



L'évaluation médico-économique des innovations : qualité des études, place d'une nouvelle méthode d'évaluation (mini-HTA), et recommandations pour l'amélioration des pratiques

Pascale Roques Guerre

► To cite this version:

Pascale Roques Guerre. L'évaluation médico-économique des innovations : qualité des études, place d'une nouvelle méthode d'évaluation (mini-HTA), et recommandations pour l'amélioration des pratiques. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSE1091 . tel-03356121

HAL Id: tel-03356121

<https://theses.hal.science/tel-03356121>

Submitted on 27 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2021LYSE1091

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale 205

Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

Spécialité de doctorat : Recherche clinique, Innovation
technologique

Discipline : Biologie, Médecine et Santé

Soutenue publiquement le 07/06/2021, par :

Pascale ROQUES GUERRE

**L'évaluation médico-économique des innovations : qualité des études,
place d'une nouvelle méthode d'évaluation (mini-HTA), et
recommandations pour l'amélioration des pratiques**

Devant le jury composé de :

BERNARD, Alain,
COLIN, Cyrille,
DURAND-ZALESKI, Isabelle,
GERBAUD, Laurent,

HUOT, Laure,
SCHOTT, Anne-Marie,

PUPH, Université de Bourgogne
PUPH, Université de Lyon
PUPH, Université de Paris IX
PUPH, Université Clermont
Auvergne
PH, Hospices Civils de Lyon
PUPH, Université de Lyon

Rapporteur
Directeur de Thèse
Rapporteuse
Examinateur

Examinatrice
Examinatrice

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

RESUME

L'évaluation médico-économique des innovations : qualité des études, place d'une nouvelle méthode d'évaluation (mini-HTA), et recommandations pour l'amélioration des pratiques.

L'application des recommandations en évaluation médico-économique dans le cadre de la recherche hospitalière courante doit s'adapter à l'environnement et aux spécificités contextuelles des structures de soins. Plusieurs travaux ont été conduits afin d'évaluer la qualité des projets de recherche, d'identifier les obstacles rencontrés et de proposer des recommandations pour leur conduite. Dans cet objectif, notre travail a été composé de 4 parties :

L'évaluation de la qualité des évaluations médico-économiques. Nous avons mené une analyse des études publiées dans le domaine de la chirurgie cardiaque, discipline particulièrement coûteuse et pourvoyeuse d'un grand nombre d'innovations technologiques. Les résultats de cette étude ont montré que la qualité des évaluations médico-économiques a considérablement augmenté sur la période, laquelle peut être encore améliorée, notamment sur les hypothèses retenues, le choix du modèle, et les sources d'hétérogénéité.

L'identification des spécificités contextuelles diminuant la qualité des évaluations médico-économiques. Plusieurs éléments gênant les évaluations ont été identifiés : ces recherches ont dû s'adapter et des solutions méthodologiques ont été apportées, notamment une adaptation du design méthodologique du projet au contexte dans lequel il est mené.

L'implémentation d'une nouvelle méthode d'évaluation des technologies de santé en milieu hospitalo-universitaire. La mini évaluation des technologies de santé (mini-HTA) permet d'évaluer l'implémentation d'une innovation dans un établissement de santé, en prenant en compte non seulement son efficacité, sa sécurité et son coût, mais également son impact organisationnel et budgétaire.

L'élaboration de recommandations méthodologiques adaptées à l'évaluation médico-économique en milieu hospitalier. Ces travaux ont permis, en se basant sur les constats faits lors de nos précédents travaux, une évolution de la grille de recommandations en la développant et en l'adaptant à la recherche en milieu hospitalier, notamment en élargissant les possibilités de design d'études, en développant les points de vue possibles en EME, et en précisant les sources de données disponibles et adaptées pour la valorisation des coûts, .

D'après les résultats de nos travaux, la qualité des évaluations médico-économiques menées en milieu hospitalier, pourtant indispensables à l'aide à la décision en France, a progressé mais n'est pas encore suffisante pour l'aide à la décision. Les freins identifiés sont nombreux, aussi bien liés à la méconnaissance de la discipline qu'aux outils disponibles dans les établissements de santé pour conduire des évaluations de qualité internationale. Une nouvelle méthodologie, la mini-HTA, réalisée en amont des études cliniques, est proposée, en apportant une vision plus large de l'impact de l'introduction d'une innovation dans les établissements qui envisagent son adoption, notamment en intégrant l'analyse du contexte de l'implantation. Une version plus exigeante de la grille de recommandations, centrée sur les évaluations médico-économiques en milieu hospitalier, est proposée pour améliorer la qualité des projets d'évaluation menés sur cette thématique.

Mots-Clés

Evaluation médico-économique, Innovations, Hôpital, Mini-HTA, Recommandations

Discipline

Recherche Clinique, Innovation technologique

Intitulé et adresse du laboratoire

Research on Healthcare Performance (RESHAPE), INSERM U1290
Université Claude Bernard Lyon 1 – Domaine Rockefeller – 2^{ème} étage - 8 avenue Rockefeller,
69373 Lyon cedex 8

ABSTRACT

Medico-economic evaluation of innovations: quality of studies, relevance of a new evaluation method (mini-HTA), and recommendations for better practice.

In clinical research, the application of recommendations regarding medico-economic evaluations must be adapted to the environment and specific contexts of healthcare structures. Several studies have evaluated the quality of research projects, identified the obstacles they were facing, and proposed guidelines for such projects to be led. With this aim, our approach was the following:

Assessment of the quality of medico-economic evaluations. Cardiac surgery is a very costly field that generates a great number of technological innovations, and we have analysed the published studies from this domain. This analysis revealed the quality of medico-economic evaluations greatly increased over the study period, although it can still be bettered, especially regarding the hypotheses to be tested, the models chosen for each study, and the different sources of heterogeneity in the results.

Identification of specific contexts weakening the quality of medico-economic evaluations. Several elements disturbing such evaluations have been identified: researchers have had to adapt their study around them, and methodological solutions were provided, especially in terms of adaption of the methodological design to the specific context of each study.

Implementation of a new method for the evaluation of medical technologies. The mini health technology assessment (mini-HTA) enables to evaluate the implementation of an innovation in healthcare centres, taking into account its effectiveness, safety, cost, but also its impact on the overall organisation and budget.

Elaboration of methodological recommendations adapted to medico-economic evaluations in healthcare centres. Based on observations made in previous studies, recommendations were developed and adapted to the specifics of clinical research, especially by expanding the possibilities in terms of study design, by developing the possible perspectives in EME, and specifying the available sources of information adapted for the valorisation of costs.

Our results suggest the quality of medico-economic evaluations, essential for healthcare-related decisions to be made, has bettered but remains insufficient. Numerous obstacles were identified, they are related to a lack of knowledge about the field and the tools available in healthcare centres to properly conduct medico-economic evaluations. A new methodological approach - mini-HTA - was proposed. It should be used ahead of clinical research projects and provides a wider vision of the impact of the introduction of an innovation in healthcare centres, especially by considering the specific context of implementation. A more demanding version of the recommendations, focusing on medico-economic evaluations in healthcare centres, was proposed to better the quality of such evaluations.

Key words

Economic evaluation, Innovations, Hospital, Mini-HTA, Recommendations

Fied

Clinical research, Technological Innovation

Laboratory name and adress

Research on Healthcare Performance (RESHAPE), INSERM U1290
Université Claude Bernard Lyon 1 – Domaine Rockefeller – 2^{ème} étage - 8 avenue Rockefeller,
69373 Lyon cedex 8

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Cyrille COLIN, mon directeur de thèse, merci de m'avoir accompagnée durant toutes ces années dans ma carrière au sein de votre équipe. Merci de m'avoir acceptée en stage ce lointain jour de 1997 et depuis, de m'avoir permis de me former en évaluation médico-économique, avec bienveillance et positivisme, jusqu'à ma nomination en tant qu'adjointe. Merci également pour m'avoir soutenue dans cette démarche universitaire, avec patience et ténacité. Votre disponibilité, vos connaissances et votre détermination m'ont été indispensables.

À Madame la Professeure Isabelle DURAND-ZALESKI, merci d'avoir accepté d'être rapporteure de notre Thèse. Merci de nous faire l'honneur de juger ce travail sous l'éclairage de votre grande expertise en économie de la santé et en santé publique, en espérant que nous aurons l'occasion de collaborer dans les années à venir.

A Monsieur le Professeur Alain BERNARD, merci également d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Ce fut un plaisir de vous rencontrer en tant que Président du jury PRME ces dernières années, et un plaisir encore plus grand de vous compter parmi les membres de ce jury.

A Monsieur le Professeur Alain GERBAUD, merci d'avoir accepté de juger ce travail en tant qu'examineur. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse considération.

A Madame le Docteur Laure HUOT, merci de nous faire l'honneur d'être examinatrice de travail. Il n'y aura pas assez de lignes pour exprimer ma reconnaissance après tant d'années de collaborations professionnelles, fructueuses et tellement agréables en termes relationnels. Tes grandes connaissances en santé publique, méthodologie des études et dispositifs médicaux sont une grande richesse pour notre institution. Que ces prochaines années nous permettent de continuer à travailler ensemble.

A Madame la Professeure Anne-Marie SCHOTT, merci d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de ce travail. Sois assurée de ma profonde gratitude.

À mes collègues et toutes celles et ceux qui ont contribué à ce travail,

Tout d'abord, merci à mon équipe du Service d'Evaluation Economique en Santé : Asma, Coralie, Hassan, Hugo, Jennifer, Sophie, Scott, Seda et Valérie. J'ai une chance incroyable d'avoir une équipe motivée, enthousiaste, positive et ayant toujours à cœur de maintenir un haut niveau de connaissance dans le service. Et ce n'est que le début... Merci donc à vous tous.

Merci à mes collègues de la Cellule Innovation, Julien K, Julien B, Laure, Hassan et Armelle. Tant d'années de collaborations partagées, de défis à

relever, d'innovations à évaluer, toujours dans un esprit d'équipe soudée. Merci à vous, en espérant que cela dure encore longtemps !

Un remerciement particulier à Hugo : merci d'avoir été là tout au long de cette aventure, si patient, si bienveillant, lorsque je te sollicitais sans arrêt. Te souviens-tu de cet été 2019 ? Deux ans plus tard, nous y sommes arrivés tous les deux ! Merci encore !

À mes amis,

A mes amis lyonnais : Isabelle, Fred et Natacha, Christell, Nicolas, Patrice et Corinne, Fabienne, et tous les autres.... Vous êtes tous formidables et heureusement que vous êtes là. Les années passent, et nous avons toujours des tas de projets. Que cela continue longtemps dans la joie et la bonne humeur.

A ma deuxième famille du Sud-Ouest, Stéphane, Karine et Patrick, Jean-Charles et Gaëlle. Je ne peux citer tout le monde mais pour tous, merci de savoir que je peux compter sur vous en toutes circonstances.

À ma famille,

A Jean-Luc, Baptiste et Bastien, mes trois hommes, mes trois piliers. Merci pour votre soutien tout au long de cette aventure. La vie avec vous est un bonheur constant.

A mes parents, qui m'ont enseigné les valeurs du travail, du respect, de la persévérance et de l'humilité.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	1
REMERCIEMENTS.....	4
TABLE DES MATIERES	7
PUBLICATIONS - COMMUNICATIONS.....	11
INDEX DES GRAPHIQUES	15
INDEX DES TABLEAUX	15
INDEX DES FIGURES	15
INDEX DES ANNEXES	16
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
1. CONTEXTE.....	19
1.1 L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE, NAISSANCE DE LA DISCIPLINE, PERCEPTION, METHODOLOGIE ET QUALITE DES TRAVAUX DE RECHERCHE	19
1.1.1 Naissance et évolution de la discipline	19
1.1.2 Structuration de l'évaluation médico-économique en milieu hospitalier, évolution organisationnelle et évolution des mentalités	22
1.1.3 La méthodologie de l'évaluation médico-économique	25
1.1.4 Evaluer la qualité des évaluations médico-économiques.....	26
1.1.5 Les innovations : définition et remboursement.....	29
1.2. OBJECTIFS DES TRAVAUX DE RECHERCHE	33
2. TRAVAUX DE RECHERCHE REPONDANT AUX OBJECTIFS	34
2.1. EVALUATION DE LA QUALITE DES EVALUATIONS MEDICO-ECONOMIQUES	34
2.1.1 Quality assessment of reporting of economic evaluation in cardiac surgery : has it improved ?.....	35
2.1.2. Discussion de l'article.....	40
2.2. L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE ET SES SPECIFICITES CONTEXTUELLES EN MILIEU HOSPITALIER.....	42
2.2.1. Estimation du coût hospitalier : approches par « micro-costing » et « gross- costing ».....	43
2.2.2. Discussion de l'article.....	51
2.2.3. Description du type de demandes d'accompagnement méthodologique sur les innovations en évaluation médico-économique	52
2.2.4. L'évolution de la prise en charge d'un dispositif médical au cours d'un projet de recherche : la mesure de la fraction de flux de réserve coronaire dans la revascularisation coronaire.....	56

