



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉTHODOLOGIQUE

Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS

Octobre 2011

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00
www.has-sante.fr

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en octobre 2011.
© Haute Autorité de santé - 2011

Avant-Propos

La Haute Autorité de Santé (HAS) a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie afin de contribuer au renforcement de la qualité des soins au bénéfice des patients et au maintien d'un système de santé solidaire et équitable. Ainsi, elle accompagne les professionnels de santé dans l'amélioration continue de leur pratique et elle contribue par ses avis à éclairer la décision publique pour optimiser la gestion des biens et services remboursables.

Le maintien d'un système de santé solidaire et équitable passe par la conciliation de l'amélioration de la qualité du système de santé avec les contraintes fortes de la dépense publique. Dans cette perspective, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2008 a conféré à la HAS une compétence dans le domaine de l'évaluation économique : « *dans le cadre de ses missions, la HAS émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces* » (article 41). Cette nouvelle mission s'est traduite par la mise en place d'une commission pluridisciplinaire dédiée à l'évaluation économique et à l'évaluation d'actions et programmes de santé publique. Les avis de la HAS contribuent à une allocation optimale des ressources collectives en matière de santé, dans un cadre d'aide à la décision publique.

Dès 2008, la HAS a intégré dans son programme de travail des travaux d'évaluation économique, avec pour ambition de progresser dans la formulation de ses méthodes, au fil des travaux réalisés et en concertation avec ses interlocuteurs.

La HAS a souhaité expliciter le cadre de référence qui est le sien en matière d'évaluation économique. Forte de l'expérience accumulée et du travail d'approfondissement engagé sur les méthodes d'évaluation économique dans le cadre de la Commission d'évaluation économique et de santé publique, la HAS présente et partage les principes et les méthodes qu'elle adopte pour la réalisation et l'analyse d'évaluations économiques, mettant en regard les résultats attendus d'une intervention de santé avec les ressources consommées pour la produire.



Pr Jean-Luc HAROUSSEAU
Président de la HAS

Sommaire

Avant-Propos	3
Sommaire	4
Abréviations	6
Synthèse des recommandations méthodologiques	7
Analyse de référence HAS	12
Introduction	13
Objectif et méthode d'élaboration	15
Objectif 15	
Méthode d'élaboration	15
Choix méthodologiques structurants de l'évaluation économique en santé	17
Le choix de la méthode d'évaluation économique	17
Le choix de la perspective	18
Le choix de la population d'analyse	19
Le choix des interventions à comparer	20
Le choix de l'horizon temporel	21
La méthode d'actualisation	21
Les données mobilisées dans une évaluation économique	23
Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats	26
L'identification et la mesure des résultats	26
L'évaluation des résultats dans les analyses coût-efficacité	27
L'évaluation des résultats dans les analyses coût-utilité	28
La description des états de santé individuels et de leur durée	29
La valorisation des états de santé en un score de préférence	30
Le mode de calcul d'un nombre de QALYs	31
Les conditions d'un recours à des données étrangères	32
Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts	33
Une évaluation économique fondée sur l'analyse des coûts de production	33
L'identification, la mesure et la valorisation des coûts directs dans l'analyse de référence	34
L'identification des facteurs de production	34
La mesure des facteurs de production	35
La valorisation des facteurs de production	36
L'identification, la mesure et la valorisation des coûts indirects dans une analyse complémentaire	39
Choix méthodologiques pour la modélisation de l'évaluation économique	40
Une évaluation économique s'appuie le plus souvent sur un modèle	40
Le choix du type de modèle et de sa structure	42
La définition des valeurs des paramètres du modèle	43
La validité du modèle	44
L'appréciation de la robustesse des conclusions du modèle	45
La présentation et l'interprétation des conclusions de l'évaluation économique	48

L'utilisation des conclusions de l'évaluation économique à des fins d'aide à la décision	48
La présentation de l'évaluation économique	51
Équipe	53
Références générales	54
Références des guides méthodologiques consultés.....	57
ANNEXES.....	58
Annexe 1. Exemples de fiches d'extraction de données à partir d'une étude	58
Annexe 2 : Exemples de grille d'évaluation de la qualité d'une étude économique	60
Annexe 3. Fiches techniques	64
Fiche technique 3.1. Méthodes de comparaisons indirectes	64
Fiche technique 3.2. Système de classification EQ-5D	65
Fiche technique 3.3. Système de classification HUI3	67
Fiche technique 3.4. Bases de données mobilisables pour la mesure des ressources consommées	68
Fiche technique 3.5. Sources d'informations pour la valorisation des ressources	70
Fiche technique 3.6. Les différents types de modèles	72
Fiche technique 3.7. Questions et recommandations sur le choix du modèle	73
Fiche technique 3.8. Exemples de représentations graphiques des conclusions d'une évaluation économique	75
Annexe 4. Synthèse du document « Actualisation partielle du guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé »	79

Abréviations

Abréviation	Libellé
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
ALD	Affection de longue durée
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CES	Collège des économistes de la santé
ENCC	Étude nationale de coûts à méthodologie commune
EQ-5D	Euroqol
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
HUI	Health utility index
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Année de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé (<i>Quality adjusted life year</i>)
RDCR (<i>ICER</i>)	Ratio différentiel coût-résultat (<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
SF-36	Short-form 36

Synthèse des recommandations méthodologiques

Une analyse de référence, au sens de la HAS, se conforme aux 20 recommandations méthodologiques présentées ici. Afin de respecter un équilibre entre exigence scientifique et opérationnalité, certaines recommandations seront systématiquement respectées dans l'évaluation, tandis que d'autres seront privilégiées mais pourront ne pas être suivies, dès lors que ce choix est clairement justifié (cf. présentation de l'analyse de référence, page 12).

CHOIX MÉTHODOLOGIQUES STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE EN SANTE

Recommandation 1 : le choix de la méthode d'évaluation économique

L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité comme méthodes d'évaluation. Le choix de la méthode à privilégier dépend de la nature des conséquences attendues des interventions étudiées sur la santé.

- Si la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse de référence est de type coût-utilité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie ajustée sur la qualité. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité qui utilise la durée de vie sans pondération comme critère de résultat.
- Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie.

L'impossibilité de recourir à la méthode d'évaluation à privilégier est dûment argumentée.

L'analyse coût-bénéfice n'est pas recommandée dans l'analyse de référence, mais elle peut être présentée comme un élément d'information complémentaire.

Recommandation 2 : le choix de la perspective

L'analyse de référence adopte une perspective collective, suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions étudiées dans le contexte du système français de santé.

L'évaluation économique est réalisée en conditions réelles de mise en œuvre des interventions.

Les coûts de production des interventions étudiées sont identifiés, mesurés et valorisés, indépendamment de leur source de financement.

Les résultats sont identifiés et mesurés selon la perspective des populations affectées par les interventions étudiées. Quand des scores de préférence sont utilisés, ils sont issus de la population générale.

Recommandation 3 : le choix de la population d'analyse

La population d'analyse, retenue dans l'analyse de référence, est l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou de manière induite. L'impossibilité d'intégrer dans l'analyse certains des individus identifiés est dûment argumentée.

La démarche économique peut justifier l'analyse de sous-populations spécifiques en présence d'une hétérogénéité sur les résultats ou les coûts.

Recommandation 4 : le choix des interventions à comparer

L'évaluation économique est une démarche comparative.

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

Les arguments sur lesquels reposent l'inclusion ou l'exclusion d'une intervention dans l'analyse sont clairement développés.

Recommandation 5 : le choix de l'horizon temporel

L'analyse de référence adopte un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus.

L'horizon temporel choisi est 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.

Recommandation 6 : la méthode d'actualisation

Les coûts et les résultats futurs sont actualisés afin de les ramener à leur valeur présente.

L'analyse de référence mobilise le taux d'actualisation public fixé à 4 % depuis 2005 pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans avec une décroissance jusqu'à 2 % au-delà. Ce taux peut faire l'objet d'une réévaluation.

Dans l'analyse de référence, la HAS préconise de considérer que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps. Les coûts et les résultats sont donc actualisés au même taux.

Une analyse de sensibilité est nécessaire pour apprécier la robustesse des conclusions de l'évaluation au choix de la valeur du taux d'actualisation.

L'anticipation d'une variation du prix relatif du résultat de santé au cours du temps peut faire l'objet d'une analyse complémentaire.

Recommandation 7 : les données mobilisées dans une évaluation économique

Tout rapport d'évaluation économique inclut une revue systématique des études cliniques et économiques concernant l'intervention évaluée en respectant les critères de qualité sur la recherche, la sélection et l'analyse critique des études.

En matière de résultat comme de coût, les évaluations économiques mobilisent différents types d'études en tenant compte de leur pertinence et de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques. L'explicitation de leurs limites permet de documenter l'impact de l'utilisation des données sur les conclusions de l'évaluation.

Les sources de variabilité et d'incertitude sur les résultats et les coûts sont identifiées, et traitées avec les méthodes adaptées.

L'analyse de référence privilégie les données françaises. Lorsque le recours à des études ou à des données étrangères est nécessaire, il implique une analyse rigoureuse de leur adaptation au contexte français et à la problématique de l'évaluation en cours.

CHOIX MÉTHODOLOGIQUES POUR L'ÉVALUATION DES RÉSULTATS

Recommandation 8 : l'identification et la mesure des résultats

L'évaluation des résultats identifie l'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.

Dans l'analyse de référence, un critère de résultat principal est choisi en fonction de la nature des conséquences préalablement identifiées. La HAS recommande le choix d'un critère générique pour favoriser la comparabilité des études.

Les résultats sont identifiés et mesurés au plus près possible des conditions réelles de mise en œuvre des interventions étudiées.

Recommandation 9 : l'évaluation des résultats dans les analyses coût-efficacité

Si l'analyse de référence est de type coût-efficacité, le critère de résultat à privilégier est la durée de vie.

Si les données nécessaires à la mesure de la durée de vie sont indisponibles ou s'il n'est pas possible de les produire à un coût et dans un délai raisonnables, une analyse coût-efficacité peut être conduite sur la base d'un autre critère de résultat. Un critère prédictif de la durée de vie est privilégié.

L'impossibilité de recourir à la durée de vie comme critère de résultat dans l'analyse coût-efficacité, de même que le choix d'un autre critère, sont dûment argumentés.

Recommandation 10 : l'évaluation des résultats dans les analyses coût-utilité

Si l'analyse de référence est de type coût-utilité, le critère de résultat privilégié est le QALY, qui permet de pondérer la durée de vie par un score de préférence.

Les systèmes de classification d'états de santé avec scores de préférence, validés en France, sont recommandés. Au moment de l'édition du présent guide, seuls l'EQ-5D et le HUI3 sont disponibles.

Les données empiriques françaises de durée de vie et de scores de préférence sont privilégiées. En l'absence de telles données, il est possible d'utiliser des scores de préférence issus d'études étrangères, sous réserve d'une analyse critique de leur qualité.

Si les données nécessaires au calcul des QALYs sont indisponibles ou s'il n'est pas possible de les produire à un coût et dans un délai raisonnables, une analyse coût-efficacité peut être conduite sur la base d'un autre critère de résultat. L'impossibilité de recourir aux QALYs, de même que le choix d'un autre critère, sont dûment argumentés.

CHOIX MÉTHODOLOGIQUES POUR L'ÉVALUATION DES COÛTS

Recommandation 11 : l'évaluation économique repose sur l'analyse des coûts de production

La classification des coûts retenue par la HAS repose sur la distinction entre les ressources qui entrent dans le processus de production d'une intervention (coûts directs) et les autres ressources (coûts indirects).

La HAS fonde son évaluation économique sur l'analyse des coûts de production. En conséquence, seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence et intégrés dans le ratio coût-résultat. L'analyse des coûts indirects, si elle est jugée pertinente par l'auteur de l'étude, est présentée en analyse complémentaire.

Recommandation 12 : l'identification, la mesure et la valorisation des coûts directs dans l'analyse de référence

L'évaluation des coûts nécessite l'identification préalable des ressources entrant dans le processus de production, leur mesure et leur valorisation.

Toutes les ressources susceptibles de varier entre les interventions comparées sont identifiées tout au long de l'horizon temporel retenu. Les coûts futurs non liés aux interventions sous étude ne sont pas pris en compte.

La mesure des ressources, en quantités physiques ou en volume, s'inscrit dans le contexte français de soins.

La valorisation des ressources repose autant que possible sur des coûts de production. Lorsque la valorisation par le coût de production n'est pas possible, les tarifs peuvent être utilisés. L'analyse de référence privilégie la valorisation la plus proche possible des pratiques réelles.

Recommandation 13 : l'identification, la mesure et la valorisation des coûts indirects dans une analyse complémentaire

Lorsque les coûts indirects sont documentés, ils font l'objet d'une analyse complémentaire et ne sont pas inclus dans le coût total introduit dans le calcul des ratios différentiels coût-résultat.

CHOIX MÉTHODOLOGIQUES POUR LA MODÉLISATION DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Recommandation 14 : une évaluation économique s'appuie le plus souvent sur un modèle

La modélisation est une technique privilégiée pour répondre à la problématique de l'évaluation économique en santé. L'auteur de l'évaluation discute de l'opportunité et de la faisabilité de la modélisation. Le non-recours à la modélisation est justifié.

Les critères de qualité d'un modèle sont respectés en termes de pertinence, de transparence, de cohérence interne, de prise en compte de l'incertitude et de reproductibilité.

Le modèle est présenté de manière que les résultats soient compréhensibles pour les utilisateurs qui doivent pouvoir saisir facilement les implications et les limites des conclusions issues du modèle.

Recommandation 15 : le choix du type de modèle et de sa structure

De nombreux types de modèles peuvent être utilisés dans le cadre d'une évaluation économique. Le choix du type de modèle le plus adapté pour répondre à une question d'évaluation spécifique est justifié sur la base d'une analyse comparative des options possibles.

Les choix méthodologiques relatifs à la structure du modèle sont décrits et justifiés.

Recommandation 16 : la définition des valeurs des paramètres du modèle

Les paramètres intégrés dans le modèle sont définis au regard des principes méthodologiques de la HAS.

Pour chaque paramètre, sa distribution statistique (caractéristiques centrales et de dispersion), la source d'information et la qualité méthodologique de son estimation sont documentées.

Lorsque la valeur d'un paramètre n'est pas connue, elle doit être documentée au mieux au regard de l'état des connaissances, en distinguant ce qui est débattu, ce qui est mal connu ou ce qui n'est pas du tout documenté.

Les hypothèses faites sur chaque paramètre sont justifiées.

Recommandation 17 : la validité du modèle

La capacité du modèle à produire des résultats cohérents et adaptés à la réalité de la prise de décision est testée.

Recommandation 18 : l'appréciation de la robustesse des conclusions du modèle

La caractérisation de l'incertitude fait partie de l'évaluation économique.

Les sources d'incertitude sont identifiées : l'incertitude sur les paramètres, l'incertitude sur la structure du modèle et l'incertitude sur les choix méthodologiques.

La réalisation d'une analyse de sensibilité probabiliste est privilégiée lorsque les distributions théoriques ou empiriques des paramètres sont connues ou peuvent être estimées. Le nombre d'itérations de Monte Carlo est précisé et justifié.

Une analyse de sensibilité déterministe univariée est systématiquement réalisée sur les paramètres susceptibles d'influencer les conclusions du modèle.

La sélection des paramètres soumis à une analyse de sensibilité, ainsi que la plage de valeurs retenue pour tester ces paramètres, sont présentées et justifiées.

Si le modèle repose sur l'hypothèse d'indépendance des paramètres, l'incertitude associée à cette hypothèse est discutée.

L'auteur de l'évaluation justifie l'analyse de sensibilité réalisée.

LA PRÉSENTATION ET L'INTERPRÉTATION DES CONCLUSIONS DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Recommandation 19 : l'utilisation des conclusions de l'évaluation économique à des fins d'aide à la décision

Les interventions de santé constituant la frontière d'efficacité sont identifiées et un ratio différentiel coût-résultat (RDCR, ICER en anglais) est calculé pour chacune d'elles, avec le détail des différentiels de coût et de résultat. Les interventions étudiées sont représentées dans un repère coût-résultat.

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.

Recommandation 20 : la présentation de l'évaluation économique

L'évaluation économique est présentée de façon structurée, claire et détaillée. La méthodologie est transparente et les données, ainsi que les sources mobilisées, sont clairement rapportées.

Pour chacune des interventions sous étude, les valeurs non actualisées par grande composante de coût et de résultat sont présentées. Les coûts totaux et les résultats obtenus sur le critère principal sont ensuite calculés et actualisés.

Analyse de référence HAS

Tableau 2. Résumé de l'analyse de référence

L'analyse de référence distingue les références « à respecter », auxquelles l'auteur de l'évaluation doit s'astreindre, et les références « à privilégier » qui autorisent le recours à une méthode différente dès lors qu'elle est clairement justifiée.

	Analyse de référence	Statut
La méthode d'évaluation économique	Analyse coût-utilité ou coût-efficacité en fonction de la nature des effets des interventions sur la santé	Référence à respecter
	<ul style="list-style-type: none"> - Si la qualité de vie est une conséquence importante, l'ACU est privilégiée. - Si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante, l'ACE est privilégiée. 	Références à privilégier
La perspective <ul style="list-style-type: none"> - Sur les coûts - Sur les résultats 	Perspective collective <ul style="list-style-type: none"> - Tous financeurs - Population dont la santé est affectée (identification et mesure) et population générale (scores de préférence) 	Référence à respecter
La population d'analyse	Ensemble des individus concernés directement ou de manière induite	Référence à privilégier
Les interventions à comparer	Toutes les interventions en concurrence avec l'intervention étudiée sont identifiées. La sélection des interventions comparées est de la responsabilité de l'auteur, qui argumente son choix.	Référence à respecter
L'horizon temporel	Horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus	Référence à respecter
L'actualisation	L'actualisation adopte le taux d'actualisation public fixé à 4 % au moment de l'édition de ce guide et considère que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps. Le taux d'actualisation décroît après 30 ans jusqu'à 2%.	Référence à respecter
Synthèse des données	- Basée sur une revue systématique et critique des études cliniques et économiques	Référence à respecter
	- Tous types d'études, sous réserve de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques	Référence à respecter
	- Données françaises	Référence à privilégier
Critère de résultat	- Le QALY dans les ACU	Référence à respecter
	- La durée de vie dans les ACE	Référence à privilégier
Critère de coût	Coûts de production	Référence à respecter
Conclusion de l'évaluation	- Calcul d'un ratio différentiel coût-résultat sur les interventions non dominées	Référence à respecter
	- Analyse des transferts de dépenses entre financeurs	Référence à privilégier
Analyse critique de l'évaluation	- Analyse de la variabilité et de l'incertitude, quelle qu'en soit la source	Référence à respecter
	- Discussion des conclusions et des limites de l'évaluation	Référence à respecter

Introduction

Ce guide présente les principes et les méthodes adoptés par la Haute Autorité de Santé pour répondre à sa mission d'évaluation médico-économique des interventions de santé. Dans ce cadre spécifique, l'évaluation économique permet de comparer les interventions de santé sur la base de leurs résultats et de leurs coûts respectifs.

À l'instar de ce qui a été réalisé dans d'autres domaines d'évaluation de la HAS, ce travail de formalisation permet de garantir la rigueur, la transparence et l'homogénéité méthodologique des évaluations réalisées et de faciliter l'appropriation des conclusions auxquelles elles aboutissent en offrant aux professionnels de santé et décideurs institutionnels les clés pour comprendre la démarche suivie.

Ce document permettra d'orienter la sélection de la littérature scientifique dans le cadre des revues systématiques que réalise la HAS et de définir les bases méthodologiques des études d'évaluation économique qu'elle entreprend, qu'elle initie ou qu'elle est amenée à expertiser.

Si ce document contribue à promouvoir en France une culture partagée de l'évaluation économique en santé, qui soit comprise par tous les acteurs, il ne constitue pas un guide méthodologique sur l'évaluation économique à portée universelle. Les choix méthodologiques qui sont présentés dans ce document s'inscrivent dans un contexte institutionnel et opérationnel spécifique.

■ *Des choix méthodologiques qui reposent sur les missions et principes fondateurs de la HAS*

L'évaluation économique à la HAS doit se développer de façon cohérente avec l'ensemble des missions qui lui sont confiées. Par conséquent, les principes fondamentaux de l'institution constituent la pierre angulaire à partir de laquelle les processus et les méthodes d'évaluation économique ont été définis :

- indépendance et impartialité ;
- rigueur scientifique ;
- transversalité et pluridisciplinarité.

Ces principes guident les choix méthodologiques qu'effectue la HAS lorsqu'elle est amenée à analyser ou à produire une étude d'évaluation économique.

■ *Des choix méthodologiques qui reposent sur l'état de l'art scientifique*

La HAS définit dans ce document les méthodes qu'elle privilégie pour mener ses missions. Chacun de ses choix est motivé par un double souci de qualité scientifique et d'opérationnalité. Pour cela, la HAS prend acte de l'état de l'art et reconnaît, dans le même temps, qu'il existe un débat scientifique permanent qui aboutit nécessairement à une évolution des méthodes en vue de leur amélioration. De fait, ce guide méthodologique a donc vocation à être actualisé régulièrement.

Dans la suite du document, l'expression « analyse de référence » est utilisée pour qualifier l'évaluation dont la méthode correspond aux choix retenus par la HAS. Cette analyse de référence répond aux exigences scientifiques auxquelles s'astreint la HAS tout en maintenant une capacité d'adaptation aux spécificités d'une question d'évaluation ou aux difficultés opérationnelles. C'est pourquoi l'analyse de référence adoptée par la HAS distingue deux niveaux de préconisation : certaines recommandations seront systématiquement respectées dans l'évaluation, tandis que d'autres seront privilégiées mais pourront ne pas être suivies, dès lors que ce choix est clairement justifié. En effet, la HAS est consciente du fait que l'évaluation économique en France est dans une phase de développement et que des difficultés, telles que le manque de données disponibles, limitent l'application stricte de ces principes méthodologiques.

Enfin, des analyses complémentaires, fondées sur des choix méthodologiques non retenus dans l'analyse de référence, peuvent être proposées, dès lors qu'elles contribuent à documenter l'évaluation économique.

- *Des choix méthodologiques qui incitent à l'amélioration continue des évaluations économiques*

Une évaluation économique requiert un nombre important de données de nature différente (épidémiologiques, démographiques, cliniques, économiques, etc.) et de sources diverses (études, registres, bases de données administratives, etc.).

L'utilisation de données françaises est privilégiée autant que possible. Compte tenu des problèmes que pose encore la disponibilité de ces données en France, la HAS souligne la nécessité de mettre en œuvre des collaborations entre les différentes parties prenantes, de manière à favoriser l'accessibilité aux données existantes (en particulier sur les coûts) et à encourager la production d'études sur des échantillons français (en particulier lorsqu'il s'agit de calculer des scores de préférence). L'obtention de ces données permettrait d'améliorer la pertinence des évaluations économiques.

