



République Tunisienne
Ministère de la Santé

Les Guides Méthodologiques de l'INEAS

Direction de l'évaluation des interventions et technologies en santé

ELEMENTS DE REPONSE AUX COMMENTAIRES EMIS LORS DE LA PHASE DE CONSULTATION PUBLIQUE DES GUIDES ECONOMIQUES (HTA)



	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
1	Aucune valeur seuil du ratio coût-efficacité ou du ratio cout/utilité n'a été fixée pour la Tunisie en fonction de la classe thérapeutique. Est-ce voulu que cette valeur soit implicite?	Dans son évaluation de l'efficacité, l'INEAS se réfère aux pratiques et aux recommandations internationales actuelles concernant les seuils.	
2	Est-ce que l'instrument EQ5D tunisien sera utilisé pour le calcul des utilités ? (outil déjà mis en place pour la Tunisie)	Il est explicite dans les recommandations du guide que l'INEAS privilégie une mesure indirecte de l'utilité, effectuée à l'aide d'un outil validé en Tunisie (notamment EQ5D). Il revient au laboratoire de choisir la méthode qui lui semble adéquate pour déterminer les utilités et d'argumenter ses choix dans le cadre de sa soumission à l'instance d'évaluation.	
3	Pour les autres instruments de calcul des utilités est ce que l'absence de données tunisiennes de validation permettra leur utilisation?	Comme expliqué précédemment, le choix de la méthode/instrument est du ressort du laboratoire. Par ailleurs, il existe plusieurs méthodes de calcul des utilités, dont les crosswalks entre les différents instruments de mesure génériques et spécifiques	
4	<p>Selon les guides (MDCG/Meddev 2.7) d'évaluation clinique des dispositifs médicaux en vue d'une certification</p> <p>-Ajouter quelques procédures si c'est possible (Bénéfice Clinique -Destination Prévue- Détermination Du Rapport Bénéfice/Risque - Données Cliniques -Etude De Faisabilité - Évaluation Clinique - Investigation Clinique - Performances Cliniques- Preuve Clinique - Gestion des Risques - Surveillance Après Commercialisation - Surveillance Après Mise Sur Le Marché)</p> <p>-Exiger un Plan d'évaluation clinique si c'est possible avant de présenter le Rapport sur l'évaluation clinique</p>	<p>L'élaboration du guide « Choix méthodologiques des études pharmaco-économiques à l'INEAS » a reposé sur une revue élargie des ouvrages de référence en pharmaco-économie et des guides pharmaco-économiques similaires publiés afin de déterminer les meilleures pratiques internationales (Voir méthode d'élaboration pour plus de détails).</p> <p>Le guide Meddev 2.7 est un guide d'évaluation clinique des dispositifs médicaux et non un guide pour les études pharmaco-économiques</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
5	<i>Prix unitaire (ex-factory)</i> : En Tunisie on parle du prix C&F au niveau du dossier de l'AMM et la PCT	Le prix coût et fret sera retenu pour les études d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire.	Le prix coût et fret sera retenu dans la nouvelle version des deux guides économiques.
6	Demande d'AMM en Tunisie : à rajouter (demande approuvée, rejetée ayant fait l'objet de recours ou en cours d'évaluation par les instances réglementaires) (p. 11)	L'INEAS traite les dossiers sur saisine des parties prenantes. Le statut réglementaire de la technologie est précisé au moment de la demande faite via le formulaire disponible sur son site.	
7	Le prix d'acquisition par la Pharmacie Centrale de Tunisie : ce prix constitue une information confidentielle au niveau de la PCT	Le prix pourrait être demandé à la PCT par courrier officiel précisant le contexte et l'objectif de la demande	
8	Existe-t-il une justification pour l'adoption du taux d'actualisation de 5 %	<p>La question du taux actualisation a été largement traitée dans la littérature à laquelle s'est référé le guide de l'INEAS.</p> <p>Ressources utiles : Haacker et al, On discount rates for economic evaluations in global health, <i>Health Policy and Planning</i>, Volume 35, Issue 1, February 2020, Pages 107-114 https://doi.org/10.1093/heapol/czz127</p> <p>L'INEAS rappelle également que ce taux doit toutefois faire l'objet d'analyses de sensibilité à des taux de 0 %, 3 % et 8 % » qui permettra de juger de l'impact de ce paramètre méthodologique sur les résultats.</p>	

9	<p>Pourquoi l'analyse QALY est-elle privilégiée à l'analyse DALY? En effet la qualité de santé est un paramètre important mais qui suppose un travail normatif pour mesurer l'aspect qualitatif de l'état de santé. Adopter une norme utilisée en Europe (EUROQAL) dans un contexte tunisien poserait des problèmes. L'appréciation de la qualité est sous tendue par des données culturelles, sociales et économiques. Un handicap physique dans un pays à économie avancée avec des mesures sociales adaptées (rampes pour des handicapés physiques, transports publics appropriés, etc..) est ressenti différemment chez nous. L'analyse DALY à défaut d'un travail normatif national pourrait être considérée</p>	<p>Le QALY est la mesure privilégiée par la plupart des agences HTA. Le QALY est une unité de mesure bidimensionnelle qui pondère la durée de vie par la qualité de vie liée à la santé – selon une mesure d'utilité. Le QALY peut être utilisé dans différents contextes et pathologies et permet d'avoir une base de comparaison identique entre les différentes analyses. Contrairement au DALY, le QALY permet de capturer l'impact d'une technologie sur la qualité de vie liée à la santé. Il est à noter qu'un travail normatif a été réalisé en Tunisie</p> <p>Ressources utiles: Chemli et al 2020, Valuing health-related quality of life using a hybrid approach: Tunisian value set for the EQ-5D-3L. Qual Life Res. 2021 May;30(5):1445-1455. doi: 10.1007/s11136-020-02730-z. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33447958; PMCID: PMC8068700.</p>	
10	<p>Dans la première figure il serait utile d'ajouter les frais de transports dans les coûts sociétaux indirects qui figurent par ailleurs en fin de la page 21</p>	<p>La liste des coûts potentiels présentée dans le tableau est donnée à titre d'exemple et n'est pas exhaustive.</p>	<p>Changement du titre de la figure 1 « Coûts et effets principaux en fonction de la perspective</p>
11	<p>Le document « Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à l'INEAS » est clair et bien rédigé suivant les normes habituelles d'usage.</p> <p>La dimension information médicale (considérée parfois comme désinformation) faite par les producteurs de la technologie sanitaire n'est pas abordée. Son apport à l'utilisation d'un type particulier de produit peut ne pas être négligeable ce qui risque de fausser l'analyse</p>	<p>Les guides HTA ont pour rôle de guider les industries pour soumettre des dossiers complets. Le rôle de l'INEAS en tant qu'agence HTA et d'apprécier et de faire l'analyse critique des données soumises notamment en les confrontant avec les données de la littérature afin d'émettre des recommandations guidant la prise de décision.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
