

**UNIVERSITE MOHAMMED V -RABAT-
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT-**

ANNEE : 2014

THESE N° :77

**PHARMACOÉCONOMIE : BASES RÉGLEMENTAIRES,
MÉTHODOLOGIQUES ET APPLICATIONS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. EL ASRI JAWHARA

Née le 01 Juillet 1987 Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Pharmacoéconomie ; coût ; Modélisation ; économie de santé

MEMBRES DE JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

Mr. S. AHID

Professeur agrégé de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mr. A. TARIB

Professeur de Pharmacologie

Mme. H. RKAIN

Professeur agrégé de Physiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

صَبَّحَهُ بِمَا فِي بَيْتِهِ مِنَ الْعُتْبَةِ



UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
---------------	------------

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed
Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae

Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie



Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie

Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétric
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale

Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale

Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie



Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakia
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie

Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*

Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire



Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir

Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie



Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie
 Microbiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie



Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimat
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES



PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, A ceux qui me sont les plus chers*

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Aussi, c'est tout simplement que...



Je dédie cette Thèse... ✍️

À LA MEMOIRE DE MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

OULAKHLIF Souad

Tu es toujours dans mon esprit et dans mon cœur,

Je te dédie aujourd'hui ma réussite.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours

de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A MONTRÈS CHER PÈRE :

El Asri Abdelouahab

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient
exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la
confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

Je t'adore...

À MES TRÈS CHERS GRAND PARENTS MATERNELS

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Votre bonté et votre générosité sont sans limite. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous soyez fière de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

J'espère être la fille que vous aviez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous auriez souhaité que je sois.

Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.

Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à mes côtés le plus longtemps possible

Je vous adore

*À ma chère belle mère Hakima,
À ma chère sœur Awatef et son mari Abdelhadi
À mes chers frères : Wadii, Aziz, Abdelghni
À mes chères belles sœurs : Zoubida, Diyaa
À mes chers petits neveux : Sophia, Youssef, Ghali*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour
vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements.*

Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie.

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur
dont vous serez fier.*

*J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes
sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Je vous adore

*À ma chère Mama Saida
À Karima
À Fatima-Zahra*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour
vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements.*

Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et prospérité.

*À mes tantes Khadija et Naima
À ma tante Fatiha et son mari Nabil
À mes tantes Latifa, Fatima, Touria
À mes oncles et tantes,
À mes cousins et cousines
À tous les membres de la famille*

En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère

Je vous dédie ce travail.

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

À MES TRÈS CHERS AMIS

*Boulif Hakima, Benkhalil Fatima, Waal Naima, El Bachiri Meriem,
Bouarfa Chaimaa, Asmaa, Nadia, Zerwal Wahiba, Talbi Latifa,
Hamid, Mourad, Issam, Soufiane, Noureddine, Aymane*

*Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma
reconnaissance envers vous, pour votre soutien et votre patience,
pour vos efforts et votre dévouement.*

*Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches, nos
larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie.*

À tous les moments qu'on a passés ensemble .À notre belle amitié.

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre
vie et vous protège.*

À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*

Remerciements

*À Notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Yahia CHERRAH
Professeur de Pharmacologie et Chef du service de
Pharmacologie-Toxicologie à la FMPR*

*À l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury
de thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
reconnaissance.*

*Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles
ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande admiration et
un profond respect.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre
grande estime.*

*A Notre maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur Samir Ahid
Professeur Agrégé de Pharmacologie*

Cher professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre encadrement.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.

Votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre grande estime.

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Colonel Abdelilah Tarib
Professeur de Pharmacologie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre
profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse
Madame Hanane Rkain
Professeur agrégé Rhumatologue*

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en

Acceptant de jurer notre travail.

Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre

Plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

Liste des figures

Figure 1 : L'évaluation économique implique toujours une analyse comparative des actions possibles.

Figure 2 : Evolution de la part des dépenses de la dépense totale en santé du PIB.

Figure 3 : Evolution de la dépense en santé per capita en dirhams, 1997/98-2010.

Figure 4 : Evolution de la population couverte par organisme d'assurance maladie, 2006-2010 .

Figure 5 : Évolution du taux de couverture au RAMED.

Figure 6 : Bilan des prestations dispensées aux Ramédistes à fin novembre 2013.

Figure 7 : CSBM et DCS en valeur.

Figure 8 : CSBM et DCS en % du PIB.

Figure 9 : Taux de croissance en valeur de la CSBM et du PIB.

Figure 10 : Évolution de la part de la dépense totale de santé dans le PIB des pays de l'OCDE.

Figure 11 : Dépense totale de santé des pays de l'OCDE en 2011.

Figure 12 : démarche de l'évaluation pharmacoéconomique.

Figure 13 : Les étapes de la vie d'un médicament et les études pharmacoéconomiques.

Figure 14 : Analyse de minimisation des coûts ou coût-coût.

Figure 15 : le QALY.

Figure 16 : les coûts en pharmaco-économie.

Figure 17 : Arbre simple mobilisant certaines complications du traitement par AINS.

Figure 18 : modèle de Markov simple avec 3 états.

Figure 19 : Représentation schématique des résultats d'une analyse coût-efficacité comparant une stratégie thérapeutique B à une stratégie thérapeutique de référence A.

Figure 20 : synthèse des composantes d'une évaluation pharmacoéconomique.

Figure 21: schéma générique d'une analyse d'impact budgétaire.

Figure 22: courbe de survie et estimation de la survie extrapolée.(A) courbe de survie du groupe S-1, (B) courbes de survie par modèle Boag et modèle risque et la courbe de survie sans récurrence du groupe S-1.

Figure 23 : Analyse de sensibilité stochastique.

Figure 24: structure du modèle.

Figure 25 : Stratégies thérapeutiques du cancer du sein métastatique HER2+.

Figure 26 : Structure générale du modèle d'impact budgétaire.

Figure 27 : Evolution du nombre de séances de chimiothérapies réalisées dans les secteurs public et privé entre 2006-2009 avec extrapolation linéaire des données sur 2010-2014.

Liste des tableaux

Tableau I : Les caractéristiques de l'évaluation économique en santé.

Tableau II : Statistiques OMS Maroc.

Tableau III : Comparaison de deux interventions médicales A et B.

Tableau IV : Définitions des différents types de coûts utilisés dans l'économie de la santé .

Tableau V: Typologie des modèles selon la HAS et d'après Brennan *et al.*

Tableau VI : Résultat d'un modèle de Markov simple.

Tableau VII : Formulations possibles de l'évaluation pharmacoéconomique.

Tableau VIII: Typologie des analyses pharmacoéconomiques.

Tableau IX : Coûts unitaires.

Tableau X : Résultats de l'analyse économique.

Tableau XI : Caractéristiques des résultats cliniques.

Tableau XII: Efficacité et coûts incrémentaux de la thérapie adjuvante S-1 (taux d'actualisation 3%).

Tableau XIII : Coûts moyens par patient durant la période d'observation.

Tableau XIV : Coûts d'hospitalisation de la prostatectomie.

Tableau XV : résultats de l'analyse de sensibilité.

Tableau XVI : Caractéristiques des patients.

Tableau XVII : Comparaison des coûts de traitement par trastuzumab et lapatinib sur la période 2012-2014.

Tableau XVIII: Coûts désagrégés par type de traitement et par cycle de traitement.

Liste des Abréviations

Abréviation	Signification
ACE	: Analyse coût-efficacité
ACU	: Analyse coût-utilité
AIB	: Analyse d'impact budgétaire
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	: Affection de longue durée
AMC	: Analyse de minimisation des coûts
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMO	: Assurance maladie obligatoire
AMO	: Assurance maladie obligatoire
ANAES	: Agence nationale d'accréditation des établissements
ANAM	: Agence nationale de l'assurance maladie
ASMR	: Amélioration du service médicale rendu
C	: Capecitabine
CEEFS	: Commission d'évaluation économique et financière des produits de santé
CMD	: Catégorie majeure de diagnostic
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNS	: Comptes nationaux de santé
CNSS	: Caisse nationale de la sécurité sociale
CSBM	: Consommation de soins et biens médicaux
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
CT	: Commission de la transparence
DCS	: Dépense courante de santé
DLP	: Doxorubicine hydrochloride liposomal pegylé
DM	: Dispositifs médicaux
DTS	: Dépense totale de santé

E	: Etats de santé
EE	: Evaluation économique
EGF	: Facteur de croissance épidermique
EMA	: European medicines agency
ENCC	: Etude nationale de coûts à méthodologie commune
FBCF	: Formation brute de capital fixe
FDA	: Food and drug administration
FF	: Franc français
GHM	: Groupe homogène de malades
GHS	: Groupe homogène de séjour
HAS	: Haute autorité de santé
HYE	: Healthy Years Equivalent
IC	: Intervalle de confiance
ISA	: Index synthétique d'activité
L	: Lapatinib
MCO	: Médecine chirurgie obstétrique
NHS	: National Health Service
NICE	: Natinal Institute Of Clinical Excellence
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PBAC	: Pharmaceutical benefits advisory committee
PCEM	: Programme commun d'évaluation des médicaments
PE	: Prostatectomie radicale
PIB	: Produit intérieur brut
PMSI	: Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPA	: Parité du pouvoir d'achat
PSPH	: Etablissements privés participant au service public hospitalier
QALY	: Année de vie gagnée ajustée sur la qualité
RAMED	: Régime d'assistance médicale au profit des démunis

RSS	: Résumé de sortie standardisé
RSSB	: Réseau de soins de santé de base
RUM	: Résumé d'unité médicale
SA	: Surveillance active
SG	: Standard Gamble
SMR	: Service médical rendu
TAO	: Traitements anticancéreux oraux
TTC	: Toute taxe comprise
TTO	: Time trade off
U	: Utilité
V	: Coûts évités
W	: Disposition à payer
WTP	: Willingness to pay

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Abréviations

Introduction	1
CHAPITRE I : L'économie de la santé.....	2
1.1 Définition de l'économie de santé	2
1.2 Qu'est ce qu'une évaluation économique des programmes de santé ?.....	3
1.3 Dépenses de santé au Maroc.....	8
1.4 Dépenses de santé dans le monde.....	13
CHAPITRE II : Pharmacoeconomie : Présentation de la discipline et Intérêts	20
2.1 Présentation de la discipline	20
2.2 Intérêts de la Pharmacoeconomie	25
2.3 Place des études Pharmacoeconomique dans la vie d'un médicament	28
CHAPITRE III : Aspect réglementaire et législatif des études Pharmacoeconomiques.....	33
3.1 Au Monde	33
3.2 Au Maroc	35
3.2.1 Commission de la transparence CT.....	35
3.2.2 Commission d'évaluation économique et financière des produits de santé (CEFPS)	37
CHAPITRE IV : Les Méthodes de l'évaluation Pharmacoeconomique	40
4.1 Les différents types d'études pharmaco économiques	40
4.1.1 L'analyse de minimisation des coûts ou étude coût-coût.....	40
4.1.2 L'analyse coût-efficacité	42
4.1.3 L'analyse coût-utilité.....	44
4.1.4 L'analyse coût-bénéfice	47
4.2 Les méthodes et les outils de l'évaluation pharmacoéconomique.....	49
4.2.1 Étude des coûts.....	49
4.2.2 Point de vue et perspectives	55
4.2.3 Choix du comparateur	56
4.2.4 Horizon temporel.....	57
4.2.5 Validité spatiale.....	58

4.2.6	La méthode d'actualisation	58
4.2.7	Population d'analyse	59
4.3	La modélisation en Pharmacoeconomie	60
4.3.1	Principe de la modélisation	60
4.3.2	L'arbre de décision.....	64
4.3.3	Les modèles de Markov	66
4.3.4	La méthode de Monte Carlo.....	70
4.4	L'analyse de sensibilité	71
4.5	La présentation des résultats de l'analyse pharmacoéconomique	73
CHAPITRE V : Analyse d'impact budgétaire		78
5.2	Définition et objet.....	78
5.2	Méthodologie générale d'une analyse d'impact budgétaire	81
CHAPITRE VI : Critère de qualité d'une étude Pharmacoéconomique.....		83
CHAPITRE VII : Mise en place d'une étude Pharmacoéconomique		85
CHAPITRE VIII : Application des études pharmacoéconomiques en oncologie		88
Conclusion.....		111
Annexes.....		112
Resumé.....		127
Références bibliographiques		1

Introduction

Face à des ressources limitées et insuffisantes pour financer toutes les stratégies médicales, un arbitrage est devenu nécessaire dans le domaine de la santé et il est apparu que le choix de priorités en matière de politique de santé publique devait se faire en considérant non seulement les conséquences médicales des différentes stratégies mais aussi leur coût (coût généré et coût évité).

Ainsi, le rôle de la pharmacéconomie, qui a pour objet l'analyse comparative des coûts et des conséquences de la décision médicale (exprimés en unités physiques ou monétaires), qu'elle soit préventive, diagnostique, curative ou palliative est d'éclairer des choix de société qui deviennent délicats en matière d'allocation de ressources. Plus qu'un outil de spécification des choix, les analyses pharmacoéconomiques constituent dans ce contexte une aide à la décision, en positionnant les différentes options envisageables par rapport à un seuil au-delà duquel les dépenses engagées par la collectivité seraient trop importantes par rapport à l'efficacité attendue de chacune des stratégies évaluées. Plus que de réduire les dépenses, l'objectif de l'évaluation pharmacoéconomique est donc d'aider à déterminer les stratégies qui peuvent justifier un financement de telle manière que les résultats de santé obtenus soient maximisés, compte tenu des ressources limitées disponibles.

Plusieurs méthodologies d'analyse existent et peuvent être utilisées afin d'apporter des réponses spécifiques au problème posé [1].

L'industrie pharmaceutique, quant à elle, intègre de plus en plus l'évaluation pharmacoéconomique au sein de ses phases de recherche et développement, pour être en mesure de fournir des arguments adaptés aux attentes et aux besoins de ses interlocuteurs.

La présente thèse, est une revue récente de la littérature ayant pour objectif d'avoir un support d'aide à la compréhension de la pharmacéconomie, des méthodes et outils de l'évaluation pharmacoéconomique et aussi de faire l'état de cet environnement en pleine évolution. Ce travail vise aussi à apporter aux étudiants en pharmacie et aux chercheurs dans le domaine de l'économie de la santé des bases scientifiques de la pharmacéconomie.

CHAPITRE I : L'économie de la santé

1.2 Définition de l'économie de santé

La santé est un bien particulier, un bien collectif qui, à priori, échappe à tout processus de régulation marchande. Pourtant, si pendant des années l'approche économique de la santé est restée marginale, la crise du financement qui est apparue dans les années 70 l'a rendu incontournable.

Chacun peut constater l'omniprésence dans l'espace public des questions liées aux coûts de la santé, aux déficits récurrents de l'assurance-maladie, à leur supportabilité à court et à moyen terme.

Les systèmes de santé et leurs coûts sont au cœur des débats politiques et économiques dans les pays développés, dans un contexte de croissance des dépenses de santé plus rapide que le PIB, avec une mise en cause de l'efficacité de ces systèmes, de leur efficience, et parfois de leur caractère équitable.

Face à cette situation l'approche économique va permettre d'éclairer le débat public et la décision politique, ce qui nécessite, notamment, de regarder comment mesurer et évaluer l'efficacité et l'efficience du système de santé [2].

Ainsi, l'économie de santé est une discipline que l'on peut définir comme l'application des théories, outils et concepts de la science économique aux problématiques de la santé et des systèmes de soins. Puisque l'économie, en tant que science, étudie l'allocation de ressources rares, l'économie de la santé étudie les questions liées à l'allocation de ressources rares dans le but d'améliorer la santé [3].

Dans un monde où les ressources sont limitées, l'économie de la santé est utilisée pour avoir des décisions éclairées sur le choix des stratégies thérapeutiques, des médicaments ou des technologies de la santé afin de maximiser la santé globale de la population d'un pays. L'économie de la santé gagne en importance dans le monde entier comme une science de l'aide à la décision [4].

1.3 Qu'est ce qu'une évaluation économique des programmes de santé ?

1.2.1 Qu'est ce que l'évaluation économique ?

L'évaluation économique se définit comme étant « l'analyse comparative de diverses options sur le plan de leurs coûts et de leurs conséquences ». (Drummond, Stoddart et Torrance., 1997) [5].

L'analyse économique a deux caractéristiques :

1. Elle concerne à la fois les coûts et les conséquences des activités, c'est le fait de lier les coûts aux conséquences qui nous permet de prendre une décision.
2. L'analyse économique étudie les choix des acteurs. Ces choix sont réalisés sur la base de nombreux critères, quelquefois explicites mais souvent implicites. L'évaluation économique cherche à identifier et à expliciter un ensemble de critères qui peuvent permettre de faire des choix parmi les différentes utilisations possibles de ressources rares.

Ces deux caractéristiques de l'analyse économique nous conduisent à définir l'évaluation économique comme l'analyse comparative d'options possibles, sur la base des coûts et des conséquences [6].

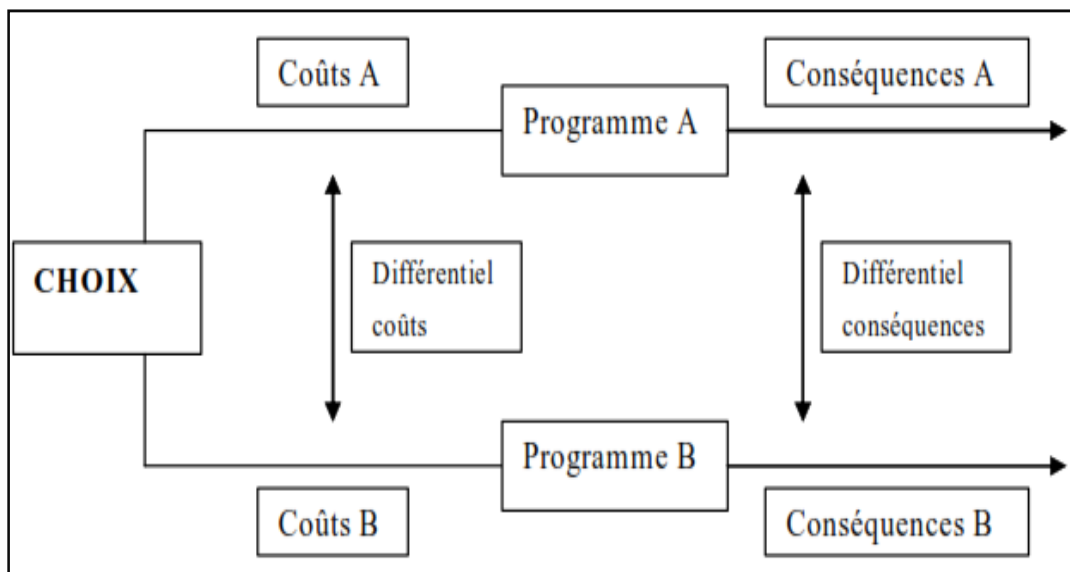


Figure 2: L'évaluation économique implique toujours une analyse comparative des actions possibles [6].

Le schéma (fig.1) montre qu'une évaluation économique se présente habituellement comme un choix entre des options concurrentes, ici deux options, A et B.

Le programme A, qui retient notre attention, sera comparé à B, qui n'est pas forcément un traitement actif. Cela peut être, par exemple, « placebo » ou une option très peu coûteuse. Quand on évalue deux programmes A et B, on compare en règle générale la différence entre les coûts à la différence entre les conséquences, dans une analyse différentielle.

En fait, les deux caractéristiques de l'analyse économique peuvent être utilisées pour distinguer et nommer différentes situations d'évaluation en santé communément rencontrées dans la littérature. Dans le **tableau I**, les réponses à deux questions : (1) « Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus ? » et (2) « Etudie-t-on à la fois les coûts (inputs) et les conséquences (outputs) des options envisagées ? », définissent une matrice à 6 cases des situations d'évaluation possibles [6].

Tableau I. Les caractéristiques de l'évaluation économique en santé [6].

Etudie-t-on à la fois les coûts (inputs) et les conséquences (outputs) des options envisagées ?

		Non		Oui
		Examen des conséquences seules	Examen des coûts seuls	
Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus ?	Non	<i>1A Evaluation partielle 1B</i>		<i>2 Evaluation partielle</i>
		Description des résultats	Description des coûts	Description coût-résultat
	Oui	<i>3A Evaluation partielle 3B</i>		<i>4 Evaluation économique globale</i>
		Evaluation de l'efficacité pratique ou de l'efficacité théorique	Analyse des coûts	Analyse de minimisation des coûts Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité Analyse coût-bénéfice

En 1A, 1B et 2, il n'y a pas de comparaison entre options (un seul programme est évalué). Le programme est simplement décrit. En 1A, seules les conséquences du programme sont étudiées, et l'évaluation se limite à une description des résultats (outcomes). En 1B, l'étude est restreinte à la description des coûts. Toute la littérature sur « le coût de la maladie » rentre dans cette catégorie.

Dans la case 2, on décrit les résultats et les coûts d'un seul programme et l'évaluation porte le nom de description coût-résultat.

Les cases 3A et 3B correspondent aux situations dans lesquelles deux options ou plus sont comparées, sans que ni les coûts ni les conséquences de chacun des programmes concurrents ne soient examinés simultanément. En 3A, seules les conséquences des options sont comparées. Il s'agit alors d'évaluations d'efficacité. En 3B, il s'agit d'analyse de coût, et seuls les coûts des options sont étudiés.

Notons qu'il s'agit d'évaluations partielles : aucune des études envisagées ici ne remplit entièrement les deux conditions d'une évaluation économique. Cela ne veut pas dire que ces études soient dénuées d'intérêt : elles peuvent être des étapes intermédiaires très utiles à la compréhension des coûts et des conséquences de certains programmes de santé. Pour cela, il faut recourir à l'évaluation économique globale (case 4), dont nous allons présenter les quatre types dans le chapitre V [6].

1.2.2 Pourquoi l'évaluation économique importe-t-elle dans le domaine de la promotion de la santé?

Malheureusement, il existe plus d'interventions possibles en matière de promotion de la santé qu'il n'y a de ressources pour en appuyer la réalisation. Par le mot « ressources », nous entendons ici les personnes, leur temps et leurs compétences ainsi que les installations et l'équipement nécessaires pour mettre en œuvre des programmes efficaces de promotion de la santé. Il ne s'agit pas des ressources financières. En économie, on estime que les ressources sont limitées par rapport à ce que l'on peut faire avec elles; par conséquent, il est nécessaire de faire des choix judicieux pour les investir. Si elles sont investies dans des programmes moins efficaces que d'autres, on renonce à la possibilité d'améliorer la santé et le bien-être des personnes. Cela vaut autant dans le domaine de la promotion de la santé que dans celui des soins de santé. Les bonnes intentions ne suffisent pas. Il est essentiel de savoir si les programmes qui sont soutenus utilisent effectivement de la meilleure façon possible les ressources limitées mises à leur disposition [5].

L'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, au service des décideurs en vue d'une allocation optimale des ressources. On parle à ce propos de recherche de l'efficacité [7].

1.2.3 La quête de l'efficacité

L'évaluation économique a pour principal objet d'évaluer l'*efficacité*. Il existe de nombreuses notions différentes de l'efficacité, bien que toutes désignent d'une façon ou d'une autre la relation entre ce que nécessite une intervention (les ressources, les intrants ou les coûts) et les conséquences qui en résultent (les avantages, les produits ou les résultats). Deux genres d'efficacité importent plus particulièrement : l'efficacité technique et l'efficacité allocative. Celle-ci est parfois appelée « efficacité sociale ».

Quiconque se soucie de l'*efficacité technique* se préoccupe d'éviter le gaspillage. À strictement parler, la notion d'efficacité technique désigne l'effort qui consiste à obtenir la production maximale avec la quantité d'intrants donnée, ou encore, à utiliser la quantité minimale d'intrants pour obtenir une production donnée.

L'*efficacité allocative* : La notion d'efficacité allocative se rapporte à la gamme et à la répartition appropriée des programmes ou des services. Elle exprime l'équilibre entre les diverses formes correctes de promotion de la santé et entre les bons soins de santé et la promotion de la santé. En vertu de cette notion, on se demande si l'on pourrait obtenir de meilleurs résultats en mettant davantage l'accent sur telle ou telle chose et moins sur quelque chose d'autre [5].

1.2.4 Pourquoi y a-t-il tant de formes d'évaluation économique?

L'évaluation économique peut prendre quatre formes distinctes, à savoir :

- ✓ L'analyse de minimisation des coûts;
- ✓ L'analyse coût-efficacité;
- ✓ L'analyse coûts-bénéfice ;
- ✓ L'analyse coût-utilité;

Elles ne diffèrent entre elles que par la façon dont les avantages des interventions évaluées sont mesurés et intégrés dans l'analyse.

Cela est important, toutefois, car cet aspect détermine le genre de questions auxquelles l'évaluation peut répondre. En deux mots, l'analyse de minimisation des coûts et l'analyse coût-efficacité portent toutes sur l'efficacité technique. Seule l'analyse coût-bénéfice permet

d'aborder les questions afférentes à l'efficacité allocative (ce qui lui permet aussi de répondre aux questions concernant l'efficacité technique).

L'analyse coût-utilité se situe entre ces deux extrêmes. Elle permet d'examiner les questions d'efficacité allocative, mais seulement quand les résultats sur le plan de la santé constituent la seule préoccupation [5].

1.4 Dépenses de santé au Maroc

Tableau II. Statistiques OMS Maroc [8].

Population totale (2012)	32,521,000
Revenu national brut par habitant (\$ internationaux PPA, 2012)	5,060
Espérance de vie à la naissance h/f (années, 2011)	70/74
Dépenses totales consacrées à la santé par habitant (\$ int., 2011)	304
Dépenses totales consacrées à la santé en % du PIB (2011)	6.0

Les dépenses de santé au Maroc sont en hausse. Selon les résultats préliminaires des Comptes nationaux de santé (CNS), présentés, vendredi 21 septembre 2012, par le ministre de la santé, LHOUSSINE LOUARDI ; la dépense nationale en santé a atteint 47,7 milliards DH en 2010 contre environ 30,6 milliards DH en 2006. Les dépenses de santé ont ainsi représenté 6,2% du PIB en 2010 contre seulement 5,3% en 2006 (**figure 2**). Pour sa part, la dépense annuelle moyenne de santé par habitant s'est élevée à environ 1.500 DH en 2010 contre 1.000 DH en 2006, soit une hausse annuelle de 12,5% (**figure 3**) [9].

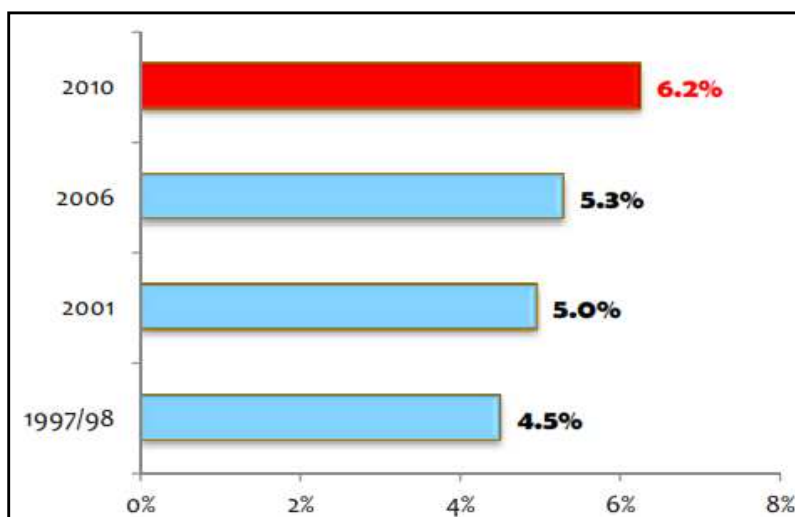


Figure 2 : Evolution de la part des dépenses de la dépense totale en santé du PIB [9].

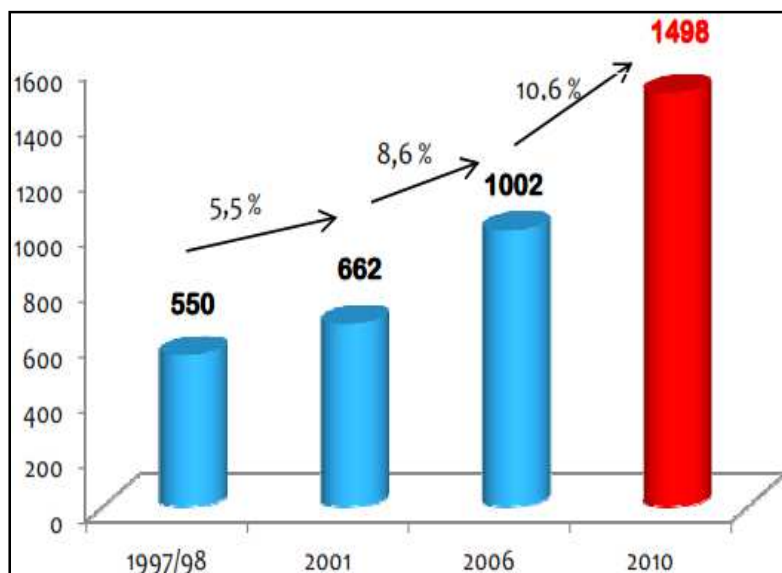


Figure 3 : Evolution de la dépense en santé per capita en dirhams, 1997/98-2010 [9].

S'agissant des sources de financement, la part de la dépense totale de santé financée par les ménages est toujours prépondérante. Sur les 6,2% du PIB que le Maroc consacre à la santé, 53,6% sont financés par les ménages. Les ressources fiscales ne sont à l'origine que de 25,2% des dépenses globales de santé, la couverture médicale (19%), les employeurs (9%) et

la coopération internationale (1,1%). Le financement collectif de la santé à travers des mécanismes solidaires (au sens large) est passé de 39,6% en 2006 à 44% en 2010. Cette augmentation est imputable à l'extension de l'Assurance maladie obligatoire (AMO) et à l'augmentation du budget du ministère de la santé. Par contre, il faut noter que la part des paiements directs des ménages (net des remboursements) a connu une baisse en passant de 57,4% en 2006 à 53,6% en 2010. Les paiements nets et directs des ménages sont effectués principalement à l'occasion d'acquisition de médicaments et d'autres biens médicaux.

Quant à la population couverte par une assurance maladie, celle-ci a atteint 10,8 millions de bénéficiaires, ce qui représente près de 34% de la population (**fig.4**). Les dépenses des organismes gestionnaires se sont chiffrées à 8,2 milliards DH en 2010 contre 5 milliards 146 en 2006, soit 762 DH/an par bénéficiaire contre 602 DH en 2006. Rappelons que les ressources mobilisées par le système national de santé sont consacrées, pour une bonne part, aux médicaments. Selon les Comptes nationaux de la santé de 2006, le système national de santé a consacré plus de 33,6% à l'achat de médicaments et biens médicaux en tant que bien de consommation finale par le patient. Les soins ambulatoires n'ont représenté que 35,2% des dépenses du système national de santé. Quant au ministère de la santé, qui constitue le premier prestataire de soins, il n'a bénéficié en 2006 que d'environ 28,5% du financement du système national de santé. 46,8% profitent aux hôpitaux contre 36,8% au réseau de soins de santé de base (RSSB) [9].

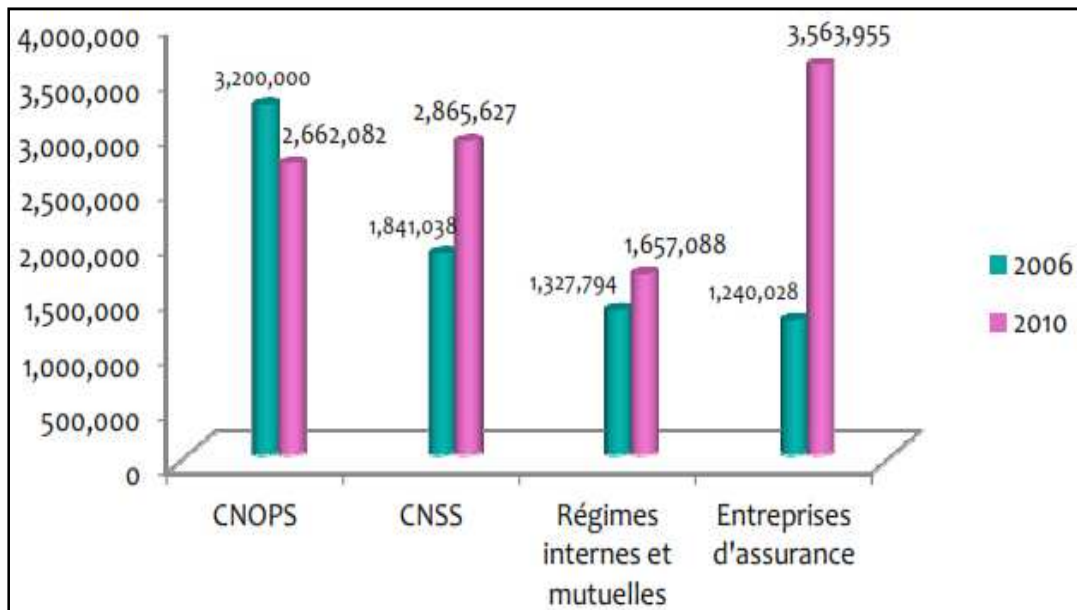


Figure 4 : Evolution de la population couverte par organisme d'assurance maladie, 2006-2010 [9].

