

Compte-rendu du congrès de l'ISPOR Europe 2018

Retour sur les pratiques et les recherches actuelles
en médico-économie pour aider le pharmacien hospitalier

Highlights of the 2018 ISPOR conference

Feedback on current pharmacoeconomics practices and researches
to assist the hospital pharmacist

Hugo Rabier¹, Caroline Hadjadj², Guillaume Bourel³, Pierre-Antoine Fontaine⁴, André Rieutord⁵,
Bruno Michel⁶, Mohamed Lamine Diallo⁷

¹ Pôle de Santé Publique, Service d'évaluation économique en santé, Hospices civils de Lyon, Lyon, France ;
Université Claude Bernard Lyon 1, Hesper EA 7425, Lyon, France

² Pôle de pharmacie, Site Groupe Hospitalier Sud, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

³ Unité de recherche médico-économique, CHU de Montpellier, Montpellier, France

⁴ Pôle pharmacie et stérilisation, Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice, Nice, France

⁵ Département de pharmacie clinique, Hôpital universitaire Gustave Roussy, Villejuif, France

⁶ Service de pharmacie-stérilisation, Hôpitaux universitaires de Strasbourg et Laboratoire HuManiS (EA 7308),
Strasbourg, France

⁷ Service de pharmacie, Grand Hôpital de l'Est Francilien, Meaux, France

Résumé. Le congrès de l'ISPOR Europe (*International society for pharmacoeconomics and outcomes research*) s'est tenu à Barcelone du 10 au 14 novembre 2018. Un groupe de pharmaciens, médecins et économistes en santé présents à Barcelone, a choisi de vous en restituer les messages forts. Les auteurs ont ainsi compilé les restitutions des différentes sessions en quatre grandes parties : 1) Quels sont les rôles des politiques de santé sur la pénétration des biosimilaires en Europe ? 2) L'aide informelle, trop souvent omise des études médico-économiques ; 3) Le programme de recherche médico-économique (PRME) français ; 4) Les économistes en santé face au public profane.

Mots clés: biosimilaires, aide informelle, public profane, médico-économie

Abstract. The 2018 congress of the ISPOR Europe (*International society for pharmacoeconomics and outcomes research*) was held in Barcelona from 10 to 14 November 2018. A group of pharmacists, physicians and health economists attended the conference and reported some of the highlights. They have gathered some of the different outcomes and chosen to present them in four different paragraphs: What are the roles of health policies on the penetration of biosimilars in Europe? Informal care, too often omitted from medico-economic studies, The French programme for medico-economic research (PRME) and health economists in the face of lay audience.

Key words: biosimilars, informal care, lay audience, pharmacoeconomic

Correspondance : M.L. Diallo
<mldiallo@ghcf.fr>

Biosimilaires : quels rôles des politiques de santé sur la pénétration des biosimilaires en Europe ?

Rôle des politiques de santé

Un atelier de l'ISPOR était consacré à l'impact des politiques menées à l'égard des biosimilaires sur leur utilisation [1]. L'accès des biosimilaires au marché européen est régi par une procédure d'autorisation centralisée, unique et obligatoire, pour tous les états membres de l'Union Européenne. Elle est réalisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Pourtant il est constaté des disparités importantes dans les taux de pénétration des biosimilaires en Europe (*tableau 1*) [1]. En effet, après l'obtention de l'AMM européenne, chaque pays est libre d'instaurer sa propre politique d'incitation vis-à-vis des biosimilaires influençant ainsi sa pénétration sur le marché.

Le travail de Evelien Moorkens [2] présenté lors de cet atelier est une revue des politiques menées à travers l'Europe. Elle a été réalisée par l'analyse et la synthèse d'informations recueillies via un questionnaire envoyé aux experts des différents pays européens et complétée d'une revue de littérature. Les données proviennent de 24 pays (20 membres de l'UE ainsi que l'Islande, la Norvège, la Russie et la Serbie).

Concernant la tarification des médicaments biologiques, elle varie selon leur disponibilité en ville ou à l'hôpital. En ville, les prix sont régulés au niveau national

dans la plupart des pays. Les prix des biosimilaires sont souvent fixés à partir du prix du médicament biologique de référence auquel est appliqué un pourcentage de réduction (exemple -20 % en Islande). Plus rarement les prix sont libres comme en Allemagne et au Royaume Uni ou libre avec un maximum fixé comme en Norvège. Enfin d'autres pays effectuent des appels d'offres nationaux (ex Malte et Serbie).

Pour les établissements de santé, des procédures de mise en concurrence via des appels d'offres sont réalisées dans tous les pays européens. Elles sont menées à différents niveaux : échelon national (Ex : Norvège, Malte, Serbie) ; supra-régional (ex : Royaume-Uni découpé en 4 zones) ; régional (ex : Suède) ; local où chaque établissement est laissé libre comme en France.

La centralisation des procédures d'achats facilite la mise en place d'une information claire et consensuelle à destination des prescripteurs. La Norvège par exemple tire avantage de cette centralisation. La procédure nationale aboutit à une multi-attribution où les offres sont classées de la plus à la moins avantageuse économiquement. L'instance en charge de cette procédure émet des recommandations en faveur des offres les plus efficaces. Les médecins sont alors incités à prescrire en priorité le produit classé en n° 1 mais conservent la possibilité de prescrire les autres produits sous réserve de le justifier cliniquement. Grâce à ce système, le taux de pénétration en biosimilaire d'infliximab est rapidement monté à 97,7 %, et celui de l'etanercept à 84,9 % (données de fin octobre 2017).

Concernant l'interchangeabilité entre les différents médicaments biosimilaires d'un même groupe, l'EMA ne se prononce pas et laisse à chaque état membre le soin de se positionner. Si le choix du biosimilaire pour initier un nouveau traitement fait consensus, ce n'est pas encore le cas pour les changements de spécialités en cours de traitement.

La substitution (fait de dispenser une spécialité équivalente ou interchangeable au niveau pharmaceutique) n'est pas autorisée dans la plupart des pays pour les médicaments biologiques, à l'exception de l'Estonie, la Lettonie et la Pologne. En France, la notion de substitution pour les patients naïfs a été introduite par la législation (article 96 de la loi de financement de la sécurité sociale 2017) sous certaines conditions (mention du prescripteur obligatoire, information du prescripteur de la substitution par le pharmacien) mais n'est pas réalisée en pratique en raison de l'absence de décret d'application.

Les politiques d'éducation existent dans la plupart des pays mais il s'agit souvent d'initiatives locales au sein des établissements de soins. Au Portugal et aux Pays-Bas, des conférences scientifiques sont proposées par les autorités de santé. En Norvège, des séminaires sont organisés pour les hôpitaux afin de présenter les résultats

Tableau 1. Part de prescriptions de biosimilaires par molécule en Europe (octobre 2017) – D'après Moorkens [1].