12	<p>Les deux documents préparés ne font pas référence aux spécificités du contexte national marqué par les insuffisances suivantes :</p> <p>Paucité des données statistiques et épidémiologiques qui aident à la prise de décision. Le système national d'information sanitaire dans ses dimensions épidémiologique, économique et financière souffre de plusieurs carences. En plus de la centralisation et du manque inacceptable de digitalisation, la classification internationale des maladies de l'OMS pour renseigner sur les causes de morbidité et de mortalité, n'est pas généralisée aussi bien en public qu'en privé. La seule étude sur la charge de morbidité organisée conjointement entre OMS-EMRO et INSP (Pr Achour et Pr Hsairi) a été faite sur un échantillon d'une trentaine d'hôpitaux. Une tentative d'introduire les groupes homogènes de malades GHM par l'OMS en partenariat avec la Belgique et l'hôpital Sahloul n'a pas eu de suite. Les données économiques et financières sur les coûts ne sont pas disponibles malgré le foisonnement de projets de coopération ?</p>	<p>Les guides HTA orientent la soumission d'études de bonne qualité méthodologique. Ils facilitent la réalisation d'études économiques et présentent des bonnes pratiques méthodologiques qui permettront de pallier le manque de données. Il ne s'agit pas d'une analyse critique du contexte tunisien. L'implémentation de l'ETS, comme ça a été le cas dans d'autres contextes, est un tremplin pour pallier cette paucité de données en Tunisie et pour encourager les partenaires publics et privés à mener des études, à s'engager davantage dans la recherche scientifique et à générer des données. L'existence de GHM faciliterait la réalisation de ces études certainement. Toutefois, les premiers rapports ETS de l'INEAS, tout comme l'expérience de l'implémentation de l'ETS dans d'autres contextes avec des problématiques similaires a montré que la réalisation de ces études est possible, tout en étant explicite sur les incertitudes liées à la qualité des données et qu'il existe des méthodes scientifiques pour contourner ce manque.</p>	
13	<p>Les parcours de soins et les réseaux intégrés de soins (approche visant le rapprochement des services et la réduction des coûts en assurant une synergie entre disciplines complémentaires (imagerie, chimiothérapie, chirurgie pour les cancers, triade HTA, ophtalmologie, atteinte rénale, etc.) ne sont pas disponibles.</p>	<p>Les guides proposent des approches méthodologiques alternatives pour le calcul des coûts.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
14	Un travail de normalisation gagnerait à être engagé entre l'INEAS et les différents départements du MS	L'INEAS s'est engagée dans un dialogue public privé et soutient toute collaboration qui permettrait de faciliter une meilleure mise en œuvre de la HTA.	
15	La contextualisation de ces études pharmaco-économiques et d'impact budgétaire dans le contexte national doit être garantie dans les soumissions des laboratoires pharmaceutiques.	La contextualisation des études économiques est exigée dans les guides de l'INEAS pour pouvoir juger de l'efficacité et de l'impact budgétaire du produit dans le contexte tunisien et guider la prise de décision.	
16	Les données épidémiologiques nationales doivent être la référence pour ce type d'études. Les données de la CNAM ne peuvent pas être la principale source de données pour ce type d'études. En effet, les données de la CNAM sont des données de consommation de médicaments et ne comportent pas des données médicales et ne peuvent donc pas répondre au besoin cité dans vos guides. L'adoption du seuil de l'OMS pour les conclusions des études pharmaco économiques notamment de coût-utilité à l'instar de l'évaluation du trastuzumab est recommandé. Le recours aux données de vie réelle fournies par le laboratoire notamment dans notre contexte national serait souhaitable.	Une approche méthodologique démographique pour le calcul de l'impact budgétaire a été détaillée dans le guide.	
17	En plus des prix <i>ex-factory</i> et TND des médicaments, le prix Coût et fret net de la PCT est aussi à considérer.	Le prix coût et fret de la PCT sera considéré dans la nouvelle version des guides.	Le prix coût et fret de la PCT sera considéré dans la nouvelle version des guides.

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
18	L'évaluation et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché devrait être indépendante de l'évaluation <i>HTA</i> .	L'évaluation <i>HTA</i> est différente de l'évaluation faite par les autorités réglementaires de par son processus, les dimensions évaluées et ses objectifs . L'évaluation <i>HTA</i> vise à évaluer la valeur d'une technologie donnée dans le système de santé Tunisien, afin de faciliter et d'informer la prise de décision p/p au remboursement (cf. FAQ Site web INEAS)	
19	<p>L'évaluation du dossier d'AMM devrait se baser sur l'efficacité, la qualité et la sécurité du médicament innovant.</p> <p>En attendant la mise en place du Comité Unique de prix (CUP), le Comité Technique des spécialités pharmaceutiques (CTSP), fixera le prix des spécialités faisant l'objet d'une nouvelle demande d'AMM sur la base sur un outil de régulation préétabli et transparent.</p> <p>A titre d'exemple, cet outil de régulation pourrait être la valeur minimale entre le PGHT pays de référence -12,5% et la moyenne du benchmark.</p> <p>Toute négociation de prix antérieure à l'évaluation <i>HTA</i> au vu de la décision de remboursement sera abrogée.</p> <p>Ceci permettra la réduction des délais d'évaluation des dossiers d'enregistrement par le comité technique entravés essentiellement par les négociations de prix et garantira ainsi la faisabilité d'octroi d'AMM en 12 mois.</p>	Ne relève pas du champ de ce guide	
20	Etablir un arbre décisionnel pour le passage ou pas par l'évaluation <i>HTA</i> .	<p>L'INEAS répond aux demandes émises par les décideurs du système de santé.</p> <p>Les avis <i>HTA</i> sont généralement demandés pour les technologies où la prise de décision s'avère complexe, notamment si l'impact budgétaire prévu est élevé.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
21	Prévoir la possibilité de solliciter un avis préliminaire « <i>Early advice</i> » en parallèle avec l'évaluation du dossier d'AMM.	L'INEAS a mis en place une procédure pour le <i>Early advice</i> qu'elle rendra publique.	