La HAS s'engage, d'une part, à mettre en place une veille méthodologique pour actualiser régulièrement le présent document et, d'autre part, à développer des projets collaboratifs avec ses interlocuteurs scientifiques et institutionnels dans le but de contribuer activement au développement de l'évaluation économique en France.

Objectif et méthode d'élaboration

Objectif

Ce document a pour objectif d'explicitier les méthodes d'évaluation économique que la HAS privilégie en vue de déterminer l'efficacité d'une intervention de santé, par le calcul d'un ratio différentiel coût-résultat.

Les méthodes retenues sont applicables à l'évaluation de l'ensemble des interventions de santé. On entend par « intervention de santé » toute activité visant à préserver ou à améliorer la santé d'une population, qu'elle soit de nature diagnostique, thérapeutique, préventive, organisationnelle, etc.

Ces méthodes couvrent l'ensemble des problématiques posées par la réalisation d'une étude d'évaluation économique : perspective, population d'analyse, comparateurs, horizon temporel et actualisation, qualité des données, mesure des résultats et des coûts, modélisation, gestion de l'incertitude, présentation des conclusions de l'évaluation et de ses limites.

L'évaluation économique en santé s'inscrit dans un contexte nécessairement pluridisciplinaire. Par conséquent, elle mobilise des données dont la production ne relève ni de son domaine disciplinaire, ni de sa compétence, mais de celle de l'évaluation clinique et de la santé publique (évaluation de l'effet traitement, de la performance diagnostique, de l'observance, de la tolérance et de la sécurité, etc.). Les méthodes de production et d'analyse de ces données font l'objet de guides méthodologiques spécialisés vers lesquels la HAS renvoie le lecteur qui souhaiterait obtenir des précisions à leur sujet. De même, le présent document ne contient pas de recommandations méthodologiques concernant la réalisation d'analyses d'impact budgétaire et renvoie au « Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire » publié par le Collège des économistes de la santé¹.

Méthode d'élaboration

Le document a été élaboré sur la base d'un processus itératif de rédaction de documents de travail et de délibération.

Une recherche documentaire a été réalisée pour identifier les recommandations méthodologiques publiées par des institutions nationales d'évaluation en santé à l'étranger. Cette recherche a permis d'identifier 14 références, qui ont fait l'objet d'une analyse transversale thématique afin d'établir un recensement des positions méthodologiques en cours dans les autres institutions d'évaluation.

Cette revue analytique des recommandations existantes a été complétée par une actualisation partielle du « Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé » publié en 2003 par le Collège des économistes de la santé (CES). Cette actualisation, réalisée par le CES, a permis d'établir un état des lieux des avancées méthodologiques récentes. Une synthèse est présentée en annexe 4 ; le document de travail complet est disponible sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

¹ http://www.ces-asso.org/docs/Rapport_AIB.pdf

Des synthèses thématiques, rédigées par le service d'évaluation économique et de santé publique de la HAS, ainsi que le document de travail réalisé par le CES, ont été discutés au sein du Groupe technique des économistes de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP), constitué préalablement à ce projet. Les discussions ont également été alimentées par les présentations d'experts français et étrangers invités à exposer leur expérience sur l'utilisation de l'évaluation économique pour l'aide à la décision publique.

La compilation de ces différents travaux a donné lieu à la rédaction d'une première version du document, qui a été soumise à la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique et au Collège de la HAS. Elle a ensuite été publiquement présentée à l'occasion des Rencontres HAS 2010.

Puis, cette première version a été soumise au débat afin d'évaluer sa lisibilité et sa réception auprès de l'ensemble des acteurs concernés. Elle a donné lieu à des auditions et à une consultation publique, organisées entre le 02 décembre 2010 et le 10 février 2011.

Les auditions ont été organisées sur invitation des partenaires de la HAS en matière d'évaluation économique ou sur demande : sociétés savantes, directions ministérielles, assurance maladie obligatoire, industriels ou représentants des industriels, sociétés de consultants.

La consultation publique reposait sur un questionnaire conçu pour recueillir l'avis général sur le document ainsi que les commentaires sur les différents choix méthodologiques adoptés par la HAS en matière d'évaluation économique. Pour chacun des choix méthodologiques présentés, il était demandé de se prononcer sur trois points : la clarté de l'énoncé ; la pertinence de la position adoptée et la faisabilité de la position adoptée.

Vingt-trois questionnaires ont été complétés sur le site et 3 réponses libres ont été envoyées à la HAS.

Tous les commentaires ont été analysés et discutés au sein du groupe technique des économistes de la CEESP afin d'améliorer la version finale du document. La synthèse des commentaires, qui ont été exprimés lors de la consultation publique et des auditions, est disponible sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

Processus d'actualisation du document

La HAS souhaite que ce guide méthodologique s'inscrive dans un processus vivant d'amélioration et d'appropriation par les acteurs.

C'est pourquoi cette première version du guide méthodologique sur l'évaluation économique à la HAS sera actualisée autant que de besoin. D'une part, une activité de veille méthodologique a été programmée, afin de tenir compte des avancées théoriques et méthodologiques dans le champ de l'évaluation économique en santé. D'autre part, un suivi de la mise en pratique des recommandations énoncées permettra d'identifier et d'améliorer les éventuels points faibles de ce guide.

Choix méthodologiques structurants de l'évaluation économique en santé

La réalisation d'une évaluation économique nécessite certains choix méthodologiques majeurs qui conditionnent les conclusions de l'évaluation.

Le choix de la méthode d'évaluation économique

Recommandation 1

L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité comme méthodes d'évaluation. Le choix de la méthode à privilégier dépend de la nature des conséquences attendues des interventions étudiées sur la santé.

- Si la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées², l'analyse de référence est de type coût-utilité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie ajustée sur la qualité. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité qui utilise la durée de vie sans pondération comme critère de résultat.
- Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées², l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie.

L'impossibilité de recourir à la méthode d'évaluation à privilégier est dûment argumentée.

L'analyse coût-bénéfice n'est pas recommandée dans l'analyse de référence, mais elle peut être présentée comme un élément d'information complémentaire.

Les méthodes utilisées classiquement relèvent de trois grandes catégories³ : les analyses coût-efficacité (ACE), les analyses coût-utilité (ACU), et les analyses coût-bénéfice (ACB).

- *L'analyse coût-bénéfice n'est pas recommandée en analyse de référence.*

L'analyse coût-bénéfice est l'approche la plus adaptée pour évaluer l'allocation des ressources collectives, dans la mesure où elle permet d'apprécier la valeur sociale d'une dépense publique. Néanmoins, les méthodes pour mettre en œuvre ce type d'analyse, notamment dans le domaine de la santé, sont très débattues. En l'état actuel de ce débat, la HAS ne souhaite pas privilégier une telle approche dans l'exercice de ses missions, d'autant que la rareté des évaluations coût-bénéfice en santé, en comparaison avec les ACU et ACE, limite la comparabilité des études. Pour autant, si des évaluations de ce type sont disponibles pour les interventions de santé étudiées et si elles sont jugées pertinentes eu égard aux principes qui fondent l'action de la HAS, elles peuvent être présentées comme un élément d'information complémentaire.

² C'est à l'auteur de l'évaluation d'exposer les raisons pour lesquelles il juge que la qualité de la vie liée à la santé est à prendre en compte ou non dans le critère de résultat principal.

³ La méthode de minimisation des coûts est considérée comme une sous-catégorie de l'évaluation coût-résultat en situation d'équivalence entre les résultats.

- *Les deux méthodes privilégiées par la HAS sont l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité.*

L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité comme méthodes d'évaluation. Le choix de la méthode à privilégier dépend de la nature des conséquences attendues des interventions étudiées sur la santé.

- Si la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées², l'analyse de référence est de type coût-utilité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie ajustée sur la qualité. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité qui utilise la durée de vie sans pondération comme critère de résultat.
- Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées², l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie.

En pratique, l'auteur de l'évaluation détermine si les données nécessaires à la mise en œuvre de la méthode privilégiée, conformément aux exigences méthodologiques (cf. Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats, page 26), sont disponibles et, dans le cas contraire, s'il est possible de produire ces données à un coût et dans un délai raisonnables.

À défaut, une analyse coût-efficacité peut être conduite sur la base d'un critère de résultat principal différent de la durée de vie pondérée ou non par la qualité. Ce choix et les raisons de ce choix sont dûment argumentés au regard des éléments méthodologiques développés dans la partie évaluation des résultats (cf. section sur l'évaluation coût-efficacité, page 27).

Le choix de la perspective

Recommandation 2

L'analyse de référence adopte une perspective collective, suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions étudiées dans le contexte du système français de santé.

L'évaluation économique est réalisée en conditions réelles de mise en œuvre des interventions.

Les coûts de production des interventions étudiées sont identifiés, mesurés et valorisés, indépendamment de leur source de financement.

Les résultats sont identifiés et mesurés selon la perspective des populations affectées par les interventions étudiées. Quand des scores de préférence sont utilisés, ils sont issus de la population générale.

Dans le cadre des missions de la HAS, l'évaluation économique a pour objectif d'éclairer la décision publique d'allocation de ressources.

L'analyse de référence adopte une perspective collective. Celle-ci permet de tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par la décision, soit parce qu'elles sont affectées par l'une des conséquences des interventions sur la santé, soit parce qu'elles participent à leur financement.

L'évaluation économique porte sur les coûts et résultats des interventions de santé en conditions réelles de mise en œuvre, constatées ou attendues.

L'évaluation des coûts s'attache à identifier, mesurer et valoriser, toutes les ressources consommées par la production des interventions étudiées quel qu'en soit le financeur (les patients, les assurances maladie obligatoire et complémentaires, l'État, etc.)⁴.

L'évaluation des résultats identifie les résultats de santé pertinents du point de vue des populations concernées (cf. ci-dessous). Ceux-ci sont ensuite mesurés en unités physiques, éventuellement valorisés par des préférences. Les scores de préférence sont issus de la population générale (cf. section sur l'évaluation coût-utilité, page 28).

Le choix de la population d'analyse

Recommandation 3

La population d'analyse, retenue dans l'analyse de référence, est l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou de manière induite. L'impossibilité d'intégrer dans l'analyse certains des individus identifiés est dûment argumentée.

La démarche économique peut justifier l'analyse de sous-populations spécifiques en présence d'une hétérogénéité sur les résultats ou les coûts.

■ Population retenue dans l'analyse de référence

La population retenue dans l'analyse de référence est l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées, de manière directe (personnes malades, population dans le cas d'un dépistage, etc.) ou induite (la population non vaccinée, etc.).

Les individus directement concernés sont ceux qui sont initialement ciblés par les interventions étudiées. Ils font systématiquement partie de la population retenue dans l'analyse de référence. Lorsque les interventions n'ont pas de conséquence sur la santé d'autres individus, la population retenue dans l'analyse de référence se limite aux individus directement concernés.

La population retenue peut être élargie à d'autres individus lorsque leur santé est affectée par les interventions étudiées, alors même qu'ils n'étaient pas ciblés. Citons à titre d'exemples l'effet positif d'un programme de vaccination pour les personnes non vaccinées mais néanmoins protégées, ou, *a contrario*, l'effet négatif des antibiothérapies en cas de développement des résistances aux antibiotiques.

L'impossibilité d'intégrer dans l'analyse certains individus dont la santé est susceptible d'être affectée par les interventions étudiées est dûment argumentée.

■ Analyse en sous-populations

L'évaluation économique peut nécessiter une analyse de sous-populations particulières si une variabilité des conclusions de l'évaluation est suspectée au regard d'une hétérogénéité des résultats ou des coûts selon les caractéristiques spécifiques de ces sous-populations⁵. Cette variabilité est documentée et ses conséquences en termes d'équité sont discutées.

L'analyse des résultats de santé en sous-populations peut être réalisée si elle repose sur des essais contrôlés randomisés ou d'autres types d'études qui comprennent une analyse en sous-groupes dans leur protocole. Une telle analyse peut également être réalisée si des essais ou d'autres types d'études sont disponibles sur ces sous-populations.

⁴ Les études menées dans une perspective plus restrictive sont prises en compte par la HAS dans la mesure où elles contribuent à documenter l'évaluation menée pour la HAS.

⁵ Par exemple, ce peut être le cas lorsque le risque de base d'un événement est différent selon les sous-populations.

Lorsque les interventions génèrent des coûts différents sur certaines sous-populations, une évaluation économique sur ces sous-populations est justifiée. Dans le cas où ces sous-populations ne correspondent pas à des sous-groupes cliniquement étudiés, l'évaluation économique repose sur l'hypothèse d'un effet traitement invariant. L'effet traitement dans les sous-populations est considéré comme similaire à l'effet obtenu auprès de la population plus large cliniquement étudiée.

Le choix des interventions à comparer

Recommandation 4

L'évaluation économique est une démarche comparative.

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

Les arguments sur lesquels reposent l'inclusion ou l'exclusion d'une intervention dans l'analyse sont clairement développés.

- *Toutes les interventions en concurrence sont identifiées.*

La démarche de l'évaluation économique est toujours comparative car il s'agit de savoir si une intervention de santé est plus intéressante qu'une autre à mettre en œuvre.

L'analyse de référence identifie toutes les interventions en concurrence auprès d'une population donnée. Il peut s'agir d'interventions de différentes natures : traitement médicamenteux, traitement chirurgical, soin, prévention, intervention non médicale, etc.

- *Les interventions retenues dans l'analyse de référence sont justifiées.*

L'auteur de l'évaluation justifie parmi les interventions identifiées celles qu'il retient et celles qu'il exclut dans la suite de l'évaluation. L'impact de ses décisions sur les conclusions de l'évaluation est discuté. L'omission d'une intervention *a priori* envisageable peut biaiser les conclusions de l'évaluation économique.

La pratique la plus courante au moment de l'évaluation et/ou la pratique recommandée par les institutions scientifiques sont les interventions le plus généralement retenues dans l'ensemble des interventions à évaluer. Mais d'autres interventions peuvent être incluses dans la comparaison comme une pratique émergente ou l'abstention thérapeutique. L'analyse de toutes les interventions envisageables peut mettre en évidence que la pratique habituelle n'est pas efficiente par rapport à une autre pratique peu employée.

Les dispositifs utilisés dans des conditions hors marquage CE et les médicaments utilisés dans des conditions hors autorisation de mise sur le marché (AMM) sont retenus dans l'analyse de référence s'ils sont couramment utilisés en pratique réelle. Il ne s'agit pas pour autant de valider un détournement d'utilisation mais de tenir compte du fait que l'utilisation hors marquage CE ou hors AMM est une option réelle de la pratique clinique. Celle-ci peut recouvrir des situations très différentes telles que la recherche de solutions, notamment dans des situations d'impasse thérapeutique, ou l'existence de publications scientifiques suggérant un élargissement possible des indications. Ce choix est argumenté.

L'évaluation tient compte de l'évolution des caractéristiques des technologies au cours du temps (performance, coût, etc.). L'anticipation de l'évolution des pratiques, associée par exemple au phénomène d'apprentissage, est également à discuter.

Si les données issues d'études en comparaison directe ne sont pas disponibles ou sont insuffisantes, il peut être nécessaire de réaliser des comparaisons indirectes selon une méthodologie explicitée et validée et présentée au niveau de précision nécessaire (fiche technique 3.1. page 64).

Le choix de l'horizon temporel

Recommandation 5

L'analyse de référence adopte un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus.

L'horizon temporel choisi est 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.

L'évaluation économique s'inscrit sur un horizon temporel déterminé. Seuls les résultats et les coûts survenant au cours de cette période sont pris en compte dans l'évaluation. Toutes les interventions comparées sont évaluées sur la même période.

L'analyse de référence adopte un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus. 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 induits.

Un horizon « vie entière » est appliqué si au moins une des interventions comparées a un impact sur toute la durée de la vie, que ce soit en termes de coût, de durée de vie, de qualité de vie associée à la santé ou de séquelles (pathologie chronique, pathologie handicapante). Un horizon plus court est adapté si les différences de coût et de résultat ne sont plus observées au-delà de cette période. En tout état de cause, le choix de cet horizon plus court doit être clairement argumenté. Dans certains cas, un horizon plurigénérationnel est nécessaire (vaccination par exemple).

En raison de la durée limitée de suivi dans les essais cliniques, le calcul des coûts et des résultats sur la vie entière nécessite le plus souvent de recourir à des méthodes de modélisation reposant sur des hypothèses d'extrapolation des données de court terme (cf. partie modélisation, page 40).

La méthode d'actualisation

Recommandation 6

Les coûts et les résultats futurs sont actualisés afin de les ramener à leur valeur présente.

L'analyse de référence mobilise le taux d'actualisation public fixé à 4 % depuis 2005 pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans avec une décroissance jusqu'à 2 % au-delà. Ce taux peut faire l'objet d'une réévaluation.

Dans l'analyse de référence, la HAS préconise de considérer que le prix relatif⁶ du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps. Les coûts et les résultats sont donc actualisés au même taux.

Une analyse de sensibilité est nécessaire pour apprécier la robustesse des conclusions de l'évaluation au choix de la valeur du taux d'actualisation.

L'anticipation d'une variation du prix relatif du résultat de santé au cours du temps peut faire l'objet d'une analyse complémentaire.

L'actualisation permet de comparer des interventions à différents moments du temps, en ramenant leurs coûts et résultats futurs à leur valeur présente. Dans l'évaluation économique en santé, la nécessité d'actualiser les coûts et les résultats attendus intervient dès que l'horizon temporel est supérieur à 12 mois.

⁶ Le prix relatif du résultat de santé doit être compris comme la valeur tutélaire de l'unité de résultat, relative à celle de l'unité monétaire supposée constante.

L'actualisation est une démarche qui s'appuie sur deux éléments à distinguer : le taux d'actualisation de la monnaie et le système des prix relatifs des biens mis en jeu par les interventions.

- *Le taux d'actualisation est un taux tutélaire de substitution entre le futur et le présent.*

Compte tenu du fait que l'objectif de la HAS relève de l'aide à la décision publique et, qu'à ce titre, elle réalise ses évaluations économiques dans une perspective collective, elle considère que le taux d'actualisation retenu dans l'analyse de référence doit être identique au taux commun à tous les secteurs d'investissement public tel que défini par le Centre d'analyse stratégique (Commissariat général du Plan, 2005).

Ce taux d'actualisation public est défini par le groupe d'experts présidé par D. Lebègue (rapport sus-cité) et traduit la « valeur du temps » pour la collectivité⁷. Il est fixé à 4 % depuis 2005. Il s'agit d'un taux d'actualisation réel qui s'applique à des montants exprimés en monnaie constante (hors inflation). Il a vocation à être révisé régulièrement.

Le taux d'actualisation ne prend pas en compte l'incertitude afférente aux interventions sous étude, qui doit être traitée pour elle-même.

- *L'actualisation suppose l'anticipation des prix relatifs des biens mis en jeu par les interventions évaluées.*

Dans l'analyse de référence, la HAS préconise de considérer que le prix relatif⁸ du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps. Les coûts (exprimés dans l'unité monétaire) et les résultats (exprimés dans leurs propres unités de compte) sont donc actualisés au même taux. Le ratio coût-résultat ainsi obtenu reflète directement l'hypothèse d'invariance du prix relatif du résultat de santé et doit être interprété en conséquence⁹.

Toutefois, si l'analyste anticipe une modification au cours du temps du prix relatif du résultat de santé, il peut réaliser une analyse complémentaire fondée sur cette anticipation.

- *La valeur du taux d'actualisation fait l'objet d'une analyse de sensibilité.*

Des calculs de sensibilité au taux d'actualisation sont menés pour apprécier la robustesse des conclusions de l'évaluation à l'égard de ce paramètre. L'analyse de sensibilité pourra présenter les conclusions de l'évaluation avec un taux majoré par rapport au taux de référence (par exemple le taux maximal de 6 % envisagé dans le rapport sus-cité). Il peut être utile de présenter les calculs avec le taux de 3 % qui est généralement retenu dans les recommandations étrangères.

- *La valeur du taux d'actualisation peut varier avec l'horizon temporel.*

Lorsque l'horizon temporel d'une évaluation économique en santé est très long, comme c'est le cas des programmes de vaccination (OMS, 2008), il convient d'adopter les préconisations du rapport Lebègue : le taux d'actualisation décroît effectivement à partir de 30 ans, sa décroissance est continue et limitée par un plancher fixé à 2 %.

⁷ Le taux d'actualisation dépend de :

- un taux de préférence pure pour le présent ;
- une élasticité de l'utilité marginale de la consommation ;
- un taux de croissance de la consommation par tête.

⁸ Le prix relatif du résultat de santé doit être compris comme la valeur tutélaire de l'unité de ce bien, relative à celle de l'unité monétaire supposée constante.

⁹ Dans les évaluations économiques en santé publiées, il est couramment fait référence au taux d'actualisation des coûts d'une part, et à celui des résultats d'autre part, ces taux pouvant être différents. Cette présentation a pour inconvénient majeur d'occulter la référence essentielle à l'évolution du prix relatif des résultats au cours du temps.

Les données mobilisées dans une évaluation économique

Recommandation 7

Tout rapport d'évaluation économique inclut une revue systématique des études cliniques et économiques concernant l'intervention évaluée en respectant les critères de qualité sur la recherche, la sélection et l'analyse critique des études.

En matière de résultat comme de coût, les évaluations économiques mobilisent différents types d'études en tenant compte de leur pertinence et de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques. L'explicitation de leurs limites permet de documenter l'impact de l'utilisation des données sur les conclusions de l'évaluation.

Les sources de variabilité et d'incertitude sur les résultats et les coûts sont identifiées, et traitées avec les méthodes adaptées.

L'analyse de référence privilégie les données françaises. Lorsque le recours à des études ou à des données étrangères est nécessaire, il implique une analyse rigoureuse de leur adaptation au contexte français et à la problématique de l'évaluation en cours.

- *Le rapport d'évaluation comporte une revue systématique et critique des études existantes.*

Le rapport d'évaluation inclut une revue systématique des études cliniques et économiques. Les situations où les conclusions issues d'études étrangères peuvent être généralisées¹⁰ au contexte français sont très rares (cf. ci-après, page 25). En revanche cette revue de la littérature permet d'identifier les problématiques que soulève le sujet traité et de faire le point sur l'état des connaissances, ainsi que sur la disponibilité et la qualité des données publiées.

La stratégie de recherche, l'extraction des données et l'évaluation de la qualité des données sont réalisées dans les règles de l'art selon la nature de l'étude, clinique ou économique.

