induit quatre colonnes dans le tableau.

Le tableau de Brennan *et al.* (67) comporte 16 résultats possibles. Ceux-ci correspondant à 16 modèles économiques différents.

Toutefois il s'agit de déclinaisons des modèles précédemment cités, à savoir les arbres de décision, les modèles et chaînes de Markov, les modèles d'échantillonnage individuel, les modèles dynamiques et les simulations d'événements discrets.

Ainsi un arbre décisionnel pour une cohorte de patients est un modèle qui permettra d'analyser une situation lorsqu'il n'y a pas d'interaction entre les patients, que la composante temporelle est absente (ceci correspond à la ligne) et que l'analyse porte sur une cohorte de patients dont les données structurantes sont, définies soit de manière déterministe, soit de manière probabiliste (colonne).

Les auteurs ont mis au point une liste de 15 questions permettant au modélisateur de choisir le modèle le plus adéquat (Cf. Annexes).

En fonction des recommandations définies ci avant, les auteurs rappellent qu'il est en général recommandé d'utiliser le modèle le plus simple pour répondre aux objectifs de l'étude et correspondre le plus fidèlement au développement de la maladie et des traitements utilisés.

Pour se limiter à la comparaison entre modèle de Markov et arbres de décision, les conclusions de l'article confirment les autres références bibliographiques qui précisent que :

- Les arbres de décision sont plus appropriés pour modéliser des situations pour lesquelles les événements pertinents ne surviennent qu'au cours d'une période très courte ou pour des évaluations fondées sur un résultat intermédiaire.
- Les modèles de Markov sont ainsi particulièrement efficaces pour des situations qui vont conduire à un risque continu tout au long de l'horizon temporel, particulièrement lorsque ce dernier est important. Ces modèles se décomposent en chaînes de Markov et processus de Markov. Dans une chaîne de Markov la survenue d'un événement est déterminée par une probabilité qui n'est reliée qu'à l'état actuel alors que lors d'un processus de Markov, les probabilités sont aussi reliées à l'état actuel mais peuvent varier au cours du temps passé dans le modèle. Le fait que les probabilités de transition ne dépendent pas de l'histoire du patient et de sa maladie est leur principal inconvénient. Celle-ci peut être résolue en augmentant le nombre d'états (64).

Par ailleurs Roberts et al. (64) précisent que lorsque le nombre d'états devient trop important les modèles de transition d'état individuels, qui ne nécessitent pas cette hypothèse de Markov, sont une alternative intéressante. Ils ajoutent par ailleurs qu'il est nécessaire que le modèle représente et évalue les interactions entre les individus lorsqu'elles existent ainsi que le manque de ressources s'il y en a.

Pour certains problèmes, des combinaisons de types de modèles, des modèles hybrides, et d'autres méthodes de modélisation sont appropriées.

2. Les données

a) Les sources

Les données sont intégrées à différents niveaux des modèles économiques. Les données telles que les probabilités de transition, les gains de santé sont issues de sources multiples : littérature médicale, modèles mathématiques, avis d'experts, ...

Il est important d'utiliser des données issues de la source la plus fiable (68).

b) Les probabilités de transition

L'un des principaux obstacles, en pratique, lors de l'évaluation économique réside dans le fait que les probabilités de transition dont on a besoin, soit demeurent introuvables dans la

littérature médicale, soit ne peuvent s'appliquer au patient en question, parce que les chiffres publiés correspondent à des sujets dont les caractéristiques sont différentes (69) (66).

Souvent, les probabilités peuvent être adaptées au patient pour lequel l'analyse est effectuée, au moyen de modèles mathématiques de pathologie et de survie. Par exemple, il est possible d'évaluer le risque d'administration d'un médicament dans un délai donné, à partir d'une fonction qui exprime la façon dont le risque diminue en fonction du temps, à partir des données publiées et des caractéristiques personnelles du patient. Le plus souvent pour évaluer les probabilités-clés, on ne dispose que d'un avis d'expert. Il existe une autre technique qui est de plus en plus employée dans l'analyse de décision: elle consiste à utiliser une fonction logistique à variables multiples, afin de déterminer des probabilités d'apparition d'effets secondaires très particuliers.

Il s'agit bien ici d'estimations de probabilités et non de valeurs démontrées. Ces données devront, à minima être justifiées, au mieux une analyse de sensibilité devra être effectuée afin d'évaluer l'effet de l'incertitude sur l'estimation des probabilités.

c) L'espérance de vie : la méthode DEALE

La population analysée par le modèle économique comporte des caractéristiques qui la rendent particulière. Du fait de cette particularité, il est assez difficile de retrouver dans la littérature des études comparables permettant de déterminer l'espérance de vie de cette population (âges différents, comorbidités différentes etc.).

Il existe de nombreux modèles de durée (70), la méthode DEALE est l'une des principales manières d'obtenir ces données (65).

La HAS (71) définit la méthode DEALE comme suit :

La méthode DEALE (Declining Exponential Approximation of Life Expectancy) permet d'estimer chez un patient adulte l'espérance de vie calculée à partir d'une estimation d'un taux de mortalité globale.

Espérance de vie [années] = 1 / taux annuel de mortalité globale

Le taux de mortalité globale correspond à la somme du taux de mortalité liée à l'âge et au sexe, et du (ou des) taux de mortalité spécifique(s) lié(s) à une (ou des) pathologie(s) déterminée(s). Les taux de mortalité liée à l'âge et au sexe sont obtenus dans des tables d'espérance de vie actualisées dans les instituts d'études démographiques. Les taux de mortalité (λ), spécifique ou globale, sont obtenus le plus souvent à partir de courbes de survie (études cliniques) selon l'estimation suivante :

survie (%) au temps (t) = $S(t)/S(0) = e^{-\lambda t}$

d'où

$\lambda = -\text{Log}(S_t/S_0)/t$

Le taux de mortalité spécifique peut être également déduit du taux de mortalité globale, après soustraction du taux de mortalité liée à l'âge et au sexe en fonction des caractéristiques (âge et sexe) de l'échantillon observé. La méthode DEALE est largement utilisée dans les analyses de décision médico-économique, pour valoriser les conséquences des alternatives de soins en années d'espérance de vie éventuellement associée à une fonction d'utilité (QALE ou QALY, Quality Adjusted Life Expectancy – Life Years)

Pour donner un exemple issue du rapport de la tomographie par émission de positrons au Québec (72) :

« L'espérance de vie a été calculée selon la méthode DEALE, élaborée par Beck et al., [1982], où l'espérance de vie moyenne = $1/(ASR+DSR)$.

L'ASR est le taux de mortalité annuel de la population générale ajusté pour l'âge, le sexe et la race. Le DSR est le taux de mortalité moyen supplémentaire attribuable à la maladie du patient.

Au Québec, l'espérance de vie d'un homme de 65 ans est de 15,64 années [Institut de la statistique du Québec, 2001]. L'ASR est ainsi 0,067 (1/15,64). Le DSR pour une tumeur pulmonaire de 2,3 cm est de 0,075 [Cummings et al., 1986]. Le taux de mortalité combinée pour un patient typique est de 0,142. Son espérance de vie (la fonction réciproque de cette somme) s'établit à 7 ans. »

3. Les analyses de sensibilité

L'estimation des valeurs actuelles et à venir des paramètres du modèle sont sujettes à l'incertitude. L'analyse de sensibilité est employée pour prévoir l'impact de la variation des variables du modèle médico-économique sur son résultat. L'analyse de sensibilité permet ainsi de déterminer la robustesse du modèle.

Un autre intérêt de ces analyses est qu'elles guideront le modélisateur sur les parties du modèle à approfondir (structure, données, etc.) pour simplifier celui-ci ou inversement corriger les erreurs liées aux simplifications déjà effectuées (73).

La mise en place de ces analyses passe par une étape préalable cruciale qui est la détermination des variables les plus incertaines et celles qui sont les plus critiques (c'est-à-dire ayant potentiellement un impact fort sur le résultat de l'analyse économique) (74).

Il est important aussi de déterminer pour chacun de ces paramètres une fourchette de valeurs plausibles qui seront étudiées (74).

Schématiquement il existe deux approches différentes pour réaliser des analyses de sensibilité. Celles-ci sont les analyses de sensibilité dites déterministes et celles appelées probabilistes.

a) Les analyses de sensibilité déterministes

Ces analyses, qui peuvent être mono ou multi paramétriques (d'analyse de sensibilité univariée ou multivariée), consistent à affecter aux paramètres définis des valeurs issues d'un intervalle plausible (75).

Des sensibilité de premier ordre sont données par cette méthode, les résultats seront corrects pour de petites variations des paramètres initiaux (75).

Il existe deux catégories d'analyse de sensibilité déterministe, les analyses univariées et les analyses multivariées.

(1) Analyse de sensibilité uni-variée :

Pour ces analyses, un seul paramètre est corrigé, les autres ne sont pas modifiés. La sensibilité de l'évaluation économique (donc du modèle) peut être appréhendée par l'ampleur de la variation du résultat de celle-ci. Inversement, si la conclusion reste inchangée, la conclusion est que le paramètre a peu d'impact sur le modèle, celui-ci semblera alors plus pertinent.

L'analyse de sensibilité uni-variée est souvent recommandée avant l'utilisation d'analyses de sensibilité plus complexes.

Un diagramme de Tornado pourra ensuite être établi, il va permettre de classer les paramètres du modèle en fonction de leur impact sur celui-ci (c'est-à-dire l'incertitude qu'ils génèrent).

(2) Analyse de sensibilité multi-variée :

Contrairement aux analyses uni-variées, plusieurs paramètres seront modifiés simultanément. Généralement considérées comme plus réalistes, ces analyses sont aussi plus complexes à mettre en place et à analyser, particulièrement lorsque le nombre de paramètres devient très élevé.

Ces analyses vont permettre d'établir des scénarii, en particulier des scénarii dits « optimistes » et d'autres appelés « pessimistes ».

Les analyses dites bi-variées sont parfois utilisées car elles permettent d'analyser les interactions qui peuvent exister entre deux variables.

b) Analyse de sensibilité probabiliste :

Ces analyses sont aussi appelées analyse multiparamétriques de type Monte-Carlo. Le principe est que chaque paramètre du modèle est caractérisé par sa distribution de probabilité. Les analyses de sensibilité probabiliste doivent permettre de mesurer l'incertitude des différents paramètres de l'évaluation et d'identifier, en terme de variance, les paramètres dont l'incertitude influe le plus sur l'incertitude du résultat.

Les analyses de sensibilité probabilistes vont apporter une réponse intéressante aux différentes limites des analyses de sensibilité déterministes. Ces limites sont :

- la difficulté à analyser simultanément un nombre élevé de variables, le Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé (REES)²¹ précise qu'à partir de trois variables, l'interprétation devient malaisée,
- la non prise en compte des probabilités qu'un paramètre prenne une valeur définie. En effet, si les valeurs extrêmes sont testées lors des analyses déterministes, il n'est pas précisé la probabilité de survenue de cette valeur,
- les corrélations entre les paramètres sont difficilement et donc rarement évaluées.

Cette technique, beaucoup plus complexe consiste à définir la loi statistique selon laquelle se distribue chaque paramètre puis d'appliquer une simulation de type Monte Carlo (Programme qui va tirer de manière aléatoire une valeur du paramètre en fonction de niveau de probabilité). Le programme pourra réitérer cela un grand nombre de fois, par exemple 10 000 fois. Dans ce cas, le programme réalisera 10 000 analyses économiques où chaque paramètre étudié aura été tiré par le programme.

Les résultats sont souvent présentés sous forme de « diagramme coût/efficacité ». Un nuage de point sera ainsi représenté sur le diagramme, plus la distribution des résultats est large et plus le résultat de l'évaluation médico-économique est incertain.

Toutes les analyses de sensibilité permettent de déterminer la robustesse du modèle, toutefois il reste très important lors de cette étape de justifier tous les intervalles de variation utilisés.

E. LIMITES

La modélisation économique est une représentation simplifiée de la réalité. A ce titre elle va présenter de nombreuses limites à prendre en compte lors de l'analyse.

Schématiquement, ces limites peuvent être classées en trois grandes catégories. Les limites d'ordre mathématique et statistique, les limites d'ordre médical et les limites d'ordre économique.

²¹ http://www.rees-france.com/article.php3?id_article=382

1. Les principales limites des modèles médico-économiques

a) Limites mathématiques et statistiques

(1) Choix du modèle

Les modalités de choix du modèle ont déjà traitées au I.D.1 (p.80). Tel qu'il a été précisé précédemment, il existe des situations pour lesquelles il sera préférable de plutôt recours à un type de modèle ou à un autre. Le type de modèle utilisé pour modéliser une situation est très important car il aura des implications très différentes en termes de résultats.

(2) Structure

Sheldon (76) précise que de nombreux biais peuvent provenir de la structure du modèle choisi. Cela peut provenir de son cadrage, c'est-à-dire du problème, de sa construction, de la fiabilité de ses estimations ou encore de la façon dont sont réalisées les analyses de sensibilité.

Les erreurs au niveau de la structure identifiées sont :

- les erreurs de logique, de syntaxe ;
- les conditions non réalistes du modèle ainsi que les états non observables ;
- le fait que le modèle ne relie pas les variables ;
- les modélisations incorrectes des traitements.

(3) Choix des lois statistiques

A différents moments de la modélisation, il est important de définir la loi statistique selon laquelle se distribue tel ou tel caractère. En statistiques il existe de nombreuses lois qui ont chacune des objectifs bien définis : loi normale, binomiale, poisson, weibull etc. Il semble évident que le choix d'une loi à la place d'une autre impactera plus ou moins fortement le résultat final de l'évaluation économique.

b) Limites médicales

(1) Histoire naturelle de la maladie

Si la modélisation est une représentation simplifiée de la réalité, elle doit cependant rester fidèle à celle-ci. Le modèle, pour être scientifiquement acceptable et pour délivrer des résultats crédibles, doit respecter l'histoire naturelle de la maladie. Cela concerne en particulier les différents états définis comme pertinents ainsi que les liens entre les différents états.

Cette fidélité doit respecter l'état de l'art au moment de la conception du modèle.