Avec la mise en place du régime d'assistance médicale au profit des démunis (RAMED) en 2011 a permis à une population économiquement démunie de bénéficier d'une couverture médicale de base qui offre la gratuité des soins et prestations médicalement disponibles dans les hôpitaux publics, les centres de santé et les services sanitaires relevant de l'Etat aussi bien en cas d'urgence ou lors de l'hospitalisation [10].

Quelque 6,54 millions personnes ont bénéficié jusqu'à fin février dernier du Régime d'assistance médicales aux économiquement démunis (RAMED), soit 77% de la population potentiellement éligible estimée à 8,5 millions de personnes, selon les statistiques du ministère de la Santé. Un rythme très accéléré d'identification : taux de couverture de 74% en un an et demi (figure 5) [10].

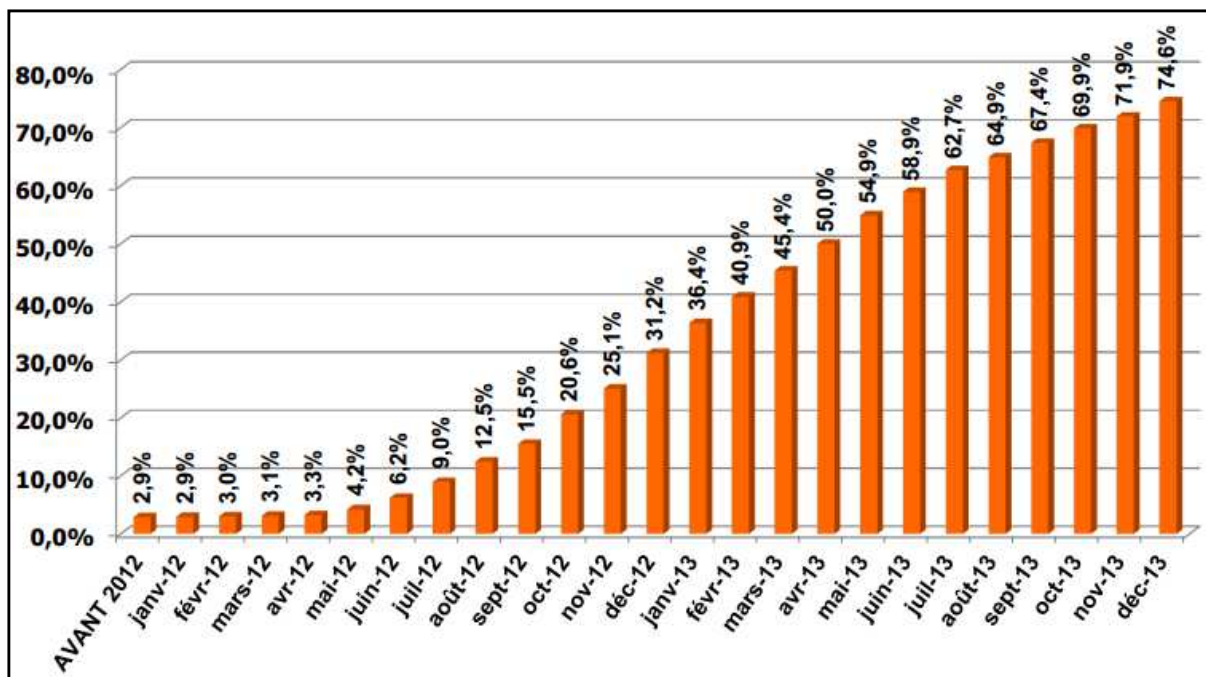


Figure 5 : Évolution du taux de couverture au RAMEM [10].

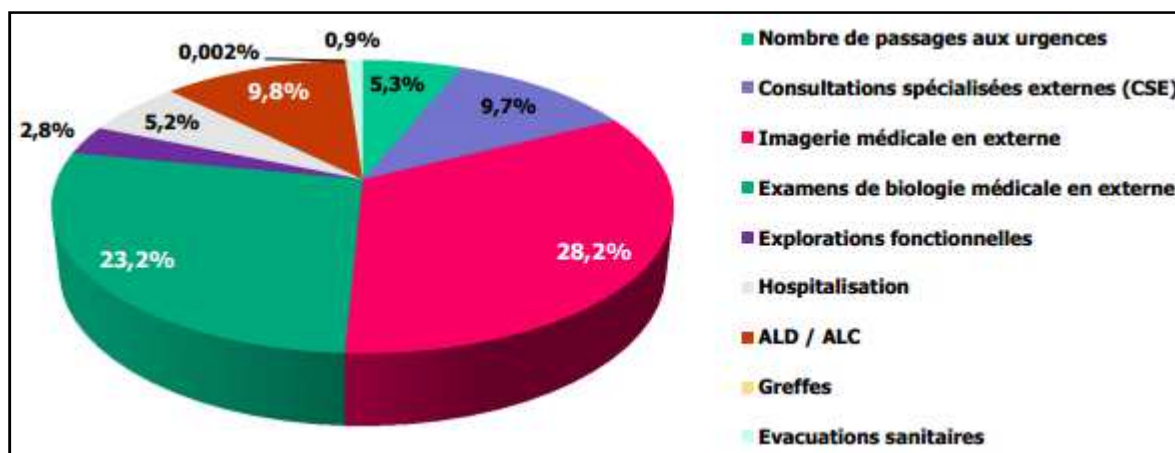


Figure 6 : Bilan des prestations dispensées aux Ramédistes à fin novembre 2013 [10].

- Entre mars et novembre 2013, le nombre de prestations fournies aux Ramédistes a évolué notablement de 282% ;
- En terme de nombre d'actes, l'imagerie et les examens biologiques sont dominantes (plus de 50% du total des actes);
- Les ALD représentent 10% des actes [10].

1.5 Dépenses de santé dans le monde

1.4.1 Selon l'OMS

Pour l'ensemble du monde, les dépenses de santé représentaient en 2006 environ 8,7 % du produit intérieur brut et atteignaient leur niveau le plus haut dans la Région des Amériques avec 12,8 % et leur niveau le plus bas en Asie du Sud-Est, avec 3,4 %. Ce chiffre global équivaut à une dépense de US \$ 716 par habitant en moyenne, mais les variations autour de cette moyenne sont extrêmement importantes : les dépenses de santé par habitant vont d'un niveau très bas de US \$ 31 en Asie du Sud-Est à un maximum de US \$ 2 636 dans la Région des Amériques.

La part de l'Etat dans les dépenses de santé va de 76 % en Europe à 34 % en Asie du Sud-Est. Lorsque l'Etat participe peu aux dépenses de santé, la différence est compensée dans les pays à faible revenu par les dépenses privées, dont environ 85 % sont des dépenses à la charge des patients. Cela signifie que le paiement s'effectue au point d'accès aux services de santé. Un tel mode de paiement ne permet pas la mise en commun (pooling) des risques et a une forte probabilité d'entraîner des dépenses catastrophiques et donc l'appauvrissement des ménages.

Les ressources externes deviennent une source très importante de financement de la santé dans les pays à faible revenu. Partant de 12 % en 2000, la part des ressources externes dans le montant total des dépenses de santé des pays à faible revenu a atteint 17 % en 2006. Dans certains de ces pays, l'ensemble des dépenses de santé est même financé aux deux tiers

par des ressources externes. Dans de telles situations, la prédictibilité des aides est un souci majeur.

Ces données ont été générées à partir de sources que l'OMS constitue depuis plus de 10 ans. Les données les plus complètes et les plus cohérentes sur le financement des dépenses sanitaires proviennent des comptes nationaux de la santé qui collectent les informations relatives aux dépenses dans un cadre internationalement reconnu. Les comptes nationaux de la santé retracent les flux financiers depuis les sources qui fournissent les fonds aux agents décidant de leur usage jusqu'aux prestataires et aux bénéficiaires des services de santé. Tous les pays n'ont pas ou ne tiennent pas à jour des comptes nationaux de la santé et, en l'absence d'une telle comptabilité, les données sont obtenues par le biais de contacts techniques dans le pays ou à partir de documents ou de rapports à la disposition du public. Les valeurs manquantes sont estimées par diverses techniques comptables en fonction des données disponibles pour chaque pays.

L'OMS transmet chaque année toutes ces estimations aux ministères de la santé concernés pour validation [11].

1.4.2 En FRANCE

En 2012, la consommation de soins et biens médicaux (CSBM) est évaluée à 183,6 milliards d'euros, soit 2 806 euros par habitant (**fig. 7**). La CSBM représente ainsi 9 % du PIB en 2012 ; ce pourcentage est stable depuis 2010 (**fig. 8**). En 2009, sa part dans le PIB avait fortement progressé du fait de la baisse de celui-ci.

La dépense courante de santé (DCS), s'élève, quant à elle, à 243 milliards d'euros en 2012, soit 12 % du PIB.

Le ralentissement de la progression de la CSBM amorcé en 2008 se confirme en 2012. En effet, la progression reste sensiblement inférieure à 3 % par an depuis trois ans : +2,2 % en 2012 après +2,5 % en 2011 et +2,4 % en 2010. Ces évolutions sont nettement inférieures à celles observées au début des années 2000. La DCS progresse de 2,1 % par rapport à 2011. Son évolution est fortement liée à celle de la consommation de soins et de biens médicaux, qui en représente les trois quarts.

Après l'épisode de 2009 pendant lequel sa croissance avait été amplifiée par le surcroît de dépenses liées à la grippe H1N1, elle retrouve un rythme proche de celui de la CSBM [11].

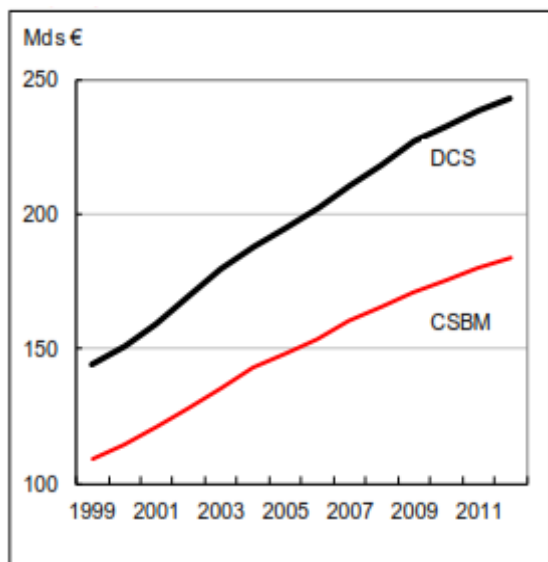


Figure 7 : CSBM et DCS en valeur [11]

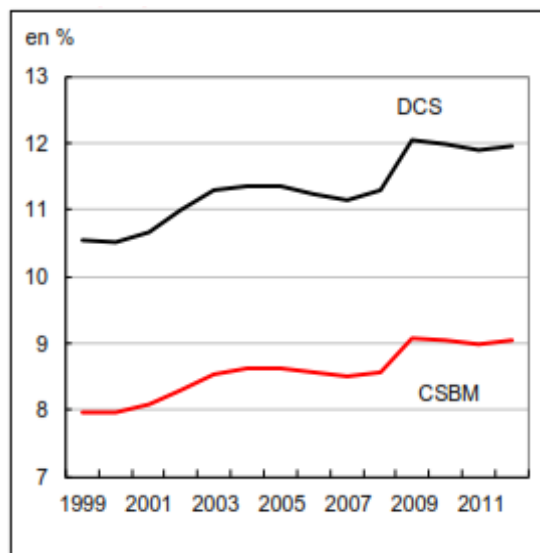


Figure 8 : CSBM et DCS en % du PIB [11].

En 60 ans, la part de la CSBM dans le PIB est passée de 2,6 % en 1950 à 9 % en 2012. Stabilisée entre 1995 et 2000 à environ 8 %, elle a progressé nettement entre 2000 et 2005, passant de 8 % à 8,6 % du PIB à la fois sous l'effet de la forte croissance des différents postes de dépenses mais aussi de la moindre augmentation du PIB. Depuis 2005, le rythme de croissance de la CSBM est resté inférieur à 4 % par an et avoisine 3 % voire moins depuis 2008. Sa part dans le PIB a varié avec l'évolution de celui-ci ; ainsi, la forte hausse de la part de la CSBM en 2009 est uniquement due à la contraction du PIB observée cette année-là : - 2,5 % en valeur (**fig. 9**). Le retour à une croissance positive en 2010, conjugué à une faible progression de la CSBM, a permis de stabiliser ce ratio depuis [11].

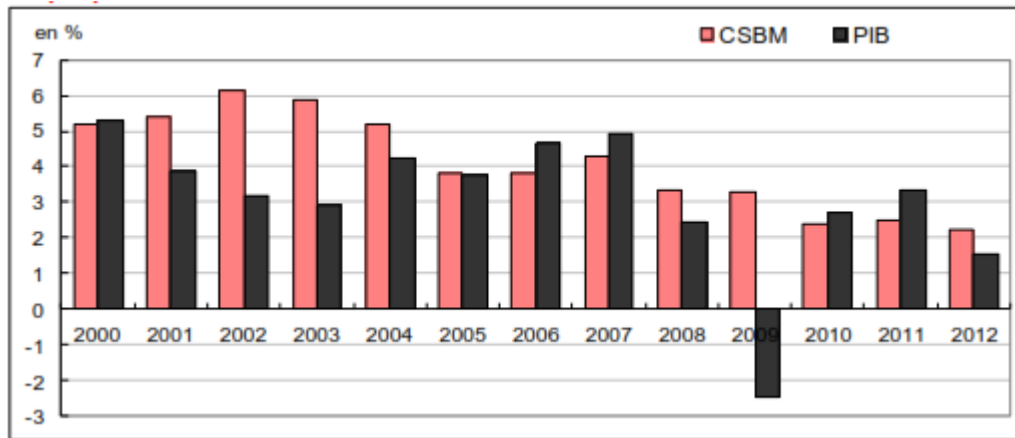


Figure 9 : Taux de croissance en valeur de la CSBM et du PIB [11].

Comme la France, la plupart des pays de l'OCDE ont vu leur PIB diminuer en 2009 et la part de leurs dépenses de santé exprimée en points de PIB a donc augmenté mécaniquement (**fig.10**). La DTS française, concept retenu pour les comparaisons internationales a ainsi augmenté de 0,6 point de PIB entre 2008 et 2009 ; elle représente 11,6 % du PIB en 2011 (campagne de comptes 2011 provisoire, dernière année disponible pour les comparaisons internationales), ce qui est relativement élevé par rapport à la moyenne de l'OCDE (**fig. 11**). La France se place ainsi en troisième position, derrière les États-Unis (17,7 %) et les Pays-Bas (11,9 %) et à un niveau légèrement supérieur à celui de l'Allemagne (11,3 %), du Canada (11,2 %) et de la Suisse (11,0 % hors FBCF) [11].

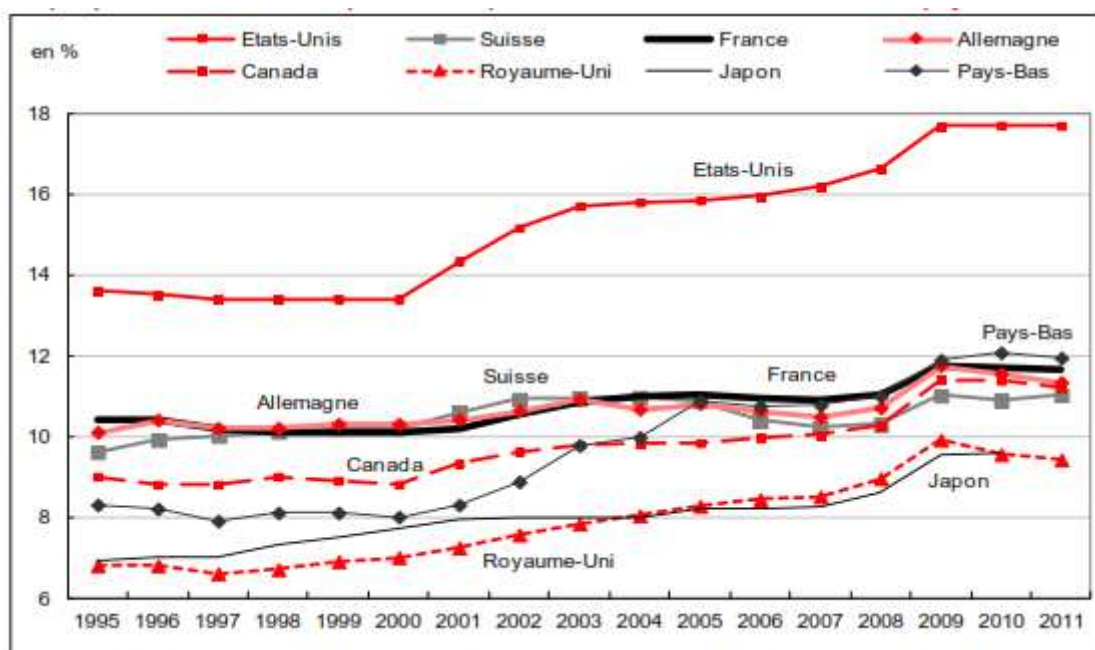


Figure 10 : Évolution de la part de la dépense totale de santé dans le PIB des pays de l'OCDE [11].

Les comparaisons entre pays doivent toutefois être prises avec précaution car, malgré l'harmonisation des méthodologies au cours de ces dernières années, le traitement de certaines dépenses demeure assez variable d'un pays à l'autre, notamment celles liées au handicap et à la dépendance, ou à la formation brute de capital fixe (FBCF). En Suisse et en Belgique en particulier, les dépenses en capital ne sont pas incluses dans les données présentées, ce qui sous-évalue leurs positions selon l'OCDE. En effet, lorsque l'on considère la dépense courante de santé (hors dépense en capital), l'écart entre la France et la Suisse n'est plus que de 0,2 %.

La hiérarchie des pays est modifiée lorsque l'on retient comme indicateur de comparaison la dépense totale de santé par habitant exprimée en parité de pouvoir d'achat plutôt que la dépense en points de PIB. Si les pays à revenus par tête les plus élevés dégageaient systématiquement plus de richesse pour leur santé que les pays aux revenus par tête les plus faibles, la hiérarchie entre les pays devrait être la même entre les deux indicateurs. Tel n'est pas le cas. Le Luxembourg, par exemple, qui n'est que 25^{ème} dans le classement en points de PIB, a un revenu par tête très élevé et se place en 5^{ème} position pour

sa dépense de santé par tête. Pour cet indicateur, la France se situe quant à elle au 10^{ème} rang, à un niveau un peu supérieur à la moyenne de l'OCDE (**figure 10**).

Les écarts relatifs de richesse entre les pays font que la dépense en PPA ressort à des niveaux plus élevés aux États Unis, au Canada et chez quelques-uns de nos voisins européens: Allemagne, Autriche, Danemark, Luxembourg, Pays-Bas, Suisse et Norvège [11].

Face à cela, tous les systèmes de santé au sein des pays développés se doivent de contrôler urgemment l'évolution de leurs dépenses afin de survivre à ce nouveau paradigme d'offres et de demandes. C'est dans ce contexte que la rationalisation - et non le rationnement des dépenses de santé prend tout son sens. En effet, un contrôle des dépenses de santé n'est aucunement synonyme d'une diminution de la qualité ou de l'accessibilité des soins auprès des populations administrées. Il est indéniable que le maintien de l'accès aux soins est et restera un enjeu politique majeur. La pharmacoéconomie est née au sein-même de cette problématique de rationalisation des dépenses de santé [12].

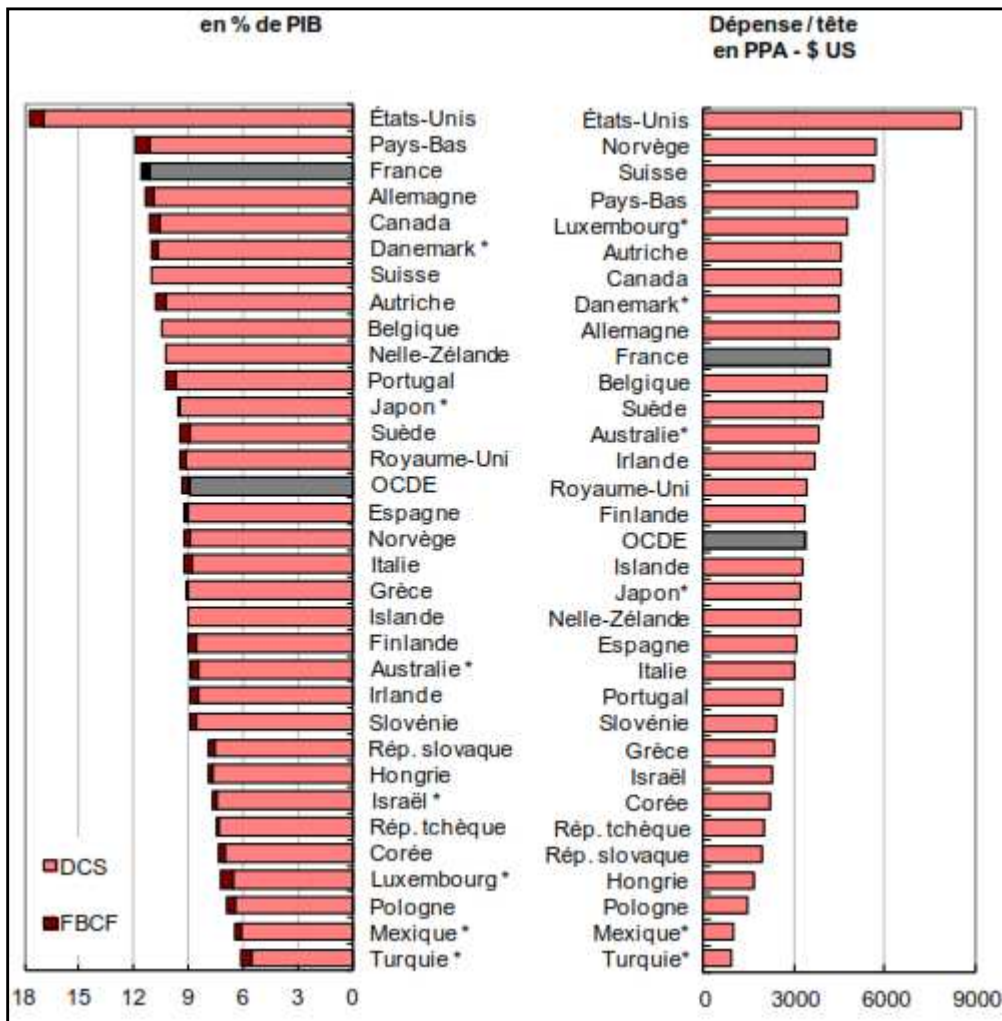


Figure 11 : Dépense totale de santé des pays de l'OCDE en 2011 [11].

CHAPITRE II : Pharmacoéconomie : Présentation de la discipline et Intérêts

2.1 Présentation de la discipline

2.1.1 Naissance de la Pharmacoéconomie

Au début des années 1960, la pharmacie a commencé son évolution comme une discipline clinique au sein du système de soins de santé. C'était pendant ce temps que les disciplines des sciences pharmaceutiques telles que la pharmacie clinique, la pharmacie galénique et la pharmacocinétique sont devenues des parties essentielles et intégrantes de l'enseignement de la pharmacie. Dans les années 1970, la pharmacoéconomie a développé ses racines. En 1978, McGhan, Rowland, et Bootman, de l'université du Minnesota, ont introduit les concepts de l'analyse des coût-bénéfices et coût-efficacité. Bootman et al. ont aussi publié un article de recherche pharmaceutique en 1979 où les analyses coût-bénéfices ont été utilisées pour évaluer les résultats d'individualisation du dosage des aminoglycosides chez les patients gravement brûlés avec septicémie utilisant des protocoles pharmacocinétiques sophistiqués. Le terme actuel « pharmacoéconomie » n'a apparu en littérature jusqu'à 1986 lorsque la présentation par Townsend a été aux Editions décrivant la nécessité de développer les activités de recherche dans cette discipline en évolution. A ce jour beaucoup d'efforts dans cette discipline ont été dirigés vers l'amélioration des méthodes de recherche et leurs applications à l'évaluation des services pharmaceutiques et des thérapies médicamenteuses spécifiques.

La pharmacoéconomie continue relativement à évoluer de façon similaire à la nouvelle science pharmaceutique : la pharmacocinétique. La pharmacocinétique est apparue dans les années 1950 dans les états unis aux facultés de pharmacie et, dans les années 1970, est devenue une partie intégrante du programme d'études de pharmacie. Un grand nombre de modèles théoriques de pharmacocinétique sont basées sur les principes physico-chimiques

développés par des physiciens, des chimistes et des ingénieurs. En parallèle, la pharmacoéconomie a emprunté la base des sciences économiques et sociales pour la plupart de ses modèles théoriques. Dès 1976, McGhan, Rowland, et Bootman, ont introduit les cours de la pharmacoéconomie dans les programmes d'études supérieures de pharmacie à l'université de Minnesota [13].

Depuis le début des années 90, la pharmacoéconomie s'est imposée comme une discipline essentielle de l'univers du médicament en permettant de compléter le développement clinique par un développement économique.

Chaque nouvelle stratégie thérapeutique a un impact économique qu'il convient d'évaluer par des techniques diverses. Il est donc normal que les premiers scientifiques à s'être réellement intéressés à la pharmacoéconomie soient les économistes, les mathématiciens et les statisticiens. Ceux-ci ont introduit dans le domaine de la santé de nombreuses méthodes auparavant utilisées en économie publique ou en mathématique. Les principes de certaines de ces techniques sont simples comme les études de minimisation des coûts ou les études coût de la maladie. D'autres doivent être expliquées aux médecins et aux pharmaciens comme les techniques de modélisation ou d'analyses de données. Il est pourtant essentiel que les fondements de chaque méthode soient parfaitement maîtrisés avant de réaliser une évaluation pharmacoéconomique car les résultats vont guider des décisions qui vont concerner des malades [14].

2.1.2 Définition de la Pharmacoéconomie

Que ce soit pharmaco-économie, socio-économie ou médico-économie, ces termes, souvent mal employés, renvoient aux mêmes notions et traitent des coûts et des conséquences de la décision médicale (préventive, diagnostique ou thérapeutique) [15].

La Pharmacoéconomie est une sous-discipline de l'économie de la santé qui associe les concepts cliniques d'efficacité, sécurité et qualité de diverses procédures en matière de soins de santé, avec des mesures de développement économique. La Pharmacoéconomie contribue à l'utilisation rationnelle des médicaments en intégrant le coût à des notions de la sécurité,

efficacité et la qualité des différents traitements médicamenteux, et pour la recherche de la meilleure relation entre le coût et les résultats [16].

Cette discipline émergente se définit comme la description et l'analyse du coût d'une thérapie auprès du système de santé et de la société. Plus précisément, la Pharmacoeconomie englobe tout le processus d'identification, mesure et comparaison des coûts, risques et bénéfices de programmes, services ou thérapies, en vue de la détermination de l'alternative produisant les meilleurs résultats cliniques rapportés aux ressources investies [17].

L'objectif de cette discipline est donc de confronter les coûts et les conséquences de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives. La Pharmacoeconomie est l'outil privilégié de l'évaluation de l'efficacité, c'est-à-dire du rapport entre coût et performance, des stratégies médicales. Le but premier de la discipline est d'apporter de véritables outils de support aux décideurs de santé afin de réaliser les choix les plus rationnels et pertinents possibles entre les stratégies thérapeutiques disponibles et celles en voie de le devenir. Ainsi, elle permet de comparer et hiérarchiser plusieurs stratégies thérapeutiques [18].

2.1.3 Spécificités de la démarche

Les études pharmaco-économiques diffèrent des essais cliniques, d'abord parce qu'elles vont s'intéresser à des populations " non-contrôlées ", ensuite en raison de la nécessité d'identifier précisément les ressources médicales consommées par l'ensemble des stratégies mises en œuvre (par exemple, dosage du cholestérol, biopsie, transfusion, médicament, hospitalisation, etc...). L'objectif est de les valoriser et de leur attribuer un coût.

La population observée au cours d'un essai clinique n'est donc pas sélectionnée pour être représentative de la population générale.

En effet, la durée des études (< 1 an) et le recrutement ne permettent pas de retenir uniquement le critère décès qui, pourtant, serait bien le critère final le plus pertinent.

Ainsi, si une étude clinique X (loi Huriet) compare différents protocoles chimiothérapeutiques, elle présente les résultats sur une population sélectionnée à partir de

critères d'inclusion/exclusion, et en termes de réponse et/ou de survie à trois ans, par exemple. L'analyse pharmaco-économique quant à elle compare les différents protocoles en reliant les coûts aux résultats en termes de survie globale mais sur l'ensemble de la population concernée par ces traitements.

Si les essais cliniques sont particulièrement performants pour mesurer l'efficacité d'un traitement (au sens «efficacy»), en revanche, ils ne permettent pas une réelle mesure des ressources consommées (médicaments, hospitalisations ...).

Leur méthodologie est construite pour démontrer la supériorité ou la non infériorité d'un traitement sur l'autre, ce qui exige parfois des explorations ou des examens qui ne seraient pas réalisés dans la pratique courante.

Au contraire, les études en conditions réelles d'utilisation assurent une bonne mesure des ressources consommées par ces thérapeutiques, et donc des coûts.

Les études pharmaco-économiques diffèrent également de l'analyse de gestion, en s'attachant à la globalité des coûts reliés aux stratégies comparées, et non aux seuls comptes gérés par les pharmacies hospitalières (médicaments et/ ou dispositifs médicaux).

Dans cette démarche, il convient de répondre à certaines questions :

- Quel est l'objectif poursuivi et donc quelles sont les stratégies thérapeutiques (2 ou plus) à comparer ?
- Qui est le décideur, autrement dit quel est le point de vue retenu pour la démarche de l'analyse (la société, l'assurance-maladie ou les assurances complémentaires, l'hôpital ou le patient), choix qui sera crucial pour la valorisation des coûts ?
- Quels sont les coûts (directs, indirects, intangibles) ?
- Quels critères retenir pour la mesure des résultats obtenus par les stratégies thérapeutiques comparées (en termes d'efficacité supplémentaire obtenue par l'une des stratégies par rapport aux autres) ? [19].

➤ Expression des résultats

Les résultats sont exprimés :

- soit par les dépenses évitées (V), et cela uniquement dans le cas de l'analyse de minimisation des coûts,
- soit par les états de santé (E) («outcome research») qui correspondent à la mesure objective de l'amélioration de l'état de santé («endpoint») ; par exemple, une année de vie gagnée, ou un décès évité, ou un infarctus évité,
- soit par l'utilité (U) qui correspond à l'expression de la préférence d'un individu pour un état de santé,
- soit par la disposition à payer (W) d'un individu pour obtenir tel état de santé («the willingness to pay») (**Fig. 12**)

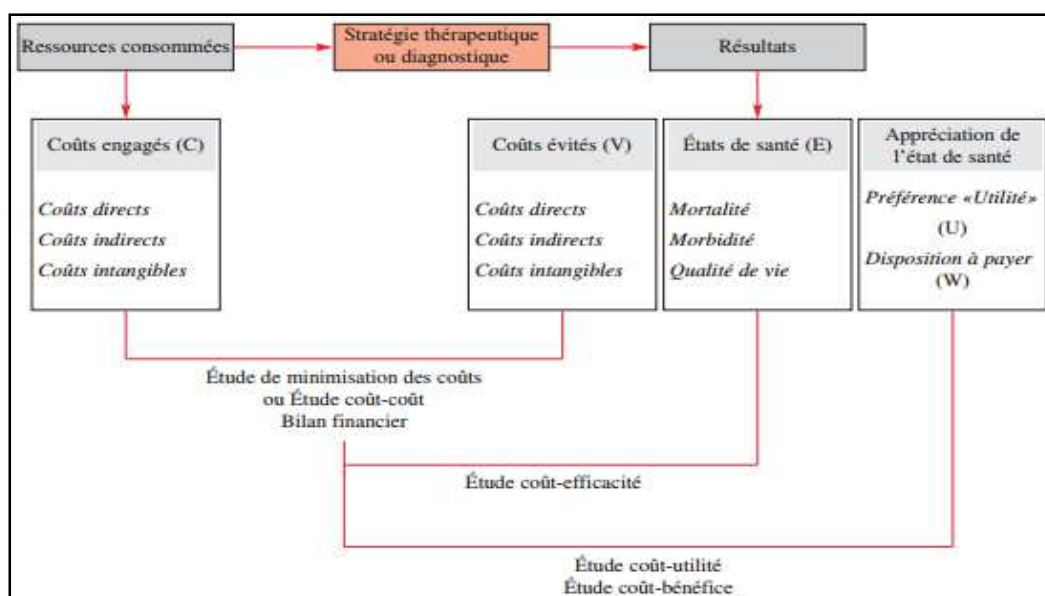


Figure 12 : démarche de l'évaluation pharmacoéconomique [19].

Le schéma (**figure 12**) résume la démarche de l'évaluation pharmacoéconomique. Pour chacune des stratégies comparées, 2 ou plus, il faut déterminer d'une part les ressources qu'il a fallu mobiliser pour la mettre en œuvre (les dépenses nécessaires) et d'autre part le résultat (bénéfice thérapeutique obtenu grâce à cette stratégie).

L'expression de ces ressources et des résultats obtenus, et leur comparaison, déterminent le type d'analyse réalisée [19].

2.2 Intérêts de la Pharmacoeconomie

L'intérêt pour la pharmacoeconomie est partagé pour tous les acteurs du système de santé et concerne donc aussi bien le médecin que le patient, l'industrie pharmaceutique, les pouvoirs publics et l'assurance maladie [14].