Part de biosimilaires (octobre 2017) (%)				
Pays	Infliximab	Insuline glargine	Etanercept	Rituximab
Royaume-Uni	84,1	5,0	69,5	36,5
France	39,8	5,4	6,8	
Allemagne	48,7	7,3	41,8	
Italie	58,3	15,6	17,7	2,9
Espagne	44,9	8,2	5,3	4,0
Finlande	92,0	4,3		
Norvège	97,7	3,4	84,9	
Pologne	100,0	24,6	23,8	
Danemark	98,1	5,6	86,0	

des appels d'offres. Cependant, ces informations ciblent principalement les prescripteurs et encore trop peu les patients, ce que regrettent les experts interrogés. L'adhésion des patients est pourtant décrite comme un point déterminant du déploiement des biosimilaires.

Plus de la moitié des pays ont mis en place des dispositifs financiers incitatifs à l'utilisation des biosimilaires. En France une rémunération sur objectif de santé public (ROSP) pour les médecins libéraux existe depuis 2016 pour l'insuline glargine : l'objectif fixé est de prescrire au minimum 20 % de biosimilaires. Les données du *tableau 1* montrent que les résultats, pour l'instant, ne sont pas concluants.

Ainsi, de nouveaux dispositifs d'incitation sont apparus avec l'arrivée des biosimilaires de l'Enbrel[®] (etanercept) et très récemment de l'Humira[®] (adalimumab) qui représente des perspectives d'économies importantes pour les systèmes de santé européens.

Exemple du récent dispositif d'incitation en France pour l'etanercept et l'insuline glargine

Depuis le 1^{er} janvier 2018, un nouveau dispositif incitatif a été introduit en France par instruction [3]. Son objectif est de valoriser les efforts des établissements de santé qui augmentent le taux de recours aux médicaments biosimilaires de l'etanercept et de l'insuline glargine pour les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV). Celui-ci prévoit le versement à l'établissement de 20 % de l'écart de prix existant entre un médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence, lorsque celui-ci est prescrit par un médecin de l'établissement et dispensé dans une officine de ville. Cela représente environ 30 euros par boîte d'etanercept 50 mg (4 stylos) et 1,75 euro par boîte d'insuline glargine (5 stylos).

Une simulation de l'impact économique de cette instruction pour l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP, 39 établissements) a été réalisée par Ade *et al.* [4]. Les données PHEV de 2016 ont été utilisées pour évaluer le volume total de prescriptions d'etanercept et d'insuline glargine. Différents scénarios ont été ensuite simulés selon les taux de pénétration des biosimilaires : 40, 50, 70 et 80 %. Dans le scénario le plus optimiste, le montant incitatif perçu serait de 711 185 euros pour l'ensemble de l'AP-HP (559 090 euros pour l'etanercept contre 152 095 euros pour l'insuline). Selon les auteurs, les scénarios les plus probables sont ceux à 40 % et 50 % pour des montants perçus respectivement de 355 592 euros et 444 500 euros. En raison des gains potentiels supérieurs et du nombre de services prescripteurs plus limité et donc plus facile à cibler, les actions devraient prioritairement être dirigées vers les prescriptions d'etanercept.

Ce dispositif d'incitation a récemment été renforcé par une expérimentation nationale [5] à laquelle participent 45 établissements français. L'intéressement est ici destiné directement aux services prescripteurs à la différence de l'instruction précitée qui prévoyait seulement l'intéressement de l'établissement de santé. Le taux reversé est désormais de 30 % de la différence de prix entre biosimilaire et médicament de référence (vs 20 % dans l'instruction) pour une durée de 3 ans maximum.

Perception des patients et effet nocebo

La revue de littérature réalisée par Povsic [6] a identifié 10 publications traitant de l'effet nocebo attribué à l'utilisation des biosimilaires et 13 publications traitant des stratégies à adopter pour limiter son effet. L'effet nocebo est l'alter ego de l'effet placebo mais dans sa composante négative pour le patient. Il s'agit d'un effet néfaste ressenti par l'administration d'un traitement sans que celui-ci ne puisse être attribué à ses propriétés pharmacologiques.

Une étude de données en vie réelle a été menée aux Pays-Bas lors du changement de traitement par un médicament biosimilaire d'infliximab entre juin 2016 et avril 2017 [7]. Sur 146 patients, 125 ont accepté de participer : 73 étaient atteints de la maladie de Crohn, 28 de rectocolite hémorragique, 9 de polyarthrite rhumatoïde, 10 de rhumatisme psoriasique et 5 de spondylarthrite ankylosante. Aucune différence significative n'a été reportée sur les critères d'efficacité et de sécurité au cours du changement quelle que soit l'indication ; 13 % des patients ont été identifiés comme présentant un effet nocebo. Les effets reportés étaient une sensation de perte d'efficacité, frissons pendant la perfusion, pertes de sensibilité, fourmillements, apparition de céphalée.

Le travail d'Uhrmann de l'université de Giessen en Allemagne [8] consistait, quant à lui, à évaluer la perte de QALY (*quality adjusted life years*) associé à l'effet nocebo pour les patients traités par infliximab dans la spondylarthrite ankylosante. Les patients ont été traités initialement par le médicament biologique de référence (Remicade[®]) pendant deux ans puis recevaient un biosimilaire. Tous les 6 mois, la capacité fonctionnelle des patients a été évaluée (index BASFI) et traduite en QALY. Les patients ont en moyenne gagné 8,66 QALY tandis que les patients présentant un effet nocebo n'en ont gagné que 7,66.

Ces études révèlent que l'effet nocebo n'est pas anodin tant par le nombre de patients concernés que par la perte de qualité de vie générée. La prise en charge de ces effets a aussi un coût : consultations médicales, examens complémentaires, analyses sanguines, changement pour une

autre classe thérapeutique plus coûteuse... pouvant remettre en question l'efficacité économique du changement de médicaments.

Pour garantir le succès de l'interchangeabilité en termes médico-économiques, il est essentiel de limiter l'effet nocebo par une bonne information patient et une prise de décision partagée avec le médecin. Ce sont des facteurs importants pour faire adhérer le patient à son nouveau traitement.

Pérennité du marché des biosimilaires

Comment assurer la viabilité du marché européen des biosimilaires ? Une méta-analyse [9] a été menée sur un panel de 20 études menées sur la période 2015-2018 et impliquant les notions de *pricing*, d'accès au marché de médicaments biosimilaires et princeps indiqués pour le traitement de maladies inflammatoires. Dans un premier temps, ce sont 250 interviews qui ont été réalisés dans 8 pays européens différents auprès de prescripteurs, payeurs, patients et représentants industriels au niveau national et régional. Des modèles de simulation (dynamique des systèmes, simulation de compétition) ont été ensuite utilisés afin d'évaluer les forces du fournisseur, le pouvoir de l'acheteur, l'impact de nouveaux entrants sur le marché, des modalités d'interchangeabilité et celui d'une compétition active.

En effet, si la pérennité du marché des biosimilaires est importante pour toutes les parties prenantes à court et à long terme, les avantages de ces nouveaux médicaments varient en fonction des acteurs :

- pour les prescripteurs, les biosimilaires représentent une opportunité de traiter davantage de patients avec le médicament le plus adapté, opportunité qui doit être encouragée par les sociétés savantes ;
- pour les patients, ils constituent une amélioration de l'accès aux traitements ;
- pour les payeurs, il s'agit d'une source d'économies essentielle à l'équilibre financier des systèmes de santé ;
- pour les industriels enfin, ils correspondent à des médicaments avec un raisonnable retour sur investissement et un moyen de maintenir le financement de la recherche et du développement sur des produits innovants.