Le non-respect de la connaissance de la maladie étudiée induira des biais méthodologiques importants pouvant rendre des résultats non fiables.

(2) Horizon temporel et la durée des cycles

La durée de suivi ou d'analyse ne permettra pas toujours d'obtenir les mêmes résultats. Ainsi une étude réalisée sur du court terme peut montrer des avantages mais aucun à plus long terme (76). Par exemple on peut imaginer la comparaison entre deux options, où la nouvelle alternative consisterait en un investissement initial plus important que la première option mais serait moins coûteuse à plus long terme. Dans ce cas faire une analyse sur une période trop courte ne permettrait pas d'appréhender les avantages de la seconde stratégie.

Toutefois une extrapolation des données à long terme semble toujours complexe et comporte des limites. Ainsi cela ne se substituera jamais complètement à un suivi à long terme des patients (76). La HAS recommande une analyse en vie entière.

(3) Stratégie thérapeutique – identification du « Gold Standard »

Un mauvais choix de comparateur, c'est-à-dire de la stratégie considérée comme étant la référence, peut aussi s'avérer être un biais de l'étude.

En effet, dans ce cas les résultats de l'analyse ne permettront pas de constater une amélioration ou détérioration de l'efficacité du système. Cette limite se retrouve également dans les essais cliniques (77) (78). De plus le standard n'existe pas toujours au moment de l'analyse, c'est le cas d'une catégorie de médicament appelés les « *first in class* ».

(4) Inputs – données de santé

Les données de santé utilisées peuvent aussi représenter un biais soit parce qu'elles sont issues de sources dont le niveau de preuve peut sembler insuffisant soit parce qu'elles ne sont pas statistiquement significatives ou soit parce qu'elles ne sont tout simplement pas exactes.

Ainsi il est nécessaire de faire attention aux données issues des méta-analyses qui peuvent ne pas être très adéquates du fait des hypothèses formulées pour réunir les données. De même, pour les données issues des essais cliniques, il est important de bien faire attention aux critères d'inclusion et de non inclusions qui pourraient s'avérer être des biais à l'étude (76). Par exemple certains critères pourraient limiter la population d'inclusion qui ne correspondrait plus à la population du modèle. De plus, certaines études qui comparent l'efficacité relative de deux traitements dans des études non randomisées peuvent rendre les conclusions non valides, les résultats ne devraient donc pas être intégrés à l'étude.

Ce sont les raisons pour lesquelles il est généralement demandé au modélisateur de critiquer la revue de la littérature (68). Le NICE a établi une liste des niveaux de preuves (79), il est recommandé de faire attention aux données issues des estimations de professionnels/opinions

d'experts qui peuvent influencer trop fortement les résultats (80). La HAS recommande elle aussi cette précaution.

De même si les modèles peuvent se fonder sur des critères intermédiaires, il est nécessaire de prendre en compte les implications en termes de résultats car ces derniers peuvent ne pas être validés ou prédictifs avec précision du résultat final.

(5) Population d'analyse

Le recours à un modèle médico-économique permet de faire une comparaison entre deux produits de santé. Dans ce cadre, un produit (médicament ou dispositif médical) va être défini pour une population particulière. Par exemple un anticancéreux pour traiter un cancer de la prostate va concerner une population nécessairement masculine et probablement âgée. Ainsi différents éléments permettent de catégoriser des populations dans le domaine de la santé, âge, sexe, catégories socio-professionnelles, présence ou non de biomarqueurs, présence ou non d'altérations génétiques etc.

Ne pas intégrer la population ciblée par le produit de santé, plus qu'un biais, générera des résultats erronés en termes d'efficacité du produit, d'effets secondaires, de coût de prise en charge etc.

La mauvaise définition de la population d'analyse peut être soit dans le sens d'une population choisie « plus large » que celle définie dans l'AMM, soit « plus restrictive », complètement différente ou encore être complètement différente.

c) Limites économiques

(1) Inputs : données d'utilité et données de coût

En plus des données médicales (survie sans progression etc.) des données concernant les utilités et les coûts sont aussi intégrées.

Les utilités permettent de transformer les gains de survie en QALYs, toutefois il est nécessaire de faire attention à la manière dont sont obtenues les utilités car celles-ci peuvent être modifiées et peuvent influencer le rapport coût efficacité des différentes options (76).

Il en est de même pour les coûts, il est nécessaire de faire attention aux catégories autorisées pour implémenter le modèle (coûts directs, coûts indirects) ainsi qu'à la manière dont sont extrapolées ces données et si elles sont applicables au modèle (76).

(2) Actualisation

L'actualisation est un procédé qui permet de comparer l'évaluation d'un même bien en différents moments du temps. Il est en effet très souvent nécessaire, notamment lorsqu'il s'agit d'établir des prévisions, de comparer l'évaluation de ce bien en différents moments du temps (81).

Appliquer un taux d'actualisation non recommandé ou ne pas actualiser les données de coûts peut modifier les conclusions de l'analyse.

(3) Incertitudes – analyse de sensibilité

La robustesse des modèles est assurée par des analyses de sensibilité, toutefois celles-ci ne sont pas toujours les plus appropriées. Selon une étude réalisée par l'université de York en 1995, sur 147 études étudiées, seulement la moitié des études présente une analyse de sensibilité et 27 ont des analyses de sensibilité considérées comme adéquates (76)(82).

Certains paramètres peuvent ne pas être étudiés lors des analyses de sensibilité, par omission ou par erreur. Les estimations ponctuelles reflétant une variation stochastique sont mieux représentées sous la forme d'une probabilité de distribution. Il faut toujours discuter l'intervalle de confiance.

(4) Présentation des données sous forme de scénarii

Les analyses de sensibilité réalisées doivent permettre de présenter les résultats sous forme de scénarii.

Cette présentation peut être trompeuse car si elle permet de décrire des situations où les paramètres critiques sont placés à des niveaux très différents (niveau estimé, niveau le plus favorable et niveau le plus défavorable).

Ainsi, à titre d'exemple un paramètre critique peut être oublié, les variations peuvent être réalisées à des niveaux irréalistes ou non optimum.

(5) Respect des recommandations

A l'échelon français, la HAS a établi un certain nombre de recommandations à suivre pour modéliser.

Cet ensemble de règles a été établi pour limiter les biais les plus importants liés à la modélisation et pour permettre de structurer le travail et d'obtenir les résultats de l'analyse dans un format souhaité.

Il est important de suivre dans la mesure du possible ces règles et, le cas échéant, justifier l'écart aux recommandations.

(6) Les hypothèses

L'art de la modélisation consiste à déterminer où et quand simplifier (83). Concevoir un modèle nécessite alors d'émettre un certain nombre d'hypothèses. Ces hypothèses concernent les éléments précédemment cités (données, structure du modèle, histoire naturelle de la maladie, population etc.).

Toutes ces hypothèses doivent être clairement précisées et justifiées. Les modèles trop simples souvent ne parviennent pas à saisir les aspects importants du monde réel et risquent ainsi de donner de mauvaises réponses. Cependant, comme des modèles deviennent plus sophistiqués, il devient plus difficile pour la majorité des professionnels de soins de santé et les décideurs (et même les économistes) de juger de la validité des résultats présentés.

Choisir une hypothèse ou une autre aura un impact significatif sur le résultat du modèle médico-économique.

2. Les étapes pour remédier aux limites des modèles médico-économiques

Certains auteurs (84)(85)(86)(87)(88) proposent d'agir en particulier sur trois points du modèle médico-économique dans l'objectif de limiter la perte de confiance des utilisateurs :

- la transparence : cela consiste à préciser la manière dont le modèle a été conçu de sorte que le lecteur puisse en saisir par lui-même les tenants et les aboutissants, les avantages et les limites ;
- la validité : cela consiste à soumettre le modèle à des tests, tels que la comparaison des résultats du modèle avec des événements observés dans la réalité ou avec d'autres modèles. Cela doit permettre de définir, à priori, le niveau de précision et de justesse du modèle médico-économique ;
- l'incertitude : cela consiste à analyser la robustesse du modèle c'est-à-dire sa capacité à donner des résultats qui évoluent peu, même en faisant varier fortement les paramètres du modèle. L'incertitude quant aux résultats du modèle provient de l'incertitude autour de la valeur attribuée aux paramètres intégrés au modèle et elle est évaluée par les analyses de sensibilité.

a) La transparence

Pour les auteurs de *Model Transparency and validation a Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7* (85), rendre le modèle transparent ne renvoie pas à réaliser une ou des analyses de plus (contrairement à l'analyse de la validité ou

de l'incertitude) mais plus à le rendre compréhensible et intelligible aux personnes qui s'y intéressent.

Ainsi les auteurs précisent que pour y parvenir il faut :

- fournir une description non quantitative du modèle aux lecteurs qui veulent comprendre comment le modèle fonctionne. Il s'agit d'une documentation non technique. Celle-ci doit inclure un certain nombre d'informations :
 1. le modèle et son objectif ;
 2. les types d'applications que le modèle doit traiter (par exemple, les prévisions de coûts à court terme, l'analyse coût-efficacité) ;
 3. les sources de financement;
 4. la structure (par exemple, la représentation graphique des variables et leurs relations) ;
 5. les composants qui définissent et déterminent les du produit de santé étudié ;
 6. les entrées, sorties, d'autres paramètres ;
 7. les équations et leurs sources ;
 8. comment les sources de données ont été identifiées et sélectionnées ;
 9. la validation du modèle et résumé des résultats ;
 10. les méthodes de personnalisation pour les applications et les paramètres spécifiques ;
 11. les effets de l'incertitude ;
 12. des exemples d'équations réelles (facultatif);
 13. la référence à la documentation technique du modèle.

- fournir une description technique du modèle aux lecteurs qui veulent en savoir plus sur les éléments mathématiques et de programmation du modèle et la capacité de le répliquer. Il s'agit ici de la documentation technique qui doit préciser de manière très détaillée le modèle, incluant sa structure, ses composants, équations et programme informatique (lignes de code). Les auteurs précisent qu'il y a plusieurs limites ici, les notions de propriété intellectuelle, le degré de connaissance préalable nécessaire à la bonne compréhension des détails des équations ou de la structure. Cela a surtout un intérêt en termes de reproductibilité du modèle car il est impossible de déterminer la précision du modèle seulement par l'observation de ses équations.

b) La validité

La fiabilité d'un modèle médico-économique est sous-tendue par un double processus de validation interne et externe.

Concernant le processus de validation en général, il n'existe pas de critère spécifique de validité du modèle car, d'une part, celui-ci comporte plusieurs niveaux de validité, d'autre part, cela dépend du niveau de précision de la question initiale, la question de savoir quelle est la stratégie la plus efficiente ne requiert pas le même niveau de précision que de savoir quel est le bénéfice attendu d'une stratégie par rapport à une autre.

Ainsi, dans l'article « *Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM* », cinq niveaux de validation sont décrits : la validité apparente ou « *face validity* », la vérification, la « *cross-validation* », la validation externe et la validation prédictive.

Quelle que soit l'étape, le processus utilisé pour y parvenir et les résultats obtenus doivent être fournis sur demande.

(1) Face validity

Il y a quatre principaux éléments à évaluer lors de cette phase : la structure du modèle, les sources des données, la formulation du problème et les résultats.

Pour les aspects en lien avec la structure il est important de savoir si le modèle comporte tous les aspects de la réalité considérés comme importants par les experts de la question et aussi s'ils sont en accord avec l'état actuel de la connaissance.

Pour la question des données, il s'agit de savoir si elles ont le meilleur niveau de preuve actuel.

Les questions autour de la formulation du problème doivent interroger les paramètres, la population, les différentes options, les résultats, les hypothèses et l'horizon temporel utilisé.

Concernant les résultats, il est important de rechercher leur niveau de correspondance avec les avis et attentes d'experts.

L'analyse doit aussi porter sur la manière dont les modélisateurs vont justifier les apparentes faiblesses de leurs modèles.

L'analyse de la validité doit, dans l'idéal, être réalisée par des personnes qui ont une expertise dans le domaine concerné par le problème, mais qui sont impartiaux vis-à-vis de l'analyse et de préférence non informés des résultats de l'analyse.

(2) Vérification – validation interne

Le NICE²² définit la validité interne comme étant : « Le niveau auquel les résultats d'une étude sont susceptibles de se rapprocher de la "vérité" pour les participants recrutés dans l'étude. Elle se réfère à l'intégrité de la conception de l'étude et est subordonnée à l'application (validité externe) des résultats d'une étude.

²² <http://publications.nice.org.uk/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pmg9/glossary#internal-validity>

Cette étape correspond à l'analyse des éléments constitutifs du modèle afin de contrôler la capacité de celui-ci à délivrer les résultats attendus. Ainsi différentes étapes la compose telle que la vérification que les calculs mathématiques sont réalisés correctement et correspondent aux spécifications du modèle.

La vérification se décompose en deux phases que sont la vérification des équations du modèle et de leur transcription correcte en code informatique

Les méthodes doivent être décrites dans la documentation non technique du modèle.

(3) Cross-validation

Cette étape est aussi appelée test de convergence externe ou *external consistency*. Elle consiste à analyser les résultats du modèle face à d'autres modèles analysant le même point.

(4) Validation externe

Selon le NICE²³, cette étape va définir « le niveau avec laquelle les résultats d'une observation ou d'une étude sont susceptibles de rester vrai dans la population ou la pratique clinique en dehors de l'étude clinique ». Il s'agira alors d'une comparaison des résultats du modèle avec des données déjà disponibles. Cela consiste à faire simuler par le modèle des événements qui sont déjà survenus (ex. lors d'un essai clinique), et de comparer alors les résultats avec ces événements.

La validation externe peut aussi concerner des points particuliers du modèle tels que la population, l'incidence de la pathologie, les caractéristiques du patient, la progression de la maladie etc.

