République Tunisienne
Ministère de la Santé

Les Guides méthodologiques de l'INEAS

Direction de l'Evaluation des Interventions et Technologies de Santé

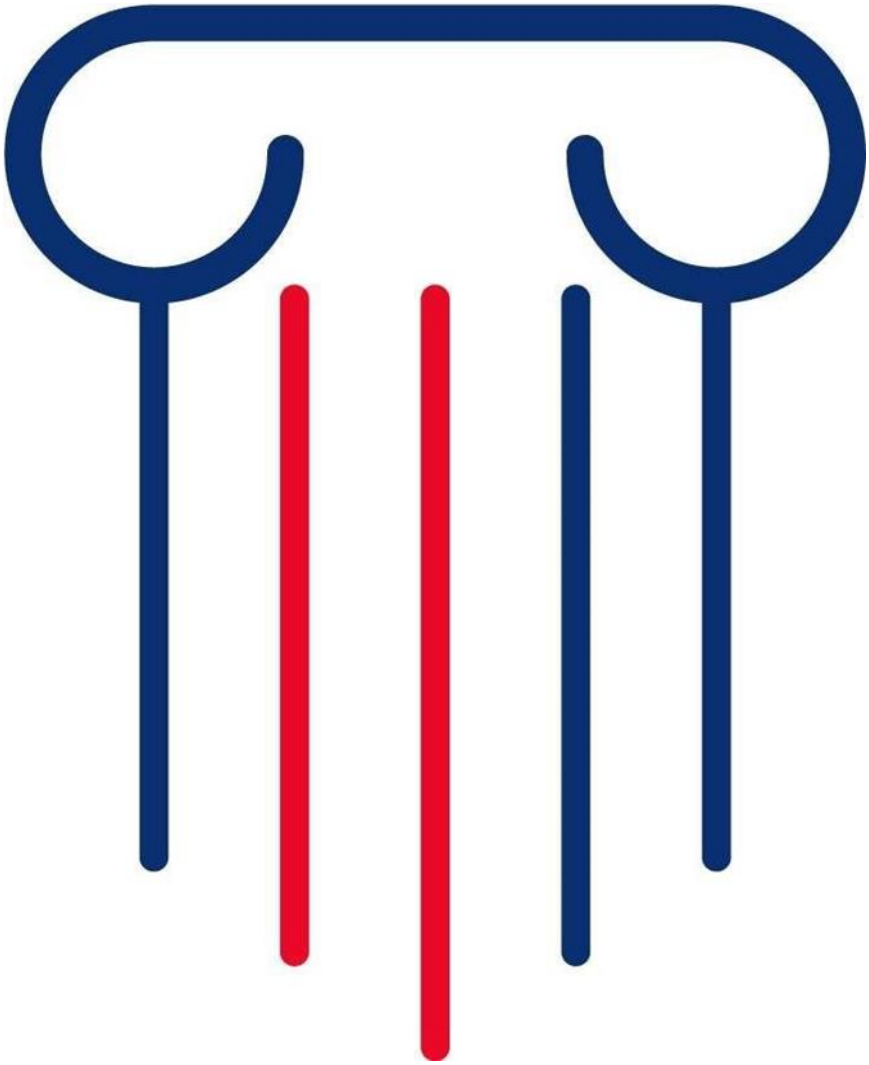
CHOIX METHODOLOGIQUES

POUR LES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES A L'INEAS

Version pour consultation publique

Organisation mondiale de la Santé
Tunisie

INEAS
الهيئة الوطنية للتقييم و الاعتماد في المجال الصحي
Instance Nationale de l'Evaluation & de l'Accréditation en Santé



Edition : Décembre 2020
ISBN (Electronique) : 978-9973-9893-4-5
© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)

Pour citer ce document : Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS). Choix méthodologiques pour les études pharmaco-économiques à l'INEAS. Tunis : INEAS ; 2020/ 46 pages

Ce guide est le produit d'une collaboration internationale entre l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS, Québec, Canada) et l'INEAS dans le cadre d'un programme de coopération technique avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

L'INEAS remercie vivement l'Organisation Mondiale de la Santé, en particulier le Dr Yves Souteyrand, représentant de l'OMS en Tunisie et Mme Priyanka Saksena, conseillère en systèmes de santé pour leur appui à ce projet, toute l'équipe d'expert(e)s de l'INESSS, Dr Sondes Hamida de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie ainsi que tous les expert(e)s internationaux pour la relecture de ce document.

EQUIPE DE PROJET INESSS

Auteurs
Marie-Ève Brouard, M. A.

Collaborateurs
Marie-Claude Aubin, Ph. D.
Patrick Dufort, M. A
Nicholas Ouellet, Pharm. D., M. Sc

Réviseur
Thomas Mortier, Pharm. D., M. Sc

Directrice de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M Sc., M.B.A.

EQUIPE DE PROJET INEAS

Hela Grati, Pharm. D
Marie Christine Jebali, BSc
Nabil Harzallah, MD

Directrice de l'évaluation des interventions et technologies de santé
Mouna Jameleddine, Pharm. D., M. Sc.

Directeur Général
Chokri Hamouda, MD, Prof.

RELECTEURS :

Adrian Gheorghe, PhD: Economiste de la santé senior, Global Health and Development, Infectious Disease and Epidemiology, Imperial College London, Royaume-Uni
Adrian Levy, PhD: Professeur, Département de santé communautaire et d'épidémiologie, Université de Dalhousie, Canada
Y-Ling Chi, PhD: Analyste politique senior, Center for Global Development, Royaume-Uni

TABLE DES MATIERES

Abréviations....6
Avant-propos....7
Méthode d'élaboration du guide....8
1. Contexte....8
1.1. Description du médicament....8
1.2. Description de la pathologie....10
1.3. Prise en charge de la pathologie et options thérapeutiques disponibles....10
2. Objectif....11
3. Indication....11
4. Population cible....12
5. Perspective....12
6. Comparateur....13
7. Horizon temporel....14
8. Taux d'actualisation....14
9. Effets de sante....15
9.1. Intrants cliniques....15
9.2. Mesure des effets de santé....17
9.3. Utilité....18
10. Couts et utilisation des ressources....20
10.1 Types de coûts....20
10.2 Présentation des données économiques....22
10.3 Sources des données économiques....22
11. Types d'analyses pharmaco-économiques....23
11.1 Analyse coût-efficacité....23
11.2 Analyse coût-utilité....23
11.3 Autres types d'analyse....24
12. Modélisation....25
12.1. Type de modèle....25
12.2 Sélection du modèle....28
12.3 Structure du modèle....29
12.4 Validation....29
12.5 Exigence....29
13. Incertitude....30
13.1 Analyses de sensibilité déterministes....30
13.2 Analyses de sensibilité probabilistes....31

13.3 Analyses supplémentaires 31
13.4 Éléments à inclure pour évaluer l'incertitude 31
14. Présentation des résultats..... 32
14.1 Analyse coût-efficacité et coût-utilité 32
14.2 Analyses de sensibilité 35
15. Discussion 37
15.1 Interprétation des résultats 37
15.2 Sources d'incertitudes 39
15.3 Limites de l'analyse 39
16. Conflits d'intérêts 39
17. Eléments clés de l'analyse de référence 40
18. Résumé des caractéristiques de l'étude 41
19. Principales références 42

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
DALY	Disability-adjusted life year (année de vie ajustée en fonction de l'incapacité)
DCI	Dénomination commune internationale
HTAi	Health Technology Assessment international
HUI-2	Health Utilities Index Mark 2
HUI-3	Health Utilities Index Mark 3
INATHA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INEAS	Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé en Tunisie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux au Québec, Canada
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
OMS	Organisation mondiale de la santé
PIB	Produit intérieur brut
QALY	*Quality adjusted life year* (année de vie pondérée en fonction de la qualité)
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RCUI	Ratio coût-utilité incrémental
SF-6D	*Short-Form Six-Dimension*
SSP	Structures sanitaires publiques
TND	Dinar Tunisien

AVANT PROPOS

L'Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) est une autorité publique scientifique ayant notamment pour mission de contribuer à une allocation plus efficace des ressources par l'évaluation des interventions et technologies en santé *(Health Technology Assessment*, *HTA*).

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. Ainsi le rôle de l'INEAS, en tant qu'instance d'évaluation des technologies de santé est complémentaire à celui de l'autorité réglementaire responsable de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

L'INEAS se focalise essentiellement sur l'évaluation des technologies innovantes qui ont une valeur ajoutée importante sur le plan clinique par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes en Tunisie et qui pourraient potentiellement avoir un impact budgétaire conséquent.

Le présent guide fait partie d'un ensemble d'outils méthodologiques ayant pour objectif d'accompagner l'industrie pharmaceutique et d'établir une ligne de conduite commune lors de **la soumission d'un dossier d'évaluation d'un médicament auprès de l'INEAS** dans le contexte tunisien et d'en accroître l'uniformité et la qualité :

1. Guide de soumission des données cliniques en vue d'une évaluation *HTA* à l'INEAS
2. **Choix méthodologiques pour les études pharmaco-économiques à l'INEAS**
3. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à l'INEAS

A la lumière de l'ensemble des données soumises dans le dossier HTA et des données de la littérature, l'INEAS émettra une recommandation aux décideurs facilitant la prise de décision en tenant compte de l'ensemble des dimensions évaluées du nouveau médicament (bénéfice additionnel en santé, rapport coût-efficacité, impact budgétaire, etc.) par rapport aux alternatives thérapeutiques dans le contexte tunisien.

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.

L'efficience est l'un des critères importants sur lesquels repose la décision d'allocation de ressources. Les études d'efficience représentent une composante essentielle de l'évaluation des technologies de la santé. Elle met en relation les coûts et les effets sur la santé de deux ou plusieurs interventions ayant un impact sur la santé de la population.

Ce guide permet d'expliciter les exigences relatives aux études pharmaco-économiques lors de la soumission du dossier HTA d'un médicament auprès de l'INEAS et de standardiser la réalisation des études pharmaco-économiques dans le contexte tunisien.

Le public visé par le présent guide inclut notamment les laboratoires pharmaceutiques qui font une soumission à l'INEAS ainsi que des autres parties qui souhaitent développer ce type d'études.

METHODE D'ELABORATION DU GUIDE

Une revue des guides pharmaco-économiques a été effectuée afin d'établir les meilleures pratiques en évaluation des technologies en santé. Les guides ont été identifiés à partir d'une recherche, effectuée en octobre 2019, sur les sites Internet des agences d'évaluation des technologies de santé membres de INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment)* ainsi que le site Internet de ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)*. Seulement les guides les plus récents de chaque agence et disponibles en français ou en anglais ont été retenus. Des ouvrages de référence sur le sujet ont également été consultés et certaines définitions sont tirées de la version française du glossaire en évaluation des médicaments *HTA Glossary* élaboré dans le cadre d'un partenariat international entre INAHTA et HTAi (*Health Technology Assessment international*).

1. CONTEXTE

[Se référer à la section 1 du *Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS*]

Présenter brièvement la demande et son contexte, indication(s) concernées (mentionner s'il y a des indications déjà évaluées par l'INEAS avec la date de l'avis) et niveaux de soins concernés (1ère ligne, 2ème ligne, 3ème ligne).

1.1. Description du médicament

[Se référer à la section 2 du *Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS*]

Le médicament évalué doit être décrit en utilisant les tableaux 1, 2 et 3.

Tableau 1 : Caractéristiques du médicament

DCI	
Spécialité	
Classe thérapeutique	
Mécanisme d'action	

Tableau 2 : Informations relatives à l'administration

Voie d'administration	
Posologie	
Présentations disponibles	
Fréquence d'administration	
Durée moyenne du traitement	
Intervalle entre les cures	
Nombre de cures	

Tableau 3 : Coût de traitement

DCI Nom commercial Laboratoire	Posologie recommandée	Prix unitaire (*ex-factory*)	Prix unitaire (Prix CNAM incluant la marge de la PCT)	Coût du traitement par période

Statut réglementaire et disponibilité du médicament

[Se référer à la section 3 du *Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS*]

- Mentionner les dates d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Tunisie et dans le pays d'origine et les indications correspondantes
- Préciser s'il y a une autre indication non incluse dans la demande de remboursement pour laquelle le médicament a déjà une AMM en Tunisie
- Citer les éventuelles contre-indications du médicament

Contexte de l'utilisation attendue

[Se référer à la section 11 du *Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS*]

Mentionner les prérequis organisationnels et les investissements additionnels indispensables au remboursement public du médicament et en quoi cela diffère du standard thérapeutique actuel (p. ex. : les investigations cliniques et les tests diagnostiques nécessaires à la sélection et au suivi des patients, des traitements concomitants particuliers, soins infirmiers particuliers, etc.)