22	Fixer des délais standards de l'évaluation INEAS avec une transparence sur l'état d'avancement des dossiers en instance.	A compter de la date de notification de l'industriel par l'INEAS de la recevabilité du dossier jusqu'à la publication du rapport <i>HTA</i> sur le site, le processus dure au maximum six mois. Afin d'assurer une transparence du processus d'évaluation des soumissions reçues, l'état d'avancement de tous les dossiers en cours de traitement sera publié sur le site de l'INEAS.	
23	Prévoir le partage de l'évaluation INEAS avec l'industrie pharmaceutique concernée et la possibilité de recours avant d'émettre les recommandations finales	Selon son processus, le draft du rapport réalisé par l'INEAS sera envoyé au fabricant. Un délai de 21 jours est accordé au laboratoire afin d'apporter ses commentaires.	
24	Le lien entre l'évaluation <i>HTA</i> et la prise de décision du remboursement doit être clairement élucidé . Pour ce faire, construire avec le payeur un arbre décisionnel clair et transparent qui lie le résultat de l'évaluation INEAS à la prise de décision et de prise de décision par la commission de révision du régime de base. Tout écart des recommandations <i>HTA</i> , devrait être justifié par le payeur.	Le rôle de l'INEAS en tant qu'institution <i>HTA</i> est d'éclairer la prise de décision à travers des recommandations scientifiques transparentes en se basant sur les meilleures données disponibles. La décision d'allocation des ressources revient au payeur.	
25	La négociation du prix des médicaments innovants devrait se faire exclusivement dans le cadre de la prise de décision relative à l'inclusion du médicament dans le panier de soins et se conformer aux recommandations de l'INEAS émises à la lumière de l'évaluation <i>HTA</i> . Tout écart des recommandations devrait être justifié par le payeur.	Le rôle de l'INEAS en tant qu'institution <i>HTA</i> est d'éclairer la prise de décision à travers des recommandations scientifiques transparentes en se basant sur les meilleures données disponibles. La décision d'allocation des ressources revient au payeur.	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
26	Dans le cadre de la prise de décision relative à l'inclusion du médicament dans le panier de soins et la négociation du prix auquel il sera remboursé , accélérer la mise en place des contrats innovants qui répondront aux différentes incertitudes liées à la valeur ou à l'impact budgétaire.	Ne relève pas du champ du guide	
27	Nous proposons de commencer par une phase pilote, basée sur une soumission optionnelle par l'industrie pharmaceutique, qui consistera à faire évaluer par l'INEAS une dizaine de dossiers, en lien avec la prise de décision relative à la couverture et le remboursement de ces médicaments. Cette phase pilote permettra d'évaluer la méthodologie et sa faisabilité dans la pratique de modélisation ainsi que l'impact de cette évaluation <i>HTA</i> sur la réduction des délais d'accès aux médicaments innovants.	La soumission d'un dossier <i>HTA</i> est obligatoire. Selon le processus de l'INEAS, la non soumission d'un dossier <i>HTA</i> par l'industrie concernée implique le non traitement du dossier.	
28	Champ d'application : Technologie innovante Nous souhaitons clarifier le processus par lequel une technologie innovante sera jugée comme ayant une valeur ajoutée importante sur le plan clinique par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes en Tunisie. Il est nécessaire de préciser le processus de désignation des technologies innovantes entrant dans ce champ d'application : les parties jugeant la valeur ajoutée, la méthodologie, la formulation du jugement (échelle de valeur ajoutée) et notamment à quelle étape de l'évaluation du médicament, ce jugement intervient.	La détermination de la valeur ajoutée est une partie intégrante de l'évaluation <i>HTA</i> . Elle représente l'un des critères sur lesquels reposera l'avis de l'INEAS. En se basant sur le meilleur niveau de preuve disponible, la valeur ajoutée d'une technologie est jugée d'après son impact sur la santé de l'individu (exemple en oncologie : amélioration de la survie globale, amélioration de la survie sans progression...) L'INEAS ne se réfère pas à une échelle pour mesurer cette valeur ajoutée. Les experts cliniciens du groupe technique consultatif seront impliqués dans le jugement de l'importance de cette valeur ajoutée.	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
29	<p>Ordre et délais d'évaluation des technologies innovantes identifiées</p> <p>Nous souhaitons clarifier l'ordre et les délais d'évaluation des technologies innovantes identifiées.</p> <p>Il est nécessaire de fixer de manière transparente l'ordre d'évaluation des dossiers (par ordre chronologique de soumission ou autres critères...).</p> <p>Il est également nécessaire de fixer au préalable les délais de l'évaluation d'un dossier soumis à l'INEAS et nous proposons un délai de 90 jours.</p> <p>Par ailleurs, tenant compte du niveau d'exigence de cet ensemble d'outils méthodologiques, l'évaluation <i>HTA</i> impliquerait une charge de travail conséquente pour l'INEAS. Nous pensons qu'il est nécessaire de mettre en place d'emblée un processus de priorisation transparent.</p> <p>A titre d'exemple, établir un lien entre le niveau de valeur ajoutée sur l'échelle de jugement des technologies innovantes et l'accélération de l'évaluation <i>HTA</i> et en préciser le délai.</p>	<p>L'ordre de traitement des dossiers est indépendant de la valeur ajoutée d'une technologie. Il est dépendant du processus de priorisation de l'INEAS et du respect des délais de soumission des dossiers par l'industrie.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
30	<p>Evaluation du bénéfice additionnel</p> <p>L'évaluation des soumissions de l'étude pharmaco-économique et de l'analyse d'impact budgétaire portera uniquement sur les médicaments dont le bénéfice additionnel a été démontré par des données probantes. Nous souhaitons d'abord attirer votre attention sur le risque de répétition de l'évaluation du bénéfice additionnel. En effet, dans le cadre de l'enregistrement des médicaments en Tunisie, les Commissions spécialisées ne se limitent pas à l'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'un médicament à l'instar des instances réglementaires des médicaments des autres pays.</p> <p>Elles valident le bénéfice additionnel démontré par des données probantes. Ce bénéfice additionnel est par la suite entériné par décision de Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques.</p> <p>Par ailleurs, nous souhaitons préciser les points listés ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le processus d'évaluation du bénéfice additionnel (les parties évaluant le bénéfice additionnel, la méthodologie). - les délais d'évaluation du bénéfice additionnel. - la communication du résultat d'évaluation bénéfice additionnel à l'industrie pharmaceutique concernée. <p>Le barème ou l'échelle selon lesquels sera exprimé le bénéfice additionnel, à l'instar d'autres instances <i>HTA</i> (HAS, AIFA, IQWiG).</p>	<p>L'évaluation <i>HTA</i> à l'INEAS, part du principe que le médicament en question a une valeur ajoutée et n'est pas équivalent aux comparateurs conventionnellement utilisés justifiant ainsi un coût supplémentaire.</p> <p>Le laboratoire est appelé dès le départ à soumettre un dossier complet (clinique et économique).</p> <p>(cf. réponse 28)</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