Trois phases sont décrites pour cette validation dans l'article « *Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM* » :

- la phase d'identification des ressources comportant la justification de la sélection des sources de données, la précision si la validation est indépendante, partiellement ou dépendante de l'évaluation (c'est-à-dire qu'une même source de donnée n'a pas, (a partiellement ou a) servi à construire ou implémenter le modèle et à la valider) ainsi que la description des parties du modèle qui sont évaluées par chaque source ;
- la phase de simulation
- la phase de comparaison des résultats comportant la mise en correspondance dans un format similaire des résultats et des sources de données, la précision de la configuration de la simulation, la précision des écarts entre les résultats et les données et des analyses de sensibilité. Il sera important, à l'issue de cette phase de pouvoir

²³ <http://publications.nice.org.uk/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pmg9/glossary#external-validity>

apporter une mesure quantitative de la façon dont les résultats des modèles médico-économiques correspondent aux résultats de la source de donnée.

Les modélisateurs doivent préciser les parties du modèle qui ne peuvent pas être validé compte tenu du manque de sources appropriées, et décrire comment l'incertitude autour de ces parties.

(5) Validation prédictive

Cette étape correspond à la vérifier la capacité du modèle à prédire correctement les résultats. Cela consiste à faire tourner le modèle médico-économique de sorte que celui-ci fournisse des résultats et attendre que les événements surviennent afin ensuite d'effectuer une comparaison. Ce type de validation est par exemple envisageable vis-à-vis d'un essai clinique qui aurait publié son *design* méthodologique mais pas encore ses résultats.

c) L'incertitude

L'analyse de l'incertitude a déjà été abordée dans le chapitre relatif aux analyses de sensibilité I.D.3 p.83.

Il s'agit de définir le niveau de robustesse du modèle, c'est-à-dire sa capacité à délivrer des résultats variant peu, quelle que soit la variation imposée à ses paramètres.

Un modèle réalisé de manière complètement transparente, c'est-à-dire ne comportant plus de zone d'ombre, ayant été validé et comportant une analyse complète de son incertitude devient complètement crédible et fiable pour les décideurs publics et les différentes parties prenantes. Par contre dans l'incapacité à remplir tous ces points, Weinstein *et al.* (84) parlent enfin d'acceptabilité du modèle et d'accréditation.

Ainsi la résistance vis-à-vis des modèles peut provenir de différentes personnes et pour différentes raisons : les médecins qui prétendent que le jugement clinique ne peut être quantifié, les empiristes qui avertissent que les données d'entrée peuvent être inexactes, les épidémiologistes qui craignent que des hypothèses logiques sur les causes et les effets peuvent être fausses, les scientifiques de toute sorte qui s'inquiètent des défauts de conception qui se cachent dans les boîtes noires, et enfin de toute personne intéressée par le sujet et qui pourrait penser que les partisans d'une pratique médicale ou un produit peuvent manipuler des modèles de manière à induire en erreur les décideurs publics. Pour toutes ces raisons il est important de s'assurer la qualité méthodologique des modèles économiques

III. Grille d'évaluation de la qualité méthodologique des modèles économiques : une réponse à l'incertitude générée par les modèles examinés

A. CONTEXTE DU TRAVAIL

Ce travail, réalisé entre avril et septembre 2012, s'est inscrit dans l'actualité récente de la HAS. La mission médico-économique de la HAS venait d'être renforcée par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2012. La loi stipulait alors que le prix des technologies de santé soit fixé, le cas échéant, en intégrant des éléments d'efficacité en plus des données d'efficacité et d'effets secondaires utilisées auparavant. Toutefois le décret d'application de la loi n'était toujours pas paru à ce moment (parution le 04 octobre 2012 au JO).

Afin d'anticiper et être opérationnel dès la parution du décret d'application, le SEESP a mis en place une procédure d'expérimentation de ces expertises.

Mise en place quelques mois avant la parution du décret, cette expérimentation, menée en fonction des éléments disponibles, consistait à définir la procédure interne la plus adéquate pour répondre à cette nouvelle mission ainsi que d'identifier les éléments techniques qui devaient fonder l'expertise des études à venir.

Deux types de dossiers ont été expertisés dans le cadre de cette expérimentation : les avis dits « flash » et les avis dits « d'efficacité »²⁴.

Cette expérimentation a permis d'identifier assez vite deux contraintes. Une concernait les délais. Aucun délai supplémentaire n'ayant été accordé pour cette expertise, celle-ci doit nécessairement s'intégrer dans un délai contraint (90 jours pour réaliser l'évaluation médico-technique et médico-économique). Le service doit donc être en capacité de réagir dans un délai court, selon une procédure optimisée. L'autre a montré la nécessaire présence d'au moins deux chefs de projet afin d'avoir une expertise polyvalente et pluridisciplinaire sur les dossiers étudiés.

De plus, il a été relevé que la majorité des dossiers soumis reposaient sur une modélisation médico-économique et que l'expertise méthodologique de ces dossiers consistait principalement à juger de la qualité de leurs modèles médico-économiques.

Ainsi il est devenu nécessaire de mettre au point un outil standardisé permettant de juger de la qualité des modèles sur lesquels reposent les études économiques.

²⁴ Voir définitions précédentes

Cet outil a pris la forme d'une grille de questions permettant l'évaluation de la qualité d'un modèle médico-économique. L'objectif de cette grille est d'aider le SEESP à répondre à ses nouvelles missions d'analyse économique.

B. CONCEPTION DE LA GRILLE : IDENTIFICATION DES BESOINS

Conformément aux habitudes de travail du SEESP, une phase de cadrage du sujet a été entreprise afin d'identifier les besoins réels du service, de recenser les éléments de réponse existant déjà, et de définir la méthode de travail la plus adaptée.

L'identification des besoins du service a été réalisée au moyen d'une phase d'observation et d'entretiens. La participation aux réunions de service et aux réunions de la sous-commission technique économique a permis de mieux comprendre les objectifs des travaux menés au sein du service, mais également de mieux appréhender les questions concrètes et techniques auxquelles les chefs de projet sont confrontés.

Plusieurs entretiens avec des chefs de projets impliqués dans l'analyse des premiers avis « flash », ont contribué à approfondir ces premières observations.

Les contraintes et prérequis sur lesquels ont pu s'engager le travail d'élaboration de la grille d'évaluation ont ainsi pu être dégagés.

1. Les référentiels

L'expertise méthodologique réalisée par le nouvel outil devrait reposer sur le guide méthodologique développé par le service. En novembre 2011, la HAS a publié un guide méthodologique présentant les choix méthodologiques adoptés par la HAS pour l'évaluation économique (7). Bien que la HAS reconnaisse qu'une période d'appropriation de ses référentiels en matière d'évaluation économique soit nécessaire, ces référentiels fondent l'analyse critique des évaluations qui lui sont soumises.

Ce guide présente 20 référentiels, détaillés précédemment dans ce rapport I.A.1.b) (p.42), que la HAS souhaite voir utilisés en fonction de leurs pertinences dans toute évaluation économique qui lui sera soumise. Ces référentiels ont été définis en accord avec l'état de l'art en ce qui concerne l'évaluation médico-économique, tout en conservant le souci de l'opérationnalité de ses référentiels.

Ce cadre de référence doit permettre de garantir la rigueur, la transparence et l'homogénéité méthodologique des évaluations économiques réalisées par la HAS. Grâce à ce cadre commun, les industriels vont pouvoir présenter leurs études selon un format standard et être garantis d'une analyse équitable de leur travail.

2. Des contraintes opérationnelles

Lors de la phase de cadrage, un certain nombre de contraintes ont été définies.

Il a été spécifié que la grille devait être une aide à l'analyse médico-économique, tout en étant un support permettant l'échange entre les différents chefs de projet travaillant sur un même avis.

Pour cela, la grille doit être fonctionnelle et ergonomique permettant ainsi une utilisation facilitée. Elle doit être rédigée en des termes compréhensibles et non équivoques pour ses utilisateurs. Pour cela il a été décidé d'utiliser les termes issus du guide méthodologique. Concernant le format, la question de choisir entre une grille très détaillée et une grille simplifiée associée à un document annexe d'aide au remplissage s'est posée. Le format retenu est celui d'une présentation courte (inférieure à 4 pages) avec une notice d'aide au remplissage. Enfin le dernier critère est un critère d'universalité, c'est-à-dire que la grille doit être applicable à tous les modèles économiques analysés, quels que soient leurs champs d'application ou leurs spécificités.

L'apport de cet outil au travail quotidien du service dépend de son acceptabilité par les chefs de projets. Pour cette raison, il a été décidé que son élaboration doit reposer sur des cas réels, c'est-à-dire des expertises réalisées au sein du service. A l'issue de ce travail, la grille devait être validée par les chefs de projet.

C. RECENSER L'EXISTANT

1. Recherche documentaire pour actualiser la grille déjà existante du SEESP

Le guide méthodologique propose en Annexe 2 page 62 un « Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'une étude économique » qui est adaptée de l'article de Weinstein *et al.* de 2003 (89).

Cette grille n'est toutefois pas utilisée par les chefs de projet du SEESP car non-élaborée selon les principes décrits précédemment.

Ainsi il a été décidé de vérifier la pertinence de cette grille au regard du guide méthodologique, de son exhaustivité compte tenu des règles de bonnes pratiques en matière de modélisation et de son opérationnalité dans le cadre des avis rendus par la CEESP.

En outre, une recherche documentaire a été effectuée afin de vérifier son adéquation avec les autres travaux retrouvés dans la littérature. Différents articles présentant les points particuliers à vérifier ainsi que les grilles ont été retrouvés.

2. Premiers résultats : Articles et grilles utilisés

Parmi les articles conservés, certains étaient des articles consensuels issus d'un groupe de travail, d'autres étaient présentés sous la forme d'articles de recherche formulant des recommandations de bonnes pratiques de la modélisation d'autres encore avaient spécifiquement comme objectif d'aider à l'évaluation de la qualité des modèles. Enfin certaines publications proposaient directement une grille d'évaluation ou une liste de questions. Une publication détaillait les erreurs à identifier et à éviter lors de l'évaluation des modèles concernant les produits de santé.

En plus des articles identifiés (Tableau 2), les ouvrages « Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes » (90) ainsi que « Decision Modelling for Health Economic Evaluation » (91) ont été utilisés pour réaliser le projet confié.

Tableau 6. Publications retenues

Titre	Auteurs	Année de publication	Type de publication
Principles of good practice for decision analytic modelling in health care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices. Modelling studies. Value in health (89)	Weinstein <i>et al.</i>	2003	Article
Reporting format for economic evaluation Part II: focus on modelling studies (92)	Nuijten <i>et al.</i>	1998	Article
Modelling for Health Care and Other Policy Decisions: Uses, Roles, and Validity (84)	Milton, Weinstein <i>et al.</i>	2001	Article
Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. (93)	Sculpher, Fenwick, Claxton	2000	Article
Panel 2 : Methodological Issues in Conducting Pharmacoeconomic Evaluations-Modelling Studies (94)	Hay, Jackson	1999	Article
Decision Analytic Modelling in the Economic Evaluation of Health Technologies A consensus statement (95)	Hakerhust, McCabe Consensus Conference on Guidelines on Economic Modelling in Health Technology Assessment	2000	Article
Validation Checklist	Société privée	2011	Grille

Health Technology Assessment programme Health economics checklist for abstracts form (96)	National Institute for Health and Clinical Excellence	2012	Grille
Avoiding and identifying errors in health technology assessment models : qualitative study and methodological review (97)	Chilcott <i>et al.</i> National Health Institute	2010	Article
Appendix 11 Quality checklist for economic studies (98)	National Institute for Health and Clinical Excellence National Collaborating Centre for Mental Health	2009	Grille
Appendix H : Methodology checklist : economic evaluations (99)	National Institute for Health and Clinical Excellence	2009	Grille + annexes
Economic modelling-good practice check list (100)	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research	2004	Grille
Reviewer's Checklist for Assessing the Quality of Decision Models (101)	Zimovetz, Wolowacz International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research	2009	Poster/Grille
Testing the validity of Cost Effectiveness Models (102)	Dixon et al.	2000	Article
Handling uncertainty in cost-effectiveness models (103)	Briggs et al.	2000	Article
The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomic studies: practical applications and methodological shortcomings (104)	Evans et al.	1997	Article

3. Présentation des articles et grilles conservées

Parmi les documents conservés ou fournis par les chefs de projet se trouvaient sept articles pour six grilles ou listes de questions.

a) Les articles

(1) La hiérarchisation des dimensions à expertiser

Trois articles (Weinstein *et al.*, 2003 ; Hay *et al.*, 2002 ; Hakerhust, McCabe *et al.*, 2000) ont émis des recommandations traitant de toutes les dimensions de la qualité d'un modèle économique. Ils constituent à ce titre la base du travail de recensement des items à vérifier lors de l'évaluation d'un modèle médico-économique. Ces documents proposent différentes organisations des thèmes à questionner. Trois groupes de questions ressortaient, celles concernant la structure du modèle, celles concernant les données et celles concernant la validation du modèle.

(2) Les articles traitants d'une dimension particulière

(a) La validité

Trois conceptions différentes de la validité ressortent des articles étudiés. La première est celle de Weinstein, Milton *et al.* 2001, la validité y est définie comme l'expertise des données (« *inputs* » et « *outputs* ») du modèle. Ainsi, elle se décompose en plusieurs phases que sont l'« *internal validity* » (ou calibration), la « *face validity* », la « *convergent validity* » et la « *predictive validity* ». Par contre, pour Dixon, McCabe *et al.* 2000, le processus de validation est l'évaluation des propriétés « désirables » du modèle économique et non le test de la validité de ses résultats. Enfin Sculpher *et al.* 2000, décriront eux la validité du modèle comme étant sa capacité à faire prendre des décisions optimales et non sa capacité à donner des résultats exacts.

(b) L'incertitude

Prendre en compte l'incertitude des modèles économiques va permettre de déterminer leur fiabilité. Briggs *et al.*, 2000, décrivent comment les simulations de type Monte Carlo permettent de la prendre en compte.

(c) La transparence

Évaluer la qualité d'un modèle suppose que toutes les informations nécessaires à cette expertise soient disponibles. Pour Nuijten *et al.*, 1998, la hiérarchisation et l'organisation des éléments à analyser vont permettre d'améliorer la transparence des évaluations des produits de santé.