2.2.5.	Mener une évaluation médico-économique dans une étude a design atypique : évaluation d'une stratégie innovante dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires.	63
2.2.6.	Evaluer une stratégie innovante déjà adoptée par les cliniciens sans preuve scientifique de l'efficacité : évaluation d'une stratégie innovante dans la prise en charge des lymphomes folliculaires.....	66
2.2.7.	Evaluer les coûts de prise en charge d'une innovation qui n'a pas fait la preuve de son efficacité clinique a-t-il un intérêt ? Evaluation d'une stratégie diagnostique innovante dans la prise en charge des uvéites.	79
2.2.1.	Synthèse des travaux liés à l'identification des spécificités contextuelles	92
2.3.	LA MINI-HTA (Mini-Evaluation des Technologies de Santé).....	93
2.3.1	L'évaluation des technologies de santé, Health Technology Assessment	93
2.3.2	Différence entre Health Technology Assessment et mini-HTA (mini évaluation des technologies de santé).....	94
2.3.3	La mini-HTA dans le monde	98
2.3.4	Introduction de la mini-HTA aux Hospices Civils de Lyon	101
2.3.5	Retour d'expérience de l'introduction de la mini-HTA aux Hospices Civils de Lyon	103
2.3.6	Apport de la MINI-HTA en complément de l'EME	106
2.4.	RECOMMANDATIONS ISSUES DE NOS TRAVAUX	109
2.4.1	Proposition d'adaptation des recommandations de M.DRUMMOND en contexte hospitalier français	110
2.4.2.	Discussion des recommandations	119
3.	DISCUSSION DES TRAVAUX	120
3.1.	INTRODUCTION.....	120
3.2.	AMELIORER LA CONNAISSANCE EN EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE.....	121
3.3.	LA NECESSITE DE L'ADAPTATION ET DU DEVELOPPEMENT DE LA DISCIPLINE AU CONTEXTE HOSPITALIER	123
3.4.	L'IMPORTANCE DE L'IMPLEMENTATION DE LA MINI-HTA.....	125
3.5.	PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DES TRAVAUX DE RECHERCHE	131
4.	CONCLUSION :	133
5.	BIBLIOGRAPHIE.....	134
6.	ANNEXES	141
6.1.	Annexe 1 : Grille CHEERS	142
6.2.	Annexe 2 : Grille de mini-HTA danoise.....	144
6.3.	Annexe 3 : Rapport de mini-HTA – IRM Linac	149

6.4.	Annexe 4 : Procédure d’instruction d’une demande d’équipement onéreux traitée dans le cadre d’une mini-HTA.....	178
6.5.	Annexe 5 : Grille d’évaluation de la qualité d’une étude d’efficience.....	185
6.6.	Annexe 6 : Principes directeurs des bonnes pratiques dans les unités d’évaluation des technologies de la santé en milieu hospitalier (Sampetrio & al., 2015)	187

PUBLICATIONS - COMMUNICATIONS

PUBLICATIONS EN PREMIER AUTEUR INDEXEES

Guerre P, Laaboub N, Colin C, Obadia JF, Julien C, Hrifach A, Rabier H, Serrier H, Grinberg D. Quality Assessment of Reporting of Economic Evaluation in Cardiac Sugery: Has it Improved? Int J Technol Assess Health Care. 2019 Feb 12:1-5.

Guerre P, Hayes N, Bertaux AC; French Costing Group. Hospital costs estimation by micro and gross-costing approaches. Rev Epidemiol Sante Publique. 2018 Mar 7. pii: S0398-7620(18)30151-2.

PUBLICATIONS EN CO-SIGNATURE INDEXEES

Rabier H, Serrier H, Schott AM, Mewton N, Margier J, Barral M, Dalaudiere J, Fares A, Grguric G, Guerre P, Julien C, Viprey M, Ovize M, Nighoghossian N, Duclos A, Colin C. Myocardial infarction: Economic, health, and social impacts on informal caregivers. Int J Technol Assess Health Care. 2020 Apr 21:1-7.

De Parisot A, Jamilloux Y, Kodjikian L, Errera MH, Sedira N, Heron E, Pérard L, Cornut PL, Schneider C, Rivière S, Ollé P, Pugnet G, Cathébras P, Manoli P, Bodaghi B, Saadoun D, Baillif S, Tieulie N, André M, Chiambaretta F, Bonin N, Bielefeld P, Bron A, Mouriaux F, Bienvenu B, Amamra N, Guerre P, Decullier E, Sève P; ULISSE group. Evaluating the cost-consequence of a standardized strategy for the etiological diagnosis of uveitis (ULISSE study). PLoS One. 2020 Feb 14;15(2)

Hrifach A, Ganne C, Couray-Targe S, Brault C, Guerre P, Serrier H, Rabier H, Grguric G, Farge P, Colin C. National cost study versus hospital cost accounting for organ recovery cost assessment in a French hospital group. Cost Eff Resour Alloc. 2018 Oct 11;16:34-39

Hrifach A, Ganne C, Couray-Targe S, Brault C, Guerre P, Serrier H, Farge P, Colin C. Organ recovery cost assessment in the French healthcare system from 2007 to 2014. Eur J Public Health. 2018 Jun 1;28(3):415-420.

Perrier L; French Costing Group. [Editorial]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2018 Mar; 66 Suppl 2:S63-S64.

Lejeune C, Lueza B, Bonastre J; French costing group. Economic analysis of multinational clinical trials in oncology. Bull Cancer. 2018 Feb;105(2):204-211.

Margier J, Baffert S, Le Corroller-Soriano AG; French Costing Group. Standard or specific unit costs: Which criteria for choosing an economic evaluation of health strategies in multicentric studies?]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2018 Mar 8.

Mercier G, Costa N, Dutot C, Guerre P, Riche VP; French Costing Group. [Data sources, the data used, and the modality for collection]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2018 Mar 9.

Morelle M, Plantier M, Dervaux B, Pagès A, Deniès F, Guerre P, Havet N, Perrier L; French Costing Group. Methods for the analysis and treatment of cost data by micro- and gross-costing approaches. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2018 Mar 9.

Fargier E, Ranchon F, Huot L, Guerre P, Safar V, Dony A, Hequet N, Bachy E, Savouroux S, Fronteau C, Tomaré P, Tournamille JF, Schwiertz V, Vantard N, Le Gouill S, Gyan E, Salles G, Rioufol C. SMABcare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2018 Jan;97(1):123-131.

Hrifach A, Brault C, Couray-Targe S, Badet L, Guerre P, Ganne C, Serrier H, Labeye V, Farge P, Colin C. Mixed method versus full top-down microcosting for organ recovery cost assessment in a French hospital group. *Health Econ Rev*. 2016 Dec;6(1):53.

Caloone J, Rabilloud M, Boutitie F, Traverse-Glehen A, Alias-Montmayeur F, Denis L, Boisson-Gaudin C, Hot IJ, Guerre P, Cortet M, Huissoud C; ICAMs Study Group. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Oct;205:133-40.

Gayet-Ageron A, Poncet B, Guerre P, Rocher L, Dureau-Drevard E, Colin C, Orgiazzi J, Berland M, Touzet S. Specific information about the WHO guidelines for gestational diabetes screening improve clinical practices. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2008; Feb;14(1):36-42.

PUBLICATIONS DIDACTIQUES

P.J.Bertrand,Y.Jamilloux,L.Kodjikian,M.H.Errera,L.Perard,G.Pugnet,N.Tieulie,M.Andre,P. Bielefeld,A.Bron,P.Guerre,P.Sève. Qualité de vie et uvéites : données de l'étude ULISSE (Uvéites : évaluation Clinique et médico-économique d'une strategie Standardisée pour le diagnostic Etiologique). June 2019. *La Revue de Médecine Interne* 40:A49-A50

Rabier H,Serrier H,Schott AM,Mewton N, Margier J,Barral M,Dalaudiere J,Fares A, Grguric G, Guerre P, Julien C, Viprey M, Ovize M, Nighoghossian N, Duclos A, Colin C. PCV42 myocardial infarction: economic, health, and social impacts on informal caregivers. May 2019. *Value in Health* 22:S126

I. Jaisson-Hot, S.Nancey, P. Guerre, C. Colin, X.Roblin, B.Flourié. MICI et qualité de vie. *Hepato Gastro* 2007 ;15(1) :49-54.

Guerre P, C.Colin. Les études médico-économiques: un besoin croissant. *JEM* 2003 ;21 :449-454.

COMMUNICATIONS ORALES

Rabier.H, Serrier.H, Schott A.M, Mewton.N, Margier.J, Barral.M, Dalaudiere.J, Fares.A, Grguric.G, Guerre.P, Julien.C, Viprey.M, Ovize.M, Nighoghossian.N, Duclos.A, Colin.C. Myocardial infarction: economic, health, and social impacts on informal caregivers. 40^{èmes} Journées des Economistes de la Santé Français à Paris, Décembre 2018.

P.Guerre, L.Perrier. Présentation du guide méthodologique sur le costing à l'hôpital. 38^{èmes} Journées des Economistes de la Santé Français Lyon – 1er décembre 2016.

P.Guerre, C.Ganne. Atelier organisation du recueil des données médico-économiques. 5^{ème} Journée Nationale des Innovations Hospitalières Bordeaux – 26 Juin 2014.

C. Houdard, I. Jaisson - Hot, P. Guerre, E. Lerebours, B. Duclos, A. Bourreille, J. Dupas, G. Cadiot, Y. Bouhnik, P. Marteau, J. Moreau, J. Colombel, A. Cortot, M. Lemann, C. Colin, B. Flourie. Facteurs prédictifs à court terme d'instauration d'un traitement par infliximab chez des patients atteints d'une maladie de Crohn sévère. Communication orale - Les Journées Francophones de Gastro-Entérologie, Paris 8-12 mars 2008.

L.Rocher, S.Touzet, B.Poncet, P.Guerre, C.Colin, M.Berland, J.Orgiazzi. Etude descriptive des pratiques de dépistage du diabète gestationnel dans le Rhône. Présentation orale – Congrès de l'ALFEDIAM – Montpellier – mars 2001

POSTERS

Rabier.H, Serrier.H, Schott A.M, Mewton.N, Margier.J, Barral.M, Dalaudiere.J, Fares.A, Grguric.G, Guerre.P, Julien.C, Viprey.M, Ovize.M, Nighoghossian.N, Duclos.A, Colin.C. Myocardial infarction: economic, health, and social impacts on informal caregivers. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), à la Nouvelle Orléans, Mai 2019.

David Barthelemy, Pascale Guerre, Veronique Potinet, Marion Jeannoel, Laure Huot, Hassan Serrier, Christian Chidiac, Tristan Ferry, Bruno Lina. Economic impact of the use of Alere-i influenza screening for the management of influenza infections in adults attending the emergency department during winter 2015-2016 in Lyon, France. The Congress of ESCID – Vienna 2017.

Abdelbaste Hrifach , Coralie Brault, Sandrine Couray-Targe, Lionel Badet, Pascale Guerre, Christell Ganne, Hassan Serrier, Vanessa Labeye, Pierre Farge, Cyrille Colin. Mixed method versus full top-down micro-costing for organ recovery cost assessment in a French hospital group. The Third EuHEA PhD student-supervisor and early career researcher conference – Barcelona 2016.

I. Jaisson-Hot, P. Guerre, E. Lerebourg, B. Duclos, A. Boureille, J. Dupas, G. Cadiot, Y. Bouhnik, P. Marteau, L. Descos, J. Moreau, J. Colombel, A. Cortot, C. Colin, M. Lemann, B. Flourié. Projected clinical course of Crohn's disease. Poster – Congrès de l'UEGW – Vienne – Octobre 2008.

Houdard – Gay-Bellile Cécile, Jaisson-Hot Isabelle, Guerre Pascale, Flourié Bernard, Colin Cyrille. Analyse des modalités de prescription de l'infliximab dans un observatoire multicentrique français de la maladie de Crohn. Poster - Société Française de Pharmacie Clinique Saint Malo 4-6 février 2008.

I. Jaisson-Hot, P. Guerre, E. Lerebours, B. Duclos, A. Bourreille, J.L. Dupas, G. Cadiot, Y. Bouhnik, P. Marteau, L. Descos, J. Moreau, J.F. Colombel, A. Cortot, C. Colin, M.Lémann, B.Flourié. Quality of life in Crohn's disease: a long-term study. Poster – Congrès de l'UEGW – Paris – Octobre 2007.

I.Jaisson-Hot, P.Guerre, F.Daniel, JF.Colombel, et al. Projected clinical course of Crohn's disease. Poster – Congrès de l'AGA – Los Angeles – Mai 2006.

I.Jaisson-Hot, P.Guerre, F.Daniel, JF.Colombel, et al. Health related quality of life in Crohn's disease by severity states. Poster – Congrès de l'AGA – Los Angeles – Mai 2006.

I.Jaisson-Hot, P.Guerre, F.Daniel, JF.Colombel, et al. Costs of Crohn's disease according to severity states. Poster – Congrès de l'AGA – Los Angeles – Mai 2006.

I.Jaisson-Hot, P.Guerre, F.Daniel, JF.Colombel, et al. Qualité de vie et préférences des patients selon l'état de sévérité de la maladie de Crohn. Poster – Congrès de la SNFGE – Paris – mars 2006.

P.Guerre, S.Touzet, B.Poncet, C.Colin for the Diabege study group. Psychological impact of the screening of gestational diabetes mellitus. Poster – INCLIN – Sharm-El-Shek – février 2002.

P.Guerre, S.Touzet, B.Poncet, L.Rocher, M.Berland, J.Orgiazzi, C.Colin. Audit de prescription du dépistage du diabète gestationnel dans un service de diabétologie. Poster - Congrès de l'ADELFI – Lyon - octobre 2000.