2.2.1 Pour le Patient

Les patients sont toujours préoccupés par le coût de la thérapie prescrite, alors que les médecins sont préoccupés par le traitement le plus efficace pour assurer une guérison complète. Si le profil pharmacoeconomique d'un médicament est disponible, les médecins peuvent connaître et évaluer les avantages supplémentaires d'un tel médicament par rapport aux médicaments existants et de déterminer si le prix est en rapport avec les avantages supplémentaires réclamés [20].

2.2.2 Pour l'industrie

Depuis les années 1980, les laboratoires pharmaceutiques recourent à l'évaluation pharmacoeconomique de plus en plus précocement tout au long de la vie de leurs produits.

Pour plusieurs raisons :

- Le considérable allongement de la période de recherche et développement (R&D) et la montée en puissance du coût de ces étapes. Dans certains domaines thérapeutiques, le risque scientifique, industriel et financier lié au processus d'innovation a même connu une réelle explosion.
- La demande de plus en plus explicite des pouvoirs publics de disposer de moyens susceptibles de guider leurs décisions en matière de prix et de prise en charge des médicaments.

- L'intégration progressive des critères économiques dans les choix de prescription des médecins ainsi que dans les décisions d'achat des pharmaciens hospitaliers.

En réalisant des études pharmacoéconomiques, les laboratoires pharmaceutiques recherchent ainsi une ou plusieurs des trois finalités suivantes :

- Affiner les choix stratégiques de recherche et de développement pour maximiser les chances de rentabilité de l'entreprise,
- Justifier la valeur économique des médicaments vis-à-vis des pouvoirs publics en vue d'obtenir un statut de médicament pris en charge par l'assurance maladie avec un prix satisfaisant.
- Enrichir d'une dimension économique la communication du laboratoire destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens hospitaliers [14].

2.2.3 Pour le Médecin

Les nouveaux médicaments sont lancés très souvent par des sociétés pharmaceutiques qui prétendent des avantages supplémentaires par rapport aux produits existants disponibles sur le marché. Cet avantage supplémentaire arrive à un coût supplémentaire qui doit être versé à partir de la poche du patient [20]. Les médecins jouent un véritable rôle de décideur en prescrivant au cas par cas tel produit plutôt que tel autre. Dans ce contexte, effectuer une évaluation pharmacoéconomique est donc destinée à servir de l'aide à la décision, que ce soit au niveau collectif ou au niveau individuel [14]. Elle permettra aussi aux médecins de comparer les médicaments sur différents paramètres pharmacologiques y compris la sécurité et l'efficacité [20].

2.2.4 Pour l'Hôpital

À l'hôpital, la pharmacoéconomie s'exerce dans deux cadres distincts. Le premier aspect est familier de tous les médecins hospitaliers : c'est le suivi des procédures en cours et leur évaluation. Il s'agit par exemple du Projet de médicalisation des systèmes informatiques (PMSI), qui s'appuie sur un décompte de points ISA (index synthétique d'activité) pour réguler la dotation budgétaire des établissements [21].

En France, depuis la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière, les établissements de santé publics et privés doivent procéder à l'analyse de leur activité médicale et transmettre aux services de l'État et à l'Assurance maladie « les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement et à leur activité » : articles L. 6113-7 et L. 6113-8 du code de la santé publique.

À cette fin ils doivent « mettre en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge » : c'est la définition même du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Pour les séjours hospitaliers en soins de courte durée — médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) — cette analyse est fondée sur le recueil systématique d'un petit nombre d'informations administratives et médicales, qui constituent le résumé de sortie standardisé (RSS).

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement automatique aboutissant au classement des RSS en un nombre volontairement limité de groupes cohérents du point de vue médical et des coûts : les groupes homogènes de malades (GHM) (*voir annexe 1 : schéma d'organisation générale du codage PMSI*).

Les informations ainsi produites sont utilisées principalement à deux fins :

- Pour le financement des établissements de santé (tarification à l'activité) ;
- Pour l'organisation de l'offre de soins (planification) [22, 21].

De même, l'Agence nationale d'accréditation des établissements de santé (ANAES) inclut les critères pharmaco-économiques pour l'accréditation des établissements.

Le second aspect, plus tourné vers l'avenir, est celui des études prospectives, réalisées notamment en milieu hospitalo-universitaire. Il importe aujourd'hui d'intégrer systématiquement les éléments pharmaco-économiques dans les procédures de recherche et de développement de nouveaux produits, de nouvelles indications ou de nouveaux schémas thérapeutiques [23]. .

2.2.5 Pour l'Assurance Maladie

L'activité de l'assurance maladie est en croissance à un rythme rapide et les individus aujourd'hui sont présentés avec une grande variété d'options d'assurance-maladie : les organismes gouvernementaux et les compagnies d'assurance privées. Actuellement, une liste normalisée ou formulaire des médicaments et leur coût n'est pas disponible. Cette liste est essentielle pour déterminer les critères d'admissibilité des spécialités pharmaceutiques remboursables.

Les études pharmacoéconomiques s'avéreront un outil essentiel dans la préparation de cette liste normalisée ou formulaire basé sur des analyses de coût-efficacité des médicaments, qui serviront à la fois les patients et les assureurs dans le processus de remboursement et de répandre plus de clarté et de transparence dans le système d'assurance-maladie en aidant les assureurs à déterminer les critères cliniques pour la couverture [24].

2.3 Place des études Pharmacoéconomique dans la vie d'un médicament

La pharmacoéconomie est devenue un passage obligé dans l'univers du médicament, permettant de compléter le développement clinique par une approche économique [25].

La conduite d'évaluations économiques à différents moments de la vie d'un médicament présente plusieurs intérêts pour l'industrie pharmaceutique. La vie d'un médicament se décompose en plusieurs étapes [26], dont les quatre phases classiquement connues. Nous les citerons par ordre chronologique en expliquant pour chacune d'elles le rôle que peut y jouer une évaluation économique. **La figure 13** illustre les étapes successives de la vie du médicament et des études pharmacoéconomiques qui peuvent leur correspondre.

La **première étape** est l'élaboration du projet de recherche. Il s'agit de déterminer les caractéristiques du médicament à développer en fonction des besoins de la population puis d'initier la phase de recherche et développement. Le but de l'évaluation pharmacoéconomique correspondant à cette étape est d'estimer si le produit sera *a priori* rentable ou non.

Les coûts de recherche et développement étant très élevés, il est utile de savoir le plus tôt possible si le médicament éventuel présente un profil intéressant. Les informations obtenues sont une synthèse de données épidémiologiques (traitement standard et ses effets à partir d'études sur l'incidence de complications, de mortalité, d'effets indésirables, etc.), de données portant sur l'effet du traitement et de données économiques. Dans la majorité des cas, si le produit ne satisfait pas les trois critères de base: effet désiré atteint, coût de développement et coût de production acceptables, il sera abandonné ou du moins ne sera pas développé en priorité.

Cependant, il existe une certaine catégorie de médicaments dits « à usage compassionnel » qui, bien que peu ou pas rentables, sont maintenus en vente.

La **seconde étape** est la période d'expérimentation chez l'animal puis chez l'homme. L'enjeu de l'évaluation pharmacoéconomique à ce niveau est la détermination, au sein de la compagnie, d'un prix de vente à l'aide d'un modèle décisionnel qui compare l'effet et le coût du médicament avec ceux des concurrents. L'objectif peut être d'estimer le montant maximum que l'acheteur est prêt à payer compte tenu de ses préférences et de ses possibilités financières.

La **troisième étape** est la phase I de la vie du médicament. Elle consiste à établir le profil de toxicité du médicament chez l'homme. C'est au moment de cette phase que des études de type coût de la maladie peuvent être menées afin de décider de l'avenir du médicament à l'étude ou pour recueillir dès que possible les données qui s'avéreront utiles aux évaluations économiques ultérieures.

La **quatrième étape** correspond à la mise en place des essais cliniques.

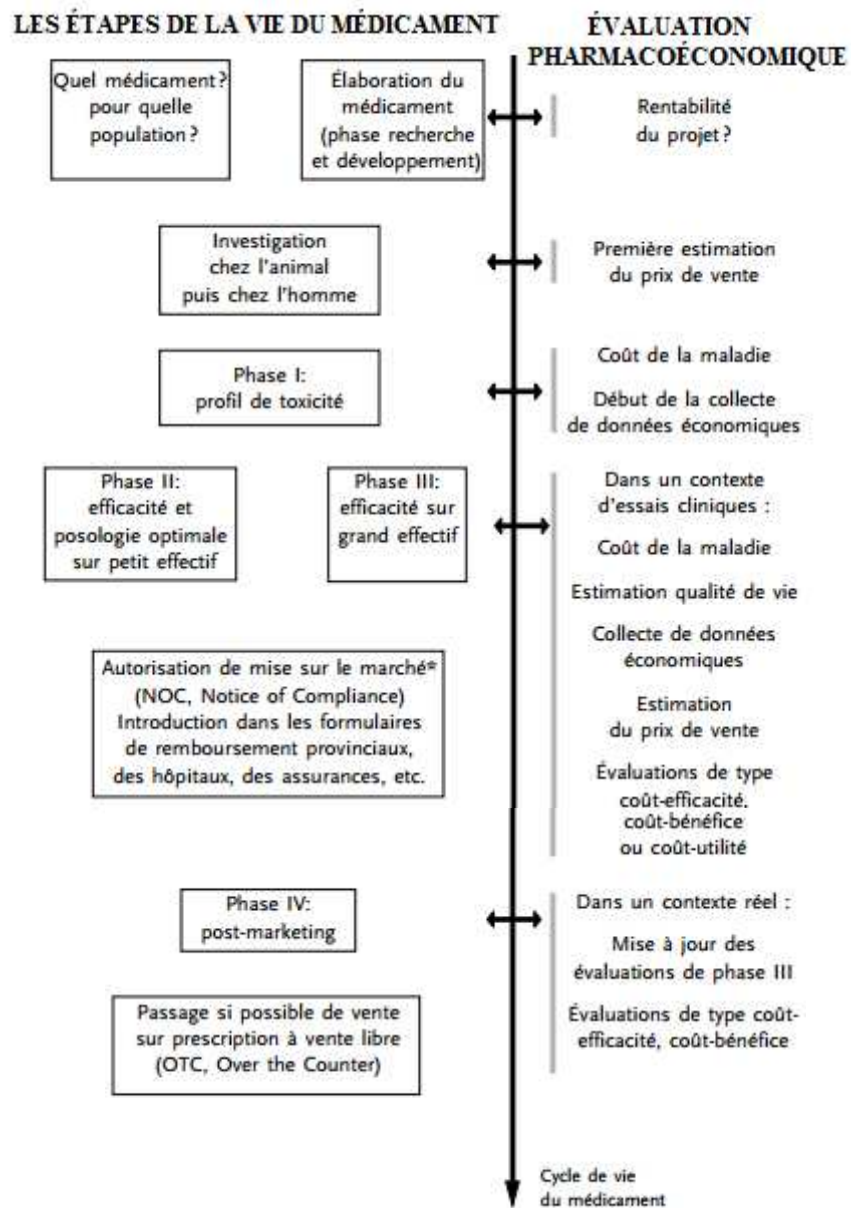


Figure 13 : Les étapes de la vie d'un médicament et les études pharmacoéconomiques

[27].

Ce sont les phases II et III de la vie du médicament. Lors de la phase II, le médicament est administré à un petit nombre de personnes atteintes de la maladie à traiter. Ces patients ne doivent présenter aucune complication et ne souffrir que de la maladie en cause afin de démontrer clairement l'efficacité potentielle du médicament. Malgré ces précautions, il est parfois nécessaire, pour démontrer l'efficacité du médicament mais aussi pour en définir la posologie optimale, de recourir à une comparaison du médicament avec un placebo si l'éthique ne s'y oppose pas, ou sinon avec d'autres traitements reconnus comme référence. Lors de la phase III, le médicament est administré à un plus grand nombre de patients, selon les posologies établies en phase II afin de confirmer les hypothèses soulevées précédemment et d'identifier les patients susceptibles de présenter des réactions adverses moins fréquentes. La sélection des patients est moins stricte que lors de la phase II avec notamment l'ajout volontaire de personnes souffrant d'autres maladies que celle pour laquelle elles sont traitées dans l'essai. Ces deux phases, dont la seconde est une sorte de généralisation de la première, constituent le moment idéal pour mener, conjointement aux essais cliniques, des évaluations pharmacoéconomiques.

Ces études permettront de fournir aux autorités responsables tant de l'introduction de nouveaux médicaments dans les formulaires de remboursement provinciaux, que dans ceux des hôpitaux ou de compagnies privées, les données dont elles peuvent avoir besoin. Santé Canada ne demande actuellement que des résultats relatifs à la sécurité et à l'efficacité du médicament pour décider de l'autorisation AMM mais désire que ces résultats soient issus d'essais randomisés contrôlés comparant le traitement en cause à un placebo.

Les compagnies pharmaceutiques joignent cependant de plus en plus à leurs dossiers des données de type coût-efficacité pour tenter d'accélérer le processus d'autorisation AMM et favoriser une réponse positive en montrant que leur produit est en mesure de générer des économies pour la société. Les évaluations pharmacoéconomiques réalisables à ce stade de la vie du médicament sont des études de type coût-efficacité, coût-bénéfice ou coût-utilité et des études de coûts en cas de toxicité ou d'échec du traitement. Il s'agit de dresser un profil le plus complet possible du médicament. Les données recueillies et les résultats qui en découlent, lorsqu'ils sont favorables, sont autant d'arguments positifs pour la compagnie pharmaceutique. Outre les décisions de mise sur le marché ou d'introduction dans les

formulaire de remboursement, les évaluations menées lors des phases II et III servent de guides pour déterminer le prix d'un médicament.

La **cinquième étape** est la phase IV de la vie du médicament ou phase dite « de post-marketing ». Des études pharmacoéconomiques prospectives ou rétrospectives durant cette phase sont utiles au marketing pour quatre raisons : (1) se différencier de la concurrence, (2) défendre le remboursement et le statut prioritaire du médicament, (3) atteindre l'omnipraticien (intervenant décisif dans la diffusion du médicament auprès de la population) et (4) mettre à jour les résultats portant sur l'efficacité avec des données obtenues dans des conditions réelles. Ce dernier point est particulièrement important car ce n'est que lorsque le médicament est disponible sur le marché que les données de la «vraie vie» peuvent être recueillies.

Enfin, la **sixième et dernière étape**, qui n'est pas systématique, est le passage à un statut de vente libre. Ce passage n'est bien sûr envisageable que pour certains médicaments et requiert une approbation des autorités compétentes. Le dossier de soumission doit faire état d'essais cliniques nouveaux, le médicament changeant souvent à cette occasion d'indications thérapeutiques et parfois de posologie.

Là encore, sans que cela soit exigé, de plus en plus d'études pharmacoéconomiques sont lancées par les compagnies pharmaceutiques pour étayer les dossiers de demande d'inscription [27].

CHAPITRE III : Aspect réglementaire et législatif des études Pharmacoeconomiques

3.1 Au Monde

Depuis plus de 30 ans, on retrouve dans les journaux médicaux des articles sur l'évaluation économique d'une innovation thérapeutique. Beaucoup de ces travaux ont été publiés avec le soutien de laboratoires pharmaceutiques. Cette forte implication de l'industrie pharmaceutique apparaît comme une limite à l'utilisation de ces études. Les enquêtes conduites auprès des décideurs de santé montrent que cela pose la question de la crédibilité des résultats présentés [28].

Au moment de prendre des décisions concernant la prise en charge et la tarification des produits pharmaceutiques, plusieurs pays de l'**OCDE** mènent aujourd'hui des évaluations pharmacoéconomiques, ou étudient de près les évaluations fournies par les entreprises pharmaceutiques.

C'est en créant le **NICE** (National Institute of Clinical Excellence) que l'Angleterre et le pays de Galles se sont lancés dans l'évaluation pharmacoéconomique. Dans ces deux régions, les médicaments nouveaux sont subventionnés par le **NHS** (National Health Service) dès leur commercialisation – sauf s'ils sont inscrits sur une liste négative. La mission du NICE consiste à effectuer des évaluations pharmacoéconomiques et à formuler des recommandations sur l'opportunité pour le NHS d'utiliser tel ou tel médicament. Certains auteurs ont déduit de décisions officielles les seuils implicites à partir desquels les produits sont considérés comme efficaces, et constaté par exemple que le NICE utilisait un seuil implicite de 20000 à 50 000 GBP par « QALY » (année de vie corrigé en fonction de la qualité). Les décisions du NICE s'imposent aux groupements de soins primaires et aux médecins, même si ces derniers conservent l'autonomie de la prescription aux patients. Les décisions positives s'accompagnent parfois de financements complémentaires du NHS visant à garantir l'accessibilité financière de la nouvelle spécialité pharmaceutique. Toutefois, le

recours à l'analyse coût-efficacité est loin d'être universel au Royaume-Uni, car le NICE n'évalue pas tous les médicaments entrant sur le marché.

La fonction du **PBAC** (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) australien est proche de celle du NICE : il formule des recommandations sur l'opportunité d'inscrire tel ou tel nouveau produit sur la liste positive en vigueur dans le pays. À la différence du NICE, est directement chargé d'estimer les incidences budgétaires et d'effectuer des recommandations sur les prix.

Le programme commun d'évaluation des médicaments (**PCEM**) canadien est un organisme intergouvernemental qui évalue les nouvelles entités chimiques et les nouvelles combinaisons afin de formuler des recommandations officielles sur l'opportunité d'inscrire les médicaments étudiés sur les listes positives des régimes d'assurance médicaments publics participants. Fin août 2006, 51 évaluations de médicaments avaient été menées depuis l'apparition du PCEM, et avaient abouti pour la moitié de ces examens à une recommandation de non inscription par les autorités fédérales, provinciales et territoriales (Paris et Docteur, 2006). Certaines de ces recommandations négatives s'appuient sur le constat que le produit pharmaceutique n'est pas efficient au prix proposé.

Aux États-Unis, l'évaluation pharmacoéconomique est mise à contribution par les organismes payeurs tant publics que privés. Ainsi, les deux tiers environ des programmes privés d'assurance santé l'ont utilisée en 2004 pour prendre leurs décisions d'inscription sur les listes positives ; parmi les acheteurs publics, le Pharmacoeconomic Center du ministère de la défense s'en sert pour gérer les siennes ; et les Centers for Medicare and Medicaid Services ont indiqué en 2007 qu'elle pouvait être utilisée pour administrer celle de Medicare.

Plusieurs autres pays emploient systématiquement l'évaluation pharmacoéconomique pour étayer les décisions prises en matière de prix de vente et de remboursement. En Finlande, aux Pays-Bas et en Norvège, son usage est obligatoire pour toute demande de remboursement d'un médicament nouveau. En Belgique, l'INAMI (gestionnaire de l'assurance sociale obligatoire) l'utilise pour évaluer les demandes de remboursement concernant des spécialités nouvelles présentant une valeur ajoutée thérapeutique par rapport aux substituts thérapeutiques existants.

Même si l'emploi exact des renseignements fournis dans le processus décisionnel reste confus, de nombreux pays demandent aux fabricants de soumettre des évaluations pharmacoéconomiques à l'appui de leurs demandes de remboursement. En Autriche, Hongrie, Irlande et Nouvelle-Zélande, de telles évaluations font partie des critères utilisés pour statuer sur ces demandes ; au Danemark, elles ont un caractère facultatif laissé à l'appréciation des fabricants.

Enfin, l'Allemagne les a récemment intégrées à son processus de tarification et de remboursement : un organe indépendant (l'IQWIG, ou Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé) a pour mission officielle de mener des évaluations pour aider les autorités à décider quelles technologies de santé, et notamment quels produits pharmaceutiques, faire financer par l'assurance maladie obligatoire [29].

3.2 Au Maroc

3.2.1 Commission de la transparence CT

Vu le Décret n° 2-05-733 du 11 jourmada II 1426 (18 juillet 2005) pris pour l'application de la loi n° 65-00 portant code de la Couverture Médicale de Base et plus précisément l'article 8, la liste des médicaments admis au remboursement est arrêtée, en fonction du Service Médical Rendu, par le ministre de la santé ;

Vu la décision N° 4/07 du Conseil d'Administration de l'ANAM relative à la création auprès de l'Agence de la Commission de la Transparence (CT) telle qu'elle a été modifiée par la décision n°80; le présent règlement intérieur est pris pour le fonctionnement de la CT [30].

3.2.1.1 Composition de la CT

La CT est une commission scientifique indépendante. La composition de la CT est définie par la décision N°80 du Conseil d'Administration de l'Agence.

Cette commission comprend :

- Un président et un vice-président nommés par le président du Conseil d'Administration, pour une durée de quatre ans renouvelable une fois.
- Un membre de droit :
 - Le Directeur de la direction du Médicament et de la Pharmacie du Ministère de la Santé
- Deux représentants institutionnels nommés pour une période de quatre ans renouvelable une fois :
 - Un médecin du secteur libéral désigné par le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins ;
 - Un pharmacien d'officine désigné par le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.
- Quatre médecins spécialistes, nommés par décision du Directeur Général de l'ANAM.

Le secrétariat administratif et scientifique de la Commission de la Transparence est assuré par les services de l'ANAM.

3.2.1.2 Missions de la CT

La CT statue sur l'ensemble des demandes qui lui sont officiellement adressées par le Directeur Général de l'ANAM et qui rentrent dans ses missions ci-après :

- a. La CT a pour mission essentielle de fournir un avis argumenté au Ministre de la Santé sur le Service Médical Rendu (SMR) et/ou l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) d'un médicament ayant déjà obtenu l'AMM, en vue de son inscription (première inscription ou modification des conditions d'inscription) ou de son retrait de la liste des médicaments remboursables au titre de l'Assurance Maladie Obligatoire de base (AMO).
(Voir annexe 2 : Critères d'appréciation et niveaux du SMR et de l'ASMR)
- b. La CT donne un avis sur les documents d'information à destination des praticiens et des patients et notamment les fiches d'information thérapeutique ou les recommandations sur l'usage des médicaments.

- c. La CT contribue au bon usage du médicament en publiant des informations scientifiques pertinentes et indépendantes sur les médicaments et leur place dans la stratégie thérapeutique.
- d. La CT peut donner, en cas de besoin, un avis sur le caractère adapté ou pas du conditionnement d'un médicament.
- e. Dans son avis élaboré relativement à l'inscription ou la modification des données des médicaments admis sur la liste des médicaments remboursables, la CT peut, en cas de besoin, demander des études complémentaires dites « post-inscription » à réaliser par le laboratoire pharmaceutique concerné. Auquel cas, cette demande est communiquée au laboratoire par le Directeur Général de l'Agence.
- f. La CT peut être saisie par le Directeur Général de l'ANAM pour donner son avis en ce qui concerne les médicaments n'ayant pas d'AMM au MAROC.

❖ **Événements déclencheurs des travaux de la CT sont :**

- ✓ Une demande d'inscription d'un nouveau médicament, émanant de l'Industrie pharmaceutique ;
- ✓ Une demande de modification des conditions d'inscription, émanant de l'Industrie pharmaceutique ;
- ✓ Une demande de réévaluation d'un médicament de la liste des médicaments admis au remboursement au titre de l'AMO, émanant du Ministre de la Santé ou du Directeur Général de l'ANAM [30].

3.2.2 Commission d'évaluation économique et financière des produits de santé (CEFPS)

Vu le Décret n° 2-05-733 du 11 jourmada II 1426 (18 juillet 2005) pris pour l'application de la loi n° 65-00 portant code de la Couverture Médicale de Base et plus précisément l'article 7,

Vu la décision N° 4/07 du Conseil d'Administration de l'ANAM relative à la création auprès de l'Agence de la Commission de la Transparence (CT) telle qu'elle a été modifiée par la décision n°80;

Vu la décision n°82 du conseil d'Administration de l'ANAM portant création auprès de l'Agence de la commission d'Evaluation Economique et Financière des produits de santé (CEFPS) ;

Le présent règlement intérieur est pris pour le fonctionnement de la CEFPS.

3.2.2.1 Composition de la CEFPS

Elle se présente comme suit :

- Un Président : le Directeur Général de l'ANAM ou son représentant ;
- Un représentant de la CNSS ;
- Un représentant du la CNOPS ;
- Un représentant du Ministère de la santé ;
- Des représentants des Industriels pharmaceutiques ;
- Un représentant de l'Association Marocaine des Professionnels des Dispositifs Médicaux.

Le secrétariat administratif de la Commission Economique et Financière des Produits de santé (CEFPS) est assuré par la Direction des Etudes Economiques et Actuarielles (DEEA) de l'ANAM [31].

3.2.2.2 Missions de la CEFPS

- a) L'objet de l'Analyse de l'Impact économique et financier est d'estimer les incidences financières positives et négatives, sur le budget des Organismes Gestionnaires de l'AMO, suite à l'introduction ou au retrait d'un Produit de la liste des produits de santé remboursables.
- b) La CEFPS statue sur l'ensemble des demandes qui lui sont officiellement adressées par l'agence et qui rentrent dans les missions ci-après :

- c) L'analyse de l'impact économique et financier des médicaments ayant eu un SMR favorable par la commission de la transparence, en vue de leur inscription sur la liste des médicaments remboursables ;
- d) L'analyse de l'impact économique et financier, en termes de gains, des médicaments à retirer de la liste des spécialités remboursables après réévaluation de leur SMR par la commission de la transparence ;
- e) Proposition des dispositifs médicaux (DM) à usage individuel à admettre ou à retirer de la liste des DM admis au remboursement au titre de l'AMO, auprès de :
 - L'apport du dispositif médical par rapport aux alternatives (autres dispositifs médicaux, médicaments, procédure chirurgicales) ;
 - La place du dispositif médical dans la stratégie thérapeutique de prise en charge ;
 - La facilité d'utilisation du dispositif médical ;
 - La population cible.
- f) Proposition du tarif de remboursement des dispositifs médicaux enregistrés.

❖ **Événement déclencheur des travaux de la CEFPS est:**

Demande d'analyse de l'impact économique et financier des produits de santé, émanant de l'ANAM [31].

CHAPITRE IV : LES MÉTHODES DE L'ÉVALUATION PHARMACOÉCONOMIQUE

4.1 Les différents types d'études pharmaco économiques

4.1.1 L'analyse de minimisation des coûts ou étude coût-coût

L'analyse de minimisation des coûts (AMC) est utile lorsque les stratégies comparées ne diffèrent que par leurs coûts respectifs, et que leurs conséquences – efficacité clinique et conséquences sociales – sont identiques. Dans ce cas, et après vérification de cette similitude, l'évaluation économique consiste à identifier, mesurer et comparer les coûts de chacune des stratégies alternatives en unités monétaires, et à déterminer celle qui les minimise [32].

Ce type d'analyse permet simplement de répondre à la question « quelle stratégie est la moins chère ? » [17].

Il peut s'agir, par exemple, de comparer les héparines de bas poids moléculaire entre elles dans la prévention des thromboses veineuses profondes en chirurgie et de déterminer celle qui est la moins coûteuse.

Il faut recenser l'ensemble des coûts engagés (nécessaires) et des coûts évités (diminution du temps infirmier, par exemple, ou absence de nécessité d'une surveillance biologique par chacune d'entre elles) [33].

L'AMC est la forme d'évaluation économique la plus simple et juste pour comparer des stratégies thérapeutiques aussitôt que l'équivalence thérapeutique des différentes alternatives a été démontrée. Si aucune preuve n'existe pour supporter cette équivalence, une méthode plus complète telle qu'une analyse coût-efficacité doit être employée. Bien souvent, cette notion d'équivalence est tirée à tort d'études mettant en évidence une absence de différence entre les différentes stratégies étudiées. Ce qui est très différent d'une réelle équivalence sur le plan statistique. Par ailleurs, cette analyse n'inclut pas forcément la notion de qualité de vie, mais se base seulement sur une efficacité mesurée en termes de résultats de santé. Finalement, l'AMC montre uniquement une réduction de coût d'un traitement par rapport à un autre [34]. (Fig.14)

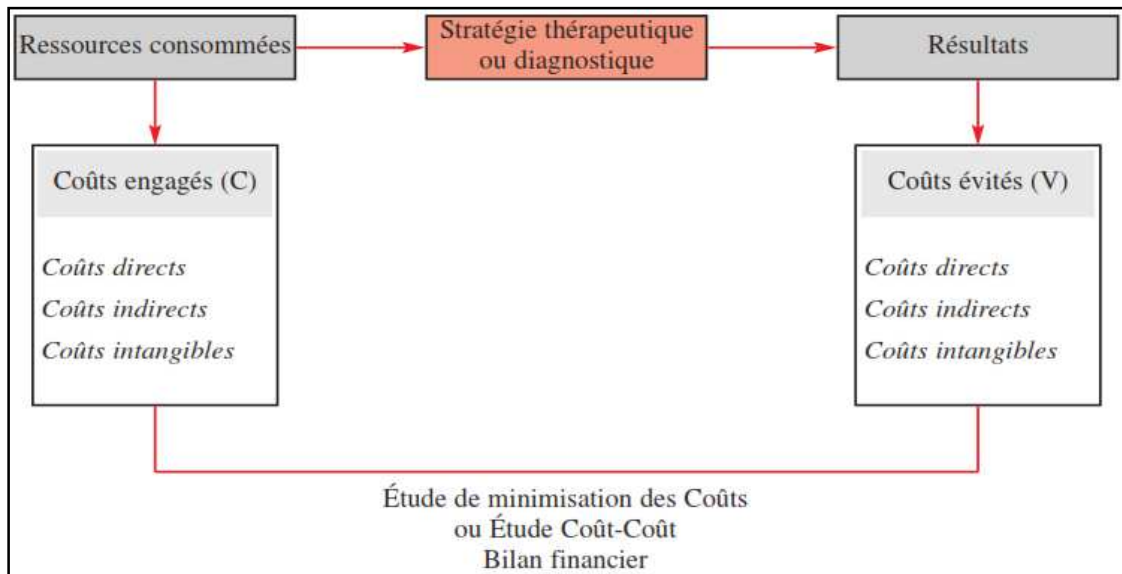


Figure 14 : Analyse de minimisation des coûts ou coût-coût [19].

A titre d'illustration, considérant l'exemple suivant : Nous avons réalisé une étude qui illustre l'analyse de minimisation des coûts [35]. Cette étude compare le coût de deux stratégies d'obtention d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens : soit par prélèvement de moelle osseuse, soit par collection par cytophèreses après mobilisation par chimiothérapie et facteurs de croissance hématopoïétique. Le résultat en termes d'efficacité des deux techniques est considéré comme équivalent et seuls les coûts différentiels sont pris en compte. La perspective retenue est celle de l'hôpital. Les coûts pris en compte sont globaux et obtenus d'une part à partir des données du dossier médical pour les coûts médicaux directs variables et, d'autre part, complétés par les données de la comptabilité analytique. La valorisation est faite pour l'année 1994. Les données de 20 patients consécutifs du service d'hématologie sont analysées depuis le recueil du greffon jusqu'à J + 100 post greffe. Les résultats montrent une économie globale de près de 32 000 FF (15 %) en faveur de la stratégie mobilisant et recueillant les CSH du sang périphérique. Ce résultat est très largement confirmé dans la littérature quel que soit le

système de santé ou les pathologies en cause (tumeurs solides ou hémopathies malignes) [36, 37, 38].

4.1.2 L'analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité (ACE) permet de comparer des alternatives qui diffèrent tant en terme de coût que d'efficacité pour une même indication. Elle a pour objet de déterminer, parmi plusieurs stratégies alternatives, celle qui dégage le bénéfice médical maximal dans un cadre budgétaire fixé. Elle relie les coûts des actions médicales, exprimés en unités monétaires, à leurs conséquences, exprimés à l'aide d'un indicateur unidimensionnel, en unités physiques (années de vies gagnées, nombre de malades évités, variation d'un indicateur biologique...).

Elle permet d'estimer, pour chacune des alternatives étudiées, un rapport coût-efficacité établi par rapport à une stratégie de référence (voir équation). Au numérateur de ce rapport coût-efficacité, se trouve la variation nette de la consommation des ressources, générée par chaque alternative étudiée. Cette variation dite « marginale », s'exprime en unités monétaires et représente la somme des coûts marginaux directs et parfois indirects. Elle peut être positive (dépenses supplémentaires) ou négative (économie par rapport à la stratégie de référence). Au dénominateur, on rapporte la variation nette du résultat (efficacité). Le rapport coût-efficacité met donc en balance le coût marginal et l'efficacité marginale de chaque stratégie de référence.

L'analyse coût-efficacité permet ainsi d'interclasser différentes stratégies alternatives étudiées et de leur attribuer un ordre de priorité en utilisant un critère d'efficacité opérationnelle.