- Mentionner si des conditions spéciales sont nécessaires à l'utilisation du médicament (p. ex. : une hospitalisation, prise en ambulatoire, ajustements de doses, etc.)
- Préciser s'il existe des restrictions concernant les professionnels qui peuvent utiliser ou prescrire le médicament
- Préciser s'il existe des tests, investigations, interventions ou autres technologies qui ne seraient plus nécessaires si ce médicament serait introduit.

Synthèse des données cliniques

[Se référer à la section 12 du *Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS*]

L'INEAS privilégie une revue systématique de la preuve clinique disponible sur le médicament à l'étude. À défaut, une revue de littérature narrative incluant un résumé des principales données cliniques d'efficacité et de tolérance sur le médicament à l'étude peut être acceptée, avec justification.

Synthèse des données cliniques

[Se référer à la section 12 du *Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS*]

L'INEAS privilégie une revue systématique de la preuve clinique disponible sur le médicament à l'étude. À défaut, une revue de littérature narrative incluant un résumé des principales données cliniques d'efficacité et de tolérance sur le médicament à l'étude peut être acceptée, avec justification.

Synthèse des données économiques

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[1].

1.2. Description de la pathologie

[Se référer à la section 5 du *Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS]*

Décrire la pathologie, ses symptômes, ses sous-types et/ou ses différents stades. Inclure les facteurs pronostiques qui peuvent affecter l'évolution de la pathologie

- Décrire le fardeau de la maladie (*Burden of disease*), inclure les aspects tels que douleur, handicap, invalidité, problèmes psychologiques ou autres déterminants de la morbidité ou de la qualité de vie
- Décrire l'impact attendu du médicament sur ces aspects
- Présenter une estimation de la prévalence/incidence de cette pathologie en Tunisie

1.3. Prise en charge de la pathologie et options thérapeutiques disponibles

[Se référer aux sections 4 et 7 du *Guide de soumission de données cliniques en vue d'une évaluation HTA à l'INEAS]*

- Résumer le problème de santé et la pratique clinique actuelle en Tunisie, inclure la population cible, les besoins non satisfaits (Unmet needs) avec les thérapies actuelles et comment ce nouveau médicament va résoudre ce problème.
- Décrire le parcours de soins (logigramme actuel) pour les différents stades/sous-types de la pathologie en Tunisie.
- Décrire les médicaments ou technologies utilisées actuellement en Tunisie dans la prise en charge de la maladie et pour lesquelles le médicament proposé serait une alternative ou un traitement supplémentaire.

[1] Le tableau 7 (section 19) peut être utilisé pour rapporter le résumé des études répertoriées.

- Décrire le nouveau parcours de soins (sous forme de logigramme) en incorporant le médicalement évalué (Mise à jour du logigramme présenté plus haut)
- Mentionner les guidelines internationales pertinents et les logigrammes de soins correspondants.

2. OBJECTIF

L'INEAS exige que l'objectif soit complet et clair. Il doit permettre à l'INEAS d'émettre une recommandation afin d'aider la prise de décision concernant le remboursement.

L'objectif de l'étude pharmaco-économique est de guider la décision d'inclure ou non le médicament évalué dans le panier de soins et de fournir aux décideurs des éléments pour la négociation du prix auquel il sera remboursé. Il s'effectue par l'identification de la problématique à laquelle l'étude présentée tente de répondre. Il est attendu que l'objectif soit formulé de manière concise et qu'il inclut le médicament à l'étude, le ou les comparateurs, l'indication, la population cible ainsi que la perspective. Il s'agit pour l'INEAS d'évaluer si l'opportunité d'investir des ressources financières publiques est justifiée par les effets de santé supplémentaires qu'il apporte.

3. INDICATION

L'INEAS exige que l'indication ait fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès du Ministère de la Santé en Tunisie.

L'indication est un concept large qui se définit comme un « symptôme clinique, facteur de risque ou circonstance justifiant le recours à une intervention particulière conformément, par exemple, aux recommandations d'un guide de pratique clinique, d'un protocole de soins, d'un organisme réglementaire ou d'une autre source d'autorité » (*HTA Glossary*).

L'indication du médicament pour laquelle l'étude pharmaco-économique est réalisée doit être mentionnée. Celle-ci doit être appuyée par les données cliniques soumises et avoir fait l'objet d'une demande d'AMM en Tunisie.

4. POPULATION CIBLE

L'INEAS exige que la population cible soit l'ensemble des patients visés par l'indication de la demande de remboursement (ou de couverture par des fonds publics) du médicament. Elle doit être détaillée de manière exhaustive. Un ou des sous-groupes peuvent également être considérés, avec justification.

La population cible est l'ensemble des patients concernés par l'indication pour laquelle la demande de remboursement (ou de couverture par des fonds publics) du médicament est effectuée. Elle peut être l'ensemble de la population identifiée dans l'AMM ou un (ou plusieurs) groupe(s) plus restreint(s) ou sous-groupes.

Un sous-groupe (ou sous-population) est un groupe plus restreint de patients qui est généralement défini par une ou plusieurs caractéristiques, ce qui les rendent plus homogènes entre eux que la population totale de l'étude clinique ou de l'AMM. Tout en étant inclus dans la population cible totale, le sous-groupe devrait exprimer une plus grande réponse à l'intervention ou reposer sur un besoin de santé jugé plus important.

Lorsque la soumission vise un sous-groupe, des éléments additionnels doivent être fournis afin de supporter l'utilisation du médicament évalué dans la population cible retenue : une justification du choix de la sous-population, un tableau détaillé des caractéristiques de base des patients notamment démographiques (p. ex. : âge, genre), les caractéristiques de la pathologie (p. ex. : sévérité, facteurs de risques, facteurs pronostics, facteurs connus comme pouvant modifier l'effet du médicament), le contexte de soins (p. ex. : hôpital, soins primaires), les antécédents de traitements (p. ex. : échec à des thérapies antérieures), les données cliniques associées spécifiquement à la sous-population accompagnées d'analyses statistiques, le cas échéant.

5. PERSPECTIVE

L'INEAS exige que l'étude pharmaco-économique soit présentée selon les perspectives du payeur public dont les ressources de santé sont mobilisées :

- La Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM)
- Les structures sanitaires publiques (SSP)

La perspective sociétale peut également être soumise, en guise d'analyse supplémentaire.

Il s'agit du point de vue choisi pour une analyse donnée notamment celui de la société, du gouvernement, du système de soins ou du payeur, permettant de déterminer quels coûts et quels effets doivent être inclus. Les principales perspectives sont la perspective du payeur public où les ressources de santé sont mobilisées et la perspective sociétale. La figure 1 fait un survol des coûts et des effets correspondant à ces perspectives. Pour plus de détails, consulter la section 10 pour les coûts et la section 9 pour les effets.

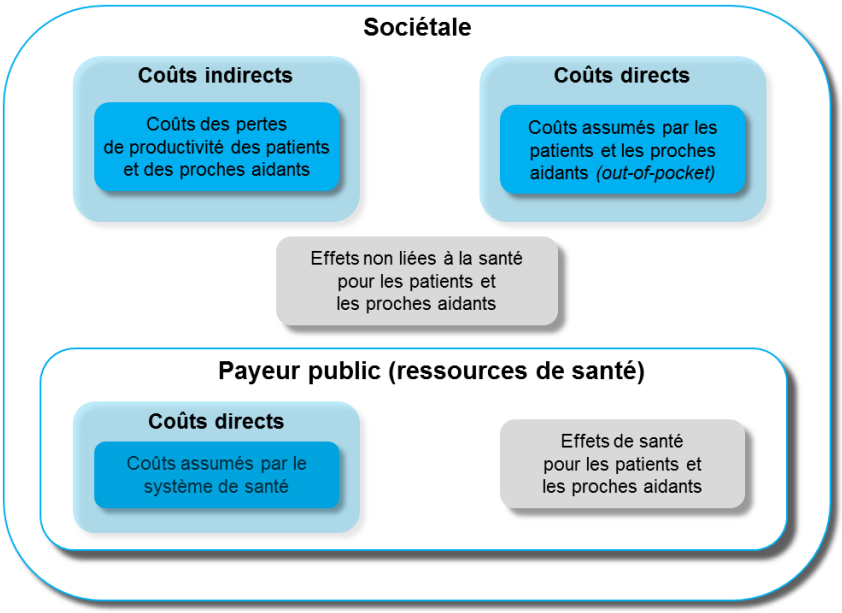


Figure 1 : Coûts et effets en fonction de la perspective retenue

6. COMPARATEUR

Les comparateurs doivent être l'ensemble des alternatives de traitement qui constituent un standard thérapeutique actuel de prise en charge de la pathologie dans le contexte tunisien. Une justification doit être fournie lorsque des comparateurs n'ont pas été retenus.

Par principe, l'étude pharmaco-économique met en relation deux interventions de santé ou plus, à savoir le médicament à l'étude ainsi que le (ou les) comparateur(s) qu'il est susceptible de remplacer. Ainsi, les comparateurs retenus doivent également être les alternatives présentées dans la prise en charge de la pathologie (section 1.3).

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) ;
- être constitué d'un ensemble ou d'une séquence de traitements ;
- se définir par l'absence de traitement actif (p. ex. : surveillance active, meilleurs soins de soutien) ;
- ne pas être inclus dans le panier de soins (régime de base) ou peut être utilisé hors AMM.

Dans tous les cas, une justification est requise afin de conclure que le comparateur représente le standard thérapeutique actuel dans le contexte tunisien.

Les comparateurs doivent être clairement décrits (tableau 3) en incluant notamment la DCI, la posologie, le prix d'acquisition par la Pharmacie Centrale de Tunisie, le prix remboursé par la CNAM, le coût par période de traitement (p. ex. : mensuel, annuel ou cycle correspondant à la posologie recommandée) et, le cas échéant, les traitements concomitants.

7. HORIZON TEMPOREL

L'horizon temporel doit être suffisamment long pour que l'ensemble des coûts et des effets soient pris en compte. Une justification est requise, laquelle repose sur les données cliniques, la plausibilité des extrapolations et la comparaison avec des rapports HTA, nationaux et internationaux, ou des études pharmaco-économiques publiées pour la même pathologie.

L'horizon temporel est la période durant laquelle les coûts et les effets de santé sont estimés dans l'étude pharmaco-économique. Sa durée peut être notamment influencée par l'évolution naturelle et l'aspect aigu ou chronique de la pathologie, le profil d'utilisation des médicaments et le moment de la survenue des effets sur la santé et des coûts.

L'horizon temporel doit être assez long pour que toutes les différences entre les couts et les effets pertinents entre l'intervention et le(s) comparateur(s) soient pris en compte. Il doit être le même pour les coûts et les effets de santé ainsi que pour toutes les interventions comparées. La durée de l'horizon temporel doit être justifiée selon les données cliniques et économiques disponibles et la plausibilité des extrapolations (section 12).

Des comparaisons avec les évaluations et rapports publiés de l'INEAS ou d'autres institutions HTA devraient être effectuées. Par exemple, pour l'évaluation du trastuzumab par l'INEAS, dans le traitement du cancer du sein HER2 positif au stade précoce et localement avancé, un horizon temporel à vie a été retenu, correspondant à 20 ans pour cette pathologie.

8. TAUX D'ACTUALISATION

L'INEAS exige que le taux d'actualisation utilisé soit de 5 % au-delà de la première année, pour les coûts et les effets de santé.

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.

Lorsque l'étude pharmaco-économique est réalisée sur un horizon temporel supérieur à une année, les coûts et les effets de santé doivent être actualisés au-delà de cette année, à un taux de 5 %. 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.

9. EFFETS DE SANTE

Cette section aborde les intrants cliniques, la mesure des effets de santé dans l'étude pharmaco-économique ainsi que la notion d'utilité.