INDEX DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Evolution du nombre de demandes d'accompagnement méthodologique auprès de la Cellule Innovation des HCL entre 2007 et 2019

Graphique 2: Type d'accompagnement méthodologique de la Cellule Innovation des HCL

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Méthode de valorisation des ressources consommées du point de vue de l'hôpital

Tableau 2 : Méthode de valorisation des ressources consommées du point de vue de l'assurance maladie

Tableau 3 : Codage des séjours avant et après remboursement de l'acte

Tableau 4 : Différences entre la HTA réalisée au niveau national et au niveau de l'hôpital

Tableau 5 : Trame de rapport de mini-HTA

Tableau 6 : Forces et faiblesses de l'introduction de la mini-HTA aux HCL

Tableau 7 : Apport de la mini-HTA en évaluation médico-économique

Tableau 8 : Recommandations complémentaires en contexte français hospitalier

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Inscription d'un dispositif médical sur la LPPR

Figure 2 : Le parcours du médicament en France

Figure 3 : Place et apport de la mini-HTA en complément de l'évaluation médico-économique

INDEX DES ANNEXES

Annexe 1 : Grille CHEERS

Annexe 2 : Grille de mini-HTA danoise

Annexe 3 : Rapport de mini-HTA – IRM Linac

Annexe 4 : Procédure d’instruction d’une demande d’équipement onéreux traitée dans le cadre d’une mini-HTA

Annexe 5 : Grille d’évaluation de la qualité d’une étude d’efficience

Annexe 6 : Principes directeurs des bonnes pratiques dans les unités d’évaluation des technologies de santé en milieu hospitalier (Sampetrio & al., 2015)

LISTE DES ABREVIATIONS

ACU	Analyse coût-utilité
ACE	Analyse coût-efficacité
ACB	Analyse coût-bénéfice
CE	Certification Européenne
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CEESP	Commission Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CGF	Fluorescence per-opératoire
CHC	Carcinome Hépato-Cellulaire
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting. Standards
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CSBM	Consommation de soins et de biens médicaux
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles CT Commission de la Transparence
DIM	Département d'Information Médicale
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DM	Dispositif Médical
EME	Evaluation médico-économique
FFR	Fraction de Flux de Réserve coronaire
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
HB-HTA	<i>Hospital Based Health Technology Assessment</i>
HCL	Hospices Civils de Lyon
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>

LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
MACE	Evènements cardiovasculaires majeurs
Mini-HTA	Mini évaluation des technologies de santé (<i>Health Technology Assessment</i>)
ON	Organisme notifié
PRME	Programme de Recherche Médico-Economique
QALYs	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
STIC	Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Coûteuses
TAU	<i>Technology Assessment Unit</i>
T2A	Tarification à l'Activité
UETMISS	Unité d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé

1. CONTEXTE

1.1 L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE, NAISSANCE DE LA DISCIPLINE, PERCEPTION, METHODOLOGIE ET QUALITE DES TRAVAUX DE RECHERCHE

1.1.1 Naissance et évolution de la discipline

L'évaluation médico-économique (EME) est une discipline dont l'importance est croissante depuis plusieurs années (1) et qui remonte aux travaux de RICE (2) qui datent de 1966. Jusqu'à la naissance de la discipline, seule l'efficacité clinique d'une nouvelle stratégie ou d'une nouvelle thérapeutique servait de critère décisionnel. L'évaluation médico-économique est un outil d'aide à la décision médicale qui ne se résume pas à « choisir la stratégie la moins chère » mais vise plutôt à optimiser l'utilisation optimale des ressources disponibles (3).

Les débuts de l'évaluation médico-économique sont liés à l'évolution des dépenses de santé depuis 1950, la part de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) ayant été multipliée par 3.5, passant de 2.5% du PIB en 1950 à 8.9% en 2015 (4). Plusieurs raisons ont contribué à cette forte augmentation : la croissance des équipements hospitaliers, la densité croissante des personnels médicaux et paramédicaux, ainsi que les progrès techniques de ces dernières décennies.

Face à cette augmentation de plus de 6% de la CSBM sur 65 ans, un arbitrage est donc devenu nécessaire et un choix doit donc désormais être fait entre plusieurs options thérapeutiques, en considérant non seulement les conséquences médicales des différentes stratégies mais aussi leur coût. Pendant de nombreuses années, l'évaluation en santé était

essentiellement concentrée sur le bénéfice clinique des patients sans considération des impacts économiques. Compte tenu de la part croissante des dépenses de santé, l'arbitrage a du évoluer vers la prise en compte également des conséquences financières pour le système de santé. Ceci a été conduit pour une répartition optimale des conditions de ressources, plus centrée sur l'intérêt collectif que sur l'intérêt individuel, dans un souci d'équité entre tous les individus.

Les analyses médico-économiques constituent 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.

L'importance de l'étude de l'efficience des produits de santé a été renforcée par un décret publié en 2012 (5) : « Une évaluation médico-économique est requise lorsqu'un produit de santé présente une amélioration du service attendu ou une amélioration du service médical rendu élevée et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. Cette évaluation intervient au moment du dépôt de la demande d'inscription au remboursement ou lors de son renouvellement. La commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la Haute Autorité de santé (HAS) émet un avis sur l'efficience prévisible ou constatée de la prise en charge du produit sur la base de critères définis par le décret. Cet avis, public, est soumis à une procédure contradictoire et transmis au comité économique des produits de santé (CEPS) ».

Les fabricants de médicaments innovants sont tenus de soumettre une analyse coût-efficacité et, dans certains cas, une analyse d'impact budgétaire, que la CEEESP utilise pour délivrer un avis, en mesurant l'intérêt pour la société de l'introduction d'une stratégie de prise en charge ou d'un produit de santé. Trois types de saisine sont confiées à la CEEESP : proposer des recommandations en santé publique sur la qualité de la prise en charge sanitaire de la population, concernant la qualité, l'efficacité et l'efficience d'actions ou programmes de santé

publique, en particulier dans le champ du dépistage et de la prévention ; fournir des rapports d'évaluation technologique/économique en analysant l'efficacité comparée des stratégies thérapeutiques pour une prise en charge donnée, y compris lors d'une réévaluation de classe de médicaments ou de dispositifs médicaux ; émettre un avis d'efficacité lorsqu'un produit de santé revendique une ASA ou une ASMR élevée (niveau I, II, III), et est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

La CEESP émet alors un avis sur l'efficacité prévisible (efficacité/coût) ou constatée de la prise en charge du produit en se fondant sur l'analyse comparée des alternatives thérapeutiques médicalement justifiées. Le rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus est analysé pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées.

La CEESP est composée d'un Président, de deux vice-présidents et de 25 membres titulaires ou suppléants, de profils différents : économistes de la santé, médecins de santé publique, géographes, chercheurs, chirurgiens, infirmières, représentants d'usagers, orthophonistes, etc... Les saisines auprès de la CEESP concernent un champ large, et de nombreux dossiers ont été traités à ce jour, dont le dépistage néonatal de la drépanocytose, les consultations de prévention/dépistage à 25 ans en gynécologie, l'hormonothérapie dans le cancer métastatique de la prostate, les traitements antidiabétiques oraux. Les nouvelles thérapies cellulaires, géniques font partie des thématiques évaluées, et les nouvelles organisations seront également évaluées dans ce dispositif.

La création de la CEESP a renforcé l'importance de l'EME dans le champ de l'adoption de nouvelles technologies de santé, rendant obligatoire l'évaluation de l'impact médico-économique dans le processus de généralisation d'une innovation en santé.

1.1.2. Structuration de l'évaluation médico-économique en milieu hospitalier, évolution organisationnelle et évolution des mentalités

Depuis les années 1990 avec la progressive disparition du budget global hospitalier et la mise en place rapide de la T2A en 2004, les équipes médicales ont commencé à s'intéresser aux coûts de leurs pratiques et à l'évaluation médico-économique. Au début des années 2000, la création d'un appel d'offres de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) nommé STIC, Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Coûteuses, répondant à la nécessité de l'évaluation de l'efficience en santé, a permis de susciter encore plus d'intérêt de la part des cliniciens, rompus à l'exercice de la réponse aux appels d'offres du Ministère afin de financer leurs recherches. Les premiers projets financés par le Ministère avec un objectif secondaire médico-économique ont vu le jour, notamment en oncologie, compte tenu du poids financier des chimiothérapies par exemple.

Cependant, l'objectif principal de ces recherches restait clinique. La DGOS a donc créé en 2013 un nouvel appel d'offres, le Programme de Recherche Médico-Economique (PRME) (6) qui a permis à ce jour de financer 70 projets sur 7 campagnes. L'objectif de ces projets est donc l'efficience, mesurée dans la majorité des cas selon les recommandations de la HAS (7) par un ratio coût-utilité différentiel. Le paysage de l'évaluation médico-économique à l'hôpital a donc considérablement évolué ces dernières années, permettant de mettre cette discipline au premier plan. Il est cependant indispensable d'avoir au préalable démontré cliniquement l'efficacité clinique de la technologie de santé ou du parcours de soins évalué avant d'en évaluer l'aspect économique. Un des avantages fondamentaux de cet appel d'offres est qu'il permet de financer l'innovation au titre de l'acquisition d'équipements ou de consommables en lien avec la recherche.

Parallèlement à l'évolution des financements de projets de recherche médico-économiques, la structuration de l'accompagnement des cliniciens a considérablement évolué. À la fin des années 1990, l'évaluation médico-économique était menée ponctuellement sur des études

essentiellement conduites dans les CHU, par des hospitaliers appartenant à des structures déjà existantes, telles que les Départements d'Information Médicale (DIM) qui permettaient d'obtenir les informations nécessaires à la valorisation des postes de dépense hospitaliers évalués.

En 2006, le Ministère de la Santé a mis en place la création, au sein des CHU, de structures nommées Cellules Innovation (8). Les missions confiées à ces structures, placées sous le pilotage des Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation des CHU étaient de développer l'évaluation, la diffusion et le suivi des innovations technologiques en élaborant des protocoles médico-économiques pour faciliter la prise de décision pour le choix des innovations à soutenir. Ces entités ont recruté des personnes ayant des compétences en évaluation médico-économique, méthodologie clinique et ingénierie biomédicale. Les objectifs secondaires et la structuration sont différents d'un établissement à l'autre, mais une mission principale reste commune : accompagner les cliniciens dans l'évaluation médico-économique des technologies de santé innovantes.

Les missions confiées aux Cellules Innovation des DRCI sur les innovations sont les suivantes : intervenir au titre du programme national de soutien aux innovations coûteuses (STIC) transformé depuis 2013 en programme de recherche médico-économique (PRME), en assurant une veille sur les innovations, en facilitant l'élaboration des protocoles médico-économiques soumis, en assurant ou coordonnant le suivi local des inclusions ; œuvrer pour la sélection, la promotion et l'évaluation des innovations auxquelles chaque CHU pourrait vouloir recourir en dehors du programme national, en favorisant en interne une meilleure connaissance des innovations récemment validées par une étape de recherche clinique, en procédant à des études d'impact de mise en œuvre des innovations en interne, en facilitant la sélection interne des innovations à soutenir, en apportant un appui scientifique et méthodologique aux établissements extérieurs qui en font la demande, en travaillant en synergie nationale au sein d'un réseau d'information national sur les innovations.

Malgré de réelles avancées ces dernières années, l'évaluation médico-économique reste encore parfois incomprise par les professionnels de santé (9). Pourtant, elle met en évidence les stratégies les plus efficaces pour la collectivité, en prenant en compte le bien-être individuel, ce qui explique sûrement les difficultés d'adhésion des professionnels de santé. C'est dans l'intérêt des patients que la recherche médico-économique est menée, mais en associant l'intérêt collectif et l'intérêt individuel. Les patients doivent être considérés dans leur ensemble pour le bien de chacun d'entre eux. L'objectif de l'évaluation médico-économique n'est donc pas de réduire les dépenses de santé, mais de déterminer les stratégies qui permettront une prise en charge optimisée pour le bien-être de tous, en tenant compte des contraintes de ressources (10).

Si effectivement la notion de coût est le terme encore incompris par les professionnels de santé, elle est pourtant associée en évaluation médico-économique aux termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de préférences des patients. L'évaluation médico-économique a ainsi permis de considérer le patient dans sa globalité. Là où les essais cliniques sur l'efficacité se limitaient à considérer souvent le patient durant sa prise en charge à l'hôpital sur un résultat clinique, l'évaluation économique permet en plus de le considérer dans la vie quotidienne avec les conséquences de la maladie sur son activité professionnelle, sociale et familiale. Cette considération se fait aussi bien sur un aspect physique que psychologique et financier.

En parallèle avec cette méconnaissance de la discipline, persiste également une méconnaissance de l'impact de ces études (11). Devant une argumentation des évaluations médico-économiques menées dans les établissements de santé, les professionnels de santé sont plus enclins à évaluer leurs innovations, mais sans mesurer concrètement les conséquences. La plupart des professionnels de santé considèrent encore qu'il s'agit d'un simple objectif secondaire dans un projet de recherche clinique, qui permet de donner de la consistance au projet, sans saisir que des enjeux de remboursement sont présents, leur permettant à terme de généraliser leur innovation dans leur pratique quotidienne pour en faire bénéficier leurs patients.

1.1.3. La méthodologie de l'évaluation médico-économique

Il existe trois grands types de modèles d'analyse médico-économique : l'analyse coût-efficacité avec pour objectif la vie humaine, l'analyse coût-bénéfice avec pour objectif le bien-être collectif, et l'analyse coût-utilité avec pour objectif le bien-être individuel. Il existe également l'analyse de minimisation des coûts, très peu utilisée car les programmes comparés aboutissent très rarement à un résultat de santé équivalent :

- L'analyse coût-efficacité (ACE) : l'objectif, avec ce type d'analyse, est de choisir parmi plusieurs stratégies possibles, celle qui offre la même efficacité pour un coût moindre ou celle, qui par unité de coût, offre la plus grande efficacité.

L'inconvénient de l'analyse coût-efficacité est qu'elle ne permet de prendre en compte qu'un seul critère d'efficacité, alors que dans beaucoup de pathologies, les critères d'efficacité peuvent être multiples (survie sans récurrence, survie globale, réduction de la tumeur objectivée par imagerie en cancérologie, destruction de la tumeur objectivée par IRM post-opératoire, etc..). Ce type d'analyse est souvent utilisé dans les études sur des pathologies dont le pronostic est sombre et la survie est donc le critère le plus important.

- L'analyse coût-bénéfice : l'objectif est de déterminer le montant des ressources à partir duquel consacrer davantage à une intervention devient socialement injustifié. La difficulté de ce type d'études, très peu utilisé dans le domaine hospitalier est qu'il existe des réticences à affecter une valeur monétaire aux résultats de santé.
- L'analyse coût-utilité (ACU) : pour pallier à l'inconvénient des analyses coût-efficacité qui ne prennent en compte qu'un seul critère d'efficacité et lorsque la qualité de vie est un critère prédominant, qui permet au patient d'englober l'ensemble des conséquences de sa pathologie et des traitements proposés, ce type d'analyse est particulièrement adapté. L'analyse coût-utilité est une forme d'évaluation où l'on s'intéresse particulièrement à la qualité des effets sur la santé induits par les programmes étudiés.

