

# Page d'identification

Merci d'avoir accepté de participer à la consultation publique sur le projet de notice de l'utilisateur en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation médico-économique dans le cadre de l'article R161-71-1 du Code de la Sécurité sociale.

## Identification

Ces données sont confidentielles, elles ne seront utilisées que dans le cadre de cette consultation publique.

\* : réponse obligatoire

Nom\* : LAUNOIS

Prénom\* : Robert

Adresse email\* : [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr)

Fonction\* : Professeur des Universités

Discipline : Sciences économiques

**Vous répondez à titre \*** : Président de la SFES

Individuel  pour un collectif (institution, société privée, organisme public, association, société savante...)

Merci de préciser : Société Française d'Economie de la Santé

## Commentaires généraux sur le document

VOIR TEXTE CI-APRES



**CONTRIBUTION DE LA  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ÉCONOMIE DE LA SANTÉ (SFES)  
À LA CONSULTATION PUBLIQUE  
SUR LE PROJET DE  
GUIDE DE L'UTILISATEUR POUR LA RÉDACTION DU RAPPORT  
TECHNIQUE  
PRÉVUE PAR L'ARTICLE R161-71-1  
DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE**

## **1 – Introduction**

Sans remettre en cause les choix structurants ayant présidé à l'élaboration du guide méthodologique de 2011, les propositions de ce nouveau texte du SEESP sont novatrices sur trois points :

- (i) les revues systématiques de la littérature clinique et économique sont érigées en prérequis à toute évaluation des technologies de santé,
- (ii) les techniques statistiques de projection à long terme de l'efficacité sont perçues par la HAS comme les éléments incontournables de l'évaluation des maladies chroniques,
- (iii) les analyses probabilistes de l'incertitude, largement initiées par Briggs dans les années 1995-2000, ne sauraient pour les auteurs de ce document, être considérées comme un luxe dont les analystes pourraient se dispenser.

Il s'agit là de prises de position fortes, qui reflètent l'état actuel de l'art au niveau international.

La mise en œuvre de ces recommandations ne pourra que contribuer à l'amélioration de la qualité des travaux des organismes de recherches et des bureaux d'études français.

Remarquons cependant que si le texte de la HAS nous dit ce qu'il faut faire, le comment le faire reste à venir. *A contrario*, le guide britannique publié par le Nice le 8 janvier 2015

indique à l'utilisateur les 15 documents méthodologiques (NICE 2015 p13, p42, p64) ayant fait l'objet de contrats préalables avec des équipes universitaires, sur lesquels il peut et doit prendre appui.

En l'état actuel des choses, les équipes anglo-saxonnes élaborent les concepts et les équipes françaises documentent les coûts, le guide de l'utilisateur de la HAS prend acte de cette division internationale des tâches en renvoyant dès la page 7, tous les travaux méthodologiques en annexe, ceux-ci pouvant même être présentés directement en langue anglaise. Cela est insuffisant à moyen et long terme et devra être impérativement changé.

De façon générale il est clair que la structuration du document et le choix de son plan seront appelés à jouer un rôle capital dans l'orientation des travaux à venir. Il nous semble que l'élaboration de sa rédaction finale devrait faire l'objet d'un séminaire commun entre la HAS, les sociétés savantes et/ou des personnalités scientifiques reconnues concernées par ce sujet.

## 2 – Commentaires particuliers

Nous proposons ci-après, quelques commentaires plus particuliers pour certaines des parties abordées par le projet de texte.

### 2.1. Partie : « Synthèse de la littérature clinique et économique » (pages 12-15)

A notre connaissance, qu'il s'agisse de données d'efficacité de tolérance, d'observance ou d'utilisation de ressources, il n'y a pas dans le dossier de transparence de présentation détaillée de la recherche documentaire effectuée.

Celle-ci n'est pas faite à l'heure actuelle par les organismes français de recherche sur contrat qui gèrent le dossier de transparence.