9.1. Intrants cliniques

Les données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie doivent être du meilleur niveau de preuve disponible.

Efficacité

L'efficacité englobe deux concepts importants : l'efficacité théorique ou expérimentale (*efficacy*) et l'efficacité en vie réelle ou pratique (*effectiveness*).

L'efficacité théorique se définit comme le « bénéfice que procure l'usage d'un médicament, d'un programme ou d'une intervention pour traiter un problème particulier dans des **conditions idéales**, notamment dans le cadre d'une recherche en laboratoire ou d'un protocole d'essai clinique randomisé rigoureux » (*HTA Glossary*).

L'efficacité en vie réelle se définit plutôt comme le « bénéfice que procure l'usage d'un médicament, d'un programme ou d'une intervention pour traiter un problème particulier dans des **conditions générales ou courantes** plutôt que dans des conditions contrôlées, notamment dans le cadre de l'utilisation d'un médicament par un médecin dans un hôpital ou par un patient à domicile » (*HTA Glossary*).

Il est généralement attendu que l'étude pharmaco-économique repose, dans les limites de la disponibilité de l'information, sur l'efficacité en vie réelle. Étant donné que l'évaluation survient généralement très tôt dans le cycle de vie d'un médicament, il est courant que les données d'efficacité théorique soient plutôt utilisées. Dans tous les cas, l'efficacité intégrée dans l'analyse pharmaco-économique doit être basée sur les données cliniques du meilleur niveau de preuve, notamment des comparaisons directes ou des comparaisons indirectes (méta- analyse de bonne qualité méthodologique, essai clinique contrôlé randomisé, étude observationnelle …).

De plus, la mise sur pied d'un modèle (section 12) implique l'utilisation de données de diverses sources, telles que des essais cliniques, des méta-analyses, des études de comparaisons indirectes, des bases de données médicales ou administratives ainsi que l'avis d'experts.

Ces données permettent de renseigner les différentes hypothèses nécessaires pour construire ou informer le modèle.

Indicateur de substitution (surrogate endpoint)

Un indicateur de substitution se définit comme un indicateur qui, « sans avoir d'intérêt direct pour le patient, peut refléter des résultats importants. Par exemple, la tension artérielle, qui n'est pas d'un intérêt clinique direct pour le patient, sert souvent de critère d'évaluation dans les essais cliniques parce qu'elle constitue un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et de crise cardiaque. ». (*HTA Glossary*).

Un indicateur de substitution doit permettre de faire le lien (préalablement validé) entre celui-ci et l'effet de santé jugé pertinent pour les patients et leur devenir. Lorsqu'un indicateur de substitution est utilisé comme source principale d'efficacité, une démonstration de relation causale doit être fournie, à l'aide de données probantes.

Innocuité

Les données sur la tolérance, incluant les effets indésirables documentés liés aux médicaments, doivent être incluses dans l'étude pharmaco-économique. Les effets qui sont jugés pertinents pour l'analyse sont notamment ceux qui ont un impact différentiel sur la qualité de vie ainsi que sur l'utilisation des ressources (section 10).

Les données utilisées doivent reposer sur les meilleures données cliniques disponibles, telles que celles des essais cliniques, et être bonifiées par d'autres sources, incluant notamment les données de pharmacovigilance, de registres et d'utilisation en vie réelle.

De ce fait, il est important de considérer d'autres sources de données que les essais cliniques, puisque ceux-ci sont souvent d'une durée restreinte et ne permettent pas toujours de bien capturer la survenue de tous les effets indésirables potentiels pour une utilisation à plus long terme.

Qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé se définit comme les « mesures des effets d'une intervention sur l'état de santé des patients allant au-delà des mesures traditionnelles de mortalité et de morbidité pour inclure certaines dimensions comme la physiologie, le fonctionnement, la vie sociale, la cognition, les émotions, le sommeil et le repos, l'énergie et la vitalité, la perception de la santé et la satisfaction générale envers la vie » (*HTA Glossary*).

La qualité de vie liée à la santé devrait être prise en compte dans l'analyse pharmaco-économique à travers l'utilité (section 9.3), c'est-à-dire une mesure de préférence. Les données sur la qualité de vie liées à la santé en rapport avec l'utilisation du médicament à l'étude doivent être fournies lorsqu'elles sont disponibles.

9.2. Mesure des effets de santé

L'INEAS exige que les effets de santé soient exprimés en année de vie pondérée en fonction de la qualité (QALY) et en année de vie. Toute autre mesure d'effet de santé (en l'absence de QALY ou d'année de vie) doit être justifiée.

Dans l'étude pharmaco-économique, il est préférable que les effets de santé soient exprimés en une mesure unique. Étant donné qu'ils englobent presque l'ensemble des effets de santé pertinents pour les patients, les indicateurs principalement reconnus dans les études pharmaco-économiques sont l'année de vie pondérée en fonction de la qualité (*Quality-adjusted life year*, QALY) et l'année de vie.

Année de vie pondérée en fonction de la qualité

Un QALY est « une unité de résultat d'une intervention où les gains (ou les pertes) d'années de vie subséquentes à cette intervention sont ajustés en fonction de la qualité de vie pendant ces années » (*HTA Glossary*).

Le QALY intègre la durée de vie ainsi que la qualité de vie liée à la santé – selon une mesure d'utilité (section 9.3). Le QALY peut être utilisé dans différents contextes et pathologies et permet d'avoir une base de comparaison identique entre les différentes analyses.

Le nombre de QALYs pour un état de santé identifié est le résultat de la multiplication entre la quantité de vie (en années de vie) dans cet état et la valeur d'utilité qui lui est associée (préférence de cet état de santé). La quantité de QALYs totale pour une intervention donnée est ensuite constituée de la sommation des QALYs de chacun des états de santé.

Méthode
*Année de vie dans l'état de santé A * Utilité de l'état de santé A* *+* *Année de vie dans l'état de santé B * Utilité de l'état de santé B* *=* *x QALYs*
Exemple
*20 ans * 0,82 + 10 ans * 0,73 = 23,7 QALYs*

Il s'agit d'un indicateur pertinent à utiliser lorsque l'effet d'un médicament a une incidence sur la qualité de vie liée à la santé. Cela s'applique notamment lorsque le temps passé dans un état de santé donné est différent entre les deux interventions évaluées.

Année de vie ajustée en fonction de l'incapacité

L'année de vie ajustée en fonction de l'incapacité ou *Disability-adjusted life year* (DALY) est une « unité d'état de santé où l'espérance de vie selon l'âge est ajustée en fonction de la perte de santé et d'années de vie due à l'incapacité découlant d'une maladie ou d'une blessure » (*HTA Glossary*). Cet outil de mesure est souvent utilisé pour calculer le fardeau de la maladie dans une population. Alors que le QALY permet de quantifier les années de vie en parfaite santé additionnelles, le DALY permet quant à lui de quantifier le nombre d'années en parfaite santé perdues en raison d'une invalidité, par rapport à l'espérance de vie attendue. L'objectif général est inverse ; il est question de minimiser le nombre de DALYs au lieu de maximiser le nombre de QALYs.

Le DALY n'est pas une mesure privilégiée par l'INEAS dans l'analyse pharmaco-économique.

Année de vie

Il s'agit d'un indicateur pertinent à utiliser lorsque le médicament a un effet sur la survie, par la prévention ou le retardement du décès. Cette mesure d'effet est généralement complémentaire au QALY.

Autres mesures

D'autres mesures d'effets de santé peuvent être jugées pertinentes en fonction de la situation. Par exemple, cela pourrait être l'incidence du médicament sur les hospitalisations ou sur la quantité des visites médicales. Lorsque ces mesures sont retenues, il devrait y avoir une justification en fonction des données cliniques, des particularités de la pathologie et de sa prise en charge.

9.3. Utilité

L'INEAS privilégie une mesure indirecte de l'utilité, effectuée à l'aide d'un outil validé. À défaut d'avoir ces données, d'autres mesures d'utilité peuvent être soumises, notamment identifiées par une recherche systématique de la littérature scientifique et d'autres institutions HTA de contextes similaires. Toutefois, une justification ainsi que des détails sur la source des données doivent être fournis.

L'utilité est la préférence (ou désirabilité) d'un état de santé. Elle se quantifie habituellement sur une échelle continue de zéro (0,00 – correspondant à la mort) jusqu'à un (1,00 – correspondant à la santé parfaite). Malgré cette définition, dans des cas plus rares, certains états de santé sont parfois valorisés comme étant inférieurs à la valeur zéro, c'est-à-dire jugé pire que la mort.

Des éléments ayant un impact important sur la qualité de vie liée à la santé du patient, tels que les effets indésirables, peuvent être inclus sous forme de décrément. Il s'agit d'une valeur faisant diminuer l'utilité en fonction de la probabilité de survenue de cet élément, de son type ainsi que de sa durée.

Pour un même état de santé, la préférence peut être mesurée chez divers groupes de personnes, notamment les patients visés par l'indication du médicament, les médecins traitants ou la population générale.

Les méthodes de détermination des valeurs d'utilité se regroupent généralement en deux catégories : les mesures directes et indirectes.

Les sections ci-dessous font un survol des méthodes les plus utilisées.

Mesure directe

La mesure directe est la détermination de la valeur d'utilité représentant l'état de santé sans passer par une transformation. Les méthodes principales sont :

- le pari standard (*standard gamble*) : cette méthode fait intervenir un choix basé sur des probabilités d'avoir un état de santé comparativement à un autre;
- l'arbitrage temporel (*time trade-off*) : cette méthode fait intervenir une durée de temps durant laquelle un sujet serait prêt à diminuer sa vie afin d'avoir un certain état de santé comparativement à un autre;
- l'échelle visuelle analogue (*visual analogue scale*) : cette méthode fait intervenir une mesure sur une échelle, généralement graduée de zéro (0) à dix (10) ou cent (100).

Mesure indirecte

Les principaux instruments pour effectuer ce type de mesure sont :

- *European Quality of Life – Five Dimensions* (EQ-5D);
- *Health Utilities Index Mark 2* (HUI-2) et *Mark 3* (HUI-3) ;
- *Short-Form Six-Dimension* (SF-6D).

Tous ces instruments sont des questionnaires génériques, c'est-à-dire non spécifiques à une seule pathologie ou domaine de santé en particulier. Ceux-ci permettent de convertir les réponses des patients au questionnaire en effectuant une transformation selon les scores de préférences de la population générale via un processus séparé et réalisé en amont par les groupes de chercheurs.

Il est recommandé de retenir des valeurs d'utilité qui ont été mesurées selon un outil de mesure indirect validé. Lorsque ces données n'ont pas été collectées dans le cadre du développement du médicament évalué ou ne sont pas disponibles dans le cadre d'une analyse validée sur la pathologie concernée, une revue de la littérature scientifique et d'HTA devrait être réalisée. Les valeurs d'utilité retenues devraient, dans la mesure du possible, être récentes et représentatives de la population tunisienne.

10. COUTS ET UTILISATION DES RESSOURCES

Les coûts doivent provenir de sources tunisiennes, notamment ceux de la CNAM. Les données sur l'utilisation des ressources doivent représenter le parcours de soins en Tunisie, par exemple via les documents de l'INEAS. À défaut, l'utilisation de la littérature scientifique ainsi que l'avis d'experts cliniciens sont jugées des méthodes adéquates.

Cette section effectue un survol des différents coûts, de l'utilisation des ressources et des sources de données à utiliser.

10.1 Types de coûts

Dans le contexte d'une analyse pharmaco-économique, les coûts peuvent être classifiés en deux grandes catégories : les coûts directs et les coûts indirects.

Il est attendu que les coûts directs soient inclus de la manière la plus exhaustive possible. Les coûts indirects ne sont pas exigés, mais peuvent être soumis en guise d'analyse de sensibilité lorsque la perspective sociétale (cf section 5) est considérée.

Coûts directs

Les coûts directs sont « l'ensemble des coûts fixes ou variables des ressources (biens, services, etc.) monopolisées dans le cadre de la mise en œuvre d'une intervention et de la gestion de ses conséquences » (*HTA Glossary*). Cette catégorie comprend divers coûts en lien avec les soins et services de santé (tableau 4).