(3) Les erreurs à éviter

Certains documents (Chilcott *et al.*, 2004 et Evans *et al.*, 1997) décrivent, analysent et classifient toutes les erreurs ou lacunes à éviter lors de la modélisation économique. *In fine*

l'objectif de ces articles est de réduire les erreurs faites lors de la modélisation, d'en montrer les limites, et d'améliorer ainsi la robustesse de ses résultats au regard d'une éventuelle HTA (en donnant par exemple des méthodes et procédures pour réduire le risque d'occurrence des erreurs dans le modèle).

A côté de ces études plusieurs listes de questions ou grilles d'analyse de la qualité des modèles ont été retenues.

b) Les grilles d'analyse de la qualité des modèles économiques ou listes de questions :

(1) National Institute for Health and Clinical Excellence National Collaborating Centre for Mental Health, liste créée dans le cadre de la schizophrénie (Appendix 11 Quality checklist for economic studies)

La grille comporte trente-cinq questions de type oui/non ou non applicable pour certaines. Les questions sont réunies en trois grands chapeaux : la conception de l'étude, la collecte des données, et l'analyse et interprétation des données. Un score de réponses est à préciser à la fin de l'étude.

(2) International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (Economic modelling-good practice check list)

Ce document est présenté comme étant un « aide-mémoire » non exhaustif, mais rapide, facile et accessible du contenu des *guidelines*. Le document précise que les « bons modèles » doivent être transparents et accessibles et doivent avoir clairement démontré qu'ils étaient appropriés à la fois à la pathologie et au contexte décisionnel. Cette grille répartit les items en sept grands groupes : les éléments structuraux, les valeurs des données, la préparation des données, l'incorporation des données, la validation interne, la validation avec d'autres modèles et la validation externe.

(3) National Institute for health and Clinical Excellence (Health Technology Assessment programme Health economics checklist for abstracts form):

Cette grille a été réalisée pour les formes résumées d'évaluations de produits de santé, elle comporte quatorze questions réparties en cinq grands ensembles : titre, objectif, méthode, résultats, conclusions. Il n'existe qu'une seule modalité de réponse qui est sous forme de commentaire.

**(4) National Institute for health and Clinical Excellence
(Appendix H : Methodology checklist : economic evaluations) :**

Cette grille est subdivisée en deux sections : applicabilité et limites de l'étude. La première partie comporte dix questions (dont une question de synthèse). La seconde partie comporte douze questions (dont une question de synthèse). Les réponses attendues sont : « oui », « partiellement », « non », « pas clair » et « non applicable » avec un commentaire le cas échéant. Une notice accompagnait la grille.

(5) Liste de questions provenant d'un cabinet de consultant (non publié)

Cette fiche est une procédure de validation des modèles économiques. Les éléments présents consistent en l'analyse des programmes créés.

(6) Zimovetz et al. (Reviewer's Checklist for Assessing the Quality of Decision Models):

Présentée à l'occasion du 12^{ème} congrès européen annuel de l'ISPOR pour le *Research Triangle Inception health solutions* [RTI(h)(s)], la grille comporte quarante-six questions réparties en sept chapitres : cohérence avec l'actuel système, appréciation des produits, structure, données / preuves cliniques, données / données d'utilité, données / utilisation des ressources et données de coût, données / évaluation de l'incertitude et la consistance. Les réponses attendues sont : oui, non, non applicable, non clair et un commentaire le cas échéant.

D. METHODOLOGIE EMPLOYEE

A l'issue de la phase de cadrage, une méthodologie de travail a été proposée pour la poursuite de la mission.

Dans un premier temps chacun des documents cités précédemment doit faire l'objet d'une analyse afin de recenser tous les items définis comme pertinents.

Ensuite, les items à retenir doivent être sélectionnés au regard du guide méthodologique et du cadre spécifique de la rédaction d'avis.

Une première version de la grille est ainsi réalisée. Les modalités de codage sont définies et précisées. Cette grille est par la suite nommée grille version 1.

Puis est réalisée une phase expérimentale de test de la grille par les chefs de projet sur des avis réels.

Les retours et commentaires des différents chefs de projets sont récupérés, analysés et synthétisés de sorte à mettre au point une nouvelle version de la grille (la grille version 2).

Lors d'une réunion de service, les différents éléments constitutifs de la grille sont débattus afin d'aboutir à un outil consensuel.

E. GRILLE D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ D'UN MODÈLE

1. Élaboration d'une liste exhaustive d'items de qualité d'un modèle

Dans un premier temps, la correspondance entre le guide méthodologique et les articles originaux (Weinstein *et al*, 2003 ; Nuijten, 1998) a été réalisée.

Cette première analyse a ensuite été complétée par l'analyse des articles et grilles identifiés lors de la revue de la littérature afin d'en extraire de manière exhaustive tous les items retenus par les auteurs comme marqueurs de la bonne qualité d'un modèle.

Un premier enseignement issu de cette analyse transversale est que les articles traitant de la qualité des modèles identifient trois chapitres principaux :

- 1 – La structure du modèle ;
- 2 – Les données ;
- 3 – La validité du modèle (validité interne, validité externe et validité inter-modèles).

Au final, 190 items ont été identifiés au cours de ce travail de recensement. Après suppression des items redondants, ambigus ou peu compréhensibles, la liste comporte 123 items.

2. Élaboration de la grille d'évaluation (version 1)

Une première grille a ainsi été constituée à partir des documents précédemment cités. Il s'agit de la grille version 1.

Trois principes avaient été définis au préalable. A partir de ceux-ci, la grille a été corrigée afin de mieux correspondre aux attentes. Ces principes sont les suivants :

- La grille a pour unique finalité l'évaluation des modèles, elle n'a pas pour vocation de servir à étudier les analyses médico-économiques dans leur ensemble ;
- Seules les questions pertinentes pour les « avis flash » ou les avis d'efficience ont été conservées ;
- La grille a été construite pour évaluer les rapports d'évaluation décrivant les modèles et non les modèles eux-mêmes. C'est-à-dire que le programme informatique chargé d'effectuer la modélisation imaginée par le modélisateur et explicitée dans son rapport ne pourra pas être évalué par la grille.

De même le plan de la grille a été adapté à la rédaction d'un avis « flash » ou d'efficience dans l'objectif d'en faire un outil très fonctionnel.

De nombreux items ont ainsi été retirés :

- Ceux qui questionnaient l'évaluation économique au-delà même du modèle ;
- Ceux qui questionnaient des éléments présents dans des modèles de type « académique » mais absents des modèles « industriels » ;
- Ceux qui interrogeaient les modèles avec un degré de précision disproportionné par rapport aux autres ;

- Ceux qui questionnaient des éléments non divulgués par les industriels lors de la remise de leurs évaluations (des éléments de programmation par exemple).

Par ailleurs une question de synthèse de l'analyse sur la recevabilité générale de l'étude a été ajoutée.

Un problème majeur a été identifié à ce niveau, il concerne les modalités de réponse aux différentes questions.

En effet aucune modalité consensuelle de réponse à ce type de grille n'a été identifiée dans la littérature.

Des modalités de réponse ont alors été définies, celles-ci reprennent les termes utilisés par les chefs de projet dans les premiers avis rédigés. Il s'agit des notions de recevabilité et de réserves mineures ou majeures.

Les premiers éléments pour la rédaction d'une notice d'aide au remplissage ont également été évoqués. Cette notice reprend, point par point, tous les items de la grille et détaille ce qui est précisément attendu pour chacun d'entre eux.

La première grille rédigée à l'issue de cette réunion est présentée en annexe.

3. Essai de la grille d'évaluation (version 1) et de la notice d'aide au remplissage

Huit chefs de projet ont utilisé la première version de la grille d'évaluation de la qualité méthodologique des modèles économiques et sa notice, entre mi-juillet et mi-août 2012, sur quatre avis « flash » qui avaient déjà été expertisés, avec pour objectif d'évaluer la pertinence de l'outil. Il s'agissait de déterminer si des résultats auraient été obtenus à l'aide de cet outil.

Tous les retours ont été analysés et synthétisés. Les commentaires ont alors été classés selon plusieurs modalités :

- Remarques concernant l'aspect, l'organisation de la grille ou les manières d'y répondre ;
- Remarques soulignant l'utilité de l'outil et de la démarche ;
- Propositions de modifications, d'ajouts ou de remplacements d'éléments de texte ;
- Proposition de modification de la notice.

Une possibilité de commentaires libres a été prévue afin de permettre aux chefs de projets de préciser leur opinion, de faire part de leurs questionnements ou encore de faire des propositions d'amélioration.

Après discussion de cette synthèse en réunion, la grille a été modifiée au regard des commentaires. Les principales évolutions sont les suivantes :

- les modalités de réponses ont été simplifiées, car les premières modalités proposées étaient jugées ambiguës ;
- certains items ont été simplifiés ;

- un espace de commentaire a été créé sous chaque groupe d'items afin de justifier l'évaluation du chef de projet.

4. Validation de la nouvelle version de la grille d'analyse de la qualité des modèles économiques

Cette seconde version de la grille a été présentée aux chefs de projets au cours d'une réunion de service.

Les points les plus débattus ont été les modalités de réponse de la grille et les questions lexicales (quels termes employer ou non).

Ainsi il a été proposé :

- de réunir les onglets « Réserves mineures » et « Réserves majeures » sous le chapeau plus général « Non recevable » ;
- d'utiliser le même système de codage en trois colonnes pour le tableau récapitulatif final, correspondant aux conclusions ;
- de retirer l'expression « population simulée » et la remplacer par « population du modèle » ;
- de ne pas placer la partie correspondant à la distribution des coûts dans le chapitre concernant les analyses de sensibilité.

La version finale de la grille est la suivante (la notice d'aide au remplissage se trouve en annexe).

Tableau 7. Grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un modèle

	Non recevable	
	Recevable	
	Réserve mineure	Réserve majeure
(1) La question économique est définie sans ambiguïté		
<i>1.</i>		
(2) Les choix structurants recommandés par la HAS sont respectés		
2.1. La méthode d'évaluation est cohérente avec la question économique		
2.2. La perspective est adaptée		
2.3. La population d'analyse est correctement spécifiée, ainsi que les sous-populations d'analyse si pertinentes		
2.4. Toutes les options sont identifiées, les stratégies comparées retenues sont justifiées		
2.5. La dimension temporelle est correctement prise en compte		
- L'horizon temporel est suffisamment long pour rendre compte des impacts en termes de résultat et de coût		
- Les coûts et les résultats sont actualisés		
<i>2.1.</i>		
<i>2.2.</i>		
<i>2.3.</i>		

2.4.

2.5.

(3) Le type de modélisation est adapté à la question économique

3.1. L'approche mathématique retenue pour le modèle économique est justifiée (cf. figure 1)

3.2. La population utilisée lors de la modélisation est justifiée par rapport à la population d'analyse

- La population utilisée lors de la modélisation est correctement spécifiée (cohorte fictive, individu moyen, etc.)
- L'hétérogénéité est prise en compte, si pertinente
- La variabilité interindividuelle est prise en compte, si pertinente

3.1.

3.2.

(4) La structure du modèle est cohérente avec les connaissances cliniques et économiques actuelles

4.1. La structure du modèle est cohérente avec les connaissances actuelles sur l'histoire de la maladie

- Les états de santé et les événements sont justifiés sur leur importance clinique, leur relation avec le critère de résultat final ou les coûts
- Les relations de causalité entre les différents événements et états de santé ne sont pas en contradiction avec les connaissances

4.2. Le modèle tient correctement compte de la dimension temporelle

- Les durées des cycles sont justifiées au regard du rythme d'évolution de la pathologie, des symptômes, des décisions de traitement ou des coûts
- Les hypothèses d'extrapolation sur l'horizon temporel sont claires et justifiées
- Si les probabilités de transition dépendent d'événements antérieurs, le modèle intègre cette mémoire

4.3. Les simplifications inhérentes à la structure du modèle sont justifiées et n'altèrent pas les conclusions

4.1.

4.2.

4.3.

(5) Les données alimentant le modèle sont pertinentes et clairement décrites

5.1. Les sources de données sont transparentes et adaptées

- Les sources de données sont citées
- Le choix des sources de données retenues est transparent et adapté
- Les sources de données retenues sont valides
- En l'absence de données, le recours à des hypothèses ou à dire d'experts est transparent et justifié

5.2. Les données alimentant le modèle sont valides

- Les méthodes de transformation des données brutes sont valides
- Les données entrant dans le calcul des résultats de santé sont valides (identification, mesure, valorisation)
- Les données entrant dans le calcul du coût sont valides (identification, mesure, valorisation, distribution)
- Les probabilités de transitions sont valides

5.3. La présentation des données alimentant le modèle est claire et complète

5.1.

5.2.

5.3.

(6) La modélisation comprend une analyse de l'incertitude par des analyses de sensibilité

6.1. Les paramètres testés sont pertinents (pas d'omission problématique)

6.2. Les méthodes utilisées pour mener l'analyse de sensibilité sont adaptées

- L'analyse probabiliste est privilégiée
- Les analyses de sensibilité déterministes sont pertinentes
- Les analyses de sensibilité en scénario sont pertinentes

6.3. L'analyse de sensibilité repose sur des données pertinentes

Pour une analyse de sensibilité déterministe :

- Les estimations ponctuelles des paramètres sont accompagnées d'une borne inférieure et supérieure argumentées

Pour une analyse de sensibilité probabiliste :

- La spécification des distributions de probabilité repose sur une méthode explicitée
- L'hypothèse d'une corrélation entre les paramètres est discutée

6.1.

6.2.

6.3.

(7) Le modèle est valide

7.1. Le modèle est soumis à des tests de validité interne (test des valeurs nulles ou extrêmes, examen de la programmation, tests de reproductivité)

7.2. La validité externe du modèle est testée

- Les résultats du modèle (intermédiaires et finals) sont calibrés avec des données de sources indépendantes, si ces

données sont disponibles

- Les résultats du modèle sont cohérents avec ceux de modèles existants ou les incohérences peuvent être expliquées (*cross-validity*)
- Les résultats du modèle sont cohérents avec l'intuition (*face-validity*) ou les incohérences peuvent être expliquées

7.1.

7.2.