Les facteurs majeurs influençant la pérennité du marché ont été identifiés : effet prix, modalités d'achat, nombre de compétiteurs, critères de choix du (des) biosimilaire(s), interchangeabilité et substitution, services associés à valeur ajoutée.

Les modèles de simulation font ressortir les idées clés suivantes :

- en l'absence de politique de santé adaptée, un nombre grandissant de compétiteurs entraîne une accélération de

la chute des prix pouvant remettre en question la viabilité du marché ;

– une politique de santé basée sur une approche holistique, c'est-à-dire prenant en considération l'ensemble des facteurs d'influence, comprenant l'interdépendance entre les différents acteurs est essentielle au bénéfice de toutes les parties prenantes et donc à la durabilité du marché ;

– la rentabilité du marché est conditionnée par la différenciation de l'offre commerciale. La reconnaissance et la valorisation de facteurs de différenciation sont des éléments clés de la pérennité du marché des biosimilaires.

Au cours des quatre années de l'étude, l'approche de ce marché des biosimilaires a beaucoup évolué.

En effet, si en 2015, la règle était ne pas autoriser l'interchangeabilité (hors pays scandinaves), tout ceci a changé suite notamment aux résultats de l'étude NOR-SWITCH. L'interchangeabilité en 2018 est désormais largement pratiquée et encouragée par les autorités.

Du point de vue achat, les procédures ont également largement évolué passant de lots réservés aux initiations de traitement à de réels lots concurrentiels sur la totalité de la population à traiter avec une tendance à la multi-attribution afin de préserver la liberté de prescription, les continuités de traitement et la sécurité d'approvisionnement.

Si le prix reste un élément clé de ce marché avec des niveaux de remises croissants d'année en année (d'environ 25 % en 2015 à 55 % en 2018), le point de vue du payeur a évolué vers une possible prise en compte de services à valeur ajoutée ou de facteurs différenciants pour certaines sous-populations.

Cette notion de nécessaire différenciation est également mise en lumière par une étude anglaise [10]. En effet, en septembre 2017, le NHS a publié un cadre de mise en place des médicaments biologiques [11] avec pour objectif d'accélérer la pénétration des biosimilaires et la réalisation d'économies de santé au Royaume-Uni. L'objectif de ce programme est que, trois mois après le lancement des biosimilaires, 90 % des patients naïfs soient traités par le biosimilaire à plus forte valeur ajoutée mais également qu'à un horizon de douze mois après le lancement, 80 % de la totalité des patients (naïfs et pré-traités) soient traités par biosimilaire. Pour cela, le NHS a décrit une échelle d'opportunités par molécule mais également les rôles de chaque acteur (autorités de santé, fournisseurs, prescripteurs et patients) pour optimiser la transition vers l'utilisation des biosimilaires.

Par exemple, concernant les biosimilaires de l'adalimumab, le NHS a publié une boîte à outils [12] qui identifie clairement des points de différenciation : coût, formulation et dispositifs d'administration, services associés à valeur ajoutée, assurance qualité, monitoring post-switch.

De plus, il est rappelé que la clé du succès repose sur la perspective-patient et sur le fait que la décision de traiter avec un médicament biosimilaire doit être partagée entre le médecin et le patient. Dans cet objectif, le NHS met également à disposition de ses prescripteurs des supports de communication.

Par conséquent, il ne suffit plus à un biosimilaire de démontrer son efficacité clinique ou son coût-efficacité car, de manière grandissante, la valeur ajoutée du nouveau produit joue un rôle essentiel dans le choix des produits et leur pénétration.

L'aide informelle, trop souvent omise des études médico-économiques

En France, comme dans la majorité des pays occidentaux, l'augmentation globale de l'espérance de vie, en partie due aux progrès médicaux et à un meilleur accès aux soins, ne signifie pas nécessairement que les années de vie supplémentaires sont vécues en bonne santé [13]. Ceci soulève de nouveaux défis pour ces pays concernant la prise en charge et le financement des soins à long terme chez les personnes en majorité âgées et atteintes de maladies chroniques invalidantes. Les dépenses de soins sur le long terme sont en constante augmentation dans la plupart des pays de l'OCDE [14]. En France, plus d'un million de patients sévèrement dépendants peuvent rester à domicile grâce à l'assistance de leur famille [15].

Dans ce contexte, l'aide informelle occupe une place importante dans la prise en charge des soins de long terme. Ce type d'aide désigne l'aide prodiguée par des proches (famille, amis, connaissances, voisins) sans contrepartie financière [16]. Plusieurs travaux ont démontré que l'aide informelle pouvait avoir un impact sur la santé et le bien-être des aidants [17, 18], mais aussi un impact économique [14, 19, 20]. En effet, malgré le fait que cette aide soit non rémunérée, le temps passé par les aidants à prodiguer de l'aide représente une perte de bien-être de par la réduction de leur temps de travail, parfois même l'arrêt total de leur activité professionnelle, mais aussi de par une réduction du temps de loisirs. Ces impacts économiques doivent être pris en compte dans les évaluations économiques [13, 21, 22], d'autant plus que certains travaux ont démontré que l'aide informelle pouvait être un substitut à l'aide formelle pour certaines activités d'aide réalisées [23, 24].

Évaluation économique de l'aide informelle

En France, le recours aux évaluations médico-économiques dans le processus de décision est récent, contrairement

au Royaume-Uni. Depuis 2013, une étude d'évaluation médico-économique est demandée par la Haute autorité de santé (HAS) pour les innovations et produits coûteux [25]. La HAS a publié un guide méthodologique pour l'évaluation médico-économique [26] dans lequel plusieurs recommandations sont présentées afin de mener une analyse de référence. Au sens de la HAS, celle-ci doit suivre les recommandations indiquées dans le guide. Certaines peuvent ne pas être suivies dès lors que le choix est clairement justifié. La recommandation n° 2 indique que « l'analyse de référence doit adopter une perspective collective, suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions étudiées dans le contexte du système français de santé ». La recommandation n° 12 indique spécifiquement que « tous les coûts directs qui concourent à la production des interventions évaluées », dont le temps des aidants, doivent être pris en compte dans une évaluation économique adoptant une perspective collective bien que certaines évaluations considèrent, à tort, l'aide informelle comme un coût indirect.

Plusieurs méthodes de valorisation ont été rapportées dans la littérature. Parmi celles-ci, les méthodes des préférences révélées incluant la méthode des coûts de remplacement (*proxy good method*) et la méthode des coûts d'opportunité (*opportunity cost method*) (tableau 2).