Coûts indirects

Les coûts indirects sont définis comme « L'ensemble des coûts attribués à la valeur de la production économique perdue en raison d'une pathologie, d'une blessure invalidante ou d'un décès prématuré » (HTA Glossary).

Les coûts indirects représentent généralement les coûts liés aux pertes de productivité (absentéisme et présentéisme) des patients et de leurs proches aidants. Les méthodes les plus couramment utilisées pour les quantifier sont la méthode du capital humain (Human capital method) et la méthode du coût de friction.

- **La méthode du capital humain** estime les coûts liés à la perte de production des patients secondaire à la pathologie ou la gestion de celle-ci. Cette estimation se base « sur la valeur économique, pour la société, la durée de vie en bonne santé d'une personne du même âge ; la valeur économique est mesurée par une estimation du revenu que la personne aurait pu gagner » (*HTA Glossary*).

- **La méthode du coût de friction** est définie comme « L'estimation du coût de 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 » (*HTA Glossary*).

Coûts pertinents à l'analyse

Le tableau 4 fait état d'un recensement des coûts par patient à intégrer lors de la réalisation de l'analyse pharmaco-économique.

Tableau 4 : Coûts à intégrer dans l'étude pharmaco-économique

Coûts directs	Coûts indirects (perspective sociétale)
▪ Coûts d'acquisition des médicaments ou des autres interventions ▪ Coûts liés à la préparation et l'administration des médicaments ▪ Coûts des visites et suivis médicaux (personnel médical, infirmier, etc.) ▪ Coûts des traitements subséquents ▪ Coûts des hospitalisations, chirurgies, services ambulanciers ▪ Coûts liés à la gestion des effets indésirables ▪ Coûts de fin de vie ▪ Coûts des tests diagnostiques et de dépistage	▪ Coûts des pertes de productivité des patients et des proches aidants
Coûts directs (perspective sociétale)	
▪ Coûts médicaux assumés par les patients et les proches aidants (*out-of-pocket*, p. ex. traitement, hospitalisation ou médicament, selon la portion non couverte par le payeur public) ▪ Coûts non médicaux assumés par les patients et les proches aidants (p. ex. transport pour recevoir des soins)	

10.2 Présentation des données économiques

La quantité des ressources consommées par patient ainsi que leur coût unitaire doivent être présentés, de manière ventilée.

Méthode
*Nombre d'unités de la ressource * Coût unitaire de la ressource*
Exemple
*Nombre de fioles * Coût d'une fiole*
*2 fioles de 10 mg * 650 TND = 1300 TND*

Les coûts devraient être présentés en dinar tunisien (TND) de l'année en cours (ou précédente), ajustés pour l'inflation à l'aide de l'indice des prix à la consommation selon la Banque Centrale de Tunisie. Si les coûts proviennent d'un autre pays, ils doivent également être ajustés selon la parité du pouvoir d'achat.

10.3 Sources des données économiques

Pour les coûts d'acquisition des traitements, le prix proposé par le laboratoire doit être soumis. L'analyse doit toutefois être menée en considérant, pour le médicament à l'étude ainsi que les comparateurs, le prix payé (ou qui sera potentiellement payé) par la CNAM et/ou par les SSP, incluant notamment la marge de la Pharmacie Centrale de Tunisie et utilisant le taux de change de l'année en cours selon la Banque Centrale de Tunisie.

Les données sur les coûts unitaires doivent préférablement provenir des sources tunisiennes ou être représentatives (avec justification explicite) du contexte tunisien. Les tarifs disponibles sur le site de la CNAM (tarifs conventionnels par exemple) ou sur le site du Ministère de la Santé constituent un exemple adéquat de données. Dans tous les cas, les sources des données doivent être clairement identifiées et référencées.

Les données sur l'utilisation des ressources doivent représenter le parcours de soins du patient de la population cible en Tunisie. Lorsque des données sont disponibles (par exemple via les les données de la CNAM ou des documents de l'INEAS), ceux-ci doivent être retenus. L'utilisation des ressources de santé associée à l'usage d'un traitement peut également être quantifiée à l'aide des données des études cliniques ou observationnelles évaluées. À défaut de disponibilité de ces données (ou afin d'effectuer une validation), la littérature scientifique et l'avis d'experts cliniciens et économistes sont jugés des méthodes adéquates.

11. TYPES D'ANALYSES PHARMACO-ECONOMIQUES

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). Le choix de toute autre type d'analyse par le laboratoire doit être dûment justifié.

Les principales méthodes d'analyse sont abordées dans cette section. Un récapitulatif des différents types d'analyses est présenté dans le tableau 5.

11.1 Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité est une méthode d'évaluation économique qui consiste à mettre en relation les coûts de différentes options à leurs effets sur la santé. Les effets de santé sont exprimés en unités naturelles non monétaires (p. ex. : année de vie, évènement évité) et sont les mêmes pour toutes les options comparées. Même si l'unité d'effet de santé constitue un dénominateur commun pour toutes les options évaluées, l'ampleur d'effet attendue est généralement différente lorsque ce type d'analyse est retenu.

Le résultat de ce type d'analyse – le ratio coût-efficacité incrémental, RCEI – est le coût additionnel du médicament à l'étude par rapport au coût du comparateur, divisé par la différence entre les effets des interventions. La présentation des résultats est discutée à la section 14 et l'interprétation à la section 15.

11.2 Analyse coût-utilité

L'analyse coût-utilité est une méthode d'évaluation économique qui est une forme particulière de l'analyse coût-efficacité. Elle consiste à intégrer l'utilité dans la mesure de l'effet de santé. Cela permet de prendre en compte plusieurs effets de santé dans une mesure unique, notamment le QALY qui est l'outil de mesure le plus utilisé dans ce type d'analyse.

Le résultat de cette analyse – le ratio coût-utilité incrémental, RCUI – se mesure de la même manière que le RCEI.

En présence d'effets différentiels et lorsque la qualité de vie liée à la santé représente une composante significative dans la pathologie et qu'il est possible de l'intégrer via une mesure de préférence (l'utilité), l'analyse coût-utilité est exigée. De plus, d'autres analyses coût-efficacité pertinentes doivent être présentées, notamment une analyse coût-efficacité ayant comme mesure d'effet les années de vie.

11.3 Autres types d'analyse

D'autres types d'analyses existent. Les plus fréquentes sont présentées ci-dessous à titre informatif mais ne sont pas recommandées par l'INEAS dans le cadre d'un dossier HTA actuellement.

Analyse de minimisation des coûts

L'analyse de minimisation des coûts est une méthode d'évaluation économique qui consiste à comparer les coûts de différents médicaments présumés produire des effets de santé semblables (efficacité et innocuité). L'analyse revient donc à établir l'alternative la moins coûteuse. Le résultat est exprimé, pour la plupart des situations, en termes de coût de traitement différentiel.

Lorsque les données cliniques démontrent que le médicament évalué offre des effets semblables à ses comparateurs, l'analyse de minimisation des coûts peut être jugée adéquate.

Analyse coût-conséquences

L'analyse coût-conséquences est une méthode d'évaluation économique dans laquelle les composantes de coûts et d'effets de santé sont présentées de manière désagrégée. Il n'y a donc aucune agrégation des effets de santé telle qu'effectuée dans les analyses coût-efficacité et coût-utilité. Il revient aux décideurs de poser un jugement sur le compromis acceptable entre les coûts et les effets de santé des différentes alternatives évaluées.

Lorsque les médicaments comparés n'ont pas de dénominateur commun au regard des effets de santé ou qu'il est impossible de quantifier les effets de santé en une mesure unique telle qu'un QALY ou une année de vie, l'analyse coût-conséquences peut représenter une méthode acceptable. Toutefois, cette analyse n'est pas privilégiée en raison de l'appréciation plus subjective des résultats.

Tableau 5 : Récapitulatif des différentes méthodes d'analyse pharmaco-économique

Type d'analyse	Unité de mesure des effets de santé	Unité de mesure des coûts	Résultat
Analyse coût-efficacité	Unité naturelle [ex. hospitalisation]	TND	Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) [ex. TND par hospitalisation évitée]
Analyse coût-utilité	QALY	TND	Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) [TND par QALY gagné]
Analyse minimisation des coûts	Aucune (effets présumés semblables)	TND	Coût différentiel [TND]
Analyse coût-conséquences	Plusieurs unités d'effets jugés pertinents	TND	Présentation des coûts et des effets de santé sans agrégation

12. MODELISATION

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. Un tableur électronique doit être soumis (Microsoft Excel).

Dans l'évaluation des médicaments, le modèle permet de simuler l'évolution de la pathologie à travers les différents états de santé qui peuvent survenir chez un patient. Généralement, chacun de ces états de santé est lié à une valeur d'utilité et à une utilisation des ressources. Ainsi, le passage des patients à travers ceux-ci, sur la durée de l'horizon temporel retenu, permet de récolter les éléments requis à la détermination des effets de santé (année de vie ou QALY) liés aux médicaments comparés ainsi que des coûts découlant de l'utilisation des ressources. Pour ce faire, une extrapolation des effets observés à court terme (notamment dans des essais cliniques) doit être réalisée, à l'aide de la modélisation, afin de pouvoir estimer les résultats à long terme pouvant être observés avec l'évolution des patients dans la pathologie.

Extrapolation et plausibilité

Dans la situation, très fréquente, où l'horizon temporel de l'étude pharmaco-économique est plus long que la durée sur laquelle les données cliniques ont été mesurées, une extrapolation doit être effectuée. Cette situation implique généralement une modélisation des données cliniques observées et devrait faire l'objet d'analyses de sensibilité en raison de l'incertitude qui est liée. Il est important que la plausibilité de l'extrapolation sur l'horizon temporel soit justifiée. Le choix d'un horizon temporel plus restreint en vertu de la faible crédibilité de l'extrapolation des données peut parfois être envisagé. Les intrants, les hypothèses, les transformations mathématiques ou statistiques effectuées (s'il y a lieu) doivent être bien explicités, justifiés et référencés.

12.1. Type de modèle

Il existe plusieurs types de modèles, les plus fréquemment rencontrés sont : l'arbre de décision, le modèle de transition d'états de santé de Markov, la survie cloisonnée et la microsimulation. Un survol des différents types de modèles est effectué ci-après.

Arbre de décision

Ce type de modèle tient son nom de sa représentation graphique (figure 2). Il s'agit d'une approche qui consiste à simuler le cheminement d'une cohorte de patients – à l'aide de branches – à travers les différentes options de traitement et états de santé liés à la pathologie. Des probabilités d'occurrence sont déterminées pour chacun des états de santé et chacune des alternatives possibles, lorsque le patient simulé rencontre un nœud de décision – représenté par un rond. Au final, à chaque résultat de cheminement – représenté par un triangle – est associée une probabilité.

Celle-ci est ensuite multipliée par les coûts et les effets sur la santé correspondant au parcours de la cohorte de patients. L'arbre de décision est un type de modèle simple qui est souvent utilisé pour représenter des pathologies aiguës, lorsque l'impact d'un traitement agit à court terme ou pour des tests diagnostiques.