(8) Les conclusions du modèle (valeurs agrégées et désagrégées) sont intégralement présentées

(9) La réponse à la question économique est correctement énoncée

9.1. Les limites du modèle sont correctement prises en compte dans les interprétations

9.2. L'incertitude entourant les conclusions du modèle est discutée

9.1.

9.2.

	Recevable	Non Recevable	
		réserve mineure	réserve majeure
La méthodologie			
Les conclusions			

F. APPLICATION SUR UN CAS REEL

Afin de vérifier son opérabilité ainsi que sa capacité à répondre aux attentes des chefs de projet, l'outil a été testé pour l'analyse d'un « avis flash ».

Pour des raisons de respect du secret industriel, le nom du produit n'est pas mentionné.

1. L'avis « flash », une saisine du CEPS

L'analyse a porté sur un dispositif médical pour lequel le CEPS a saisi la HAS afin d'expertiser l'étude médico-économique fournie en vue de la négociation de son prix. Le dispositif médical est un pansement. La demande s'inscrit dans le cadre d'une première inscription au remboursement, pour laquelle l'industriel a déposé, outre le dossier requis, une étude d'efficacité.

L'étape d'instruction interne du dossier du dispositif médical correspondait à deux évaluations qui se sont déroulées simultanément. L'évaluation médico-technique a été réalisée par le SED et validée par la CNEDiMTS. Parallèlement, l'évaluation économique matérialisée sous la forme d'un « avis flash » a été réalisée par le SEESP et a été validée par la CEESP.

Lors de cette évaluation, le SEESP a dû expertiser quatre dossiers, transmis à la Haute Autorité de Santé par le Comité Économique des Produits de Santé. Il s'agissait des dossiers administratifs de demande d'inscription au remboursement (dossier médico-technique, note d'intérêt économique) d'une étude économique composée d'une analyse coût efficacité (ACE) et d'une analyse d'impact budgétaire (AIB). Les études cliniques ont aussi été associées au dossier économique.

Les recommandations de bonne pratique pour la prise en charge ainsi que les avis délivrés par la CNEDiMTS sur des produits comparables ont été également pris en compte dans l'analyse.

L'analyse critique de l'étude économique devait être réalisée dans les délais imposés à l'évaluation médico-technique.

2. L'organisation du travail au sein de l'équipe

L'analyse a été réalisée par une équipe pluridisciplinaire comportant pharmaciens, médecins et économistes de la santé.

Des rencontres régulières ont été organisées afin de fluidifier le travail d'équipe.

3. L'évaluation économique du dispositif médical

a) Expertise des dossiers économiques

La rédaction de l'avis s'est déroulée en plusieurs phases. Un « brainstorming » initial a été réalisé pour bien préciser les attentes, les missions de chacun et la méthodologie qui serait appliquée pour aboutir à l'avis. Il y a ensuite eu une phase d'analyse des différents dossiers selon les axes définis précédemment. Enfin la synthèse de l'avis a été réalisée avec un premier chapitre correspondant à la méthode d'analyse des dossiers suivi des conclusions de l'analyse critique de la méthodologie employée par l'industriel.

b) Expertise du modèle économique : l'apport de la grille à l'analyse du dispositif médical

Après cette première évaluation réalisée sans la grille, l'étude médico-économique, en particulier son modèle médico-économique, a de nouveau été examinée en utilisant la grille d'évaluation de la qualité des modèles économiques.

Ce second examen a permis de démontrer l'utilité de l'outil en tant que support technique pour la rédaction d'un avis « flash ». Son format « *checklist* » permet en effet de lister tous les points importants à vérifier afin de statuer quant à la qualité éventuelle d'un modèle médico-économique. Il présente les points clés de l'évaluation économique de manière synthétique, tout en donnant une vision d'ensemble de l'avis « flash », de ses principaux points forts et de ses principales faiblesses.

Par ailleurs, la grille a permis d'uniformiser le niveau de compréhension global des dossiers par les membres de l'équipe travaillant sur l'expertise, en générant la discussion et le débat autour des points clés. L'outil a notamment mis en exergue des différences d'interprétation des chefs de projet matérialisées par des codages différents. Ces divergences ont été exposées, l'outil a ainsi nourri les débats et servi à argumenter les positions sur l'expertise. Ceci était l'un de ses premiers objectifs. En particulier, la grille permet une hiérarchisation des critiques formulées selon qu'elles sont majeures ou mineures.

Cela confirme l'intérêt de l'outil en tant qu'instrument d'aide à l'expertise économique des produits de santé et à la rédaction et la structuration des avis « flash » en permettant d'utiliser le plan de la grille pour les avis.

En résumé, la grille est un outil synthétique, qui permet d'uniformiser le degré de compréhension de l'avis, qui permet de lister l'ensemble des éléments importants de l'expertise et qui va mettre en lumière les points de désaccord entre les chefs de projet.

4. La validation de l'avis par la CEESP

Après une présentation de l'avis « flash » à deux reprises au Groupe Technique des Économistes par l'équipe, celui-ci a été présenté en Commission plénière de la CEESP et validé.

G. DISCUSSION

Trois sources d'informations ont été utilisées pour mettre au point la grille d'évaluation de la qualité des modèles économiques : une revue de littérature, un test sur des avis « flash » demandés par le Comité Économique des Produits de Santé et une mise en débat auprès des chefs de projet expérimentés. La mise en œuvre de chacune de ces phases a présenté des limites.

La revue de littérature a permis de constituer un socle de connaissances sur les méthodes utilisées pour réaliser ce type d'expertise. Elle a permis des comparaisons entre les différentes recommandations, l'identification des ressemblances, particulièrement pour ce qui concerne le plan à utiliser tout comme les dissemblances. Le test en vie réelle de la seconde liste de questions sur des « avis flash » a été réalisé par huit chefs de projet sur quatre dossiers différents. Cette étape a apporté énormément d'enseignements pratiques. Toutefois, un test plus conséquent, pour lequel tous les chefs de projet ayant travaillé sur plusieurs « avis flash » auraient testé la grille sur la totalité des avis aurait probablement permis de réaliser une analyse plus fine des différences de codage et de compréhension des items par chacun. De plus un test sur un plus grand nombre d'acteurs aurait probablement permis d'observer des spécificités ou des difficultés nouvelles.

De même l'apport de l'expérience et des connaissances des chefs de projet lors de la réunion a été très important pour la rédaction de la grille. Cette réunion a été l'occasion de discuter de la grille, de son format (une grille avec une notice explicative), de ses items, de ses modalités de réponse, de la manière et du moment pour l'utiliser. La réunion fut très riche en enseignements grâce aux chefs de projets présents, proposant diverses modifications de forme ou de fond. De manière plus globale, ce travail a produit un outil évolutif, qui sera amélioré par son utilisation par les différents chefs de projet et en phase de « routine » d'élaboration des avis « flash ». Ainsi chaque élément provenant du cas particulier de l'avis « flash » étudié pourra venir compléter la grille afin d'avoir un outil permettant une analyse complète et entière de la qualité des modèles économiques.

IV. Conclusion

A. CONCLUSION GENERALE CONCERNANT LA PROBLEMATIQUE

Le décret d'octobre 2012 en lien avec la loi de financement de la sécurité sociale officialise une nouvelle expertise des produits de santé, l'évaluation médico-économique. Le décret impose sous certaines conditions la réalisation, par l'industriel, d'un dossier économique, une évaluation médico-économique, à destination du Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique afin de démontrer l'intérêt de son produit vis-à-vis de l'existant, notamment en termes d'efficacité. Ce dossier devra être fourni lorsque le niveau d'ASMR demandé par le titulaire de l'AMM est I, II ou III et que le produit peut avoir un impact significatif sur les dépenses de santé (c'est-à-dire au moins 20 millions d'euros après 2 ans de commercialisation).

Les analyses du CEESP²⁵ concernant les produits de santé doivent ainsi permettre la « *mesure de l'intérêt pour la société d'une nouvelle stratégie ou d'un produit, comparé à l'existant, [cela] est établie par la comparaison des moyens employés (coûts) avec les résultats obtenus, ce qui permet d'en évaluer l'efficacité mesure* ».

Cette nouvelle expertise des produits de santé se déroule en parallèle des évaluations médico-techniques (réalisées par la Commission de la Transparence ou la Commission Nationale d'Evaluation des dispositifs Médicaux et Technologies de Santé). Elle doit respecter les mêmes délais fixés par l'Europe pour l'évaluation globale des produits de santé. Ainsi cette expertise devra permettre de renforcer l'efficacité du système de santé français, sans ralentir la mise à disposition des innovations thérapeutiques aux patients.

Ce travail a dans un premier temps replacé le décret dans le contexte de l'évaluation des technologies de santé ainsi qu'aborder son impact sur l'organisation du système de santé, en rappelant les principales étapes lors de la mise sur le marché d'un nouveau médicament ou d'un nouveau dispositif médical, ainsi que les principes fondamentaux des analyses médico-économiques.

La problématique de la thèse est de savoir comment l'analyste pouvait améliorer la crédibilité du modèle économique qu'il étudie. Les principaux modèles économiques, modèles de Markov et arbres de décision, ont alors été détaillés afin d'en saisir l'intérêt et les limites. Enfin un dernier chapitre a été abordé, il s'agit de la réalisation d'un outil permettant d'apporter des éléments de réponse à cette problématique en aidant l'analyse de la qualité méthodologique des modèles par la HAS.

²⁵ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/quest-ce_que_la_ceesp-brochure2clics_2012-11-22_10-13-34_631.pdf

Ainsi il a été démontré que les deux principaux modèles économiques ne permettent pas de réaliser les mêmes démonstrations. Si tous les deux doivent permettre de faire une analyse de l'efficacité du recours à une stratégie thérapeutique plutôt qu'à une autre, les arbres décisionnels doivent être utilisés en priorité pour l'analyse des maladies ou pathologies aiguës alors que les modèles de Markov permettront plus volontiers une analyse des pathologies présentant des récurrences de certains de leurs symptômes (ou de certains leurs états de santé) à l'instar des maladies chroniques.

Ces modèles économiques comportent trois éléments clé dont il faudra s'assurer : la transparence, le contrôle de l'incertitude et la validité. Afin d'améliorer l'impact de la réalisation de tels outils économiques il paraît nécessaire d'améliorer la transparence des modèles économiques afin qu'ils ne semblent plus être des « boîtes noires » aux yeux de tous les analystes. L'amélioration de la transparence consiste en une justification et une explication de toutes les étapes et les hypothèses faites pour réaliser le modèle. L'incertitude a plusieurs sources, elle peut soit être issue de la valeur du paramètre utilisé soit provenir des sources desquelles sont issues la valeur de ce paramètre. Afin de réduire celle-ci il semble alors important de réaliser des analyses qui permettront d'étudier l'impact du recours à telle ou telle valeur du paramètre. Ces analyses, aussi appelées analyses de sensibilité doivent permettre d'étudier la robustesse du modèle c'est-à-dire sa capacité à donner un résultat qui reste vrai quel que soit la valeur prise du paramètre dans l'ensemble des possibles. Et la validité qui correspond à la capacité du modèle à donner des résultats précis et juste. Elle se décompose notamment en validité interne et validité externe.

Une grille d'évaluation de la qualité méthodologique des modèles économiques a été mise au point à la HAS, celle-ci pose un certain nombre de questions qui doivent permettre d'améliorer la transparence de ces outils en poussant l'analyste à vérifier chacune des hypothèses déjà effectuées. De plus, la grille doit permettre de passer en revue les analyses de sensibilité et vérifier la robustesse du modèle expertisé. Cette grille a été conçue de manière à aider le service d'évaluation économique et de santé publique à réaliser et à rédiger ses avis d'efficacité car elle est présentée de manière synthétique et elle est présentée de façon à correspondre aux différents chapitres abordés dans les avis flash.

In fine, cet outil doit permettre d'améliorer la confiance que peut avoir le lecteur dans l'évaluation économique qu'il étudie. Ces expertises économiques ont pour objectifs²⁶ d'assurer « la pérennité du système de santé fondé en majeure partie sur une prise en charge financière collective des soins de santé, des choix en matière d'allocation des ressources doivent être faits ». Pour cette raison « la CEESP émet [...] un avis sur l'efficacité prévisible (efficacité/coût) ou constatée de la prise en charge du produit en se fondant sur l'analyse comparée des alternatives thérapeutiques médicalement justifiées. Est analysé le rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées. »

²⁶ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/quest-ce_que_la_ceesp-brochure2clics_2012-11-22_10-13-34_631.pdf

B. PERSPECTIVES

L'évaluation et la modélisation économique appliquées au domaine de la santé restent actuellement des sciences relativement jeunes. De nombreuses innovations sont à prévoir en termes de méthodologie ou de nouvelles catégories de modèles économiques à venir. Ainsi le travail réalisé doit suivre, s'adapter et si possible anticiper ces évolutions. Une utilisation régulière de la grille d'analyse de la qualité méthodologique des modèles économiques par les chefs de projet permettra une appropriation de l'outil ainsi qu'une adaptation aux situations particulières qui seront rencontrées.

De plus, l'évolution des techniques et des connaissances en santé va permettre de mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques que les modèles économiques, et plus largement les analyses économiques, devront prendre en compte.

A titre d'exemple, l'essor des thérapies ciblées en cancérologies. Les thérapies ciblées sont des médicaments qui permettent de traiter des populations présentant une altération génétique particulière de leur tumeur. Le développement de ces thérapies s'est accompagné du développement de tests compagnons permettant le diagnostic moléculaire des patients préalable indispensable à la prescription de ces médicaments. Ces tests vont aider à définir les populations pour lesquelles la ou les thérapies seront potentiellement efficaces.

Les expertises économiques doivent permettre d'analyser ces situations sources de coûts mais aussi d'amélioration potentielle de l'état de santé de la sous-population ou de sa qualité de vie.