Les limites de l'analyse coût-efficacité sont de deux ordres :

- ✓ Le premier problème, déjà évoqué, est celui de la construction des coûts ;
- ✓ La deuxième limite est la dimension unique de l'indicateur de résultats. En effet, les conséquences des stratégies thérapeutiques sont souvent multiples (par exemple réponse tumorale, survie, qualité de la vie) et ne peuvent se résumer en un seul critère. L'évaluation économique a donc été prolongée par des approches

dites coût-utilité qui permettent l'intégration de la qualité de vie dans les critères de résultats [39].

$$\begin{aligned} \text{Coût marginale} &= \text{coût de la nouvelle intervention} - \text{coût de l'intervention actuelle} \\ \text{Efficacité marginale} &= \text{résultats de la nouvelle intervention} - \text{résultats de l'intervention} \\ &\quad \text{actuelle} \end{aligned}$$

Equation analyse coût-efficacité [40] :

$$\text{Rapport coût/efficacité marginale} = \frac{\text{coût de la nouvelle intervention} - \text{coût de l'intervention actuelle}}{\text{résultats de la nouvelle intervention} - \text{résultats de l'intervention actuelle}}$$

Le **tableau III** résume quatre cas de figure lorsqu'une nouvelle intervention médicale (intervention A), estimée efficace et appropriée, est évaluée sur le plan économique par rapport à l'intervention alors d'usage (intervention B). Quatre situations sont possibles. Dans le premier cas, la nouvelle intervention A permet une amélioration de la santé tout en étant moins chère que l'intervention B (situation 1, quadrant supérieur gauche) : une analyse économique n'est guère nécessaire et l'intervention A est dite «dominante» par rapport à l'intervention B [41]. C'est le cas par exemple du conseil médical pour l'arrêt du tabac au cabinet médical, qui, comparé à l'absence de conseils, est considéré comme *cost saving* [42]. Dans le deuxième cas de figure, l'intervention A est moins efficace et plus coûteuse que l'intervention B (situation 4, quadrant inférieur droit) : l'intervention A est qualifiée de «dominée» par l'intervention B et ne devrait pas être admise. Les interventions situées dans les deux autres quadrants sont précisément celles pour lesquelles une analyse médico-économique est utile. La plupart des innovations médicales permettent d'obtenir des bénéfices de santé mais coûtent plus cher. C'est le cas le plus fréquent et c'est celui-ci qui nous intéresse le plus. Il existe plus rarement de nouvelles interventions moins coûteuses, mais

impliquant aussi une diminution des bénéfices de santé (situation 3, quadrant inférieur gauche), potentiellement utiles lorsque les ressources sont limitées.

Ces interventions peuvent être intéressantes d'un point de vue coût-efficacité si la diminution du bénéfice de santé est petite et si les coûts économisés sont substantiels.

Tableau III : Comparaison de deux interventions médicales A et B [40].

		Coûts	
		A < B	A > B
Efficacité	A > B	Situation 1 A + efficace et - chère que B A «domine» B	Situation 2 A + efficace et + chère que B Analyse nécessaire
	A < B	Situation 3 A - efficace et - chère que B Analyse nécessaire	Situation 4 A - efficace et + chère que B A «est dominée par» B

4.1.3 L'analyse coût-utilité

Le principe de l'analyse (ACU) coût-utilité est identique à celui de l'analyse coût-efficacité, à ceci près que le résultat de l'action de santé s'exprime en nombre d'années de vie pondéré par la qualité de vie. Ce concept, dérivé de la théorie de l'utilité, permet de résumer en un seul indicateur de résultat deux dimensions : une information quantitative (un nombre d'années de vie gagnées) et une information qualitative (une appréciation de la qualité de la vie). Cette approche est particulièrement souhaitable pour l'étude des questions dans lesquelles la qualité de vie est un critère important pour juger des résultats d'une action de santé : par exemple, en cancérologie, lorsque deux stratégies alternatives permettent des survies voisines, mais que l'une apporte une réduction notable des effets indésirables.

Dans son aspect pratique, l'analyse coût-utilité repose le plus souvent sur la méthode des QALYs (Quality Adjusted Life Years) qui consiste à pondérer les durées de vie observées

par un coefficient compris entre 0 et 1, qui augmente quand la qualité de la vie s'améliore. Le résultat de l'ACU s'exprime sous forme de ratio : un coût par QALY.

Cette méthode est contestable et contestée car elle est basée sur des hypothèses pas unanimement admises. D'autres outils expérimentaux ont donc été développés en remplacement des QALYs, par exemple le HYE (Healthy Years Equivalent), le Standard Gamble, le TTO (Time Trade Off) ou le WTP (Willingness To Pay), méthodes qui font toutes plus ou moins appel au jugement des patients sur leur état de santé. Ils restent cependant peu utilisés dans la littérature internationale [39].

(Voir annexe 3 : Définitions)

✓ Le concept QALY

Ce concept des QALY correspond à une mesure de l'amélioration de la qualité de vie, prenant en compte à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie). D'un point de vue pratique, la combinaison des deux dimensions est obtenue en pondérant la durée de vie par un coefficient traduisant la qualité de vie, compris entre 0 (état de santé ressenti comme le pire) et 1 (bonne santé). Exemple d'une première personne qui ressentirait son propre état de santé comme proche de la parfaite santé. Elle indiquerait une pondération de 0,9. Dix années de vie dans cet état de santé se traduiraient alors par $0,9 \times 10$, soit 9 QALY. Si l'on considère à présent une seconde personne qui évaluerait son état de santé à 0,2, témoignant un très mauvais ressenti de son état de santé, dix années de vie passées dans cet état se traduiraient par 2 QALY. Les dix années de vie de la première personne, en raisonnant en termes de QALY, sont alors équivalentes à 45 années de vie de la seconde [43].

Schématiquement, voici ce que l'on peut observer pour une intervention qui améliore à la fois la qualité de vie et la survie (**Fig.15**) [40]. L'effet du traitement mesuré en QALY correspond à la surface grise séparant les courbes «avec» et «sans» intervention.

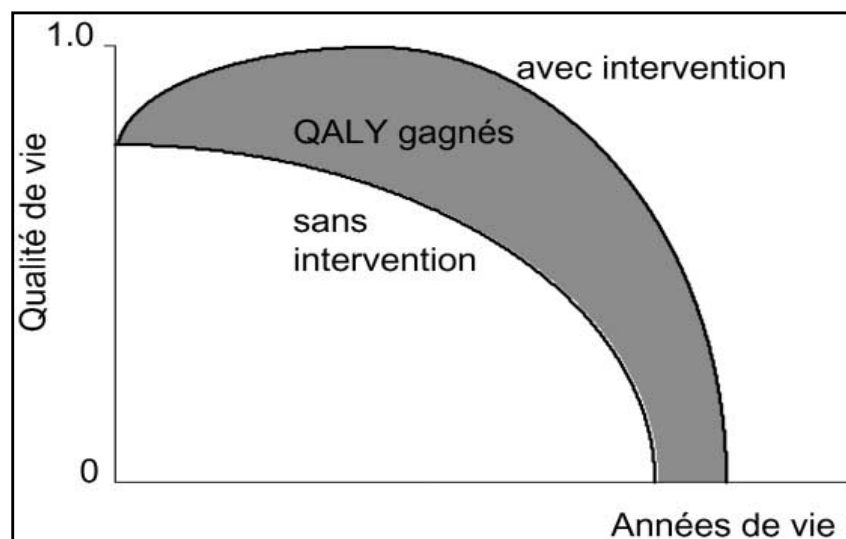


Figure 15 : le QALY [40].

Si ACE et ACU évaluent les coûts de la même façon, elles diffèrent sur le traitement des résultats. L'ACE ne retient qu'un seul effet, qui dépend du programme étudié, et dont la mesure ne fait pas intervenir la notion de valeur. L'ACU a été développée afin de résoudre ce problème. En effet, elle permet de prendre en compte tout un ensemble de résultats pertinents, grâce à une méthode qui vise à les agréger en un résultat unique. Cela permet de comparer des programmes très différents les uns des autres. De plus, l'ACU associe des valeurs aux résultats, de sorte que les plus importants ont un coefficient de pondération plus élevé [6].

Les résultats de l'ACU sont exprimés en ratio, au même titre que l'ACE. La différence réside donc dans l'expression de l'effet clinique au dénominateur, ici retrouvé sous forme de QALY. Le traitement alternatif choisi sera celui avec le moindre coût par QALY.

L'approche de l'efficacité par le QALY présente deux intérêts majeurs. Le premier est d'élargir le champ de mesure de l'efficacité pour comparer des pathologies influençant la qualité de vie de façon différente. Le second intérêt est d'intégrer aux études de pharmacoeconomie la notion d'utilité, ou de « préférence du patient », et d'axer la problématique sur un courant actuel dans le secteur de la santé.

En effet, depuis quelques années, on assiste à une transformation des mentalités où le patient ne subit plus des soins décidés par le médecin, mais devient acteur de sa thérapeutique.

La prise en compte de l'utilité prend également tout son sens dans l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques « lourdes », telles que des chimiothérapies dans le traitement de cancers, qui s'attachent d'autant plus à améliorer l'état général de santé du patient (morbidité) en diminuant les effets secondaires sérieux, plutôt qu'à améliorer sa survie (mortalité) [21].

Ainsi, le recours à ce type d'études est de plus en plus fréquent. Il est recommandé par la HAS lorsque la qualité de vie est identifiée comme conséquence importante des thérapies étudiées. A l'échelle mondiale, l'intérêt de la prise en compte de la qualité de vie est incontestable, néanmoins la difficulté de sa mesure freine son utilisation. Cette analyse est actuellement très utilisée par les équipes américaines pour comparer des protocoles où l'impact sur la qualité de vie est prononcé [44].

L'ACU est actuellement la méthode d'évaluation économique privilégiée par les spécialistes, principalement parce qu'elle permet la comparaison de différents programmes ou des traitements sans les problèmes éthiques se produisant dans l'ACB sur l'attribution de valeurs monétaires à santé.

L'utilisation de listes de traitements et de programmes de santé sont classés en fonction de leur coût par QALY, a contribué à la l'établissement des priorités en matière de santé.

Les traitements à moindre coût par QALY doivent être mises en œuvre en premier, et ceux qui ont un coût plus élevé par QALY doit être considérée comme de moindre priorité [18].

4.1.4 L'analyse coût-bénéfice

L'ACE et l'ACU sont utilisées pour identifier le moyen le plus efficace pour déterminer les ressources qui paieront les différentes interventions, au sein d'un budget établi. L'ACB (Analyse Coût- Bénéfice) peut aller plus loin et envisager d'un point de vue de société quelles interventions valent la peine d'être subsidiées [6].

En effet, l'ACB détermine si l'intervention est par elle-même un réel bénéfice pour la société, en mesurant les coûts et les résultats des programmes, que ce soient des gains en survie ou en qualité de vie dans les mêmes termes -monétaires- et en jugeant les bénéfices de

l'intervention en comparaison à son coût. Le but de l'ACB est de déterminer si les bénéfices d'un programme sont supérieurs à son coût [6].

Pour évaluer les résultats de santé en termes monétaires, il existe trois approches générales :

- 1) l'approche dite du capital humain que je vais illustrer par un exemple : le cas de la vaccination contre la rubéole,
- 2) l'approche par les préférences révélées,
- 3) l'approche par les préférences déclarées de la disposition-à-payer.

La méthode du capital humain pondère le temps en bonne santé par des poids monétaires en utilisant les taux de rémunération du marché, et la valeur du programme est mesurée par la valeur actualisée des revenus futurs. Pour illustrer l'approche du capital humain dans l'ACB en santé, on peut prendre l'exemple du **vaccin contre la rubéole** :

« Cette étude examine les coûts et les conséquences d'un programme de vaccination contre la rubéole. Les conséquences ont été définies par les coûts évités grâce au programme de vaccination. Elles comprennent non seulement les coûts médicaux évités, associés à la rubéole aiguë et au syndrome de rubéole congénitale, mais aussi la diminution de la production qui résulte d'une incapacité ou d'une mort prématurée. Pour affecter une valeur monétaire à la diminution de production qui résulte d'une incapacité ou d'une mort prématurée, les auteurs ont calculé des revenus moyens sur la durée de vie et estimé le montant des revenus qui seraient perdus s'il n'y avait aucun programme de vaccination contre la rubéole. Ils ont évalué les coûts du programme à 28 937 400 \$ et la valeur de la production perdue à 9 521 200 \$. » [6].

La valorisation monétaire des bénéfices sanitaires peut s'avérer délicate et controversée. Plusieurs exemples d'ACB ont été publiés dans la littérature.

Cependant, la valorisation monétaire des résultats de santé pose un problème éthique puisqu'en fin de compte cette méthode revient à donner une valeur monétaire à la vie...Il est à remarquer qu'il s'agit de l'analyse la moins utilisée parmi toutes les méthodologies d'évaluations pharmacoéconomiques existantes [21].

Plus rares, ces études sont par exemple utilisées pour évaluer l'impact économique de stratégies vaccinales ou de stratégies de dépistage (par exemple, décès, morbidité, arrêt de travail, etc.) [21].

4.2 Les méthodes et les outils de l'évaluation pharmacoéconomique

4.2.1 Étude des coûts

4.2.1.1 Différents types de coûts

L'estimation du coût est un élément essentiel de toutes les évaluations d'impact économique d'une intervention médicale et elle est similaire pour les différentes méthodes d'analyse pharmacoéconomique [45].

Les définitions des types de coûts, utilisés dans l'analyse économique de la santé, sont présentées dans le **Tableau IV**.

Les coûts d'un traitement représentent l'ensemble des ressources mobilisées autour de ce traitement. On distingue les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles (**Fig.16**).

Les coûts directs représentent tous les coûts directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique lors de l'hospitalisation et/ou en ambulatoire. Ils correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources consommées directement pour sa production. Deux types de coûts directs sont définis [43, 44] :

Tableau IV : Définitions des différents types de coûts utilisés dans l'économie de la santé [45].

Termes	Définitions
Coût total (CT)	= Coût de production d'une quantité déterminée.
Coût direct	= Dépenses liées à l'assistance médicale (dépenses pour l'hospitalisation, les médicaments...)
Coût indirect	= Dépenses induites à la suite d'un événement social (perte de productivité du patient)
Coût intangible	= Conséquences non matérielles d'une maladie sur le patient
Coût moyen (CM)	= Rapport du coût total au nombre d'actes produits
Coût fixe (CF)	= coût qui ne dépend pas de la quantité produite à court terme (loyers, salaires)
Coût variable (CV)	= coût qui dépend de la quantité produite (fournitures, alimentation)
Coût marginal (Cm)	= Modification secondaire du coût due à la réalisation d'actes supplémentaires

- ✓ **Les coûts directs médicaux** sont associés au médicament et aux soins médicaux ou chirurgicaux. Ils englobent les coûts du médicament, des tests diagnostics, les honoraires de consultation des médecins, le traitement d'éventuels effets secondaires, les frais d'hospitalisation...
- ✓ **Les coûts directs non médicaux** correspondent aux dépenses non médicales engagées par le patient pour assumer le traitement de sa maladie : le transport du domicile à l'hôpital, la garde des enfants, l'hôtellerie si nécessaire...

Les coûts indirects sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement. D'une façon générale, ils correspondent aux coûts associés au changement de productivité (absentéisme ou perte de rendement). Il s'agit de « manque à gagner », puisque n'est pas produit ce qui aurait pu l'être. Trois types de coûts indirects peuvent être distingués : [43, 44]

- ✓ Les coûts relatifs au temps consacré au traitement par le patient, sa famille...

- ✓ Les coûts associés à l'incapacité partielle ou totale à travailler du patient traité, voire même son incapacité à profiter de ses loisirs consécutivement au traitement,
- ✓ La perte de productivité économique à la suite du décès du patient.

L'inclusion des coûts indirects dans l'analyse reste un point controversé. La solution la plus raisonnable et raisonnée est de mesurer les coûts indirects séparément et d'en présenter le détail indépendamment des coûts directs. Ce n'est qu'après une analyse de sensibilité que la décision de les inclure ou pas dans l'analyse pourra être prise, tout en restant prudent en cas d'utilisation de ces coûts indirects.

Enfin, **les coûts intangibles** sont représentatifs des conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement.

L'expression monétaire de ces coûts reste très complexe. C'est pourquoi les coûts intangibles sont souvent énoncés sans être valorisés [43, 44].

Ainsi, dans une évaluation pharmacoéconomique, les coûts directs sont les coûts les plus largement pris en compte. Ils n'ont pas seulement trait au médicament seul : ils prennent en compte le médicament placé dans son environnement. Cette prise en considération des coûts associés permet une approche rigoureuse de l'environnement économique de la thérapie.

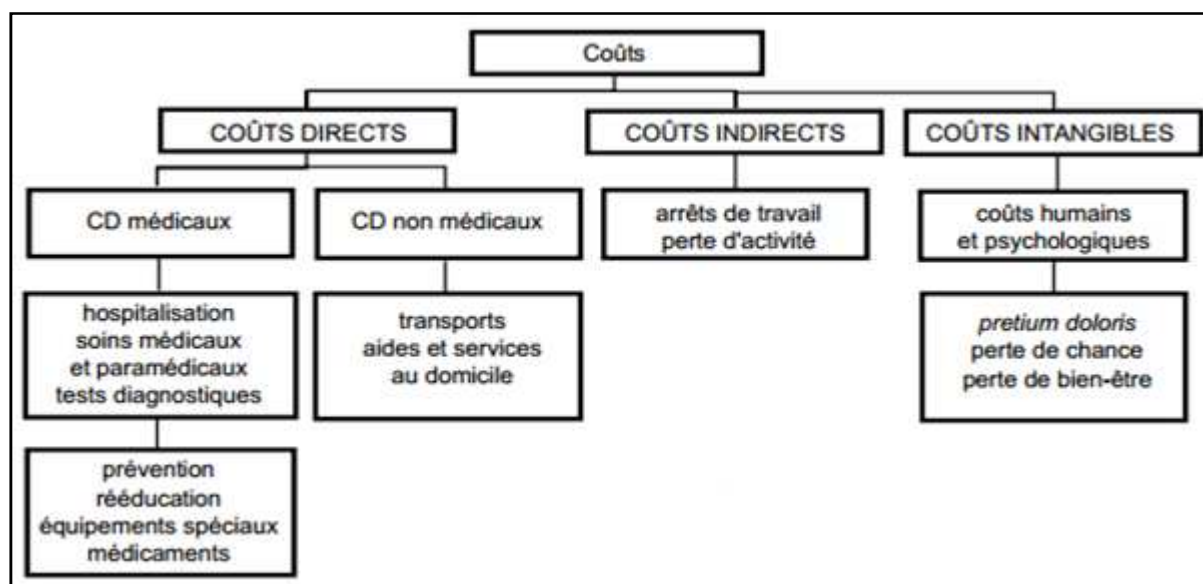


Figure 16 : les coûts en pharmaco-économie [46].

4.2.1.2 Mesure des coûts directs

4.2.1.2.1 Au Maroc

Les coûts mesurés sont uniquement les coûts directs qui reposent principalement sur les tarifs dans le secteur public ainsi que le secteur privé.

Les tarifs applicables aux services et prestations sanitaires dispensés ou rendus par les hôpitaux et services relevant du ministère de la santé, prévus par les dispositions du décret n°2-99-80 du 12 hijra 1419 (30 mars 1999) sus-visé, sont fixés conformément aux termes du présent arrêté : Arrêté conjoint du Ministre de la Santé et du Ministre des Finances et de la Privatisation n°10-04 du 3 Safar 1425 (25/3/2004) fixant les tarifs des services et prestations rendus par les hôpitaux et services relevant du ministère de la santé.

(Voir annexe 4)

4.2.1.2.2 En France

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

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

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

La valorisation des ressources repose autant que possible sur des coûts de production. Lorsque la valorisation par le coût de production n'est pas possible, les tarifs peuvent être utilisés. L'analyse de référence privilégie la valorisation la plus proche possible des pratiques réelles [44].

➤ **Les coûts en secteur ambulatoire reposent principalement sur les tarifs [44].**

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

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

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

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

➤ **Les coûts hospitaliers sont valorisés au plus près du coût de production des séjours [44]**

Dans le calcul du coût de production, la valorisation est réalisée à partir des données par GHM (Groupe homogène de malades) de l'Étude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC).

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

Lorsque les données de l'ENCC ne reflètent pas les caractéristiques d'un séjour lié à une intervention évaluée, toute modification apportée aux composantes du coût moyen issu de l'ENCC doit être explicite et argumentée. Il pourrait s'agir par exemple de l'évaluation de

deux interventions chirurgicales entre lesquelles seule une différence de durée de séjour serait observée et valorisée ; le coût du séjour dans l'ENCC pourrait être décomposé pour que seuls les jours d'hospitalisation différentiels (hors chirurgie) puissent être pris en compte.

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

- Honoraires médicaux lorsque la tarification de l'hospitalisation privée est utilisée ;
- Médicaments et dispositifs médicaux financés hors GHS ;
- Dépassements d'honoraires ;
- Missions d'intérêt général et de l'aide à la contractualisation.

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

- ✓ Lorsque l'évaluation porte sur une intervention susceptible d'être réalisée et financée à travers plusieurs GHM (ou GHS), le coût est valorisé en tenant compte de la répartition de l'intervention considérée ou du diagnostic principal entre les GHM (ou GHS) constatée dans le PMSI ;
- ✓ Il est préférable de pondérer les tarifs du secteur public et du secteur privé (honoraires inclus) selon la répartition de l'activité constatée dans le PMSI pour l'intervention considérée.
- ✓ Une analyse de sensibilité est menée pour estimer l'impact de ce choix méthodologique sur les conclusions de l'évaluation.

4.2.1.3 Mesure des coûts indirects

Lorsque des coûts indirects ont été identifiés, ces coûts peuvent faire l'objet d'une analyse complémentaire. Dans ce cas, l'impact des interventions sur l'activité des personnes auxquelles elles s'adressent, voire de leurs proches, est mesuré en durées des différentes catégories d'activités impactées.

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

Cette analyse complémentaire est appréciée avec le même niveau d'exigence méthodologique que le calcul des coûts directs dans l'analyse de référence [47].

4.2.2 Point de vue et perspectives

L'évaluation des coûts et des conséquences relatifs aux traitements étudiés dépend fortement de la perspective envisagée pour réaliser l'étude. Les perspectives ordinaires incluent celles du patient, de l'hôpital, du payeur et de la société. Une étude pharmacoéconomique peut évaluer la valeur d'un traitement à partir d'une perspective unique ou multiple. Cependant, la clarification de la perspective prise pour l'étude est un point très critique, car les résultats de l'étude dépendent grandement du choix de perspective réalisé [14].

Il peut s'agir classiquement de : [14]

➤ L'assurance maladie

On cherchera dans ce cas à quantifier toutes les dépenses de l'assurance maladie ainsi que les prestations en nature (et éventuellement en espèces).

La valorisation des coûts sera donc fondée sur la nomenclature des actes sur les différents documents tarifaires publiés.

➤ **Le patient**

Seules les dépenses médicales à la charge du patient seront prises en compte (« ticket modérateur » et dépassement d'honoraires le cas échéant), ainsi que les coûts indirects liés à la maladie et à son traitement.

➤ **L'hôpital**

Les coûts doivent être valorisés à l'hôpital en termes de mobilisation des ressources financières, matérielles et humaines.

Il est important de signaler ici que les coûts réels supportés par l'hôpital sont différents des coûts « tarifs ». Par exemple un médicament est vendu à l'hôpital selon un tarif que le laboratoire pharmaceutique établit librement mais ce prix est souvent négocié et de ce fait inférieur. De plus, s'il s'agit par exemple d'un produit injectable, le temps infirmier nécessaire à la préparation, à l'injection et à la surveillance doit être pris en compte.

➤ **La société**

La vision la plus large est celle de la société toute entière. Elle consiste à additionner tous les coûts induits par la maladie et le traitement, quels que soient les agents économiques qui les supportent. Ce point de vue est choisi lorsqu'on veut prendre en compte certains coûts indirects sans savoir qui les supporte réellement (par exemple les journées d'arrêt de travail).

4.2.3 Choix du comparateur

Le choix du « bon » comparateur est déjà un élément délicat en clinique ; il l'est d'autant plus en pharmacoeconomie, où se surajoute le coût du comparateur. Faut-il choisir l'alternative thérapeutique la plus utilisée ? La plus efficace ? La plus coût-efficace ? Ou encore la moins coûteuse, qui, comme nous l'avons expliqué précédemment, se distingue souvent de la plus coût-efficace. Outre ces choix, peut-on se baser sur l'option « ne rien faire»? Car de ce choix dépend la transposabilité des résultats de l'analyse d'un pays à un

autre. Ainsi, le choix le plus simple basé sur l'option « ne rien faire » semble le plus simple, et donc le plus transposable. Néanmoins, ce comparateur n'est pas forcément éthique. Il peut d'une certaine façon tromper les résultats de l'étude, en rendant artificiellement plus efficace le traitement étudié, par rapport à une analyse où le traitement le plus « coût-efficace » est pris pour comparateur [44].

En pratique, les experts recommandent souvent le choix du traitement standard, ou du plus utilisé. Le guide de la HAS ne préconise pas de choix particulier, mais précise que toutes les interventions de référence, quelles qu'elles soient, doivent être référencées et argumentées [34].

4.2.4 Horizon temporel

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

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

Il dépend de l'histoire naturelle de la maladie, de la chronologie des interventions, de l'occurrence des résultats associés aux interventions et de l'occurrence des coûts induits.

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

En raison de la durée limitée de suivi dans les essais cliniques, le calcul des coûts et des résultats sur la vie entière nécessite le plus souvent de recourir à des méthodes de modélisation reposant sur des hypothèses d'extrapolation des données de court terme [48].

4.2.5 Validité spatiale

Les évaluations économiques de stratégies thérapeutiques reposent souvent, en l'absence de données nationales, sur l'utilisation de données internationales, principalement dans les domaines de l'épidémiologie et de la clinique.

Il est communément admis que les résultats cliniques sont transférables d'un pays à l'autre, ou d'un groupe de pays à un seul pays, à condition de respecter les critères définissant la population concernée et le mode d'organisation des soins. Les données épidémiologiques peuvent être sujettes à plus ample variabilité.

Enfin, les données économiques ne sont généralement pas transférables d'un pays à l'autre, ceci résultant à la fois de différences entre les modes de prise en charge, donc des consommations de ressources, et de différences de prix/tarifs des biens et services utilisés [48].

4.2.6 La méthode d'actualisation

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

Lorsque les coûts comme les avantages attendus d'une action thérapeutique ou préventive, ou les risques encourus en fonction d'un état pathologique sont différés dans le temps à plus ou moins long terme, la perception immédiate de leur valeur intrinsèque apparaît réduite par un effet de perspective bien connu, qui se manifeste lorsque la préférence est accordée à la consommation plutôt qu'à l'investissement. Dans de telles situations, la perception des avantages, des risques et des coûts différés dans le temps doit être ramenée à la perception actuelle de leur valeur, en d'autres termes, être actualisée par l'effet d'une dévaluation en fonction de la longueur de l'intervalle de temps. Le taux d'une telle dévaluation est habituellement compris entre 0 et 7%, en moyenne 5% par an. Ainsi, une analyse coût-efficacité a eu pour objet de comparer le rapport coût/efficacité du traitement

thrombolytique de l'infarctus du myocarde par un activateur du plasminogène tissulaire (t-PA) au traitement de référence par la streptokinase. L'estimation de l'efficacité en termes de qualité et de durée de la survie a été soumise à une actualisation (dévalorisation) annuelle de 5%. La conclusion de l'étude est qu'aussi bien l'efficacité que le coût du traitement par t-PA sont supérieurs à ceux de la streptokinase : la majoration du coût par l'ajout d'une année de vie gagnée par l'effet du nouveau traitement est de 32 678 dollars. Ces résultats ont été soumis à une analyse de sensibilité qui a montré que ce résultat reste compatible en dépit d'une modification notable des coûts, des risques et de l'efficacité. Les auteurs concluent que cette majoration des coûts au bénéfice d'une meilleure efficacité, comparable à celles d'autres traitements nouveaux, pourra être acceptable à la collectivité [49].

L'analyse de référence mobilise le taux d'actualisation public fixé à 4 % depuis 2005 pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans avec une décroissance jusqu'à 2 % [44].

4.2.7 Population d'analyse

➤ Population retenue dans l'analyse de référence

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

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

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

L'impossibilité d'intégrer dans l'analyse certains individus dont la santé est susceptible d'être affectée par les interventions étudiées est dûment argumentée [44].

➤ **Analyse en sous-populations**

L'évaluation économique peut nécessiter une analyse de sous-populations particulières si une variabilité des conclusions de l'évaluation est suspectée au regard d'une hétérogénéité des résultats ou des coûts selon les caractéristiques spécifiques de ces sous-populations.

Cette variabilité est documentée et ses conséquences en termes d'équité sont discutées.

L'analyse des résultats de santé en sous-populations peut être réalisée si elle repose sur des essais contrôlés randomisés ou d'autres types d'études qui comprennent une analyse en sous-groupes dans leur protocole. Une telle analyse peut également être réalisée si des essais ou d'autres types d'études sont disponibles sur ces sous-populations [44].

4.3 La modélisation en Pharmacoéconomie

4.3.1 Principe de la modélisation

La modélisation consiste à relier des paramètres par une ou des formules mathématiques afin de réaliser des simulations ou des prédictions. Certains auteurs parlent « d'essais cliniques virtuels » [50].

La modélisation utilise les données cliniques issues des essais thérapeutiques publiés, ou en l'absence, de données publiées, des avis issus de conférences de consensus et comité d'experts. Elle permet à titre d'exemple :

- ✓ D'extrapoler les résultats cliniques et économiques au-delà de l'horizon temporel de l'essai clinique. Il permet également de transposer des résultats d'une étude internationale au contexte français ou de fournir des estimations pour des populations hypothétiques (sous-groupes de patients à risque...);
- ✓ De comparer la stratégie à évaluer à d'autres alternatives thérapeutiques que celles choisies dans l'essai clinique, il offre par exemple la possibilité de comparer au sein

d'un même modèle, une ou plusieurs stratégies thérapeutiques, sous réserve que des données cliniques soient disponibles sur la population définie ;

- ✓ De clarifier les conséquences de processus décisionnels lors de l'introduction d'une nouvelle stratégie thérapeutique. C'est par exemple le cas des études dites d'impact budgétaire [44, 48].

Le type de modèle le plus adapté pour répondre à une question d'évaluation spécifique est choisi, en tenant compte de 4 caractéristiques principales décrites par Brennan *et al.* Et explicitées dans le guide méthodologique de la HAS « choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » : [44, 48]

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

La modélisation permet une représentation simplifiée, raisonnée et formalisée d'un phénomène réel que l'on cherche à analyser. Elle permet de réduire les situations à leurs déterminations essentielles tout en isolant ces dernières des multiples influences secondaires qu'elles peuvent subir dans la réalité.

L'analyse de décision est une forme de modélisation qui emprunte des outils développés dans d'autres disciplines (économie, gestion, statistique bayésienne) et ses principes peuvent

s'appliquer dans le champ de la santé sous le nom d'analyse de la décision clinique. À l'origine, cette méthodologie avait pour objectif principal de fournir aux médecins un outil pour quantifier les risques, les bénéfices, les utilités et quelquefois les coûts associés aux options de traitement du patient, au niveau individuel. Cette méthode a ensuite été utilisée pour simuler l'exercice médical dans le cadre des systèmes-experts puis pour structurer et analyser les décisions collectives dans le domaine de la santé, comme dans le cadre de l'évaluation économique des programmes concurrents. La modélisation peut ainsi être utile, soit en méthode principale d'investigation, soit comme technique permettant l'ajustement ou l'extrapolation des données issues d'essais randomisés ou d'autres types d'études quasi expérimentales ou l'enquête d'observation. L'analyse de décision est une méthode quantitative de modélisation utilisant les probabilités pour éclairer le processus de décision en situation d'incertitude. Les données utilisées sont des estimations calculées des efficacités et des coûts selon les diverses options envisagées.

Les stratégies envisagées sont représentées dans un arbre de décision où figurent à la fois les efficacités de chaque stratégie, les probabilités de survenue des événements aléatoires et éventuellement les coûts. C'est le cas des analyses coût-efficacité qui relient le coût de chaque stratégie à son effet exprimé en unités physiques. Dans ce type d'étude, un seul effet est pris en compte, commun à toutes les options. Ce type d'analyse identifie la stratégie qui permettra d'atteindre un objectif d'efficacité médicale donné au moindre coût ou de maximiser l'efficacité médicale compte tenu d'une contrainte budgétaire [51].

Le modèle de décision peut utiliser deux approches : **stochastique** (dû au hasard) ou **déterministe** (non aléatoire).

Dans les analyses partiellement **stochastiques**, l'efficacité est estimée à partir d'essais cliniques et peut être exprimée comme un effet moyen avec une variance associée. L'analyse des coûts est déterministe car les données ne sont pas échantillonnées. Les coûts sont déterminés à partir d'une prise en charge standard valorisée grâce aux bases de données médico-économiques. Cette association est courante dans les modèles d'analyse de la décision médico-économique. Dans les analyses entièrement stochastiques, les coûts et les effets sont déterminés à partir de données échantillonnées provenant des mêmes patients [52, 53].

Dans **l'analyse déterministe**, les variables de coûts et d'effets proviennent d'estimations ponctuelles. Les variations d'échantillonnage peuvent ne pas être accessibles du fait de l'origine des données ou bien les variables peuvent ne pas avoir été échantillonnées (avis d'experts). Les modèles déterministes sont souvent utilisés dans l'évaluation des nouvelles technologies pour lesquelles seules des données limitées sont disponibles. Les données peuvent ainsi être tirées de la littérature et leur connaissance n'est plus remise en question puisque provenant de plusieurs études aux résultats convergents et extrapolables à de larges populations.

L'avantage de la modélisation est qu'elle permet d'éviter les problèmes de validité externe en associant les données issues des essais cliniques randomisés et les données d'observation issues de la pratique courante. Cependant, la qualité des preuves est très hétérogène. Les populations sont artificiellement rapprochées et l'on ne peut affirmer qu'elles ont toujours les mêmes caractéristiques. Néanmoins, la modélisation permet d'estimer les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques et apporte une structure simple permettant de combiner plusieurs sources de données en fournissant une représentation du raisonnement clinique. Mais elle encourage les simplifications réductrices et nécessite souvent pour cette raison un grand nombre de données [51].