La méthode des coûts de remplacement valorise les heures d'aide informelle selon le prix sur le marché d'un bien ou service équivalent supposé être un substitut parfait. La plupart des études font l'hypothèse que l'aide informelle est un substitut de l'aide professionnelle et valorisent les heures d'aide informelle par le taux de salaire d'un aidant professionnel. La méthode des coûts d'opportunité valorise les heures par le taux de salaire de l'aidant de façon à estimer la perte de revenu subie du fait de la réduction du temps de travail pour prodiguer de l'aide. Ce mode de valorisation concerne les aidants ayant une activité professionnelle et ayant réduit leur temps de travail ou arrêté temporairement leur activité afin d'accompagner leur proche. Pour les inactifs et les retraités, le taux de salaire d'un aidant professionnel est retenu. Ces méthodes sont relativement simples à mettre en œuvre lorsque les données sont disponibles. En revanche, elles ne permettent pas de prendre en compte les préférences individuelles des aidants et leur hétérogénéité liée aux caractéristiques propres des aidants et de l'aide apportée [13]. Pour cela les méthodes des préférences déclarées, dont la méthode d'évaluation contingente (*Contingent valuation method*), permettent de capter les préférences des individus. Cette méthode consiste à valoriser l'aide informelle par l'intermédiaire de la disposition à payer (ou le consentement à recevoir) déclarée par l'aidant pour être remplacé par une heure d'aide supplémentaire en

Tableau 2. Principales méthodes de valorisation monétaire du temps d'aide informelle.

Méthodes de valorisation	Variables à recueillir	Valorisation de l'aide informelle
<i>Proxy good method</i> (méthode des biens proxy ou coûts de remplacement)	Nombre d'heures d'aide informelle	Prix du marché d'un substitut marchant : taux de salaire d'un aidant professionnel par exemple
<i>Opportunity cost method</i> (méthode des coûts d'opportunité)	Nombre d'heures d'aide informelle, Situation professionnelle (actif/inactif) Quotité Interruption de l'activité professionnelle/réduction temps de travail pour aider ?	Taux de salaire de l'aidant (pour les aidants ayant une activité professionnelle) Taux de salaire d'un aidant professionnel (pour les aidants inactifs ou retraités)
<i>Contingent valuation method</i> (méthode d'évaluation contingente)	Nombre d'heures d'aide informelle Disposition à payer (ou consentement à recevoir)	Disposition à payer déclarée par l'aidant (ou disposition à recevoir)

tenant compte de sa contribution habituelle (effectuer une heure d'aide supplémentaire lorsque l'on utilise le consentement à recevoir). À titre d'exemple, la disposition à payer peut être obtenue de cette manière auprès de l'aidant : « Imaginez que vous puissiez être remplacé(e), auprès de [Prénom] pour une heure dans la semaine. Quel est le montant maximum que vous seriez prêt(e) à payer pour cette heure d'aide ? Avant de donner votre réponse, gardez à l'esprit que cette somme correspondrait à une réduction de votre budget » (question tirée de l'enquête Handicap-Santé – volet aidants [27]).

Aucun consensus n'émerge de la littérature sur le fait de privilégier une méthode par rapport aux autres. L'utilisation d'une méthode se justifie en général par rapport aux données disponibles. Le manque de données est une des raisons du manque d'intégration du coût de l'aide informelle dans les évaluations médico-économiques. Peu d'études, et plus particulièrement en France, s'intéressent au coût de l'aide informelle.

Coût de l'aide informelle à travers des études présentées à l'ISPOR Europe 2018

Guests *et al.* [28] ont réalisé une revue critique de la littérature des études coût-utilité, publiées avant octobre 2015, évaluant des interventions visant à soutenir les aidants informels. Seulement 8 études ont été sélectionnées. Dans ce poster, les auteurs soulignent la faible qualité de ces études après les avoir évaluées à l'aide de la grille CHEERS (*Consolidated health economics reporting standards*) [29]. Cette grille est composée de 24 items, chacun accompagné de recommandations sur le minimum d'informations nécessaires à la présentation d'une étude médico-économique. Parmi les 8 études sélectionnées, seulement une étude répond favorablement à 85 % des items de la grille des bonnes pratiques.

L'étude présentée [30] lors de la session P11-*Cardiovascular Studies*, s'est intéressée aux coûts indirects

des patients et de leurs aidants après un évènement cardiovasculaire aigu. Les auteurs avaient précédemment estimé la perte de productivité en heures des patients et aidants ainsi que son coût lors de la première année après un syndrome coronarien aigu (SCA) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) dans le cadre d'une étude transversale au sein de 7 pays de l'Union européenne (Belgique, France, Pologne, Portugal, Espagne, Suisse, Royaume-Uni). L'objectif de la présente étude était d'extrapoler ces résultats à 15 autres pays de l'Union européenne¹ pour lesquels les données n'étaient pas disponibles. Les données de pertes de productivité ont été recueillies (absentéisme, présentéisme du patient et de l'aidant) à l'aide du *iMTA productivity cost questionnaire* (iPCQ) [31] validé et traduit en 13 langues. Seuls les patients ayant une activité professionnelle avant l'évènement et repris leur activité au bout de 12 mois ont été inclus. Les 15 pays ont été regroupés à un pays de l'étude préliminaire en fonction de leur PIB et de leur localisation géographique pour leur affecter la perte de productivité totale moyenne (en nombre d'heures) d'un pays de l'étude préliminaire. Ce nombre d'heures a ensuite été valorisé par les coûts de main-d'œuvre propres à chaque pays à l'aide de la méthode du capital humain [32]. En moyenne, le nombre de jours d'absence au travail après un SCA est de 53 jours pour le patient et 11 jours pour l'aidant, de 47 jours pour le patient et 12 jours pour l'aidant après un AVC. Concernant les pays du Nord/Ouest de l'Europe la moyenne résultant des pertes de productivité est estimée à 17 241 € [13 051 €-23 053 €] pour les SCA et 17 735 € (13 425 €-23 714 €) pour les AVC. En ce qui concerne les pays du Sud/Est de l'Europe, les coûts indirects s'élèvent à 5 121 € [2 430 €-7 978 €] pour les SCA et 5 268 € (2 500 €-8 207 €) pour les AVC. Ces écarts de coûts indirects entre zones géographiques peuvent s'expliquer par les différences des systèmes des

¹ Autriche, Bulgarie, Croatie, République Tchèque, Danemark, Finlande, Allemagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Norvège, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède.

soins et de protection sociale des pays. Ces estimations ont été comparées avec celles d'une autre étude [33] ayant estimé les coûts directs médicaux des SCA et AVC en Europe : les auteurs ont conclu que les coûts directs et indirects étaient comparables.

À ce stade, il faut bien faire la différence entre coût de l'aide informelle qui est un coût direct (perte économique et de bien-être pour l'aidant) et les pertes de productivité et de production dues à l'absentéisme au travail qui est un coût indirect (perte pour l'employeur). Les pertes de productivité et de production peuvent être évaluées au moyen de la méthode du capital humain ou de la méthode des coûts de friction [32]. Du point de vue de la HAS, ces coûts indirects peuvent faire « l'objet d'une analyse complémentaire et ne sont pas inclus dans le coût total introduit dans le calcul des ratios différentiels coût/résultat » (recommandation n° 13) [26].