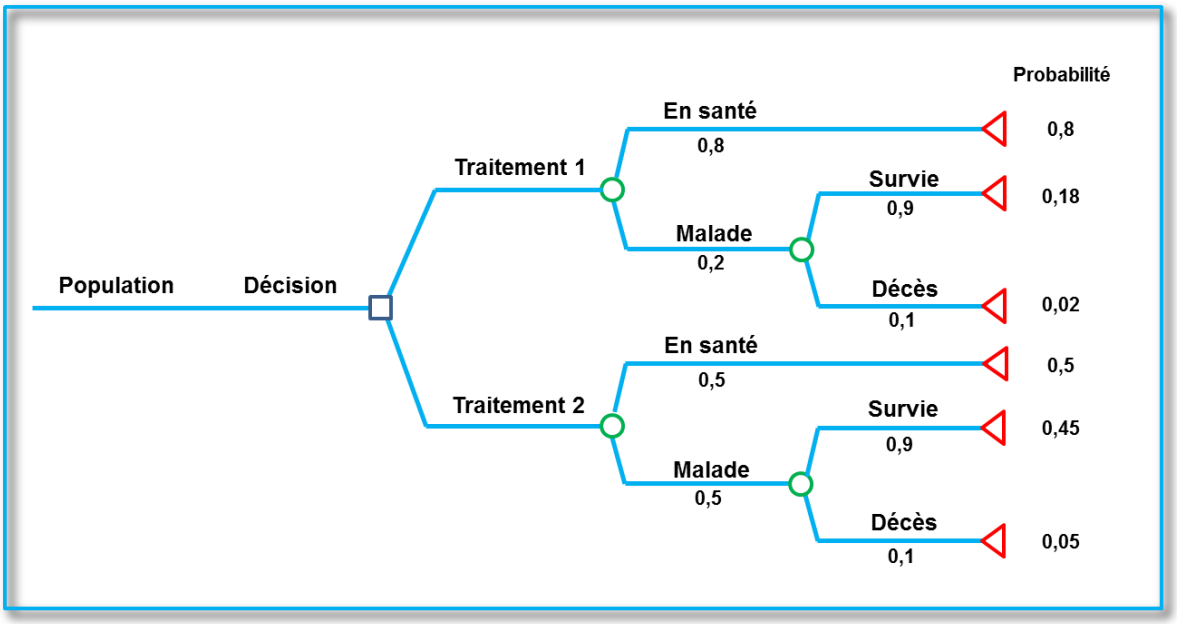


Figure 2 : Arbre de décision

Modèle de transition d'états de santé de Markov

Le modèle de transition par états de santé de Markov (figure 3) implique également une cohorte simulée de patients. Il s'agit d'un type de « modélisation quantitative incluant un ensemble particulier d'états de santé mutuellement exclusifs et complets, pour lesquels il existe des probabilités de transition d'un état à un autre, y compris la probabilité de rester dans le même état » (*HTA Glossary*). La propriété caractéristique de ce type de modèle est que chaque transition d'un état à un autre n'est pas influencée par une transition antérieure, mais seulement liée à l'état dans lequel se situe le patient au moment de la transition. Cette propriété est appelée l'absence de « mémoire » des événements antérieurs simulés (*memoryless*). Dans certaines situations, cette propriété peut faire en sorte que des états de santé distincts et mutuellement exclusifs pour chacune des trajectoires doivent être modélisés, ce qui peut amener une multiplication importante du nombre d'états. Dans ce type de modèle, les périodes de temps ont une durée fixe (appelées cycles) et les probabilités de transition ne changent pas avec le temps. Les résultats du cheminement de la cohorte sont calculés pour les effets de santé et les coûts. Ce type de modèle est souvent utilisé pour représenter des pathologies chroniques ou évolutives.

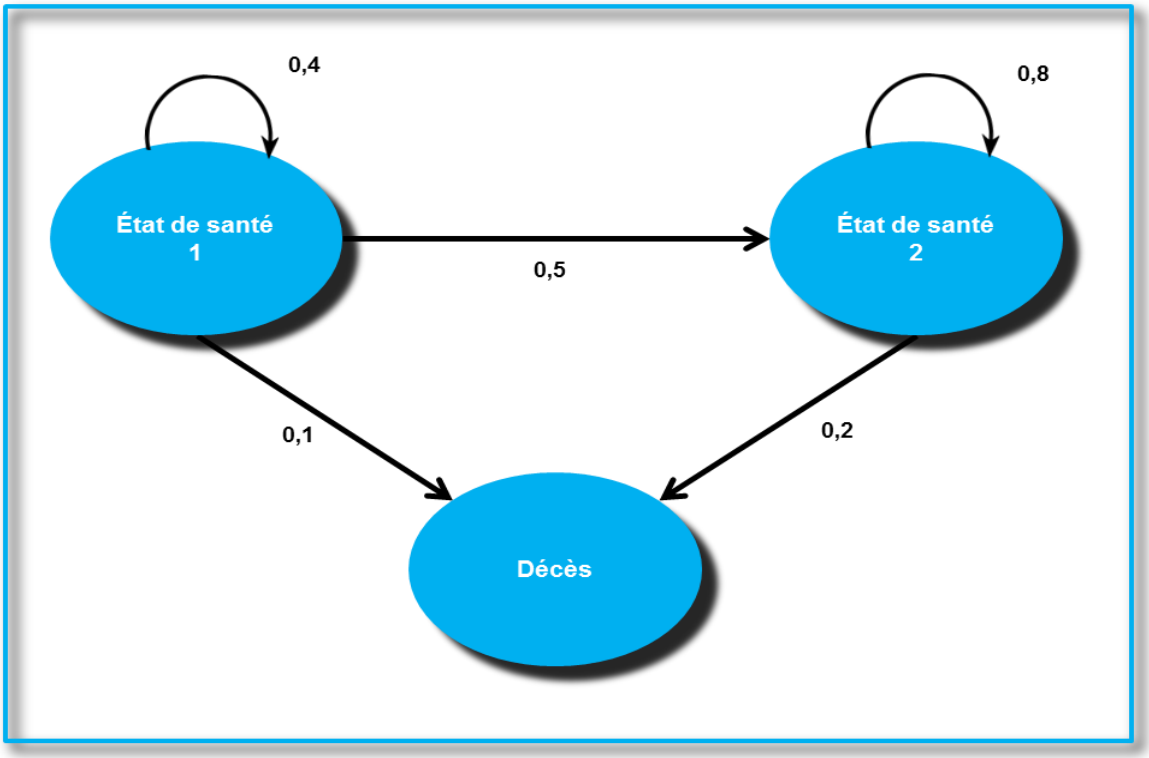


Figure 3 : Modèle de transition d'états de santé de Markov

Survie cloisonnée

Le modèle de survie cloisonnée (*partitioned survival model*, figure 4) suit le parcours de soins d'une cohorte de patients à travers des états de santé mutuellement exclusifs. Toutefois, à la différence d'un modèle de transition d'états de santé de Markov qui utilise des probabilités de transition, le modèle de survie cloisonnée utilise des équations ou des courbes de survie paramétriques ou semi-paramétriques pour estimer la proportion des patients de la cohorte qui se retrouvent dans chaque état de santé en fonction du temps. Ce modèle est souvent utilisé dans l'évaluation pharmaco-économique en oncologie. Pour se faire, les données de survie (survie sans progression et survie globale) de l'essai clinique sont utilisées afin de juxtaposer les courbes paramétriques qui serviront à estimer la survie sans progression à plus long. terme, c'est-à-dire au-delà de la durée de l'essai clinique.

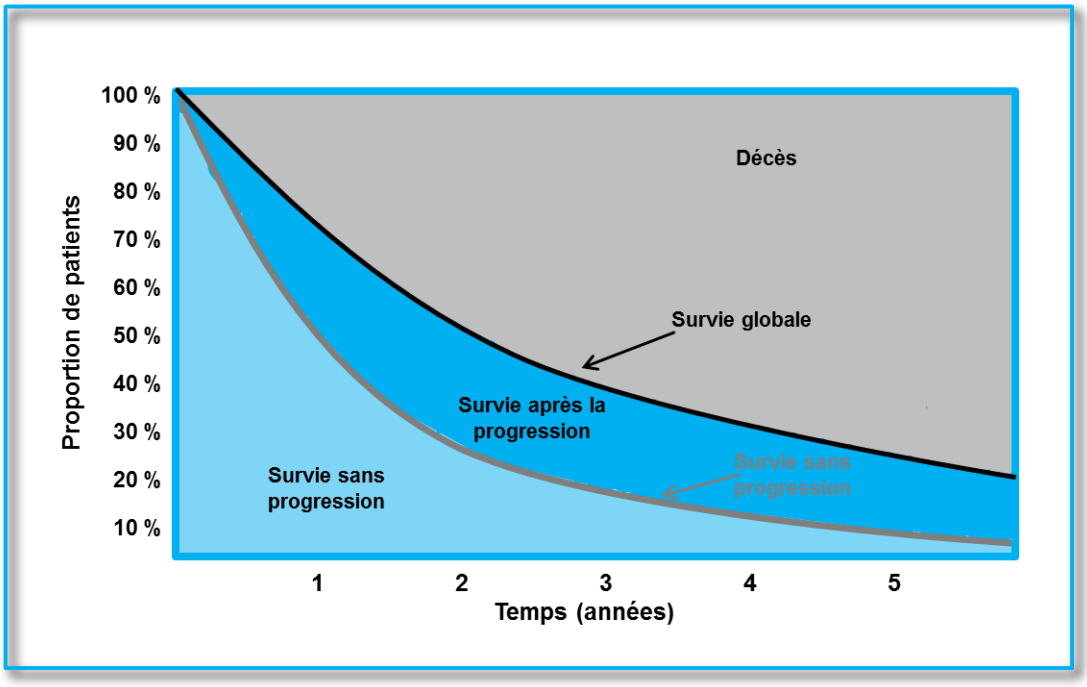


Figure 4 : Modèle de survie cloisonnée

Microsimulation

Ce type de modèle simule le cheminement individuel des patients sur l'horizon temporel. Ainsi, chaque patient suit une trajectoire de la maladie qui lui est propre, ce qui diffère d'un modèle de transition d'états de santé de Markov où l'évolution de la cohorte est simulée en une seule fois et basée sur les caractéristiques moyennes de la population visée. Cette évolution microsimulée est généralement influencée par les caractéristiques de base, les facteurs de risque et les antécédents de santé simulés de chaque patient. Les résultats de leur cheminement sont compilés, la somme des effets de santé et des coûts est effectuée et une moyenne est alors calculée. Le modèle de microsimulation peut être plus complexe et nécessiter davantage d'informations afin d'estimer l'impact de différentes variables. Toutefois, il permet de prendre en compte des éléments additionnels ayant un impact sur l'évolution de la pathologie au niveau de chaque individu.

12.2 Sélection du modèle

Le choix du modèle à utiliser est influencé par plusieurs éléments, tels que l'objectif de l'étude pharmaco-économique, le type de pathologie, l'évolution de la pathologie, le parcours de soins, ainsi que l'impact attendu des médicaments comparés.

La modélisation est une simplification de la réalité ; bien qu'elle doive être exhaustive, elle ne devrait toutefois pas être plus complexe pour permettre de répondre à l'objectif préalablement établi, ni trop simpliste afin d'être capable de distinguer adéquatement les effets des produits les uns par rapport aux autres.

Un modèle jugé de bonne qualité devrait refléter la pratique clinique actuelle, se baser sur les meilleures données disponibles, faire objet de transparence et être reproductible.

Les modèles existants devraient être considérés, plus spécifiquement les modèles validés ou reconnus dans la pathologie ayants fait l'objet de publication sur sa validité ou d'évaluation par des agences HTA.

12.3 Structure du modèle

La structure du modèle doit adéquatement refléter l'évolution de la pathologie et le parcours de soins. La description de celle-ci devrait inclure les principaux éléments du modèle, notamment en lien avec la pathologie, les différents états de santé, le parcours de soins et les options de traitements, ainsi que les relations entre les éléments. Une figure simplifiée de la structure générale du modèle doit également être fournie.

12.4 Validation

Plusieurs types de validation du modèle sont possibles : cette section aborde les trois principaux, lesquels doivent être évalués et discutés.

- **La validité apparente** (*face validity*) implique 4 éléments, soit la structure du modèle, les sources des données, l'objectif de l'étude et les résultats. Ce type de validation est subjectif et devrait être effectué par des experts de la pathologie et les données scientifiques. Le laboratoire doit notamment apporter des preuves de la réalisation de ce processus avec des experts de la pathologie en Tunisie.
- **La validité interne** (ou validation technique) fait référence aux calculs mathématiques et implique que le modèle réagit tel qu'il a été programmé. La contre-vérification avec les équations sources, une double programmation (effectuée par 2 personnes de manière indépendante) ainsi que le test de valeurs extrêmes sont des exemples de méthodes appropriées.
- La validité externe implique une comparaison des résultats du modèle avec les données cliniques observées et les données de l'histoire naturelle d'évolution de la pathologie, lorsque pertinentes.

12.5 Exigence

Pour effectuer les travaux d'évaluation de l'étude pharmaco-économique, un tableur électronique du modèle pharmaco-économique doit être soumis en format Microsoft Excel.

13. INCERTITUDE

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes doivent être soumises.