La méthode de mesure des effets étudiés est différente de l'ACE, ces derniers étant mesurés grâce à un résultat unidimensionnel incorporant une mesure de qualité de vie ressentie par le patient (utilité) par rapport au résultat de santé obtenu. Cela permet d'intégrer des changements de quantité de vie (mortalité) et les changements de qualité de vie (morbidité). Ce type d'étude a de nombreuses analogies avec les ACE sur l'évaluation des coûts, et est souvent cité sous l'appellation ACE dans les études américaines : le terme cost-effectiveness utilisé dans les publications englobent très souvent les ACE et les ACU.

L'amélioration de la santé est mesurée par des années de vie pondérées par la qualité, des QALYs, Quality Adjusted Life Years. La méthodologie consiste à scorer les états de santé sur une échelle allant de 0 à 1. Le produit des années ou des fractions d'années passées dans un état de santé donné et du coefficient de qualité de vie obtenu transforme le temps passé en mauvaise santé en fraction correspondante d'années en bonne santé.

- L'analyse de minimisation des coûts : ce type d'analyse est utilisé quand les options comparées sont identiques d'un point de vue des résultats de santé. On peut prendre pour exemple la comparaison de la dialyse à l'hôpital et la dialyse à domicile. Dans ce cas, seuls les coûts sont comparés et le choix se fait en faveur du programme le moins coûteux.

1.1.4. Evaluer la qualité des évaluations médico-économiques

L'évaluation médico-économique est aujourd'hui encadrée par des recommandations dont les principes ont été adoptés par les autorités nationales ou des organisations, telles que le Health Care Knowledge Centre (KCE) en Belgique (12), l'Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé (IQWiG) en Allemagne (13), l'Institute for Health and Care Excellence (NICE) au

Royaume-Uni (14), l'Agence Canadienne des médicaments et des Technologies de la santé (ACMTS) (15). Des lignes directrices pour les évaluations économiques recommandent plusieurs critères à adopter pour améliorer l'interprétabilité de telles études, et améliorer le niveau de preuve pour l'aide dans la prise de décision.

L'ouvrage de Michael Drummond (16), est une des références les plus utilisées par les économistes de la santé spécialisés dans l'évaluation médico-économique. Son ouvrage, utilisé en parallèle des guidelines internationaux, permet d'avoir un panorama large des méthodologies à utiliser.

On y trouve une présentation synthétique des principes de l'évaluation médico-économique et des méthodes à utiliser dans chaque cadre, illustrées par des exemples clairs. Les études de type coût-utilité et coût-bénéfice sont particulièrement détaillées. On peut également trouver dans l'ouvrage une grille d'évaluation de la qualité des évaluations économiques comprenant 28 questions portant sur les thématiques suivantes :

- précision de la question,
- description des options concurrentes,
- efficacité clinique des programmes,
- identification des coûts et des conséquences,
- mesure correcte des coûts et des conséquences,
- évaluation pertinente des coûts et des conséquences,
- actualisation des coûts,
- analyse différentielle des coûts et des conséquences,
- incertitude dans l'estimation des coûts et des conséquences,
- présentation et la discussion autour des résultats.

Cette grille est destinée à un large public, comprenant à la fois des spécialistes et des non-spécialistes en évaluation économique de la santé, et est simple à utiliser.

Il existe plusieurs grilles permettant d'évaluer la qualité d'une évaluation médico-économique. Williams a publié en 1974 (17) un article contenant une liste de 19 questions à évoquer lorsque la consommation de ressources dans le domaine de la santé se pose. Drummond a publié en 1996 (18) des recommandations pour les auteurs souhaitant soumettre les résultats d'une étude médico-économique à une revue scientifique.

Les travaux de Weinstein 2003 (19) permettent d'évaluer la qualité des études de modélisation économique.

La grille la plus récente est la grille CHEERS (20) (Annexe 1) publiée par l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) en 2013. Cette grille a pour objectif de consolider et de mettre à jour les travaux précédents. L'objectif de cette grille n'est pas d'expliquer comment les évaluations économiques doivent être conduites; son objectif est de s'assurer que la méthodologie utilisée est claire et consciencieuse. Il s'agit de la grille la plus récente et qui couvre toutes les principales étapes de l'évaluation économique. Elle est plus détaillée, et suit la structure IMRaD (Introduction, Methods, Results and Discussion), ce qui facilite l'évaluation de chaque partie d'un article indépendamment. La grille CHEERS est une grille de 24 items couvrant 6 catégories principales : titre et résumé, introduction, méthodes, résultats, discussion et autres (source de financement et conflits d'intérêts). Pour affecter un score à chaque item, il faut attribuer la valeur 1 si l'étude satisfait pleinement à l'exigence de déclaration pour cet item, 0,5 pour le respect partiel de l'exigence, NA si non applicable et sinon 0. Par conséquent, le score maximum pour une publication qui présente un rapport complet est de 24.

1.1.5. Les innovations : définition et processus de remboursement en France

Selon la circulaire de 2006 relative au renforcement des délégations à la recherche clinique des CHU pour améliorer la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses (8), une « innovation ... répond à une définition précise. Il s'agit d'une technique ou d'un produit de santé, coûteux et récemment validé par une étape de recherche clinique, à vocation diagnostique, thérapeutique, de dépistage ou organisationnelle se situant en première phase de diffusion, de mise sur le marché ou de commercialisation. »

Selon cette première définition, une innovation englobe donc toutes les technologies de santé. Selon la définition de l'INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), une technologie de santé est « une intervention pouvant servir à la promotion de la santé, à la prévention, au diagnostic ou au traitement d'une maladie aiguë ou chronique, ou encore à des fins de réadaptation. Les technologies de la santé comprennent les produits pharmaceutiques, les dispositifs, les interventions et les systèmes organisationnels utilisés dans les soins de santé. ». Le terme « technologie de santé » renvoie, selon la définition de l'INAHTA, à tous les équipements, dispositifs médicaux, médicaments et procédures médicales ou chirurgicales utilisés en diagnostic, prévention, traitement et rééducation, ainsi que les systèmes organisationnels requis pour leur mise en œuvre (21).

D'autres auteurs ont apporté des compléments aux définitions existantes de l'innovation, tels que C. Haxiaire (22) : « L'innovation n'est pas uniquement la découverte ou l'invention – qui n'est par ailleurs plus exclusivement technique, mais dans le processus social qui mène à son usage ». Ces travaux reprennent les conclusions de Norbert Alter (23) qui s'intéresse à la transformation d'une invention en innovation, ce qui suppose « de lui trouver un sens adapté aux circonstances spécifiques d'une action, d'une culture ou d'une économie ».

Le terme innovation est aujourd'hui largement utilisé dans le milieu hospitalier. Une innovation correspondrait donc à une technologie de santé en première phase de diffusion permettant de contribuer au bien-être physique, mental et social des patients.

L'amélioration de la prise en charge des patients s'inscrit donc dans un soutien à l'adoption des innovations en santé. Actuellement, ces innovations sont souvent issues d'initiatives locales, portées parfois par de jeunes start-up, et doivent être soutenues au niveau national dans un souci d'efficience et d'équité.

Le parcours de l'invention de la technologie de santé jusqu'à son utilisation en routine est long avant que les patients puissent en bénéficier. Dans le cadre de ces travaux seront présentés uniquement les parcours relatifs aux produits de santé.

[Le dispositif médical :](#)

Avant d'être commercialisé en Europe, tout dispositif médical doit bénéficier du marquage CE (Certification Européenne) délivré par un Organisme Notifié (ON), afin d'être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performance. Afin de bénéficier du marquage CE, des exigences cliniques sont indispensables pour montrer les performances et la sécurité d'utilisation, nécessitant une évaluation critique des publications scientifiques pertinentes et des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles, mais également la prise en compte des alternatives disponibles. Lorsque le marquage CE est obtenu, dans la perspective d'une prise en charge et d'une tarification en France des dispositifs médicaux, les fabricants doivent faire une demande d'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). Deux étapes sont ensuite nécessaires, l'évaluation de l'intérêt clinique du produit par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) de la HAS, puis la fixation du tarif de remboursement par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). La décision du Ministre chargé de la Santé rend ensuite effectif le remboursement par l'Assurance Maladie.

Ils seront financés de la manière suivante :

- Pour les DM à usage individuel en ville : sur la LPPR,
- Pour les DM liés à un acte médical en ville : dans le tarif de l'acte concerné,
- Pour les DM à usage individuel utilisés dans le cadre hospitalier : financement dans le cadre du séjour (intra GHS, Groupe Homogène de Séjour) ou inscription sur la liste en sus (financement sur le titre III ou V de la LPPR).

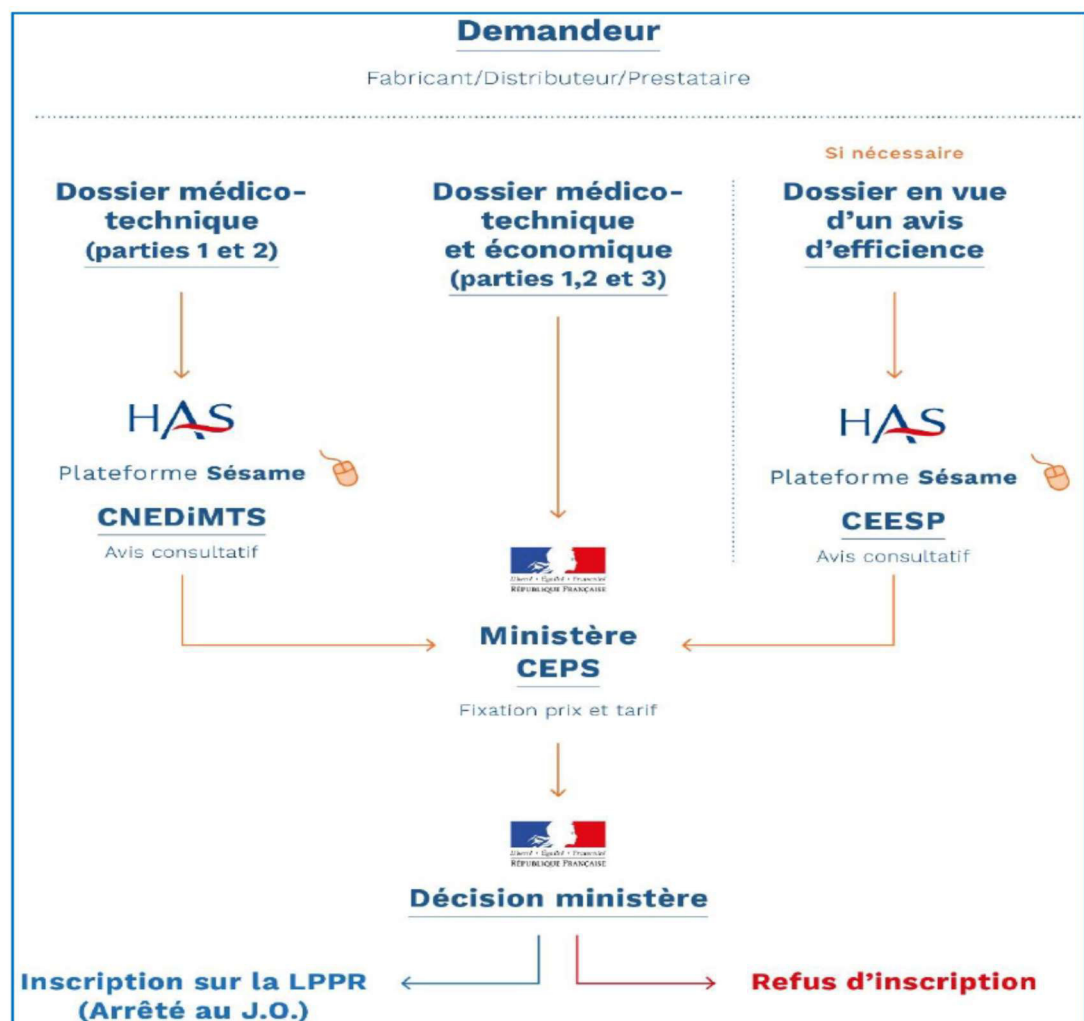


Figure 1 : Inscription d'un dispositif médical sur la LPPR, source : HAS – parcours du dispositif médical en France – novembre 2017 (24)

Le médicament

Le médicament doit bénéficier en premier lieu d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), basée sur des critères de rapport bénéfices risques – sécurité et qualité pharmaceutique. Le processus d'accès au remboursement et de fixation du prix nécessitent plusieurs étapes : un dépôt du dossier par l'industriel, une revue de la littérature médicale par la HAS, une analyse et synthèse des données cliniques par la HAS, un examen et avis par la Commission de Transparence (CT) de la HAS, un taux de remboursement fixé par la Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Concernant les médicaments se revendiquant comme innovants (ASMR de I à III) et avec un impact significatif sur les dépenses de l'assurance-maladie, une analyse médico-économique présentée par l'industriel, et soumise pour examen et avis par une commission de la HAS, la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP), doit être réalisée avec transfert du dossier au CEPS pour fixation du prix.