Avec la hausse du nombre d'expertise à réaliser, des automatismes naturels vont se mettre en place afin d'optimiser le travail. Au fur et à mesure de la montée en charge de cette activité, la grille d'évaluation de la qualité des modèles économiques est appelée à évoluer en vue de son amélioration. En effet, il est plus que probable que son utilisation systématique mettra en évidence certains items difficiles à remplir, des items à rajouter ou au contraire à supprimer, etc. Une réflexion devra également être menée sur la pertinence des modalités de réponse aujourd'hui retenues. Les chefs de projet pilotes sur ce dossier auront en charge de recueillir les impressions des autres chefs de projet et de proposer une actualisation de la grille si nécessaire.

Bibliographie

1. Economic evaluation of health care technologies: A comparison of alternative decision modelling techniques [Internet]. [cité 23 nov 2013]. Disponible sur: <http://bura.brunel.ac.uk/bitstream/2438/4806/1/FulltextThesis.pdf>
2. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. 2012-1116 oct 2, 2012.
3. Epstein JM. Why Model? [Internet]. 2008 [cité 23 nov 2013]. Disponible sur: <http://jasss.soc.surrey.ac.uk/11/4/12.html>
4. Models and Decisions Conference 2013 - LMU Munich [Internet]. [cité 23 nov 2013]. Disponible sur: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Npxad4LwSvkJ:www.uni-muenchen.de/ModelsAndDecisions2013/+&cd=4&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-a>
5. LOI n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008. 2007-1786 déc 19, 2007.
6. LOI n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. 2011-1906 déc 21, 2011.
7. guide_methodo_vf.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
8. com.univ.utils.pdf [Internet]. [cité 15 déc 2013]. Disponible sur: <http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1183043894203&LANGUE=0>
9. Iris_Burkholder.pdf [Internet]. [cité 15 déc 2013]. Disponible sur: http://irb.chu-montpellier.fr/fr/PDF/Hematologie/Iris_Burkholder.pdf
10. reg_1993_2309_fr.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2013]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_fr.pdf
11. EUR-Lex - Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. [cité 15 déc 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0027:fr:NOT>
12. EUR-Lex - 32004R0726 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 - 0033; [cité 15 déc 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004R0726:FR:HTML>
13. EUR-Lex - directive 2001/83/EC [Internet]. [cité 21 déc 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:FR:NOT>
14. Code de la santé publique - Article R5121-47. Code de la santé publique.

15. IgrPress2013_Paci_MedecinePersonnalisee.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2013]. Disponible sur: http://sante-recherche.fr/IgrPress2013_Paci_MedecinePersonnalisee.pdf
16. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:083:0047:0200:fr:PDF>
17. EUR-Lex - 31989L0105 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 040 du 11/02/1989 p. 0008 - 0011; édition spéciale finnoise: chapitre 15 tome 9 p. 0045 ; édition spéciale suédoise: chapitre 15 tome 9 p. 0045 ; [cité 12 déc 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31989L0105:fr:HTML>
18. Décret n° 2004-1398 du 23 décembre 2004 relatif aux médicaments remboursables par l'assurance maladie et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2004-1398 déc 23, 2004.
19. presentation_de_la_commission_de_la_transparence.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/presentation_de_la_commission_de_la_transparence.pdf
20. ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf
21. reglement_cepp.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/reglement_cepp.pdf
22. brochure_presentation_cnedimts_02.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/brochure_presentation_cnedimts_02.pdf
23. Code de la sécurité sociale. - Article L162-17-3. Code de la sécurité sociale.
24. Code de la sécurité sociale. - Article L162-17-4. Code de la sécurité sociale.
25. accord_cadre_du_051212.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2013]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf
26. Code de la sécurité sociale. - Article L162-16-4. Code de la sécurité sociale.
27. Code de la sécurité sociale. - Article L162-16-5. Code de la sécurité sociale.
28. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. 2004-810 août 13, 2004.
29. UNCAM - Union nationale des caisses d'assurance maladie [Internet]. AlloCPAM. [cité 2 janv 2014]. Disponible sur: <http://allocpam.fr/info/union-nationale-des-caisses-assurance-maladie-uncam.html>
30. Code de la sécurité sociale. - Article L322-2. Code de la sécurité sociale.

31. Code de la sécurité sociale. - Article L322-1. Code de la sécurité sociale.
32. ald_fiche-patient.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2014]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/ald_fiche-patient.pdf
33. comment accroître l'impct de l'évaluation des technologies de santé.pdf [Internet]. [cité 30 nov 2013]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/79106/E93674.pdf
34. Base de données de l'OCDE sur la santé 2013 [Internet]. [cité 22 déc 2013]. Disponible sur: <http://www.oecd.org/fr/sante/systemes-sante/basededonneesdelocdesurlasante.htm>
35. hum_67.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2014]. Disponible sur: http://www.iuphar.org/pdf/hum_67.pdf
36. too_cef_res_en.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2014]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/europeaid/evaluation/methodology/examples/too_cef_res_en.pdf
37. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al. Cost-Effectiveness Analysis [Internet]. 2006 [cité 1 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10253/>
38. OMS | Questions-réponses [Internet]. WHO. [cité 26 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/suggestions/faq/fr/>
39. QALY.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/QALY.pdf>
40. jmp99.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2014]. Disponible sur: <http://people.few.eur.nl/bleichrodt/jmp99.pdf>
41. 1555.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.hta.nhs.uk/nihrmethodology/reports/1555.pdf>
42. ImplementQALYs.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/ImplementQALYs.pdf>
43. Paper2revised.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.ispor.org/meetings/invitational/QALY/Paper2revised.PDF>
44. PO-C_Donaldson.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2014]. Disponible sur: http://www.aes.es/Jornadas2012/pdfs/po/PO-C_Donaldson.pdf
45. WhatisaQALY.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2014]. Disponible sur: http://meds.queensu.ca/medicine/obgyn/pdf/what_is/WhatisaQALY.pdf

46. Gold MR, Stevenson D, Fryback DG. HALYS AND QALYS AND DALYS, OH MY: Similarities and Differences in Summary Measures of Population Health. *Annu Rev Public Health*. 2002;23(1):115-134.
47. d20081027395.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2014]. Disponible sur: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027395.pdf
48. admin. Techniques of economic appraisal (including cost-effectiveness analysis and modelling, cost-utility analysis, option appraisal and cost-benefit analysis, the measurement of health benefits in terms of QALYs and related measures e.g. DALYs) [Internet]. Health Knowledge. 2010 [cité 26 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/medical-sociology-policy-economics/4d-health-economics/economic-appraisal>
49. rencontres_09_-_diaporama_tr2.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/rencontres_09_-_diaporama_tr2.pdf
50. phq159_14_politique-sante.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2013]. Disponible sur: http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq159_14_politique-sante.pdf
51. 17_1.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2013]. Disponible sur: http://www.journeeseconomie.org/fichier/17_1.pdf
52. Code de la sécurité sociale. - Article L161-37. Code de la sécurité sociale.
53. Code de la sécurité sociale. - Article L162-16. Code de la sécurité sociale.
54. th132151.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2013]. Disponible sur: <http://www.journal-therapie.org/articles/therapie/pdf/2013/04/th132151.pdf>
55. accord_cadre_du_051212.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2013]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf
56. Siebert 2003 EurJHealthEconom When modeling be used.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.med.mcgill.ca/epidemiology/courses/EPIB654/Summer2010/Modeling/Siebert%202003%20EurJHealthEconom%20When%20modeling%20be%20used.pdf>
57. DOC_Guide_Methodologique_CES_2003-2.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2014]. Disponible sur: http://www.rees-france.com/IMG/pdf/DOC_Guide_Methodologique_CES_2003-2.pdf
58. 4.2-Nixon-BBS-EFPSI-Health-Technology-Assessment.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.ceb-institute.org/bbs/wp-content/uploads/2013/06/4.2-Nixon-BBS-EFPSI-Health-Technology-Assessment.pdf>
59. j.1524-4733.2000.36007.x.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2014]. Disponible sur: [121](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1524-4733.2000.36007.x/asset/j.1524-

</div>
<div data-bbox=)

4733.2000.36007.x.pdf?v=1&t=hrostdc9l&s=f3bd0e93adde16d48ad93c75693cb739b9fc3008

60. W2-allSpeakers.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.ispor.org/congresses/Dublin1113/presentations/W2-allSpeakers.pdf>
61. ART-847_Theorie_prise_de_decision.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2013]. Disponible sur: http://www.rees-france.com/IMG/pdf/ART-847_Theorie_prise_de_decision.pdf
62. HealthcareFacilities_decisionmaking.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2014]. Disponible sur: http://labs.fme.aegean.gr/decision/images/stories/docs/HealthcareFacilities_decision_making
63. combesure.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2014]. Disponible sur: http://www.ces-asso.org/docs/JESF_contributions/combescure.PDF
64. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a Model A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–2. *Med Decis Making*. 1 sept 2012;32(5):678-689.
65. Sonnenberg_et_al.,_Markov_models_in_medical_decision_making.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2014]. Disponible sur: http://www.prosit.de/images/c/cc/Sonneberg_et_al.,_Markov_models_in_medical_decision_making.pdf
66. bmj.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2014]. Disponible sur: http://www.bmj.com/highwire/filestream/354772/field_highwire_article_pdf/0/bmj.d1766
67. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. 2006;15(12):1295-310.
68. GuidelinesManualChapter8.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/GuidelinesManualChapter8.pdf>
69. Aalabaf-Sabaghi M. Decision modelling for health economic evaluation. *J Epidemiol Community Health*. sept 2007;61(9):839.
70. Seance1.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2014]. Disponible sur: [http://www.ressources-actuarielles.net/EXT/ISFA/fp-isfa.nsf/0/1430AD6748CE3AFFC1256F130067B88E/\\$FILE/Seance1.pdf?OpenElement](http://www.ressources-actuarielles.net/EXT/ISFA/fp-isfa.nsf/0/1430AD6748CE3AFFC1256F130067B88E/$FILE/Seance1.pdf?OpenElement)
71. rapport_hifu.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/rapport_hifu.pdf
72. 2001_03_fr.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2014]. Disponible sur: http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/ImagerieMedicale/2001_03_fr.pdf

73. These_mati2009.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2014]. Disponible sur: http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/47/01/53/PDF/These_mati2009.pdf
74. europeaid_adm_manual_ecofin_fr.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2014]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/europeaid/multimedia/publications/documents/tools/europeaid_adm_manual_ecofin_fr.pdf
75. these.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2014]. Disponible sur: <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/27/18/18/PDF/these.pdf>
76. 183_ftp.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2014]. Disponible sur: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/\(SICI\)1099-1050\(199601\)5:1%3C1::AID-HEC183%3E3.O.CO;2-K/asset/183_ftp.pdf?v=1&t=ht7kl3q0&s=552e00dfae440cc6fc60d15d9400cb89c1cba8d3](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/(SICI)1099-1050(199601)5:1%3C1::AID-HEC183%3E3.O.CO;2-K/asset/183_ftp.pdf?v=1&t=ht7kl3q0&s=552e00dfae440cc6fc60d15d9400cb89c1cba8d3)
77. Cucherat M. Évaluation de la pertinence clinique [Internet]. 2009 [cité 25 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/evaluation%20pertinence%20clinique.htm>
78. DCEM2 analyser et argumenter les EC.ppt [Internet]. [cité 25 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/diaporama/DCEM2%20analyser%20et%20argumenter%20les%20EC.ppt>
79. GDM_Chapter7_0305.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2014]. Disponible sur: http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/GDM_Chapter7_0305.pdf
80. Scmj61c00.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2014]. Disponible sur: <http://legacy.library.ucsf.edu/documentStore/c/m/j/cmj61c00/Scmj61c00.pdf>
81. ACTUALISATION, économie [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 30 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/actualisation-economie/>
82. CHE Discussion Paper 128.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/discussionpapers/CHE%20Discussion%20Paper%20128.pdf>
83. Udvarhelyi IS, Colditz GA, Rai A, Epstein AM. Cost-Effectiveness and Cost-Benefit Analyses in the Medical Literature Are the Methods Being Used Correctly? *Ann Intern Med.* 1 févr 1992;116(3):238-244.
84. 1-s2.0-S1098301511700468-main.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2014]. Disponible sur: http://ac.els-cdn.com/gate2.inist.fr/S1098301511700468/1-s2.0-S1098301511700468-main.pdf?_tid=c91738ce-ac63-11e3-801e-00000aacb35e&acdnat=1394903212_b1a0c56683c89c057515363c7526f8ce
85. 733.full.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2014]. Disponible sur: <http://mdm.sagepub.com/content/32/5/733.full.pdf>

86. 09_chapter09.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2014]. Disponible sur: http://ecommons.library.cornell.edu/bitstream/1813/2804/12/09_chapter09.pdf
87. Ramos GFP, Kuiper S, Dompeling E, Asselt AD van, Grauw WJ de, Knottnerus JA, et al. Structuring and validating a cost-effectiveness model of primary asthma prevention amongst children. *BMC Med Res Methodol*. 9 nov 2011;11(1):150.
88. Kim LG, Thompson SG. Uncertainty and validation of health economic decision models. *Health Econ*. 1 janv 2010;19(1):43-55.
89. PrinciplesofGoodPracticeforDecisionAnalyticModeling-ModelingStudies.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2014]. Disponible sur: http://www.ispor.org/workpaper/research_practices/PrinciplesofGoodPracticeforDecisionAnalyticModeling-ModelingStudies.pdf
90. Drummond M. *Methods for the economic evaluation of health care programme*. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005. 379 p.
91. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 1^{re} éd. Oxford University Press, 2006; 256 p.
92. Nuijten MJ, Pronk MH, Brorens MJ, Hekster YA, Lockfeer JH, de Smet PA, et al. Reporting format for economic evaluation. Part II: Focus on modelling studies. *PharmacoEconomics*. sept 1998;14(3):259-268.
93. Sculpher DM, Fenwick E, Claxton K. Assessing Quality in Decision Analytic Cost-Effectiveness Models. *PharmacoEconomics*. 1 mai 2000;17(5):461-477.
94. j.1524-4733.1999.02203.x.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2014]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1524-4733.1999.02203.x/asset/j.1524-4733.1999.02203.x.pdf?v=1&t=hst61xpp&s=988f80083ca054b5a4fa150c116e9a22a67974df>
95. MCCABE.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2014]. Disponible sur: http://www.shef.ac.uk/polopoly_fs/1.43761!/file/MCCABE.PDF
96. v2_Health_Economics_Checklist-HTA-only.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2014]. Disponible sur: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0014/64022/v2_Health_Economics_Checklist-HTA-only.pdf
97. FullReport-hta14250.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2014]. Disponible sur: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0005/65246/FullReport-hta14250.pdf
98. (UK) NCC for MH. Quality checklist for economic studies [Internet]. 2009 [cité 26 mars 2014]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11663/>
99. contents.docx [Internet]. [cité 26 mars 2014]. Disponible sur: <http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-appendices-bi-pmg6b/contents>

100. index.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.rtihs.org/request/index.cfm?fuseaction=display&PID=7370>
101. un_modele.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2014]. Disponible sur: http://www.rees-france.com/IMG/pdf/un_modele.pdf
102. DIXON.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2014]. Disponible sur: http://www.shef.ac.uk/polopoly_fs/1.43760!/file/DIXON.PDF
103. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *PharmacoEconomics*. mai 2000;17(5):479-500.
104. Evans DC. The Use of Consensus Methods and Expert Panels in Pharmacoeconomic Studies. *PharmacoEconomics*. 1 août 1997;12(2):121-129.