31	<p>Possibilité de recours aux recommandations de l'INEAS Nous demandons d'intégrer la possibilité de recours et de réponses aux recommandations de l'INEAS avant la publication de la décision finale. Il est nécessaire de fixer au préalable le délai et l'ordre de passage des demandes de recours.</p>	<p>A l'instar d'autres agences <i>HTA</i>, l'INEAS offre la possibilité au laboratoire de commenter le draft du rapport <i>HTA</i> avant sa validation finale.</p> <p>(cf FAQ site web INEAS)</p>	
32	<p>Obligation de soumission par l'Industrie pharmaceutique Nous souhaitons clarifier si l'évaluation <i>HTA</i> sera une étape obligatoire ou optionnelle dans le cadre de la demande de remboursement d'un médicament innovant. Nous proposons de commencer par une phase pilote, basée sur une soumission optionnelle, d'une dizaine de dossiers priorités, suivie par une évaluation et adaptation des outils méthodologiques si nécessaire.</p>	<p>L'INEAS répond aux demandes des décideurs tout en sélectionnant les technologies prioritaires. Actuellement, l'évaluation <i>HTA</i> n'est pas un passage automatique pour toutes les molécules. Pour les dossiers sélectionnés pour évaluation à l'INEAS, le dépôt d'un dossier par le laboratoire est obligatoire</p>	
33	<p>Lien avec la décision de remboursement L'évaluation permet d'éclairer la prise de décision, notamment en lien avec la couverture et le remboursement des médicaments. Elle permet d'étudier l'opportunité d'investir des ressources publiques afin de rendre accessible un médicament à la population. Le lien entre les résultats de l'évaluation et la décision de remboursement et de négociation du prix doit être clairement établi selon un logigramme validé avec les différentes parties prenantes. A titre d'exemple pour les études pharmaco économiques : Médicament dans une situation dominée → Remboursement sous réserve de négociation de prix. Médicament efficient → Remboursement au prix proposé. Médicament dans une situation dominante → Remboursement au prix proposé.</p>	<p>La recommandation qui sera faite par l'INEAS au payeur se base sur un ensemble de critères et de dimensions évaluées dont l'efficience.</p> <p>Il est important de préciser que l'évaluation <i>HTA</i> représente une aide à la prise de décision. La décision finale revient à la partie qui a saisi l'INEAS. D'autres éléments rentrent en jeu dans la décision tels que les contraintes budgétaires et les priorités de santé publique.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
34	<p>Confidentialité et Divulgence des données au public</p> <p>L'INEAS considère que toutes les informations communiquées par le laboratoire pharmaceutique peuvent être accessibles au public. Cela serait envisageable si et seulement si les données sont basées sur des références publiées vérifiables et accessibles.</p> <p>A titre d'exemple, ceci s'applique à la plupart des données cliniques (excepté les data on file) mais ne s'applique ni aux prix d'acquisition des médicaments ni aux parts de marché.</p> <p>Nous souhaitons, qu'en dehors de la condition citée ci-dessus, toutes les autres données soient considérées comme confidentielles et ne puissent être divulguées qu'après accord éclairé et écrit de l'industrie pharmaceutique concernée. Cette confidentialité sera bien entendu bilatérale (ex. C'est le cas avec NICE, les informations communiquées par NICE au laboratoire ne sont pas divulguées).</p>	<p>L'INEAS prie le laboratoire de spécifier lors de chaque soumission les données qu'il ne souhaite pas divulguer.</p>	
35	<p>Langue de rédaction des documents soumis à l'INEAS</p> <p>L'exigence de rédaction du document pourrait constituer un fardeau supplémentaire de temps et de ressources au vu de prédominance de l'anglais pour les données et études disponibles.</p> <p>Le cas échéant, si le dossier n'est pas disponible en français, nous souhaitons avoir la possibilité de soumettre en anglais.</p>	<p>L'INEAS recommande de soumettre en français. Toutefois, si l'élaboration ou la traduction de certaines sections en français constitue un fardeau, l'anglais sera également accepté.</p>	
36	<p>Format de soumission :</p> <p>Le modèle doit être effectué dans un tableur électronique (Microsoft Excel^{MC}) et les principales hypothèses doivent être explicitées et facilement modifiables. Nous souhaitons également confirmer la faisabilité de soumission de modèles Excel simplifiés et recommandons de rester flexible aux formats futurs.</p>	<p>Il faut que le modèle soit soumis dans un format permettant une manipulation aisée. Autrement, les délais de traitement risquent d'être rallongés.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
37	<p>Données communes aux trois dossiers soumis à l'INEAS</p> <p>Nous souhaitons clarifier le point relatif à la référence aux sections du Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS, s'agit-il de s'y référer ou de recopier le même contenu.</p>	<p>Les différentes parties soumises doivent être cohérentes.</p>	
38	<p>Choix de l'analyse d'Impact Budgétaire</p> <p>L'impact budgétaire est l'un des critères sur lesquels repose la décision d'allocation des ressources de santé. Nous souhaitons clarifier les attentes du payeur relatives à l'analyse d'impact budgétaire.</p> <p>En effet, si l'attente est de démontrer une neutralité ou une réduction des coûts (<i>cost neutrality/cost saving</i>), l'analyse d'impact budgétaire sera utilisée comme un outil supplémentaire de régulation des prix des médicaments et non comme un outil d'allocation plus efficace des ressources de santé.</p> <p>Il est par ailleurs nécessaire de clarifier la notion d'impact budgétaire conséquent auprès du payeur.</p>	<p>L'analyse d'impact budgétaire vise à estimer le budget supplémentaire qui doit être prévu par le payeur pour le remboursement d'une thérapie donnée. Elle ne vise pas à éclairer une négociation des prix.</p>	