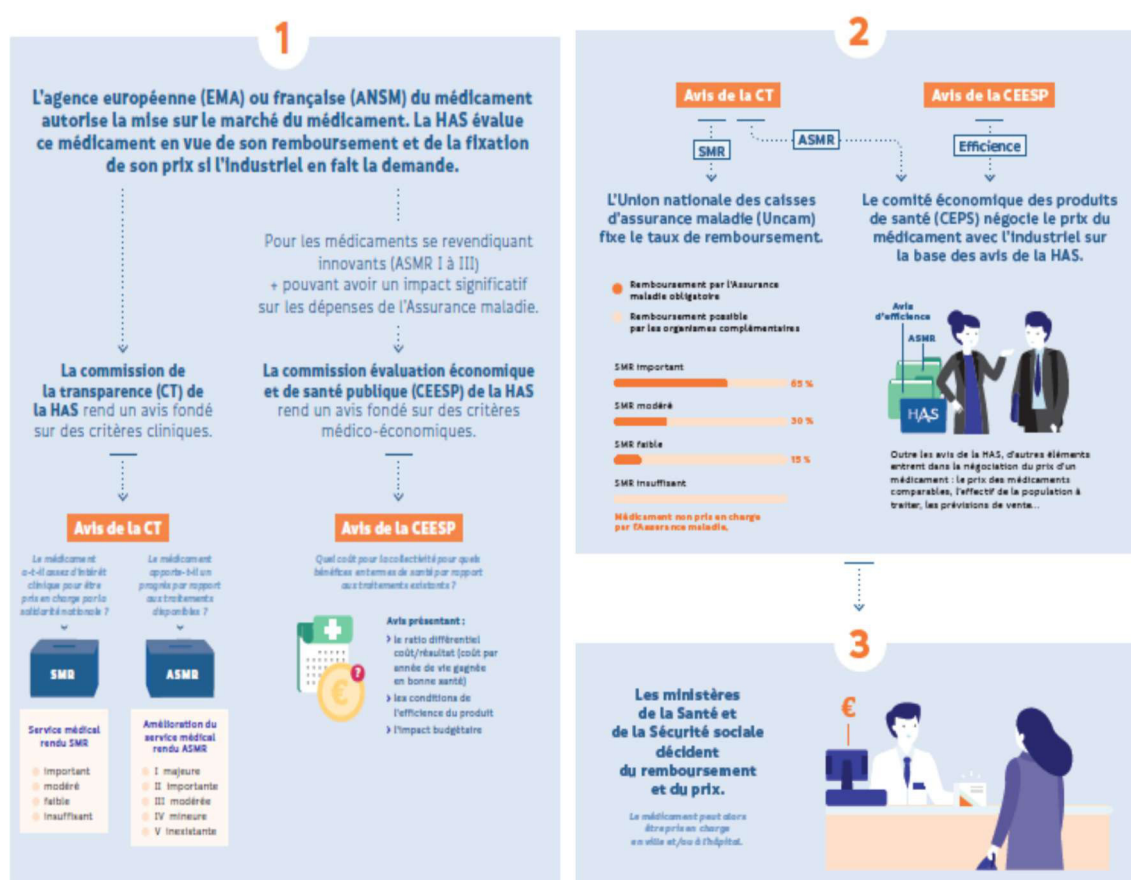


Figure 2 : Le parcours du médicament en France, source : HAS (25)

1.2. OBJECTIFS DES TRAVAUX DE RECHERCHE

L'impact de l'évaluation médico-économique étant devenu un enjeu majeur dans l'adoption et le remboursement de technologies de santé innovantes, il est primordial que les études d'efficience soient d'un haut niveau de qualité pour les décideurs. En effet, le modèle de l'EME actuellement essentiellement calqué sur le modèle de la Recherche Clinique, doit évoluer afin d'assurer la qualité et la robustesse de ses conclusions. Pour ce faire, il m'a semblé nécessaire de conduire plusieurs travaux personnels :

- Evaluer la qualité des évaluations médico-économiques dans le domaine de la Chirurgie Cardiaque, discipline particulièrement coûteuse et pourvoyeuse d'un grand nombre d'innovations technologiques.
- Identifier les spécificités contextuelles hospitalières altérant la qualité des évaluations médico-économiques.
- Proposer une nouvelle méthode d'évaluation des technologies de santé en milieu hospitalo-universitaire.
- Elaborer des recommandations méthodologiques adaptées à l'évaluation médico-économique en milieu hospitalier.

2. TRAVAUX DE RECHERCHE REpondant AUX OBJECTIFS

2.1. EVALUATION DE LA QUALITE DES EVALUATIONS MEDICO-ECONOMIQUES

Une évaluation de la qualité des évaluations médico-économiques en chirurgie cardiaque a été réalisée dans l'objectif d'évaluer la qualité des évaluations médico-économiques publiées.

Les principaux domaines concernés par la chirurgie cardiaque sont :

- La pose de valves cardiaques : cette chirurgie est réalisée en cas de rétrécissement de la valve aortique, fréquente chez les personnes âgées,
- La chirurgie de revascularisation des artères coronaires : les différents types de chirurgie dans cette indication sont : la dilatation, la mise en place d'un stent ou le pontage.
- La chirurgie des malformations congénitales. Ces malformations sont diverses : développement anormal des parois du cœur, des valvules cardiaques, ou des vaisseaux sanguins qui arrivent ou sortent du cœur.
- La chirurgie de l'aorte thoracique. Plusieurs techniques peuvent être utilisées dans cette indication : le remplacement de la valve aortique par une prothèse, le remplacement de toute l'aorte ascendante, le remplacement de l'aorte ascendante sus coronaire, le remplacement de l'aorte ascendante sus coronaire, et le remplacement de l'arche aortique.
- La chirurgie de l'insuffisance cardiaque dont la greffe cardiaque.

2.1.1 Quality assessment of reporting of economic evaluation in cardiac surgery: has it improved ?

*International Journal of
Technology Assessment in
Health Care*

cambridge.org/thc

Assessment

Cite this article: Guerre P, Laaboub N, Colin C, Obadia J-F, Julien C, Hrifach A, Rabier H, Serrier H, Grinberg D (2019). Quality Assessment of Reporting of Economic Evaluation in Cardiac Surgery: Has it Improved? *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 35, 45–49. <https://doi.org/10.1017/S0266462318003768>

Received: 26 July 2018

Revised: 14 December 2018

Accepted: 19 December 2018

First published online: 12 February 2019

Key words:

Economic evaluation; Quality assessment; Cardiac surgery procedures.

Author for correspondence:

Pascale Guerre, E-mail: pascale.guerre@chu-lyon.fr

Quality Assessment of Reporting of Economic Evaluation in Cardiac Surgery: Has it Improved?

Pascale Guerre¹, Nermine Laaboub², Cyrille Colin², Jean-François Obadia³, Christell Julien⁴, Abdelbaste Hrifach⁴, Hugo Rabier⁴, Hassan Serrier⁵ and Daniel Grinberg⁶

¹Hospices Civils de Lyon, Service d'Evaluation Economique en Santé; Hospices Civils de Lyon, Cellule Innovation, Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation; ²Hospices Civils de Lyon, Service d'Evaluation Economique en Santé; ³Service de Chirurgie Cardiaque, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Université Claude Bernard; ⁴Hospices Civils de Lyon, Service d'Evaluation Economique en Santé; ⁵Hospices Civils de Lyon, Service d'Evaluation Economique en Santé; Hospices Civils de Lyon, Cellule Innovation, Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation and ⁶Service de Chirurgie Cardiaque, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Université Claude Bernard

Abstract

Objectives. Cardiac surgery has seen substantial scientific progress over recent decades. Health economic evaluations have become important tools for decision makers to prioritize scarce health resources. The present study aimed to identify and critically appraise the reporting quality of health economic evaluations conducted in the field of cardiac surgery.

Methods. A literature search was performed to identify health economic evaluations in cardiac surgery. The consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement was used to assess the quality of reporting of studies.

Results. A total 4,705 articles published between 1981 and 2016 were identified; sixty-nine studies fulfilled the inclusion criteria. There was a trend toward a greater number of publications and reporting quality over time. Six (8.7 percent) studies were conducted between 1981 and 1990, nine (13 percent) between 1991 and 2000, twenty-four (34.8 percent) between 2001 and 2010, and thirty (43.5 percent) after 2011. The mean CHEERS score of all articles was 16.7/24; for those published between 1980 and 1990 the mean (SD) score was 10.2 (±1.4), for those published between 1991 and 2000 it was 11.2 (±2.4), between 2001 and 2010 it was 15.3 (±4.8), and after 2011 it was 19.9 (±2.9). The quality of reporting was still insufficient for several studies after 2000, especially concerning items “characterizing heterogeneity,” “assumptions,” and “choice of model.”

Conclusions. The present study suggests that, even if the quantity and the quality of health economics evaluation in cardiac surgery has increased, there remains a need for improvement in several reporting criteria to ensure greater transparency.

Economic evaluations are increasingly being conducted and are supposed to follow the standards for such studies (1), the underlying principles of which have been adopted by national healthcare organizations, such as the Health Care Knowledge Centre (KCE) in Belgium, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) in Germany, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the United Kingdom, the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), as well as the French health authorities (*Haute Autorité de Santé*, HAS). Guidelines for reporting economic evaluations prescribe several criteria that should be adopted to improve the interpretability of such studies, and improve the confidence of decision making (2). It has been found that, at least in the field of cost-utility analysis (CUA), the quality of reporting increased in the latter part of the past century (3). However, CUAs are only part of the medico-economic evaluations performed, and it is necessary to evaluate the quality of reporting of all types of health economics studies.

Cardiac surgery is one of the medical specialties that has seen substantial scientific progress over the past few decades. As the costs of medical care in this area rise (4), driven largely by the development of innovative medical technologies (5–8) that tend to improve medical outcomes and increase costs (6;9;10), there has been increasing interest in evaluating the cost-effectiveness of medical practices (4). The costs of therapeutic innovations in cardiac surgery, such as heart valve repair or replacement and heart transplant, are quite high (11–14). Thus, the quality of reporting of economic studies in this field of research is of paramount importance, yet to the best of our knowledge, no published study has evaluated this. The aim of the study was, therefore, to conduct a systematic review of the literature on health economic evaluations in the field of cardiac surgery, and to evaluate the quality of reporting of the selected

© Cambridge University Press 2019

CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS

articles and its change over time using the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) (2).

Methods

A systematic search of the literature following the PRISMA statement was conducted from March to August 2017 to identify published articles reporting health economic evaluations of cardiac surgery until December 31, 2016.

Study Selection

Inclusion Criteria

We included in this systematic review full health economic evaluations such as: cost benefit analyses (CBA), cost-effectiveness analyses (CEA), CUA, and cost minimization analyses (CMA) conducted on cardiac surgery without restriction for language. Cardiac surgical procedures included were: open heart surgery, heart transplant, coronary artery bypass grafting (CABG), and minimally invasive surgery.

Exclusion Criteria

Studies that were not a full health economic evaluation or did not investigate cardiac surgery, as well as those that investigated cardiac procedures or postoperative complications were excluded; reports that were not full articles, such as meeting abstracts, letters to the editor, treatment guidelines or recommendations, expert opinion, or narrative reviews, were also excluded, as were duplicated articles.

Literature Search

A systematic search of the literature was conducted using Medline, Web of Science, NIHR CRD Database, Cochrane Library, Scopus, Cost Effectiveness Analysis Registry, Pascal and Francis, and Science Direct. The search terms used were: (Cardiac Surgical Procedures OR Cardiac Surgery) AND (Cost Benefit Analysis OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Cost Minimization Analysis OR Economic Evaluation). The reference lists of the selected articles were examined to identify additional articles, and the grey literature was identified from OpenGrey. The preselection of the studies was carried-out based on titles and abstracts identified by the querying of the databases. Subsequently, the preselected articles were carefully read in full, and according to the inclusion and exclusion criteria, eligible articles were included in the literature review. Articles written in a language other than English or French were translated for analysis.

Two authors (N.L. and P.G.) carried out the literature search, identified articles independently, and assessed the abstracts of the identified studies. They independently appraised the studies considered in this review.

Data Extraction and Quality Assessment

Data were extracted using a standardized extraction table. Study characteristics related to the publications (title, authors, journal name, year of publication, and country, study design comparators, type of health economic evaluation, outcome measure, perspective, time horizon, discount rate) were collected. There are several health economic evaluation tools for evaluating the quality of publications including the study authored by Weinstein *et al.* (15) that reports a tool for the evaluation of modeling studies, as well as other tools (2;16). The most widely used is the

Drummond and Jefferson checklist (17). This checklist is intended for wide readership, including both specialists and nonspecialists in health economic evaluations, and is simple to use.

The present study used the CHEERS checklist (2). The International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) introduced the CHEERS statement in 2013. This checklist attempts to consolidate and update previous efforts into a single useful reporting standard. It is not intended to prescribe how economic evaluations should be conducted; its objective is to ensure that the methodology used is clear and conscientious. It is the most recent checklist, and covers all the main domains of the economic evaluation, such as the Drummond and Jefferson checklist. However, it is more detailed, makes several distinctions and follows the IMRaD structure, which facilitates the evaluation of each part of an article independently.

The CHEERS is a twenty-four-item scale covering six main categories: title and abstract, introduction, methods, results, discussion, and source of funding, and conflicts of interest. To estimate a summary reporting score, a value of 1 was assigned if the study fulfilled the requirement of reporting for that item completely, 0.5 for partially completing the requirement, NA if it is not applicable and otherwise 0. We acknowledge that this method is subjective, but in absence of clear recommendations of the authors of CHEERS checklist, we preferred a simple method of scoring, without attributing ourselves levels of importance to each item. Therefore, the maximum score for a publication that reports completely according to these standards is 24. Ethical approval was not necessary, because the present systematic review did not involve patients.

Statistical Analysis

First, we describe the number and proportion of publications in each period, country, type of review, type of surgical procedures, type of clinical study, and type of health economic evaluation. Second, we report the mean quality score with standard deviation of: all publications per 10-year interval, for each type of surgical procedure, each type of clinical study, each type of health economic evaluation, and each type of publication journal. An analysis of variance (ANOVA) was performed to explain the influence of periods on quality scores. Third, we evaluate items least addressed before and after 2000.

Results

Study Selection

A total of 4,705 records were identified from the initial search. Among these, 4,500 were discarded after screening the titles and abstracts and after removing duplicates, 407 underwent full-text examination; 338 were subsequently excluded (not full economic evaluation, about postoperative complications and about cardiac procedures). In total, sixty-nine studies were included in this systematic review (Figure 1).

Overview of Included Studies

Studies were published between 1981 and 2016. The number of publications increased considerably during this period; six (8.7 percent) studies were published between 1981 and 1990, nine (13 percent) between 1991 and 2000, twenty-four (34.8 percent) between 2001 and 2010, and thirty (43.5 percent) after 2011.

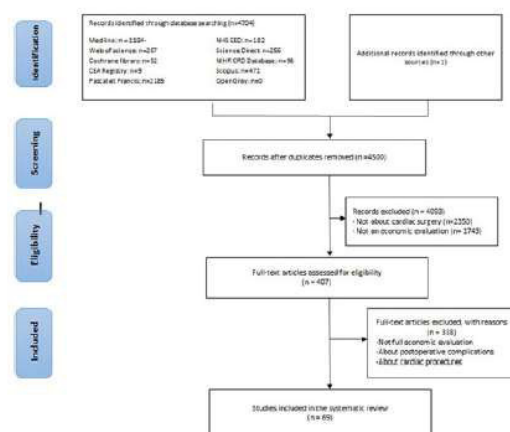


Fig. 1. PRISMA flow-chart.