- La stratégie de recherche est claire et reproductible avec des critères de sélection des études explicites (Institute of medicine, 2011). Elle minimise les biais de publication en recherchant les documents inaccessibles par l'intermédiaire des canaux conventionnels de diffusion de l'information (Chojeki, 2011). Les études non publiées sont admises, dès lors qu'elles sont décrites de façon à permettre l'appréciation de leur pertinence et de leur qualité par la HAS.
- L'utilisation d'une grille pour extraire les données d'intérêt à partir d'une étude clinique ou économique est souhaitable¹¹ (annexe 1 pour des exemples).
- L'évaluation de la qualité des données cliniques et économiques s'appuie sur les principes de la revue systématique et de l'analyse critique. Elle peut être réalisée à partir d'instruments d'évaluation (annexe 2 pour des exemples).

¹⁰ Une étude est généralisable à un autre contexte que celui pour lequel elle a été réalisée si ses conclusions s'appliquent à ce nouveau contexte sans qu'aucun ajustement ne soit nécessaire. Elle est transposable à un autre contexte si elle peut être utilisée pour ce nouveau contexte sous réserve d'ajustements des données ou de la structure du modèle (Nixon, 2009).

¹¹ Ce travail d'inventaire n'est pas toujours possible, si les données sont peu ou mal détaillées dans les études. C'est en particulier le cas des données de coûts, présentées de manière agrégée sans que l'on puisse identifier les différents postes étudiés ou les coûts unitaires utilisés. Il n'est alors pas possible de s'assurer que ces coûts calculés à l'étranger sont acceptables pour la France.

- *Différents types d'études sont mobilisés en fonction des paramètres à renseigner dans l'évaluation économique.*

L'évaluation économique documente les coûts et les résultats des interventions de santé en conditions réelles d'utilisation. Elle requiert des données de nature différente (épidémiologiques, démographiques, cliniques, économiques, etc.) et de sources diverses (études, registres, bases de données, etc.).

L'analyse de référence s'appuie sur les données disponibles en tenant compte de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte des interventions dans des conditions réelles d'utilisation.

Plus spécifiquement, l'efficacité des interventions de santé est documentée en priorité par des essais randomisés contrôlés, ou des méta-analyses d'essais contrôlés randomisés. Des études comparatives observationnelles peuvent cependant être mobilisées, si elles apportent une plus-value en termes de pertinence et/ou de réduction des biais¹².

Les autres dimensions de l'évaluation (conditions d'observance, volume des ressources consommées, etc.) sont documentées en mobilisant des sources diverses : enquêtes épidémiologiques, registres, bases de données, étude ad hoc, etc.

Le recours à l'avis d'expert est utilisé avec prudence. En règle générale, l'interrogation d'un panel d'experts ne peut être utilisée que lorsque les données nécessaires sont inexistantes ou imparfaites. Si le recours à un tel panel est cependant jugé nécessaire, il requiert une rigueur et une transparence totales, tant dans le choix des experts (collégialité, indépendance) que dans la méthode de recueil et de traitement de leurs avis.

- *Les sources de variabilité et d'incertitude sont identifiées.*

Quels que soient les efforts qui sont fournis pour obtenir les données les plus robustes, les données de résultat et de coût contiennent nécessairement une part de variabilité et d'incertitude.

La variabilité interindividuelle est de nature purement aléatoire et elle est irréductible. Il s'agit, par exemple, des variations de réponse au traitement au sein d'une population d'individus présentant les mêmes caractéristiques.

L'incertitude renvoie à la situation où les informations nécessaires à l'évaluation économique sont divergentes (ambiguïté) ou non disponibles (ignorance). Trois types d'incertitude sont distingués : l'incertitude sur les données qui est liée aux erreurs de mesure et aux processus d'échantillonnage ; l'incertitude sur les choix méthodologiques structurants de l'évaluation économique (perspective, horizon temporel, taux d'actualisation, population d'analyse, etc.) ; l'incertitude sur la structure du modèle d'évaluation économique.

Toutes les sources d'incertitude sont identifiées et explicitées par des méthodes statistiques adaptées de sorte que l'impact de l'incertitude sur les conclusions de l'évaluation soit documenté. Une section est consacrée à l'incertitude dans le chapitre modélisation (cf. page 45).

¹² Ainsi, une étude observationnelle de bonne qualité, réalisée sur la population d'analyse et le critère principal de résultat retenus dans l'évaluation économique, peut apporter un niveau de preuve supérieur à un essai randomisé moins bien adapté au problème de décision traité.

■ *Quand et comment utiliser des données ou des études étrangères ?*

Il est le plus souvent nécessaire de faire appel à des études d'évaluation étrangères pour pallier l'absence de données françaises ou pour limiter les coûts de réalisation de l'évaluation.

Une évaluation économique est rarement généralisable¹³ à un contexte différent de celui pour lequel elle a été réalisée. L'utilisation des conclusions d'une évaluation économique dans un autre contexte peut toutefois être envisageable si les interventions comparées sont pertinentes et si l'étude est de bonne qualité méthodologique (Welte, 2004). Pour autant, des ajustements de la structure ou des paramètres sont toujours nécessaires en raison de caractéristiques spécifiques de la population (incidence/prévalence, espérance de vie, préférences, etc.), du système de santé (organisation, pratiques professionnelles, coûts unitaires, etc.) ou de la méthodologie (horizon temporel, perspective, taux d'actualisation, etc.) qui peuvent entraîner des différences dans l'évaluation des coûts ou des résultats (Welte, 2004 ; Drummond, 2009).

La transposabilité d'évaluations économiques à un autre contexte au moyen de ces ajustements n'est possible que sous certaines conditions. L'évaluation du degré de transposabilité des études permet de sélectionner celles qui présentent les conditions nécessaires d'explicitation et de transparence. Des outils ont été proposés pour évaluer le degré de transposabilité des études (Boulenger, 2005 ; Nixon, 2009). Ensuite, le travail de transposition est complexe ; il nécessite de disposer du rapport complet qui détaille l'ensemble du travail et de prendre contact avec les auteurs, afin de discuter des conditions de validité interne et externe de leur modèle.

Enfin, que l'on transpose un modèle développé dans un autre contexte ou que l'on construise un modèle *de novo*, le recours à des données étrangères pour valoriser les paramètres du modèle est souvent inévitable. Le degré d'acceptabilité de données étrangères n'est pas le même selon la nature du paramètre à renseigner. Ainsi peuvent être distinguées : les variables pour lesquelles les données françaises sont indispensables (exemple : le calcul des coûts des interventions) ; les variables pour lesquelles des données françaises sont préférables tout en acceptant le recours à des données étrangères sous certaines conditions (exemple : l'évaluation de la qualité de vie, l'observance) ; les variables pour lesquelles le recours à des données étrangères est généralement accepté (exemple : l'évaluation des risques relatifs). L'auteur de l'évaluation justifie les arbitrages entre l'intérêt de recourir à des données étrangères et leur validité pour une évaluation française.

¹³ Cf. la distinction entre « généralisable » et « transposable » dans la note de bas de page 23.

Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats

L'identification et la mesure des résultats

Recommandation 8

L'évaluation des résultats identifie l'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.

Dans l'analyse de référence, un critère de résultat principal est choisi en fonction de la nature des conséquences préalablement identifiées. La HAS recommande le choix d'un critère générique pour favoriser la comparabilité des études.

Les résultats sont identifiés et mesurés au plus près possible des conditions réelles de mise en œuvre des interventions étudiées.

L'identification et la mesure des résultats font référence aux conditions réelles de mise en œuvre des interventions étudiées plutôt qu'en situation expérimentale.

- *Toutes les conséquences des interventions étudiées sur la santé sont identifiées.*

L'analyse de référence identifie l'ensemble des conséquences des interventions étudiées sur la santé des individus inclus dans la population d'analyse telle que définie précédemment (cf. page 19), dès lors qu'elles sont susceptibles de différer entre les interventions comparées. Ces conséquences sont désignées dans la suite du document par le terme « résultats des interventions ».

Les résultats des interventions sont identifiés tout au long de l'horizon temporel retenu qu'ils soient positifs ou négatifs (ex. : effets indésirables de l'intervention).

- *Le choix du critère de résultat dépend de la nature des résultats attendus des interventions étudiées.*

La nature des résultats identifiés conditionne en premier lieu le choix de la méthode d'évaluation à privilégier dans l'analyse de référence (cf. page 17) ainsi que le choix du critère de résultat principal qui est utilisé pour mesurer les conséquences des interventions sur la santé (cf. *infra*).

L'analyse de référence adopte un critère générique pour favoriser la comparabilité des études. Si l'analyse de référence est de type coût-utilité, le critère de résultat à privilégier est la durée de vie ajustée sur la qualité de vie associée à la santé. Si l'analyse de référence est de type coût-efficacité, le critère de résultat à privilégier est la durée de vie.

Le choix du critère de résultat principal dépend en second lieu de la disponibilité des données nécessaires et, dans le cas contraire, de la possibilité de produire ces données à un coût et dans un délai raisonnables.

À défaut de pouvoir utiliser comme critère de résultat principal la durée de vie, ajustée ou non sur la qualité, une analyse coût-efficacité peut être conduite, sous réserve d'une argumentation claire, sur un autre critère de résultat (cf. ci-après).

L'évaluation des résultats dans les analyses coût-efficacité

Recommandation 9

Si l'analyse de référence est de type coût-efficacité, le critère de résultat à privilégier est la durée de vie.

Si les données nécessaires à la mesure de la durée de vie sont indisponibles ou s'il n'est pas possible de les produire à un coût et dans un délai raisonnables, une analyse coût-efficacité peut être conduite sur la base d'un autre critère de résultat. Un critère prédictif de la durée de vie est privilégié.

L'impossibilité de recourir à la durée de vie comme critère de résultat dans l'analyse coût-efficacité, de même que le choix d'un autre critère, sont dûment argumentés.

Pour rappel (cf. page 17), quand la qualité de la vie liée à la santé n'a pas été identifiée comme une conséquence importante¹⁴ des interventions sous étude, l'analyse de référence repose sur une évaluation économique de type coût-efficacité (ACE).

- *Le critère de résultat privilégié dans l'analyse coût-efficacité est la durée de vie, calculée sur la mortalité toutes causes.*

Si l'état des connaissances le permet, la HAS recommande le choix de la durée de vie comme critère de résultat principal. L'indicateur de mortalité qui permet de mesurer ce critère est la mortalité toutes causes.

En s'appuyant sur les travaux de l'ISPOR (Weinstein, 2003), il est en général acceptable de dériver les probabilités de décès toutes causes des tables d'espérance de vie par âge et sexe spécifiques à la France (source : INSEE¹⁵). Si une correction est appliquée pour prendre en compte un risque de mortalité toutes causes dans une sous-population identifiée, la démarche est argumentée et la méthode d'ajustement est explicitée et justifiée.

- *Le choix d'un autre critère de résultat est dûment argumenté.*

Deux circonstances peuvent justifier le recours à un autre critère de résultat dans une analyse coût-efficacité.

Si les données nécessaires à la mesure de la durée de vie sont indisponibles ou s'il n'est pas possible de les produire à un coût et dans un délai raisonnables, une analyse coût-efficacité peut être conduite sur la base d'un autre critère de résultat. Un critère prédictif de la durée de vie¹⁶ doit dans ce cas être privilégié.

Si les interventions étudiées sont équivalentes en termes de durée de vie, un autre critère de résultat peut être choisi pour conduire une analyse coût-efficacité au titre d'une analyse complémentaire. Le choix de ce critère doit être dûment argumenté.

L'impossibilité de recourir à la durée de vie, ou à un critère prédictif de la durée de vie, comme critère de résultat dans l'analyse coût-efficacité est dûment argumentée, ainsi que le choix par défaut d'un autre critère.

¹⁴ C'est à l'auteur de l'évaluation d'exposer les raisons pour lesquelles il juge que la qualité de la vie liée à la santé est à prendre en compte ou non dans le critère de résultat principal (cf. choix de la méthode économique, page 13).

¹⁵ http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF02240

¹⁶ Un critère prédictif de la durée de vie est un critère dont la corrélation avec le critère de durée de vie est démontré et, si possible, quantifié.

L'évaluation des résultats dans les analyses coût-utilité

Recommandation 10

Si l'analyse de référence est de type coût-utilité, le critère de résultat privilégié est le QALY, qui permet de pondérer la durée de vie par un score de préférence.

Les systèmes de classification d'états de santé avec scores de préférence, validés en France, sont recommandés. Au moment de l'édition du présent guide, seuls l'EQ-5D et le HUI3 sont disponibles.

Les données empiriques françaises de durée de vie et de scores de préférence sont privilégiées. En l'absence de telles données, il est possible d'utiliser des scores de préférence issus d'études étrangères, sous réserve d'une analyse critique de leur qualité.

Si les données nécessaires au calcul des QALYs sont indisponibles ou s'il n'est pas possible de les produire à un coût et dans un délai raisonnables, une analyse coût-efficacité peut être conduite sur la base d'un autre critère de résultat. L'impossibilité de recourir aux QALYs, de même que le choix d'un autre critère, sont dûment argumentés.

- *Si l'analyse de référence est de type coût-utilité, le critère de résultat privilégié est le QALY.*

Pour rappel (cf. page 17), quand la qualité de la vie liée à la santé a été identifiée comme une conséquence importante des interventions sous étude, l'analyse de référence est de type coût-utilité (ACU). La HAS recommande le choix de la durée de vie pondérée par des scores de préférence comme critère de résultat principal, lequel est mesuré en QALYs (*quality adjusted life years*).

Un QALY est une unité de mesure de la durée de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé, cette dernière étant valorisée par un score de préférence.

- *L'évaluation du résultat s'appuie sur deux étapes distinctes de description et de valorisation des états de santé.*

Dans une ACU, l'évaluation du résultat s'appuie sur deux étapes bien distinctes : la description des états de santé vécus par les personnes concernées assortis des temps passés dans ces états, puis leur valorisation par l'attribution d'un score de préférence à chaque état. Pour pouvoir être utilisés dans une ACU, ces scores doivent présenter certaines caractéristiques : ils sont fondés sur les préférences de la population générale (cf. page 30) et ils sont mesurés sur une échelle d'intervalle¹⁷ qui assigne le score 1 à la parfaite santé et le score 0 au décès¹⁸.

Des méthodes différentes produisent des scores différents. Il convient donc d'utiliser une méthode de mesure unique pour toutes les interventions comparées (méthode identique de description des états de santé et méthode identique de valorisation).

Dans l'analyse de référence, la HAS recommande de décrire les états de santé à partir d'un instrument descriptif générique et validé en France et d'utiliser des scores de préférence associés à cet instrument, obtenus et validés en France.

¹⁷ Une échelle d'intervalle est une échelle sur laquelle la comparaison d'intervalles est possible (en particulier, les intervalles entre scores présentent la même valeur si les différences entre scores sont égales). Sur une échelle d'intervalle, le zéro est situé de manière arbitraire, à l'instar d'une échelle de température (échelles Celsius et Fahrenheit) et n'a pas de signification précise. (<http://www.irdp.ch/edumetrie/lexique/echelle.htm>). En conséquence, la valeur zéro attachée au décès est arbitraire et le rapport entre deux scores d'utilité n'a pas de sens.

¹⁸ Pour la plupart, les systèmes de scoring couramment utilisés aujourd'hui dans l'ACU associent un score négatif à certains états de santé quand ils sont considérés comme pires que la mort.

L'utilisation de toute autre méthode devra être justifiée et sa validité devra être démontrée en France pour l'instrument descriptif des états de santé comme pour le système de scorage.

La description des états de santé individuels et de leur durée

- *La description des états de santé utilise un instrument générique descriptif de la qualité de vie associée à la santé qui doit être compatible avec une ACU.*

Pour favoriser la comparabilité des évaluations économiques, les états de santé sont décrits au moyen d'un instrument générique. Il convient d'être vigilant : de nombreux instruments génériques sont disponibles pour décrire les états de santé sous le vocable de questionnaires de qualité de vie, mais très peu d'entre eux peuvent être utilisables dans le cadre d'une évaluation coût-utilité. En effet, même s'ils sont valides pour décrire les états de santé, ils ne disposent pas d'un système de scorage adapté (l'exemple le plus connu étant le SF-36).

En aucun cas, les scores issus d'un instrument descriptif de la qualité de vie associée à la santé, non fondés sur les préférences, ne peuvent être utilisés dans une ACU.

- *Les systèmes de classification d'états de santé pour lesquels il existe des scores validés en France sont recommandés.*

Pour favoriser une certaine standardisation des méthodes qui permettra, à terme, d'améliorer la cohérence et la comparabilité des ACU, il est recommandé d'utiliser dans l'analyse de référence un système de classification d'états de santé pour lequel il existe des scores validés en France, tel que l'EQ-5D (Chevalier, 2010) ou le HUI3 (Costet, 1998 ; Le Gales, 2001). D'autres instruments existent (QWB, SF6D), mais ils n'ont pas été validés en France.

Le choix d'un instrument dépend de l'adaptation de ses conditions d'utilisation à l'évaluation, par exemple en termes de population¹⁹ ou de mode d'administration. Si les deux instruments sont adaptés, il convient de privilégier celui qui est le plus couramment utilisé pour évaluer les interventions qui sont comparées.

L'utilisation d'un autre instrument de description générique reste possible dans une ACU, dès lors qu'il existe une version française dont les qualités psychométriques (validité, fiabilité, cohérence) ont été démontrées et publiées. Cela nécessite cependant de produire une fonction de scorage adaptée pour l'évaluation coût-utilité (cf. ci-dessous).

- *La description des états de santé et de leur durée est recueillie de préférence auprès de la population d'analyse.*

La description des états de santé et de leur durée repose, de préférence, sur une enquête menée en France auprès d'un échantillon d'individus de la population d'analyse.

Lorsqu'il n'est pas possible de recueillir cette description auprès des personnes directement concernées (ex. : jeunes enfants, pathologie mentale, etc.), un recueil auprès d'autres personnes peut être effectué mais il est dûment justifié. L'interrogation des proches est privilégiée. Si l'information produite par les proches est insuffisante, le recours aux professionnels de santé peut être envisagé.

Le recours à toute autre source d'information sur les états de santé et leur durée est dûment justifié.

¹⁹ Par exemple, l'HUI3 est utilisable chez les enfants à partir de 5 ans (le questionnaire est passé auprès d'un proche en version auto-administrée ou administrée). L'enfant est interrogé à partir de 8 ans en version administrée et à partir de 13 ans en version auto-administrée.

- *Les conséquences en termes de qualité de vie mesurées par un instrument spécifique peuvent être présentées à titre informatif.*

Puisque l'ACU recourt à un instrument générique descriptif de la qualité de vie associée à la santé, les instruments spécifiques à une pathologie²⁰ ne peuvent pas être utilisés dans l'analyse de référence.

Cependant, lorsqu'il est démontré sur la base d'une argumentation solide que les instruments génériques manquent de sensibilité pour une pathologie donnée, il peut être pertinent de présenter en complément de l'ACU les résultats d'un questionnaire psychométrique spécifique de qualité de vie associée à la santé. Plusieurs points fondamentaux doivent être rappelés dans ce cas :

- les références des publications relatives aux propriétés psychométriques du questionnaire doivent être documentées ;
- l'élaboration d'un questionnaire *ad hoc* n'est pas acceptable compte tenu de la complexité des techniques de validation psychométrique d'un tel instrument.

La valorisation des états de santé en un score de préférence

- *Les états de santé sont valorisés par des scores de préférence issus de la population générale.*

Lorsqu'on dispose d'une description des états de santé relatifs aux interventions comparées, il s'agit de les valoriser au moyen de scores qui proviennent d'un échantillon représentatif de la population générale et qui sont obtenus avec des méthodes dites de révélation des préférences.

La question de savoir si la valeur des états de santé doit être recueillie auprès de la population générale fait débat. Certains préconisent d'interroger les patients ou les anciens patients qui ont, eux, fait l'expérience de ces états de santé. La HAS reconnaît tout l'intérêt de ce débat qui met en exergue la distinction entre les différentes catégories d'utilité, notamment ici l'utilité de décision (*decision utility*) et l'utilité d'expérience (*experienced utility*). Cependant, en l'état actuel des connaissances, elle adopte une position conservatrice qui vise l'opérationnalité et qui est conforme à la préconisation des guides méthodologiques étrangers sur ce point, à savoir la pondération des états de santé par des scores de préférence obtenus en population générale.

²⁰ Un questionnaire de qualité de vie est dit spécifique lorsqu'il a été élaboré et validé dans une pathologie : questionnaire « StGeorges » spécifique des insuffisances respiratoires chroniques, questionnaire « KDQol » spécifique de l'insuffisance chronique rénale terminale, questionnaire « QOLOD » spécifique de l'obésité et de ses traitements, etc. Les questionnaires cités ont fait l'objet d'une traduction et d'une validation française.

- *La méthode de valorisation des états de santé dépend de l'instrument utilisé pour les décrire.*

Lorsque les états de santé sont décrits par l'EQ-5D ou le HUI3, il suffit d'associer à chacun des états de santé identifiés individuellement le score de préférence qui lui correspond (fiches techniques 3.2 page 65 ; 3.3 page 67).

Dans l'hypothèse où les états de santé seraient décrits à l'aide d'un instrument générique validé en France mais dépourvu de scores de préférence utilisables dans une ACU, la méthode utilisée pour générer lesdits scores est dûment argumentée.

- Plusieurs travaux publiés proposent des fonctions de transformation qui permettent de traduire des scores issus de questionnaires de qualité de vie associée à la santé, non fondés sur les préférences, en scores de préférence EQ-5D. Il existe par exemple plusieurs fonctions de transformation du SF-36. Elles sont cependant calculées et validées sur des données empiriques étrangères. Des incertitudes persistent sur la fiabilité de ces fonctions, en particulier sur les états de santé les plus sévères (Rowen, 2009), et il n'existe aucune étude permettant de montrer que ces fonctions sont valides en France. Leur utilisation n'est donc pas recommandée dans l'analyse de référence en l'état actuel de leur développement.
- Les méthodes de révélation directe des préférences sont envisageables. Si les états de santé sont décrits par un instrument générique validé en France, ils peuvent être valorisés par une étude de révélation des préférences auprès d'un échantillon représentatif de la population générale française, respectant les standards méthodologiques en termes de méthode d'échantillonnage, de techniques d'analyse, de vérification de la représentativité, etc. Les deux méthodes de révélation des préférences acceptées sont le *Standard gamble* (SG) et le *Time Trade-Off* (TTO). Cette procédure est cependant extrêmement complexe et coûteuse.

Le mode de calcul d'un nombre de QALYs

Le nombre de QALYs est calculé en pondérant les durées passées dans les états de santé par les scores de préférence associés à ces états.

Lorsque les états de santé qui résultent d'une intervention sont décrits par les individus d'un échantillon, à chaque état sont associés une durée et un score de préférence. Le nombre de QALYs associé à l'intervention est calculé en pondérant la durée passée dans chaque état de santé identifié par le score de préférence correspondant. La variabilité interindividuelle, tant sur l'identification des états de santé que sur leur durée, est documentée.