39	<p>Choix du type d'études pharmaco économiques</p> <p>Nous soulignons l'intérêt de la flexibilité considérée dans le choix du type d'études pharmaco économiques tout en acceptant l'obligation de justifier un choix différent de celui recommandé par l'INEAS. Nous souhaitons clarifier le rationnel du choix recommandé par l'INEAS en lien avec l'objectif principal de l'implémentation de l'évaluation HTA dans le système de santé en Tunisie.</p> <p>Nous souhaitons également confirmer le type d'étude à déposer : une étude de coût-utilité ou coût-efficacité ou les deux.</p> <p>Par ailleurs, nous soulignons l'importance de s'inspirer de l'analyse décisionnelle multi-critères (<i>Multi Criteria Decision Analysis MCDA</i>) pour prendre en considération certains éléments de valeur qui ne sont pas compris dans l'analyse coût-utilité.</p>	<p>A l'instar de la plupart des agences HTA (où l'ACU est la plus souvent préférée voire même exclusivement acceptée), l'analyse de référence exigée par l'INEAS est l'analyse coût-utilité associée systématiquement à une analyse coût-efficacité (coût par année de vie gagnée).</p> <p>Ressources utiles : Mathes, T., Jacobs, E., Morfeld, JC. et al. Methods of international health technology assessment agencies for economic evaluations- a comparative analysis. BMC Health Serv Res 13, 371 (2013). https://doi.org/10.1186/14726963-13-371</p> <p>L'évaluation HTA à l'INEAS se base sur un ensemble de critères comme cela a été mentionné précédemment.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
40	<p>Perspective</p> <p>A l'état actuel, la couverture des patients bénéficiant de l'Assistance Médicale Gratuite (AMG1 et AMG2), mobilise les ressources du gouvernement via les ministères de tutelle.</p> <p>Nous souhaitons clarifier la perspective la plus appropriée pour évaluer la minimisation d'utilisation de ressources attendue ou les ressources de santé non mobilisées par le budget du payeur public grâce aux <i>Access Programs</i>, accordés au vu de permettre l'accès des patients indigents aux médicaments innovants au même titre que les patients couverts par la CNAM.</p> <p>Par ailleurs, nous soulignons l'intérêt de considérer la perspective sociétale dans la prise de décision, et plus particulièrement dans le cas des maladies invalidantes et handicapantes et les maladies rares. Les coûts indirects devraient être pris en considération au-delà de l'analyse de sensibilité.</p>	<p>A l'instar de la plupart des agences <i>HTA</i>, la perspective du payeur public est particulièrement importante pour l'INEAS.</p> <p>Ressources utiles: Sharma D, Aggarwal AK, Downey LE, Prinja S. National Healthcare Economic Evaluation Guidelines: A Cross-Country Comparison. <i>Pharmacoecon Open</i>. 2021 Jan 10. https://doi: 10.1007/s41669-020-00250-7. Epub ahead of print. PMID: 33423205.</p> <p>Les ressources mobilisées pour assurer l'accès au traitement pour les indigents sont comptabilisées au niveau de la perspective des SSP. L'<i>Access program</i> proposé par le fabricant, peut être considéré comme un <i>managed entry agreement</i> et comptabilisé sous forme de rabais confidentiel.</p> <p>La perspective sociétale peut également être soumise en guise d'analyse supplémentaire, tel que mentionné dans le guide.</p>	
41	<p>Modélisation</p> <p>L'INEAS privilégie l'utilisation d'un modèle validé et reconnu dans la pathologie, c'est-à-dire ayant fait l'objet de publication sur sa validité ou d'évaluation par des institutions HTA. La démonstration d'une validation externe est requise.</p> <p>Nous souhaitons confirmer que la démonstration de la validation externe requise se fait implicitement par la publication sur sa validité ou de son évaluation par des institutions <i>HTA</i>.</p> <p>Dans le cas contraire, nous souhaitons confirmer si cette démonstration d'une validation externe doit être faite en Tunisie.</p>	<p>Tel que cela a été spécifié dans le guide choix méthodologiques pour les études pharmaco économiques à l'INEAS, la validité externe implique une comparaison des résultats du modèle (fait ou adapté pour le contexte tunisien) avec les données cliniques observées et les données de l'histoire naturelle d'évolution de la pathologie.</p>	<p>Afin d'éviter tout amalgame, l'INEAS adoptera cette nouvelle formulation : L'INEAS privilégie l'utilisation d'un modèle validé et reconnu dans la pathologie, c'est-à-dire ayant fait l'objet de publication sur sa validité ou d'évaluation par des institutions <i>HTA</i>. Trois types de validation doivent être effectuées : la validité apparente, la validité interne et la validité externe.</p> <p>La démonstration d'une validation externe est requise. Le rapport doit également comporter une discussion sur les méthodes employées pour les deux autres types de validation. Un tableur électronique doit être soumis (Microsoft Excel^{MC})</p>

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
42	<p>Revue systématique</p> <p>L'INEAS privilégie une revue systématique des études pharmaco économiques du médicament à l'étude pour l'indication visée (ou de la pathologie s'il n'existe aucune littérature sur le médicament à l'étude à la date de soumission). À défaut, une revue de littérature narrative incluant un résumé des principales analyses et modèles pharmaco-économiques peut être acceptée, avec justification. Nous souhaitons clarifier l'applicabilité de cette demande de revue systématique pour le cas des laboratoires pharmaceutiques qui font une soumission à l'INEAS.</p> <p>Etant donné l'exigence de publication du modèle et/ou sa validation par une instance HTA reconnue, notre compréhension est qu'elle s'applique pour les autres parties qui souhaitent développer ce type d'études.</p>	<p>La revue systématique des études pharmaco économiques est privilégiée par l'INEAS afin d'avoir une vue d'ensemble sur les modèles existants en termes d'inputs/outputs et de comparer les résultats de l'analyse soumise par le laboratoire aux autres études publiées.</p>	<p>Un modèle de tableau sera proposé dans le guide afin de faciliter l'extraction des données.</p>
43	<p>Infrastructure de données</p> <p>L'une des pierres angulaires de l'évaluation des interventions et technologies en santé est une infrastructure de données.</p> <p>Nous ne disposons pas d'une source de données pour les coûts locaux directs et indirects et disposons de peu de registres locaux. Nous n'avons pas accès aux données de remboursement des médicaments au niveau de la CNAM ni et les données des Structures Sanitaires Publiques. Une source unique de données des coûts et des ressources locales est nécessaire pour avoir des données comparables. Nous proposons de collaborer durant la phase pilote, dans le but de mettre en place une banque de données assez fiable qui servirait pour l'ensemble des modèles et qui serait acceptée par les différentes parties prenantes.</p>	<p>L'INEAS soutient toute collaboration qui permettrait de faciliter l'accès aux données nécessaires aux dossiers HTA.</p> <p>L'INEAS appuiera dans cette phase la mise en place d'une base de données de coûts unitaires.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