Studies were mainly conducted in North America ($n = 32$; 46.4 percent); twenty-five (36.2 percent) were conducted in Europe, six (8.7 percent) in other countries (Australia, Brazil, Korea, Iran, and Israel), and six (8.7 percent) studies considered several countries in the analysis. Seven (10.1 percent) studies were published in journals aimed at professionals interested in health economics such as the *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, and sixty-two (89.9 percent) were published in clinical journals such as the *American Journal of Cardiology*.

There were thirty-one (45 percent) studies that investigated CABG, eighteen (26.1 percent) investigated open heart surgery, fourteen (20.2 percent) investigated minimally invasive surgery, and six (8.7 percent) heart transplant. Considering the type of study, twenty-one (30.5 percent) were observational analytical studies, nineteen (27.5 percent) were randomized controlled clinical trials, twenty-five (36.2 percent) were modeling studies, and four (5.8 percent) were nonrandomized controlled clinical trials. Most studies were CUAs ($n = 41$; 59.4 percent), followed by CEAs ($n = 25$; 36.2 percent), CBAs ($n = 2$; 2.9 percent), and one (1.4 percent) was a CMA.

A total of twenty-two (31.9 percent) studies applied a fixed time horizon, such as 1, 3, 5, or 10 years; twenty-five (36.2 percent) studies considered a lifetime horizon; eight (11.6 percent) studies considered another period such as 6 months; fourteen (20.3 percent) studies did not specify the time horizon considered in the study. A societal perspective was used in seven (10.1 percent) studies, third party payer perspective in twenty-eight (40.6 percent) studies, two (2.9 percent) studies used hospital perspective, and thirty-two (46.4 percent) studies did not specify the perspective. Regarding the discount rate, fourteen (20.3 percent) studies applied 3 percent, eight (11.6 percent) studies 3.5 percent, one (1.4 percent) study 4 percent, seven (10.1 percent) studies 5 percent, and thirty-nine (56.4 percent) studies did not apply a discount rate.

Reporting Quality

The results of the assessment of reporting quality according to period are summarized in Table 1. The mean score of all

Table 1. Reporting Quality According to Period of Publication

	N	Mean score (SD)	Range	p
All articles	69	16.7 (4.7)	8.5–24	<.001
1980–1990	6	10.2 (1.4)	8.5–12.5	
1991–2000	9	11.2 (2.5)	8.5–14.5	
2001–2010	24	15.3 (4.8)	8.5–21.5	
2011–2016	30	19.9 (2.9)	15.5–24	

Note. p: comparison with Fisher-ANOVA test

articles was 16.71 (standard deviation [SD] ± 4.71), and ranged from 8.5 to 24. The mean score of articles reporting studies published between 1980 and 1990 was 10.25 (± 1.44), for those published between 1991 and 2000, it was 11.21 (± 2.46), for those published between 2001 and 2010 it was 15.34 (± 4.8), and for those published after 2011 it was 19.97 (± 2.92). The mean ($\pm$ SD) score of articles investigating open heart surgery was 17.1 (± 5.12), for articles investigating heart transplant it was 16.33 (± 3.1), for articles investigating CABG it was 15.95 (± 4.02), and for articles investigating minimally invasive surgery it was 18.04 (± 4.14).

Regarding the type of medico-economic study, the mean score of articles reporting modelling studies was 19.08 (± 4.99), for articles reporting randomized controlled clinical trials it was 18 (± 6.02), for articles reporting nonrandomized controlled clinical trials it was 13.25 (± 6), and for articles reporting observational analytic studies it was 13.12 (± 4.85). Concerning the type of health economic evaluation, the mean score of articles reporting a CUA was 19.03 (± 3.15), for articles reporting a CEA it was 14.68 (± 4.84), for articles reporting a CBA it was 9.75 (± 0.56); for the article reporting a CMA the score was 19.5. The mean score of articles published in a health economics journal was 21 (± 4.24), and for articles published in a clinical journal the mean score was 16.54 (± 5.06).

For the fifteen studies published before 2000, the items that were the least frequently addressed in the CHEERS statement were: a sufficiently detailed abstract ($n = 7$; 46.6 percent); study perspective ($n = 0$); time horizon ($n = 1$; 6.6 percent); discount rate used ($n = 2$; 13.3 percent); measurement and valuation of preference-based outcomes ($n = 7$; 46.6 percent); currency, price date, and conversion ($n = 0$); choice of model ($n = 1$; 6.6 percent); assumptions ($n = 1$; 6.6 percent); incremental costs and outcomes ($n = 5$; 33.3 percent); evaluation of heterogeneity of the results by subgroups analysis ($n = 0$); study findings, limitations, generalizability, and current knowledge ($n = 7$; 46.6 percent); the role of funding source in the design, conduct, and reporting of analysis ($n = 6$; 40 percent); and the conflicts of interest ($n = 1$; 6.6 percent). Those results are presented in Figure 2.

For the fifty-four studies published after 2000, some items were better reported such as: time horizon ($n = 42$; 77.7 percent); incremental costs and outcomes ($n = 44$; 81.4 percent), and study funding, limitations generalizability and current knowledge ($n = 44$; 81.4 percent). The quality of reporting was still insufficient for several studies after 2000, especially concerning items “characterizing heterogeneity,” “assumptions,” and “choice of model.”

Discussion

The present study found that the number of health economic evaluations in the field of cardiac surgery has increased over

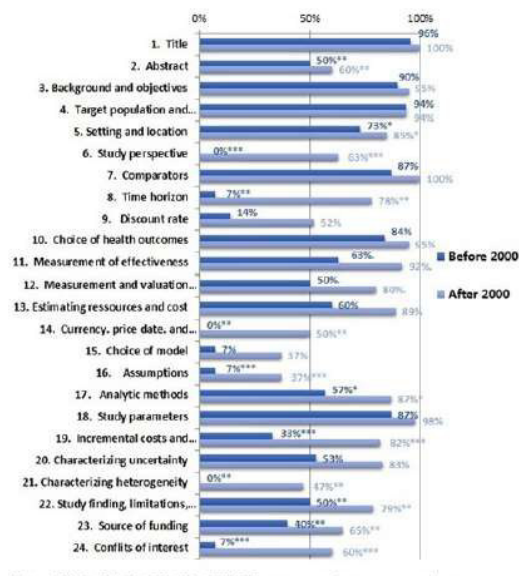


Fig. 2. Percentage of medico-economic evaluation who completed the items before and after 2000.

time, and that the reporting quality has also improved. These findings are similar to those described elsewhere (18).

The assessment criteria used in the present study (CHEERS) have been applied in several systematic reviews reporting the quality of health economic publications (18–21). There were several items that are partially or not reported by a large number of articles. The most frequently not reported was the item “a sufficiently detailed abstract” (i.e., there is no information about perspective, discount rate, time horizon, or uncertainty analysis). This was followed by the item “study perspective”; authors should describe in the main text the perspective (e.g., health care system, societal) in terms of costs included and their associated components (e.g., direct medical costs, direct nonmedical costs, and indirect/productivity costs), and how this fits the needs of the target audience(s) and decision problem (1;2).

Another item that was also rarely reported in the main text was time horizon. This refers to the length of time over which costs and consequences are being evaluated, and should be sufficiently long to reflect all important differences in costs or outcomes between the technologies being compared. Heterogeneity may be important if particular patient subgroups differ with respect to observed or unobserved characteristics, such as age or sex, or differ systematically in ways that affect the results of an economic evaluation. If heterogeneity is important, authors should report differences in costs, outcomes, or cost-effectiveness that can be explained by variations between subgroups of patients. Aguiar et al. (21) have reported that this item is poorly reported in publications. Sixty-five percent of studies published after 2000 reported information about the source of funding. There was insufficient information about the role of industry in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis; given that there is a known association between positive results in health

economic studies and industry sponsorship for their own products, it is crucial to ensure absolute transparency in research (10;21;22).

The quality of reporting has increased over time but certain quality aspects still need to be addressed in future evaluations. Items that we believe indispensable for reporting, such as time horizon, study perspective, and measurement of effectiveness, are more frequently reported over time. These items are the essential upstream steps for the interpretation of the study results; for instance, it is not possible to interpret whether estimated costs are pertinent when studies do not state what perspective they were based on. Furthermore, failure to report the perspective limits the usefulness to decision makers. Likewise, it is not possible to evaluate whether the study was conducted over a sufficiently long period to measure impact in terms of costs and effectiveness over time without knowing the time horizon, and the conclusion of a study cannot be understood without knowing how the Measurement of effectiveness was done.

Despite guidelines for conducting health economic evaluations and checklist for evaluating the quality of these studies having been widely available for many years, and previous reviews having already criticized economic evaluations for poor reporting, we observed that the quality of reporting was still insufficient for several studies, especially concerning items “characterizing heterogeneity,” “assumptions,” and “choice of model.” Future studies have to improve reporting on those items. We must also underline that the CHEERS checklist was published in 2013, thus, the increase of the quality until 2013 is not due to its use, but rather to the availability of guidelines at the very end of the last century (1).

Although we followed recommendations for conducting a systematic review of quality of health economic evaluations (23), the present study has some limitations. First, despite a systematic search, it is possible that some economic studies were missed because there were unpublished or not indexed in the databases searched. Second, scoring may be underestimated for studies in which some of the items were not applicable such as CMA studies that do not the item “measurement of effectiveness.” However, there are very few CMA studies ($n=1$ in the present review). This potential overestimation of the scores also exists for the cost-effectiveness studies, for which the item 12, “measurement and valuation of preference based outcomes,” is scored N/A. In addition, differentiating between partially or fully reported was difficult for some items and we assigned a score of 0.5 for partial reporting, which could be questionable and lead to an increase of the overall score of the studies.

A minor limitation of CHEERS checklist can bring about the possibility of bias (24): Gerkens et al. (25) reported that the results of the quality assessment of health economic evaluations are more greatly influenced by the assessor than the instrument used. A systematic review of the literature investigating the quality of health economic evaluations provides important information and scientific evidence which will improve the quality of future studies. This review highlights that future economic studies should adhere to the recommendations and guidelines published by several organizations (1;2), and use CHEERS checklist to be sure to provide good quality reporting that can be used in the decision-making process.

In conclusion, focusing on the field of cardiac surgery, this review found an increasing number of published health economic evaluations and an improvement of quality of reporting of these studies between 1981 and 2016. However, some items are still less

commonly reported. Clarity of reporting should be applied in future publications to allow greater interpretability of the results.

Author ORCIDs.  Hugo Rabier, 0000-0001-6055-4476; Hassan Serrier, 0000-0002-5920-1830

Acknowledgements. The authors thank the Hospices Civils de Lyon, and especially Dr. Philip Robinson for help in manuscript preparation.

Financial support. This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

1. Drummond MF, Sculpher M, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW (2015) *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, p. 461 p.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al.* (2013) Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics* 31, 361–367.
3. Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH, Sandberg EA, Bell CM (2000) The quality of reporting in published cost-utility analyses, 1976–1997. *Ann Intern Med* 132, 964–972.
4. Cohen DJ, Sukin CA (1997) Cost-effectiveness of coronary interventions. *Heart* 78(Suppl 2), 7–10.
5. Bodenheimer T (2005) High and rising health care costs. Part 2: Technologic innovation. *Ann Intern Med* 142, 932–937.
6. Newhouse JP (1992) Medical care costs: How much welfare loss? *J Econ Perspect* 6, 3–21.
7. Okunad AA, Murthy VN (2002) Technology as a 'major driver' of health care costs: A cointegration analysis of the Newhouse conjecture. *J Health Econ* 21, 147–159.
8. McNeil BJ (2001) Shattuck Lecture—Hidden barriers to improvement in the quality of care. *N Engl J Med* 345, 1612–1620.
9. Baker L, Birnbaum H, Geppert J, Mishol D, Moyneur E (2003) The relationship between technology availability and health care spending. *Health Aff (Millwood)*, Suppl Web Exclusives, W3-537–51.
10. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, *et al.* (2006) Bias in published cost effectiveness studies: Systematic review. *BMJ* 332, 699–703.
11. Yaghoubi M, Aghayan HR, Arjmand B, Emami-Razavi SH (2011) Cost-effectiveness of homograft heart valve replacement surgery: An introductory study. *Cell Tissue Bank* 12, 153–158.
12. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, *et al.* (2013) Costs for surgical aortic valve replacement according to preoperative risk categories. *Ann Thorac Surg* 96, 500–506.
13. Coelho P, Rodrigues V, Miranda L, Fragata J, Pita Barros P (2017) Do prices reflect the costs of cardiac surgery in the elderly? *Rev Port Cardiol* 36, 35–41.
14. HAS (2007) Chirurgie cardiaque avec ou sans circulation extracorporelle (CEC): Place du second chirurgien. [cited June 26, 2017]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_second_chirurgien_en_chir_cardiaque.pdf.
15. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, *et al.* (2003) Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health* 6, 9–17.
16. Williams A (1974) The cost-benefit approach. *Br Med Bull* 30, 252–256.
17. Drummond ME, Jefferson TO (1996) Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 313, 275–283.
18. Ma H, Jian W, Xu T, *et al.* (2016) Quality of pharmacoeconomic research in China: A systematic review. *Medicine* 95, e5114.
19. Wijnen BFM, van Mastrigt G, Evers S, *et al.* (2017) A systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. *Epilepsia* 58, 706–726.
20. Tarricone R, Callea G, Ogorevc M, Prevostnik Rupel V (2017) Improving the methods for the economic evaluation of medical devices. *Health Econ* 26(Suppl 1), 70–92.
21. Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S (2016) Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: What is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther* 41, 189–197.
22. Garattini L, Koleva D, Casadei G (2010) Modeling in pharmacoeconomic studies: Funding sources and outcomes. *Int J Technol Assess Health Care* 26, 330–3. Epub 2010/06/30.
23. Jefferson T, Demicheli V, Vale L (2002) Quality of systematic reviews of economic evaluations in health care. *JAMA* 287, 2809–2812.
24. Gonzalez-Perez JG (2002) Developing a scoring system to quality assess economic evaluations. *Eur J Health Econ* 3, 131–136.
25. Gerkens S, Crott R, Cleemput I, *et al.* (2008) Comparison of three instruments assessing the quality of economic evaluations: A practical exercise on economic evaluations of the surgical treatment of obesity. *Int J Technol Assess Health Care* 24, 318–325.