Concernant la pondération du nombre de QALYs en fonction des caractéristiques individuelles des bénéficiaires de l'intervention (sociodémographiques, de sévérité de l'état de santé, etc.), il existe de nombreuses questions, notamment méthodologiques et éthiques, qui ne sont pas résolues. Compte tenu de l'état actuel du débat, ce type de pondération n'est pas recommandé.

Les données de durée de vie et les scores de préférence doivent être présentés séparément.

Les conditions d'un recours à des données étrangères

- *La HAS encourage le recueil de données françaises.*

Dans l'analyse de référence, il est recommandé de calculer les QALYs à partir de données empiriques françaises concernant les durées de vie et les scores de préférence, recueillies conformément aux méthodes décrites précédemment.

- *Le recours à des données étrangères est possible sous certaines conditions.*

En l'absence de données françaises, le recours à des données étrangères est possible à condition de respecter des principes méthodologiques stricts :

- la description des états de santé repose sur l'EQ-5D ou le HUI3 ;
- l'étude est de bonne qualité méthodologique ;
- la validité externe des données est justifiée (en particulier : recueil auprès d'une population similaire à la population d'analyse).

Deux cas de figure sont distingués.

Dans le meilleur des cas, il est possible de retourner aux états de santé du système de classification choisi. Ces états de santé sont rarement publiés et leur obtention nécessite de contacter les promoteurs de l'étude étrangère. Les états de santé issus de l'étude étrangère sont alors pondérés par les scores de préférence français associés au système de classification choisi.

Dans le cas où les états de santé ne sont pas disponibles, l'ACU peut être réalisée à partir de scores de préférence moyens, observés par exemple dans un essai clinique étranger²¹. Le recours à des scores issus d'une seule source est privilégié. Si plusieurs sources de bonne qualité présentent des scores de préférence différents, ils sont introduits dans une analyse de sensibilité.

Ce recours à des scores de préférence obtenus auprès d'une population étrangère peut être justifié d'un point de vue pragmatique, du fait de la rareté des études françaises. Rien ne garantit cependant que ces scores soient transposables à une autre population. Dans ce cas, la réalisation d'une ACE en miroir de l'ACU est donc d'autant plus indispensable, avec une discussion des conclusions des deux analyses.

²¹ À titre d'exemple, une revue de synthèse récente rapporte des scores de préférence associés à l'angor compris entre 0.8 pour les états de santé les moins dégradés et 0.45 pour les angors modérés à sévères (Dyer, 2010).

Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts

Une évaluation économique fondée sur l'analyse des coûts de production

Recommandation 11

La classification des coûts retenue par la HAS repose sur la distinction entre les ressources qui entrent dans le processus de production d'une intervention (coûts directs) et les autres ressources (coûts indirects).

La HAS fonde son évaluation économique sur l'analyse des coûts de production. En conséquence, seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence et intégrés dans le ratio coût-résultat. L'analyse des coûts indirects, si elle est jugée pertinente par l'auteur de l'étude, est présentée en analyse complémentaire.

L'évaluation économique d'une intervention de santé est entendue comme l'analyse d'une fonction de production dans laquelle des ressources sont consommées (« *input* ») pour en obtenir d'autres (« *output* »).

Le terme de coûts renvoie d'une part aux ressources consommées²² dans la production d'une intervention de santé et d'autre part aux ressources non consommées, mais rendues indisponibles par la production de l'intervention.

■ Les coûts directs : l'analyse des facteurs de production

Les coûts directs prennent en compte les facteurs de production, c'est-à-dire les ressources consommées (en biens, en services et en temps²³) pour produire les interventions sous étude. Il s'agit notamment de la consommation de soins hospitaliers et ambulatoires, de biens médicaux, de transport, de l'organisation d'un programme de santé ou du temps des personnes auxquelles s'adressent les interventions et des aidants.

Les coûts de transition correspondent aux ressources temporairement nécessaires au passage de la situation qui prévaut à celle où l'intervention est implantée en routine²⁴. Ils font partie des coûts directs.

La définition retenue correspond à la volonté de la HAS de fonder son évaluation sur l'analyse du coût de production, quelle que soit la nature des composantes de ce coût et quel que soit l'acteur qui supporte ce coût. Pour cette raison, la référence aux coûts directs médicaux et non médicaux est volontairement écartée.

²² Le terme de ressources consommées s'entend au sens large : dans la comparaison avec d'autres interventions, certaines ressources sont davantage consommées ou au contraire moins consommées et donc épargnées.

²³ Pour les temps qui concourent à la production des interventions mais qui ne seraient pas intégrés comme facteurs de production dans un service déjà pris en compte. Il peut s'agir, par exemple, du temps des professionnels de santé dans une approche de type micro-costing.

²⁴ Il peut s'agir des coûts liés à la formation initiale des intervenants pour la mise en place d'une intervention, à la coexistence de plusieurs interventions pendant la montée en charge de l'intervention nouvelle, etc.

■ *Les coûts indirects : l'analyse de l'impact de l'intervention sur les autres ressources*

Si les coûts directs correspondent aux ressources nécessaires à la production des interventions sous étude, d'autres ressources peuvent être rendues indisponibles du fait de la mortalité et/ou de la morbidité qui résultent des interventions. Ces pertes de ressources sont rassemblées sous le terme de coûts indirects.

Les coûts indirects renvoient à l'impact des interventions évaluées sur l'activité des personnes de la population d'analyse (hors temps consacrés à la production des interventions qui relèvent des coûts directs), que cette activité soit rémunérée ou non ; ils résultent d'une mortalité précoce ou d'un état morbide avec incapacité totale ou partielle d'activité, dans la mesure où les différentiels de durées de vie ou d'incapacité s'accompagnent de différentiels d'activité des personnes concernées.

Lorsque les interventions sous étude diffèrent en termes de mortalité et/ou de morbidité, le critère de résultat privilégié dans l'analyse de référence est la durée de vie, ajustée ou non sur la qualité, sans qu'on se préoccupe de la façon dont ce temps est utilisé (temps de travail, rémunéré ou pas, temps de loisir, etc.)²⁵.

De la même manière qu'elle ne souhaite pas moduler la valeur de la durée de vie pondérée ou non par la qualité en fonction des caractéristiques individuelles (cf. page 31), la HAS préconise de s'en tenir, dans l'analyse de référence, à la mesure des durées de vie sans distinction en fonction de leur utilisation. Cependant, si l'auteur de l'évaluation le juge nécessaire et sur la base d'une argumentation solide, une évaluation des coûts indirects peut être présentée à titre d'information complémentaire.

L'identification, la mesure et la valorisation des coûts directs dans l'analyse de référence

Recommandation 12

L'évaluation des coûts nécessite l'identification préalable des ressources entrant dans le processus de production, leur mesure et leur valorisation.

Toutes les ressources susceptibles de varier entre les interventions comparées sont identifiées tout au long de l'horizon temporel retenu. Les coûts futurs non liés aux interventions sous étude ne sont pas pris en compte.

La mesure des ressources, en quantités physiques ou en volume, s'inscrit dans le contexte français de soins.

La valorisation des ressources repose autant que possible sur des coûts de production. Lorsque la valorisation par le coût de production n'est pas possible, les tarifs peuvent être utilisés. L'analyse de référence privilégie la valorisation la plus proche possible des pratiques réelles.

L'identification des facteurs de production

Toutes les ressources qui entrent dans le processus de production des interventions étudiées et qui sont susceptibles de varier entre les interventions comparées sont considérées.

Les ressources à examiner dans l'évaluation ne se limitent pas à la période de réalisation des interventions, mais couvrent l'ensemble de l'horizon temporel choisi, afin de tenir compte des conséquences ultérieures des interventions en termes de coût direct.

²⁵ Dans une analyse coût-utilité, les scores de préférence associés aux états de santé ne font pas référence à l'utilisation des temps passés dans ces états.

Les ressources à prendre en compte dépendent de la perspective adoptée. L'analyse de référence s'attache à l'évaluation des coûts des interventions évaluées quel qu'en soit le financeur.

L'analyse de référence identifie systématiquement tous les coûts directs qui concourent à la production des interventions évaluées²⁶ :

- soins hospitaliers ;
- soins ambulatoires ;
- biens médicaux (médicaments et dispositifs médicaux) ;
- transport²⁷ ;
- soins aux personnes âgées en institution ;
- organisation d'un programme de santé publique ;
- dispositif de compensation du handicap ;
- temps des aidants, temps consacré à l'intervention par les bénéficiaires²⁸ ;
- modification de l'habitat ou des habitudes alimentaires ;
- etc.

Les ressources à considérer dans l'évaluation ne se limitent pas à la période de réalisation des interventions évaluées, mais se rapportent à l'ensemble de l'horizon temporel choisi, afin de tenir compte des conséquences ultérieures des interventions en termes de coûts. Les ressources consommées ou épargnées par la production des interventions évaluées sont intégrées dans l'évaluation ; les consommations non liées aux interventions sous étude ne sont pas prises en compte.

La mesure des facteurs de production

Les volumes de ressources entrant dans la production des interventions sont renseignés pour la France, de préférence à partir de publications ou d'études *ad hoc*, en choisissant en priorité les données issues de la pratique courante : études observationnelles prospectives, bases de données, fichiers patients.

Le recours à des données de coûts recueillies dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé doit être justifié et généralement complété car de telles données couvrent rarement l'éventail complet des coûts associés à une intervention de santé.

De nombreuses bases de données existent, dont la plupart ont été mises en place dans un objectif autre que l'évaluation : liquidation du remboursement par l'Assurance maladie, facturation à l'activité des établissements, analyse des marchés des produits de santé, registres médicaux, etc. Elles peuvent néanmoins apporter des informations utiles à l'évaluation économique. Certaines sont en accès libre et gratuit, d'autres sont soit payantes, soit d'accès restreint.

²⁶ À titre de comparaison, le guide IQWIG recommande d'évaluer les coûts dans la perspective des assurés de l'assurance santé obligatoire (coûts directs médicaux, remboursés ou non, coûts directs non médicaux), le guide KCE recommande de se situer dans la perspective du payeur des soins de santé belge (budget fédéral et tickets modérateurs) et le guide NICE recommande d'intégrer les coûts pour le *National Health Service* et les *Personal Social Services*.

²⁷ Dans l'idéal, tous les coûts liés aux déplacements devraient être identifiés. En pratique, il peut être difficile et coûteux d'identifier les déplacements qui ne sont pas colligés par l'Assurance maladie.

²⁸ Ces ressources sont importantes à prendre en compte dans une évaluation économique adoptant une perspective collective. La HAS les analyse comme constitutives des coûts directs en tant que facteurs de production à part entière, bien que certaines évaluations les considèrent comme des coûts indirects.

La fiche technique 3.4 page 68 présente les principales caractéristiques de différentes bases. La source de données la plus pertinente parmi les sources accessibles à l'auteur de l'analyse doit être utilisée.

La valorisation des facteurs de production

La valorisation d'un coût dans l'unité monétaire résulte en général de l'application d'un coût unitaire à une quantité ou à un volume. La valorisation de ressources de nature différente dans l'unité monétaire permet la comparaison entre les différentes interventions évaluées par la présentation agrégée des coûts.

Dans l'évaluation économique, la valorisation des ressources devrait correspondre à leur coût d'opportunité (c'est-à-dire la valeur de la meilleure utilisation possible de la ressource). Compte tenu des difficultés à mettre en œuvre cette approche, l'approximation la plus pertinente du coût d'opportunité doit être recherchée pour chaque secteur d'activité considéré.

Dans la mesure du possible, la valorisation doit être effectuée à partir de données de coût de production.

En l'absence de données sur le coût de production, les tarifs représentent *a priori* une base de valorisation acceptable car ils représentent de fait un prix reconnu par la collectivité en contrepartie d'une consommation de ressources. Lorsque les tarifs sont utilisés comme source de valorisation :

- les dépenses en sus des tarifs sont incluses dans l'analyse de référence (perspective tous financeurs) ;
- les écarts entre le tarif et le prix réel sont documentés et font l'objet d'une analyse de sensibilité.

Les ressources ne disposant pas d'un tarif (acte hors nomenclature, dispositif médical ou médicament non remboursable, équipement lourd, etc.) sont valorisées au prix courant moyen s'il est observable, ou par une autre méthode à préciser.

Les paragraphes suivants précisent les modes de valorisation disponibles (fiche technique 3.5 page 70).

■ *Les coûts hospitaliers sont valorisés au plus près du coût de production des séjours.*

Dans le calcul du coût de production, la valorisation est réalisée à partir des données par GHM (Groupe homogène de malades) de l'Étude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC) ou en ayant recours aux études de micro-costing²⁹.

Les coûts de production issus de l'ENCC représentent des coûts moyens, masquant de fortes variations entre établissements ; ils reposent par ailleurs sur des conventions comptables dont certaines sont assez peu détaillées. Les coûts de production issus de l'ENCC ne représentent donc pas exactement le coût de production réel d'un établissement hospitalier et, dans l'analyse, une attention particulière doit être portée à l'incertitude entourant ces données.

Lorsque les données de l'ENCC ne reflètent pas les caractéristiques d'un séjour lié à une intervention évaluée, toute modification apportée aux composantes du coût moyen issu de l'ENCC doit être explicite et argumentée. Il pourrait s'agir par exemple de l'évaluation de deux interventions chirurgicales entre lesquelles seule une différence de durée de séjour serait observée et valorisée ; le coût du séjour dans l'ENCC pourrait être décomposé pour que seuls les jours d'hospitalisation différentiels (hors chirurgie) puissent être pris en compte.

²⁹ Le recours au micro-costing est précisé dans la partie relative à l'innovation.

Lorsque le recours à l'ENCC n'est pas possible et si le coût de l'intervention est valorisé à partir du tarif d'un GHS (Groupe homogène de séjours) ou d'un forfait (prélèvements d'organes, etc.), toutes les ressources non comprises dans le tarif et susceptibles de varier entre les interventions sont valorisées en plus de celui-ci :

- honoraires médicaux lorsque la tarification de l'hospitalisation privée est utilisée ;
- médicaments et dispositifs médicaux financés hors GHS³⁰ ;
- dépassements d'honoraires ;
- missions d'intérêt général et de l'aide à la contractualisation³¹.

Quelle que soit la nature des données utilisées (valorisation du coût moyen par GHM à partir de l'ENCC ou par GHS à travers les tarifs), l'analyse de référence privilégie la valorisation la plus proche possible de l'activité réelle :

- lorsque l'évaluation porte sur une intervention susceptible d'être réalisée et financée à travers plusieurs GHM (ou GHS), le coût est valorisé en tenant compte de la répartition de l'intervention considérée ou du diagnostic principal entre les GHM (ou GHS³²) constatée dans le PMSI ;
- il est préférable de pondérer les tarifs du secteur public et du secteur privé (honoraires inclus) selon la répartition de l'activité constatée dans le PMSI pour l'intervention considérée.

Une analyse de sensibilité est menée pour estimer l'impact de ce choix méthodologique sur les conclusions de l'évaluation.

■ *Les coûts en secteur ambulatoire reposent principalement sur les tarifs.*

Les actes médicaux, paramédicaux et médico-techniques peuvent être valorisés à partir des tarifs, auxquels sont ajoutés les dépassements d'honoraires, car ils font partie de la valorisation du service médical rendu.

Les dispositifs médicaux et médicaments sont le plus souvent valorisés à partir de leur tarif, à l'exception des cas où le tarif ne représente pas la totalité des dépenses supportées par les différents financeurs :

- les génériques soumis au tarif forfaitaire de responsabilité peuvent être commercialisés à un prix librement déterminé par le fabricant. Ils sont valorisés à leur prix de vente moyen, qui résulte de la pondération des prix de vente TTC par les quantités réelles correspondantes ;
- les médicaments non remboursables ou les dispositifs facturés au-delà du tarif sont valorisés au prix effectivement payé.

L'absence de prise en compte de ces éléments doit être justifiée.

³⁰ Comme énoncé précédemment, lorsqu'un dispositif ou un médicament est valorisé en sus du GHS, il est valorisé au tarif dans l'analyse de référence. Une analyse de sensibilité est réalisée sur la base du prix réel moyen constaté dans les fichiers du PMSI.

³¹ SAMU, SMUR, centres de référence pour maladies rares, COREVIH, actes hors nomenclature, éducation thérapeutique, consultations mémoire, consultations de génétique, prise en charge de la douleur chronique rebelle, équipes mobiles de soins palliatifs, équipes de liaison et consultations en addictologie, soins aux détenus, dispositifs médicaux innovants, médicaments sous ATU, etc.

³² L'activité peut être estimée par le nombre de séjours dans chaque GHS.

Lorsqu'une évaluation intègre le coût d'une classe de médicaments³³, celui-ci est valorisé en tenant compte de l'utilisation respective des médicaments de la classe constatée dans l'indication évaluée.

■ *Les techniques de micro-costing sont particulièrement adaptées en cas d'innovation.*

Lorsqu'une intervention évaluée est susceptible de modifier le coût de production d'une ou plusieurs composantes d'un bien ou d'un service pour lequel il existe un tarif³⁴, ce dernier ne peut pas être utilisé.

Il peut aussi s'agir d'évaluer une intervention nouvelle, pour laquelle aucun tarif n'est disponible (nouveau médicament, acte non inscrit à la CCAM, etc.). Il est dans ce cas nécessaire de recourir à une autre source d'information pour identifier, mesurer et valoriser les coûts de production de l'intervention évaluée (étude *ad hoc*, base de données, publication...). Les techniques de micro-costing sont bien adaptées à ces situations et leur mise en œuvre doit être précisément documentée.

■ *Certaines ressources restent difficiles à valoriser.*

Les sources de données permettant la valorisation des autres coûts directs sont hétérogènes et peu publiées, en dehors des coûts de transports sanitaires remboursés par l'Assurance maladie : coûts de transport non remboursés, coût d'organisation d'un programme de santé, temps des aidants ou temps des personnes auxquelles s'adressent les interventions.

Néanmoins, une valorisation doit être recherchée lorsque ces coûts représentent une part importante du coût des interventions évaluées³⁵.

■ *Les évolutions prévisibles des coûts sont envisagées.*

Si l'évaluation porte sur une innovation et si le prix d'une technologie ou de sa mise en œuvre est susceptible de baisser en raison d'une diffusion plus large des équipements ou sous l'effet de l'apprentissage, la baisse prévisible du coût est étudiée dans une analyse de sensibilité.

Dans le cas du médicament, si l'échéance du brevet est proche, la baisse prévisible du prix est étudiée dans une analyse de sensibilité.

Lorsqu'une partie des coûts est liée à une organisation particulière, tout changement organisationnel prévisible est envisagé dans l'évaluation. Il pourrait s'agir par exemple du regroupement de l'activité de plusieurs producteurs de soins sur un site unique.

³³ Par exemple si l'évaluation nécessite de valoriser le coût d'un traitement par antihypertenseurs comme l'une des composantes d'une intervention.

³⁴ Par exemple, dans l'évaluation d'un procédé qui modifierait la consommation de réactifs nécessaires à la réalisation d'une analyse de biologie remboursable par l'Assurance maladie sur la base d'un tarif déjà défini.

³⁵ Par exemple, les temps des aidants sont généralement valorisés à partir du prix de marché d'un service équivalent ; des études de disposition à payer sont également mobilisées.

L'identification, la mesure et la valorisation des coûts indirects dans une analyse complémentaire

Recommandation 13

Lorsque les coûts indirects sont documentés, ils font l'objet d'une analyse complémentaire et ne sont pas inclus dans le coût total introduit dans le calcul des ratios différentiels coût-résultat.

Lorsque des coûts indirects ont été identifiés (cf. page 34), ces coûts peuvent faire l'objet d'une analyse complémentaire.

Dans ce cas, l'impact des interventions sur l'activité des personnes auxquelles elles s'adressent, voire de leurs proches, est mesuré en durées des différentes catégories d'activités impactées.

En cas de valorisation des coûts indirects, le choix de la méthode de valorisation est laissé à l'appréciation de l'auteur de l'étude mais sera argumenté. Par exemple, la méthode du capital humain, qui consiste à valoriser la perte de potentiel productif, et la méthode des coûts de friction, qui ne considère que la perte de production engendrée par l'absence d'un employé durant la période nécessaire à l'organisation pour le remplacer et retrouver le niveau de productivité initial.

Cette analyse complémentaire est appréciée avec le même niveau d'exigence méthodologique que le calcul des coûts directs dans l'analyse de référence.

Choix méthodologiques pour la modélisation de l'évaluation économique

Une évaluation économique s'appuie le plus souvent sur un modèle

Recommandation 14

La modélisation est une technique privilégiée pour répondre à la problématique de l'évaluation économique en santé. L'auteur de l'évaluation discute de l'opportunité et de la faisabilité de la modélisation. Le non-recours à la modélisation est justifié.

Les critères de qualité d'un modèle sont respectés en termes de pertinence, de transparence, de cohérence interne, de prise en compte de l'incertitude et de reproductibilité.

Le modèle est présenté de manière que les résultats soient compréhensibles pour les utilisateurs qui doivent pouvoir saisir facilement les implications et les limites des conclusions issues du modèle.

- *La modélisation est une technique privilégiée pour l'évaluation économique en santé.*

Le recours à 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.)³⁶. 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).

³⁶ Ces informations peuvent elles-mêmes provenir de travaux de modélisation de nature différente. Il peut s'agir par exemple d'un modèle de lien entre un indicateur intermédiaire et un indicateur final (ex. niveau d'HbA1c et complications du diabète), d'une méta-analyse, etc.

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.

■ *Le recours à la modélisation dans une évaluation économique est argumenté.*

À de très rares exceptions près, les données issues des investigations cliniques ne permettent pas de répondre aux exigences de l'évaluation économique. Le recours à la modélisation est donc requis de manière quasi systématique.

Le modèle d'évaluation économique résulte souvent d'un dialogue entre économistes, cliniciens et spécialistes d'autres disciplines.

L'auteur de l'évaluation discute :

- de l'apport que représente la réalisation d'un modèle au regard de la question posée et du niveau des connaissances sur le sujet, y compris dans sa dimension pédagogique ou exploratoire ;
- de la faisabilité de la modélisation au regard des données et des ressources nécessaires à la réalisation du modèle (y compris contraintes de temps).

La plus-value que représente le modèle dans l'évaluation prime sur la faisabilité : l'absence de recours à la modélisation est justifiée.

Le modèle respecte des critères de qualité : pertinence, transparence, cohérence interne, prise en compte de l'incertitude et reproductibilité (cf. exemple de grille d'évaluation de la qualité d'un modèle économique page 62).

Il est présenté de manière que les résultats soient compréhensibles pour les utilisateurs, qui doivent pouvoir saisir facilement les implications et les limites des conclusions issues du modèle.

Le choix du type de modèle et de sa structure

Recommandation 15

De nombreux types de modèles peuvent être utilisés dans le cadre d'une évaluation économique. Le choix du type de modèle le plus adapté pour répondre à une question d'évaluation spécifique est justifié sur la base d'une analyse comparative des options possibles.