L'incertitude se manifeste à différents niveaux dans l'évaluation pharmaco-économique, principalement sous l'une des formes suivantes :

- **La variabilité** : également appelée incertitude de premier ordre, illustre le fait qu'une part d'aléatoire ne peut jamais être supprimée. À titre d'exemple, une même intervention pourrait générer des effets différents chez deux patients identiques.
- **L'hétérogénéité** : porte tout autant sur des effets différents d'une même intervention, mais cette fois ci expliqués par les dissimilitudes entre les patients. L'hétérogénéité est généralement adressée sous forme d'analyses supplémentaires.
- **L'incertitude paramétrique** : repose sur la précision des intrants utilisés dans le modèle, tant au sujet des effets de santé que des coûts. Ces intrants peuvent par exemple être les probabilités de subir certains évènements, les coûts, les valeurs d'utilité et l'effet des traitements réellement attendus pour chacune des interventions évaluées. Ceux-ci sont estimés à l'aide des meilleures informations disponibles au moment de l'évaluation. Toutefois, l'évaluation et la prise de décision pour des médicaments innovants se font souvent très tôt dans le processus de commercialisation et les résultats sont parfois immatures ou parcellaires.

L'incertitude peut survenir à plusieurs égards notamment sur les intrants, la structure du modèle, les éléments méthodologiques et les hypothèses d'extrapolation. L'incertitude paramétrique devrait être explorée avec des analyses déterministes et probabilistes afin d'informer sur la robustesse des résultats.

13.1 Analyses de sensibilité déterministes

Les analyses de sensibilité déterministes aident à informer à quel point l'incidence d'un paramètre a une influence sur les résultats. Ces analyses peuvent servir à varier des intrants de l'analyse (p. ex. : données d'efficacité, valeurs d'utilité ou coûts), de même que des éléments méthodologiques (p. ex. : taux d'actualisation, horizon temporel ou perspective).

Elles incluent les analyses univariées et multivariées. Le premier type consiste à varier la valeur d'un seul paramètre. Les analyses de sensibilité déterministes multivariées reposent quant à elles sur la variation simultanée de la valeur de deux ou de plusieurs paramètres dans le but d'étudier l'effet combiné de ces modifications sur les résultats.

Lors de la réalisation d'une analyse de sensibilité déterministe, une valeur minimale et une maximale sont assignées à chaque paramètre. Ces valeurs doivent être explicitées, plausibles et bien référencées. S'il n'y a pas de sources pour les documenter, une variation d'ampleur réaliste doit être considérée (par exemple : ± 20 %).

13.2 Analyses de sensibilité probabilistes

Les analyses de sensibilité probabilistes sont effectuées en attribuant aux paramètres principaux une distribution de valeurs plausibles, par exemple en utilisant l'intervalle de confiance du paramètre d'efficacité tiré d'un essai clinique. À l'intérieur de cette distribution, un nombre prédéterminé et élevé d'échantillonnages aléatoires, ou d'itérations, est effectué afin d'attribuer une valeur alternative plausible au paramètre évalué. Ce type d'analyse de sensibilité permet d'expliciter une gamme davantage complète des résultats possibles et, au final, de calculer un résultat moyen. La méthode de Monte-Carlo constitue une approche fréquemment utilisée pour ce type d'analyse.

Le nombre d'itérations effectuées, l'étendue des valeurs considérées pour chaque paramètre ainsi que la justification de la distribution doivent être clairement mentionnés et justifiées (par ex. démontrer qu'augmenter le nombre d'itérations ne modifie le RCEI ou la courbe d'acceptabilité). Idéalement, l'étendue des valeurs doit être supportée par des données probantes. L'analyse probabiliste porte spécifiquement sur l'incertitude des intrants ; les éléments méthodologiques, tels que le taux d'actualisation ou l'horizon temporel, ne devraient pas faire l'objet d'une analyse probabiliste. Toutefois, les intrants considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe devraient également être inclus dans l'analyse probabiliste. Dans le cas contraire, des justifications sont nécessaires.

13.3 Analyses supplémentaires

Des analyses supplémentaires, ou dites de scénarios, peuvent être présentées en complément à l'analyse principale afin de capturer l'environnement complet à travers d'autres résultats utiles à une prise de décision éclairée. Ces analyses peuvent par exemple porter sur l'hétérogénéité, notamment pour des sous-groupes de patients, lorsque les résultats chez ceux-ci sont jugés différents de ceux de la population totale. Des analyses supplémentaires peuvent aussi être effectuées en considérant un comparateur alternatif, ce qui implique des intrants différents (coûts et effets de santé). Une justification doit être fournie lorsque des analyses supplémentaires sont présentées. Des analyses de sensibilité (déterministes et probabilistes) devraient également être effectuées pour ces scénarios.

13.4 Éléments à inclure pour évaluer l'incertitude

Les éléments à incorporer dans les analyses de sensibilité sont ceux qui font le plus varier les résultats et qui sont incertains. Il s'agit le plus souvent des données cliniques, des facteurs qui influencent le coût des traitements et des valeurs d'utilité. Plus le résultat varie grandement suite à un changement dans la valeur du paramètre, plus il faut s'assurer de la fiabilité de ce dernier et tenter de quantifier l'incertitude reliée. Pour ce faire, il s'agit de valider la valeur des paramètres à l'aide de plusieurs sources de données pertinentes ou de prendre plusieurs approches pour déterminer la concordance dans les résultats. La concordance rassure alors que la disparité indique une plus grande incertitude.

14. PRESENTATION DES RESULTATS

14.1 Analyse coût-efficacité et coût-utilité

Le résultat doit être sous forme de ratio coût-utilité incrémental (analyse coût-utilité) et ratio coût-efficacité incrémental (analyse coût-efficacité).La présentation des résultats doit aussi être effectuée de manière désagrégée, sous forme de tableau.

Ratio coût-efficacité et coût-utilité incrémental

Le résultat principal doit être présenté sous forme d'un RCEI et RCUI (pour chaque perspective), à moins que le médicament à l'étude se retrouve dans une situation dominante, c'est-à-dire lorsque le médicament est jugé avoir plus d'effets de santé et des coûts associés inférieurs à son comparateur, ou dans une situation dominée, c'est-à-dire lorsque le médicament est jugé avoir moins d'effets de santé et des coûts associés supérieurs à son comparateur.

Le RCEI et le RCUI sont obtenus, lorsqu'on compare deux options, en calculant le ratio de la différence de coûts sur la différence des effets de santé de deux traitements.

Méthode	
Médicament à l'étude (A)	***Comparateur (B)***
Coût A : total des coûts	*Coût B : total des coûts*
Effet A : total des effets de santé	*Effet B : total des effets de santé*

$$RCUI = \frac{(\text{Coût A} - \text{Coût B})}{(\text{Effet A} - \text{Effet B})} = \frac{\text{Cout incrémental}}{\text{Effet incrémental}}$$

Exemple	
Médicament à l'étude (A)	***Comparateur (B)***
Coût A : 490 000 TND	*Coût B : 360 000 TND*
Effet A : 8,4 QALYs	*Effet B : 6,1 QALYs*

$$RCUI = \frac{(490\,000 - 360\,000)}{(8{,}4 - 6{,}1)} = \frac{130\,000\ \text{TND}}{2{,}3\ \text{QALYs}} = 56\,522\ \text{TND/QALY gagné}$$

Plan coût-efficacité

Il s'agit d'une représentation visuelle (figure 5) de la différence sur les effets et les coûts entre les options évaluées. L'axe des abscisses (ou des x) représente la différence d'effet de santé et l'axe des ordonnées (ou des y) représente la différence de coût. La pratique usuelle est que le comparateur est généralement considéré comme étant situé à l'origine du plan. Les coordonnées (x, y) du point de rencontre de l'abscisse et de l'ordonnée sur le plan correspondent donc à l'effet incrémental et au coût incrémental du médicament à l'étude.

Le plan coût-efficacité est divisé en quatre quadrants. La position du point du médicament dans l'un ou l'autre de ces quadrants permet d'interpréter le résultat de l'analyse :

- Le quadrant I (nord-est) : le médicament à l'étude apporte plus d'effets de santé pour des coûts plus élevés que le comparateur ;
- Le quadrant II (sud-est) : le médicament à l'étude apporte plus d'effets de santé pour des coûts plus bas que le comparateur ;
- Le quadrant III (sud-ouest) : le médicament à l'étude apporte moins d'effets de santé pour des coûts plus bas que le comparateur ;
- Le quadrant IV (nord-ouest) : le médicament à l'étude apporte moins d'effets de santé pour des coûts plus élevés que le comparateur.

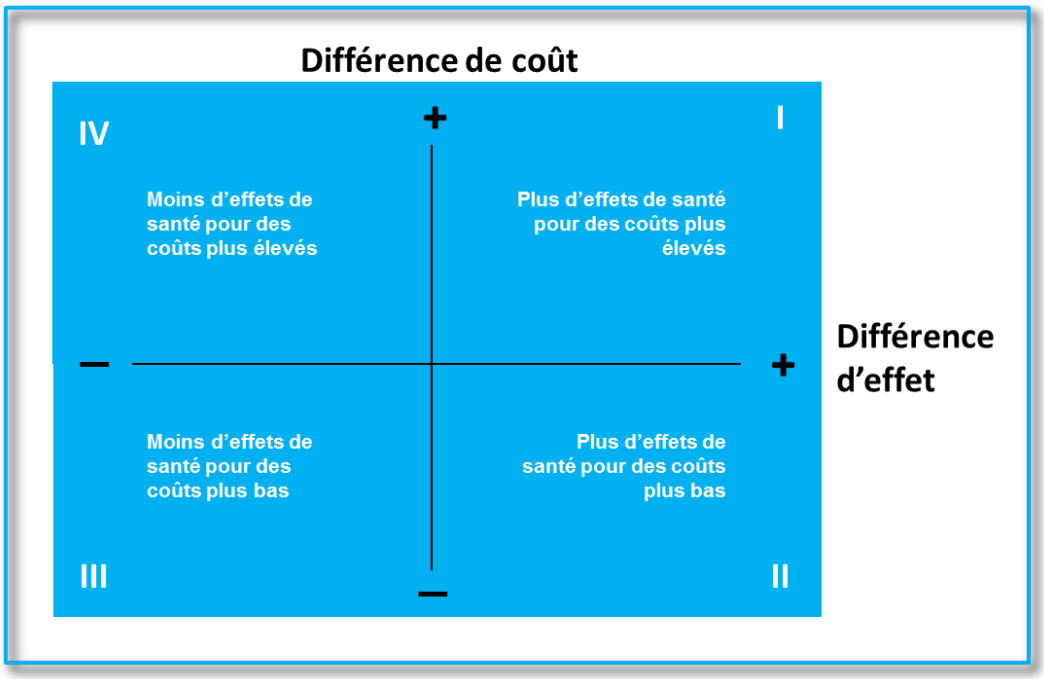


Figure 5 : Plan coût-efficacité

Résultats désagrégés

Le résultat devrait aussi être présenté de manière désagrégée, c'est-à-dire ventilé selon ses composantes, en termes d'effets sur la santé et des coûts, tant pour le médicament à l'étude et le comparateur. Le tableau 6 représente un exemple de présentation des résultats désagrégés.

Tableau 6 : Présentation des résultats désagrégés

Composante	Médicament étudié	Comparateur 1	Différentiel 1
Effets de santé *(inclure les éléments applicables seulement)*			
Hospitalisation			
Transplantation			
Survie sans progression			
Survie avec progression			
Année de vie			
Année de vie pondérée par la qualité (QALY)			
…			
Coûts *(inclure les éléments applicables seulement)*			
Coût d'acquisition des médicaments			
Coût d'administration des médicaments			
Coût de gestion de la pathologie (suivis médicaux)			
Coût des traitements subséquents			
Coût des hospitalisations			
Coût des chirurgies			
Coût liés à la gestion des effets indésirables			
Coût de fin de vie			
Coût de la transplantation			
Coût des tests diagnostics			
…			
COÛT TOTAL			

14.2 Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité doivent être présentés sous forme de tableau. Les représentations graphiques (p. ex. : diagramme de Tornado, nuage de points sur un plan coût-efficacité et courbe d'acceptabilité) sont fortement conseillées.

Les résultats des analyses de sensibilité doivent être regroupés dans un tableau. Les résultats de l'ensemble des analyses de sensibilité déterministes sont souvent présentés sous forme d'un diagramme de Tornado (figure 6) qui présente la direction et la magnitude du changement du résultat quand la valeur des paramètres incertains est modifiée.