2.1.2. Discussion de l'article

Cette revue systématique de la littérature a évalué la qualité des évaluations économiques de la santé dans le domaine de la chirurgie cardiaque. Au total, 69 études ont été incluses dans cette revue. Nos résultats confirment qu'il y a eu un nombre croissant d'évaluations économiques de la santé dans le domaine de la chirurgie cardiaque au cours de la période de 1981 à 2016. La qualité des rapports s'est améliorée de manière significative au fil du temps, en effet, le score moyen des études publiées avant 1990 est de 10,25 ($\pm 1,44$), et de 19,97 ($\pm 2,92$) pour les études publiées après 2011. Néanmoins, il existe encore un nombre important de publications dont la qualité des rapports est faible : 24% des études publiées après 2000.

Pour être complet dans cette analyse, il faut convenir que certaines études économiques sont probablement manquantes parce que non publiées ou non indexées dans les bases de données consultées. Deuxièmement, la notation peut être sous-estimée pour les études dans lesquelles certains des éléments n'étaient pas applicables, comme l'analyse de minimisation des coûts qui n'évalue pas la mesure de l'efficacité. Enfin, ces travaux se limitent à la chirurgie cardiaque et auraient bénéficié de couvrir les nouvelles méthodes de chirurgie minimalement invasives.

Nous proposons de généraliser ultérieurement ce travail à l'ensemble des disciplines médicales sur les dernières années, afin de nous assurer que l'augmentation de la qualité des évaluations médico-économiques peut être constatée dans tous les domaines évaluable. La corrélation entre les travaux proposés et les publications résultant de ces projets de recherche devra également être évaluée : la probabilité d'une amélioration du reporting doit être envisagée, si les études sont construites en amont selon les standards méthodologiques actuels.

Ce travail, utilisant une grille d'évaluation de la qualité des EME récente, dans le domaine de la Chirurgie Cardiaque, est le premier sur cette thématique pourvoyeuse d'innovations coûteuses. Lorsque les enjeux pour les patients sont élevés en termes de survie et de qualité

de vie, mais également de coûts, la qualité des EME permettant d'accéder au remboursement de technologies de santé innovantes doit être élevée. Cette analyse a permis de mettre l'accent sur des items à améliorer, tels que le choix du modèle, les hypothèses retenues, et les sources d'hétérogénéité.

À la lumière de ces travaux, mettant en exergue une amélioration nécessaire de la qualité des EME, nous avons décidé d'identifier les spécificités contextuelles pouvant être un frein à la qualité des études menées dans le domaine au sein de notre Institution, afin de proposer des solutions méthodologiques permettant de pallier à ces potentiels obstacles.

2.2. L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE ET SES SPECIFICITES CONTEXTUELLES EN MILIEU HOSPITALIER

Ces travaux visant à évaluer les spécificités contextuelles de l'EME en milieu hospitalier sont constitués de plusieurs parties :

- Une recherche visant à guider la méthodologie de costing à l'hôpital en fonction des contraintes liées aux sources de données disponibles : micro-costing ou gross-costing, Ces travaux cités dans le guide de la HAS (7), s'intègrent dans un projet plus large mené par le *French Costing Group*, constitué d'Economistes de la Santé, face au constat que l'application de l'Economie de la Santé en contexte hospitalier nécessitait de mettre en adéquation la théorie économique et les spécificités contextuelles des établissements de santé. Ces travaux (26–30) sont constitués de 5 chapitres et d'un éditorial. Le chapitre 1, que nous avons coordonné, avait pour objectif de faire un focus sur les méthodologies de micro-costing et gross-costing préconisées en Economie de la Santé, et comment les appliquer à l'hôpital en fonction des spécificités contextuelles.
- Un descriptif des demandes d'accompagnement méthodologique en EME au sein de notre institution,
- Des exemples d'études (4) ayant dû méthodologiquement évoluer au cours du projet : le design initial proposé dans le protocole d'étude, les difficultés rencontrées, et les solutions proposées. Ces projets de recherche, initiés au sein de notre CHU, étaient majoritairement financés par les appels d'offres de la DGOS (PHRC, PRME). Le temps nécessaire pour conclure ces projets, les difficultés d'inclusion, l'évolution de la prise en charge des patients, et bien d'autres points sont autant de difficultés communément rencontrées par les chercheurs, qui, dans l'intérêt des patients, doivent adapter leurs travaux afin de fournir à la communauté médicale concernée des conclusions permettant une prise en charge adaptée.

2.2.2. Estimation du coût hospitalier : approches par « micro-costing » et « gross-costing »



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue d'Épidémiologie
et de Santé Publique
Epidemiology and Public Health

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 66 (2018) S65–S72

Calcul et analyse des coûts hospitaliers : guide méthodologique

Estimation du coût hospitalier : approches par « micro-costing » et « gross-costing »

Hospital costs estimation by micro and gross-costing approaches

P. Guerre^{a,*}, N. Hayes^b, A.-C. Bertaux,^c
on behalf of the French Costing Group¹

^a Service d'évaluation économique en santé, Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI), Service d'évaluation économique en santé, hospices civils de Lyon, 3, quai des Célestins, 69002 Lyon, France

^b Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI), CHU de Bordeaux, 12, rue Dubernat, 33404 Talence cedex 1, France

^c Délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI), CHU Dijon-Bourgogne, 14, rue Gaffarel, 21079 Dijon cedex, France

Reçu le 31 janvier 2018 ; accepté le 1^{er} février 2018

Disponible sur Internet le 7 mars 2018

Abstract

Cost analysis has become increasingly commonplace in healthcare facilities in recent years. Regardless of the aim, the first consideration for a hospital costing process is to determine the point of view, or perspective, to adopt. Should the cost figures reflect the healthcare facility's point of view or enlighten perspectives for the public health insurance system? Another consideration is in regard to the method to adopt, as there are several. The two most widely used methods to determine the costs of hospital treatments in France are the micro-costing method and the gross-costing method. The aims of this work are: (1) to describe each of these methods (e.g. data collection, assignment of monetary value to resource consumption) with their advantages and shortcomings as they relate to the difficulties encountered with their implementation in hospitals; (2) to present a review of the literature comparing the two methods and their possible combination; and (3) to propose ways to address the questions that need to be asked before compiling resource consumption data and assigning monetary value to hospital costs. A final diagram summarizes methodologies to be preferred according to the evaluation strategy and the impact on patient care.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Cost; Evaluation; Guidelines; Hospital; Production; Technology

Résumé

Les évaluations économiques se multiplient dans les établissements de santé ces dernières années, s'appuyant sur la théorie économique. La première étape, quelle que soit la finalité du costing à l'hôpital, est le point de vue ou la perspective adopté(e) : doit-on évaluer les coûts du point de vue de l'établissement de santé ? De l'Assurance maladie ? Ce pose ensuite la question de la méthode à retenir : il en existe plusieurs, mais les deux majoritairement utilisées pour estimer les coûts hospitaliers de prise en charge des patients en France sont : la méthode du micro-costing et celle du « gross-costing ». Ce travail a pour objectif de décrire chacune d'entre elles (modalités de recueil et de valorisation monétaire des consommations de ressources), ainsi que leurs avantages et inconvénients liés aux difficultés rencontrées dans leur mise en œuvre à l'hôpital, de présenter une revue de la littérature comparant les deux méthodes et leur possible combinaison, et de proposer des pistes quant aux questions qui doivent être posées en

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascal.guerre@chu-lyon.fr (P. Guerre).

¹ The French Costing Group: S. Baffert (Bourg-la-Reine), A.-C. Bertaux (Dijon), J. Bonastre (Villejuif), N. Costa (Toulouse), F. Deniès (Lille), B. Dervaux (Lille), C. Dutot (Montpellier), P. Guerre (Lyon), N. Havet (Lyon), N. Hayes (Bordeaux), A.-G. Le Corroller-Soriano (Marseille), C. Lejeune (Dijon), B. Lueza (Villejuif), J. Margier (Grenoble), G. Mercier (Montpellier), M. Morelle (Lyon), L. Perrier (Lyon), A. Pagès (Toulouse), M. Plantier (Lyon), V.-P. Riche (Nantes).

<https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.02.001>

0398-7620/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

amont du recueil des consommations de ressources et de valorisation des coûts à l'hôpital. Un schéma final, tenant lieu de conclusion, synthétise les méthodologies à privilégier en fonction de la stratégie à évaluer et de ses impacts sur la prise en charge du patient.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Coût ; Évaluation ; Hôpital ; Production ; Recommandation ; Technologie

1. Introduction

Dans un contexte de restrictions budgétaires, les stratégies de prise en charge des patients, qu'il s'agisse de dispositifs médicaux, de médicaments ou de parcours de soins innovants, doivent être évaluées sur un versant médical mais également sur un versant économique. Le questionnement de l'impact économique de la modification de la prise en charge des patients est devenu crucial, autant du point de vue des établissements de santé, que du point de vue des décideurs publics. Par exemple, les résultats des évaluations médico-économiques, qui produisent le critère d'efficacité, combinant efficacité médicale et coûts, conditionnent aujourd'hui en partie, le remboursement et la fixation des prix des innovations en santé en France. Les hôpitaux, aujourd'hui financés principalement par les groupes homogènes de séjours (GHS) se doivent également d'évaluer au mieux l'impact économique de l'introduction de leurs innovations ou des changements de leurs pratiques quotidiennes, avant de les intégrer dans la routine. Les études économiques, ainsi que les évaluations médicoéconomiques se multiplient donc dans les établissements de santé ces dernières années, s'appuyant sur la théorie économique [1]. La première étape, quelle que soit la finalité du « costing » à l'hôpital, est le point de vue ou la perspective adopté(e) : doit-on évaluer les coûts du point de vue de l'établissement de santé ? De l'Assurance maladie ? Se pose ensuite la question de la méthode à retenir : il en existe plusieurs [2], mais les deux majoritairement utilisées pour estimer les coûts hospitaliers de prise en charge des patients en France sont : la méthode du « micro-costing » et celle du « gross-costing ».

Ce travail a pour objectif de décrire chacune d'entre elles (modalités de recueil et de valorisation monétaire des consommations de ressources), ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients liés aux difficultés rencontrées dans leur mise en œuvre à l'hôpital, de présenter une revue de la littérature comparant les deux méthodes et leur possible combinaison, et de proposer des pistes quant aux questions qui doivent être posées en amont du recueil des consommations de ressources et de valorisation des coûts à l'hôpital. Un schéma final, tenant lieu de conclusion, synthétise les méthodologies à privilégier en fonction de la stratégie à évaluer et de ses impacts sur la prise en charge du patient.

Les sources de données utiles à l'application de chacune de ces méthodes ne sont pas exposées dans ce chapitre dans la mesure où elles font l'objet d'un développement dans le chapitre 2 de ce document « Sources de données, données utilisées et modalités d'accès aux données ». Un renvoi systématique à ce chapitre sera donc fait.

2. Approche par « micro-costing »

2.1. Description et contexte d'utilisation

L'approche par « micro-costing » est une technique d'estimation très précise dont les résultats reflètent les ressources exactes consommées pour la prise en charge de chaque patient. Elle consiste en effet, en une observation directe et détaillée en temps réel des ressources consommées à chaque étape de la prise en charge d'un patient (traitement, intervention chirurgicale, séjour hospitalier) ou par la mise en œuvre d'une technologie de santé (automate de biologie ...). [3]. Ces consommations de ressources sont ensuite valorisées monétairement à partir de diverses sources de données locales : la comptabilité analytique hospitalière quand elle existe, le système d'information hospitalier et les données financières diverses issues des directions et services hospitaliers (cf. Chapitre 2), ce qui permet de calculer un coût unitaire de prise en charge pour chaque patient (et donc un coût moyen de prise en charge pour l'ensemble d'une population étudiée).

C'est l'approche la plus précise pour estimer le coût réel d'une intervention de santé à l'hôpital.

À l'hôpital, l'application de l'approche par « micro-costing » est justifiée dans les contextes suivants [4–6] :

- traitements ou interventions qui ne bénéficient pas encore de coûts en conditions réelles d'utilisation ou de tarifs de remboursement. Cette approche est donc particulièrement utile pour les innovations technologiques ;
- étude dont l'objectif est d'analyser les variations de coûts de production entre plusieurs stratégies de soins, ou sur une même stratégie de soins dont certaines composantes évoluent (ex : nouvelle modalité de prise en charge ...) ;
- analyse économique qui intègre des biens non marchands (ex : programmes de santé, d'éducation thérapeutique, etc.) pour lesquels il n'existe pas de coûts standardisés, c'est-à-dire de coûts moyens nationaux tels que les tarifs de remboursement.

2.2. Méthodes de recueil des ressources consommées

Le recueil se fait généralement en temps réel à partir d'une observation directe des ressources nécessaires à la production d'une intervention de santé. Cette observation permet de recenser toutes les quantités de travail (temps de réalisation et de production grâce au chronométrage des différentes étapes) et de capital (équipements, consommables, matériels divers, structures dédiées ou non à l'activité ...) intervenant dans la

prise en charge du patient. Cette démarche rigoureuse implique de bien identifier au préalable les différentes étapes qui composent l'intervention de santé.

Toutefois, d'autres modalités pour identifier et mesurer les ressources consommées ont pu être proposées dans le cadre d'une approche dite « micro-costing » [4] :

- identification des ressources « types » consommées par la prise en charge des patients à l'étude par une revue de la littérature et validation des ressources identifiées auprès de cliniciens ou d'autres experts jugés pertinents par une méthode adaptée (ex : méthode Delphi) ;
- définition du chemin clinique des patients à l'aide de cliniciens ou d'autres experts pertinents, puis identification des ressources types consommées par une enquête auprès d'un panel de professionnels de santé hospitaliers.