43.1	<p>Données épidémiologiques</p> <p>Nous disposons de peu de registres locaux. Seules quelques études peuvent être exploitées.</p> <p>Les abstracts de congrès, les avis d'experts du domaine thérapeutique seraient une source de données pertinentes en attendant la constitution des registres locaux. Un alignement sur l'acceptabilité des avis d'experts et la méthodologie de collecter cet avis est primordial. L'accès à la base de données de la CNAM en attendant le développement de registres nationaux et d'études épidémiologiques.</p>	<p>Il revient au laboratoire de décider sur les sources de données et la méthodologie utilisée et de l'exposer de manière argumentée à l'INEAS.</p>	
43.2	<p>Pratique clinique actuelle/ Parcours de soins/ Population cible en Tunisie</p> <p>La disponibilité des recommandations nationales varie selon la pathologie. Seules quelques études peuvent être exploitées. Il s'agira d'hypothèses pouvant impacter l'incertitude.</p> <p>Les parcours de soins sont en général mis en place par les instances HTA pour les grandes aires thérapeutiques. Nous soulignons les efforts de l'INEAS pour élaborer des parcours de soins.</p> <p>Par ailleurs, l'identification de la population cible, nécessite d'accéder aux critères de remboursement de la CNAM. En effet, certains critères de restriction d'accès sont intégrés dans les décisions de prise en charge des patients pour les médicaments soumis à l'accord préalable.</p> <p>L'accès aux données CNAM sont indispensables pour déterminer la population cible.</p>	<p>Les parcours de soin ne sont pas mis en place par les agences HTA. Ce sont deux fonctions indépendantes qui existent ensemble dans certaines agences.</p> <p>L'identification de la population cible relève des choix et de la stratégie du laboratoire. Elle ne relève pas du champ du guide.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
<p>43.3</p> <p>43.3.1</p> <p>43.3.1.1</p>	<p>Coûts et autres ressources</p> <p>Coûts directs</p> <p>Les coûts directs disponibles sur le site de la CNAM ou sur celui du Ministère de la Santé sont sujet à biaiser le résultat de la modélisation car ne reflètent pas les ressources de santé réelles engagées en raison d'une tarification forfaitaire pour la CNAM et en absence d'actualisation des tarifs de soins dans les structures sanitaires publiques (arrêté du 19 décembre 1996).</p> <p>Il est à souligner que dans le secteur privé, les coûts directs réels sont pris en charge par les ménages (<i>Out Of Pocket</i>) d'où l'importance de la perspective sociétale pour le cas de la Tunisie.</p> <p>Les industries pharmaceutiques n'ont pas d'accès aux données de remboursement de médicaments de la CNAM, mis à part les tarifs de référence pour les médicaments hors médicaments spécifiques.</p> <p>Coûts d'acquisition</p> <p>Le prix proposé par le laboratoire doit être soumis à l'INEAS. Toutefois, l'INEAS exige que l'analyse soit menée en considérant, pour le médicament à l'étude ainsi que ses comparateurs, le prix ex factory et le prix payé (ou celui qui sera potentiellement payé pour le médicament à l'étude) par la CNAM et/ou par les SSP. Nous avons relevé certains facteurs limitants concernant cette exigence :</p> <ul style="list-style-type: none"> -le rationnel de cette double analyse. -le prix ex-factory est facturé en monnaie étrangère. -le prix ex-factory des comparateurs n'est pas visible et pas accessible aux industries pharmaceutiques et est souvent 	<p>La tarification de la CNAM et des SSP ne relève pas du champ du guide, ni des prérogatives de INEAS.</p> <p>Pour la BIA, une approche épidémiologique est tout aussi acceptable pour l'INEAS qu'une approche basée sur les données de remboursement.</p> <p>En cas de besoin du tarif de référence d'un médicament spécifique dans le cadre de la préparation d'un dossier HTA, une demande pourrait être adressée à la CNAM en précisant le cadre de la demande.</p> <p>-Le rationnel derrière cette double analyse est que l'ICER (perspective CNAM) sera différent avec ou sans marge de la PCT. Le jugement sur l'efficacité considèrera uniquement l'ICER fait à partir du prix coût et fret.</p> <p>-Le prix du (ou des) comparateurs pourrait être demandé à la CNAM par courrier officiel précisant le cadre de la demande.</p>	<p>L'INEAS exige que l'analyse soit menée en considérant, pour le médicament à l'étude ainsi que ses comparateurs, le prix coût et fret.</p> <p>Si le laboratoire propose des remises confidentielles (notamment sous forme d'<i>Access program</i>), l'INEAS recommande qu'il soumette une analyse coût efficacité supplémentaire incluant la remise proposée.</p>

<p>confidentiel s'il inclut des unités gratuites et dynamique dans le cadre des contrats innovants.</p> <p>Le prix payé par la CNAM n'est visible que pour les médicaments « officinaux». Pour les médicaments spécifiques, le prix payé par la CNAM en Dinar Tunisien n'est pas accessible aux industries pharmaceutiques.</p> <p>Deux variables majorent significativement le coût d'acquisition des médicaments par la CNAM ou les SSP :</p> <p>le taux de change et la marge de la Pharmacie Centrale de Tunisie pouvant biaiser la modélisation versus un ensemble de coûts réduits à des tarifs conventionnels.</p> <p>Un accès cadré, avec des règles de non-divulgateion est nécessaire à ces données.</p> <p>Un alignement sur le choix du coût d'acquisition à prendre en considération s'avère nécessaire.</p> <p>Une réflexion sur la prise en considération des biais potentiels identifiés est également primordiale au risque de fausser les résultats et n'avoir aucun médicament innovant efficient en Tunisie.</p>	<p>L'INEAS demande que le modèle soit soumis en considérant le prix facial pour le médicament à l'étude et les comparateurs. Si le laboratoire propose des remises confidentielles, notamment sous forme <i>d'access program</i>, l'INEAS recommande qu'il soumette une analyse coût efficacité supplémentaire incluant la remise proposée.</p> <p>Pour le(s) comparateur(s), si des remises confidentielles sont appliquées et auxquelles le laboratoire n'a pas accès, des ajustements pourraient être faits sur les résultats du modèle soumis par l'INEAS.</p>	
--	--	--

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