Annexes

Annexe 1 : Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé

Le 12 juin 2014

JORF n°0231 du 4 octobre 2012

Texte n°8

DECRET

Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé

NOR: AFSS1208661D

Publics concernés : Haute Autorité de santé (HAS), entreprises de produits de santé, régimes d'assurance maladie.

Objet : mise en œuvre de l'évaluation médico-économique nécessaire à l'évaluation des produits et des technologies de santé.

Entrée en vigueur : les dispositions de ce décret sont applicables aux demandes d'inscription ou de renouvellement d'inscription déposées par les entreprises à compter de l'expiration d'une période d'un an suivant la publication du présent décret.

Notice : ce décret précise les cas dans lesquels une évaluation médico-économique est requise pour les produits de santé, en raison notamment de l'amélioration du service médical rendu par le produit ou la technologie et des coûts prévisibles de son utilisation ou de sa prescription ; il précise également les conditions dans lesquelles elle est réalisée, notamment les critères d'appréciation et les délais applicables.

Une évaluation médico-économique est requise lorsqu'un produit de santé présente une amélioration du service attendu ou une amélioration du service médical rendu élevée et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. Cette évaluation intervient au moment du dépôt de la demande d'inscription au remboursement ou lors de son renouvellement. La commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la Haute Autorité de santé émet un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge du produit sur la base de critères définis par le décret. Cet avis, public, est soumis à une procédure contradictoire et transmis au comité économique des produits de santé (CEPS).

Références : les dispositions du code de la sécurité sociale modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction résultant de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>). Le décret est pris pour l'application de l'article 47 de la loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012.

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37, L. 161-37-1 et L. 161-41 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 10 avril 2012 ;

Vu l'avis de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 11 avril 2012 ;

Vu l'avis du conseil de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie en date du 12 avril 2012 ;

Vu l'avis du conseil central d'administration de la Mutualité sociale agricole en date du 18 avril 2012 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Article 1

L'article R. 161-71 du code de la sécurité sociale est complété par les dispositions suivantes :

« 4° Etablit et diffuse des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de prévention, de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces et contribue à leur comparaison ou leur hiérarchisation dans un objectif de santé publique et d'optimisation des dépenses d'assurance maladie.

« Elle définit et rend publics :

« a) Les méthodologies d'évaluation médico-économique adaptées aux différentes activités de prévention et de soins en prenant en compte l'efficacité, la qualité, la sécurité, l'organisation et les coûts de la prévention et des soins ainsi que leur intérêt pour la santé publique, la qualité de vie des patients, l'amélioration de l'égal accès à la prévention et aux soins et le respect des principes éthiques ;

« b) Les modalités et critères d'évaluation médico-économique applicables dans l'exercice des missions mentionnées à l'article L. 161-37 et réalise, le cas échéant, les évaluations médico-économiques requises. A ces fins, elle s'appuie, en tant que de besoin, sur les travaux émanant d'autorités scientifiques ou d'organismes français ou étrangers. »

Article 2

Après l'article R. 161-71 du code de la sécurité sociale, il est inséré un article R. 161-71-1 ainsi rédigé :

« Art. R. 161-71-1. - I. — Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 165-1 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique, une évaluation médico-économique

est requise lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

« 1° La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de l'article R. 163-18 et du 3° de l'article R. 165-11, est sollicitée par l'entreprise ;

« 2° Le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.

« Dans ce cas, l'entreprise soumet à la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37, lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement, toute étude médico-économique relative au produit ou à la technologie concernée dont elle dispose et lui transmet, par voie électronique, les modèles ou données médico-économiques nécessaires à l'évaluation mentionnée au premier alinéa ainsi que les éléments prévus, selon le cas, aux articles R. 163-8, R. 163-10, R. 165-7 ou R. 165-10. L'entreprise adresse, concomitamment, une copie de ces éléments et données, par voie électronique, au comité économique des produits de santé.

« Si la commission estime que les modèles et données médico-économiques transmis et, le cas échéant, les études médico-économiques produites ne permettent pas de réaliser l'évaluation médico-économique, elle précise les éléments nécessaires à sa réalisation ainsi que le délai de transmission de ces éléments. Elle peut auditionner l'entreprise concernée.

« II. — Lorsqu'une évaluation médico-économique est requise en application du I du présent article, la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37 émet un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge par l'assurance maladie du produit de santé ou de la technologie.

« L'avis émis par la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37 se fonde sur l'analyse comparative, entre les différentes alternatives thérapeutiques médicalement pertinentes, du rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées.

« L'avis est communiqué à l'entreprise qui exploite le produit concerné. L'entreprise peut, dans les huit jours suivant la réception de cet avis, demander à être entendue par la commission ou présenter des observations écrites. La commission peut modifier son avis compte tenu des observations présentées.

« L'avis définitif est communiqué à l'entreprise avec copie au comité économique des produits de santé. Il est rendu public. »

Article 3

Au sixième alinéa de l'article R. 163-18 du code de la sécurité sociale, après les mots : « mentionnées au 1° ci-dessus » sont ajoutés les mots : « . L'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament peut être majeure, importante, modérée, mineure ou inexistante ».

Article 4

L'article D. 162-2-2 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1° Après le e, il est ajouté un f ainsi rédigé :

« f) Le président de la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37. » ;

2° Il est ajouté un dernier alinéa ainsi rédigé :

« Le comité peut également saisir la Haute Autorité de santé d'une demande d'évaluation ou d'avis relevant des compétences de l'une des commissions mentionnées au présent article. »

Article 5

Les dispositions de l'article 2 sont applicables aux demandes d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées par ce même article déposées par les entreprises à compter de l'expiration d'une période d'un an suivant la publication du présent décret.

Article 6

Le ministre de l'économie et des finances, la ministre des affaires sociales et de la santé et le ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé du budget, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 2 octobre 2012.

Jean-Marc Ayrault

Par le Premier ministre :

La ministre des affaires sociales
et de la santé,

Marisol Touraine

Le ministre de l'économie et des finances,

Pierre Moscovici

Le ministre délégué

auprès du ministre de l'économie et des finances,
chargé du budget,

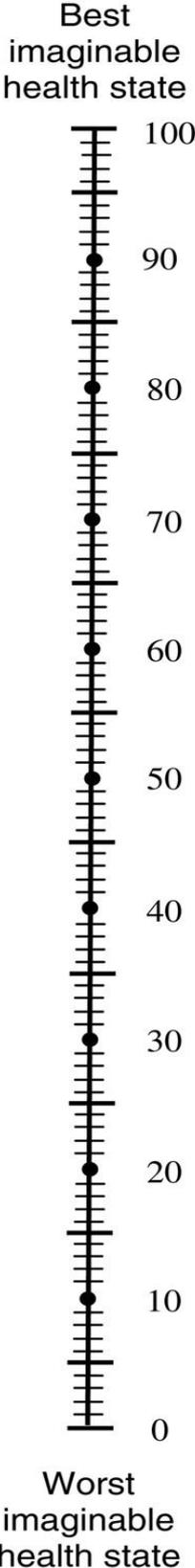
Jérôme Cahuzac

Annexe 2 : Echelle numérique (issue de Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities)

To help people say how good or bad a health state is, we have drawn a scale (rather like a thermometer) on which the best state you can imagine is marked 100 and the worst state you can imagine is marked 0.

We would like you to indicate on this scale how good or bad your own health is today, in your opinion. Please do this by drawing a line from the box below to whichever point on the scale indicates how good or bad your health state is today.

Your own health state today



Source: adapted from the EuroQol Group: www.euroqol.org

Annexe 3 : Taxonomy of Model Structures (extrait de A Taxonomy of Model Structures for Economic Evaluation of Health Technologies)

			A	B	C	D
			Cohort/Aggregate Level/Counts		Individual Level	
			Expected value, Continuous state, Deterministic	Markovian, Discrete State, Stochastic	Markovian, Discrete State, Individuals	Non- Markovian, Discrete- State, Individuals
1	No Interaction Allowed	Untimed	Decision Tree Rollback	Simulated Decision Tree (SDT)	Individual Sampling Model (ISM): Simulated Patient-Level Decision Tree (SPLDT)	
2		Timed	Markov Model (Evaluated Deterministically)	Simulated Markov Model (SMM)	Individual Sampling Model (ISM): Simulated Patient-Level Markov Model (SPLMM) (variations as in quadrant below for patient level models with interaction)	
3	Interaction Allowed	Discrete Time	System Dynamics (Finite Difference Equations, FDE)	Discrete Time Markov Chain Model (DTMC)	Discrete-Time Individual Event History Model (DT, IEH)	Discrete Individual Simulation (DT, DES)

4		Continuous Time	System Dynamics (Ordinary Differential Equations, ODE)	Continuous Time Markov Chain Model (CTMC)	Continuous Time Individual Event History Model (CT, IEH)	Discrete Event Simulation (CT, DES)
---	--	-----------------	--	---	--	-------------------------------------

Annexe 4 : Issues and Guidance on Choice of Model Structure (extrait de A Taxonomy of Model Structures for Economic Evaluation of Health Technologies)

	Issue	Example	Choice of model
I1	the decision maker require ge of variability to inform the ?	Effects of intervention are small and variable over time	Need for stochastic output (columns B to D)
I2	Is the decision maker uncertain about which sub-groups are relevant and likely to change his/her mind?	Decision maker may want to sub-divide the risk groups or test new interventions	Individual level models are more flexible to further covariates or changed assumptions (columns C and D)
I3	Is Probabilistic Sensitivity Analysis (PSA) required?	Decision maker uses cost- effectiveness acceptability curves or expected value of information	Deterministic model may be preferred (column A) but need for PSA should not drive model structure decisions
I4	Do individual risk factors affect outcome in a non-linear fashion?	Effects of age, history of disease, co-morbidity	Need to subdivide states in an aggregate model. Need to consider individual level modelling if the number is large. (columns C and D)
I5	Do covariates have multiple effects, which cause interaction?	Co-morbidities in diabetes affect renal failure and retinopathy	Individual level modelling likely to be necessary. (columns C and D)
I6	Are times in states non- Markovian?	Poor survival after an operation, moving from one age group to another, length of stay in hospital	Need to use “fixes” in Markovian models or use non-Markovian models (columns D)
I7	Is the dimensionality too great for a cohort approach?	Large number of risk factors and /or subdivision of states to get over non-Markovian effects	Individual level modelling likely to be necessary. (columns C and D)
I8	Do states ‘recycle’?	Recurrence of same illness. E.g. heart attack, stop	Decision tree approach is probably not appropriate

		responding to drugs	(rows 2 to 4)
I9	Is phasing or timing of events decisions important?	In smokers, if lung cancer occurs before bronchitis, then patient may die before bronchitis occurs	Possible to have different branches in the decision tree but Markov model or simulation may be necessary. (rows 2 to 4)
I10	Is there interaction directly between patients?	Infectious disease models	Models with interaction (rows 3, 4)
I11	Is there interaction due to constrained resources?	Models with resource constraints	Models with interaction (rows 3, 4)
I12	Could many events occur in one time unit?	Disaster, outbreak of infection, risk of co-morbidities (e.g. diabetes)	Need for small time intervals or continuous time models (row 4)
I13	Are interactions occurring in small populations?	Use in hospital catchments area rather than nationally	Need to consider individual level modelling because of the inaccuracies in using fractions of individuals (columns C, D, rows 3, 4)
I14	Are there delays in response due to resource constraints which then affect cost or health outcome	Rapid treatment with angioplasty and stents after a myocardial infarction	Need for stochastic output and interaction (columns C, D, rows 3, 4)
I15	Is there non-linearity in system performance when inherent variability occurs?	A marginal change in parameters produces a non-linear change in the system ITU is suddenly full and newly arriving patients must transfer elsewhere	DES useful

Annexe 5 : Notice de la grille d'évaluation de la qualité des modèles économiques

SECTION 1 : REGLE DE DECISION

L'avis doit être rédigé de manière à hiérarchiser les différentes critiques en fonction de leur importance. C'est pourquoi, trois niveaux de jugement sont proposés pour chaque item :

- Réserve majeure : il s'agit d'un défaut rédhibitoire du modèle, qui l'invalide si aucune correction n'est proposée par l'auteur.
- Réserve mineure : il s'agit d'une limite du modèle, préjudiciable à son interprétation sans toutefois l'invalider. Elle peut donner lieu à une demande de précision, une demande de justification ou à une demande d'analyse complémentaire.
- Recevable : l'item est recevable, soit parce qu'il correspond aux recommandations, soit parce que la justification apportée par l'auteur est recevable.

La justification de chaque réserve est rédigée dans le cadre prévu à cet effet.

SECTION 2 : LES ITEMS A ANALYSER

(1) La question économique est définie sans ambiguïté

La question économique est clairement énoncée : les auteurs ont défini l'objectif de l'évaluation (analyse d'efficacité, impact budgétaire).

Le recours à la modélisation est justifié au regard de la question économique.