Les choix méthodologiques relatifs à la structure du modèle sont décrits et justifiés.

- *De nombreux types de modèles peuvent être utilisés dans le cadre d'une évaluation économique.*

Il n'est pas possible de définir *a priori* un type de modèle pouvant s'adapter à toutes les questions d'évaluation économique en santé de manière indifférenciée.

Le type de modèle le plus adapté pour répondre à une question d'évaluation spécifique est choisi, compte tenu de quatre caractéristiques principales : la manière dont le modèle intègre le temps ; la capacité du modèle à prendre en compte l'incertitude sur les paramètres ; l'existence ou non d'interactions entre les individus et enfin l'unité statistique la plus adaptée entre un groupe d'individus présentant les mêmes caractéristiques ou bien des individus singuliers se distinguant sur leurs caractéristiques individuelles.

Ces caractéristiques ainsi que la typologie des modèles existants sont précisées dans la fiche technique 3.6, page 72.

Les modèles le plus fréquemment utilisés pour l'évaluation économique dans le domaine de la santé sont les arbres de décisions et les modèles de Markov.

Le choix du (ou des) modèle(s) retenu(s)³⁷ est justifié sur la base d'une analyse comparative des options possibles. Brennan *et al.* (2006) proposent des recommandations pour choisir le modèle le plus adapté aux interventions évaluées (cf. fiche technique 3.7)³⁸.

La capacité de mener une analyse de sensibilité des résultats du modèle vis-à-vis de l'incertitude sur les paramètres est un critère important à prendre en considération (cf. *infra*).

- *La structure du modèle permet une représentation des interventions évaluées.*

Les choix méthodologiques relatifs à la structure du modèle découlent d'un arbitrage clair et argumenté entre la complexité de la situation réelle et la simplification inhérente à toute démarche de modélisation. Trois éléments sont en particulier décrits et justifiés :

- les événements ou états de santé inclus dans le modèle, en lien avec l'histoire de la maladie et/ou les conséquences des interventions évaluées ;
- leur chronologie ;
- l'horizon temporel (et la durée des cycles dans le cas d'un modèle de Markov). Un horizon temporel long peut nécessiter une structure en deux périodes : une période correspondant à la durée de suivi des études (la valeur des paramètres est observée) et une période d'extrapolation sur un horizon temporel étendu (la valeur des paramètres est déterminée selon une hypothèse d'extrapolation³⁹).

³⁷ Les différents types de modèles peuvent être combinés.

³⁸ Un travail similaire a été conduit par l'OMS dans le domaine spécifique des vaccins (OMS, 2008).

³⁹ Par exemple, trois hypothèses peuvent être posées pour extrapoler les résultats d'efficacité d'une intervention : (1) l'effet traitement disparaît après la phase de suivi, (2) il est le même sur la phase de suivi et la phase d'extrapolation, (3) il diminue dans le long terme. L'extrapolation des coûts à long terme nécessite également des hypothèses, sur la poursuite ou non d'un traitement par exemple, au-delà d'une certaine période de temps.

Une structure utilisée dans une modélisation antérieure, y compris dans une étude étrangère, peut être réutilisée dès lors que la validité externe de la structure du modèle est discutée et qu'elle est jugée transposable aux interventions sous étude au regard des éléments discutés ci-dessous.

Lorsqu'il existe une incertitude sur la structure à adopter ou lorsque plusieurs structures peuvent être adaptées, le choix de la (ou des) structure(s) du modèle est justifié et l'impact de ce choix sur les conclusions de l'évaluation est discuté.

La définition des valeurs des paramètres du modèle

Recommandation 16

Les paramètres intégrés dans le modèle sont définis au regard des principes méthodologiques de la HAS.

Pour chaque paramètre, sa distribution statistique (caractéristiques centrales et de dispersion), la source d'information et la qualité méthodologique de son estimation sont documentées.

Lorsque la valeur d'un paramètre n'est pas connue, elle doit être documentée au mieux au regard de l'état des connaissances, en distinguant ce qui est débattu, ce qui est mal connu ou ce qui n'est pas du tout documenté.

Les hypothèses faites sur chaque paramètre sont justifiées.

- *La valeur observée des paramètres du modèle est recherchée et respecte les principes méthodologiques de la HAS.*

La valeur des paramètres intégrés dans le modèle (résultat, coût, actualisation, etc.) est en premier lieu définie au regard des principes énoncés dans les chapitres de ce guide sur les choix méthodologiques structurants de l'évaluation et sur les choix relatifs à l'identification, la mesure et la valorisation des résultats et des coûts.

Ces valeurs sont issues d'un processus systématique et exhaustif de recherche (cf. page 23) pouvant couvrir de nombreuses sources de données⁴⁰.

Lorsque plusieurs sources existent sur un même paramètre, une synthèse des données probantes par méta-analyse statistique est privilégiée. Si une source particulière est retenue, ce choix est justifié et le paramètre fait l'objet d'une analyse de sensibilité incluant les autres sources de données plausibles non retenues.

Pour chaque paramètre, sa distribution statistique (caractéristiques centrales et de dispersion), la source d'information et la qualité méthodologique de son estimation sont documentées. Lorsque la distribution du paramètre n'est pas précisément connue, les éléments susceptibles de la documenter sont présentés. Ces informations seront utilisées pour mener les analyses de sensibilité.

⁴⁰ Les paramètres peuvent être documentés à partir de différentes sources : revue systématique de la littérature et méta-analyses, exploitation de bases de données médicales ou administratives, essais randomisés, études épidémiologiques observationnelles (études de cohortes, études cas-témoins, études transversales), enquêtes, registres, etc.

- *Le recours à des hypothèses est possible pour approcher la valeur d'un paramètre.*

Lorsque la valeur d'un paramètre n'est pas connue ou lorsqu'elle est ambiguë, un état des connaissances est dressé en distinguant de la manière la plus explicite possible ce qui est débattu, ce qui est mal connu ou ce qui n'est pas du tout documenté.

Il peut être nécessaire de fixer la valeur⁴¹ et la distribution d'un paramètre par hypothèse. Chaque hypothèse est justifiée au regard de sa validité clinique et économique. Par exemple, lorsque la distribution d'un paramètre est postulée (distribution normale, beta, gamma, etc.), la cohérence des valeurs qu'elle produit est vérifiée⁴². Les hypothèses non retenues sont étudiées dans une analyse de sensibilité.

Le recours à des avis d'experts pour fixer la valeur d'un paramètre ou sa distribution de probabilité respecte les conditions de recueil de cet avis définies page 24.

Sous certaines conditions, la valeur peut être estimée lors de la phase de calibration du modèle. À défaut d'obtenir une estimation satisfaisante du paramètre, l'incertitude sur le paramètre est présentée sous la forme de scénarios alternatifs.

La validité du modèle

Recommandation 17

La capacité du modèle à produire des résultats cohérents et adaptés à la réalité de la prise de décision est testée.

Compte tenu des choix méthodologiques et des hypothèses qui entrent dans la construction d'un modèle, il est nécessaire de respecter les règles de bonnes pratiques et de tester la validité interne et externe du modèle (McCabe, 2000).

La validation interne explore la cohérence intrinsèque du modèle, en particulier la logique mathématique ou mécanique des connexions entre les paramètres et le résultat final. La répétition de tests qui font prendre des valeurs extrêmes aux différents paramètres permet de repérer d'éventuels défauts de conception du modèle à l'origine de dysfonctionnements. Les résultats contraires à l'intuition sont analysés.

La validation externe vérifie que la structure du modèle, les hypothèses et les paramètres produisent des résultats raisonnables et compatibles avec ce qui est connu sur la maladie et les effets des interventions évaluées.

- Adéquation des résultats intermédiaires aux données empiriques indépendantes et fiables disponibles (*calibration*). Par exemple, les résultats de santé modélisés sur l'incidence d'un événement ne doivent pas être discordants avec les données connues (statistiques nationales, données épidémiologiques). La calibration permet de justifier les valeurs des paramètres du scénario de référence ainsi que les intervalles de variation de ces paramètres. Tout écart est expliqué ou permet de documenter les ajustements apportés au modèle.
- Adéquation des résultats avec l'intuition (*face-validity*). L'analyse des résultats du modèle permet de s'assurer qu'ils sont intuitivement corrects.
- Adéquation des résultats avec d'autres modèles sur les mêmes interventions (*cross-validity*). La description du modèle est assez détaillée pour permettre l'explication de divergences éventuelles.

⁴¹ Par exemple, le calcul d'un risque initial cardio-vasculaire à partir d'une équation de risque (Framingham ou SCORE) ; l'ajustement de données disponibles à la population d'analyse ; la prise en compte d'un lien causal entre une comorbidité et l'occurrence d'un événement, etc.

⁴² On pourra, par exemple, vérifier que la distribution définie pour des probabilités de transition ne produit pas de valeur négative, ou que la distribution associée à des scores de préférence ne produit jamais de scores supérieurs à 1, etc.

L'appréciation de la robustesse des conclusions du modèle

Recommandation 18

La caractérisation de l'incertitude fait partie de l'évaluation économique.

Les sources d'incertitude sont identifiées : l'incertitude sur les paramètres, l'incertitude sur la structure du modèle et l'incertitude sur les choix méthodologiques.

La réalisation d'une analyse de sensibilité probabiliste est privilégiée lorsque les distributions théoriques ou empiriques des paramètres sont connues ou peuvent être estimées. Le nombre d'itérations de Monte Carlo est précisé et justifié.

Une analyse de sensibilité déterministe univariée est systématiquement réalisée sur les paramètres susceptibles d'influencer la conclusion.

La sélection des paramètres soumis à une analyse de sensibilité, ainsi que la plage de valeurs retenue pour tester ces paramètres, sont présentées et justifiées.

Si le modèle repose sur l'hypothèse d'indépendance des paramètres, l'incertitude associée à cette hypothèse est discutée.

L'auteur de l'évaluation justifie l'analyse de sensibilité réalisée.

La notion d'incertitude s'applique aux situations dans lesquelles les événements décrits par le modèle surviennent de manière certes aléatoire, mais probabilisable (cette situation est qualifiée de risquée dans la littérature économique). Elle renvoie également aux situations dans lesquelles les informations nécessaires à la construction du modèle d'évaluation économique sont imparfaites, parce que divergentes (ambiguïté) ou indisponibles (ignorance).

L'incertitude est distincte de la variabilité interindividuelle (cf. page 24) et de l'hétérogénéité (cf. section sous-populations, page 19).

■ *Toutes les sources potentielles d'incertitude sont recherchées et discutées.*

La quantification du niveau d'incertitude qui affecte l'évaluation des coûts, des résultats et les conclusions de l'évaluation économique est constitutive de tout travail de modélisation.

Trois types d'incertitude font l'objet d'une analyse pour discuter des conclusions du modèle (Bilcke, 2011) :

- l'incertitude structurelle, qui est liée à la construction du modèle d'évaluation économique : choix du type de modèle, sélection des états dans le modèle de Markov ou des compartiments dans un modèle dynamique, schéma des interventions, méthodes alternatives d'extrapolation des résultats au-delà de la période d'observation, durée des cycles dans un modèle de Markov, etc. ;
- l'incertitude sur les paramètres, qui est liée aux erreurs de mesure et aux processus d'échantillonnage ;
- l'incertitude liée aux choix méthodologiques structurants posés par la HAS (perspective, horizon temporel, taux d'actualisation, population d'analyse, etc.).

- *L'analyse de modèles plausibles alternatifs est la principale méthode mobilisée pour caractériser l'incertitude structurelle.*

L'incertitude inhérente à la construction du modèle est documentée lorsqu'il existe des choix alternatifs (type ou structure du modèle), correspondant à une représentation différente d'un phénomène, plausible mais incertain compte tenu des connaissances disponibles⁴³. Des modèles alternatifs sont développés et les conclusions de l'évaluation issues de ces différents modèles sont présentées et comparées. Lorsque des modèles différents suggèrent des décisions différentes, la façon dont l'incertitude structurelle affecte la décision est discutée. Des techniques de méta-analyses de modèles (*models averaging*) ont été développées, permettant de pondérer de manière explicite les différents modèles afin de représenter leur crédibilité respective.

- *Les analyses de sensibilité sont les principales méthodes mobilisées pour caractériser l'incertitude sur les paramètres et les choix méthodologiques.*

Des analyses de sensibilité sont réalisées afin, d'une part, d'apprécier la manière dont l'incertitude sur les paramètres du modèle affecte l'estimation des coûts et des résultats et la robustesse des conclusions de l'évaluation économique, et, d'autre part, de préciser, dans les modèles complexes, le type de relation qui existe entre le(s) paramètre(s) et les coûts et les résultats estimés.

Une analyse de sensibilité déterministe univariée est systématiquement réalisée sur les paramètres considérés *a priori* comme pouvant influencer les conclusions de l'évaluation⁴⁴. Le choix des paramètres retenus et des valeurs extrêmes plausibles doit être justifié. Lorsqu'une analyse déterministe multivariée est réalisée, l'auteur discute de la même façon les raisons ayant gouverné la sélection des paramètres et des valeurs. Une analyse de seuils (valeurs des paramètres qui modifient les conclusions de l'évaluation économique) peut compléter la démarche mais la vraisemblance (et la pertinence) de ces seuils reste une question d'appréciation.

L'analyse de sensibilité déterministe est limitée⁴⁵. En conséquence, la réalisation d'une analyse de sensibilité probabiliste est privilégiée⁴⁶ dans la mesure où elle intègre l'incertitude sur l'ensemble des paramètres du modèle en prenant en compte les interactions. Elle permet d'estimer correctement l'espérance mathématique des coûts et des résultats et elle fournit des informations utiles pour construire les courbes d'acceptabilité et les analyses sur la valeur de l'information (EPVI ou pEPVI⁴⁷).

⁴³ Il pourra par exemple s'agir d'une hypothèse alternative sur l'histoire naturelle de la maladie ou sur le mode de transmission d'un virus, que l'état des connaissances scientifiques ne permet ni de confirmer ni de rejeter.

⁴⁴ Il peut s'agir de paramètres *a priori* déterminants, de paramètres dont le domaine de variation est large, de paramètres issus d'études de faible niveau de preuve, de paramètres relatifs à des comportements sur lesquels il existe des possibilités d'action, etc.

⁴⁵ Si l'analyse de sensibilité déterministe univariée tend à sous-estimer l'incertitude, en particulier en ne tenant pas compte des interactions entre les paramètres (Claxton, 2008), la réalisation d'analyses de sensibilité déterministes multivariées devient délicate lorsque le nombre de paramètres du modèle augmente.

⁴⁶ Pour les modèles complexes, l'analyse de sensibilité probabiliste peut requérir un temps de calcul important.

⁴⁷ Une analyse de la valeur attendue d'une information parfaite permet d'estimer la valeur de l'information supplémentaire nécessaire pour réduire l'incertitude sur la décision et le coût d'acquisition de cette information.

L'analyse de sensibilité probabiliste est réalisée à partir de simulations de Monte Carlo. Les distributions de probabilité associées aux paramètres sont présentées avec leur méthode d'élicitation : analyse statistique d'un échantillon de valeurs (par exemple, la distribution des coûts des séjours au sein d'un GHM ou la distribution du délai entre deux événements médicaux) ou choix raisonné en fonction de la nature du paramètre, des informations disponibles sur la distribution du paramètre et sur la manière dont il a été obtenu⁴⁸.

Si la modélisation repose sur l'hypothèse d'indépendance des paramètres, les raisons ayant conduit l'auteur à adopter cette hypothèse sont présentées. En particulier, lorsque les informations nécessaires au modèle d'évaluation économique proviennent de diverses origines, l'estimation des corrélations entre paramètres peut être très difficile. L'impact de cette hypothèse sur les conclusions de l'évaluation économique est discuté : quels sont les principaux paramètres concernés ? Quelle est le signe attendu de la corrélation entre les paramètres ? Quelles sont les conséquences prévisibles sur l'estimation des coûts et des résultats ?

⁴⁸ Exemples d'éléments permettant d'orienter sur le choix d'une distribution.

- La valeur d'une probabilité étant nécessairement comprise entre 0 et 1, l'utilisation d'une distribution bêta est adaptée pour caractériser une probabilité.
- Le fait que la distribution des coûts montre souvent un fort déport à droite justifie l'utilisation d'une distribution log-normale ou gamma.
- Si un paramètre provient d'une étude observationnelle ou est issu d'une régression, l'utilisation de distributions normale, bêta, gamma, etc. pour le paramètre lui-même ou pour les coefficients de la régression est adaptée.

La présentation et l'interprétation des conclusions de l'évaluation économique

L'utilisation des conclusions de l'évaluation économique à des fins d'aide à la décision

Recommandation 19

Les interventions de santé constituant la frontière d'efficacité sont identifiées et un ratio différentiel coût-résultat (RDCR, ICER en anglais) est calculé pour chacune d'elles, avec le détail des différentiels de coût et de résultat. Les interventions étudiées sont représentées dans un repère coût-résultat.

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.

- *Les interventions sous étude sont présentées en termes de dominance et de ratios différentiels coût-résultat.*

La définition de la frontière d'efficacité constitue la conclusion principale de l'évaluation économique. Les interventions de santé composant la frontière d'efficacité sont identifiées comme l'ensemble des situations non dominées, au sens de la dominance stricte ou de la dominance généralisée (voir définition fiche technique 3.7). La crédibilité de la situation de dominance généralisée doit être discutée.

Les ratios différentiels coût-résultat (RDCR, ICER en anglais) sont calculés en suivant la procédure suivante.

- Les interventions sont ordonnées en termes de coûts (du moins cher au plus cher).
- Les interventions dominées au sens de la dominance stricte sont identifiées : si une intervention est plus chère et moins efficace que la précédente, elle est non efficace.
- Les interventions dominées au sens de la dominance généralisée sont identifiées : les RDCRs sont calculés pour chaque intervention par rapport à l'intervention non strictement dominée qui la précède en termes de coût. Si le RDCR d'une intervention est supérieur à celui de l'intervention juste au-dessus d'elle en termes d'efficacité, cette intervention est exclue au titre de la dominance généralisée.
- Les RDCRs sont alors recalculés avec les interventions restantes.

En termes de présentation, les coûts et les résultats des interventions sous étude sont synthétisés dans un tableau afin de mettre en évidence toutes les situations dans lesquelles une position de dominance stricte ou de dominance généralisée existe. Ce tableau est complété par la représentation graphique dans le repère coût-résultat des points correspondant aux différentes interventions et de la frontière d'efficacité correspondant à l'ensemble des situations non dominées (fiche technique 3.7, page 75).

Plusieurs séries de ratios peuvent être présentées si plusieurs analyses ont été réalisées (ex. : coût par QALY gagné et coût par année de vie gagnée). Les conclusions de l'évaluation sont présentées pour l'ensemble de la population retenue dans l'analyse de référence et pour chacune des sous-populations si une telle analyse a été réalisée.

En l'absence d'un seuil d'acceptabilité de coût par unité de résultat, l'utilisation de la frontière d'efficacité relève de la décision publique. À l'issue de l'évaluation, les interventions sont donc qualifiées d'efficaces sans préjuger de leur acceptabilité au regard de la disposition à payer du décideur public. Une courbe d'acceptabilité est présentée afin d'éclairer le décideur sur la probabilité qu'une intervention soit efficace ou non en fonction du seuil d'acceptabilité (fiche technique 3.7, page 75).

■ *L'incertitude associée à la conclusion de l'évaluation est clairement analysée.*

Chaque évaluation contient une part d'incertitude, d'imprécision voire de controverse méthodologique. L'estimation de l'incertitude associée à la conclusion de l'évaluation est nécessaire pour établir un avis économique sur une intervention.

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.

Toute revue de la littérature comporte une synthèse de l'analyse critique des études sélectionnées qui permet de juger de la pertinence et de la justesse des conclusions avancées. Ce jugement repose sur le respect des méthodes standard d'analyse critique des études économiques et sur l'analyse de l'adaptation des évaluations réalisées à l'étranger au contexte français (cf. page 25).

Toute étude d'évaluation fait l'objet d'une discussion des conclusions. Cette discussion repose sur l'analyse critique des méthodes, des hypothèses et des données mobilisées, ainsi que sur les résultats des analyses de sensibilité qui sont systématiquement présentées.

■ *L'impact potentiel de l'adoption d'une intervention pour chaque financeur est analysé.*

La HAS souhaite qu'une analyse des sources de financement des interventions étudiées soit réalisée pour objectiver les évolutions des dépenses pour chaque financeur et identifier les éventuels transferts de dépenses qui seraient générés par le choix d'une intervention par rapport aux autres. Cela implique que les dépenses supportées par les usagers, l'assurance maladie obligatoire et les assurances maladie complémentaires soient individualisées. Ces dépenses sont valorisées sur la base des règles en vigueur concernant les tarifs et les taux de remboursement. Dans un souci d'opérationnalité et de comparabilité des conclusions des évaluations, il est recommandé, par convention, d'appliquer la clé de répartition des dépenses suivante⁴⁹ :

- l'assurance maladie obligatoire finance la part « sécurité sociale » du tarif, déduction faite des franchises ou forfaits ;
- les assurances complémentaires financent la part du tarif non remboursée (ticket modérateur) par l'assurance maladie obligatoire (hors franchises) ;
- les patients financent⁵⁰ les dépassements d'honoraires, les franchises et les produits et services non remboursables.

Toutes les données disponibles permettant de mieux décrire la répartition réelle des financements sont prises en compte, sous réserve que leur fiabilité soit démontrée.

Par exemple, les personnes admises en ALD bénéficient d'un remboursement à 100 % pour les biens et services couverts par le dispositif tandis que les personnes non admises en ALD sont assurées selon le taux habituel. L'analyse des financements reflète le mieux possible la répartition réelle des usagers dans et hors le dispositif.

La distinction entre le reste à charge pour le patient et la part couverte par les assurances complémentaires est difficile à opérer. L'analyse peut être améliorée lorsqu'il existe des données sur la proportion d'usagers couverts par une assurance complémentaire, sur le degré de couverture et sur la nature des biens et services pris en charge.

Si un financeur ne peut pas être pris en compte dans l'analyse, par exemple en raison d'un manque de données, son poids relatif dans le financement des interventions évaluées est discuté.

⁴⁹ Par exemple, pour la consultation d'un adulte chez un médecin spécialiste facturée 30 € (7 € de dépassement d'honoraires) la répartition par défaut sera la suivante :

assurance maladie obligatoire : $23 \text{ € (tarif)} \times 0,7 \text{ (part « sécurité sociale »)} - 1 \text{ € (franchise)} = 15,10 \text{ €}$;

assurance maladie complémentaire : $23 \text{ € (tarif)} \times 0,3 \text{ (part assurance maladie complémentaire)} = 6,90 \text{ €}$;

patient : $1 \text{ € (franchise)} + 7 \text{ € (dépassement d'honoraires)} = 8 \text{ €}$.