Il existe autant de types de modélisations que de formules mathématiques. Les modèles plus utilisés pour l'évaluation économique dans le domaine de la santé sont les **arbres de décisions, les modèles de Markov et la méthode de Monte Carlo**. [50]

Le tableau V présente les différents types de modèle en fonction des 4 caractéristiques citées précédemment : la prise en compte du temps, la prise en compte de l'incertitude, l'existence d'interactions entre les individus et le niveau d'analyse [52, 53].

Tableau V: Typologie des modèles selon la HAS et d'après Brennan *et al.* [52, 53].

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

4.3.2 L'arbre de décision

Une stratégie de soins se décompose souvent en une succession d'événements dont les modalités varient en fonction de la réponse ou des réponses du patient à la stratégie considérée. L'évaluation d'une telle stratégie implique alors de prendre en compte tous les événements et l'incertitude qui en découle. Il est alors nécessaire de disposer d'un cadre méthodologique précis pour représenter et prendre en compte les principaux déterminants de la stratégie de soins à évaluer. La théorie des probabilités est l'un de ces cadres. La première méthode pour évaluer les résultats de différentes stratégies possibles est celle des arbres événementiels qui formalisent les situations intermédiaires. L'arbre représente donc tous les

événements possibles à envisager affectés de leurs probabilités respectives, sachant que l'on se trouve dans la situation précédente.

Dans le cas où les événements peuvent être contrôlés par un décideur en l'occurrence le thérapeute, on parle d'arbres de décision.

Les arbres comportent des embranchements ou nœuds (appelés nœuds d'éventualité ou nœud de décision selon qu'il s'agisse d'un arbre événementiel ou d'un arbre de décision) et des chemins qui aboutissent aux conséquences respectives des événements ou des décisions qui ont été prises. L'exploitation de l'arbre suggère alors de favoriser la stratégie ou la sous stratégie qui en moyenne comporte l'avantage clinique le meilleur, le risque le plus faible, le cout le moins cher, ou encore le meilleur ratio cout-efficacité, bien qu'il faille manier ce critère avec beaucoup de prudence [50].

❖ **Un petit modèle pour évaluer certaines complications des AINS [50].**

Considérant un patient souffrant d'une affection rhumatologique chronique relevant d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Ce patient peut répondre très favorablement à ce traitement et bien se porter. Il peut aussi mal tolérer le traitement, en particulier au niveau digestif haut où l'AINS prescrit peut induire un ulcère du duodénum. Lui-même est aussi susceptible de se compliquer d'une perforation ou d'une hémorragie. Le stade ultime, très rare heureusement mais possible, est la mort du patient.

La figure 17 : représente l'arbre des événements résumant le pronostic de ce patient traité par AINS.

Le premier nœud, nommé AINS, a deux branches nommées BIEN TOLÉRÉ et ULCÈRE. La branche ULCÈRE se décompose elle-même en trois sous branches STABLE, HÉMORRAGIE, PERFORATION. Les sous branches HÉMORRAGIE et PERFORATION peuvent être chacune létales ou non létales. La branche bien tolérée aboutit au résultat bien portant.

D'après ce petit modèle extrêmement simple, le cout de la stratégie AINS est la somme des couts de toutes les conséquences possibles pondérées par leurs probabilités respectives.

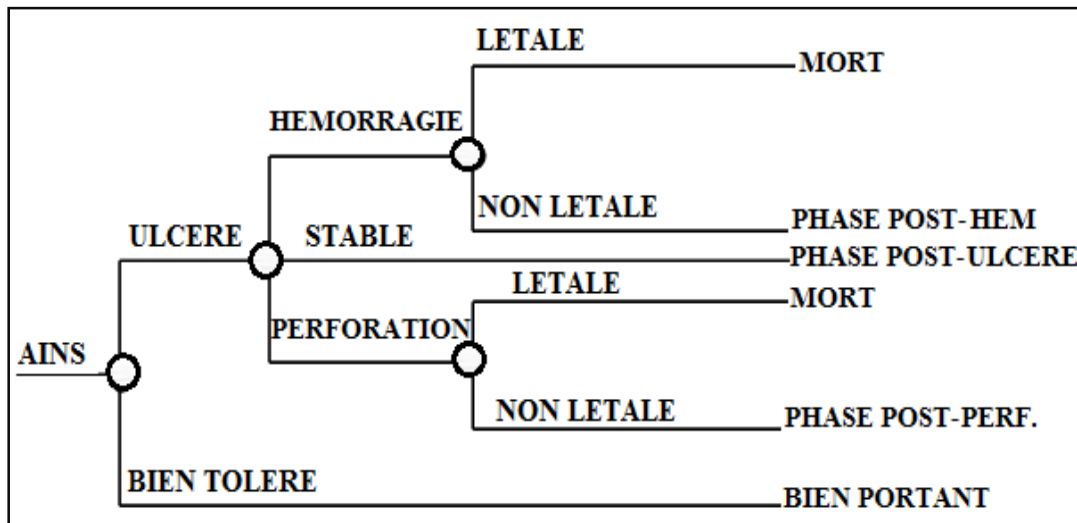


Figure 17 : Arbre simple mobilisant certaines complications du traitement par AINS [50].

On remarquera que ce critère utilisant l'espérance mathématique du gain associé à une stratégie est intéressant lorsqu'il s'agit d'une décision portant sur une population, mais tout à fait dénué d'intérêt pour une décision portant sur un individu. Dans ce cas, c'est la distribution des probabilités des gains associés à chaque stratégie qui doit être utilisée. Bien évidemment, la grande difficulté de cette approche réside dans l'estimation des probabilités de chaque événement, c'est pourquoi il est prudent lors de son utilisation d'effectuer des analyses de sensibilité sur les résultats fournis [50].

4.3.3 Les modèles de Markov

Markov est un mathématicien russe (1856-1922) qui s'est beaucoup intéressé à la théorie des probabilités et aux événements en chaînes. Ses théories sont donc connues depuis longtemps mais la longueur des calculs de type matriciel a fait qu'il a fallu attendre l'avènement de l'informatique pour pouvoir les appliquer réellement à des problèmes médicaux complexes.

Une modélisation par chaînes de Markov peut être assimilée à un arbre de décision « amélioré » qui représente l'évolution dans le temps d'une population à travers un nombre donné d'états de santé. Cette technique permet de formaliser des problèmes qui ne pourraient être gérés par un arbre simple de décision (soit parce que l'arbre serait trop long, soit parce qu'il faut pouvoir prendre en compte dans la maladie étudiée des rechutes fréquentes). Les probabilités de transition sont alors mises sous forme matricielle (en lignes et en colonnes) tandis que les coûts et les avantages sont soumis à ces probabilités de façon récurrente en fonction de la durée de la modélisation souhaitée (2 ans, 5 ans, 15 ans...) [14].

Un **modèle de Markov** se caractérise donc par trois éléments :

- Les états possibles dans lesquels peut se trouver le patient,
- Les probabilités de transition entre ces états (celle-ci pouvant varier en fonction du temps écoulé),
- La période ou le cycle fixe durant lequel une probabilité de transition existe. La durée totale d'un modèle de Markov correspond à la somme des différentes périodes [54].

L'exemple suivant est le modèle de Markov le plus que l'on puisse imaginer. Prenons trois états de santé : en bonne santé, malade et mort. Toutes les personnes reprises dans le modèle commencent dans l'état de santé « en bonne santé ». Nous commençons avec un groupe de 1000 personnes. Le cycle est de 1 an et nous prenons en considération trois cycles d'un an. La durée totale du modèle est donc de 3 ans. La (**Fig.18**) présente la structure du modèle avec les probabilités de transition par cycle. La probabilité qu'une personne en bonne santé tombe malade au cours d'un cycle (un an) est de 0,1. La probabilité qu'elle décède est de 0,01. Une personne malade a, chaque année, une probabilité de 0,2 de décéder. On décide également qu'une seule transition est possible par période ou par cycle. On ne peut donc pas tomber malade et mourir durant la même période. Si c'est possible en réalité, il faudra raccourcir la durée de la période. Si c'est en réalité, il faudra raccourcir la durée de la période (cycle) dans le modèle pour pouvoir respecter la condition d'une seule transition par période. Dans notre exemple, nous supposons également que les probabilités de transition ne changent pas au cours du temps (cas appelé chaîne de Markov).

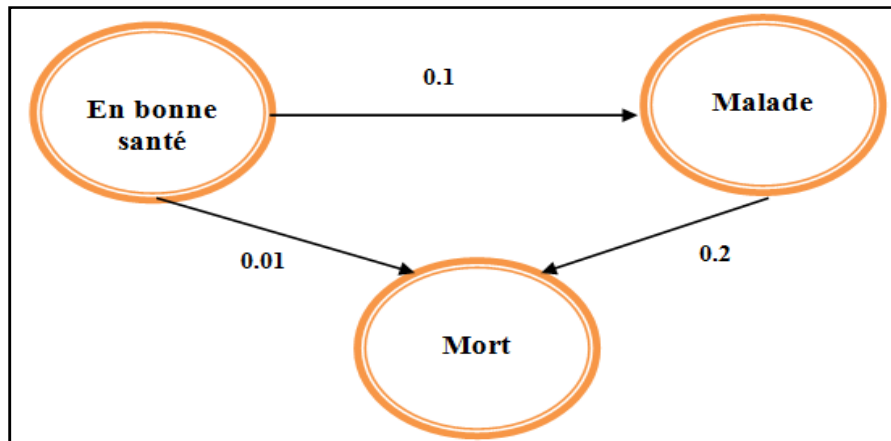


Figure 18 : modèle de Markov simple avec 3 états [54].

Avec les trois états et les 3 probabilités de transition chaque année, notre modèle est complet. Le **tableau VI A** indique combien de personnes se trouveront chaque année dans chaque état, c'est le résultat du calcul du modèle.

Au départ, les 1000 personnes sont en bonne santé. Au terme d'une année, $0,1 * 1000 = 100$ personnes sont tombées malades et $0,01 * 1000 = 10$ sont décédées. En d'autres termes, $1000 - 100 - 10 = 890$ personnes sont toujours en bonne santé. Au terme de la deuxième année, 10% des 890 personnes restantes sont tombées malades $= 0,1 * 890 = 89$. 1% décède $= 890 * 0,01 = 8,9$ (arrondi à 9). Après 2 années, il reste $890 - 89 - 9 = 792$ en bonne santé.

L'évolution de l'état « malade » est un peu plus compliquée : au terme de 2 ans, 20 personnes sur 100 sont mortes ($0,2 * 100 = 20$) de sorte qu'il en reste encore 80. A ces 80 s'ajoutent les 89 personnes qui étaient en bonne santé l'année précédente ; le total est de $80 + 89 = 169$. Au terme d'1 année, 10 personnes étaient décédées. Après 2 ans, on y ajoute 9 (de l'état « en bonne santé ») et 20 (de l'état « malade »). Ce qui nous donne $10 + 29 = 39$ au total. De même, après trois années, on aura (et en arrondissant) respectivement 705, 214 et 81 personnes dans les états « en bonne santé », « malade » et « mort ».

Tableau VI : Résultat d'un modèle de Markov simple [54]

A : sur base des chiffres de la **figure 18**

	Au départ	Après 1 an	Après 2 ans	Après 3 ans
En bonne santé	1000	890	792	705
Malade	0	100	169	214
Mort	0	10	39	81
Total	1000	1000	1000	1000

B : après adaptation de la probabilité de transition « en bonne santé » → « malade » de 0,1 à 0,05

	Au départ	Après 1 an	Après 2 ans	Après 3 ans
En bonne santé	1000	940	884	831
Malade	0	50	87	114
Mort	0	10	29	56
Total	1000	1000	1000	1000

C : après adaptation de la probabilité de transition « malade » → « mort » de 0,2 à 0,1

	Au départ	Après 1 an	Après 2 ans	Après 3 ans
En bonne santé	1000	890	792	705
Malade	0	100	179	240
Mort	0	10	29	55
Total	1000	1000	1000	1000

Un tel modèle de Markov est très utile pour décrire l'évolution de maladies chroniques lorsqu'on dispose que de données relatives à une période limitée. Dans une évaluation économique en santé, on décrit deux fois cette évolution : une fois au moyen d'une stratégie A et une fois au moyen d'une stratégie B. dans l'exemple très simple que j'ai donné ci-dessus, on pourrait imaginer un traitement qui réduirait de 0,1 à 0,05 la probabilité d'évoluer d'un état de « bonne santé » à un état « malade ». Cela donnerait une évolution que vous voyez au

tableau VI B. Notons qu'en influençant la probabilité de tomber malade, on réduit aussi le nombre de décès. Voilà un point fort des modèles de Markov : il n'est pas nécessaire de mener de longues études cliniques pour démontrer qu'on peut réaliser un effet sur la mortalité en exerçant un effet sur le résultat intermédiaire (ici « malade »). Ceci n'est possible que si des études scientifiques ont démontré le lien entre les états « malade » et « mort ». Dans le premier exemple (**tableau VI C**), nous simulons l'effet de la réduction de la probabilité de transition de l'état « malade » à « mort » de 0,2 à 0,1. On obtient un effet identique sur la mortalité, mais à chaque instant, il y a un plus grand nombre de personnes malades que par rapport au deuxième exemple (partie B). Ce qui semble démontrer qu'une intervention au début de la chaîne de Markov a plus d'impact : l'effet dans la partie B du tableau est plus favorable que l'effet dans la partie C [54].

4.3.4 La méthode de Monte Carlo

Ainsi dénommée par référence aux jeux de hasard des casinos, la méthode de Monte Carlo consiste à utiliser des techniques aléatoires pour résoudre des problèmes non aléatoires, comme par exemple certains calculs d'intégrales peu sympathiques, ou l'estimation des distributions d'estimateurs dont les propriétés ne sont pas connues, faute d'hypothèses consistantes sur la distribution des phénomènes observés [55].

Cette méthode s'appuie sur la capacité de reproduire le hasard à partir de règles algébriques, c'est-à-dire sur la possibilité de générer des suites de nombre, appelés nombres pseudo-aléatoires. Ces nombres sont calculés au moyen d'une formule mathématique classique et peuvent être considérés comme étant des réalisations d'une variable aléatoire suivant une loi donnée.

Il est par exemple possible de générer une suite de nombres qui peuvent être considérés comme les réalisations d'une variable aléatoire uniformément distribuée sur $[0,1]$ par la procédure suivante :

- Choisir 3 nombres entiers a, b, m ;
- Le premier nombre de la suite, x_1 , est égal au quotient par m du reste y_1 de la division euclidienne de $a \times b$ par m ;

- Le second nombre de la suite, x_2 , est égal au quotient par m du reste y_2 de la division euclidienne par m du nombre y_1 multiplié par b ;
- Et ainsi de suite...

Par exemple, si $a = 1000$, $b = 3$; $m = 7$,

On trouve :

$$x_1 = 0,57142857, x_2 = 0,71428571, x_3 = 0,14285714, x_4 = 0,42857143, \text{ etc.}$$

Il faut noter que la qualité de cette suite est étroitement liée aux valeurs choisies pour a , b et m .

La méthode de Monte-Carlo est de plus en plus utilisée en complément des chaînes de Markov depuis que la puissance des ordinateurs s'est considérablement accrue [50].

4.4 L'analyse de sensibilité

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

La notion d'incertitude s'applique aux situations dans lesquelles les événements décrits par le modèle surviennent de manière certes aléatoire, mais probabilisable (cette situation est qualifiée de risquée dans la littérature économique). Elle renvoie également aux situations dans lesquelles les informations nécessaires à la construction du modèle d'évaluation économique sont imparfaites, parce que divergentes (ambiguïté) ou indisponibles (ignorance). La quantification du niveau d'incertitude qui affecte l'évaluation des coûts, des résultats et les conclusions de l'évaluation économique est constitutive de tout travail de modélisation.

Trois types d'incertitude font l'objet d'une analyse pour discuter des conclusions du modèle :

- **l'incertitude structurelle**, qui est liée à la construction du modèle d'évaluation économique : choix du type de modèle, sélection des états dans le modèle de Markov ou des compartiments dans un modèle dynamique, schéma des interventions, méthodes alternatives d'extrapolation des résultats au-delà de la période d'observation, durée des cycles dans un modèle de Markov, etc. ;
- **l'incertitude sur les paramètres**, qui est liée aux erreurs de mesure et aux processus d'échantillonnage ;

- **l'incertitude liée aux choix méthodologiques** structurants (perspective, horizon temporel, taux d'actualisation, population d'analyse, etc.).

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

Une analyse de sensibilité déterministe univariée est systématiquement réalisée sur les paramètres considérés *a priori* comme pouvant influencer les conclusions de l'évaluation.

Le choix des paramètres retenus et des valeurs extrêmes plausibles doit être justifié.

Lorsqu'une analyse déterministe multivariée est réalisée, l'auteur discute de la même façon les raisons ayant gouverné la sélection des paramètres et des valeurs. Une analyse de seuils (valeurs des paramètres qui modifient les conclusions de l'évaluation économique) peut compléter la démarche mais la vraisemblance (et la pertinence) de ces seuils reste une question d'appréciation.

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

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

Si la modélisation repose sur l'hypothèse d'indépendance des paramètres, les raisons ayant conduit l'auteur à adopter cette hypothèse sont présentées. En particulier, lorsque les informations nécessaires au modèle d'évaluation économique proviennent de diverses

origines, l'estimation des corrélations entre paramètres peut être très difficile. L'impact de cette hypothèse sur les conclusions de l'évaluation économique est discuté : quels sont les principaux paramètres concernés ? Quelle est le signe attendu de la corrélation entre les paramètres ? Quelles sont les conséquences prévisibles sur l'estimation des coûts et des résultats ? [44]

4.5 La présentation des résultats de l'analyse pharmacoéconomique

Ainsi, l'évaluation économique peut être formulée de différentes façons : (**fig.20**) (**Tableau VII**). Dans tous les cas, il est fortement conseillé d'exprimer le résultat sous la forme différentielle, c'est-à-dire en divisant le différentiel de coûts entre les programmes comparés par le différentiel d'efficacité [27].

L'interprétation d'un ratio coût-efficacité incrémental (Le ratio coût supplémentaire versus efficacité supplémentaire est appelé Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)) est une étape particulièrement délicate de l'évaluation pharmacoéconomique. De façon schématique, les résultats peuvent se répartir sur une figure à quatre quadrants, où l'efficacité est représentée en abscisse et les coûts en ordonnée (**Fig.19**) [56].

Les axes déterminent quatre quadrants qui correspondent aux différentes situations de l'analyse :

- Dans le **quadrant supéro-droit**, la stratégie thérapeutique B est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie thérapeutique de référence A. Dans cette situation, le choix est réalisé selon les ressources disponibles et selon ce que le décideur est prêt à investir pour obtenir ce surcroît d'efficacité. Si la stratégie thérapeutique se situe en Ba, elle est «dominée» avec un ratio coût-efficacité peu acceptable et a donc peu de chances d'être adoptée. En revanche si la stratégie thérapeutique se situe en Bb, elle est «faiblement dominée» avec un ratio coût-efficacité plus acceptable, et donc une probabilité plus forte d'être adoptée.
- Dans le **quadrant supéro-gauche**, la stratégie thérapeutique B est moins efficace et plus coûteuse que A, elle sera donc refusée, B est dit «traitement dominé».

- Dans le **quadrant inféro-gauche**, B est moins efficace et moins coûteux que A, B est faiblement «dominé» par le traitement A, la probabilité d'adopter la stratégie thérapeutique B est faible.
- Dans le **quadrant inféro-droit**, B est plus efficace et moins coûteux que A ; il est «dominant» et doit donc être préféré [19].

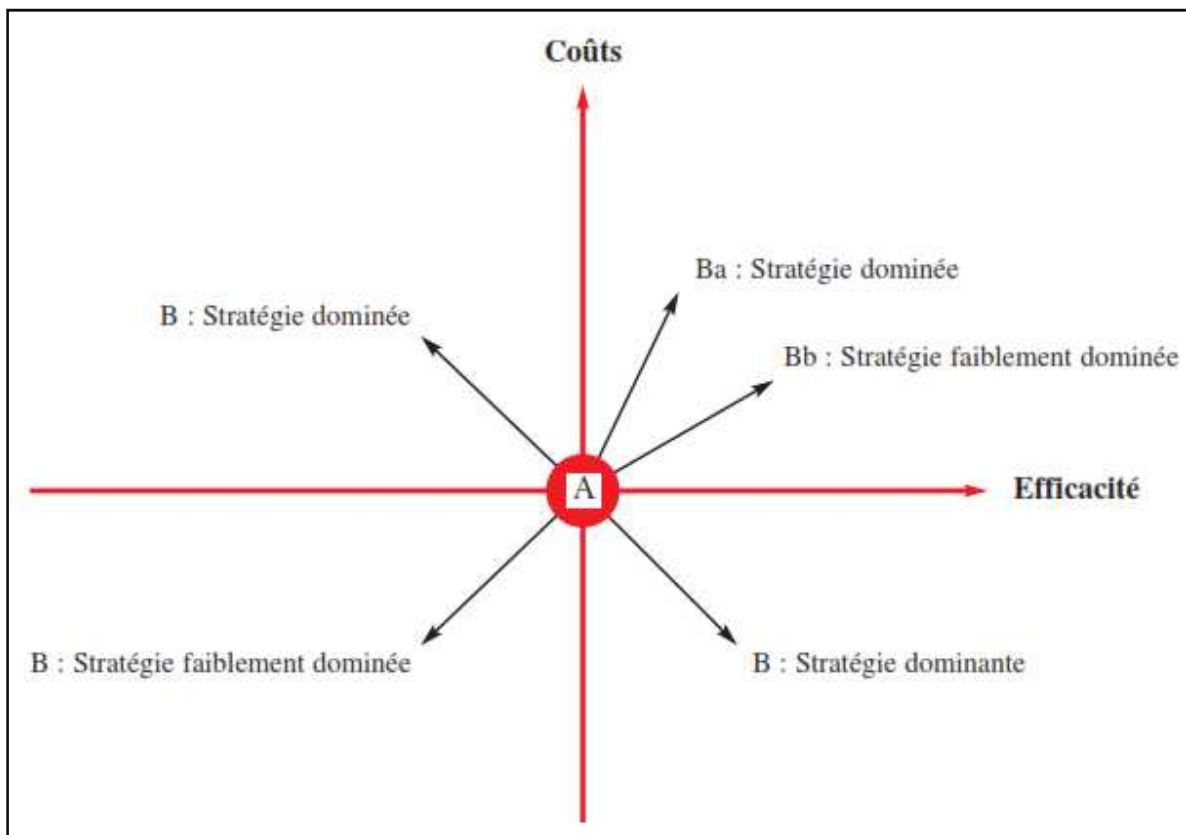


Figure 19 : Représentation schématique des résultats d'une analyse coût-efficacité comparant une stratégie thérapeutique B à une stratégie thérapeutique de référence A [19].

Les coûts et bénéfices dans l'ACB sont exprimés sous la forme d'un ratio, un bénéfice net ou un coût net. Le décideur devra alors choisir le traitement avec le plus grand bénéfice net ou le meilleur ratio bénéfice-coût (B/C). Aux Etats-Unis, les guidelines relatives à l'interprétation de l'ACB sont les suivantes :

- Si le ratio B/C est supérieur à 1, le traitement est très valorisant. Les bénéfices obtenus via la thérapie l'emportent sur le coût que cela met en jeu.
- Si le ratio B/C est égal à 1, les bénéfices équivalent au coût. Les bénéfices obtenus sont donc équivalents à l'ensemble des coûts entrant en jeu.
- Si le ratio B/C est inférieur à 1, le traitement n'est pas économiquement avantageux [34].

Il est fréquent que le résultat d'une étude pharmacoéconomique pour une nouvelle stratégie se situe dans le cadre supérieur droit : plus efficace, plus coûteux. Le choix peut être réalisé selon les ressources disponibles ou en fonction de ce que le décideur est prêt à investir. Dans le cas du ratio coût-bénéfice, ou coût par QALY, des seuils d'acceptation d'aide à la décision ont été établis dans plusieurs pays, de manière plus ou moins formelle.

Au-delà de ces ratios, l'utilisation du nouveau traitement est jugée non acceptable. En Europe, ce seuil est établi à 20 000 €/QALY. En Angleterre, cette valeur seuil est traduite à £30,000/QALY. Les Etats-Unis plafonnent le seuil de ce ratio à une valeur de \$50,000/QALY. Selon l'OMS, il est possible de considérer qu'un traitement inférieur à une fois le PIB par tête est « bon marché », tandis qu'un QALY supérieur à 3 à 5 fois ce PIB est très coûteux, donc potentiellement à rejeter. Potentiellement, car la prise de décision peut être multifactorielle, dépendre de l'aire thérapeutique du nouveau traitement, des thérapies existantes... Il n'existe donc pas un, mais plusieurs seuils d'acceptabilité selon les pays et leurs systèmes de protection sociale [57].

Le calcul marginal ou moyen : [27]

Pour le calcul marginal, fréquemment assimilé à tort au calcul différentiel, il faut raisonner du point de vue du coût additionnel d'une unité d'efficacité supplémentaire, en opposition au calcul moyen pour lequel il faut raisonner du point de vue du coût moyen d'une unité d'efficacité.

L'analyse marginale répond à la question : « quel sacrifice supplémentaire de nature financière faut-il consentir pour gagner une unité d'efficacité de plus avec le programme A ? ».

Le ratio marginal est obtenu par la dérivée de la fonction de coût par rapport à l'efficacité, soit une approximation de coût par la tangente en un point.

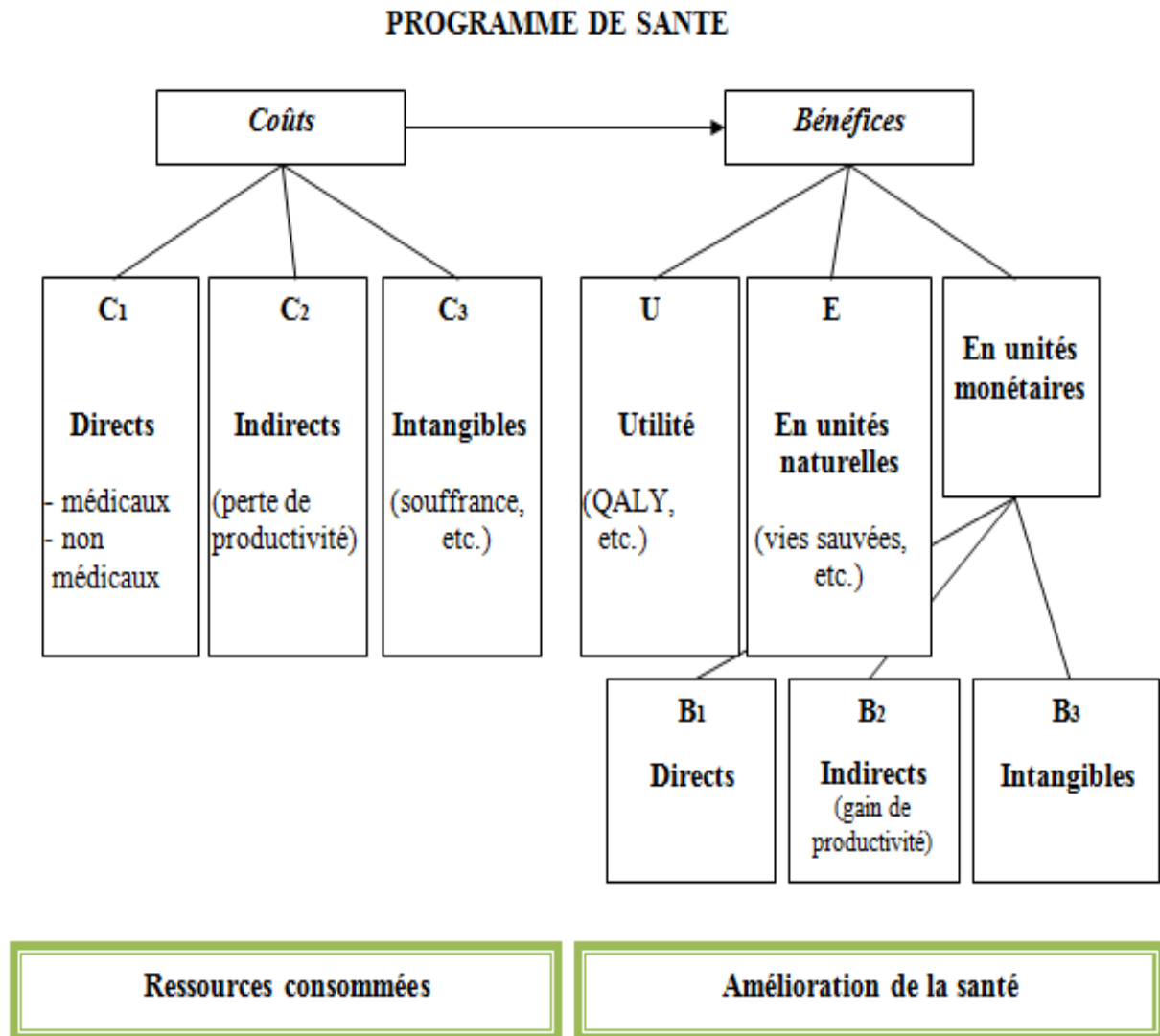


Figure 20 : synthèse des composantes d'une évaluation pharmacoéconomique [27].

Tableau VII : Formulations possibles de l'évaluation pharmacoéconomique [27].

<i>Analyse de minimisation des coûts</i>	$C_1 - B_1$ $C_1 + C_2 + C_3 - B_1 - B_2 - B_3$
<i>Analyse coût-efficacité</i>	$(C_1 + C_2) / \Delta E$ $(C_1 - B_1) / \Delta E$ $(C_1 + C_2 - B_1 - B_2) / \Delta E$
<i>Analyse coût-utilité</i>	$(C_1 + C_2) / \Delta U$ $(C_1 - B_1) / \Delta U$ $(C_1 + C_2 - B_1 - B_2) / \Delta U$
<i>Analyse coût-bénéfice</i>	$B_1 + B_2 - C_1 - C_2$ $(B_1 + B_2) / (C_1 + C_2)$ Avec ou sans prise en compte de C3 et B3

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

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

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

Toute étude d'évaluation fait l'objet d'une discussion des conclusions. Cette discussion repose sur l'analyse critique des méthodes, des hypothèses et des données mobilisées, ainsi que sur les résultats des analyses de sensibilité qui sont systématiquement présentées [44].

CHAPITRE V : Analyse d'impact budgétaire

5.2 Définition et objet

L'objet de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est d'estimer l'incidence financière, sur le budget d'un acteur du système de santé, de l'introduction, du retrait ou de la modification de stratégies médicales liées à une innovation technique ou à une autre modification réglementaire. Elle aide ainsi à déterminer les besoins ou les opportunités de financement de l'acteur – ou des acteurs – concernés.

Elle fournit en outre un cadre synthétisant les connaissances disponibles à un moment donné et pour un payeur donné, sur l'état d'une pathologie, sur ses traitements usuels et sur les effets d'une modification de ces derniers.

Cet objet est différent de celui de l'Évaluation Économique (EE) qui évalue les coûts et résultats d'une nouvelle stratégie pour en estimer, selon les cas, les ratios coût-efficacité, coût-utilité ou coût-bénéfice.

Il serait erroné de ne voir dans l'AIB que le volet coût d'une EE classique, une EE amputée de son bras « efficacité ».

D'abord parce que l'AIB tient bel et bien compte des résultats des traitements même si elle le fait indirectement à travers leur impact sur la consommation de ressources médicales ; ensuite parce qu'il existe quelques différences méthodologiques notables entre AIB et EE dans la définition et la mesure des coûts, enfin et surtout parce que AIB et EE ne répondent pas à la même question.

En ce qui concerne les méthodes, dans la mesure où l'une et l'autre portent sur les coûts d'une intervention médicale, il existe entre elles de nombreux points communs. Elles se rejoignent sur le volume des ressources utilisées, les coûts unitaires, la nature des coûts évités, soit en raison de la substitution du nouveau traitement à un traitement existant, soit en raison d'un meilleur état de santé des patients, etc.

Mais il faut noter néanmoins, quelques différences importantes :

- L'AIB est toujours menée selon la perspective d'une entité budgétaire bien identifiée (payeur ou institution de soins) alors que l'EE peut être menée – et l'est souvent – du

point de vue de la société toute entière, agréant les différents points de vue des bénéficiaires, des payeurs et des producteurs de soin ;

- En raison de cette approche institutionnelle, certaines distinctions importantes dans le domaine de l'EE ne sont pas pertinentes pour l'AIB. C'est par exemple le cas des coûts directs et des coûts indirects ; l'AIB prend en compte tous les coûts – mais rien que les coûts – directement supportés par l'institution visée par l'analyse ;
- De même l'AIB retient l'ensemble des flux monétaires qui sont la contrepartie d'une utilisation de ressources (les coûts) de ceux qui correspondent à des opérations de redistribution sans contrepartie (les transferts) ;
- Son horizon temporel est généralement limité au terme budgétaire de l'entité dont on retient le point de vue, c'est-à-dire tout au plus quelques années. L'horizon temporel de l'EE est généralement défini en fonction du cours de la pathologie et du devenir prévisible des patients, par exemple l'intégralité de leur cycle de vie ;
- Le ratio coût-efficacité produit par l'EE est net d'effets d'échelle. Un traitement coût-efficace à l'échelle individuelle (coûtant par exemple, pour reprendre la référence du NICE britannique, moins de £ 30.000 par QALY gagné) restera coût-efficace quelque soit le nombre de patients traités. Il n'en va évidemment pas de même de l'impact budgétaire directement proportionnel à la taille de la population rejointe.
- L'AIB est principalement un outil de simulation permettant d'évaluer l'effet budgétaire de différentes hypothèses d'usage de l'intervention, d'utilisation de ressources ou de tarification. Outre les rapports écrits, les AIB sont ainsi souvent présentées sous forme de feuilles de calcul interactives permettant à l'institution destinataire de tester différents scénarios d'impact de la stratégie analysée.
- Enfin, en raison de leur objet même et de leur focalisation sur une institution, les AIB ont souvent un intérêt « local » qui les qualifie rarement pour une large diffusion dans les revues scientifiques (sauf éventuellement en raison d'un point méthodologique particulier ou de l'importance toute particulière du sujet). Méthodes et résultats sont donc le plus souvent l'objet de rapports d'étude ou de notes de travail. La publication dans des revues à comité de lecture n'est pas le mode de validation standard de ce type de travail.