Une autre étude, présentée lors des sessions poster [34], s'est intéressée au fardeau économique de la maladie d'Alzheimer au Royaume-Uni. Pour cela, les auteurs ont réalisé une revue de la littérature sélectionnant les études publiées entre 2014 et 2018 ayant estimé les coûts et les consommations de ressources en lien avec la maladie d'Alzheimer au Royaume-Uni. Au total 24 études ont été sélectionnées. Parmi celles-ci, 2 études ont rapporté le coût de l'aide informelle valorisé à l'aide de la méthode des coûts d'opportunité. Une de ces 2 études [35] a estimé le coût de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer du point de vue sociétal et a estimé le coût de l'aide informelle annuel moyen à 15 678, 17 007 et 24 672 € selon les niveaux de sévérité de la maladie : léger, modéré, sévère respectivement. Le coût de l'aide informelle représente un impact économique non-négligeable puisqu'il représente 67 % du coût total de prise en charge. La seconde étude [36] a, quant à elle, estimé un coût moyen annuel de l'aide informelle à 15 048 € à partir d'un échantillon de 2 578 patients et incluant des patients n'ayant pas recours à l'aide informelle. Ce coût représente 81 % du coût de la prise en charge totale estimée.

Ces différentes études soulignent l'importance d'inclure l'aide informelle dans le coût d'une maladie ou le coût d'une stratégie, puisque le coût de l'aide informelle semble supérieur aux coûts directs médicaux. En conclusion, ne pas tenir compte de l'aide informelle dans les évaluations médico-économiques sous-estime fortement le coût économique des maladies.

Le programme de recherche médico-économique PRME français

En France, depuis 2013, le soutien aux innovations coûteuses (STIC) a été remplacé par le programme de

recherche médico-économique (PRME). Il comprend deux axes :

- l'axe « innovation en santé » pour démontrer l'efficacité des technologies de santé innovantes en vue d'une évaluation par la Haute autorité de santé (HAS). Les innovations éligibles sont des technologies de santé au sens large du terme se situant en phase de première diffusion. L'efficacité de la technologie évaluée doit avoir été au préalable validée en recherche clinique. Elle doit de plus disposer d'une autorisation de mise sur le marché et d'un marquage CE ;

- l'axe « parcours de santé » comparant en vie réelle l'efficacité de stratégies de prise en charge de patients fondées sur des technologies de santé. Une fois évaluées sur le plan clinique, les technologies de santé innovantes sont intégrées à des stratégies de prise en charge préventive, diagnostique, thérapeutique et de suivi, dont l'ensemble forme le parcours de santé.

Pour être éligibles, les études doivent répondre à plusieurs critères : le critère de jugement principal doit être un critère médico-économique, les études doivent être comparatives et la méthodologie doit préférentiellement respecter les recommandations de la HAS [37]. De plus, les protocoles médico-économiques et cliniques proposés doivent impliquer systématiquement un économiste de la santé et un méthodologiste [38].

La sélection des protocoles se déroule en deux étapes :
– une première étape consiste à soumettre au début du printemps une lettre d'intention (LI) résumant le projet de recherche qui sera évalué par un jury institutionnel pour examen de l'éligibilité au programme de recherche, de l'originalité de la recherche et de la pertinence de la question posée ;

– en cas d'acceptation de la LI, la seconde étape consiste à soumettre à la fin de l'été un protocole détaillé de la recherche. Cette sélection définitive des projets est réalisée par un jury scientifique constitué d'économistes et cliniciens jugeant la faisabilité du projet, de la qualité du protocole, l'adéquation avec la grille budgétaire et en fonction du niveau de qualité des résultats attendus. Aucun quota n'est imposé quant au nombre de protocoles à accepter chaque année par le jury PRME : seule l'enveloppe budgétaire globale allouée au PRME par le ministère et la qualité des projets comptent.

Un poster présenté durant l'ISPOR a résumé l'évolution des PRME sur la période 2013-2017 [39]. Depuis 2013, 53 PRME ont été financés avec un taux d'acceptation plutôt constant sur la période 2015-2017 (*figure 1*).

Pour ces études, le montant global financé était de 56,1 millions d'euros. La *figure 2* présente la répartition des PRME obtenus par région. Par exemple, depuis 2013, 21 % des PRME ont été financés au profit d'institutions (Centre hospitalier universitaire, hôpitaux publics/privés

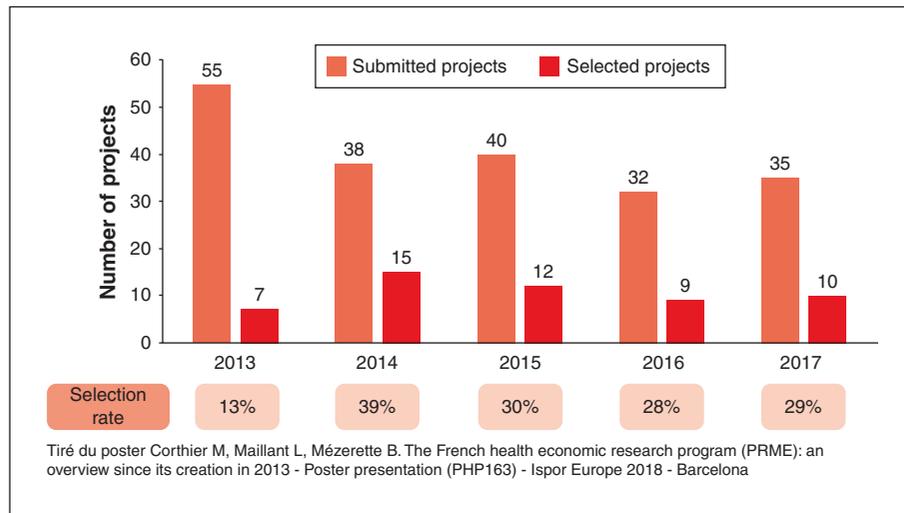


Figure 1. Évolution du taux de sélection des projets PRME sur la période 2013-2017.