⁵⁰ Cette convention surestime la part payée par les patients dans la mesure où les contrats d'assurance complémentaire peuvent financer les dépassements d'honoraires, les franchises ainsi que certains produits de santé non remboursés.

La présentation de l'évaluation économique

Recommandation 20

L'évaluation économique est présentée de façon structurée, claire et détaillée. La méthodologie est transparente et les données, ainsi que les sources mobilisées, sont clairement rapportées.

Pour chacune des interventions sous étude, les valeurs non actualisées par grande composante de coût et de résultat sont présentées. Les coûts totaux et les résultats obtenus sur le critère principal sont ensuite calculés et actualisés.

■ *Le rapport est rédigé de manière claire et détaillée.*

Une attention particulière est portée à la rédaction et à la présentation de l'évaluation afin de rendre le travail accessible aux utilisateurs potentiels, ce qui appelle le respect de deux exigences. D'une part, le rapport contient suffisamment d'information pour permettre au lecteur de porter un jugement critique sur la validité de l'analyse. D'autre part, le rapport est rédigé de manière compréhensible.

Une synthèse courte (2 pages) est incluse en préambule, présentant dans un langage non technique la problématique, la méthode utilisée, les principaux résultats et la conclusion de l'évaluation économique.

■ *Les coûts et les résultats sont présentés de manière désagrégée.*

Chaque grande composante du coût et du résultat est valorisée sans actualisation pour toutes les interventions sous étude.

Le niveau de détail dépend de la nature des interventions sous étude et des méthodes de mesure utilisées. Par exemple, les différentes composantes du coût pourront renvoyer à la chronologie des interventions de santé (coût en phase aiguë, coût de réintervention, coût en phase chronique) ou à la nature des interventions (coût hospitalier, coût des produits de santé, coût de transport, coût des aidants, etc.). Si les résultats sont estimés en nombre de QALYs, il est nécessaire de pouvoir distinguer la durée de vie et la durée de vie pondérée par la qualité.

Les résultats et les coûts totaux de toutes les interventions étudiées sont ensuite calculés et actualisés.

■ *L'analyse est présentée de manière transparente et structurée.*

Le plan de rédaction suit la logique de l'évaluation, ce qui garantit une meilleure transparence et une meilleure compréhension de la démarche suivie. Plusieurs documents proposent des modèles détaillés de structure de rapport (KCE, 2008 ; ACMTS, 2006 ; Drummond, 2005) fondés sur un même plan général (cf. ci-dessous).

- Le contexte et la problématique de l'évaluation économique sont clairement exposés (quelle est la question que l'on se pose et pourquoi on se la pose) ainsi qu'une description de la pathologie et/ou la technique étudiées (épidémiologie, évolution naturelle de la pathologie, options thérapeutiques, pratiques cliniques actuelles, coût de la maladie, etc.).
- Cela permet de définir de manière très précise l'objectif principal de l'évaluation économique et, le cas échéant, les objectifs secondaires.
- Une revue de la littérature économique portant sur les mêmes questions d'évaluation est présentée et discutée.
- La méthode de l'évaluation économique entreprise est détaillée conformément aux principes méthodologiques retenus par la HAS.
 - Circonscription du champ de l'évaluation, principalement la perspective, la population d'analyse et les interventions comparées, avec éventuellement les motifs de non-inclusion (sous-population spécifique, forme particulière de la pathologie, etc.).
 - Définition de la méthode d'analyse économique (ACU, ACE).
 - Présentation technique de l'évaluation : horizon temporel, actualisation, plan de l'étude (fondée sur un essai clinique et/ou modélisation), méthodes d'analyse statistique, analyse de sensibilité.
 - Présentation de toutes les données qui entrent dans l'estimation des différentiels de coût (quantité de ressources consommées, coûts unitaires) et de résultat (effets traitements relatifs, scores de préférence, scores de risques, etc.), ainsi que des sources dont elles sont issues (référence, étude *ad hoc*, base de données, avis d'experts).
- Les conclusions de l'évaluation sont rapportées sous la forme de ratios différentiels coût-résultat avec prise en compte de l'incertitude.
- Discussion des conclusions de l'évaluation et de ses limites.

Équipe

Ce document a été réalisé par les chefs de projet du service d'évaluation économique et de santé publique, sous la direction de Mme Catherine Rumeau-Pichon, en collaboration avec les membres du Groupe technique des économistes participant à la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique, présidé par M. Benoît Dervaux.

Le projet a été coordonné par Fabienne Midy.

La partie « Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts » a été coordonnée et rédigée par Véronique Raimond. La partie « Choix méthodologiques pour la modélisation de l'évaluation économique » a été coordonnée et rédigée par Stéphanie Barré, Anne-Line Couillerot et Françoise Hamers. Les autres parties ont été rédigées par Fabienne Midy, avec la contribution de Clémence Thébaut.

Ce guide doit beaucoup à l'implication directe et constante de Marie-Odile Carrère, Catherine Le Gales, Benoît Dervaux, Luc Baumstark, et aux relectures de Marie-Christine Woronoff et Roland Cash.

Nous remercions, pour leur contribution, les membres de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique, présidée par Mme Lise Rochaix.

Nous remercions toutes les personnes ayant participé à la consultation publique et aux auditions ; leurs interrogations et commentaires ont grandement contribué à l'enrichissement du guide méthodologique. Nous remercions Mark Sculpher, Yazdan Yazdanpanah et Mattias Neyt, pour leur relecture durant la phase de finalisation du document.

Membres du Service d'évaluation économique et de santé publique	Membres du Groupe technique des économistes de la CEESP
-----------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

- Stéphanie Barré
- Isabelle Bongiovanni
- Anne-Line Couillerot
- Roselyne Delaveyne
- Agnès Dessaigne
- Françoise Hamers
- Isabelle Hirtzlin
- Grégoire Jeanblanc
- Stéphanie Leclerc
- Fabienne Midy
- Célia Pessel
- Anne-Isabelle Poullié
- Véronique Raimond
- Annie Rudnichi
- Catherine Rumeau-Pichon
- Cléa Sambuc
- Olivier Scémama
- Clémence Thébaut

- Luc Baumstark
- Martine Bellanger
- Marie-Odile Carrère
- Roland Cash
- Benoît Dervaux
- Catherine Le Gales
- Philippe Mossé
- Marie-Christine Woronoff

Références générales

Akehurst R, Anderson P, Brazier J, et al. Decision analytic modelling in the economic evaluation of health technologies. A consensus statement. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5): 443-444.

Allan GM, Korownyk C, LaSalle K et al. Do Randomized Controlled Trials Discuss Healthcare Costs? *PLoS One* 2010; 5(8) e12318.

ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Janvier 2000. www.has-sante.fr

Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for Methodological, Structural, and Parameter Uncertainty in Decision-Analytic Models : A practical guide *Med Decis Making* 2011 31: 675.

Boulenger S *et al.* Guidelines for completing the Euronheed transferability checklist. Euronheed working paper 2004.

Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of models structures for economic evaluation of health technologies. *Health Economics* 2006; 15: 1295-1310.

Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5): 479-500.

CCNE. Progrès technique, santé et modèles sociaux : la dimension éthique des choix collectifs, avis n°57, 1998.

Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. Centre for Health economics. CHE Research Paper 54. January 2010.

CES. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Collège des économistes de la santé, 2009. http://www.ces-asso.org/docs/Rapport_AIB.pdf.

CES. Actualisation partielle du Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé, 2010. www.has-sante.fr

Chevalier J. Mesure de l'utilité attachée aux états de santé. Valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France. Thèse présentée et soutenue publiquement le 15 février 2010, université Paris IX Dauphine.

Chojceki D, Dennett L. Health technology assessment on the net: a guide to internet sources of information. IHE report twelfth edition, april 2011. http://www.health-technology-assessment.de/Internet_sources_of_information.pdf

Commissariat général du plan. Choix des investissements et coûts des nuisances. Rapport du groupe d'experts présidé par Marcel BOITEUX. Juin 2001. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/014000434/0000.pdf>

Commissariat général du plan. Révision du taux d'actualisation des investissements publics. Rapport du groupe d'experts présidé par Daniel LEBÈGUE. Janvier 2005. <http://www.plan.gouv.fr/intranet/upload/actualite/Rapport%20Lebegue%20Taux%20actualisation%2024-01-05.pdf>

Costet N et al. French cross-cultural adaptation of the health utilities indexes mark 2 (HUI2) and 3 (HUI3) classification systems. *Quality of life research* 1998; 7: 245-256.

Dolan P, Kahneman D. Interpretations of utility and their implications for the valuation of health. *The Economic Journal* 2008; 118(525): 215–234.

Drummond M, Sculpher M, Torrance G et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Third edition. Oxford Universit Press, 2005.

Drummond M, Barbieri M, Cook J et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practiced Task Force Report. *Value in Health* 2009 ; 12(4) : 409-418.

Dyer M, Goldsmith K, Sharples L, Buxton M. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010; 8: 13.

Eschenbach G. Technical note: constructing tornado diagrams with spreadsheets. *Engineering Economist*, Summer 2006.

Fagot-Largeault A. Réflexions sur la notion de qualité de vie, *Archives de philosophie du droit* 1991 ; 36 : 135-53.

Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost-benefits and cost-effectiveness analysis. *Health Economics* 2001; 10: 587-599.

HAS. Définir, ensemble, les nouveaux horizons de la qualité en santé, HAS, 2007. www.has-sante.fr

HAS. Projet HAS 2009-2011. www.has-sante.fr

Institute of medicine. Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. Mars 2011. <http://www.iom.edu/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-Systematic-Reviews.aspx>

Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(3): 191-215.

Kristensen F, Sigmund H (ed). Health technology assessment handbook. Copenhagen: Danish centre for health technology assessment, National Board of Health 2007.

Le Gales C, Buron C, Costet N et al. Développement d'un index d'états de santé par les utilités en population française: le Health Utilities Index. *Economie et prévision* 2001 ; 150-1(4-5): 71-87.

McCabe C, Dixon S. Testing the validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17(5): 501-13.

Nixon J et al. Guidelines for completing the Euronheed transferability information checklists. *The European journal of health economics*. HEPAC : Health economics in prevention and care. 10(2): 157-165.

Nixon J, Rice S, Drummond M et al. Guidelines for completing the Euronheed transferability information checklist. *Eur J Health Econ* 2009; 10(2): 157-65.

O'Brien BJ. A tale of two (or more) cities : geographic tranferability of pharmacoeconomic data. *American journal of managed care* 1997; 3 : S33-S39.

OMS. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. 2008. Rapport WHO/IVB/08.14. www.who.int/vaccines-documents/

Philips Z, Ginnelly L, Sculpher Met al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004; 8(36): iii-iv, ix-xi, 1-158.

Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF36 onto EQ-5D index : how reliable is the relationship ? *Health Qual Life Outcomes* 2009; 31: 7-27.

Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ* 2006; 15(7): 677-87.

Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 400-5.

Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6: 9-17.

Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(11): 1043-53.

Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A Decision Chart for Assessing and Improving the Transferability of Economic Evaluation Results Between Countries *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (13): 857-876.

Références des guides méthodologiques consultés

1. **Allemagne.** IQWIG. General Methods for the assessment of the relation of benefits to costs. Version 1.0, novembre 2009.
2. **Angleterre et Pays de Galles.** NICE. Updated guide to the methods of technology appraisal. Juin 2008.
3. **Belgique.** Cleemput I, Van Wilder P, Vrijens F, et al. Recommandations pour les évaluations pharmaco-économiques en Belgique. 2008. KCE reports 78B.
4. **France.** Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Collège des économistes de la santé. 2003.
5. **Écosse.** Guidance to manufacturers for completion of new product assessment form. Health technology Board for Scotland. Revised June 2007.
6. **Pays-Bas.** Guidelines for pharmacoeconomic research, updated version. College voor zorgverzekeringen. April 2006.
7. **Norvège.** Norwegian guidelines for pharmacoeconomic analysis in connection with applications for reimbursement. Norwegian Medicines Agency. Octobre 2005.
8. **Finlande.** Decree of the Ministry of Social Affairs and Health on applications and price notifications made to the pharmaceuticals pricing board. Ministry of Social Affairs and Health. 2009.
9. **Suède.** General guidelines for economic evaluation. Pharmaceutical benefit board, April 2003.
10. **Allemagne.** German recommendations on health economic evaluation: third and updated version of the Hanover Consensus. Value in Health 2008; 11(4): 539-544.
11. **Autriche.** Guidelines on Health Economic Evaluation. Institut for Pharma-economic Research. April 2006.
12. **Canada.** Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada. Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé. 3^{ème} édition, 2006.
13. **Nouvelle-Zélande.** Prescription for pharmacoeconomic analysis. Methods for cost-utility analysis. Pharmaceutical management Agency. May 2007.
14. **Australie.** Guidelines for preparing submissions to the pharmaceutical benefits advisory committee. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Version 4.3 December 2008.

ANNEXES

Annexe 1. Exemples de fiches d'extraction de données à partir d'une étude

Source : (traduit de) Guidelines International Network, 2009

Exemple de fiche d'extraction de données à partir d'une étude visant à évaluer l'effet d'une intervention de santé
Référence
Titre de l'article Source Auteur principal Date de publication Type d'étude (essai contrôlé randomisé, essai comparatif non randomisé, étude cas-témoins, série de cas, méta-analyse, etc.)
Méthode générale
Population Critères d'éligibilité (critères d'inclusion et d'exclusion) Cadre et lieu de l'étude (nombre de centres, le ou les pays concernés, patients ambulatoires ou hospitalisés, etc.) Interventions (intervention sous étude et comparateurs) Détail du schéma (ex. : dose, fréquence, durée du traitement, etc.) Critère de jugement principal Critère(s) de jugement secondaire(s) Taille de l'échantillon Méthode de randomisation
Résultats
Nombre de sujets analysés (nombre de patients par groupe, en intention de traiter dans les essais comparatifs) Durée de l'étude (dates de début et de fin d'étude, périodes d'inclusion et de suivi) Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes Résultats inhérents au critère de jugement principal dans chaque groupe Différence, valeur de p, intervalle de confiance Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s) Effets secondaires
Conclusions
Revue critique de la qualité de l'étude Commentaires généraux Source de financement

Référence : Guidelines International Network. Template for summarising studies addressing Intervention questions. Evidence tables working group. <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/etwg-documents/template-evidence-summary-intervention-studies> (Accepted for publication in July 2010, Journal for Quality and Safety in Health Care).

Source : Service d'évaluation économique et de santé publique, HAS 2010

Exemple de fiche d'extraction de données à partir d'une étude économique
<p>Référence</p> <p>Titre de l'article Source Auteur principal Date de publication</p>
<p>Méthode générale</p> <p>Type d'étude (revue de synthèse, méta-analyse, modélisation, étude) Pays dans le(s)quel(s) a été menée l'évaluation économique Perspective Technique d'analyse (ACU, ACE, ACB, minimisation de coût, coût de la maladie, etc.) Horizon temps Actualisation des coûts et des résultats Population Interventions comparées (intervention sous étude, comparateur)</p>
<p>Evaluation des résultats</p> <p>Dates de recueil des données Mesure du résultat (événement évité, années de vie, QALY, etc.) Description des données : <ul style="list-style-type: none"> - Source de données (étude, méta-analyse, revue de synthèse, avis d'expert) - Méthode et outils (design de l'étude, échelle de QL, mesure directe, hypothèse de l'auteur, etc.) - Données cliniques - Score de préférence Présentation des résultats Analyses en sous-groupes</p>
<p>Évaluation des coûts</p> <p>Année de référence Monnaie de référence Coûts inclus dans l'évaluation (coûts directs médicaux, directs non médicaux, indirects) Source de données de coût Méthode de valorisation des coûts Données de coûts</p>
<p>Conclusions de l'évaluation</p> <p>Ratios coût-résultat Analyse en sous-groupes Conclusion Analyse de sensibilité Analyse d'acceptabilité Limites Financement</p>
<p>Commentaires</p>

Annexe 2 : Exemples de grille d'évaluation de la qualité d'une étude économique

Source : (adapté de) Drummond et al. 1998

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'une étude économique		
	OUI	NON
A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre ?		
L'étude prend en compte à la fois les coûts et les résultats des interventions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'étude compare les différentes options.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un point de vue précis est adopté et l'étude se place dans un contexte décisionnel particulier.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les options concurrentes sont-elles décrites de manière détaillée et complète ?		
Aucune option importante n'a été omise.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'option « ne rien faire » est envisagée et étudiée si pertinente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les éléments descriptifs des options sont présentés (fréquence, population d'analyse, schéma de l'intervention, etc.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'efficacité en pratique réelle des interventions est-elle établie ?		
L'efficacité est établie par un essai clinique randomisé et contrôlé, dont le protocole correspond à ce qui adviendrait en pratique courante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'efficacité est établie par une synthèse d'études cliniques de bonne qualité méthodologique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'efficacité est établie par des données d'observation ou des hypothèses avec une analyse des biais sur les conclusions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les coûts et les effets sur la santé les plus importants de chaque option sont-ils identifiés ?		
Les différents points de vue pertinents sont examinés, tant pour les coûts que pour les effets sur la santé.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aucun effet sur la santé important n'est omis. Si un effet important n'est pas examiné, ce choix est justifié.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aucun coût important n'est omis. Si un élément de coût important n'est pas examiné, ce choix est justifié.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les coûts et les effets sur la santé sont-ils mesurés correctement avec les unités appropriées ?		
Tous les items de coût et de résultat identifiés sont mesurés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La méthode de quantification des ressources consommées est valide.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les coûts unitaires sont détaillés (tarifs, prix de marché, etc.) et adaptés à la perspective retenue.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La mesure des résultats de santé est adaptée à la question posée (année de vie, événement évité, score de préférence, etc.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La méthode de mesure des résultats est valide.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les sources d'information sont clairement identifiées et la source la plus pertinente est privilégiée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les coûts et les résultats de santé futurs sont-ils ajustés en fonction du temps ?		
Les coûts et les résultats sont actualisés à un même taux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le taux d'actualisation est connu et justifié.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suite ci-contre...		

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'une étude économique (suite)		
	OUI	NON
A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des résultats de santé ?		
Une analyse de sensibilité est présentée (déterministe ou probabiliste) sur tous les paramètres clés incertains.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cas d'analyse déterministe, les intervalles de valeurs sont justifiés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cas d'analyse probabiliste :		
- les analyses statistiques sont adaptées à la nature des paramètres clés ;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- les distributions sont présentées et justifiées.		
L'incertitude attachée aux conclusions de l'évaluation économique est connue et discutée (intervalles de confiance, ellipses de confiance, courbe d'acceptabilité).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'interprétation des conclusions de l'évaluation économique est-elle pertinente ?		
Une analyse différentielle des coûts et des résultats de santé des options concurrentes est réalisée et présentée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si un indicateur de synthèse est proposé (ratio coût-résultat), il est correctement interprété.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les options appartenant à la frontière d'efficacité sont identifiées.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'étude est transparente sur ses limites.		
Les conclusions sont comparées de manière critique à celles d'autres études sur le même sujet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'étude aborde la question de la généralisation des conclusions pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'étude prend en compte d'autres facteurs entrant dans la décision (éthique, financement, organisation et mise en œuvre, etc.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Références :

Drummond M. et al. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2^e édition. Economica, 1998.

Source : (adapté de) M. Weinstein et al., 2003

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'un modèle économique		
	OUI	NON
La structure et les hypothèses du modèle sont cohérentes avec la problématique économique et avec les connaissances cliniques actuelles.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les indicateurs de coût et de résultat sont cohérents avec la perspective de l'évaluation économique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La population modélisée est stratifiée pour tenir compte des hétérogénéités sur les probabilités d'événements, la qualité de vie et les coûts.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toutes les options pertinentes sont intégrées comme comparateurs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le modèle tient correctement compte de la dimension temporelle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'horizon temporel est suffisamment long pour rendre compte des impacts en termes de résultat et de coût.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les durées des cycles sont justifiées au regard du rythme d'évolution de la pathologie, des symptômes, des décisions de traitement ou des coûts.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les coûts et les résultats sont actualisés à un taux acceptable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les hypothèses de modélisation sont explicitées et leur validité empirique est démontrée (à défaut, leur acceptabilité générale).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La structure du modèle est cohérente avec les connaissances actuelles sur l'histoire de la maladie modélisée et sur les relations de causalité entre les différentes variables.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les simplifications inhérentes à la structure du modèle sont justifiées et n'altèrent pas les conclusions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les états de santé sont justifiés sur leur importance clinique, leur relation avec le critère de résultat final ou les coûts.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si les probabilités de transition dépendent d'événements antérieurs, le modèle intègre cette mémoire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les données de coût et de résultat sont pertinentes et clairement décrites.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une revue systématique des données probantes est réalisée et présentée sur les variables clés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les sources de données sont transparentes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si une source de données connue n'est pas utilisée, ce choix doit être justifié.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si les données reposent sur des opinions d'experts, la méthode de recueil est présentée en détail. Elle répond aux standards de qualité reconnus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La modélisation mathématique est adaptée à la problématique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les étapes clés du développement du modèle économique sont détaillées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'approche mathématique retenue pour le modèle économique est justifiée au regard des approches alternatives.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si le modèle économique inclut des données entrantes issues d'autres modélisations, ces méthodes sont décrites et correspondent aux critères de validité de la biostatistique et de l'épidémiologie. En cas de méta-analyse, l'hétérogénéité entre les sources de données est recherchée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suite ci-contre...		

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'un modèle économique (suite)		
	OUI	NON
Les données sont correctement entrées dans le modèle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les unités de mesure, les intervalles de temps et les caractéristiques de la population sont mutuellement cohérents tout au long du modèle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si une simulation de Monte Carlo est utilisée : - l'erreur aléatoire de simulation est inférieure à l'effet taille ; - l'analyse de sensibilité repose sur la génération de nombres pseudo-aléatoires à graine fixe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si une simulation de cohorte est utilisée, l'analyse de sensibilité repose sur une simulation probabilistique utilisant les distributions de probabilité sur les paramètres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La modélisation comprend une analyse de sensibilité complète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une analyse de sensibilité est proposée sur tous les paramètres clés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les méthodes utilisées pour mener l'analyse de sensibilité sont adaptées.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Modélisation mathématique : des analyses de sensibilité sont présentées si une des approches alternatives possibles, également crédible, peut engager une conclusion différente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les données soumises à une analyse de sensibilité sont justifiées et argumentées. - Pour une analyse de sensibilité non probabiliste : les estimations ponctuelles sont accompagnées d'une borne inférieure et supérieure. - Pour une analyse de sensibilité probabiliste : la spécification des distributions de probabilité repose sur une méthode explicitée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'incertitude entourant les conclusions du modèle est étudiée et présentée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le modèle est valide.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validation interne		
Le modèle est soumis à des tests de validité interne (test des valeurs nulles ou extrêmes, examen de la programmation, tests de reproductivité).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le modèle est soumis à un test de calibration si les données sont disponibles.		
Validation inter modèles		
Le modèle est comparé aux modèles existants et les différences sont discutées.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Références :

Weinstein M. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices. Modeling studies. Value in health; 2003, 6(1): 9-17

Nuijten M. et al. Reporting format for economic evaluation. Part II ; Focus on modelling studies. Pharmacoeconomics 1998; 14(3): 259-268.