Au delà de ces différences « techniques », EE et AIB se distinguent plus radicalement au niveau des objectifs poursuivis.

L'EE est une analyse normative visant l'efficacité du système de santé à partir de l'identification des options thérapeutiques les plus coût-efficaces. Elle débouche sur une hiérarchie des options alternatives en fonction de leur ratio coût-efficacité incrémental. La démarche de l'AIB est beaucoup plus positive et se limite au bilan des coûts positifs et négatifs supportés par une institution du fait d'une innovation médicale. La question n'est pas celle de l'efficacité mais celle de la capacité de payer (« affordability »).

Ces deux questions de l'efficacité et de la capacité de payer sont distinctes. Une innovation entraînant des coûts supplémentaires par rapport à la pratique de référence peut ne pas être finançable dans le cadre d'un budget donné, tout en apportant aux patients un bénéfice tel que son ratio coût-efficacité incrémental est jugé acceptable au regard des normes admises.

L'AIB est une analyse limitée aux coûts devant être plutôt perçue comme un outil d'analyse complémentaire destiné à aider à la prise de décision en matière d'utilisation, de financement, de remboursement d'un bien ou d'un service médical.

En complément des EE relatives à une innovation, un payeur peut souhaiter disposer des informations nécessaires à sa planification budgétaire à court et moyen terme. C'est à ce type de besoin, que l'AIB entend répondre.

En toute logique, l'AIB devrait suivre une évaluation économique de type coût-efficacité ou coût-utilité. Il serait en effet paradoxal d'étudier l'impact budgétaire d'une technologie ou d'une stratégie dont on n'aurait pas préalablement démontré l'intérêt médico-économique. La question de l'« affordability » suit logiquement celle de l'« efficiency » [58].

5.2 Méthodologie générale d'une analyse d'impact budgétaire

L'AIB mesure les coûts nets pour une institution de la modification de la prise en charge médicale d'une pathologie, en tenant compte de toutes les variations, positives et négatives, d'utilisation des ressources de santé que pourrait entraîner la nouvelle stratégie.

Cet impact se détermine généralement par comparaison des coûts avant et après l'introduction de la nouvelle thérapie. L'AIB procède donc essentiellement d'une analyse différentielle.

Les principaux facteurs intervenant dans le calcul sont les suivants (**fig. 21**) :

- La taille de la population-cible déterminée à partir de la population totale, de la prévalence et de l'incidence de la pathologie dans le périmètre géographique du payeur et des restrictions à l'accès au traitement (et/ou au remboursement) définies par le payeur ;
- La taille de la population rejointe (part de la population-cible diagnostiquée et traitée) ;
- Les schémas de traitement effectivement utilisés avant et après l'introduction de l'innovation ;
- Les coûts unitaires de chaque ressource utilisée dans le cadre des stratégies (consultation, diagnostic, médicament, etc.).

Au-delà de son coût propre, une innovation peut modifier la taille de la population cible (extension d'une indication), celle de la population rejointe (meilleure tolérance, facilité d'administration), les schémas diagnostiques et thérapeutiques (analyses et examens complémentaires, co-prescription, hospitalisation), ainsi que les coûts unitaires (majorations tarifaires).

Pour les AIB comme d'ailleurs pour les EE, une description de la pathologie, de ses traitements et des résultats des traitements, constitue une part essentielle de l'analyse [57].

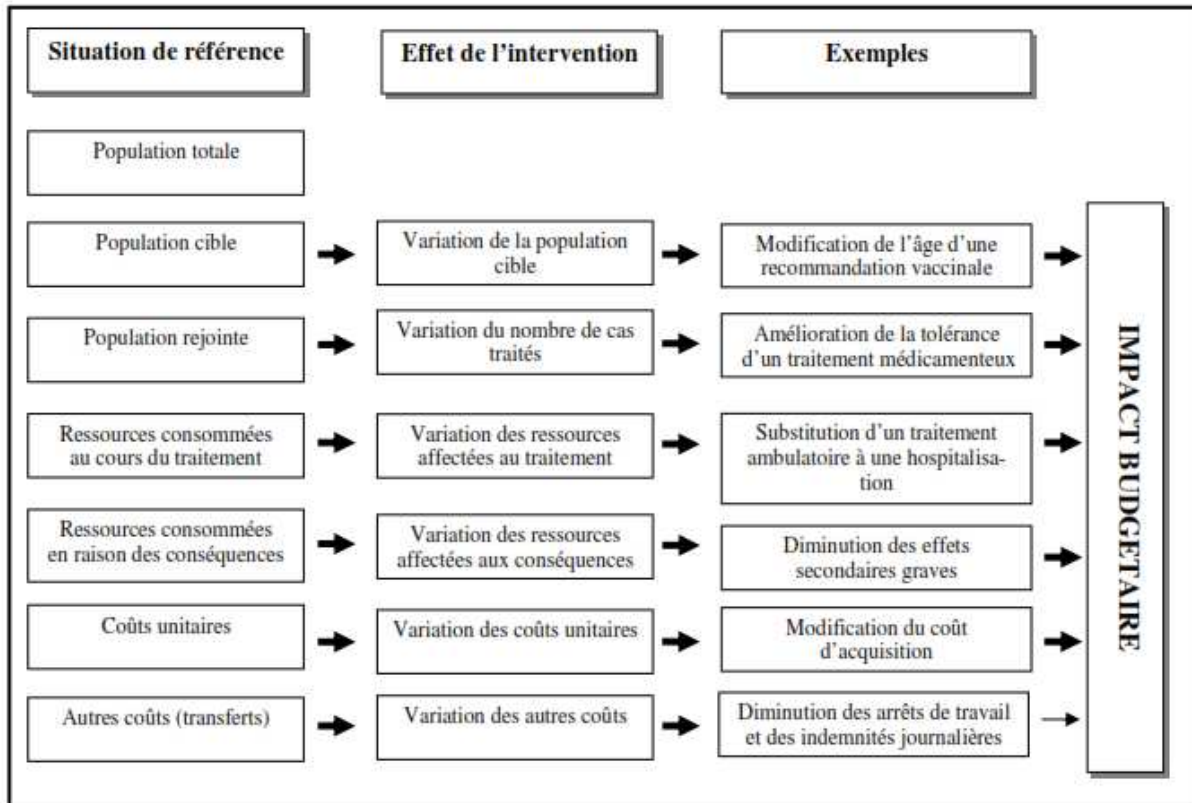


Figure 21 : schéma générique d'une analyse d'impact budgétaire [58].

CHAPITRE VI : Critère de qualité d'une étude Pharmaco-économique

Un certain nombre de principes ont été définis pour s'assurer de la qualité des évaluations économiques, parmi lesquels l'importance d'être explicite sur :

Les questions auxquelles l'évaluation va tenter de répondre ;

- ✓ Le point de vue selon lequel on se place (l'individu ou la collectivité et dans ce dernier cas, le point de vue de l'assureur ou plus largement de la société ?) ;
- ✓ L'horizon temporel : court, moyen ou long terme ?
- ✓ Les conditions prévalant avant la mesure dont on cherche à cerner l'impact, donc le to ou encore la base historique à laquelle on va se référer pour des comparaisons de type « avant/après » ;
- ✓ La méthode retenue : s'agit-il d'un simple modèle d'impact budgétaire (mesurant les conséquences budgétaires d'une décision), d'une évaluation coût/efficacité (permettant de chiffrer les moyens mis en œuvre pour atteindre un objectif) ou d'évaluation de type coût/utilité, voire coût/bénéfice (permettant de mettre en regard les coûts avec les bénéfices exprimés en valeur) ;
- ✓ La présence d'externalités (à savoir d'effets indirects de décisions individuelles imposant des coûts à la société) et qui ne seraient pas identifiées dans une approche comptable ;
- ✓ Le degré de robustesse des résultats, apprécié par des analyses économétriques qui permettent d'inférer des causalités et de mesurer l'importance des effets, notamment sur des données de type quasi-expérimental (études avant/après, ou avec groupe de contrôle) ;
- ✓ Les analyses de sensibilité menées par le recours à des microsimulations (modèles de type Monte-Carlo), pour tester l'impact des différentes hypothèses sur les résultats ;
- ✓ Les garanties d'indépendance de l'évaluateur à l'égard de l'objet d'analyse.

À ces principes généraux, il convient de rajouter certains éléments plus particulièrement importants pour l'évaluation de ces nouvelles formes d'organisation du travail, liés entre autres à la taille des échantillons. Les réseaux de santé sont en effet des structures innovantes, voire expérimentales, et nécessitent la mise en œuvre d'approches originales d'évaluation. [59]. Un résumé succinct des questions pertinentes est présenté sous forme d'une grille. Cette grille est ensuite appliquée à un article publié et permet d'en avoir une appréciation critique [6].

(Voir annexe 5 : Exemples de grille d'évaluation de la qualité d'une étude économique).

Il est bien sûr illusoire de s'attendre à ce qu'une analyse soit parfaitement satisfaisante sur tous les points. En lui appliquant systématiquement cette grille, le lecteur pourra en identifier et en évaluer les points forts et les points faibles [6].

CHAPITRE VII : Mise en place d'une étude Pharmacoéconomique

Dans un premier temps, l'analyse va être conditionnée par la perspective adoptée, de la plus large qui vise à capturer les conséquences sur l'ensemble de la société (perspective sociétale), à la perspective la plus restreinte qui s'attache à considérer les conséquences à un niveau individuel. Elle conditionne l'intérêt des résultats pour les décideurs politiques.

- Définir **la population cible** : compte tenu de la perspective adoptée, la population d'analyse sera plus ou moins large. La population cible de l'évaluation médico-économique ne correspond pas nécessairement à la population étudiée dans les essais cliniques : elle peut être plus large que la population sélectionnée à partir de critères restrictifs ; ou plus restrictive si elle nécessite des analyses en sous-groupes.
- Définir **le type d'analyse médico-économique (tableau VIII)** : le principal critère qui permet de définir les différents types d'analyse est l'expression et la mesure du critère de jugement clinique.

L'analyse de minimisation des coûts n'intervient que si les stratégies comparées ont démontré une efficacité et une tolérance équivalentes. Ce type d'étude est simple, compréhensible et les résultats facilement interprétables. Quand le résultat clinique est mesuré en termes de bénéfice clinique direct et, autant que faire se peut, final, il s'agit d'étude coût/efficacité. Le critère clinique peut être la mortalité, et on parlera d'année de vie gagnée ou la morbidité qui s'exprimera par exemple en coût par rémission supplémentaire.

L'analyse coût/utilité repose sur la pondération de l'efficacité clinique obtenue par la qualité de vie. Son intérêt est d'exprimer le résultat final en unité standardisée, le QALY.

L'analyse coût/bénéfice exprime le résultat en unité monétaire. Cela permet de mesurer de bénéfice net d'une stratégie.

- Définir **le comparateur** : toutes les alternatives pertinentes doivent être identifiées, qu'elles soient médicales ou non médicales, y compris l'alternative de ne rien faire si elle est envisageable.

- Définir l'**horizon temporel** : l'horizon temporel correspond à la période au cours de laquelle les principales différences entre l'intervention et les comparateurs sont attendues, en termes de résultats et de coûts.
- Définir la **méthode d'actualisation**. Les coûts et les résultats doivent être actualisés pour les ramener à la valeur présente. Ce concept renvoie, très schématiquement, au proverbe populaire « un tiens vaut mieux que deux tu l'auras ».
- Définir les **ressources mobilisées** dans une évaluation médico-économique des interventions de santé. Toutes les ressources mobilisées pour mettre en œuvre les interventions étudiées doivent être valorisées, c'est probablement l'un des points qui rend complexe la transposition des résultats d'une étude économique d'un pays à l'autre tant cette mesure est étroitement liée au système de santé et à son mode de financement.
- **Modélisation** : elle permet d'agréger des données d'origines différentes. Ce concept est admis depuis longtemps en épidémiologie. Dans l'évaluation économique, deux types principaux de modèles cohabitent. D'une part l'analyse décisionnelle, simple dans sa construction est relativement adaptée aux épisodes aigus et, d'autre part, les modèles de Markov qui reposent sur des changements d'états successifs et surtout indiqués dans les pathologies chroniques [60, 61].
- **Présentation des résultats**. Les coûts et les effets des stratégies comparées doivent faire l'objet d'une analyse incrémentale à l'aide d'un ratio coût-efficacité incrémental (ICER).
- **Analyse de sensibilité**. Toutes ces études reposent sur des hypothèses et introduisent une part importante d'incertitude. L'analyse de sensibilité permet d'en tenir compte.
- **Interprétation des résultats**. Dans quelques cas, malheureusement pas les plus fréquents, l'interprétation est simple. Si la nouvelle stratégie est plus efficace et moins coûteuse, il faut la retenir... c'est le paradis. De même, si elle est, à l'inverse, moins efficace et plus coûteuse la décision est simple, il ne faut pas la retenir. Mais, le plus souvent, l'interprétation est plus complexe et la nouvelle stratégie est plus efficace et plus coûteuse. Il s'agit alors de déterminer le seuil d'attractivité, c'est-à-dire, combien le système de santé est prêt à consentir pour obtenir une unité clinique supplémentaire,

année de vie gagnée ou QALY. C'est la définition de ce seuil qui revient aux politiques [28].

Tableau VIII: Typologie des analyses pharmacoéconomiques [28].

Technique analytique	Quand choisir cette technique ?	Valorisation des coûts	Valorisation des résultats	Questions à résoudre
Minimisation des coûts	Si les interventions comparées ont un bénéfice clinique identique	Unité monétaire	NA	Quelle est l'intervention la moins coûteuse ?
Coût-efficacité	Si les interventions comparées ont le même objectif et une conséquence principale commune Si l'efficacité des stratégies comparées est différente	Unité monétaire	Unité clinique	Quel est le coût comparatif de l'intervention par unité de résultat supplémentaire ?
Coût-utilité	Si la qualité de vie est une composante importante à prendre en compte	Unité monétaire	QALY	Quel est le coût comparatif de l'intervention par unité de résultat supplémentaire ?
Coût-bénéfice	Si des impacts non relatifs à la santé sont importants S'il y a intérêt à valoriser la vie humaine en unités monétaires Si des activités appartenant à d'autres secteurs sociaux sont à comparer.	Unité monétaire	Unité monétaire	Quel est l'arbitrage économique entre les différentes interventions ?

CHAPITRE VIII : Application des études pharmacoéconomiques en oncologie

Face à des budgets en réduction, un arbitrage est devenu nécessaire dans le domaine de la santé et il est apparu que le choix de priorités, en termes de thérapeutiques notamment, devait se faire en considérant non seulement les conséquences médicales des différentes stratégies mais aussi leur coût (coût généré et coût évité). Les analyses médico-économiques constituent dans ce contexte une aide à la décision, en positionnant les différentes stratégies thérapeutiques envisageables par rapport à un seuil au-delà duquel les dépenses engagées par la collectivité seraient trop importantes par rapport à l'efficacité attendue de chacune des stratégies évaluées. En oncologie, ce type d'approche est devenu de plus en plus important, de par l'évolution rapide des traitements qui sont souvent associés (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie ou encore immunothérapie) et coûteux mais aussi par l'incidence et la prévalence élevées de la pathologie cancéreuse. De plus, il faut souligner l'intérêt des mesures de qualité de vie en cancérologie. En effet, si les mesures physiologiques ou biologiques habituelles des conséquences de la maladie sont souvent peu discriminantes en cas d'évaluation comparative de deux stratégies thérapeutiques, les mesures décrivant le ressenti des patients par rapport aux résultats de soin apportent un supplément considérable [1].

Pour illustrer l'intérêt de la pharmacéconomie en oncologie, on a choisi de faire revue de littérature à partir des articles scientifiques récents sur PubMed appliquant les différents types d'études pharmacoéconomiques à la cancérologie.

❖ Analyse de minimisation des coûts du Doxorubicine hydrochloride liposomal pegylé versus Topotecan dans le traitement des patientes atteintes du cancer épithélial de l'ovaire récidivant en Espagne [62].

L'étude a consisté en une analyse de minimisation des coûts depuis un essai randomisé multicentrique de phase III dont les résultats ont montré que le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pegylé était au moins aussi efficace que le topotécan. Un modèle économique du

point de vue des hôpitaux espagnols a été construit pour comparer les coûts provenant du traitement avec les deux médicaments chez les patientes atteintes du cancer récidivant épithélial de l'ovaire qui a échoué à un régime contenant du platine en première ligne. L'évaluation des coûts comprend les coûts directs médicaux: la drogue, l'administration du médicament et les coûts de la gestion des effets indésirables (**tableau IX**).

Tableau IX: Coûts unitaires (€) [62].

	DLP	Topotecan
Coût par mg	19.70	63.91
Médicaments antiémétiques	-	22.02
Consultation externe	115.72	115.72
Consultation ambulatoire	61.32	61.32

DLP = doxorubicine hydrochloride liposomal pegylé

L'estimation des ressources utilisées dans la gestion des effets indésirables a été introduite a posteriori par un groupe d'experts. Les résultats obtenus par patient étaient: le coût des médicaments et de leur administration, pour chlorhydrate de doxorubicine liposomal pegylé : 8647,70 € et pour topotécan : 8519,94 €, tandis que le coût de la gestion des effets indésirables a été de 967,02 € pour chlorhydrate de doxorubicine liposomal pegylé et de 3304,75 € pour topotécan.

Le coût total par patient a donc été estimé à 9614,72 € pour chlorhydrate de doxorubicine liposomal pegylé et à 11 824,69 € pour topotécan, montrant que chlorhydrate de doxorubicine liposomal pegylé produit une économie de 2209,97 € par patient par rapport au topotécan. Les analyses de sensibilité ont vérifié la robustesse des résultats. Ces résultats suggèrent que le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pegylé peut être utilisé comme une option de réduction des coûts pour le traitement des patientes atteintes du cancer récurrent épithélial de l'ovaire qui ont échoué à un régime contenant du platine en première ligne.

Tableau X : Résultats de l'analyse économique (€) [62].

	DLP	Topotecan	Différence
Coût total : médicament+administration	8647.70	8519.94	127.76
Coût du médicament	7785.43	4256.66	
Coût de l'administration	862.27	4263.29	
Coût total des effets indésirables	967.02	3304.75	-2337.73
Anémie	334.25	1687.19	
Thrombocytopénie	4.51	337.51	
Neutropénie	45.32	859.82	
Sepsis	48.49	209.61	
Fièvre	15.53	36.41	
Stomatite/pharyngite	163.94	23.00	
Nausée/vomissement	69.48	115.84	
Diarrhée	210.01	35.37	
Coût total	9614.72	11 824.69	-2209.97

DLP = doxorubicine hydrochloride liposomal pegylé

❖ Coût-efficacité de la chimiothérapie adjuvante type S-1 dans le traitement du cancer gastrique réséqué [63].

L'efficacité des traitements adjuvants dans le cadre du cancer gastrique est en cours de développement. Récemment un essai randomisé au Japon a été réalisé comparant la chimiothérapie adjuvante dans le cancer gastrique réséqué type S-1 (tegafur de la famille des antipyrimidiques) versus chirurgie seule.

Les patients avec cancer gastrique stade II et III qui ont bénéficié d'une gastrectomie totale avec curage ganglionnaire D2, ont été attribués par randomisation le S-1 oral (40 mg/m²/j) pendant 1 an après chirurgie (n = 529) ou chirurgie seule (n = 530).

Pour évaluer le coût du traitement S-1, l'analyse coût-efficacité a été réalisée du point de vue du payeur. Seuls les coûts médicaux directs ont été analysés.

La comparaison des résultats cliniques entre la thérapie S-1 et la chirurgie seule sont présentés dans le **Tableau XI**

Tableau XI : Caractéristiques des résultats cliniques [63].

	Le S-1 oral	Chirurgie seule
Nombre de patients	529	530
Age (moyen)	63	63
Sexe (masculin)	367	369
Stade cancer (TNM)		
IB	1	0
II	264	282
IIIA	170	157
IIIB	54	56
IV	40	35
Type de curage ganglionnaire		
D1	0	1
D2	501	497
D3	28	32
Type de gastrectomie		
Totale	220	201
Distale	301	316
Proximale	4	11
Autres	4	2
Effets indésirables	155	80
Nombre de récurrences	162	221
Survie globale à 5 ans (IC 95%)	72 (68-76)	61 (57-65)
Survie sans récurrences à 5 ans (IC 95%)	65 (61-70)	53 (49-57)

En utilisant les données cliniques des patients, la survie globale et la survie sans récurrences ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, par randomisation jusqu'à 5 ans.

Au-delà de 5 ans d'observation, la survie globale a été simulée par le modèle de Boag combiné avec le modèle de risque indépendant de concurrence (**figure 22**).

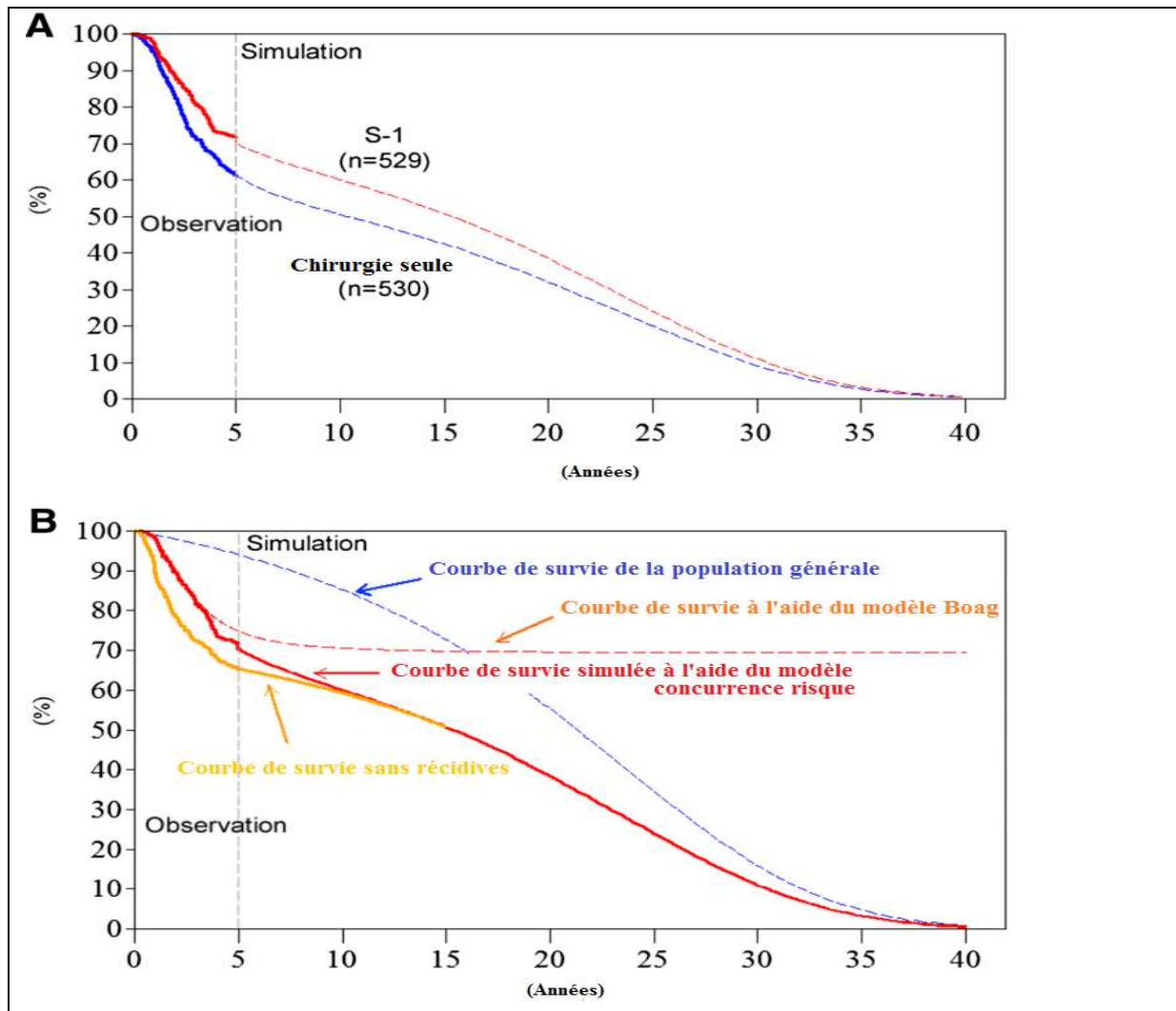


Figure 22 : courbe de survie et estimation de la survie extrapolée.(A) courbe de survie du groupe S-1, (B) courbes de survie par modèle Boag et modèle risque et la courbe de survie sans récurrence du groupe S-1 [63].

Les résultats de l'efficacité par le QALY moyen pour chaque groupe sont présentés dans le tableau II. La thérapie par adjuvant S-1 a présenté un gain de 0.27, 0.64 et 1.24 QALYs par patient, respectivement pour chaque groupe ($p < 0.05$) et une augmentation des coûts de 3,389 \$, 3,585 \$ et 3,722 \$. Le ratio coût-efficacité incrémental (IC 95%) au cours de vie a été estimé à 3,016 \$ par QALY gagné.

TABLEAU XII: Efficacité et coûts incrémentaux de la thérapie adjuvante S-1 (taux d'actualisation 3%) [63].

Période	Thérapie S-1	Chirurgie seule	Efficacité et coûts incrémentales (95% IC)
Efficacité			
	QALYs		
Observation à 5 ans	3.11	2.84	0.27 (0.11 – 0.42)
Suivi à 10 ans	5.08	4.45	0.64 (0.28-0.99)
Au-delà de 10 ans	8.65	7.41	1.24 (0.48-1.96)
	Coûts (\$)		
Observation à 5 ans	10.802	7,408	3,389 (2,616-4,174)
Suivi à 10 ans	12.110	8,523	3,585 (2,750-4,411)
Au-delà de 10 ans	13.057	9,346	3,722 (2,911-4,512)
Ratio coût-efficacité incrémental			
	Coût (\$) par QALY gagné		(95% IC)
Observation à 5 ans	12.716	12.716	(6,428-34,018)
Suivi à 10 ans	5.608	5.608	(2,855-14,569)
Au-delà de 10 ans	3.016	3.016	(1,441-8,840)

Les coûts ont été estimés à partir des données de l'essai lors de l'observation, tandis que dans la période au-delà de l'observation, ils ont été estimés à partir des résultats de simulation. Le coût moyen par patient dans chaque groupe durant 5 ans d'observation est illustré dans le **tableau XIII**. Le coût total moyen par patient a été de 11.103\$ pour le groupe S-1, et de 7.761\$ pour le groupe de chirurgie seule.

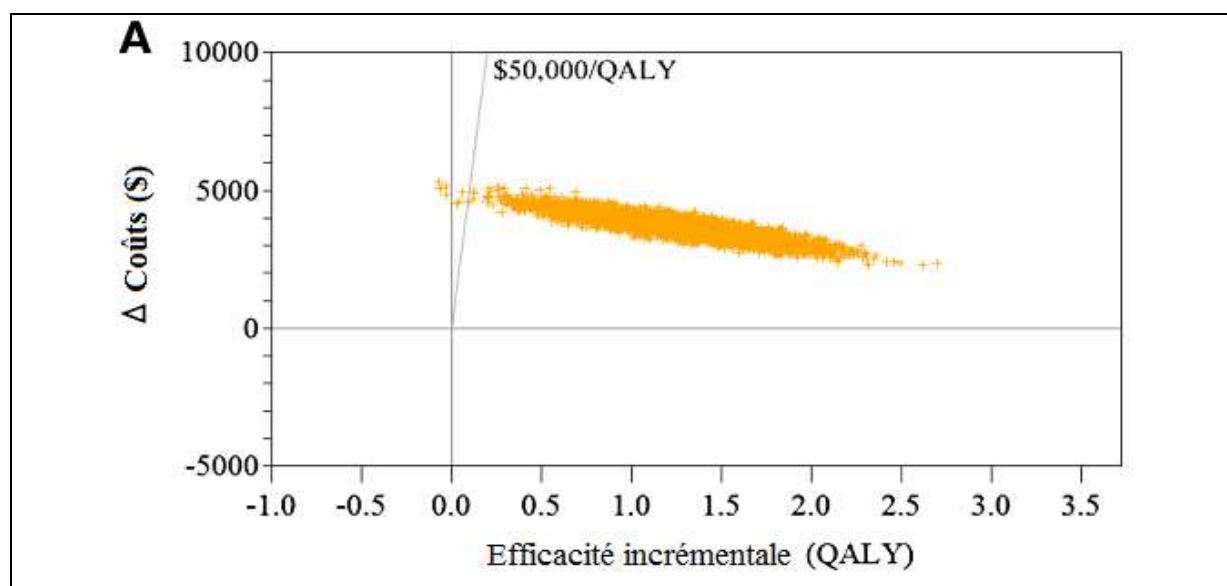
Tableau XIII : coûts moyens par patient durant la période d'observation [63].

Article	S-1		Chirurgie seule	
	Quantité	Coût (\$)	Quantité	Coût (\$)
Consultation				
Ambulatoire : 5.8	22.4	131	8.3	49
Traitement				
S-1 (mg) :0.3	15,156	4,367	NA	
Prescription : 4.9	10.5	52	NA	
Tests				
Imagerie				
CT : 124.3	5.1	629	4.9	608
Radio pulm. : 21.1	2.0	42	2.0	43
Echographie : 44.2	1.8	80	1.9	85
Endoscopie : 95.0	1.5	147	1.7	164
Autres : 156.0	0.2	34	0.2	38
Laboratoires d'analyse				
Test sanguin : 35.0	21.3	746	9.1	319
Marqueurs tumoraux : 33.3	8.6	286	8.6	288
Effets indésirables				
Anti-ulcéreux : 6.0	0.3	2	0.2	1
Antibiotiques : 15.4	0.2	3	0.1	1
Anti-diarrhéiques :5.4	0.2	1	0.1	0
Anti-émétiques : 64.8	0.1	9	0.0	3
G-CSF : 106.9	0.0	3	0.0	0
Transfusion sanguine : 188.5	0.0	0	0.0	1
Récurrence				
S-1 : 3,694	0.1	487	0.3	1,394
Paclitaxel : 5,298	0.1	422	0.0	101
S-1 + cisplatine : 5,594	0.0	227	0.1	244
S-1 + paclitaxel : 5,247	0.0	162	0.0	129

5FU + méthotrexate : 4,748	0.0	65	0.0	144
Autres : 4,892	0.0	211	0.0	201
Fin de vie				
Médicaments/injections	0.3	1,064	0.4	1,367
Traitements	0.3	233	0.4	321
Opérations/anesthésie	0.3	213	0.4	296
Test diagnostic	0.3	221	0.4	353
Coût total par patient		11,103		7,761

Les analyses de sensibilité ont montré la robustesse de ces résultats (**fig. 23**).

Le traitement du cancer gastrique par adjuvant S-1 est susceptible de résection curative rentable. Cette thérapie peut être acceptée pour une large utilisation dans le Japon.