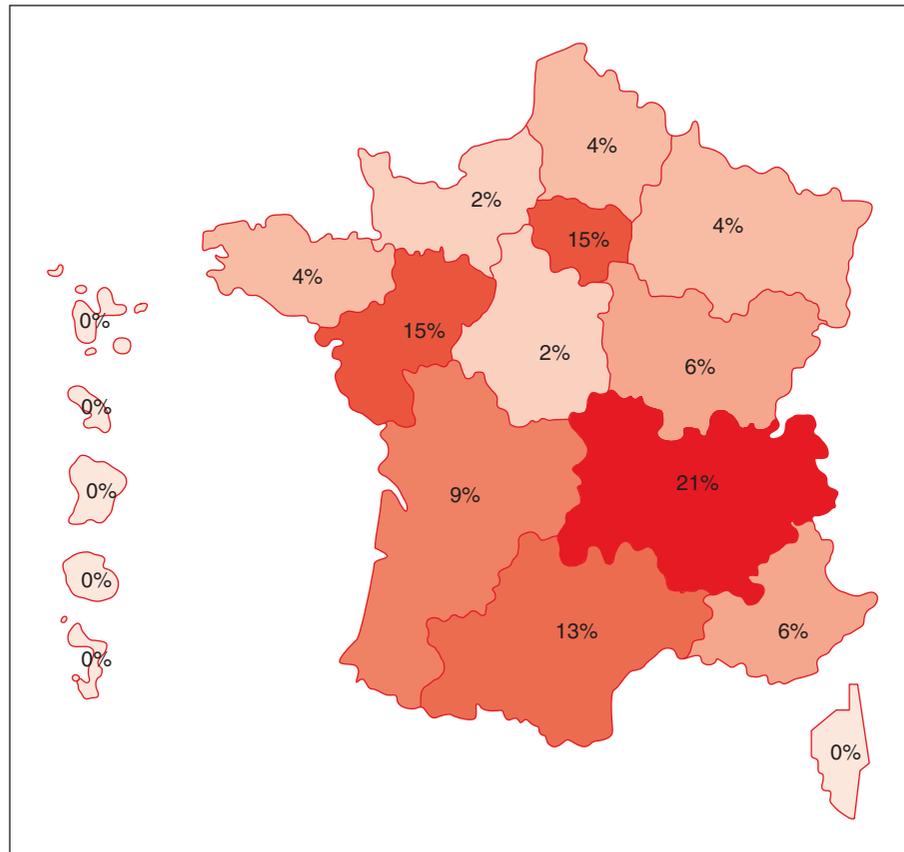


Figure 2. Répartition géographique des études financées dans le cadre du PRME sur la période 2013-2017.

et Centre de lutte contre le cancer) de la région Auvergne-Rhône-Alpes.

Au total, 79 % des PRME ont été obtenus par des centres hospitaliers universitaires. Les PRME financés évaluent principalement les dispositifs médicaux (32 %) et des procédures thérapeutiques (21 %). La *figure 3* montre que les champs de recherche thérapeutique les plus représentés au sein des PRME financés sont l'oncologie (43 %) et les maladies cardiovasculaires (26 %).

Économistes en santé face au « lay audience » ou public profane

Le public dit « profane », c'est-à-dire non spécialiste, regroupe dans le domaine de l'évaluation médico-économique des acteurs (décideurs, patients, collègues d'autres disciplines de recherche, praticiens : médecins ou pharmaciens), ayant des connaissances limitées en ce qui concerne l'évaluation économique, les statistiques ou les modèles de simulation. Bien que profanes, ils sont pourtant susceptibles d'être confrontés à des études de par leur activité, qu'elle soit professionnelle ou non.

L'économiste de la santé est donc selon les cas confronté à deux principales problématiques :

- le message médico-économique est plus difficile à faire passer que le message purement clinique. Exemple : « ce médicament ne permet aucun bénéfice » vs. « le bénéfice induit par ce médicament ne justifie pas son coût » (*figure 4*) ;
- les connaissances techniques des acteurs non-spécialistes sont limitées et de fait insuffisantes pour permettre une compréhension pleine et entière des conclusions de certaines études.

La manière de communiquer le résultat d'études médico-économiques n'est en effet aujourd'hui plus une problématique anodine car l'implication de ce nouveau public non-expert dans les comités d'évaluation du médicament ou du dispositif médical croît de manière exponentielle. Cette implication est d'ailleurs de plus en plus reconnue puisqu'elle offre un regard contextualisé que ne possède pas forcément l'économiste. Elle concerne tout autant les preneurs de décision que les utilisateurs de la technologie (au sens large du terme) de santé. Les associations de patients sont par ailleurs de plus en plus impliquées dans la diffusion des résultats et des décisions concernant l'évaluation des technologies de santé.

Dans le cas de la soumission aux autorités des dossiers de mise sur le marché par les industriels, les dossiers doivent répondre au besoin d'un public hétérogène quant à ses connaissances techniques. Ils sont cependant généralement longs et complexes (environ 150 pages, sans les annexes, pour les dossiers soumis au NICE

(National institute for health and care excellence), équivalent britannique de la HAS). Pour pallier cela, le NICE a depuis 2017 mis en place un dossier résumé de 25 pages dont le but est de réduire la charge d'informations reçues par le comité d'évaluation [40].

Dans ce contexte de mise sur le marché, il peut être facilement compris qu'aucune impasse ne peut être envisagée sur les concepts économiques utilisés, et que les méthodes d'analyse utilisées doivent être détaillées. Les résultats doivent également être suffisamment complets pour que le public visé dispose de toutes les informations dont il pourrait avoir besoin. Compte tenu de la difficulté que peuvent souvent représenter les rapports d'analyse médico-économique (*figure 5*), des solutions doivent être trouvées pour transmettre le plus facilement possible l'information, et ainsi éviter les phénomènes de lecture en

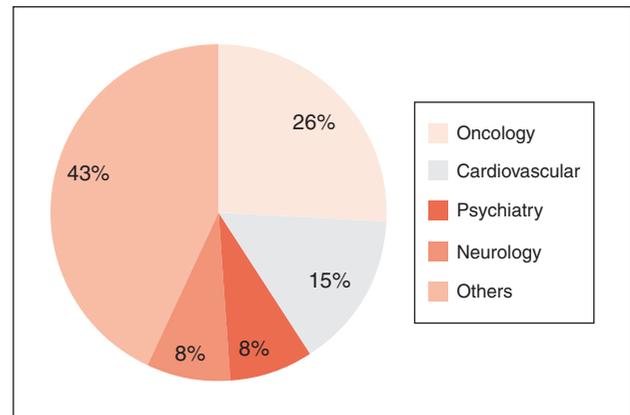


Figure 3. Répartition thématique des études financées dans le cadre du PRME sur la période 2013-2017.

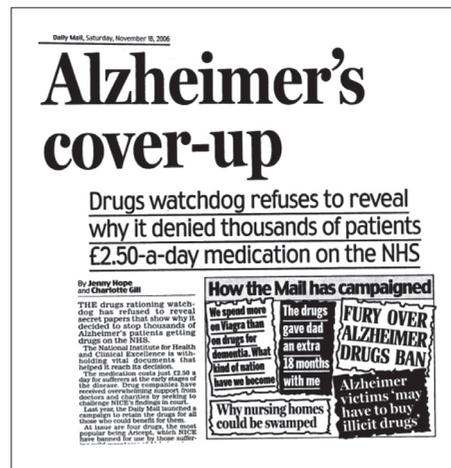


Figure 4. « Couverture de la maladie d'Alzheimer - Les chiens de garde médicament refusent de révéler pourquoi ils refusent à des milliers de patients la prise en charge par la NHS d'un traitement à 2,5 livres par jour ». Article paru dans le *Daily Mail*, 18 novembre 2006.