<p>43.3.1.2</p> <p>43.3.2</p>	<p>Autres coûts directs</p> <p>Parmi les autres coûts directs, on distingue deux catégories.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catégorie 1 : disponibles, conventionnels ou non actualisés ne reflétant pas la réalité de consommation des ressources de santé : Coûts des visites, Coûts des hospitalisations, chirurgies, services ambulanciers, Coûts des tests diagnostiques et de dépistage. - Catégorie 2 : Non disponibles. <p>Coûts liés à la préparation et l'administration des médicaments, Coûts des suivis médicaux (personnel médical, infirmier, etc.), Coûts liés à la gestion des effets indésirables, Coûts de fin de vie.</p> <p>Nous proposons dans le cadre du partenariat public privé, de collaborer pour constituer une base de données nationale des coûts et autres ressources et réfléchir à la neutralisation du biais résultant des tarifs conventionnels de la CNAM et des tarifs de soins dans les structures sanitaires publiques datant de 24 ans (arrêté du 19 décembre 1996).</p> <p>Pour le cas particulier de la catégorie 2, et en attendant la mise en place d'une base nationale de coûts et autres ressources, la liste des autres pays, jugés économiquement proches pour être source de coûts ajustés selon la parité du pouvoir d'achat doit être préalablement définie. Les hypothèses qui en découlent doivent faire l'objet d'une analyse de sensibilité.</p> <p>Coûts indirects</p> <p>Les coûts des pertes de productivité des patients et des proches aidants ne sont pas disponibles.</p> <p>Nous proposons dans le cadre du partenariat public privé, de collaborer avec les instances de tutelle pour constituer une base de données nationale des coûts indirects.</p>	<p>L'ICER est présenté en TND/QALYs (ou AVGs)</p> <p>Une estimation des coûts dans le contexte tunisien est indispensable. Les coûts sont calculés à partir des coûts unitaires en les multipliant par les taux de consommation des différentes ressources. Des analyses de sensibilité permettraient d'évaluer l'impact de l'incertitude liée à l'estimation des coûts sur les résultats.</p> <p>La perspective sociétale n'est pas exigée par l'INEAS.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
44	<p>Prérequis organisationnels et les investissements additionnels Tenant compte du contexte Tunisien et des initiatives sociétales implémentées par les adhérents du SEPHIRE, nous souhaitons clarifier la méthodologie qui sera adoptée pour évaluer la minimisation d'utilisation de ressources attendue ou des ressources de santé non mobilisées par le budget du payeur public aussi bien pour les coûts des tests diagnostiques et de dépistage selon les deux perspectives (CNAM et SSP) que pour le coût d'acquisition des unités thérapeutiques fournies dans le cadre des <i>Access Programs</i>.</p>	(cf. réponse 40)	
45	<p>Indication : L'indication doit être appuyée par les données cliniques soumises et avoir fait l'objet d'une demande d'AMM en Tunisie. Nous souhaitons clarifier la chronologie de soumission versus la procédure d'enregistrement. Cette formulation peut être interprétée comme étant la possibilité de soumettre à l'INEAS dès dépôt d'une demande d'AMM, d'office appuyée par les données cliniques soumises. Au vu des pratiques des instances internationales de HTA, L'AMM est une condition préalable à toute soumission HTA. Si c'est le sens recherché, nous vous proposons de spécifier "ayant une AMM valide en Tunisie". Cela dit, un « <i>early advice</i> » dès dépôt du dossier d'AMM est envisageable et trouve tout son intérêt.</p>	La procédure concernant le <i>early advice</i> sera publiée sur le site de l'INEAS prochainement.	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
46	<p>Contre-indications : Les contre -indications sont détaillées dans le Résumé de Caractéristiques du Produit. Nous souhaitons clarifier l'utilité de les avoir dans le dossier de soumission à l'INEAS. A noter que les contre-indications ne sont pas citées dans les dossiers de remboursement dans d'autres pays.</p>	Les contre-indications doivent être indiquées.	
47	<p>Comparateurs L'ensemble des options constituant un standard thérapeutique actuel de la prise en charge de la pathologie en Tunisie peut constituer un biais au vu du retard d'accès aux médicaments innovants. D'autre part, un comparateur pouvant ne pas être inclus dans le panier de soins (régime de base) ou pouvant être utilisé hors AMM, conduit à deux scénarii possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un comparateur disposant de données cliniques dans l'indication concernée avec la possibilité de comparaison directe ou indirecte versus le médicament étudié. Ce comparateur est en cours d'enregistrement ou de remboursement : La modélisation est possible avec une augmentation de l'incertitude relative au coût d'acquisition du comparateur dans ce cas. - Un comparateur ne disposant pas de données cliniques dans la même indication : La modélisation n'est pas possible dans ce cas. 	L'INEAS fait référence aux comparateurs les plus utilisés et dans lesquels des ressources publiques sont investies et qui seront potentiellement remplacées par la technologie évaluée.	<p>L'INEAS a opté pour une définition harmonisée pour les trois guides qui est la suivante : Les comparateurs sont l'ensemble des alternatives de traitement qui constituent un standard thérapeutique actuel de prise en charge de la pathologie en Tunisie. Il s'agit d'un médicament (ou à toute autre intervention non médicamenteuse) utilisé pour le traitement des patients ciblés par l'indication de remboursement et destiné à la même population cible. Un comparateur peut : -différer du médicament à l'étude du point de vue de son mécanisme d'action -être une intervention non médicamenteuse (p. ex. : dispositif, procédure médicale) ;</p>

<p>Dans ce cadre, un «<i>Early advice</i>» auprès de l'INEAS pourrait être utile pour un alignement quant à tous les comparateurs à prendre en considération dans une analyse d'impact budgétaire et au comparateur à choisir dans le cadre d'une étude l'étude pharmaco-économique. Par ailleurs, en attendant de produire des analyses d'horizon (<i>horizon scanning</i>), nous souhaitons clarifier la méthode d'identification des comparateurs prévus dans les prochains 3 à 5 ans dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire. Le cas échéant, une hypothèse de statu quo sera considérée.</p>		<p>-être constitué d'un ensemble ou d'une séquence de traitements</p> <p>NB : Il peut y avoir plus d'un comparateur approprié quand les cliniciens ont à leur disposition un éventail d'options pour une indication donnée. Le choix du ou des comparateur(s) doit être clairement explicité et justifié.</p> <p>Le(s) comparateur(s) accepté(s) par l'INEAS sont bien ancré(s) dans la pratique clinique et où des ressources publiques sont investies. S'il n'existe aucune option couverte, tous les comparateurs potentiels doivent faire l'objet d'une analyse.</p> <p>Lorsque le traitement évalué remplace une combinaison de deux médicaments ou plus, la substitution de cette stratégie thérapeutique doit être prise en compte.</p> <p>Pour une pathologie où le médicament étudié s'ajoute au standard de soins le comparateur est le standard de soins. Toutefois s'il n'existe pas de traitement actif disponible le comparateur devient l'absence de traitement.</p>
---	--	---

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