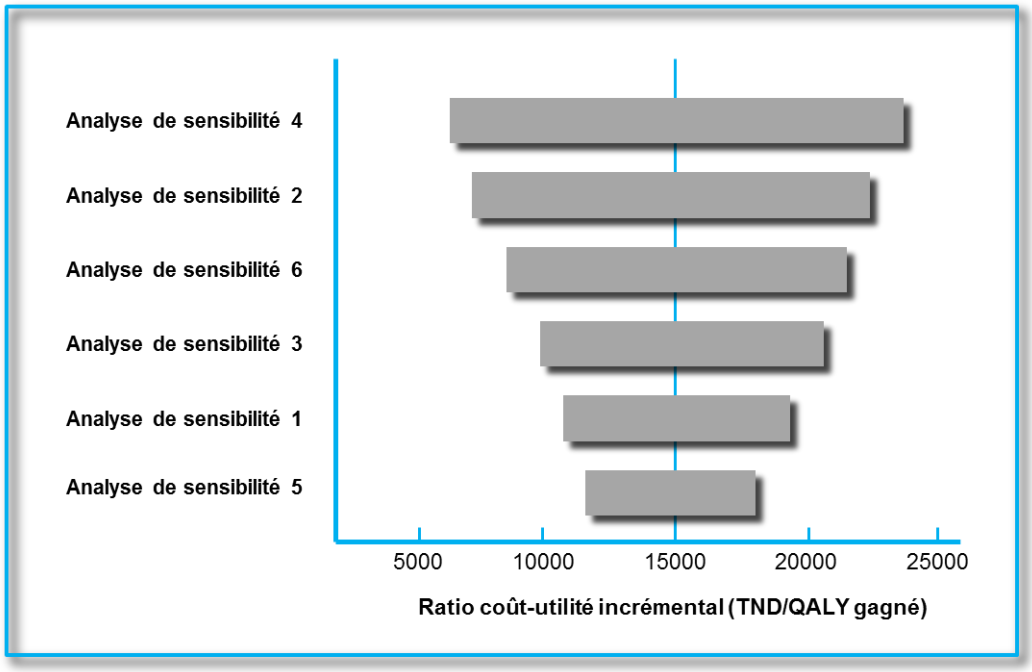


Figure 6 : Exemple d'analyses de sensibilité déterministes présentées en diagramme de Tornado

Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes sont souvent présentés sous forme d'une courbe d'acceptabilité coût-efficacité ou d'un plan coût-efficacité. Pour le plan coût-efficacité, il s'agit de représenter chaque itération par un point sur le graphique. Le nuage de point qui en résulte permet de visuellement juger de l'étendue de l'incertitude et du positionnement à travers les quadrants. La figure 7 illustre le nuage de points pour un médicament évalué face à son comparateur.

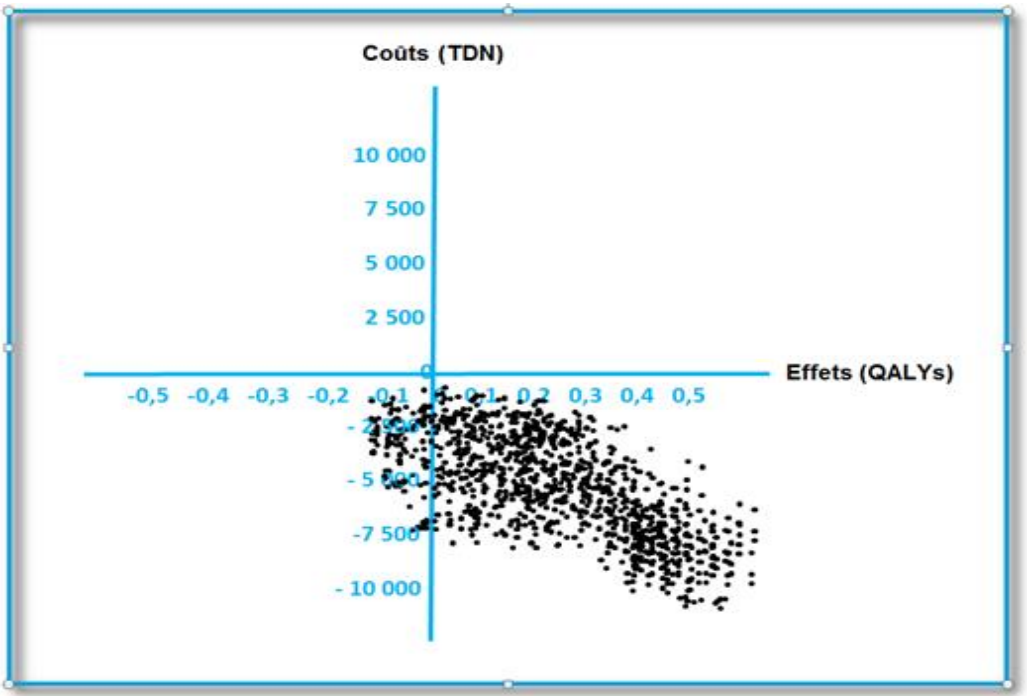


Figure 7 : Exemple d'analyses de sensibilité probabilistes présentées sur un plan coût efficacité

Quant à la courbe d'acceptabilité coût-efficacité, il s'agit d'illustrer la probabilité qu'une option évaluée soit efficiente en fonction de différentes valeurs seuils attribuées à un QALY additionnel. Cela permet de quantifier l'incertitude associée à la décision à prendre sur le remboursement du médicament à l'étude, selon le seuil d'efficience privilégié.

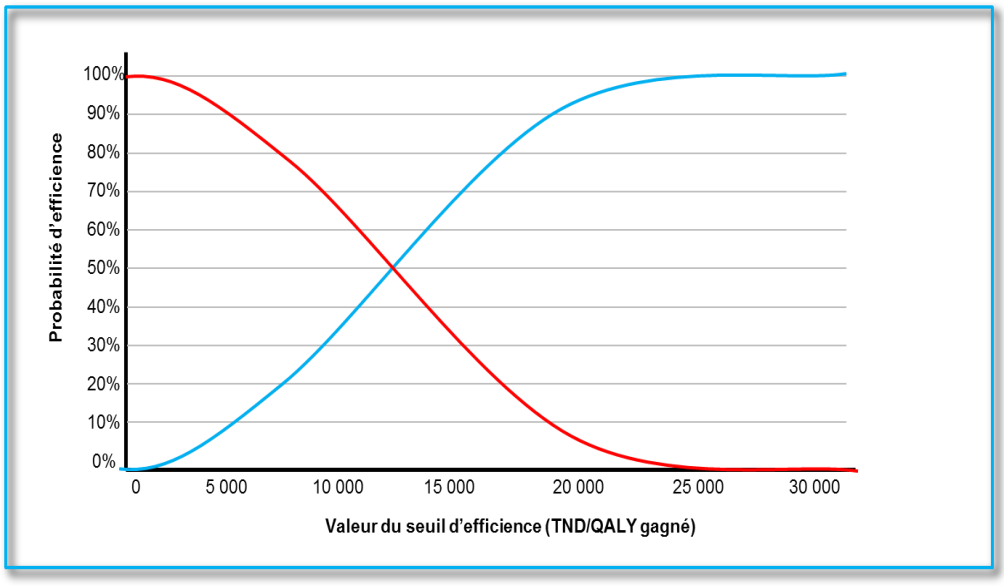


Figure 8 : Exemple d'une courbe d'acceptabilité coût-efficacité

15. DISCUSSION

15.1 Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats doit être effectuée.

L'étude pharmaco-économique permet d'étudier l'opportunité d'investir des ressources financières publiques. Il existe toujours au minimum deux options lors d'une analyse : le médicament à l'étude et le (ou les) comparateur. L'analyse des résultats doit permettre de démontrer laquelle de ces options permet une meilleure utilisation des ressources publiques disponibles. Il s'agit d'une évaluation importante pour les décideurs afin de déterminer s'il est opportun de rembourser ou non le médicament évalué.

La conclusion de l'étude pharmaco-économique tient compte des effets de santé et des coûts. La figure 9 présente une table d'interprétation générale des résultats.

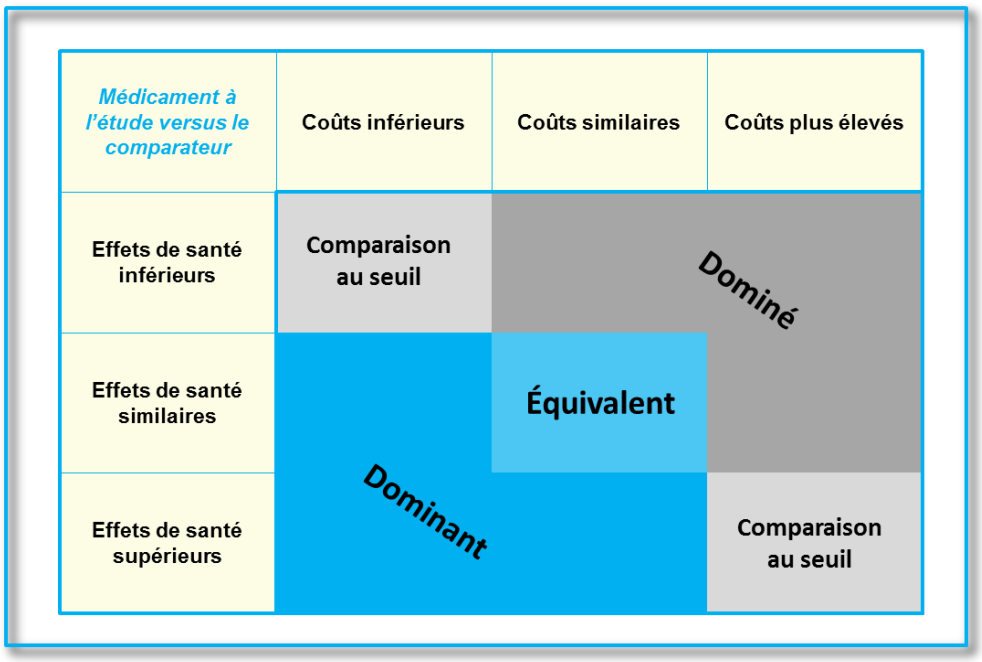


Figure 9 : Interprétation générale des résultats

- Lorsque le médicament à l'étude est jugé dominant par rapport au comparateur, il convient de conclure que l'utilisation de ressources financières pour rembourser ce médicament est justifiée (efficient).
- Lorsque le médicament à l'étude est jugé dominé par rapport au comparateur, il convient de conclure que l'utilisation de ressources financières pour rembourser ce médicament n'est pas justifiée (non efficient).

- Lorsque le médicament à l'étude et son comparateur sont jugés équivalents quant aux coûts et aux effets sur la santé, il convient de conclure que l'utilisation de ressources financières pour rembourser ce médicament est justifiée (efficient).
- Lorsque le médicament à l'étude se situe dans la catégorie coûts plus élevés/effets de santé supérieurs, il faut effectuer une comparaison du résultat de l'analyse – le RCUI – avec le seuil d'efficience.
- Lorsque le médicament à l'étude se situe dans la catégorie moins coûteux/moins d'effets de santé, il faut effectuer la comparaison du résultat avec le seuil d'efficience. Dans cette situation, le RCUI inverse doit être calculé, c'est-à-dire le comparateur versus le médicament à l'étude. Cette situation pourrait être jugée intéressante si la différence en termes d'effets de santé est faible, mais que les gains économiques sont importants.

Seuil d'efficience

Dans la situation où le médicament à l'étude est associé à des effets de santé additionnels, mais également des coûts supplémentaires, la comparaison du RCUI au seuil d'efficience est nécessaire. Le seuil se définit comme le coût supplémentaire maximal jugé acceptable associé à l'obtention d'une unité d'effet de santé additionnelle – un QALY gagné dans l'analyse coût-utilité**.**

La figure 10 ci-dessous reprend les éléments de la figure 9 mis sur un plan coût-efficacité. Le médicament à l'étude sera considéré efficient si son RCUI se situe dans l'aire sous la droite, celle-ci correspondant au seuil d'efficience. Le seuil d'efficience est ainsi considéré comme la borne supérieure maximale du coût additionnel jugé acceptable pour un QALY additionnel.