Ceux-ci se bornent en général à reprendre les éléments du dossier AMM en les présentant en français sous une forme résumée

Il serait bon de rappeler

- que toute interrogation de bases de données suppose une formulation d'une question principale **unique** structurée autour des critères PICOS : Population cible, intervention, comparateur, outcome, schéma d'étude ;
- qu'on ne peut pas multiplier ce genre de question ;
- que la revue systématique à la Cochrane doit être impérativement faite sur le critère de jugement clinique principal ;
- que pour les autres critères cliniques, il faut prendre des raccourcis en faisant des "short overview".

La référence à la description du cheminement de processus de sélection des articles sous forme d'un diagramme de flux sera un progrès important par rapport à ce qui est fait aujourd'hui. Cela suppose que les études françaises appliquent enfin, les règles de PRISMA (1999) et QUORUM (2009), qu'il conviendra de citer dans la bibliographie.

Stratifier les recherches documentaires sur l'efficacité clinique en fonction de la nature des documents sources : essais randomisés, méta-analyse par paires, méta-analyse par

comparaison indirecte, méta- analyse en réseau n'est qu'une étape qui facilite la tabulation des « summary of findings » : cette étape ne doit pas faire perdre de vue que la finalité ultime de ces synthèses qualitatives est d'arriver, lorsque cela est possible, à des synthèses quantitatives des données probantes sous forme de méta-analyses quantitatives.

Les recommandations françaises sont insuffisamment précises sur ce point par rapport au texte anglais : voir par exemple, pour les méta- analyses en réseau, le texte du NICE publié en 2015 p 29, qui demande de fournir les scripts de WinBUGS, le I square de Higgins et Q test de Cochrane.

Qualifier les méta-analyses en réseau de comparaisons indirectes nous semble être une erreur. Les méta- analyses en réseau se distinguent des comparaisons indirectes justement parce qu'elles mélangent les preuves directes et les preuves indirectes.

Il nous paraîtrait utile de recommander l'usage des logiciels « END NOTE » ou « ZOTERO » pour colliger les références : cela contribuerait à aider les utilisateurs.

## 2.2. Partie « Modélisation » (pages 20-22)

Les auteurs du rapport procèdent à des distinctions qui opposent trois jeux de concepts :

- « population d'analyse » vs « population simulée » (page 20) ;
- « probabilités transitionnelles » vs « probabilités intercurrentes » (page 20) ;
- « modèle de Markov » vs « modèle de survie partitionnée » (page 21, page31).

Il conviendrait d'y ajouter les modèles à risques proportionnels et à risques accélérés

Les deux premières différenciations apparaissent plus formelles que réelles :

- la population simulée, par définition, doit être aussi proche que possible de la population d'analyse de façon que l'hétérogénéité des tableaux cliniques soit représentée au mieux. Lorsque les deux populations ne sont pas superposables, il s'agit le plus souvent de modèles développés à l'étranger, dont le construit est inadapté au contexte français.

- les modalités de calcul des deux types de probabilités ne sont pas fondamentalement différentes dans les modèles markoviens entendus au sens strict, c'est à dire lorsque les probabilités ne changent pas au fil du temps. C'est sur cela qu'il faudrait insister en opposant les modèles markoviens et semi-markoviens (Sculpher 2005 J of mdm) suivant que les probabilités de survie dépendent ou non de la durée de la période de suivi (le temps depuis l'inclusion) ou que les temps d'attente dans les différents états de santé traversés (le temps depuis la dernière transition), sont explicitement définis ou non.

La troisième distinction mériterait d'être précisée et nuancée.

- pourquoi parler d'un modèle de Markov **ou** d'un modèle de Survie p21 ligne 8 ?

Un modèle de Markov à trois états - survie sans progression, survie après progression, décès  
- n'est pas nécessairement un modèle de survie partitionnée (voir Briggs 1998 PharmacoEconomics).