48	<p>Taux d'actualisation et indexation des prix Notre compréhension est que le taux d'actualisation proposé à 5% est celui de l'INESSS/ Québec. Nous souhaitons confirmer et en clarifier le rationnel. En général, le taux d'actualisation choisi par un pays est celui utilisé par les pouvoirs publics dans le choix des investissements publics. Par ailleurs, nous pensons qu'une approche standard sans taux d'actualisation est plus adéquate. Nous pensons de l'impact de la dévaluation du dinar doit être pris en compte, d'autant qu'il impacte directement le prix payé par le payeur (CNAM ou SSP) pour les médicaments spécifiques et les médicaments hospitaliers.</p> <p>Cette actualisation annuelle est à clarifier avec la Pharmacie Centrale de Tunisie et le Ministère du Commerce et devrait faire l'objet d'une analyse de sensibilité.</p>	<p>L'INESSS utilise un taux d'actualisation de 1.5% Le rationnel du choix d'un taux de 5% est explicite au niveau du guide : « En économie de la santé, le taux d'actualisation est utilisé pour déterminer la valeur actuelle des coûts et effets futurs. L'actualisation permet ainsi de tenir compte du fait que les coûts et les effets ne surviennent pas au même moment et d'ajuster pour refléter les préférences temporelles. En effet, les coûts et les effets, qui sont anticipés survenir dans le futur, sont estimés avoir une valeur moindre au temps présent. L'actualisation ne doit pas être confondue avec l'inflation, laquelle est plutôt définie par l'augmentation du prix des biens et services au fil du temps. »</p> <p>Plusieurs références existent dans la littérature où des taux d'actualisation sont recommandés en fonction du statut économique du pays où l'analyse est réalisée, exemple : Markus Haacker, Timothy B Hallett, Rifat Atun, On discount rates for economic evaluations in global health, <i>Health Policy and Planning</i>, Volume 35, Issue 1, February 2020, Pages 107– 114, https://doi.org/10.1093/heapol/czz127 <i>« For low- and lower-middle-income countries, a discount rate of at least 5% is more appropriate, and one around 4% for upper-middle-income countries »</i></p> <p>cf. section 8 du guide «Ce taux doit toutefois faire l'objet d'analyses de sensibilité à des taux de 0 %, 3 % et 8 %, afin d'obtenir les résultats sans actualisation (0 %), d'utiliser le taux couramment employé dans d'autres contextes (3 %), permettant la comparabilité entre les études pharmaco-économiques disponibles, ainsi qu'un taux plus élevé (8 %) en guise de valeur maximale ».</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
<p>49</p> <p>49.1</p> <p>49.2</p>	<p>Mesure des effets de santé :</p> <p>Probabilités de transition des états de santé : Nous ne disposons pas de données locales. A défaut, les probabilités de transition des états de santé utilisées dans les modèles économiques soumis dans les autres pays <i>HTA</i> peuvent être acceptés par l'INEAS.</p> <p>Utilité : « L'INEAS privilégie une mesure indirecte de l'utilité, effectuée à l'aide d'un outil validé. » Nous souhaitons confirmer si nous devons considérer l'utilité EQ-5D-3L en Tunisie publiée dans l'article valuing health- related quality of life using a hybrid approach: Tunisian value set for the EQ-5D-3L, 2021. Cependant, il n'existe pas de travail académique pour les autres scores (HUI-3, SF-36 etc.). Ces valeurs variant d'un pays à l'autre puisqu'elles sont dépendantes entièrement du pays, du système de soins, de son financement et du score utilisé dans les études cliniques, nous souhaitons confirmer la méthode adéquate à adopter.</p>	<p>Une explication méthodologique concernant les intrants cliniques à utiliser et les probabilités de transition qui en découlent, est fournie dans le guide.</p> <p>Il revient au laboratoire d'utiliser la méthode qui lui semble adéquate pour déterminer les utilités et d'argumenter son choix.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
49.3	<p>Seuil d'efficience et coût additionnel jugé acceptable pour un QALY additionnel :</p> <p>Un seuil fixe constitue souvent une barrière à l'accès. Un seuil flexible basé sur un système transparent et prédictible est clé pour améliorer l'accès des patients.</p> <p>En effet, les molécules biologiques, les thérapies géniques, les médicaments orphelins ne peuvent pas être jugées selon un même seuil d'efficience que les thérapies classiques.</p> <p>Nous souhaitons également souligner que le coût d'acquisition des médicaments importés sont significativement impactés par le taux de change du Dinar Tunisien par rapport aux monnaies étrangères. Ce qui constitue un biais versus tous les coûts des autres ressources de santé non impactés par cette variable et souvent fixés de manière forfaitaire. Nous souhaitons dans ce sens clarifier la méthodologie qui sera adoptée par l'INEAS pour la mesure de ces seuils.</p>	<p>Dans son évaluation de l'efficience, l'INEAS se réfère aux meilleures pratiques et aux recommandations internationales concernant le seuil.</p>	
50	<p>Indicateur de substitution (<i>Surrogate endpoint</i>)</p> <p>Nous souhaitons confirmer le niveau de validation des indicateurs de substitution.</p> <p>Nous souhaitons clarifier l'applicabilité de cette demande de validation des indicateurs de substitution pour le cas des laboratoires pharmaceutiques qui font une soumission à l'INEAS.</p> <p>Etant donné l'exigence de publication du modèle et/ou sa validation par une instance HTA reconnue, notre compréhension est qu'elle s'applique pour les autres parties qui souhaitent développer ce type d'études. Dans le cas contraire, nous souhaitons clarifier le niveau de validation de ces indicateurs.</p>	<p>Le lien entre le <i>surrogate endpoint</i> et le outcome doit être bien établi dans la littérature.</p>	

	Commentaires	Position INEAS	Changement apporté
51	Validation		
51.1	<p>Validité apparente (<i>face validity</i>)</p> <p>Le laboratoire doit notamment apporter des preuves de la réalisation de ce processus avec des experts de la pathologie en Tunisie. Nous souhaitons préciser les aspects qui seront validés avec les experts de la pathologie en Tunisie.</p> <p>Au vu du contexte Tunisien et en particulier la procédure d'enregistrement des médicaments, nous pensons que cette validation peut dupliquer celle faites par les Commissions spécialisées pour les preuves cliniques.</p>	<p>Ces aspects sont détaillés dans la section 12.4 du guide</p> <p>Le but de la face validity est que le modèle reflète la réalité de la pathologie en Tunisie.</p> <p>La vérification de la face validity est très différent de l'évaluation faite par la commission spécialisée à des fins réglementaires.</p>	
51.2	<p>La validité interne (ou validation technique)</p> <p>Clarifier si les deux personnes indépendantes sont des personnes de l'industrie pharmaceutique ou de l'INEAS.</p>	<p>Cette recommandation est destinée aux concepteurs des modèles.</p>	