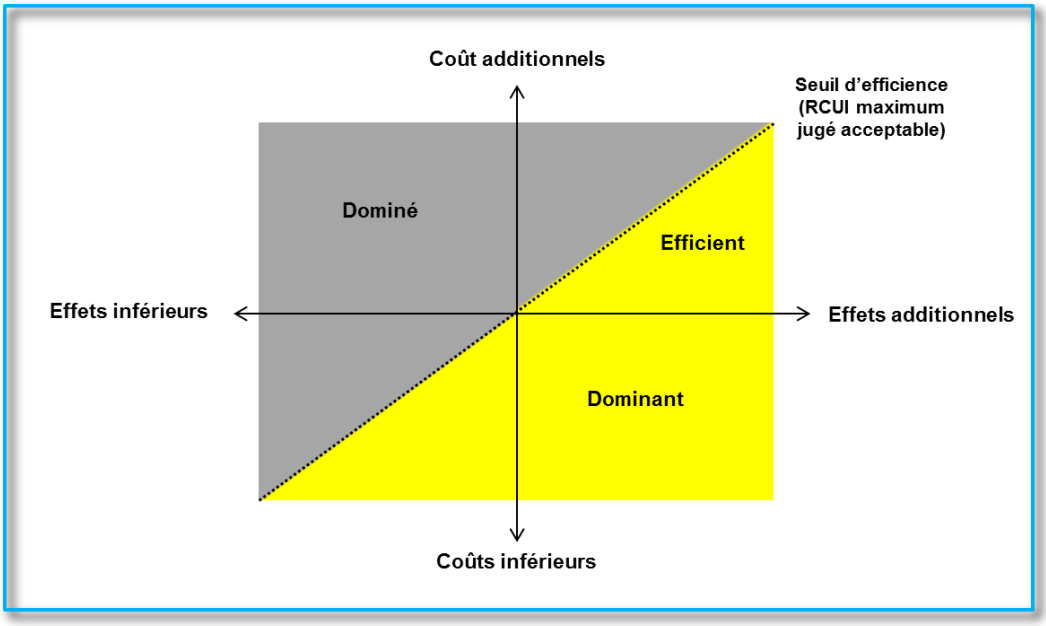


Figure 10 : Interprétation des résultats selon le plan coût-efficacité

15.2 Sources d'incertitudes

Étant donné que la portée du résultat dépend de la qualité des données intégrées et de la validité des méthodes utilisées, il est important que les sources d'incertitude soient discutées et rapportées de manière exhaustive et transparente. Elles doivent être réduites au minimum mais lorsque cela n'est pas possible, des analyses de sensibilité doivent être présentées et discutées.

15.3 Limites de l'analyse

Certains éléments ne peuvent parfois pas être pris en compte dans l'analyse, notamment en l'absence de données. Ces limites doivent être abordées. Il s'agit notamment des éléments non inclus dans l'analyse, de la validité des hypothèses, de la robustesse des données et des extrapolations. Une analyse qualitative des limites devrait être fournie, en incluant l'impact probable des limites identifiées sur les résultats.

16. CONFLITS D'INTERETS

Les conflits d'intérêts doivent être divulgués. La source du financement, le nom des auteurs ainsi que les experts ayant participé dans l'étude pharmaco-économique ainsi que leurs affiliations doivent être mentionnés.

17. ELEMENTS CLES DE L'ANALYSE DE REFERENCE

Tableau 7 : Liste de validation des éléments clés des soumissions en vue d'une évaluation HTA

Éléments clés	Choix méthodologiques
Type d'analyse	Analyse coût-utilité associée à une analyse coût-efficacité
Population cible	Ensemble des patients visés par l'indication de la demande de remboursement du médicament
Comparateur	Ensemble des options constituant un standard thérapeutique actuel de la prise en charge de la pathologie
Perspective	Payeur public (mobilisant des ressources publiques de santé) : - Caisse nationale d'assurance maladie - Structures sanitaires publiques
Horizon temporel	Suffisamment long pour que l'ensemble des coûts et des effets pertinents soient pris en compte
Modélisation	Modèle validé ou reconnu (avec démonstration de validation) Soumettre un tableur électronique (Microsoft Excel)
Mesure des effets de santé	Analyse coût-utilité : QALY Analyse coût-efficacité : année de vie
Utilité	Mesurée à l'aide d'un outil indirect validé
Coûts et ressources	Les données doivent provenir de sources tunisiennes ou être représentatives du contexte.
Taux d'actualisation	5 % pour les coûts et les effets
Incertitude	Fournir des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes
Présentation des résultats	RCUI et RCEI Tableau des résultats désagrégés

18. RESUME DES CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE

Tableau 8 : Éléments de l'étude pharmaco-économique

Référence	
Type d'analyse	
Objectif(s)	
Indication	
Population cible	
Médicament évalué	
Comparateur(s)	
Perspective(s)	
Sources des données	
Coûts considérés	
Horizon temporel	
Taux d'actualisation	
Type de modèle	
Présentation des résultats	

19. PRINCIPALES REFERENCES

Ouvrages de référence

- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. New York, NY : Oxford University Press; 2006.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4e éd. New York, NY : Oxford University Press; 2015.
- Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care. Oxford : Oxford University Press; 2011.
- Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. 2e éd. New York, NY : Oxford University Press; 2017.

Glossaires

- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) et Health Technology Assessment international (HTAi). Glossaire en ETS. Disponible à : http://htaglossary.net/Accueil (consulté le 19 novembre 2019).
- York Health Economics Consortium. A Glossary of Health Economic Terms. York : 2016. Disponible à : https://yhec.co.uk/resources/glossary/ (consulté le 19 novembre 2019).

Comparaison des guides

- European network for health technology assessment (EUnetHTA). Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe. 2015. Disponible à : https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf.
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Pharmacoeconomic Guidelines Around The World. 2019. Disponible à : https://tools.ispor.org/peguidelines/ (consulté le 19 novembre 2019).
- Zhao Y, Feng H-m, Qu J, Luo X, Ma W-j, Tian J-h. A systematic review of pharmacoeconomic guidelines. Journal of Medical Economics 2018;21(1):85-96.

Principaux guides consultés

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies. 4e éd. Ottawa : 2017. Disponible à : https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf.
- Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses. 2e éd. Brussels : Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_183_economic_evaluations_second_edition_Report_update.pdf.

- EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model. 3e éd European network for health technology assessment (EUnetHTA); 2016. Disponible à : http://www.corehta.info/model/HTACoreModel3.0.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience : Format du rapport technique. 2016. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/format_du_rapport_technique.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à l'HAS. Saint-Denis La Plaine : 2011. Disponible à : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf.
- Health Information and Quality Authority (HIQA). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. 2019. Disponible à : https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2019-07/HTA-Economic-Guidelines-2019.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide de soumission d'une demande à l'INESSS. Québec : 2018. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide_soumission.pdf.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). General Methods. 5e éd. Cologne : 2017. Disponible à: https://www.iqwig.de/download/General-Methods_Version-5-0.pdf.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal. 2013. Disponible à : https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781.
- Neyt M, Eriksson M, Garcia-Pérez L, Johansson P, Midy F, Teljeur C. Methodological Guidelines: Practical considerations when critically assessing economic evaluations (draft version 0.3). European network for health technology assessment (EUnetHTA); 2019. Disponible à : https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2019/07/WP6B2-5-Guideline-Critical-Assessment-EE-Draft-3_20190717.pdf.
- Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Prescription for Pharmacoeconomic Analysis: Methods for cost-utility analysis. 2015. Disponible à : https://www.pharmac.govt.nz/assets/pfpa-2-2.pdf.
- Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU). Assessment of methods in health care and social services. 2018. Disponible à : https://www.sbu.se/contentassets/76adf07e270c48efaf67e3b560b7c59c/eng_metodboken.pdf.
- World Health Organization (WHO). Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). 2003. Disponible à : https://www.who.int/choice/cost-effectiveness/generalized/en/ (consulté le 11 décembre 2019).

Autres guides consultés

- Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP). Format for Formulary Submissions. 4e éd. Alexandria : 2016. Disponible à : http://www.amcp.org/sites/default/files/2019-03/AMCP-Format-V4.pdf.
- Agency for Care Effectiveness (ACE). Drug Evaluation Methods and Process Guide. 1ère éd Ministry of Health, Republic of Singapore; 2018. Disponible à : http://www.ace-hta.gov.sg/our-process-and-methods.html.
- Agency for Health Technology Assessment. Guidelines for conducting Health Technology Assessment. 2e éd. Warsaw : 2009. Disponible à : https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Poland_Guidelines-for-Conducting-HTA_English-Version.pdf.
- Agency for Quality and Accreditation in Health Care. The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting. 1ère éd. Zagreb : Department for Development, Research and Health Technology Assessment; 2011. Disponible à : http://aaz.hr/sites/default/files/hrvatske_smjernice_za_procjenu_zdravstvenih_tehnologija.pdf.
- Department of Health: Republic of South Africa. GUIDELINES FOR PHARMACOECONOMIC SUBMISSIONS. 2013. Disponible à : https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/PEGazette_February2013_SouthAfrica.pdf.
- Fukuda T. Guideline for Preparing Cost-Effectiveness Evaluation to the Central Social Insurance Medical Council 1ère éd 2016. Disponible à : https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Japanese_PE_Guideline.pdf.
- Guidelines of Methodological Standards for Pharmacoeconomic Evaluations in Taiwan. 1ère éd 2006. Disponible à : https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/2006_PEG_EN_2009.pdf.
- Health Quality Ontario (HQO). Health Technology Assessments: Methods and Process Guide. 2e éd. Toronto : 2018. Disponible à : https://www.hqontario.ca/Portals/0/documents/evidence/reports/hta-methods-and-process-guide-en.pdf.
- Lévy É et de Pouvourville G. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Paris : Collège des économistes de la santé (CES) ; 2003. Disponible à : https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/PE%20Guide_2003.pdf.
- Ministry of Health: Egyptian Drug Authority. Guidelines for Reporting Pharmacoeconomic Evaluations. 2013. Disponible à : http://www.eda.mohp.gov.eg/Files/402_Egyptian_Pharmacoeconomic_guidelines.pdf.
- Ministry of Health Malaysia. Pharmacoeconomic Guideline for Malaysia. 2012. Disponible à : https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/PEguidelines-Malaysia.pdf.
- Ministry of Human Capacities – State Secretariat for Health. Professional healthcare guideline on the methodology of health technology assessment. Budapest : 2017. Disponible à : https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/HTA_Guideline_HUN_eng.pdf.

- National Health Care Institute (Netherlands). Guideline for economic evaluations in healthcare 2016. Disponible à :https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Netherlands_Guideline_for_economic_evaluations_in_healthcare.pdf.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 5e éd. Canberra : Australian Government: Department of Health; 2016. Disponible à : https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf.
- Pharmaceuticals Pricing Board. Preparing a Health Economic Evaluation to Be Attached to the Application for Reimbursement Status and Wholesale Price for a Medicinal Product. Helsinki : 2017. Disponible à : http://www.hila.fi/c/document_library/get_file?folderId=1133981&name=DLFE-9844.pdf.
- Walter E et Zehetmayr S. Guidelines on Health Economic Evaluation Vienna : Institute for Pharmacoeconomic Research; 2006. Disponible à : https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Guidelines_Austria.pdf.

Références consultées sur le seuil d'efficience

- Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, Hill SR. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. Bull World Health Organ 2016;94(12):925-30.
- Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. Health Technol Assess 2015;19(14):1-503, v-vi.
- Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the $50,000 per QALY threshold. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2008;8(2):165-78.
- Ochalek J, Lomas J, Claxton K. Estimating health opportunity costs in low-income and middle-income countries: a novel approach and evidence from cross-country data. BMJ Glob Health 2018;3(6): e000964.
- Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Castilla I, Valcarcel-Nazco C, Garcia-Perez L, Linertova R, et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? Value Health 2016;19(5):558-66.
- Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. Value Health 2016;19(8):929-35.

INEAS - Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé

Tél: (+216) 71 104 611 - Fax: (+216) 71 104 657

E-mail: contact@ineas.tn

Site web : www.ineas.tn