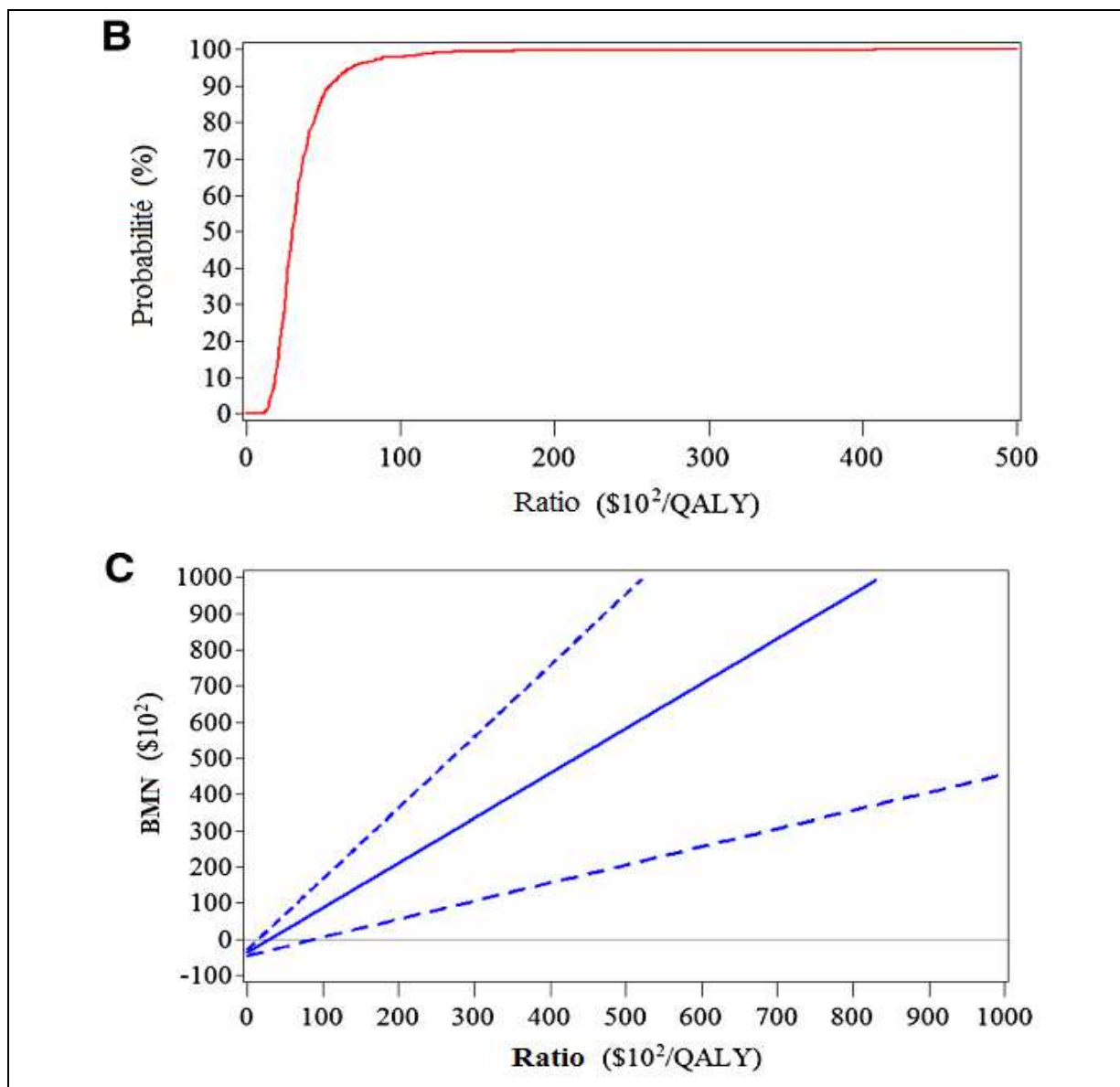


Figure 23 : Analyse de sensibilité stochastique. (A) ICER de la thérapie adjuvante S-1. (B) courbe d'acceptabilité de la thérapie adjuvante S-1. (C) bénéfice monétaire net de la thérapie adjuvante S-1 avec IC 95% [63].

❖ **L'analyse coût-utilité de la prostatectomie ouverte par rapport à la surveillance active du cancer localisé de la prostate au stade précoce [64].**

Il y a un débat en cours sur l'opportunité de pratiquer la chirurgie au stade précoce du cancer de la prostate localisé et sur le risque des effets secondaires à long terme communs tels que l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile. Sinon, ces patients pourraient être étroitement surveillés et traités uniquement en cas de progression de la maladie (surveillance active SA). Il s'agit alors d'une ACU comparant le coût-utilité de la surveillance active (SA) et de la prostatectomie radicale (PE) pour une cohorte composée d patients âgés de + de 65 ans et chez qui un cancer de prostate à faible risque a été diagnostiqué

Un modèle de Markov comparant la PE et SA sur un horizon de vie a été programmé en TreeAge à partir d'un point de vue sociétal allemand (**figure 24**). Les coûts directs ont été identifiés par les directives de traitement national (**tableau XIV**). Les résultats de l'analyse coût-utilité ont été exprimés par le QALY. Les valeurs d'utilité ont été utilisées comme facteurs de pondération pour la qualité spécifique de l'âge de valeurs de vie de la population allemande.

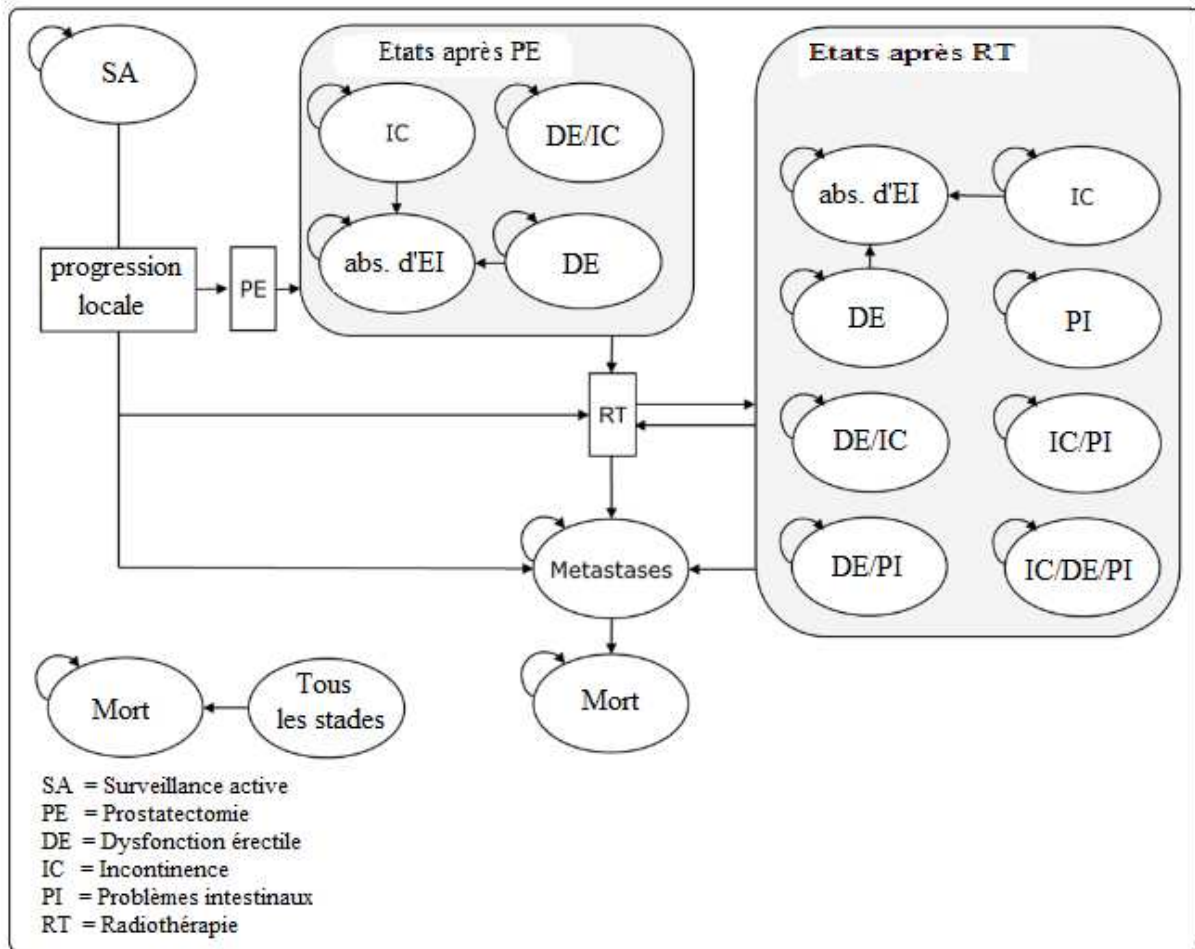


Figure 24 : structure du modèle [64].

Tableau XIV : Coûts d’hospitalisation de la prostatectomie [64].

En cas d’hospitalisation	Coûts totaux (€)
Prostatectomie	6,886
Complications	9,526

Avec ajustement de la qualité, la surveillance active a été la stratégie dominante par rapport au traitement initial. Dans le cas de base, il a été associé à un 0,04 QALY supplémentaire (7,60 QALY contre 7,56 QALY) et une réduction des coûts de 6,883 € par patient (prix 2011). Considérant les années de vie gagnées seulement, la PE était plus efficace avec un rapport coût-efficacité incrémental de 96,420 € / année de vie gagnée. Une analyse de sensibilité a montré que la probabilité de développer des métastases sous SA et le poids des services publics en vertu AS sont l'une des principales sources d'incertitude. Une simulation Monte Carlo a révélé que SA était plus susceptible d'être rentable, même sous très haute volonté de payer des seuils. L'incertitude a été évaluée de façon déterministe et probabiliste **(tableau XV)**.

La SA est susceptible d'être une stratégie de traitement de réduction des coûts pour certains patients au stade précoce du cancer de la prostate localisé. Toutefois, la rentabilité dépend de l'évaluation des états de santé des patients. Une meilleure prévisibilité de la progression tumorale et la pratique de remboursement modifié appuieraient l'utilisation généralisée de la SA dans le contexte du système de santé allemand.

Tableau XV : résultats de l'analyse de sensibilité [64].

Paramètre	Valeur	Coûts (€)			Effets (QALY)			ICER (€/QALY)
		PE	SA	Différence	PE	SA	Différence	
Cas de base	Horizon temporel 5	11,355	4,080	-7,275	2.971	3.019	-0.048	Dominé
	Horizon temporel 15	15,011	8,263	-6,748	6.454	6.467	-0.013	Dominé
	Horizon temporel 30	16,444	9,564	-6,880	7.545	7.567	-0.022	Dominé
Taux d'actualisation	0%	19,013	12,201	-6,811	9.778	9.800	-0.022	Dominé
	5%	15,291	8,346	-6,945	6.625	6.549	-0.025	Dominé
	7%	14,386	7,376	-7,010	5.713	5.739	-0.027	Dominé
	10%	13,376	6,270	-7,106	4.794	4.824	-0.029	Dominé

❖ **Analyse coût-bénéfice d'un programme de suivi chez les patients atteints du cancer du sein : une étude prospective randomisée [65].**

L'augmentation du suivi des patientes atteintes de cancer du sein implique des coûts supplémentaires, et vu les ressources limitées en santé, il est nécessaire d'évaluer le rapport coût-bénéfice du suivi des patientes traitées. Il s'agit d'une étude prospective randomisée pour évaluer le coût-bénéfice du suivi intensif dans la détection précoce des récurrences chez les patientes ayant un cancer du sein. Cent vingt et une patientes ont été randomisées à un suivi clinique standard (n = 63) ou à un suivi intensif (n = 58) qui intègre des tests de diagnostic du laboratoire et d'imagerie conçus pour détecter une rechute précoce après un traitement curatif. Toutes les patientes avaient une mammographie annuelle. Le nombre de consultations externes réguliers entretenus étaient de 359 dans le suivi clinique standard et 355 dans le

groupe de suivi intensif. Après un suivi moyen de 3 ans, il ya eu 24 récurrences, 11 dans le suivi clinique standard, et 13 dans le groupe de suivi intensif. Le coût global du suivi a été estimé à 24,567 € dans le groupe clinique standard de suivi et 74,171 € dans le groupe de suivi intensif.

Les résultats de cette analyse ont révélé que les coûts associés au suivi intensif des patients atteints du cancer du sein après un traitement curatif sont plus élevés sans une grande différence dans la détection précoce des récurrences (**tableau XVI**).

Tableau XVI : Caractéristiques des patients [65].

Caractéristiques	Suivi	
	Clinique	Exhaustif
Age moyen	53 (36-69)	54 (35-68)
Stades :		
0	1	1
I	17	28
IIA	24	11
IIB	16	15
IIIA	3	2
IIIB	2	1
Récurrence :	11	13
Peau	4	2
Os	4	8
Poumons	1	2
Foie	2	1
Cerveau	0	1
Etats actuels		
Vivant sans maladie	53	44
Vivant avec maladie	3	4
Mort	5	8
Perdu au suivi	2	2

AIB : Impact budgétaire du lapatinib dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+

L'analyse d'impact budgétaire présentée ici illustre l'enjeu économique de l'utilisation des TAO (traitements anticancéreux oraux) dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ pour lesquels deux traitements anticancéreux sont disponibles sous forme orale et intraveineuse.

Deux molécules anticancéreuses sont actuellement approuvées pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+. Le trastuzumab (Herceptin®), un anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse qui a été autorisé par la FDA (1998) et la European Medicines Agency (EMA, 2000) en monothérapie ou en association avec des chimiothérapies cytotoxiques (paclitaxel, docetaxel) ou des inhibiteurs de l'aromatase [66]. Des données ont montré, qu'en conditions réelles d'utilisation, le trastuzumab continue d'être prescrit par les cliniciens même après la progression de la maladie et ceci, en dehors de l'AMM qui prévoit l'arrêt du traitement dès la progression de la maladie. Le trastuzumab qui a apporté une première réponse thérapeutique ciblée à cette sous-population de patientes atteintes d'un cancer du sein a donc été adopté comme le traitement de référence des patientes sur-exprimant HER2. En même temps, des études ont montré que la poursuite du trastuzumab au-delà de la progression améliorait la survie sans augmenter substantiellement la cardio-toxicité liée au trastuzumab [67, 68]. Dix ans après et sur la base des résultats de l'essai clinique de Phase III EGF100151, la FDA (2007) et l'EMA (2008) ont accordé une AMM au lapatinib (Tyverb®), un inhibiteur de tyrosine kinase ciblé sur les récepteur HER2/ErbB2, disponible sous forme orale et pris en association à la capécitabine (Xeloda®), une chimiothérapie cytotoxique également disponible sous forme orale. Ce traitement est indiqué chez les patients en progression métastatique qui ont été prétraités par une anthracycline, un taxane ou du trastuzumab. D'après les recommandations, après une progression au-delà de la première ligne de traitement métastatique, les patients doivent être mis sous traitement par lapatinib [69], ce que les données d'utilisation sur le trastuzumab ne montrent pas (**Figure 25**).

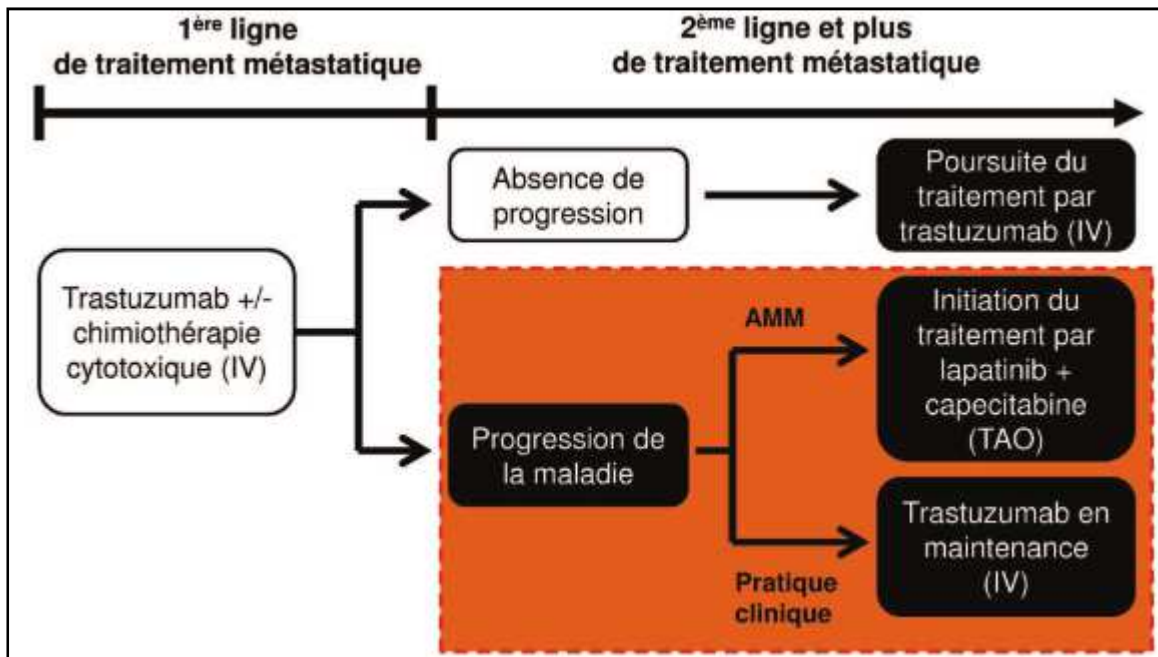


Figure 25 : Stratégies thérapeutiques du cancer du sein métastatique HER2+ [70].

Note : L'encadré rouge représente le périmètre de l'analyse d'impact budgétaire qui a été conduite, à savoir la comparaison des coûts de traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ dont la maladie progresse (2^{ème} ligne de traitement métastatique et plus).

Un modèle d'impact budgétaire a été développé pour comparer les coûts de traitement à base de trastuzumab (scénario 1) et de lapatinib (scénario 2) chez des patients ayant un cancer du sein métastatique HER2+ en progression et traités en deuxième ligne métastatique et plus. Nous avons considéré que la comparaison était appropriée en ce qu'elle reflète la pratique médicale courante en France, où des patients continuent à recevoir du trastuzumab en dépit de la progression métastatique de la maladie. Le modèle a été réalisé d'après les recommandations publiées sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB). Les recommandations de traitement et de prise en charge sur le cancer du sein ont été étudiées pour l'analyse du parcours de soins des patients (**Figures 22 & 23**) et des entretiens semi-directifs avec des

professionnels de santé (oncologue, infirmière, pharmacien) ont été conduits afin de valider les hypothèses de ressources de consommation de soins pour chacun des scénarios.

✓ **Perspective du modèle, horizon et regard temporels**

Le modèle a été développé pour analyser l'impact budgétaire sur un horizon temporel de trois ans (2012-2014) du traitement par trastuzumab et par lapatinib du point de vue de l'Assurance Maladie. Une approche prospective (regard temporel prospectif) a été considérée comme pertinente au regard des évolutions importantes de certains paramètres comme l'évolution de la population traitée, l'évolution des parts de marché et celle du secteur hospitalier prenant en charge la chimiothérapie anticancéreuse. Un horizon temporel plus long (> 3 ans) n'a pas été considéré comme pertinent au regard des évolutions rapides des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer (évolution des indications, des traitements disponibles ...).

✓ **Population de l'étude**

La population cible du modèle a été définie comme l'ensemble des patients avec un cancer du sein métastatique HER2+ en progression qui ont été prétraités par une chimiothérapie ou du trastuzumab au stade métastatique et qui initient une seconde ligne de traitement métastatique ou plus. La population cible du modèle a donc été estimée à 4 182 patientes.

✓ **Structure et paramètres généraux du modèle**

La structure du modèle repose sur la comparaison de deux scénarii de traitement : trastuzumab (T) *versus* lapatinib associé à la capecitabine (L+C) (**Figure 26**). Le modèle prend en compte:

- la distribution de la population cible entre les traitements (T *versus* L+C),
- la distribution de la population par secteur hospitalier de prise en charge (secteurs public et privé)
- le taux de croissance de la population cible sur la période 2012-2014

- le taux d'arrêt de traitement entre chaque cycle de traitement lié à la progression de la maladie, une toxicité induisant un changement de traitement ou le décès

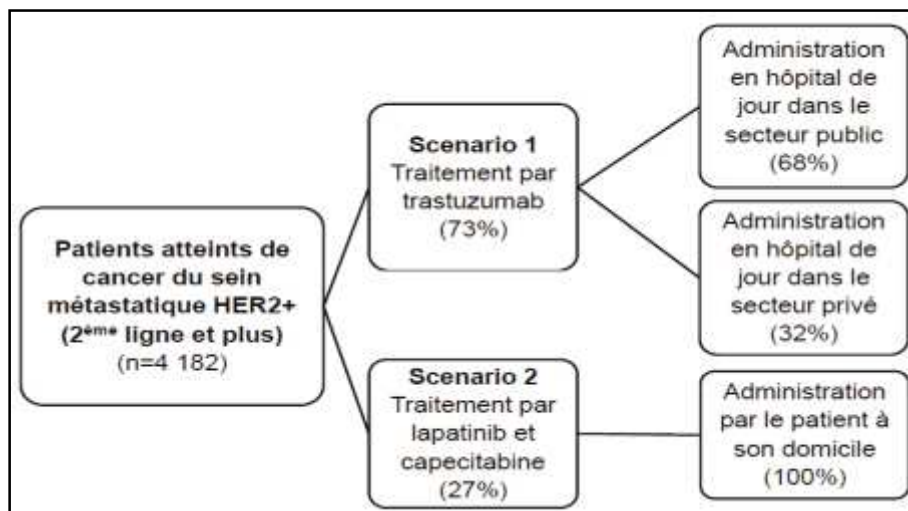


Figure 26 : Structure générale du modèle d'impact budgétaire [70].

✓ Modalités de traitement

Le scénario 1 simule une cohorte de patients traités par T à l'occasion d'une hospitalisation de jour et qui représente 91,5% des séjours hospitaliers pour chimiothérapies (PMSI-MCO, 2010). Le scénario 2 simule une cohorte de patients traités par L+C en auto-administration. La distribution de la population cible du modèle entre les deux scénarios (73% pour le scénario 1 et 27% pour le scénario 2) repose sur des données de marché non publiées issues des bases de données de prescription de la société KantarHealth. Le trastuzumab étant indiqué en monothérapie ou en association aux cytotoxiques, les associations les plus fréquentes ont été recherchées dans la littérature. L'étude HERMINE portant sur 623 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+, a étudié l'utilisation du trastuzumab notamment au-delà de la progression (N=177). Dans cette étude, le trastuzumab était utilisé en association à une chimiothérapie cytotoxique dans 94% des cas, le plus souvent avec du paclitaxel, de la vinorelbine ou du docetaxel.

Ces associations de molécules n'ont toutefois aucun impact sur le coût du traitement dans la mesure où le coût d'acquisition du paclitaxel, de la vinorelbine ou du docetaxel (depuis le 01/03/2012) est intégré au tarif de la séance de chimiothérapie.

Leur coût, contrairement au trastuzumab qui est inscrit sur la liste des molécules en sus, n'est donc pas comptabilisé en sus du GHS.

Un paramètre d'évolution sur la distribution de la population traitée par voie orale et par voie intraveineuse a été introduit entre les deux scénarii. Il repose sur l'hypothèse d'un nombre croissant de patients traités par voie orale et d'un nombre décroissant de patients traités par voie intraveineuse. Cette hypothèse repose sur la disponibilité croissante des TAO dont on peut penser que la tendance sera entretenue par la volonté croissante d'externalisation des soins qui accompagne la réflexion autour de l'optimisation du parcours de soins et sur la base de l'évolution des données de marché non publiées du lapatinib (KantarHealth). Enfin, la croissance de la population cible du modèle sur la période 2012-2014 a été prise en compte dans l'analyse. Un taux de croissance annuel de 1,1% a été estimé à partir des données de la base PatientMetrics (CancerMPact®, KantarHealth, 2010) et concorde avec l'augmentation de l'incidence du cancer du sein retrouvée dans les registres du cancer.

✓ **Secteur hospitalier de prise en charge**

La répartition des patients traités par chimiothérapie, en établissement privé et en établissement public a été introduite dans le modèle afin de tenir compte de la variabilité des coûts entre les deux secteurs. Cette variabilité concerne le tarif nominal qui s'applique au GHS de chimiothérapie, les honoraires médicaux n'étant pas inclus dans le tarif du séjour pour le secteur privé. Le taux de répartition a été déterminé d'après les données du PMSI-MCO où 66% et 34% des patients recevaient une chimiothérapie dans un établissement public et privé respectivement en 2011. L'évolution de cette répartition sur la période 2012-2014 a également été considérée puisque l'on observe une tendance à l'accroissement du nombre de séances de chimiothérapies réalisées dans le public et une diminution simultanée des chimiothérapies réalisées dans le secteur privé sur la période 2006-2010 (PMSI MCO 2006-2010). A défaut d'information complémentaire, une projection linéaire de cette tendance a été réalisée sur la période 2010-2014 (**Figure 27**).

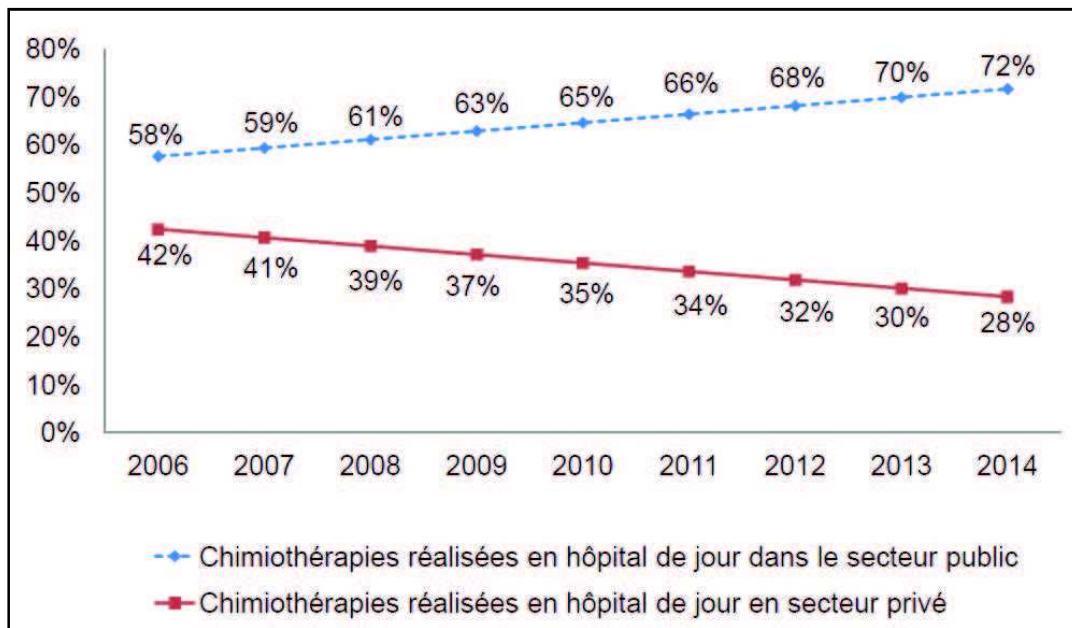


Figure 27 : Evolution du nombre de séances de chimiothérapies réalisées dans les secteurs public et privé entre 2006-2009 avec extrapolation linéaire des données sur 2010-2014 [70].

✓ **Analyse comparée des coûts de prise en charge**

Pour l'année de référence (2012), le coût annuel de traitement d'un patient traité par T serait deux fois plus élevé (36 077€) que le coût annuel de traitement d'un patient traité par L+C (17 165€). Le coût total de l'ensemble des patients traités par T (N= 3 053) représenterait plus de 111 millions d'Euros contre 19 millions d'Euros pour l'ensemble des patients traités par L+C (N=1 129). Ces résultats tiennent compte du taux d'attrition de la cohorte lié aux arrêts de traitement pour progression de la maladie, toxicité ou décès. En supposant que les parts de marché du traitement par L+C augmentent de façon linéaire sur l'horizon temporel du modèle (2012-2014), le coût total annuel de l'ensemble de la population traitée baisserait de 129 à 116 millions d'Euros. Cela représenterait ainsi 13 millions d'Euros de coûts évités sur un horizon temporel de trois ans (Tableau XVII).

Tableau XVII : Comparaison des coûts de traitement par trastuzumab et lapatinib sur la période 2012-2014 [70].

	2012 en €	2013 en €	2014 en €
Scenario 1 (TBT)	110 137 855	96 547 953	82 599 702
Etablissement public et PSPH	77 125 158	69 248 847	60 643 430
Etablissement privé	33 012 697	27 299 107	21 956 272
Scénario 2 (L+C)	19 381 278	26 706 540	34 190 613
Coût total	129 519 134	123 254 493	116 790 315
Impact budgétaire (Δ = Scenario 1- Scenario 2)	90 756 577	69 841 413	48 409 090

Le coût de traitement par cycle a été estimé à 3 671€ pour un patient traité par T contre 2 447€ pour un patient traité par L+C (**Tableau XVIII**). Le coût du premier cycle de traitement est légèrement supérieur à celui des cycles suivants du fait des examens précliniques qui sont supposés être plus complets à l'initiation d'un protocole de chimiothérapie. Le coût total annuel de traitement a été estimé à 36077€ pour un patient traité par T contre 17 165€ pour un patient traité par L+C.

Tableau XVIII: Coûts désagrégés par type de traitement et par cycle de traitement [70].

	1 ^{er} cycle		2 ^{ème} cycle et suivants	
	En Euros	En %	En Euros	En %
Scenario 1 : Trastuzumab	3 671	-	3 083	-
Etablissement public et PSPH	3 758	100%	3 169	100%
Traitement	3 255	87%	2 731	86%
Administration	1 158	31%	1 158	37%
Molécules	2 098	56%	1 573	50%
Examens biologiques et cliniques de suivi	391	10%	369	12%
Consultations	56	1%	28	1%
Transport médicalisé	55	1%	42	1%
Etablissement privé	3 487	100%	2 898	100%
Traitement	2 984	86%	2 460	85%
Administration	887	25%	887	31%
Molécules	2 098	60%	1 573	54%
Examens biologiques et cliniques de suivi	391	11%	369	13%
Consultations	56	2%	28	1%
Transport médicalisé	55	2%	42	1%
Scenario 2 : Lapatinib + Capécitabine	2 447	100%	2 269	100%
Traitement	2 218	91%	2 218	98%
Administration	0	0%	0	0%
Molécules	2 218	91%	2 218	98%
Examens biologiques et cliniques de suivi	124	5%	29	1%
Consultations	91	4%	23	1%
Transport médicalisé	14	1%	0	0%

Les résultats de ce modèle confirment l'infériorité des coûts de traitement par lapatinib comparé au trastuzumab. Le coût plus élevé d'acquisition du lapatinib confirme l'idée que le coût d'acquisition des TAO est généralement plus élevé que celui des traitements anticancéreux intraveineux. Toutefois, le coût d'acquisition plus élevé du traitement oral est compensé par l'absence de coûts liés à l'administration du produit et à un recours au transport médicalisé qui est supposé être moins important que dans le cadre d'hospitalisations successives induites par un traitement intraveineux.

Conclusion

L'évaluation pharmacoéconomique est essentiellement un outil d'aide à la décision et de réduction de l'incertitude dont le premier intérêt est de conduire à une formulation explicite de l'ensemble des stratégies possibles et à un abord exhaustif de toutes les dimensions du problème décisionnel : efficacité, utilité, efficience. Le second intérêt de la démarche est de conduire à une estimation chiffrée de ces différents paramètres, ce qui permet une comparaison objective de programmes très divers. Bien que ce type d'analyse ne puisse se substituer au jugement clinique ou au processus politique de décision, il représente un outil de nature scientifique dans l'arsenal des méthodes à la disposition des médecins et des décideurs en santé. Néanmoins, une certaine résistance du corps médical par rapport à cette pratique a pu être constatée, liée en grande partie à une perception négative des objectifs de l'évaluation économique en santé, regardée comme un élément de rationnement des soins. D'où la nécessité de former (ou au moins d'informer) les professionnels de santé aux méthodes mises en œuvre et à leur réel enjeu, à savoir mettre en évidence le caractère approprié pour la collectivité d'une pratique de façon à appuyer sa diffusion.

ANNEXES

Annexe 1: Organisation générale du codage PMSI

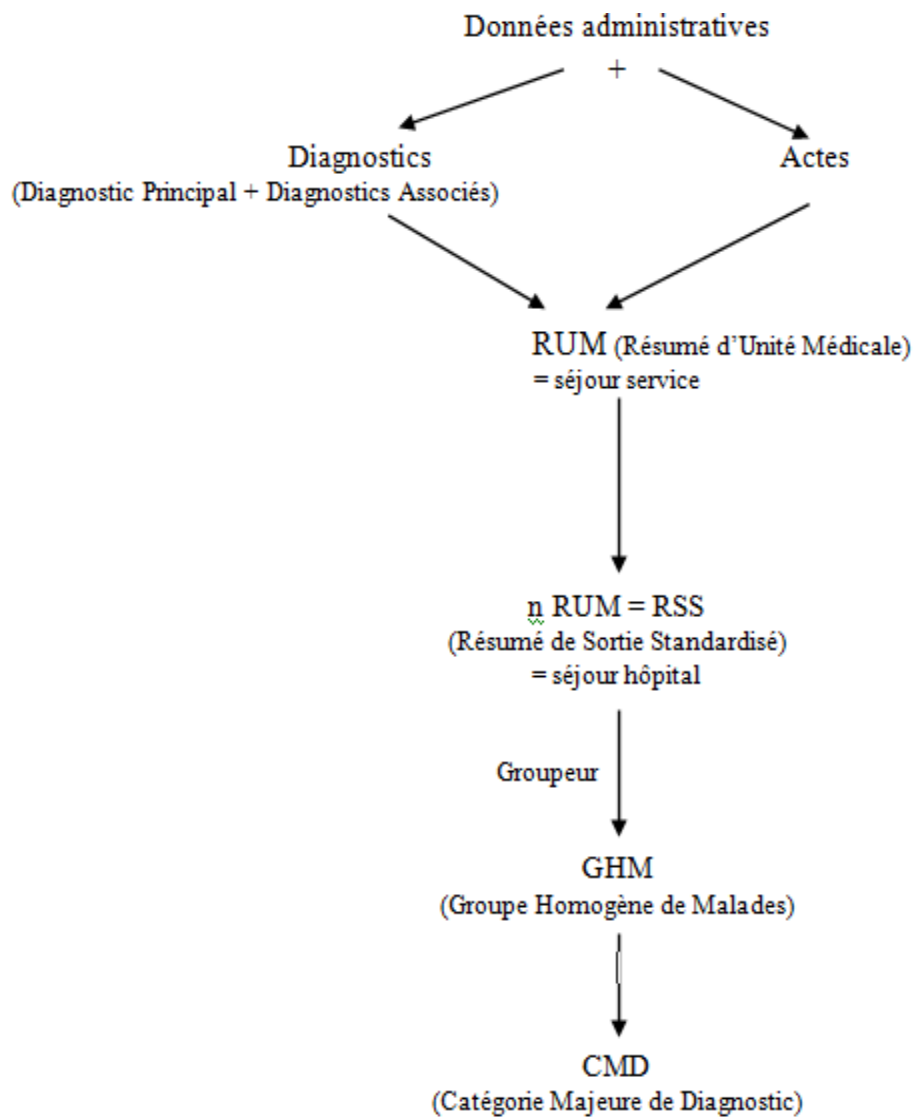


Schéma (a) : Organisation générale du codage PMSI [22].