- celui- ci se caractérise par la méthode employée pour calculer la probabilité d'être en progression. Cette probabilité est obtenue par soustraction en déduisant de la probabilité

de survie globale, la probabilité de survivre sans progression à des temps différents. Une proportion peut être prise comme étant une probabilité, il n'y a aucune raison d'opposer les deux termes. Les mêmes probabilités décrivent à la fois les traces de Markov et les proportions de patients dans les différents états (contrairement à ce qui est écrit p31 ligne 10) dès lors que l'on suppose que le modèle agrégé est représenté par un individu représentatif de l'évolution de toute la cohorte simulée.

Une dernière distinction, très importante celle-là, serait à introduire entre les modèles à risque proportionnel et les modèles à risque accéléré (voir Guyot 2013, Value in Health) puisqu'elle détermine s'il faut procéder à un ou deux ajustements, pour extrapoler à long terme les résultats des données expérimentales observées sur chacun des groupes d'un essai randomisé.

### **2.3. Partie « Traitement de l'incertitude » (pages 28-30, et 34-36)**

Ce thème était le plus difficile à traiter et il est bien traité.

Il conviendrait peut-être

- de préciser d'emblée quels types d'incertitude on cherche à appréhender plutôt que de le faire plus tardivement dans les pages 34-35 ; en toute logique, les causes sont appelées à être étudiées avant les remèdes : incertitudes méthodologiques, incertitudes structurelles, incertitude sur les paramètres **et**,
- de hiérarchiser les outils qui permettent de les appréhender.

Pour ce qui est des types d'incertitudes.

- les définir en une phrase et clarifier leur contenu. En principe les incertitudes méthodologiques sont maîtrisées depuis que le guide de 2011 a défini très clairement quels étaient les choix structurants de la HAS.
- les incertitudes structurelles correspondent principalement au choix des méthodes d'extrapolation temporelles, mais on pourrait également classer sous cette rubrique les trois prix exigés pour le médicament innovant, les taux d'observance, les parts de marché (à discuter).
- les incertitudes sur les paramètres correspondent à la méconnaissance de leurs valeurs vraies et elles portent sur les données d'efficacité, de tolérance, d'utilité et de coûts. Les catégories de l'analyse déterministe du tableau 6 page 29 pourraient alors être regroupées sur ces bases. Notons au passage que recommencer les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour chacun des trois prix est trop lourd, la dérivation de trois courbes d'acceptabilité pourrait paraître suffisante.
- pour clarifier le vocabulaire, il serait préférable de parler de « variables » et de réserver le terme de « paramètre » à l'usage statistique qui est le sien dans la spécification des fonctions paramétriques.

Les intitulés des colonnes du tableau 7 page 30 deviendraient alors :

- variables,
- statistiques descriptives,
- familles de loi de probabilité et paramètres,
- justification/références.

Les lignes du tableau seraient alors homogénéisées avec les intitulés de colonnes avec quatre libellés :

- variable d'efficacité,
- de tolérance,
- de coût,
- d'utilité.

**Rem** : une autre possibilité serait d'indiquer, à chaque fois, si le terme paramètre désigne les paramètres du modèle de décision ou des paramètres d'une distribution statistique).

Pour ce qui est de la hiérarchisation des outils,

- le recours à la méthode des scénarii devient superflu lorsqu'une analyse de sensibilité probabiliste est conduite, puisque les tirages effectués décrivent l'ensemble des scénarii possibles ; il en est de même pour les ellipses de confiance puisque la courbe d'acceptabilité, son ordonnée à l'origine et son asymptote décrivent la proportion des points qui se trouvent dans chacun des quadrants du plan ( $\Delta E$ ,  $\Delta R$ ).