(2) Les choix structurants recommandés par la HAS sont respectés

Ce point s'assure que les choix méthodologiques fait pour le modèle sont conformes avec les choix structurants présentés dans le guide HAS. Si les références HAS ne sont pas respectées, ce choix est justifié par les auteurs de l'étude.

(3) Le type de modélisation est adapté à la question économique

3.1. L'approche mathématique retenue pour le modèle économique est justifiée (cf. figure 1).

Ce point s'assure que le modèle choisi (arbre de décision, modèle de Markov, etc.) est justifié au regard de :

- l'existence d'interactions entre individus
- la nature des paramètres (constante vs aléatoire)
- le temps (discret vs continu)
- le niveau d'analyse (cohorte vs individu)

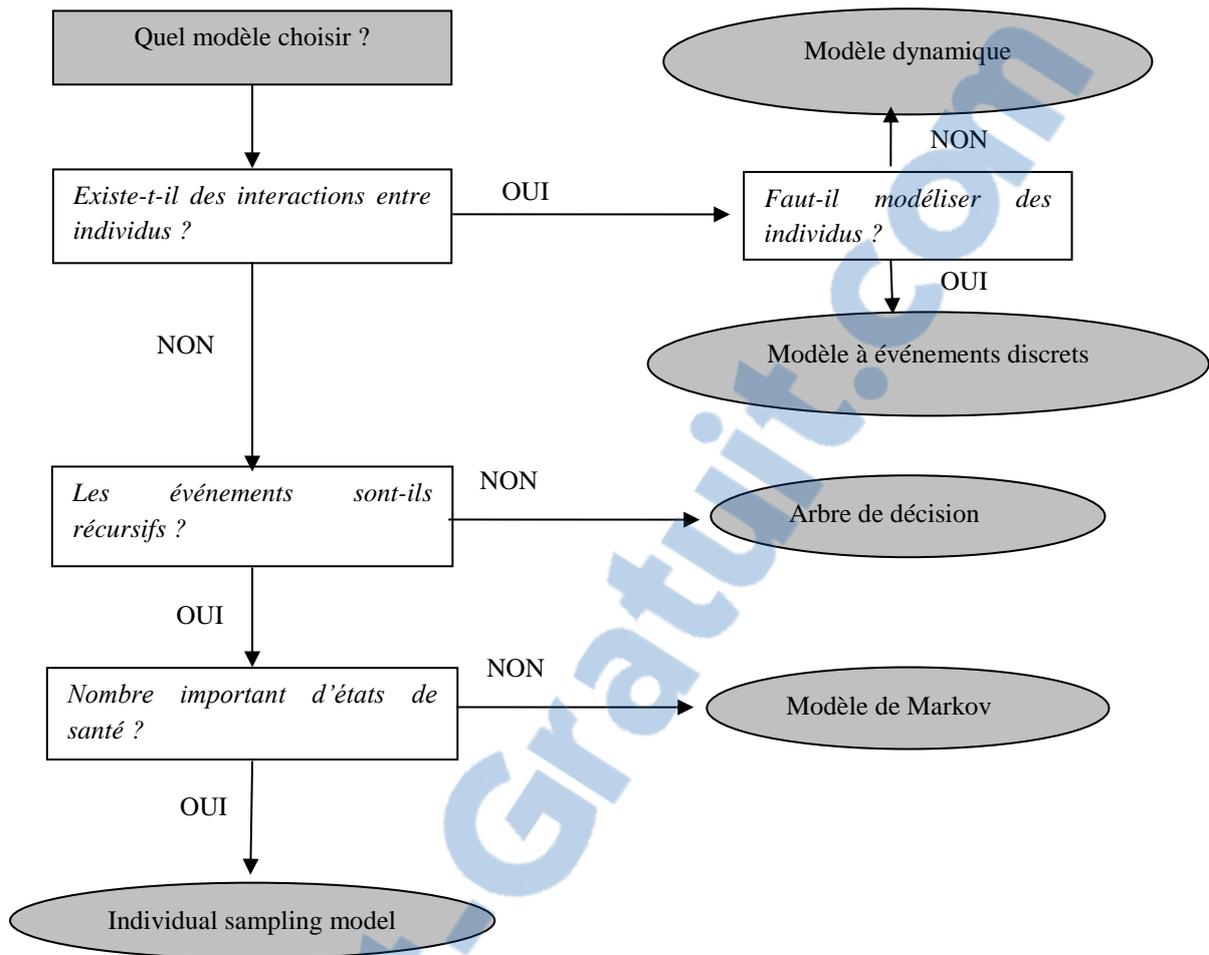


Figure 6. Comment juger du caractère approprié ou non de la modélisation mathématique retenue ?

Source : "Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care, Gray et al. (adapted from Barton et al. 2004)

3.2. La population simulée est justifiée par rapport à la population d'analyse

Ce point se rapporte spécifiquement à la population simulée dans le modèle, qui peut être différente de la population d'analyse (telle que définie dans la question économique).

- Savoir si la population simulée est adaptée compte tenu de la question économique posée nécessite qu'elle soit clairement décrite.

- L'hétérogénéité renvoie à l'existence de caractéristiques différentes entre les individus, qui peuvent entraîner des différences dans les résultats de santé ou les coûts. Il s'agit de s'assurer que le modèle traite de l'hétérogénéité selon une méthode adaptée, par exemple par la réalisation d'analyses en sous-population.

- La variabilité interindividuelle renvoie à un effet aléatoire pur au sein d'une population de patients présentant les mêmes caractéristiques et sans incertitude sur les paramètres. Cet aspect est rarement traité, mais il figure dans le guide HAS. S'il est traité, il s'agit de s'assurer que la méthode est adaptée (en général simulation de Monte Carlo de 1^{er} ordre).

(4) La structure du modèle est cohérente avec les connaissances cliniques et économiques actuelles

4.1. La structure du modèle est cohérente avec les connaissances actuelles sur l'histoire de la maladie

Cela signifie que tous les états pertinents sont pris en compte, ainsi que toutes les possibilités de passage d'un état à l'autre.

(5) Les données alimentant le modèle sont pertinentes et clairement décrites

5.1. Les sources de données sont transparentes et adaptées

La source de chaque donnée est connue : Pour chaque donnée, on sait si elle est issue de la littérature, d'une étude ad-hoc ou d'avis d'expert. *Le processus qui a conduit au choix de chaque source de données est suffisamment décrit pour juger de sa pertinence au regard de* :

- la méthode de recherche des sources de données disponibles ;
- la méthode de sélection des sources possibles, qui tient compte de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais ;
- la méthode de sélection d'une seule source lorsque plusieurs ont été identifiées comme possibles. Si une source de données possible n'est pas utilisée, ce choix est justifié. Dans le meilleur des cas, cette source devrait faire l'objet d'une analyse de sensibilité.

Les sources de données retenues sont de bonne qualité

- Cas 1 : source de données existante, on s'assure que l'étude source est de bonne qualité.
- Cas 2 : étude réalisée spécifiquement pour alimenter le modèle (essai, étude observationnelle, méta-analyse, etc.).

Si les données reposent sur une étude (randomisée ou non), on s'assure que le protocole est valide. Si une méta-analyse est réalisée, on s'assure que l'hétérogénéité a été testée et prise en compte le cas échéant.

- Cas 3 : avis d'experts

Si les données reposent sur des opinions d'experts, la méthode de recueil est présentée en détail, si possible avec méthode delphi ou techniques de groupe nominal.

5.2. Les données alimentant le modèle sont valides

Les méthodes de transformation des données brutes sont valides :

- calcul des probabilités de transition
- modélisation de la survie,

- estimation d'un paramètre par régression statistique.

Les données de coûts sont conformes aux choix méthodologiques de la HAS

Ce point est à renseigner au regard des positions prises sur les trois étapes d'évaluation des coûts

- Identification des coûts
- Mesure des coûts
- Valorisation des coûts

Les données de résultats de santé sont conformes aux choix méthodologiques de la HAS

Idem

- Identification des résultats
- Mesure des résultats
- Valorisation des résultats (ex : si QALY, alors EQ-5D ou HUI3)

(6) La modélisation comprend une analyse de l'incertitude

(7) Le modèle est valide

- Validité interne : les calculs mathématiques sont cohérents avec les spécifications du modèle
- Calibration : les paramètres entrants et les résultats sont cohérents avec les données disponibles
- Face validity : les résultats ont du sens et peuvent être expliqués à un niveau intuitif
- Cross-validation : les conclusions du modèle sont cohérentes avec les autres modèles connus et les différences peuvent être expliquées

(8) Les conclusions du modèle sont intégralement présentées

- Présentation exhaustive des outputs agrégés et désagrégés du modèle (tableaux), avec la valeur centrale et si possible les intervalles de confiance.
- Métrique de l'Analyse Coût Résultat correcte (Ratio Différentiel Coût Résultat ou bénéfice net).
- Les interventions de santé constituant la frontière d'efficacité sont identifiées. Les interventions étudiées sont représentées dans un repère coût-résultat.
- Présentation de l'incertitude : intervalle de confiance, courbes d'acceptabilité .

Une discussion claire et argumentée permet d'estimer la robustesse de la conclusion de l'évaluation économique et de définir les conditions sous lesquelles la conclusion serait modifiée.

Cette discussion repose sur une analyse critique des méthodes et des données sur lesquelles repose l'évaluation, ainsi que sur des méthodes statistiques permettant d'estimer la sensibilité des calculs à la variation d'un ou de plusieurs paramètres.

Une présentation désagrégée du coût total par source de financement permet d'analyser la dépense de chaque financeur et les éventuels transferts de dépense générés par les interventions évaluées.

(9) La réponse à la question économique est correctement énoncée

Au-delà de la validité technique des résultats chiffrés du modèle, on s'assurera que leur interprétation pour répondre à la question économique posée (ou l'objectif de l'évaluation) est acceptable au sens où :

- L'interprétation des données n'est pas biaisée ;
- les limites sont explicitement prises en compte ;
- les conséquences de l'incertitude sont explicites.

THOMAS MORTIER

EVALUATION ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE : COMMENT REDUIRE L'INCERTITUDE AUTOUR DES MODELES ECONOMIQUE

RÉSUMÉ

Le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé (HAS), pris en application de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) fait de la dimension médico-économique une composante à part entière de l'évaluation des produits et des technologies de santé. Le décret impose, sous certaines conditions, la réalisation par l'industriel, d'un dossier économique. L'évaluation médico-économique est au cœur de ce dispositif. Destinée à la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique de la HAS, cette évaluation vise à démontrer l'intérêt du produit vis-à-vis de l'existant, notamment en termes d'efficacité. Ce dossier devra être fourni lorsque le niveau d'amélioration du service médical rendu demandé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est I, II ou III et que le produit peut avoir un impact significatif sur les dépenses de santé. Un seuil a été fixé à 20 millions d'euros après 2 ans de commercialisation.

En pratique, l'évaluation demandée s'appuie habituellement sur la mise en œuvre d'un modèle économique. Celui-ci doit également faire l'objet d'une expertise par la HAS. En particulier, l'analyse et l'évaluation de l'incertitude inhérente au modèle ainsi que le contrôle de la validité et de la transparence du modèle sont des étapes importantes de cette expertise réalisée à la HAS. L'enjeu, ici, est d'identifier des pistes d'amélioration du niveau de confiance associé aux modèles, et de renforcer ainsi leur efficacité pour l'aide à la décision en santé. En mobilisant les concepts clés de la modélisation, et plus particulièrement les arbres de décision et les modèles de Markov, cette thèse étudie certaines caractéristiques de la robustesse des modèles : transparence ; validité ; facteurs d'incertitude.

Enfin ce document décrit aussi la conception d'un outil mis en place à la HAS afin d'analyser la qualité méthodologique des modèles économiques. Prenant la forme d'une grille d'analyse ergonomique et opérationnelle vient en appui lors de la réalisation d'expertises économiques à la HAS, afin d'aider à obtenir des résultats robustes et reproductibles. Cette grille permet de passer en revue les éléments clés des modèles économiques au niveau de leur conception ou de leurs utilisation afin de s'assurer que le concepteur du modèle a cherché à le rendre le plus transparent et valide possible et qu'il a cherché à contrôler l'incertitude existant autour des résultats de celui-ci.

Mots-clés: médico-économie, évaluation des technologies de santé, modèles économiques, arbres de décision, modèles de Markov, grille d'analyse

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT : HOW TO REDUCE UNCERTAINTY AROUND DECISIONAL MODELS

ABSTRACT

The decree No. 2012-1116 of 2 October 2012 on relation to health technology (HTA) assessment tasks of the High Authority of Health (HAS), made under the Social Security Financing Act for 2012 (LFSS 2012) makes the medico-economic dimension become an integral part of the HTA. The decree requires, according certain conditions, the realization by the industry, an economic issue. The medico-economic evaluation is the heart of this issue. Analyzed by the Commission of Economic Evaluation and Public Health of the HAS, this evaluation is to demonstrate the value of the product regarding the existing situation, particularly in terms of efficiency. This dossier must be provided when the level of improvement of medical service (ASMR) requested by the holder of the marketing authorization is I, II or III and the product can have a significant impact on health spending. A threshold has been set at € 20 million after two years of commercialization.

In practice, the requested evaluation generally relies on the implementation of an economic model. It must also be appraised by the HAS. In particular, the analysis and evaluation of the uncertainty inherent in the model as well as checking the validity and transparency of the model are important steps in this expertise made the HAS. The challenge here is to identify ways to improve the level of confidence associated with the models, and thus enhance their effectiveness for decision support in health. Mobilizing key concepts of modeling, especially decision trees and Markov models, this thesis examines certain characteristics of the robustness of models: transparency; validity; uncertainty factors.

Finally, this paper also describes the design of a tool developed to HAS to analyze the methodological quality of decision models. Taking the form of a friendly user and operational grid of analysis support the achievement of economic expertise in HAS, in order to help to obtain robust and reproducible results. This grid is used to review key elements of decision models in their design or their use to ensure that the model developer to attempt to make it as transparent and valid as possible, and has sought to control the existing uncertainty around the results thereof.

Keywords : health economics, health technology assessment, business models, decision trees, Markov models, analysis checklist