Annexe 2 : Critères d'appréciation et niveaux du SMR et de l'ASMR

Les avis rendus par la Commission de la Transparence résument l'évaluation du progrès thérapeutique apporté par les médicaments en fonction des moyens thérapeutiques déjà disponibles. Ces avis comporte notamment le Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu.

➤ Service Médical Rendu :

La commission de la transparence rend ses avis en fonction de l'appréciation du service Médical Rendu (SMR), en tenant compte :

- De la nature de l'affection traitée, notamment son degré de gravité
- Du niveau d'efficacité et du rapport efficacité/effets indésirables du médicament
- De la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et existence d'alternatives thérapeutiques
- Et de l'intérêt pour la santé publique

Il existe plusieurs niveaux de SMR :

- SMR majeur ou important
- SMR modéré
- SMR faible ou insuffisant

➤ Amélioration du Service Médical Rendu :

L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) d'un médicament est appréciée par la Commission de la Transparence en le comparant aux autres médicaments de la même classe thérapeutique ou ceux à même visée thérapeutique, le cas échéant, déjà commercialisés.

L'A.S.M.R. est à distinguer du S.M.R. qui évalue un médicament sans apprécier l'amélioration apportée par rapport aux médicaments déjà disponibles.

L'ASMR est évalué en 3 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi :

- **Niveau I** : Amélioration majeure ou importante en termes d'efficacité thérapeutique et /ou de réduction des effets indésirables.
- **Niveau II** : Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et /ou de réduction des effets indésirables.
- **Niveau III** : Amélioration mineure ou absence d'amélioration en termes d'efficacité thérapeutique et /ou de réduction des effets indésirables [30].

Annexe 3 : Définitions

Standard gamble (SG)

Les choix dans le domaine de la santé comportant toujours un certain degré d'incertitude, certains auteurs estiment que les techniques de mesure des préférences doivent être fondées sur une théorie de prise de décision en incertitude, telle que la théorie de l'utilité espérée (TUE). Celle-ci postule que, confronté à une situation incertaine, l'individu choisit entre deux éventualités de manière à maximiser, non plus la seule utilité, mais l'espérance de l'utilité (von Neumann et Morgenstern 1944). L'utilité espérée, par exemple d'une opération chirurgicale, est la moyenne des utilités attribuées à chacun de ses résultats possibles, pondérée par leur probabilité d'occurrence.

La théorie de l'utilité espérée est construite sur trois axiomes qui définissent ce qu'est un comportement rationnel en contexte incertain. Le premier, qui postule des préférences complètes, cohérentes et transitives, n'est pas propre au contexte probabiliste. Le *standard gamble* (SG) est une application directe des axiomes de continuité et d'indépendance des préférences.

Le *standard gamble* consiste à amener la personne à choisir entre une situation certaine et une loterie dont l'issue peut être pire ou meilleure que l'option certaine (figure 2.5). Plus concrètement, on demande aux individus de choisir entre une certitude – vivre un certain nombre d'années dans un état de santé donné – et une « loterie » ayant deux issues possibles : retrouver la parfaite santé avec une probabilité p ou décéder immédiatement avec une probabilité $(1-p)$.

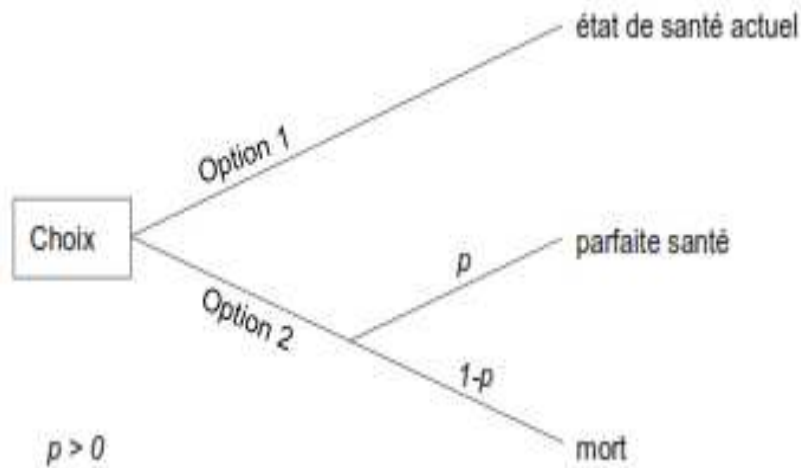


Figure 28 : Standard Gamble pour une maladie chronique

La probabilité p pour laquelle l'individu n'exprime aucune préférence entre le résultat certain et la loterie reflète l'utilité qu'il attribue à l'état de santé décrit (Gold *et al.* 1996).

En effet, l'utilité de la parfaite santé valant par définition 1 et celle de la mort 0, l'utilité espérée de la loterie est égale à :

$$U(h) = p*1 + (1-p)*0 = p$$

La probabilité de parfaite santé est multipliée par l'utilité de la parfaite santé, à quoi est additionnée la probabilité de décès immédiat multipliée par l'utilité du décès immédiat. Dès lors que l'utilité de la mort est fixée à zéro, l'utilité espérée se résume à la probabilité de parfaite santé au niveau d'indifférence.

Time Trade-Off (TTO)

La technique du *time trade-off* a été développée par Torrance *et al.* (1972) comme une version simplifiée du *standard gamble*, dans le but de remédier au problème de compréhension que la notion de probabilité pose aux répondants. Les décisions se prennent ici dans un contexte certain.

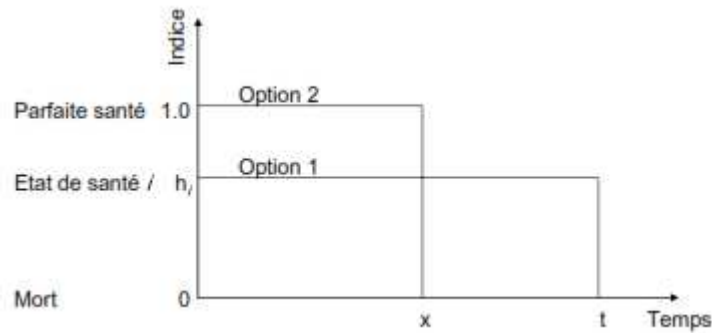


Figure 29 : Time trade-off pour une maladie chronique

Les répondants ont à choisir entre deux options (figure 18) : vivre pendant une période donnée t dans l'état de santé évalué ou vivre durant une période plus courte x , mais en parfaite santé. Autrement dit, le répondant doit faire un arbitrage entre quantité et qualité de vie. L'indice d'utilité associé à l'état de santé $U(h)$ correspond au rapport $U(h) = x/t$, où t désigne la durée de vie totale avec la maladie et x le nombre d'années en bonne santé jugé équivalent à la durée de vie totale avec la maladie. Par exemple, si un individu révèle qu'il lui est indifférent de vivre dix ans en souffrant de la maladie évaluée ou six ans en parfaite santé, cela signifie que l'indice d'utilité attribué à cet état de santé est de 0,6.

Comme le *standard gamble*, le *time trade-off* est basé sur un choix. Les individus effectuent un arbitrage entre quantité et qualité de vie. La méthode fait apparaître deux combinaisons de qualité et de durée de vie qui se trouvent à deux points différents de la même courbe d'utilité. Bien que la méthode soit dépourvue de fondement théorique explicite, les valeurs obtenues peuvent être interprétées dans le cadre de la théorie de l'utilité cardinale.

HYE : Nombre hypothétique d'années en parfaite santé qui pourrait être considéré comme l'équivalent du nombre réel d'années passées dans un état de santé imparfait déterminé.

Pari standard : Technique utilisée pour évaluer la préférence d'une personne quant aux résultats ou aux états de santé donnant lieu à des différences dans la durée de la vie ou sa qualité; consiste à demander au répondant de choisir entre un état de santé donné et le pari, lequel peut signifier un état de santé idéal ou la mort immédiate; changement systématique

des probabilités de l'état de santé idéal par rapport à la mort immédiate jusqu'à ce que la personne n'arrive plus à établir une préférence entre le pari et l'état de santé; comparer avec l'arbitrage temporel [71].

La méthode de kaplan-Meier est une méthode d'analyse de survie, c'est-à-dire une méthode permettant de synthétiser les probabilités de survenue d'un événement chez les sujets ayant en commun une même situation de départ (ou événement de base) en tenant compte du délai écoulé. Dans la méthode de kaplan-Meier, la probabilité de survie à l'événement considéré est recalculée chaque fois qu'au moins 1 de ces événements est enregistré. La méthode prend en compte le fait que certaines personnes ne peuvent pas être suivies jusqu'au moment où l'événement étudié se produit. Cette méthode est une analyse univariée ; elle n'introduit pas de covariables. Le résultat final est exprimé en coût par année de vie sauvée ou par résultat de santé obtenue. Ces analyses calculent un rapport (ratio) qui correspond, au numérateur, à la différence de coût entre les stratégies comparées (unité monétaire) et, au dénominateur, à la différence des résultats médicaux (unité : années de vie sauvée par exemple) [72].

Annexe 4 : Arrêté conjoint du Ministre de la Santé et du Ministre des Finances et de la Privatisation n°10-04 du 3 Safar 1425 (25/3/2004) fixant les tarifs des services et prestations rendus par les hôpitaux et services relevant du ministère de la santé.

Le ministre de la santé,

Le ministre des finances et de la privatisation,

- Vu le décret n°2-99-80 du 12 hija 1419 (30 mars 1999) fixant les modalités de rémunération des services et prestations rendus par les hôpitaux et services relevant du ministère chargé de la santé, notamment son article 19 ;

ARRETENT :

Article premier : Les tarifs applicables aux services et prestations sanitaires dispensés ou rendus par les hôpitaux et services relevant du ministère de la santé, prévus par les dispositions du décret n°2-99-80 du 12 hija 1419 (30 mars 1999) sus-visé, sont fixés conformément aux termes du présent arrêté.

Article 2 : La valeur des lettres-clés, visée à l'article 19 du décret précité, servant au calcul des honoraires médicaux, chirurgicaux est fixée comme suit:

C1 (généraliste)	= 40 dhs
C2 (spécialiste)	= 60 dhs
Z (actes de radiologie)	= 7,50 dhs
B (actes de biologie médicale)	= 1,50 dhs
K (actes de chirurgie et de spécialité)	= 7,50 dhs
D (actes dentaires)	= 7,50 dhs

Chapitre I : Tarifs des services et prestations rendus dans le cadre de l'hospitalisation

Article 3 : Le tarif de remboursement de la journée d'hospitalisation prévu à l'article 6 du décret n°2-99-80 du 12 hijra 1419 (30 mars 1999) susvisé est fixé comme suit:

- chambre de plus de 2 lits : 80 dhs.
- chambre de 2 lits : 100 dhs.
- chambre particulière : 140 dhs.

Ce tarif est pris en considération lors de l'application du mode de tarification à l'acte.

Article 4 : Le tarif journalier de séjour de la personne accompagnant le malade hospitalisé est fixé à 80 dhs/j.

Toutefois, la mère accompagnant son enfant de moins de 7 ans est exonérée de paiement de ce tarif.

Section 1 : Forfait des services et prestations de médecine et d'obstétrique

Article 5 : Les forfaits des services et prestations de médecine et d'obstétrique sont fixés comme suit :

1- Forfait journalier en médecine :

Durée de séjour	Chambre de + de 2 lits	Chambre de de 2 lits	Chambre particulière
pendant les 3 premiers jours	250,00 dhs/j	312,50 dhs/j	437,50 dhs/j
du 4 ^{ème} jour au 10 ^{ème} jour inclus	150 dhs/j	187,50 dhs/j	262,50 dhs/j
à compter du 11 ^{ème} jour	100 dhs/j	125,00 dhs/j	175,00 dhs/j

2- Forfait journalier à la réanimation :

Durée de séjour	Chambre de + de 2 lits	Chambre de de 2 lits	Chambre particulière
pendant les 3 premiers jours	500,00 dhs/j	625,00 dhs/j	875,00 dhs/j
du 4 ^{ème} jour au 10 ^{ème} jour inclus	400 dhs/j	500,00 dhs/j	700,00 dhs/j
à compter du 11 ^{ème} jour	300 dhs/j	375,00 dhs/j	525,00 dhs/j

3- Forfait journalier d'accouchement par voie basse :

- sans épisiotomie = 250,00 dhs/j
- avec épisiotomie = 350,00 dhs/j
- avec manœuvre = 450,00 dhs/j.

Article 6 : Le forfait d'accouchement est fixé pour une durée d'hospitalisation de 48 heures. Au delà de cette durée, il est fait application du forfait journalier en médecine tel que défini à l'article 5 ci-dessus.

Article 7 : Les actes de biologie médicale, de radiologie, d'imagerie médicale et d'exploration fonctionnelle dépassant les coefficients B 120 et Z 50 sont tarifés en sus du forfait journalier prévu à l'article 5 ci-dessus.

Sont également tarifés en sus, conformément aux dispositions de l'article 4 du décret n°2-99-80 précité :

- les poches de sang et des dérivés sanguins ;
- les actes d'autopsie dont le forfait est fixé à 1000 dhs ;
- le forfait journalier de la couveuse :
 - pendant les 10 premiers jours = 350 dhs/jour
 - à compter du 11^{ème} jour = 200 dhs/jour

Section 2 : Frais d'hospitalisation dans les services de chirurgie

Article 8: Pour les malades soignés dans des services de chirurgie ou de spécialité chirurgicale, le forfait chirurgical est fixé par groupes de pathologies conformément au tableau annexé au présent arrêté.

Les malades qui n'ont subi aucune intervention pendant leur séjour dans un service de chirurgie, sont assimilés pour le paiement des frais de soins et d'hospitalisation à des malades soignés dans un service de médecine.

Article 9 : Les actes de biologie médicale, de radiologie, d'imagerie médicale et d'exploration fonctionnelle dépassant les coefficients B 120 et Z 50 sont tarifés en sus du forfait chirurgical dans les conditions prévues à l'article 7 ci-dessus.

Chapitre II : Tarifs des services et prestations rendus à titre externe

Article 10 : Les services et prestations sanitaires dispensés ou rendus à titre externe par les hôpitaux et services relevant du ministère de la santé donnent lieu au paiement des tarifs ci-après:

1- Consultations externes :

- 1- Consultation seule : C1 (généraliste) : 40 dhs,
C2 (spécialiste) : 60 dhs.
- 2- Consultation + 1 prestation : 100 dhs.
- 3- Consultation + 2 prestations: 150 dhs.

Au delà de 2 prestations, il est fait application de la tarification à l'acte conformément aux nomenclatures des actes professionnels et de biologie médicale.

2- Séances d'hémodialyse : 400 dhs/séance.

3- Rééducation fonctionnelle :

- AMM (actes pratiqués par le kinésithérapeute) : 40,00 Dhs/séance
- AMY (actes pratiqués par l'orthoptiste) : 40,00 Dhs/séance
- AMO (actes pratiqués par l'orthophoniste) : 40,00 Dhs/séance

4- Délivrance de certificat médical d'aptitude et assimilé : 40 dhs

5- Délivrance de certificat médical pour l'obtention du permis de conduire : 100 dhs.

6- Délivrance de certificat médical légal : 100 dhs.

Article 11 : Le présent arrêté abroge toutes dispositions contraires et notamment celles de l'arrêté du directeur de la santé publique et de la famille du 22 juillet 1955 fixant la valeur des lettres-clés servant au calcul des honoraires médicaux et chirurgicaux et le prix forfaitaire des accouchements dans les formations sanitaires civiles du Protectorat.

Article 12 : Le présent arrêté prend effet 30 jours à compter de sa date de publication au bulletin officiel.

Annexe 5 : Exemples de grille d'évaluation de la qualité d'une étude Economique [44].

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

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

RESUME

Titre : La Pharmacoeconomie : Bases réglementaires, méthodologiques et applications.

Auteur : EL ASRI JAWHARA

Mots clés : Pharmacoeconomie ; coût ; Modélisation ; économie de santé.

La pharmacoeconomie est une discipline émergente qui se définit par l'analyse comparative des coûts et des conséquences de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives et ses résultats sont exprimés de façon différentielle.

L'intérêt pour les études pharmacoeconomiques est partagé par tous les acteurs du système de santé et concerne aussi bien l'industrie pharmaceutique que les pouvoirs publics et les professionnels de santé. En effet, ce sont des méthodes d'aide à la décision en prenant en compte le critère d'efficacité. Devant l'intérêt croissant de ce type d'étude, des recommandations de qualité ont été produites dans de nombreux pays.

Quatre différents types d'études sont pratiquées : l'analyse de minimisation des coûts, l'analyse coût-efficacité, l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-bénéfice. Des choix méthodologiques structurants l'évaluation économique en santé sont à considérer : Le type d'analyse, le point de vue de l'analyse, le type de coûts pris en compte, la population d'analyse, l'horizon temporel, la méthode d'actualisation et les résultats.

Le résultat final est exprimé en coût par année de vie sauvée ou par résultat de santé obtenue. L'analyse de sensibilité explore le degré d'imprécision, tant pour la mesure des ressources et leur valorisation que pour les résultats. Elle est pratiquée systématiquement pour pallier les conditions d'incertitudes dans lesquelles sont réalisées ces études. L'absence fréquente dans les études publiées (cliniques, épidémiologiques) de données intégrant d'une part toutes les stratégies thérapeutiques, et d'autre part tous les critères de mesure des résultats, oblige à agréger des données provenant de sources différentes. La pharmacoeconomie construit alors des modèles, le plus souvent stochastiques. En oncologie, comme dans plusieurs autres disciplines, la pharmacoeconomie est devenue de plus en plus importante par l'augmentation des coûts des nouveaux traitements anticancéreux. De plus, il faut souligner l'intérêt des mesures de qualité de vie en cancérologie.

SUMMARY

Title: Pharmacoeconomics, regulatory basis, methodological and applications.

Author: EL ASRI JAWHARA

Keywords: Pharmacoeconomics; Cost; Modelisation; Health economics.

Pharmacoeconomics is a scientific discipline that evaluates the costs and effects value of various diagnostic strategies, therapeutic or preventive and results are differentially expressed.

All stakeholders of health system, including pharmaceutical industry, governments and health professionals, are interested in Pharmacoeconomics studies. these are methods of decision making that take into account the efficiency criteria. Due to the growing interest in this type of study, a number of recommendations have been produced in many countries.

There are several types of pharmacoeconomic evaluation: cost-minimization analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis and cost-utility analysis. Structured methodological choices in health economic evaluation need to be considered: The type of analysis, the point of view of the analysis, the type of costs taken into consideration, the analysis scope, time space, the update method and results.

The final result is expressed in cost per year of saved life or health achieved result. The sensitivity analysis explores the degree of imprecision, as for the measurement of resources and their exploitation for results. It is practiced systematically to address the conditions of uncertainty in which these studies are conducted. The frequent absence in the literature (clinical, epidemiological) data integration on the one hand all therapeutic strategies, and the other hand all the criteria of measuring outcomes, requires aggregating data from different sources. Pharmacoeconomics then constructed models, usually stochastic.

Economic evaluation have become increasingly important in oncology because of the proliferation of expensive new treatments. Furthermore, considering quality of life effects is particularly important in cancer.

ملخص

العنوان: اقتصاديات الدواء: الأساس التشريعي والمنهجي والتطبيقات.

من طرف: العسري جوهرة

الكلمات الأساسية: اقتصاديات الدواء، التكلفة، تصميم، اقتصاديات.

اقتصاديات الدواء من التخصصات الناشئة ، التي تعرف عن طريق التحليل المقارن بين التكاليف والنتائج لمختلف استراتيجيات التشخيص، العلاج أو الوقاية.

يتم تقاسم الفائدة في هذه الدراسات من قبل جميع أصحاب المصلحة في النظام الصحي ويغطي كلا من صناع الأدوية، الحكومات والمهنيين الصحيين. في الواقع، هي طرق لدعم اتخاذ القرار، مع الأخذ بعين الاعتبار معيار الكفاءة. وفي مواجهة تزايد الاهتمام في هذا النوع من الدراسة، قد تم إنتاج نوعية من التوصيات في العديد من البلدان.

ففي إطار المنهجية المتبعة سننتمد على ثلاث أبعاد أساسية: نوع التحليل، وجهة نظر التحليل، نوع التكاليف المأخوذة بعين الاعتبار، ثم النتائج. فجميع الدراسات والأبحاث التي همت مجال الصيدلة الاقتصادية قامت بمقارنة البدائل العلاجية التي جربت نتائجها بطرق مختلفة. حيث تمارس عبر أربع أنواع مختلفة أيضا: تحليل الحد من التكاليف، تحليل فعالية التكلفة، تحليل فائدة التكاليف، ثم تحليل تكاليف الربح.

النتيجة النهائية هي عبارة عن تكلفة إنقاذ حياة مدة سنة أو نتيجة صحية تم تحقيقها. إن تحليل الحساسية يستكشف درجة من عدم الدقة، بالنسبة لقياس الموارد واستغلالها وأيضا النتائج التي يتم تحقيقها. فهي تمارس بشكل منهجي من أجل معالجة الظروف التي تتم فيها عمليات الشكوك من هذه الدراسات.

فالغياب المتكرر في الدراسات المنشورة (السريرية والوبائية) للمعطيات التي تعتمد بشكل أو بآخر من جهة على الاستراتيجيات العلاجية، و من جهة أخرى على جميع شروط قياس النتائج، وهو الشيء الذي يحتم هنا ضرورة تأصيل المعطيات و جمعها من مصادر متعددة. فالصيدلة الاقتصادية تكون نماذج كثيرة، و التي غالبا ما تكون احتمالية.

في علم الأورام، أصبحت أهمية اقتصاديات الدواء في تزايد، وذلك بسبب ارتفاع تكاليف العلاجات الجديدة للسرطان وبالإضافة إلى ذلك، يجب أن نؤكد على مصلحة جودة الحياة في علاج الأورام.

*Références
bibliographiques*

[1]. Jaisson-Hot I, Schott A-M, Clippe C, Ganne C, Hajri T, Poncet B, Trillet-Lenoir V, Colin C. Méthodes d'évaluation médico-économique : applications à la cancérologie. Bull Cancer 2003 ; 90 (11) : 939-945.

[2]. Fargeon V. Introduction à l'économie de la santé. Presses universitaires de Grenoble, 2009.

[3]. De Wever A. Comment gérer les rapports coût-efficacité ? Rev Med Brux 2009 ; 30 : 437-440.

[4]. Smarta R.B. Pharmacoeconomics-Key to affordable Medicines. Interlink white paper, 2012.

[5]. Salazar L, Jackson S, Shiell A, Rice M. Guide d'évaluation économique des efforts de promotion de la santé de l'Organisation panaméricaine de la santé, Washington (D.C), OPS 2007.

[6]. Drummond M.F, O'Brien B.J, Stoddart G.L, Torrance G.W. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé 1998.

[7]. HAS. Évaluation médicoéconomique. Evaluations et recommandations 2013. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/1250026/fr/evaluation-medico-economique>. Avril 2014.

[8]. OMS MAROC. Disponible sur <http://www.who.int/countries/mar/fr/>. Avril 2014.

[9]. Ministère de la santé, Direction de la Planification et des Ressources Financières. Principaux résultats des CNS et analyses des dépenses des principaux financeurs du système de santé au Maroc. Comptes nationaux de la santé 2010.

[10]. Agence Nationale de l'Assurance Maladie. Rapport Global annuel 2013 et plan d'action 2014-2016. Relatif au Régime d'Assistance Médicale 2014.

[11]. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques DREES. Comptes nationaux de la santé 2012. Série Statistiques N° 185, Septembre 2013.

[12]. WORONOFF-LEMSI M-C, DEMOLY P, LE PEN C. Approche pharmaco-économique et illustrations en milieu hospitalier. Journal de pharmacie clinique 2000 ; 19 ; 1 :53-58.

[13]. Bootman J-L, Townsend T, and McGhan W. Principles of Pharmacoeconomics. Introduction to Pharmacoeconomics 2005, p : 4-6.

[14]. Béresniak A, Taboulet F, Cros-Friedman S. Comprendre La Pharmacoeconomie. Édition John Libbey, 1996.

[15]. Audibert M. Evaluation de la lutte anti-vectorielle: approche économique. MedTrop 2009, 69: 185-193.

[16]. Musaraj A, Dervishi A. Pharmaco-economics analysis, as a strategy on facilitating choices between health and non-health programs in the establishment of the national health care system. Alexandria Journal of Medicine, 2013.

[17]. SANCHEZ TRASK, L. Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. The McGraw-Hill Companies, 2011.

[18]. WERTHEIMER A., CHANEY. Pharmacoeconomics. Business Briefing: Pharmagenerics, 2003, p: 7.

[19]. Woronoff-Lemsi M-C, Limat S, Husson M-C. Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. *Pharmaco-économie*, 2000, 21, p: 40-51.

[20]. Smarta R-B. Pharmacoeconomics- Key to affordable medicines. Interlink white paper 2012, 20, p: 5.

[21]. Fagnoni P. Dossier : La Pharmacoéconomie. *Le Moniteur Hospitalier*, mai 2012, n°246, p.17-28.

[22]. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (PMSI MCO), disponible sur www.atih.sante.fr , septembre 2014.

[23]. Goichot B, Meyer N. l'activité des services de médecine interne français en 2000-2001. *La revue de médecine interne* 2003 ; 24 : 681- 687.

[24]. Chambaretaud S. et Hartmann. L'économie de la santé : avancées théoriques et opérationnelles. *Revue de l'OFCE* 2004, n°91, p : 235-268.

[25]. Beresniac A. Bouvenot G. De l'intérêt de la Pharmacoéconomie. *La presse médicale* 2000,29, n°23, p : 1299-1301.

[26]. Kanis JA, Hiligsmann M. The application of health technology assessment in osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2014), doi: 10.1016/j.beem.2014.04.001

[27]. Crochand-Lacour A, Lelorier J. Introduction à la pharmacoéconomie. Les presses de l'Université de Montréal, 2000.

[28]. Carton G. Anémie en cancérologie. Editions John libbey eurotext, 2012.

[29]. Études de l'OCDE sur les politiques de santé. Les prix des médicaments sur un marché global : politique et enjeux. OCDE, 2008.

[30]. Agence nationale de l'assurance maladie. Commission de la transparence. Règlement Intérieur, mars 2014.

[31]. Agence nationale de l'assurance maladie. Commission d'évaluation économique et financière des produits de santé. Règlement Intérieur, mars 2014.

[32]. Leverve X, Cosnes J, Erny P, Hasselmann M. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Édition Springer, 2001.

[33]. Maravic M, Daurès J-P, Sany J. L'évaluation médico-économique en rhumatologie : application à la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum [E'd Fr] 2002 ; 69 : 843-849.

[34]. Trask S. Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. *The McGraw-Hill Companies, Inc*, 2011, p:15. Disponible sur www.mhprofessional.com.

[35]. Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Limat S, Deconinck E, Morel P, Cahn JY. Cost comparative study of autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow transplantations for non-Hodgkin's lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20 : 975-982.

[36]. Hartmann O, Le Coroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas : hematologic recovery and costs. *Ann Intern Med* 1997; 126 : 600-607.

[37]. Uyl-de Groot CA, Richel DJ, Rutten FFH. Peripheral blood progenitor cell transplantation mobilised by r-metHu G-CSF (filgrastim); a less costly alternative to autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A : 1631-1635.

[38]. Bennett CL, George SL, Vose JM, Nemunaitis JJ, Armitage JL, Armitage JO, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct therapy in relapsed lymphoid malignancy : implications for economic analyses of phase III clinical trials. *Stem Cells* 1995 ; 13 : 414-420.

[39]. Leverve X, Cosnes J, Erny P, Hasselmann M. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Édition Springer, 2001.

[40]. Auer R, Rodondi N, Aujesky D. Études coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. *Rev Med suisse* 2009 ; 5 : 2402-2408.

[41]. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in health and medicine*. New-York : Oxford University Press, 1996.

[42]. Solberg LI, Maciosek MV, Edwards NM, Khanchandani HS, Goodman MJ. Repeated tobacco-use screening and intervention in clinical practice : Health impact and cost effectiveness. *Am J Prev Med* 2006; 31: 62-71.

[43]. Crochard-Lacour A, Leloirier J. *Introduction à la Pharmacoeconomie*. Les Presses de l'Université de Montréal, E-book, 2011.

[44]. HAS. *Choix Méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS*. Guide méthodologique, octobre 2011.

[46]. Belii A, cobaletchi S, Casian V. Les aspects pharmacoéconomiques dans la gestion de la douleur périopératoire. *Annales françaises d'Anesthésie et de réanimation*, 2012, 31 : 60-66.

[47]. Zambrowski J. Pharmaco-économie du traitement des infections sévères en réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 430–435.

[48]. Launois R. Un coût, des coûts, quels coûts ? Journal d'Economie Médicale 1999, T. 17, n° 1, 77-82.

[49]. Collège des Économistes de la Santé. Guide Méthodologique Pour L'évaluation Économique Des Stratégies De Santé. Recommandations méthodologiques 2003.

[50]. Beresniak A, Duru G. Économie de la santé. Edition Masson, 2008.

[51]. Ganne C, Trillet-Lenoir V, Jaisson-Hot I, Chauvin F. Quelles approches médico-économiques choisir pour l'évaluation de l'impact des molécules coûteuses en cancérologie ? Le modèle de l'Herceptin dans le cancer du sein métastatique®. Bull Cancer 2003 ; 90 (11) : 955-960.

[52]. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Paris : Economica, 1998.

[53]. Mode CJ, Fife D, Troy SM. Stochastic methods for short term projections of symptomatic HIV disease. Stat Med 1991 ; 10 : 1427-1440.

[54]. Annemans L. L'économie de la santé pour non économistes. Edition Academia press, 2008.

[55]. Buisson Y, Licand E, Saliou P. La grippe en face. Edition Xavier montaubon, 2007.

[56]. Soria J-C, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. Édition John Libbey, 2012.

[57]. Niemietz K. How much for a life year? The cost threshold discussion in Health technology assessment. Stockholm Network, 20 pages, 2008. Disponible sur <http://www.stockholm-network.org>.

[58]. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Recommandations, 2008.

[59]. Rochaix L. L'évaluation médico-économique des réseaux : pourquoi et comment ? Néphrologie & Thérapeutiques 2009, 5 : 256-260.

[60]. Nuijten M, Staerzewski J. Applications of modeling studies. Pharmacoeconomics 1998; 13: 289-291.

[61]. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 1998; 13: 397-409.

[62]. Ojeda B, Sand LM, Casado A, Merino P. Cost-minimisation analysis of pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride versus topotecan in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer in Spain. British Journal of Cancer 2003; 89: 1002-1007.

[63]. Hisashige A, Sasako M, Nakajima T. Cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for curatively resected gastric cancer with S-1. BMC Cancer 2013; 13: 443.

[64]. Koerber F, Waidelich R, Stollenwerk B, Rogowski W. The cost-utility of open prostatectomy compared with active surveillance in early localised prostate cancer. BMC Health Serv Res. 2014 Apr 10; 14:163.

[65]. Oltra A, Santaballa A, Munárriz B, Pastor M, Montalar J. Cost-benefit analysis of a follow-up program in patients with breast cancer: a randomized prospective study. *Breast J*. 2007; 13(6):571-574.

[66]. Von MG, du BA, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE et al.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009, 27: 1999-2006.

[67]. Von MG, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T et al.: Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011, 47: 2273-2281.

[68]. Waddell T, Kotsori A, Constantinidou A, Yousaf N, Ashley S, Parton M et al.: Trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced breast cancer: the Royal Marsden experience. *Br J Cancer* 2011, 104: 1675-1679.

[69]. Huober J, Baumann M, Rochlitz C, Aebi S, Guth U, von MR et al.: Trastuzumab treatment beyond progression in advanced breast cancer: patterns of care in six Swiss breast cancer centers. *Oncology* 2011, 81: 160166.

[70]. Benjamin L. Rôle de la tarification a l'activité des établissements de santé dans l'accès des patients aux traitements anticancéreux oraux : Exemple du cancer du sein métastatique HER2+. UNIVERSITE PARIS DESCARTES, 2012.

[71]. Pellegrini S. Analyse comparative des méthodes économiques d'évaluation de la qualité de vie une application a la lombalgie chronique. Université de Neuchatel, Faculté des sciences économiques et sociales, 2005.

[72]. Lorette G, Grenier B. La lecture d'articles médicaux. Doin Editeurs, 2002.

[73]. REFERENCE : B.O N° 5206 DU 16 Rabii I 1425 (6/5/2004).



SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de cette faculté :

- † D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- † D'exercer, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- † D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- † De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais engagements.

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و
أعترف لهم بالجميل و أبقى دوما وفية لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة
العمومية، و أن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي و واجباتي تجاه
المريض و كرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء مزاولتي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب
السلوك و الشرف، و كذا بالاستقامة و الترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها
أثناء القيام بمهامي، و أن لا أوافق على استعمال معلوماتي
لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من
طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

و الله على ما أقول شهيد.

اقتصاديات الدواء: الأساس التشريعي والمنهجي والتطبيقات. أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : العسري جوهرة

المزودة : في 1 يوليوز 1987 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : اقتصاديات الدواء، التكلفة، تصميم، اقتصاديات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : يحي الشراح
أستاذ في علم الأدوية

مشرفة

السيد: سمير أحميد
أستاذ مبرز في علم الأدوية

أعضاء

السيد: عبد الإلاه طريب
أستاذ في علم الأدوية
السيدة : حنان الركابن
أستاذة مبرزة في الفيزيولوجيا