- cette courbe retrace le nombre de fois où la stratégie évaluée est jugée efficiente par rapport à son comparateur, sur l'ensemble des simulations effectuées pour un niveau donné de l'effort social consenti. Elle précise quantitativement quelles sont les chances de faire le bon choix et les risques de se tromper mais elle n'offre pas explicitement un critère net et tranché au regard duquel la décision pourrait être prise. - Lorsque les décideurs se proposent de maximiser l'état de santé de la population, les choix doivent être faits en fonction du bénéfice monétaire net attendu, quelles que soient les chances de faire le bon choix ou le risque de se tromper (Barton et al., 2008)

- seule la frontière d'acceptabilité multi options éclaire sans ambiguïté la prise de décision (Fenwick 2001 Health Economics Letter). Contrairement à la courbe d'acceptabilité, la frontière d'acceptabilité évalue la probabilité que le traitement soit efficient pour différentes valeurs de l'effort social consenti dans le seul cas où celles-ci permettent de maximiser simultanément le bénéfice monétaire net moyen. Les options optimales sont les seules options représentées. Ce raisonnement n'est pas clairement explicité dans le document soumis à la consultation

## 2.4. Nouveau plan proposé

Compte tenu des remarques formulées ci-dessus, il nous semblerait opportun, pour renforcer la visibilité des points les plus importants de la future notice, d'en modifier certains éléments d'intitulé et de structuration, en proposant le plan suivant.

### 1 RÉSUMÉ

### 2 CONTEXTE DE LA DEMANDE (*sans changement*)

### 3 CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION (*le paragraphe 5, du document que vous nous avez transmis, dit "document HAS »*)

### 4 MODÉLISATION DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE (*reprise du § 6, du document HAS*)

**4.1 STRUCTURE DU MODÈLE RETENU** (reprise du § 6.2, le § 6.1 est supprimé)

**4.2 PRINCIPE DES MODÈLES DE DURÉE** (reprise du § 6.3)

**4.3 FAMILLE DE LOIS DE PROBABILITÉS DE SURVIE** (dissocier dans le § 6.4 ce qui a trait aux méthodes d'estimation des fonctions de survie, et les distributions de probabilité utilisées dans l'analyse PSA)

**4.4 CHOIX DE LA FORME FONCTIONNELLE APPROPRIÉE** (simplement évoqué de façon elliptique dans le document HAS, p22 ligne 19 : «décrire précisément le paramétrage de la fonction»)

**4.5 META ANALYSE EN RÉSEAU** (Le complément naturel du paragraphe § 3.1 qui appelle le recours à des instruments d'analyse et à des logiciels spécifiques)

**4.6 SYNTHÈSE DES DONNÉES DE TOLÉRANCE** (reprise du § 3.2 du document HAS)

**4.7 SYNTHÈSE DES DONNÉES DE L'OBSERVANCE** (reprise du § 3.3 du document HAS)

**4.8 SYNTHÈSE DES DONNÉES D'UTILISATION** (reprise du § 3.4 du document HAS)

**5 MODÉLISATION DE L'EFFICIENCE ÉCONOMIQUE** (reprise du § 4 et du § 6 du document HAS)

**5.1 INTÉGRATION DES DONNÉES CLINIQUES DANS LE MODÈLE ÉCONOMIQUE**

**5.2 VALORISATION DES ÉTATS DE SANTÉ**

**5.3 ESTIMATION DES COÛTS**

**5.4 CARACTÉRISATION DE L'INCERTITUDE**

**5.5 VARIABLES DE SORTIE DU MODÈLE**

**6 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS**

**6.1 RÉSULTATS DÉSAGRÉGÉS**

**6.2 RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE SENSIBILITÉ**

## **2.5. Mots clés :**

Adhérence – Analyse de sensibilité déterministe – Analyse de sensibilité probabiliste – Bénéfice monétaire net moyen – Aas de référence – Courbe d'acceptabilité des résultats – Extrapolation – Formes fonctionnelles – Frontière d'acceptabilité multi options – Hétérogénéité – Horizon temporel – Incertitude méthodologique – Incertitude structurelle – Incertitude sur les paramètres – Méta-analyse par paire – Méta analyse en réseau – Mélange de comparaisons de traitement – Modèle de Markov homogène – Modèle de Markov non homogène – Modèle Markovien – Modèle semi-markovien – Modèle de risque proportionnel – Modèle de risques accélérés – Paramètre – Persistence – Ratio différentiel cout résultat – Revue systématique de la littérature – Utilité – Variable.