Annexe 3. Fiches techniques

Fiche technique 3.1. Méthodes de comparaisons indirectes

Parmi les méthodes disponibles, les comparaisons dites « naïves » d'estimations ponctuelles ou de bras actifs issus d'essais contrôlés randomisés distincts ne sont pas admissibles.

Les méthodes adaptées de comparaisons indirectes se regroupent en trois catégories.

- Les méthodes de comparaisons indirectes ajustées (*adjusted indirect comparison*), qui ne comparent que deux interventions simultanément. La comparaison de plusieurs interventions implique la réalisation de plusieurs comparaisons deux-à-deux.
- L'approche mixte (*mixed treatment comparison*), qui permet de combiner des estimations issues des comparaisons indirectes ajustées avec des estimations de comparaisons directes. Cette approche est particulièrement adaptée lorsque les essais de comparaison directe soulèvent des réserves (manque de puissance, modalités d'utilisation du comparateur discutables).
- Les méthodes de modélisation, qui intègrent simultanément plusieurs interventions à l'aide d'un traitement statistique complexe. Une première approche consiste à modéliser l'ensemble des comparaisons possibles entre toutes les interventions disponibles à partir d'un réseau d'essais. L'estimation est globale, elle utilise les comparaisons directes existantes et les comparaisons indirectes réalisables. Les méthodes d'estimation globale sont les méta-analyses bayésiennes en réseau et les modèles linéaires mixtes. La méta-régression est une seconde approche qui consiste à modéliser l'effet observé dans les essais à l'aide de covariables.

En l'état actuel des connaissances, deux approches peuvent être mises en avant : la comparaison indirecte ajustée, simple et transparente, et les méthodes bayésiennes en réseau. Cette dernière semble la mieux à même de dessiner la hiérarchie complète du champ thérapeutique étudié. Pour l'instant, les autres techniques valides sont également utilisables en l'absence de comparaisons approfondies des performances des différentes méthodes.

Pour éviter que des choix arbitraires ne soient faits dans les données traitées, les calculs de comparaisons indirectes, quelle que soit la méthode utilisée, doivent porter sur les résultats de méta-analyses qui supportent une recherche exhaustive des données et une sélection des essais sur leur aptitude à faire une estimation non biaisée.

Références

Cucherat M, Iazard V. Les comparaisons indirectes. Méthodes et validité. Document non publié, HAS, juillet 2009.

KCE. Recommandations pour les évaluations pharmacoéconomiques en Belgique. KCE reports 78B, 2008, p.13.

NICE. Guide to the methods of technology appraisal. June 2008, p.36.

IQWiG. General methods for the assessment of the relation of benefits to costs. Version 1.0., novembre 2009, p.16.

Fiche technique 3.2. Système de classification EQ-5D

■ Questionnaire

Pour utiliser cet instrument, il est nécessaire d'enregistrer son projet d'étude auprès de l'Euroqol group, lequel vous renseignera sur les conditions d'utilisation, y compris sur les frais de licence s'ils sont applicables.

Toutes les informations nécessaires sont accessibles sur le site www.euroqol.org

Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs/gêne

- Je n'ai ni douleurs, ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété/dépression

- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

© 1990 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

■ **Matrice de pondération**

Dimension	Niveau de réponse	Score de préférence	
Mobilité	1		0
	2	u1	0,15
	3		0,37
Autonomie de la personne	1		0
	2	u2	0,21
	3		0,32
Activités courantes	1		0
	2	u3	0,16
	3		0,19
Douleurs / gênes	1		0
	2	u4	0,11
	3		0,26
Anxiété / dépression	1		0
	2	u5	0,09
	3		0,20
Constante	Si au moins une dimension est au niveau 3	N3	0,17

Source : Chevalier 2010

■ **Fonction de scorage**

$$U(E) = 1 - u1 - u2 - u3 - u4 - u5 - N3$$

■ **Référence**

Chevalier J, Pouvourville (de) G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. Accepté pour publication dans The European Journal of Health Economics, le 05 septembre 2011.

Fiche technique 3.3. Système de classification HUI3

■ Questionnaire

Cet instrument n'est pas libre de droit. Il est géré par Health Utility Inc. et le tarif pour pouvoir disposer de la version française du questionnaire et du manuel d'utilisation associé est de 4 000 \$ canadiens.

Toutes les informations nécessaires sont accessibles sur le site www.healthutilities.com.

■ Matrice de pondération du HUI3

Dimensions		1	2	3	4	5	6
Vue	u1	1.00	0.96	0.86	0.80	0.70	0.49
Ouïe	u2	1.00	0.94	0.92	0.87	0.83	0.66
Elocution	u3	1.00	0.93	0.89	0.84	0.64	
Capacité à marcher	u4	1.00	0.93	0.87	0.79	0.73	0.57
Dextérité	u5	1.00	0.93	0.87	0.82	0.77	0.61
Etat psycho-logique	u6	1.00	0.93	0.77	0.65	0.45	
Mémoire et capacité à réfléchir	u7	1.00	0.94	0.90	0.84	0.76	0.56
Douleur	u8	1.00	0.94	0.87	0.73	0.51	

Source : Le Gales C, Buron C, Costet N. Développement d'un index d'états de santé par les utilités en population française : le Health Utilities Index. *Economie et Prévision* 2001 ; 150-1; 4-5: 71-87.

■ Fonction de scorage

$$U(E) = 1.01 (u1 \times u2 \times u3 \times u4 \times u5 \times u6 \times u7) - 0.01$$

■ Références

Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, Barr RD. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Annals of Medicine* 2001; 33:375-384.

Feeny D. The Health Utilities Index: a tool for assessing health benefits. *PRO Newsletter* 2005; 34:2-6.

Horsman JR, Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:54.

Fiche technique 3.4. Bases de données mobilisables pour la mesure des ressources consommées

Base de données	Type d'information	Accès*
Entrepôt du SNIIR-AM : ressources présentées au remboursement (assurance maladie obligatoire : régime général dont SLM, MSA, RSI, régimes spéciaux)		
Datamarts : Medic'am Biolam LPP'am	Données agrégées : Médicaments Biologie médicale Dispositifs médicaux	Données agrégées consultables sur le site de l'Assurance maladie www.ameli.fr
Données communes inter-régimes (DCIR) : Exhaustivité de données plus ou moins agrégées (2 ans + année en cours) ou EGB (échantillon de données individuelles, créé en 2005, données à partir de 2003)	Données individuelles anonymisées** Données sociodémographiques du patient : sexe, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence, CMU, CMU-c Données du professionnel ou de l'établissement (Finess géographique) Prestation en nature : actes médico-techniques (code CCAM), actes paramédicaux, médicaments (code CIP), dispositifs médicaux (code LPP), actes techniques (code NGAP), actes de biologie (code NABM), transports sanitaires, séjours hospitaliers Prestations en espèces : indemnités journalières, rentes d'invalidité Informations médicales : code ALD	Accès restreint (accès selon des profils d'autorisation définis par la loi pour les données exhaustives)
PMSI (MCO, SSR, HAD, psychiatrie, hospitalisation publique et privée, base de valorisation des séjours) : Exhaustivité ou EGB	Données individuelles anonymisées* Nature du séjour (code GHM), durée moyenne de séjour, âge, sexe, diagnostic, actes classants, activités spécifiques, séances de chimiothérapie et de dialyse, produits facturés en sus des GHS (médicaments : code UCD, dispositifs médicaux : code LPP)	Données agrégées consultables sur le site de l'ATIH www.atih.sante.fr Accès restreint pour les données détaillées, par l'ATIH ou par le SNIIR-AM pour les données appariées
Fichiers complémentaires au PMSI	Urgences, consultations hospitalières, prélèvement d'organes, etc.	Cf. ATIH
Suite ci-après...		

Base de données (suite)	Type d'information	Accès*
Bases généralistes		
Eco-Santé (IRDES)	Données portant sur l'état de santé de la population, les dépenses de santé, les professions de santé, l'hôpital, la protection sociale, l'aide sociale et indicateurs démographiques et économiques	Données consultables sur le site de l'IRDES www.irdes.fr
Portail Epidémiologie France (INSERM)	Catalogue en ligne des principales bases de données en santé de source française qui peuvent être utiles au développement de la recherche et de l'expertise en santé publique, dont les registres (cancer, greffe, dialyse) En cours de constitution en juillet 2011	Données consultables sur le site de l'INSERM www.epidemiologie-france.fr
Activité hospitalière (hors PMSI, cf. page précédente)		
SAE (Statistique annuelle des établissements de santé, Drees)	Équipements lourds, activités spécifiques (SAMU, urgences), nombre de séjours, de journées, séances	Données consultables sur le site de la Drees www.sante-sports.gouv.fr/etudes-recherches-et-statistiques-drees.html
Bases diagnostics et prescriptions		
Base LPD (anciennement Thalès) Cégédim stratégique data (échantillon volontaire, mensuel, historique 10 ans) Disease Analyzer IMS-Health (échantillon volontaire, mensuel, depuis 2000) EPPM (échantillon volontaire, trimestriel, historique 3 ans)	Médecins généralistes et spécialistes en libéral, actes, prescriptions de médicaments (renouvellement, modification), d'actes paramédicaux, d'examens complémentaires, d'arrêts de travail ; données cliniques, diagnostic, caractéristiques patient (âge, sexe, comorbidité) et médecin Prescriptions de médicaments par les médecins généralistes en libéral, dossier médical patient Médecins généralistes et spécialistes en libéral, actes, prescriptions, diagnostic, caractéristiques patient et médecin	Bases payantes
Bases ventes, prescriptions et dispensation des produits de santé		
Base Taxe Afssaps (exhaustivité, annuel, depuis 1987)	Médicaments vendus par les laboratoires (chiffre d'affaires réel, unités vendues, code CIP)	Données agrégées dans le rapport annuel
Bases IMS-Health (échantillon, mensuel, historique 3 à 5/6 ans)	Ventes médicaments en officine (code CIP, unités, chiffre d'affaires, prix fabricant HT, prix public TTC, taux de remboursement), et à l'hôpital public et privé (unités, prix catalogue, code UCD)	Bases payantes
Bases GERS (exhaustivité, échantillon, mensuel, historique 10 ans)	Ventes aux pharmacies d'officine et aux établissements de soins (unités, chiffre d'affaires HT, code UCD, code CIP)	Bases payantes Accès restreint (adhérents)

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

** Les données de l'Entrepôt du SNIIR-AM et du PMSI sont anonymisées avec un identifiant commun (méthode FOIN), qui permet de chaîner les données individuelles entre les deux systèmes. Toutes les données individuelles peuvent être traitées de façon agrégée.

Fiche technique 3.5. Sources d'informations⁵¹ pour la valorisation des ressources

Coûts	Sources d'information dans une perspective de valorisation par le coût de production	Sources d'information dans une perspective de valorisation par le tarif
Hospitalisation en MCO Séjours et séances	ENCC MCO Statistiques du PMSI GACAH (1)	Tarifs des GHS (2) Tarifs des suppléments journaliers (réanimation, soins intensifs, néonatalogie, surveillance continue)
Activité financée par forfait (dialyse, prélèvement d'organes, urgences)	GACAH (1)	Tarifs des forfaits (2)
Hospitalisation à domicile	ENCC HAD	Groupes homogènes des tarifs
Hospitalisation en SSR	ENCC SSR	Prix de journée en secteur privé Dotation globale pour le secteur public (retraitements comptables) Tarification à l'activité en cours d'implantation
Hospitalisation en psychiatrie	-	Prix de journée en secteur privé Dotation globale pour le secteur public (retraitements comptables)
Hébergement en EHPAD et USLD		
Hébergement	Publications	-
Dépendance	- Drees	Allocation personnalisée d'autonomie
Soins	- IGAS (3)	Cf. soins ambulatoires
Médicaments et dispositifs médicaux	Bases privées pour les médicaments et dispositifs non remboursables (prix HT) et pour le calcul d'un coût moyen pondéré (génériques, coût par classe thérapeutique) Fichiers complémentaires au PMSI pour le prix réel facturé pour les produits en sus des GHS (4)	Tarifs pour les médicaments et dispositifs médicaux remboursables, y compris pour les médicaments et dispositifs en sus des GHS Base Thésorimed (5) Base Thériaque (6) Base du CEPS (7) Bases LPP et BdM_it (8)
Actes médicaux et paramédicaux	-	CCAM, plusieurs mises à jour par an (9) NGAP (10)
Dépassements d'honoraires	Publications Drees (11) Rapport IGAS (12) EGB	Non applicable
Actes médico-techniques (biologie, radiologie)	-	NABM pour la biologie (13) Référentiel des actes hors nomenclature (14) CCAM pour la radiologie et les explorations (15)
Transport médicalisé (SMUR)	ENCC MCO Retraitements comptables GACAH (1)	Enveloppe MIGAC

⁵¹ Ces informations sont données à titre indicatif et ne sont pas exhaustives.

Coûts	Sources d'information dans une perspective de valorisation par le coût de production	Sources d'information dans une perspective de valorisation par le tarif
Autres missions relevant de MIGAC (centres de référence, éducation thérapeutique...)	Retraitements comptables	Enveloppe MIGAC
Transport non médicalisé	-	Tarif pour le transport par ambulance ou VSL, barème kilométrique pour l'utilisation du véhicule personnel, remboursement sur la base du ticket pour les transports en commun (16).
Compensation du handicap	-	Barème des MDPH (par département)
Temps du patient	-	Indemnités journalières
Temps des aidants	-	Non applicable
Organisation de l'intervention	Rapports FIQCS*	-

* les rapports présentant les interventions financées par le FIQCS peuvent apporter des informations sur le coût de production d'un programme spécifique.

Références

- (1) GACAH : Groupe d'amélioration de la comptabilité analytique hospitalière.
<http://www.fhf.fr/Informations-Hospitalieres/Dossiers/Achats-Finances/comptabilite-analytique/GACAH-2009>
- (2) Publication annuelle au Journal Officiel
- (3) Naves Pierre, Dahan Murielle. Rapport d'évaluation de l'expérimentation de réintégration des médicaments dans les forfaits soins des EHPAD sans pharmacie à usage intérieur. Rapport IGAS, Septembre 2010, La documentation française.
- (4) Clerc Marie-Emilie, Haury Brigitte. Les médicaments hors tarification à l'activité dans les établissements de santé. DREES, Etude et Résultats 653, 2008.
- (5) www.thesorimed.org
- (6) www.theriaque.org
- (7) <http://medicprix.sante.gouv.fr/welcome.do>
- (8) http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips/index_presentation.php?p_site=AMELI
- (9) www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php
- (10) www.ameli.fr/professionnels-de-sante/infirmiers/exercer-au-quotidien/ngap-et-lpp/ngap.php
- (11) Bellamy Vanessa. Les revenus libéraux des médecins en 2007 et 2008. DREES, Etude et Résultats 735, 2010.
- (12) Aballea Pierre, Bartoli Fabienne. Les dépassements d'honoraire médicaux. Rapport IGAS, Avril 2007, La documentation française.
- (13) www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/votre-convention/les-tarifs-conventionnels.php
- (14) http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R300/rubrique.jsp
- (15) www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php
- (16) www.ameli.fr/professionnels-de-sante/transporteurs/votre-convention/tarifs/index.php

Fiche technique 3.6. Les différents types de modèles

Le choix d'un type de modèle pour répondre à une question d'évaluation économique spécifique prend en compte quatre caractéristiques principales, lesquelles permettent de dresser une typologie des modèles existants (Brennan, 2006 ; Kim, 2008) :

- la manière dont le temps est intégré : temps discret *versus* temps continu, etc. ;
- la prise en compte de l'incertitude sur les paramètres du modèle : les paramètres du modèle peuvent en effet être des constantes (modèles déterministes) ou, pour tout ou partie, des variables aléatoires caractérisées par une distribution de probabilité (modèles stochastiques) ;
- l'existence ou non d'interactions entre les individus : les modèles intégrant des interactions entre individus, tels que les modèles dynamiques, sont nécessaires pour modéliser les maladies transmissibles (exemple des maladies infectieuses) ou les systèmes où il existe une compétition entre individus pour l'accès à des ressources contraintes (exemple des greffes d'organes) ;
- le niveau d'analyse : l'unité statistique retenue pour construire le modèle peut être un groupe d'individus présentant les mêmes caractéristiques (modèles de cohorte) ou bien des individus en tenant compte de la variabilité interindividuelle liée aux caractéristiques ou à l'histoire des individus (modèles de micro-simulation ou modèles à événements discrets).

Tableau 2 : Typologie des modèles

				Modèles de cohorte / agrégés		Modèles individus-centrés
				Déterministes	Stochastiques	Stochastiques
Prise en compte du temps	Implicite	Discret	Sans interactions	Arbre de décision	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 2 nd ordre)	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 1 ^{er} et 2 nd ordres)
				Modèle de Markov	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 2 nd ordre)	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 1 ^{er} et 2 nd ordres)
	Avec interactions		Modèles dynamiques (systèmes d'équations différentielles)	Chaîne de Markov à temps discret (CMTD)	Micro simulations	
				Chaîne de Markov à temps continu (CMTC)	Modèles à événements discrets	
	Explicite	Continu				

Source : HAS, d'après Brennan et al. (2006)

Référence : Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of models structures for economic evaluation of health technologies. Health Economics 2006; 15: 1295-1310.

Fiche technique 3.7. Questions et recommandations sur le choix du modèle

Source : (adapté de) Brennan, 2006

Question	Exemple	Choix du modèle
1. La variabilité est-elle un élément important à indiquer au décideur pour l'aide à la prise de décision ?	Les résultats de l'intervention sont faibles et variables au cours du temps	Nécessité d'un modèle fournissant des résultats stochastiques
2. Le décideur a-t-il un doute sur quels sous-groupes de population sont importants et susceptibles de le faire changer d'avis dans sa prise de décision ?	Le décideur peut vouloir subdiviser la population cible de l'intervention ou tester de nouvelles interventions	Les modèles permettant des simulations au niveau individuel sont plus flexibles et plus à même d'incorporer des variables supplémentaires ou des modifications des hypothèses
3. Une analyse de sensibilité probabiliste est-elle requise ?	Le décideur utilise des courbes d'acceptabilité du rapport coût-efficacité ou la valeur attendue de l'information	Un modèle déterministe peut être préféré mais la nécessité d'une analyse de sensibilité probabiliste ne doit pas guider le choix de la structure du modèle
4. Des facteurs de risques individuels influencent-ils les résultats de manière non linéaire ?	Effets de l'âge, histoire naturelle de la maladie, comorbidité	Nécessité de stratifier les états dans un modèle agrégé. Nécessité de considérer l'utilisation d'un modèle permettant des simulations individuelles si le nombre de facteurs de risque est important.
5. Certains des paramètres peuvent-ils avoir des effets multiples pouvant résulter en des interactions entre ces paramètres ?	Les comorbidités dans le diabète peuvent avoir influencé le cours de l'insuffisance rénale ou de la rétinopathie	Modèle de simulation individuelle probablement nécessaire
6. Y a-t-il du temps passé dans des états non Markoviens ?	Faible taux de survie après une opération, passage d'un groupe d'âge à un autre, durée de séjour à l'hôpital	Nécessité d'utiliser des « astuces » dans les modèles de Markov ou bien d'utiliser des modèles non markoviens
7. Est-ce qu'il y a trop de dimensions pour pouvoir utiliser une approche de cohorte ?	Nombre important de facteurs de risque et/ou sub-stratification des états afin de surmonter les effets non markoviens	Simulation individuelle sans doute nécessaire
8. Y a-t-il un « recyclage » des états ?	Récurrence d'une même maladie (ex. : infarctus, arrêt de réponse à un médicament)	Un arbre décisionnel n'est sans doute pas approprié
9. L'ordre d'occurrence des événements demandant une prise de décision est-il important ?	Chez les fumeurs, si le cancer du poumon arrive avant la bronchite alors le patient peut mourir avant que la bronchite ne se déclare	Il est possible d'avoir différentes branches dans un arbre de décision mais un modèle de Markov ou un modèle de micro-simulation peut être nécessaire
10. Y a-t-il des interactions directes entre les individus ?	Modèles de maladies transmissibles	Modèles permettant des interactions
11. Y a-t-il des interactions en raison de ressources contraintes ?	Modèles de ressources contraintes	Modèles permettant des interactions
12. Un nombre important d'événements sont-ils susceptibles de se produire dans un même laps de temps ?	Désastre naturel, épidémie, risque de comorbidités (diabète)	Nécessité d'avoir recours à un modèle qui utilise des intervalles de temps courts ou à un modèle où le temps est traité de manière continue

Question (suite...)	Exemple	Choix du modèle
13. Y a-t-il des interactions entre individus au sein de populations de faible taille ?	Utilisation de la zone d'attraction d'un hôpital (et non d'une population au niveau national)	Nécessité de considérer des micro-simulations en raison d'inexactitude provenant du fait de l'utilisation de fraction d'individus
14. Y a-t-il des délais dans la mise en place de l'intervention dus à des contraintes de ressources, ce qui peut affecter les coûts ou les résultats ?	Traitement rapide par angioplastie et stent après un infarctus du myocarde	Nécessité d' « <i>output</i> » stochastique et d'interactions
15. Y a-t-il non-linéarité dans la performance du système quand l'hétérogénéité inhérente se produit	Un changement marginal dans les paramètres produit un changement linéaire dans le système – les soins intensifs sont soudainement pleins et les nouveaux patients doivent être transférés ailleurs	La simulation d'événements discrets est utile

Référence : Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of models structures for economic evaluation of health technologies. Health Economics 2006; 15: 1295-1310.

Fiche technique 3.8. Exemples de représentations graphiques des conclusions d'une évaluation économique

Les présentations sous forme graphique permettent de représenter de façon claire et immédiate les conclusions de l'évaluation économique et l'incertitude qui leur est attachée. Les formes le plus couramment utilisées sont présentées ci-dessous.

■ Notion de dominance et représentation graphique de la frontière d'efficience

La dominance stricte est définie de la façon suivante : une intervention est strictement dominée par une autre intervention si elle offre un résultat inférieur pour un coût supérieur ou égal ou un coût supérieur pour un résultat inférieur ou égal. Ainsi, dans la figure ci-dessous, l'intervention 5 est strictement dominée par les interventions 2, 3 et 4.