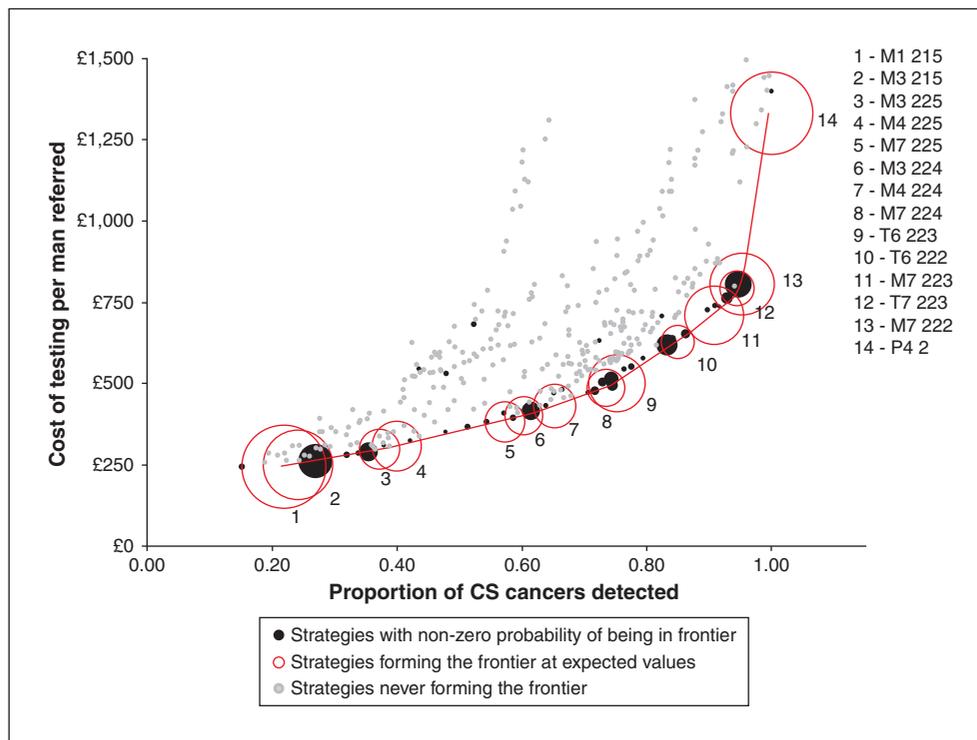


Figure 5. Plan coût-efficacité issu d'une étude comparant différents protocoles diagnostiques du cancer de la prostate [42].

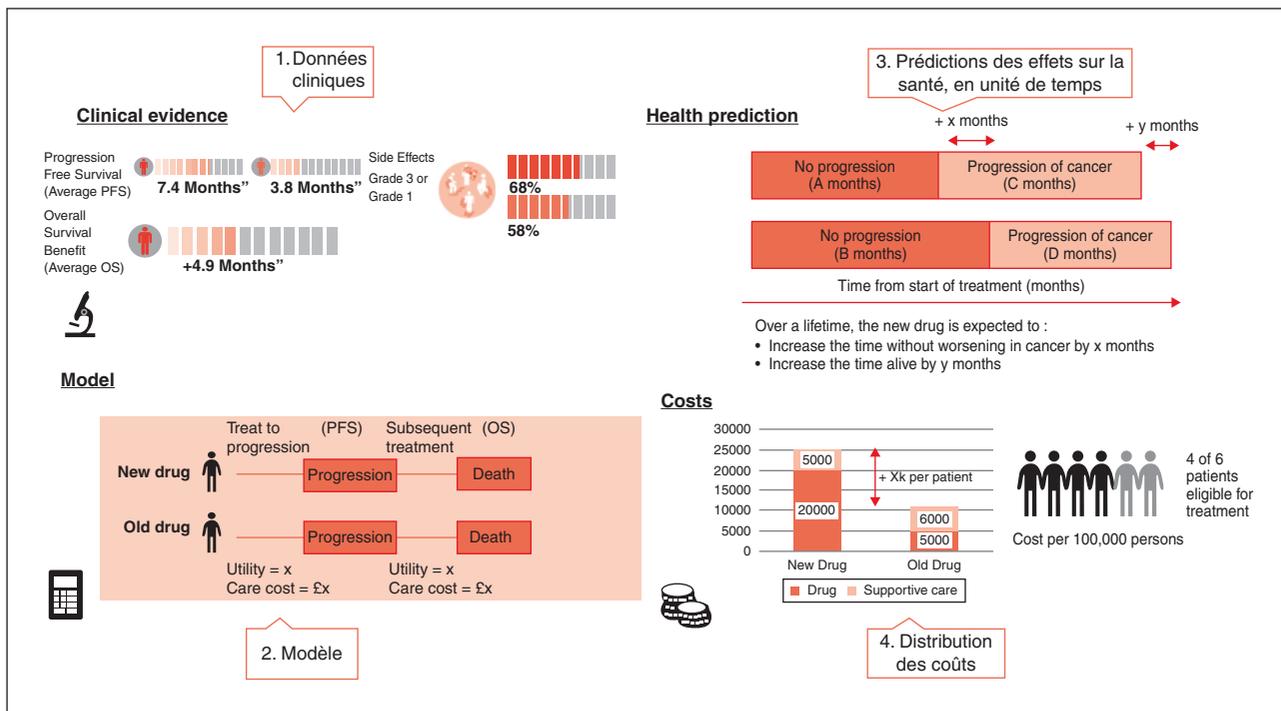


Figure 6. Les résultats de l'étude METEOR présentés sous la forme d'infographie.

diagonale des rapports avec saut direct vers les résultats finaux. Des compromis entre complétude et clarté doivent être trouvés.

La communication des résultats scientifiques pose problème dans toutes les disciplines et des solutions ont d'ores et déjà été trouvées et mises en place. Les principes généraux suivants font partie des quelques pistes qu'il conviendrait de suivre :

- proposer des résumés simples. Par exemple, le règlement (UE) n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain demande aux promoteurs d'essais cliniques de fournir un résumé des résultats accessibles aux publics profanes [41] ;
- présenter des nombres absolus plutôt que des chiffres relatifs ;
- éviter certains concepts pouvant être confondants et préférer par exemple d'utiliser le concept de probabilité conditionnelle plutôt que ceux de sensibilité et de spécificité ;
- utiliser des aides graphiques pour accompagner le texte telles que les infographies présentées dans la *figure 6* ;
- présenter le design en parallèle des résultats.

La littérature produite par les économistes n'est aujourd'hui plus réservée à un cercle d'experts : un public profane prend aujourd'hui de plus en plus de place. Des collaborations devraient être engagées car l'expertise, certes hétérogène, apportée par ce nouveau public ne doit pas être négligée, adapter le contenu ne signifiant pas forcément appauvrir les rapports médico-économiques. Des solutions existent déjà, mais d'autres plus en adéquation avec la recherche médico-économique, comme le développement d'indicateurs plus accessibles, doivent encore être trouvés.

À noter que cette problématique touche tous les scientifiques et bien au-delà car les professionnels de santé sont aussi confrontés, dans leur pratique quotidienne, à cette difficulté d'adaptation de messages face aux patients.

Liens d'intérêts : tous les auteurs de cet article ont bénéficié d'une invitation (inscription, voyage, hébergement) des Laboratoires Pfizer pour participer au congrès de l'ISPOR avec déclaration auprès de leur conseil de l'ordre respectif.

Références

1. Inotai A, Moorkens E, Tesar T, *et al.* Policy measures to maximize patient access after the introduction of biosimilar medicines in the off-patent biological market. ISPOR, 10-14 novembre 2018, Barcelone.
2. Moorkens E, Vukto AG, Huys I, *et al.* Policies for biosimilar uptake in Europe : an overview. *PLoS ONE* 2017 ; 12(12):e0190147.
3. France. Ministère des solidarités et de la santé. Instruction n° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires lorsqu'ils sont délivrés en ville. BO Santé - Protection sociale - Solidarité n°2018/3 du 15 avril 2018.
4. Ade A, Degraat-Theas A, Bocquet F, *et al.* A new French financial incentive to boost insulin and etanercept biosimilars prescribing : simulation of economic impacts for the public hospitals of Paris. ISPOR, 10-14 novembre 2018, Barcelone.
5. France. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 3 août 2018 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville. JORF n° 0188 du 17 août 2018, texte n° 9.
6. Povsic M, Enstone A, Weir Lavelle P. Patient influence on biosimilar uptake: the nocebo effect. ISPOR, 10-14 novembre 2018, Barcelone.
7. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, *et al.* The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2018 ; 74(5):655-61.
8. Uhrmann MF, Gissel C. Loss of Qalys associated with biosimilar discontinuation due to nocebo effect. ISPOR, 10-14 novembre 2018, Barcelone.
9. Teal C, Sogokon P, Panciera D. Is the European biosimilar medicines market becoming unsustainable? An exploration of the combined impact of competition, interchangeability, procurement and pricing. ISPOR, 10-14 novembre 2018, Barcelone.
10. Hendrich J. Biosimilar uptake in the UK: a 2018 update. ISPOR, 10-14 novembre 2018, Barcelone.
11. Commissioning Framework for Biological Medicines [en ligne]. London : NHS England, 2017 [consulté le 15/01/2019]. Disponible : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/09/biosimilar-medicines-commissioning-framework.pdf>.
12. Toolkit for implementing best-value adalimumab NHS [en ligne]. London : NHS Commissioning 2018 [consulté le 15/01/2019]. Disponible : https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/AGA_7962_Biosimilar-Adalimumab-Toolkit-Interactive-PDF_v10.pdf.
13. Davin B, Paraponaris A, Protière C. Pas de prix mais un coût ? Évaluation contingente de l'aide informelle apportée aux personnes âgées en perte d'autonomie. *Econ Stat* 2015 ; 475(1):51-69.
14. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Vilaplana-Prieto C. An estimation of the value of informal care provided to dependent people in Spain. *Appl Health Econ Health Policy* 2015 ; 13(2):223-31.
15. Ollivet C. Family caregivers in the context of chronic diseases: towards a systematic and sustainable approach. *J Pharm Clin* 2016 ; 35(2):63-9.
16. Yghemonos S. The importance of informal carers for primary health care. *Prim Health Care Res Dev* 2016 ; (17) : 531-3.
17. Roth DL, Fredman L, Haley WE. Informal caregiving and its impact on health: a reappraisal from population-based studies. *The Gerontologist* 2015 ; 55(2):309-19.
18. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA* 1999 ; 282(23):2215-9.
19. Johnston SS, Curkendall S, Makenbaeva D, *et al.* The direct and indirect cost burden of acute coronary syndrome. *J Occup Environ Med* 2011 ; 53(1):2.
20. Liu JLY, Maniadakis N, Gray A, *et al.* The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart* 2002 ; 88(6):597-603.
21. Goodrich K, Kaambwa B, Al-Janabi H. The inclusion of informal care in applied economic evaluation: a review. *Value Health* 2012 ; 15(6):975-81.
22. Van Exel NJA, Brouwer WBF, van den Berg B, *et al.* What really matters: an inquiry into the relative importance of dimensions of informal caregiver burden. *Clin Rehabil* 2004 ; 18(6):683-93.
23. Bolin K, Lindgren B, Lundborg P. Informal and formal care among single-living elderly in Europe. *Health Econ* 2008 ; 17(3):393-409.

24. Van Houtven CH, Norton EC. Informal care and health care use of older adults. *J Health Econ* 2004 ; 23(6):1159-80.
25. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. HAS, 2 octobre 2012.
26. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique: Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. [En ligne]. Haute Autorité de Santé. [consulté le 07 Août 2019]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf.
27. Handicap-Santé, volet Aidants informels (HSA) - 2008, DREES - Ministère de la Santé [producteur], ADISP-CMH.[diffuseur].
28. Guets W, Bhaduri A, Al-Janabi, Perrier L. Cost-utility analyses of informal caregivers interventions: a critical review of literature. Poster presentation (PMH 41) - ISPOR Europe 2018 - Barcelona.
29. Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al.* Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Value Health* 2013 ; 16(2):e1-5.
30. Sidelnikov E, Gerlier L, Kutikova L, *et al.* Patient and caregiver indirect costs after acute cardiovascular events in Europe. Poster presentation (CV4) - ISPOR Europe 2018 - Barcelona.
31. iMTA. Questionnaires iMTA [en ligne]; [consulté le 11 Décembre 2018]. Disponible: <https://www.imta.nl/questionnaires/>.
32. Hout WB van den. The value of productivity: human-capital versus friction-cost method. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69(Suppl. 1) : i89-91.
33. Nicholson G, Gandra SR, Halbert RJ, *et al.* Patient-level costs of major cardiovascular conditions: a review of the international literature. *Clin Outcomes Res CEOR* 2016 ; 8 : 495-506.
34. Bhutani M-K, Soni S, Bhatt N, *et al.* Economic burden of Alzheimer's disease in the UK. Poster presentation (PND47) - ISPOR Europe 2018 - Barcelona.
35. Lenox-Smith A, Reed C, Lebecq J, *et al.* Potential cost savings to be made by slowing cognitive decline in mild Alzheimer's disease dementia using a model derived from the UK GERAS observational study. *BMC Geriatr* 2018 ; 18(1):57.
36. Kahle-Wroblewski K, Fillit H, Kurlander J, *et al.* Methodological challenges in assessing the impact of comorbidities on costs in Alzheimer's disease clinical trials. *Eur J Health Econ* 2015 ; 16(9):995-1004.
37. HAS. Guide méthodologique: Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2017 Oct 13]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf.
38. Instruction N° DGOS/PF4/2017/330 du 29 novembre 2017 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2018 [cited 2018 Dec 12]. Available from: http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/12/cir_42812.pdf.
39. Corthier M, Maillant L, Mézerette B. The French health economic research program (PRME): an overview since its creation in 2013 - Poster presentation (PHP163) - Ispor Europe 2018 - Barcelona. *Value Health* 2018 ; 21 : S178.
40. National Institute for Health and Care Excellence - Company evidence submission summary for committee [cited 2018 2019 Oct 17]. Disponible: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/company-evidence-submission-summary-template-for-committee-apr-17.docx>.
41. Official Journal of the European Union - Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [cited 2019 Oct 17]. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=GA>.
42. Faria R, Soares MO, Spackman E, *et al.* Optimising the diagnosis of prostate cancer in the era of multiparametric magnetic resonance imaging: a cost-effectiveness analysis based on the prostate MR imaging study (PROMIS). *Eur Urol* 2018 ; 73(1):23-30.