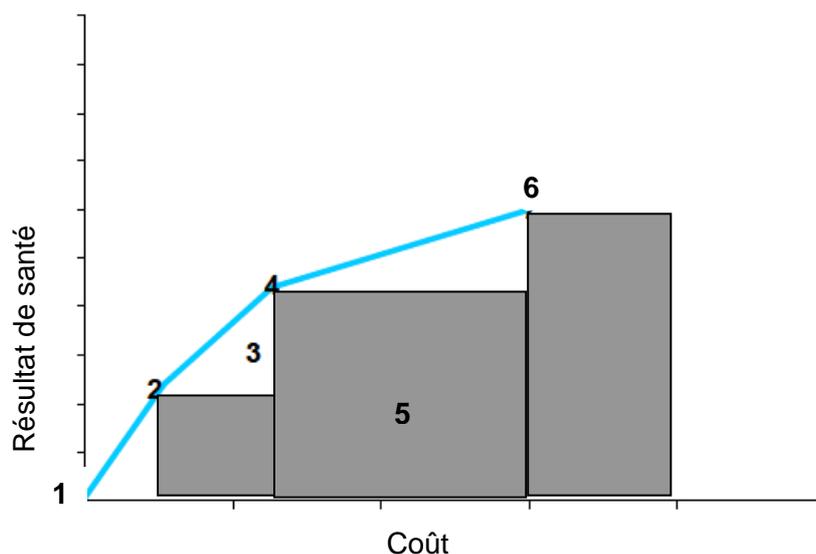
La notion de dominance stricte est élargie à la dominance généralisée : une intervention est dominée au sens de la dominance généralisée si elle est strictement dominée par une combinaison, supposée linéaire en coût et en résultat, de deux autres interventions. Ainsi, l'intervention 3 est dominée au sens de la dominance généralisée car elle est strictement dominée par des combinaisons des interventions 2 et 4.

Cependant, la mise en œuvre d'une combinaison d'interventions suppose que l'on puisse répartir les patients entre ces différentes interventions, ce qui n'est pas nécessairement réaliste en pratique. En outre, la linéarité en coût et en résultat de santé suppose que les interventions considérées fonctionnent à rendements d'échelle constants.

La frontière d'efficience est définie comme l'ensemble des interventions non dominées. Mais ce peut être soit au sens de la dominance stricte (l'intervention 3 en fait partie), soit au sens de la dominance généralisée (l'intervention 3 en est exclue). Sur la figure, la ligne brisée visualisent la frontière d'efficience au sens de la dominance généralisée : toutes les interventions situées au-dessous de la frontière d'efficience sont dominées.

Les interventions situées sur la frontière d'efficience (au sens de la dominance généralisée) sont qualifiées d'efficaces *a priori*. Toutefois, les ratios différentiels coût-résultats (RDCR), calculés pour deux interventions consécutives sur la frontière d'efficience, augmentent lorsque le coût et le résultat des interventions augmentent. S'il existe un seuil d'acceptabilité, les interventions situées sur la frontière, mais dont le RDCR (par rapport à l'intervention précédente) est supérieur au seuil, sont en principe rejetées. L'intervention efficace compte tenu du seuil est celle dont le RDCR est le plus proche du seuil tout en restant inférieur au seuil.

Figure 1. Représentation graphique de la frontière d'efficience

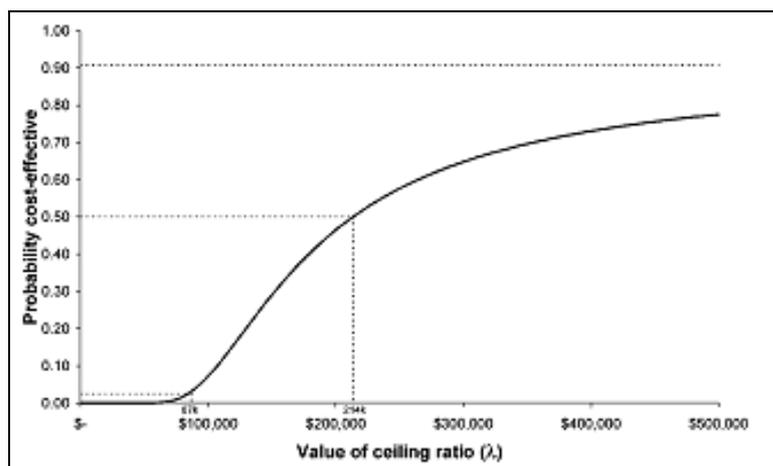


■ Représentation de la courbe d'acceptabilité

La courbe d'acceptabilité illustre graphiquement la problématique du choix d'une intervention par rapport à une autre en fonction du seuil d'acceptabilité que l'on retient. Étant donné une valeur seuil définie comme le ratio différentiel maximal acceptable (axe X), la courbe d'acceptabilité indique la probabilité (axe Y) que le ratio différentiel réel soit inférieur à cette valeur.

Dans l'exemple ci-dessous, on observe que le ratio différentiel réel associé à l'intervention évaluée a une probabilité de 50% d'être en dessous de \$200 000. La probabilité d'être en dessous d'un seuil de \$100 000 est nulle : le ratio différentiel réel de l'intervention n'est jamais inférieur à ce seuil.

Figure 2. Présentation de l'incertitude par une courbe d'acceptabilité.



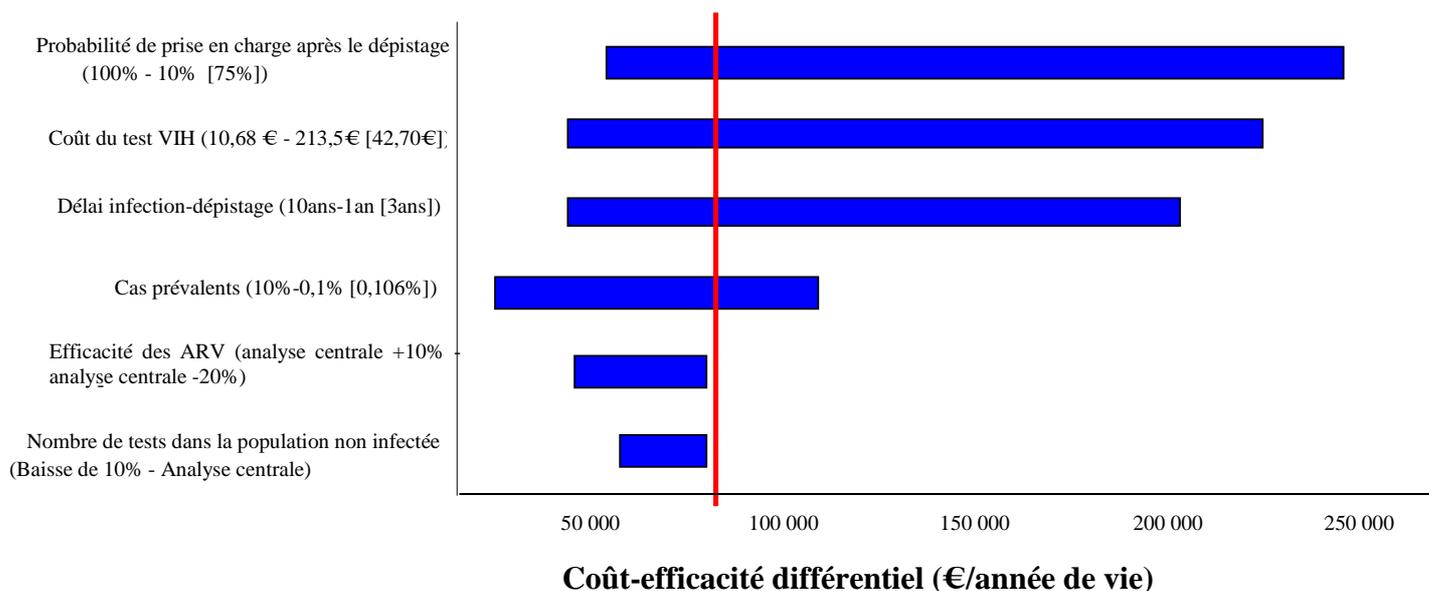
Source : Briggs AH et al. Thinking Outside the Box : Recent Advances in the Analysis and Presentation of Uncertainty in Cost-Effectiveness Studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.

■ Le graphique de Tornado

Le graphique de Tornado est la représentation graphique d'une analyse de sensibilité déterministe univariée. Un graphique de Tornado est une forme spécifique d'histogramme qui permet de comparer l'incertitude générée par chacun des paramètres ; les autres paramètres étant fixés à leur valeur retenue dans l'analyse de référence.

L'axe y rouge représente la mesure du ratio différentiel lorsque tous les paramètres sont fixés à la valeur retenue dans l'analyse de référence, qui est indiquée entre crochets. Les barres représentent la valeur prise par le ratio différentiel lorsque l'on fait varier les valeurs du paramètre entre deux bornes, qui sont indiquées entre parenthèses.

Figure 3. Présentation d'une analyse de sensibilité univariée sous la forme d'un graphique de Tornado.



Source : Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositifs de dépistage. HAS, Octobre 2009.

■ **Représentation du nuage de points dans le repère coût-résultat et ellipses de confiance**

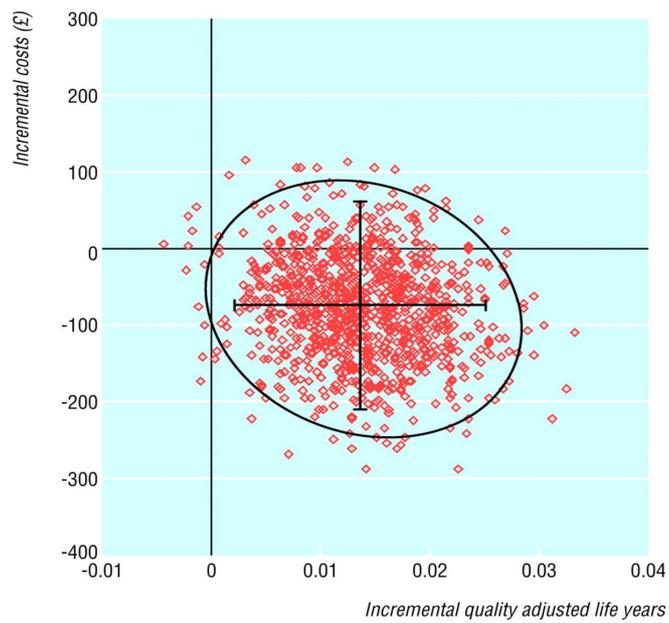
Les méthodes de simulation permettent de générer un nuage de points, chacun de ces points étant une possibilité concrète du vrai rapport différentiel coût-résultat. Plus la zone de répartition des points est dense, plus nous pouvons supposer que le rapport coût-résultat effectif est dans cette zone.

Dans l'exemple ci-dessous, les intervalles de confiance associés respectivement au différentiel de coût et de résultat sont représentés par les traits verticaux et horizontaux. L'ellipse représente l'intervalle de confiance à 95 % associé au rapport coût-résultat.

L'intervention évaluée domine le comparateur, mais il existe une incertitude concernant les coûts puisque l'intervalle de confiance à 95 % inclut la possibilité que le coût de l'intervention évaluée soit supérieur au coût du comparateur.

L'ellipse de confiance représentée correspond à un coût maximal par QALYs gagné de £2750 ; 95 % des simulations ont un RDCR inférieur.

Figure 4 : Présentation d'une analyse de sensibilité probabiliste sous la forme d'un nuage de points et d'ellipses de confiance



Source : Goodacre S, Nicholl J, Dixon S. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ* 2004; 328:254.

Annexe 4. Synthèse du document « Actualisation partielle du guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé »

Le Collège des économistes de la santé (CES) a réalisé, à la demande de la HAS, une actualisation du travail publié en 2003 sous le titre « Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé ».

Le CES en a réalisé une synthèse qui est reproduite ici *in extenso* ; aucune modification du texte original n'a été apportée par la HAS. Le document complet est disponible sur le site de la HAS www.has-sante.fr.

Cette synthèse vise à mettre en lumière les éléments de convergence et ceux qui restent en débat dans la littérature économique autour des points suivants : comparateur, coûts, incertitude, évaluation contingente, méthode des choix discrets et transférabilité.

Comparateur

Les différents guidelines s'accordent sur l'importance du choix du comparateur car il influence les résultats de l'étude et leur pertinence pour les décideurs. Aucun consensus ne se dégage. Certains comparateurs sont cependant plus fréquemment cités :

- la technologie de santé existante versus la technologie alternative faisant l'objet de l'étude (guides polonais, belge, canadien, néo-zélandais et autrichien) ;
- la technologie la plus utilisée (guides anglais, suédois, néo-zélandais, canadien, polonais et hollandais) ;
- la technologie recommandée dans les guidelines de pratiques cliniques s'ils existent pour la pathologie concernée (guidelines anglais, autrichien, hollandais et belge dans certains cas).

D'autres comparateurs, tels que les technologies les plus efficaces, les moins coûteuses ou les plus coûts-efficaces sont parfois mentionnées. On note que ces technologies sont toujours associées à l'un des comparateurs cités précédemment. Dans tous les cas, les guidelines estiment que le choix du comparateur doit être justifié et présenté de façon précise (nom, classe thérapeutique, forme posologique, voie d'administration, durée du traitement...).

Certains pays (Canada, Belgique et Nouvelle-Zélande) recommandent de tenir compte du futur (possible développement de génériques si le brevet expire prochainement par exemple ou évolution des pratiques cliniques). Cependant, la prise en compte du futur complique le choix du comparateur et doit s'accompagner d'analyses de sensibilité.

Coûts

Dans les guidelines et la littérature, lors de la détermination des coûts, l'importance de la perspective est soulignée. Par ailleurs, on retrouve l'idée qu'il est important de présenter les coûts en quantités et en valeurs monétaires (sans toutefois donner d'information précise sur la devise à utiliser). Enfin, les guidelines recommandent des analyses de sensibilité lors du traitement des coûts, car ils ne sont pas toujours faciles à valoriser. Les analyses de sensibilité limitent l'incertitude.

La prise en compte des coûts est l'objet de nombreux points de désaccord. Tout d'abord au niveau de leur estimation. Ce sujet est peu traité dans la littérature et les guidelines ne s'accordent pas sur une méthode en particulier : analyse marginale, coûts moyens, coûts d'opportunité... Toutefois, tous indiquent qu'il est important de justifier et de préciser le type de coûts utilisés.

Un autre point abordé différemment en fonction des guidelines est la typologie relative aux coûts. Certains guides font la distinction entre coûts directs et indirects, entre coûts médicaux et non médicaux, sans toutefois les définir clairement, partager une définition commune, attribuer les mêmes coûts à la même typologie. Peut-être serait-il judicieux de ne plus utiliser cette typologie comme c'est le cas au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande.

La prise en compte du temps perdu peut également poser problème. Il est possible de considérer que le temps perdu est pris sur le temps de loisir des patients et des familles. Dans ce cas, il n'y a pas de coût d'opportunité pour la société. Toutefois cette hypothèse a ses limites. Par ailleurs, prendre en compte ou non le temps perdu dépend de la perspective adoptée. Il est possible de le présenter séparément comme un élément supplémentaire d'aide à la décision.

Deux autres types de coûts doivent être abordés avec attention : les pertes de production et de productivité et les coûts futurs. Les pertes de productivité et de production peuvent être évaluées au moyen de la méthode du capital humain ou de la méthode des coûts de friction. Toutes deux ont leurs limites, cependant la méthode des coûts de friction requiert un travail empirique important et aboutit à des estimations inférieures. Les coûts futurs font l'objet d'un important débat dans la littérature.

La prise en compte des coûts, en raison de l'impact direct sur les résultats des évaluations médico-économiques, doit être traitée avec attention.

Incertitude

L'ensemble des guidelines s'entendent sur l'impact de l'incertitude et de ses causes sur les résultats. L'incertitude a deux sources : elle peut être liée aux paramètres et aux choix méthodologiques. Donner une définition plus précise des sources de l'incertitude semble judicieux (peu de guidelines précisent ce qu'il en est réellement).

On observe que les guides et la littérature ne proposent pas de traiter l'incertitude de la même façon. Tous s'accordent sur l'importance des analyses de sensibilité sans toutefois recommander le même type d'analyses (analyses déterministes univariées, multivariées, probabilistes...). Par ailleurs, les analyses de sensibilité peuvent être réalisées en complément d'analyses de seuil ou d'études des cas extrêmes. Enfin, la littérature scientifique propose d'autres méthodes pas toujours abordées (ou alors simplement mentionnées) dans les guidelines : plan coût-efficacité, méthode de la « boîte », bootstrap, théorème de Fieller, courbe d'acceptabilité.

L'incertitude est un vaste sujet influençant les résultats et lié à de nombreux éléments des évaluations médico-économiques (prise en compte des coûts, transférabilité, choix méthodologiques...).

Évaluation contingente

L'évaluation contingente peut être utilisée pour obtenir des consentements à payer (CAP) ou des consentements à recevoir (CAR). La littérature scientifique, en se basant sur la théorie des perspectives de Kahneman et sur l'aversion à la perte, montre que le CAP est plus utilisé que le CAR. L'étude des évaluations contingentes menées dans les différents secteurs confirme la préférence pour le CAP.

Lorsqu'il s'agit d'étudier l'évaluation contingente, les auteurs s'accordent sur l'importance à accorder à la définition du scénario car l'acceptation de ce dernier par les répondants est une étape primordiale à la réussite de l'enquête. Il est donc nécessaire de réaliser un arbitrage entre le niveau d'information donné, la durée du questionnaire et les capacités cognitives des individus. Une bonne définition du scénario est importante car elle permet de limiter le biais hypothétique, ainsi que les possibles effets de structure. Par ailleurs, les différentes études soulignent l'importance d'informer les individus de l'existence de substituts et de leur contrainte budgétaire. Une telle précaution permet de limiter l'effet de certains biais tels que les biais d'inclusion. Enfin, les études sont convergentes sur le fait qu'il est conseillé d'inclure des questions socio-économiques. Les réponses obtenues pourront par la suite être utilisées pour expliquer les différentes valeurs des CAP.

Les points de divergence concernent davantage son utilisation dans le domaine de la santé et la mise en place de la méthode. Les points débattus sont la méthode de révélation des préférences (enchères, carte de paiement, référendum, question ouverte) et le mode d'interrogation (interview en face à face, téléphone, mail...). Ces éléments peuvent jouer un rôle sur la validité de la méthode et la recevabilité des résultats. La représentativité de l'échantillon dépend également fortement de la méthode utilisée. Aucun consensus n'a été trouvé dans la littérature. Par ailleurs, le choix du mode d'interrogation peut avoir un impact significatif sur les coûts et le temps nécessaire à la réalisation du questionnaire.

Enfin, il est nécessaire de s'interroger sur la recevabilité d'une étude en fonction du traitement économétrique. Le traitement des valeurs nulles ou extrêmes peut poser problème car il peut signifier une réponse protestataire de la part des répondants et biaiser les résultats.

Méthode des choix discrets

Comme dans le cas de l'évaluation contingente, les auteurs s'accordent sur le fait que le développement du questionnaire et celui du scénario sont des étapes primordiales à la réussite de la méthode des choix discrets. Il est nécessaire que le contexte soit crédible pour être accepté par les répondants. Ils s'accordent également sur le fait que les différents attributs doivent être pertinents au regard de la problématique de décision, avoir un intérêt pour les répondants et être compréhensibles. Il est possible de recourir à des experts ou à des consommateurs pour identifier les attributs. Le choix de mauvais attributs faussera les résultats. S'ils n'intéressent pas les répondants, leur variation n'influencera pas leur choix. Quant aux niveaux des attributs, ils doivent être plausibles, recevables et impliquer un arbitrage de la part du répondant. Il est possible que le répondant ne réalise pas les arbitrages nécessaires s'il perçoit les écarts comme étant insignifiants ou trop importants. On conseille également d'attribuer le même nombre d'attributs pour éviter l'effet-attribut.

L'étape du design expérimental ne fait pas l'objet d'un consensus. La littérature propose différentes méthodes, telles que la méthode factorielle totale ou la méthode factorielle partielle. Le design expérimental influence les fonctions d'utilité et suppose de tenir compte des capacités cognitives des répondants. Si aucune méthode n'est conseillée en particulier, certaines règles doivent être respectées pour assurer la qualité de l'étude (équilibre des niveaux, orthogonalité, croisement minimum, équilibre des utilités).

Comme dans le cas de l'évaluation contingente, aucun accord n'a été trouvé concernant la façon d'administrer le questionnaire. Les deux méthodes appartenant aux méthodes d'élicitation des préférences révélées, elles ont en commun les biais propres à cette famille.

On note l'existence d'un débat concernant l'analyse des données. La plupart des études comparent l'impact relatif des attributs en étudiant la taille et la significativité des paramètres estimés. Lancsar *et al.* (2007) indiquent que ces paramètres ne sont pas directement comparables. Ils présentent cinq méthodes permettant de comparer l'impact relatif des attributs. Chacune des méthodes présentant des avantages différents, le choix dépendra des objectifs de l'étude.

Enfin, comme dans le cas de l'EC, le traitement des réponses nulles peut poser problème. Un désaccord existe concernant le traitement économétrique de telles réponses. Faut-il les tronquer ou utiliser une autre méthode (telle que celle proposée par Dziegielewska et Mendelsohn) ?

Transférabilité

La littérature dans son ensemble reconnaît que le caractère transférable des études est un enjeu important. En effet, s'il pouvait être reconnu, il permettrait des gains financiers conséquents. Les auteurs s'accordent pour reconnaître la variabilité des données. Il est également connu que les données économiques varient davantage que les données liées aux gains de santé.

Par ailleurs, différents facteurs affectent la transférabilité des études : les caractéristiques des patients, de la pathologie, des professionnels de santé, du système de santé et les critères méthodologiques utilisés lors de la réalisation d'une étude. D'autres éléments tels que la perspective, l'horizon temporel ou le choix du comparateur peuvent limiter la transférabilité des études.

Suite à l'étude de la littérature, différentes recommandations permettant d'accroître la transférabilité ont été observées. Réaliser des études transparentes est le premier élément impactant la transférabilité. En effet, il est conseillé de fournir un maximum de renseignements concernant les données (les présenter précisément, indiquer les sources, les prix, les quantités, les méthodes de calcul utilisées...). On préconise également de donner des renseignements concernant le choix du comparateur et la perspective adoptée. Enfin, présenter des analyses de sensibilité peut aider les utilisateurs potentiels de l'étude. Lorsqu'il n'est pas possible de faire figurer ces informations dans une étude, on recommande d'indiquer au lecteur comment il peut se les procurer.

Les points de divergence concernant la transférabilité ont trait aux méthodes utilisées pour évaluer le caractère transférable des études. Quatre méthodes ont été identifiées. La littérature scientifique ne s'accorde pas sur l'utilisation d'un modèle en particulier (même si le modèle de Welte est le plus fréquemment cité).

Au regard de la littérature, il n'existe pas d'accord sur la transférabilité des études même s'il semble reconnu que les résultats d'une étude ne peuvent pas être directement appliqués à un autre contexte. Cependant, les auteurs peuvent décider d'utiliser certaines données ou d'apporter des modifications aux études existantes pour tenter de les adapter.

HAS

Toutes nos publications sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

N° ISBN : 978-2-11-128509-5