Ces modalités de recueil constituent des interprétations différentes du « micro-costing » voire des adaptations probables pour pallier les difficultés de mise en œuvre de la technique d'observation directe. Cette dernière reste pour autant la technique de référence d'une étude de « micro-costing » rigoureuse et, dans ce contexte, les autres modalités devraient être utilisées avec parcimonie, en dernier recours quand l'observation directe est strictement impossible.

À l'issue de la phase de recensement des ressources consommées, chacune d'entre elles doit être valorisée sur le plan monétaire pour déterminer ensuite, le coût réel unitaire de production de l'intervention en santé. La valorisation des ressources consommées peut être déterminée selon une approche de type « bottom-up » ou de type « top down ».

2.3. Valorisation monétaire des ressources consommées par l'approche « bottom-up »

C'est la méthode la plus fréquemment associée au « micro-costing » puisqu'elle permet de valoriser monétairement des consommations qui sont recueillies au niveau de chaque patient pris à un niveau individuel. Elle permet de calculer les coûts unitaires de prise en charge, propres à chaque individu, contrairement à l'approche « top-down » qui répercute des coûts moyens à chaque patient. L'approche « bottom-up » permet une analyse fine des coûts induits par les sous-groupes de patients les plus consommateurs de ressources. Elle est ainsi considérée dans la littérature comme le « gold standard » méthodologique à l'hôpital [1].

Les sources de données utiles pour donner une valeur monétaire aux ressources consommées sont reprises dans le chapitre 2 : ces données sont disponibles dans les directions et services de l'hôpital (ressources humaines pour la valorisation des temps de personnel, les pharmacies pour les prix des traitements divers et les consommables, les services d'ingénierie biomédicale pour les équipements, les directions financières pour les coûts d'infrastructures, etc.).

2.4. Valorisation monétaire des ressources consommées par l'approche « top down »

Contrairement à l'approche « bottom up » qui consiste à utiliser des données locales réelles (ex : prix d'acquisition d'équipements ou de traitements, coûts de fonctionnement d'un bloc opératoire, coût d'une catégorie de personnel), l'approche « top down » valorise les ressources à partir de sources de données agrégées diverses (ex : tarifs de l'Assurance maladie dans la perspective de cette dernière) et les rapporte aux patients qui font l'objet de l'évaluation. Elle valorise donc les coûts d'un patient moyen et ne permet pas de distinguer les différences de prise en charge entre patients pris individuellement.

3. Approche du « gross-costing »

Le « gross-costing » (méthode de coût brut) est une méthode qui consiste à allouer le montant total des coûts supportés par un établissement de santé à un service en particulier en utilisant des clés de répartitions pré-déterminées. L'identification des composantes de coûts correspond à un niveau d'agrégation important, souvent en assignant des valeurs moyennes issues de bases de données nationales administratives.

Les coûts sont donc calculés à partir des données comptables des hôpitaux à un niveau agrégé. L'Echelle nationale de coûts, la base d'Angers et le Programme de médicalisation des systèmes d'information sont des exemples de sources de données utilisées dans le « gross-costing » (cf. Chapitre 2).

Il est possible de distinguer deux types d'approches dans cette méthode, de la même manière que pour le « micro-costing », qui sont dépendantes des modalités de valorisation des ressources : le « bottom-up » et le « top down gross-costing ».

L'utilisation du « gross-costing » s'appuie sur des hypothèses fortes qui peuvent avoir un impact considérable sur la précision de l'estimation du coût. On suppose en effet que :

- il n'y a pas de forte variabilité entre les individus dans le groupe dans lequel les coûts sont mesurés ;
- les variations de pratiques sont négligeables ;
- lorsque l'on calcule un coût moyen par jour d'hospitalisation (les journées d'hospitalisations étant souvent utilisées comme l'élément principal du coût d'un séjour hospitalier), on fait l'hypothèse que le coût du séjour à l'hôpital est proportionnel à la durée du séjour.

En résumé, le « gross-costing » peut être utilisé lorsque :

- un niveau de précision élevé n'est pas nécessaire : modification de la durée de séjour par exemple dans le cadre d'une stratégie organisationnelle innovante ;
- le point de vue est suffisamment large (société).

4. Comparaison des deux approches

La Fig. 1 extraite des travaux de Tan [5,6] fait une synthèse des approches discutées précédemment en termes de volume de ressources consommées et de valorisation de ces ressources pour estimer le coût de production d'une intervention en santé. Elle permet de schématiser le type d'approche à privilégier en fonction de la précision attendue en termes de consommations de ressources et de valorisation des coûts. Elle met en évidence, tel qu'indiqué précédemment, que le « bottom-up micro-costing » est l'approche qui permet la plus grande précision en termes d'estimation de coûts.

4.1. Avantages et inconvénients du « micro-costing »

Le principal avantage de la méthode « micro-costing » est la précision de l'estimation de coût qui en découle.

Les inconvénients de cette méthode sont :

- son caractère chronophage du fait qu'elle mobilise du temps de ressources humaines pour être appliquée de manière rigoureuse, surtout lorsque le système d'information hospitalier fait défaut. En conséquence, elle peut être coûteuse et inadaptée dans le cadre de financements restreints (appels d'offres du Ministère chargé de la Santé, financements de projets de recherche par des laboratoires ou des fabricants), ne permettant pas de financer systématiquement du personnel à temps complet pour appliquer la méthode du « micro-costing » ;
- l'application de cette méthode peut également limiter la généralisation des résultats obtenus : en effet, les coûts estimés reflètent l'état de la pratique sur un site ou des sites sélectionnés et sur des patients/interventions/séjours sélectionnés. Dans le cadre des évaluations médicoéconomiques hospitalières menées parallèlement à des essais cliniques prospectifs, un calcul du nombre de sujets nécessaires s'impose pour pouvoir vérifier une hypothèse clinique, aboutissant dans la majorité des cas à un nombre de patients conséquent, qui justifie de mettre en place des études multicentriques. Dans ce contexte, réaliser une évaluation économique avec la méthode du « micro-costing » nécessiterait du personnel affecté à chaque patient dans chaque établissement, ce qui n'est pas toujours réalisable, même si un financement conséquent est disponible. Dans ce contexte, des alternatives sont possibles :

	Resource use	
	-	+
Unit costs	Accuracy	
	-	+
Accuracy	Top down gross costing	Top down microcosting
+	Bottom up gross costing	Bottom up microcosting

Fig. 1. Différentes méthodes d'identification et de valorisation des ressources consommées selon Tan [5,6].

- envisager d'appliquer cette méthode seulement sur une partie du nombre de sujets nécessaires calculé ;
- envisager de réaliser l'étude économique dans un seul établissement de santé. Dans ce cas, les résultats de la méthode du « micro-costing » seront alors informatifs mais en aucun cas généralisables à l'ensemble des établissements de santé en France,
- d'un point de vue éthique, lorsque l'évaluation porte sur des séjours hospitaliers complets, il n'est pas envisageable pour des raisons de confidentialité et de respect de l'intimité d'accompagner un patient tout au long du séjour, y compris dans sa chambre d'hospitalisation, pour recueillir toutes les consommations de ressources (temps infirmier, temps médical, dispositifs médicaux [DM] utilisés, etc.).

4.2. Avantages et inconvénients du « gross-costing »

Le « gross-costing » présente plusieurs avantages qui pallient en partie les inconvénients du « micro-costing » :

- en termes de faisabilité : les données de coûts hospitaliers étant agrégées, leur estimation peut être réalisée dans un délai relativement court, ce qui en fait le principal atout de la méthode. Cette méthode ne nécessite pas la mise en place d'un recueil et la rapidité de sa réalisation permet de se prémunir d'une évolution des pratiques. Les technologies de santé étant en constante évolution à l'hôpital, il est en effet nécessaire que le recueil des données nécessaires à l'estimation du coût se fasse sur une durée relativement courte de manière à évaluer une même stratégie ;
- en termes de fiabilité : en prenant le compte de résultat total de l'établissement de santé, on a la certitude que l'ensemble des charges est affecté aux différentes sections de coûts. Dans ce contexte, il n'y a ni oubli, ni à l'inverse de création de coûts ;
- en termes de coût : il s'agit d'une méthode peu coûteuse car s'appuyant largement sur le recours aux bases de données administratives ;
- l'aspect généralisable des résultats : le « gross-costing » permet de travailler sur un échantillon de patients/d'établissements important puisque les coûts sont étudiés à un niveau agrégé et qu'il n'est pas nécessaire de faire un recueil précis des données. De ce fait, les résultats de l'étude peuvent être plus facilement généralisables ;
- parfois la seule alternative : lorsque l'accès à des données précises n'est pas possible, que certaines ressources sont difficiles à valoriser, il s'agit parfois de la seule méthode disponible.

Le « gross-costing » présente plusieurs inconvénients, dont un premier majeur :

- manque de précision : le « gross-costing » ne permet pas d'associer un coût à une composante spécifique du séjour hospitalier puisque les données sont agrégées et étudiées à un niveau global. L'absence de détail des coûts rend d'autant plus probable le fait que des patients avec des profils et donc

des coûts différents soient regroupés. Les différences en termes de consommation de ressources ne sont donc pas connues avec cette méthode et les variations individuelles ne sont pas prises en compte. Le « gross-costing » ne peut donc pas être utilisé pour mesurer des modifications dans la structure de consommation de ressources (par exemple, l'impact de l'introduction d'un nouveau médicament sur les coûts d'un service) ni pour réaliser des analyses sur des sous-populations spécifiques ;

- non applicable dans certains cas : le « gross-costing » ne peut pas toujours être utilisé, par exemple lorsque les données nécessaires au calcul des coûts ne sont pas disponibles à l'hôpital, dans les bases de données nationales ou dans la littérature, ce qui est souvent le cas lors de la mise en œuvre de nouvelles technologies. Lorsqu'une évaluation médico-économique hospitalière est menée, il s'agit dans la majorité des cas d'évaluer une innovation, qu'elle soit chirurgicale, diagnostique ou organisationnelle. Il est donc rarement possible d'utiliser la méthode du « gross-costing » si l'on veut évaluer au mieux les coûts générés et évités par l'innovation, non référencés dans la nomenclature ;
- la disponibilité des données : le contexte hospitalier ne permet pas toujours d'avoir accès aux informations nécessaires à l'utilisation de la méthode du « gross-costing ». Certains établissements ne disposent pas d'une comptabilité analytique suffisamment fine pour recenser les données.

Au final, le choix de l'une ou l'autre des méthodes va dépendre de l'objectif de l'évaluation et de la précision de

l'estimation qui est attendue en termes de coût, de la nature de l'intervention évaluée (technologie de santé innovante, nouvelle modalité organisationnelle ...), de la disponibilité des données nécessaires à la mesure du coût et de la faisabilité du recueil.

4.3. Les études comparant « micro costing » et gross-costing »

La littérature met en évidence plusieurs études empiriques portant sur la comparaison entre le « micro-costing » et le « gross-costing ». Le [Tableau 1](#) décrit les principaux éléments des études publiées.

Il est difficile de tirer des conclusions de la littérature disponible tant les objectifs des études sont différents et les interventions en santé évaluées variées. Toutefois, dans leurs conclusions, les auteurs s'accordent à dire que le choix de la méthode de « costing » doit reposer sur un arbitrage entre la nécessité d'avoir une estimation précise du coût de production et la faisabilité et le coût du recueil de données.

5. Mise en application pratique de la théorie économique à l'hôpital

La méthode du « micro-costing » est la méthode qui permet d'appréhender les coûts de production hospitaliers de la manière la plus proche de la réalité et est donc la plus adaptée pour identifier les consommations de ressources dans les évaluations médicoéconomiques greffées à des essais cliniques au niveau du patient de manière prospective. Toutefois,

Tableau 1
Études comparant « micro-costing » et « gross-costing ».

Whyne DK, Walker AR [7]	Comparaison du « gross-costing » versus « micro-costing » dans le traitement chirurgical du cancer du côlon En moyenne, les coûts entre les deux techniques diffèrent de seulement 1 %, mais le « gross-costing » sous-estime pour certains groupes de patients les coûts de plus de 10 % et les surévalue de plus de 13 % pour d'autres Les auteurs concluent que le « gross-costing » semble adapté et être une méthode fiable dans un contexte où l'unité est l'agrégat mais pas pour étudier des sous-groupes de patients Le « gross-costing » est considéré comme permettant un gain en termes de durée d'étude relativement faible pour une perte d'information importante
Swindle R et al. [8]	Travail de recherche effectué dans le cadre du service de santé du département des vétérans américains et ayant pour objectif d'établir des recommandations sur les sources de données à privilégier pour l'étude des coûts Leur réflexion est basée sur la nécessité de combiner le « micro-costing » et le « gross-costing » Les auteurs préconisent l'utilisation d'un modèle hybride combinant « gross-costing » et « micro-costing » Ce modèle doit permettre de connaître les variations en termes d'utilisation de ressources, information considérée comme essentielle, tout en assurant la faisabilité de la méthodologie
Mc Gowan B et al. [9]	Réalisation de plusieurs études comparant l'utilisation des « Diagnosis Related Groups » au « micro-costing » dans des pathologies telles que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et le VIH Les auteurs observent une différence significative dans les résultats (variation de -9 % à 66 % entre l'estimation des coûts des deux méthodes) Ils préconisent de réaliser des études similaires dans des domaines où les traitements sont coûteux de manière à investiguer l'impact des méthodes sur les résultats
Simpson KN et al., 2007 [10]	Comparaison des coûts issus du « micro-costing » versus « Diagnosis Related Groups » à partir d'un modèle de Markov sur le VIH/sida Les auteurs n'observent pas de différence significative sur le ratio coût-efficacité différentiel entre les deux méthodes Ils concluent que la méthode de « costing » a peu d'effet dans des conditions telles que le VIH/sida
Clement FM et al., 2009 [11]	Comparaison du « micro-costing » versus « gross-costing » dans l'étude du coût des stents à élution de sirolimus Les auteurs observent des différences, en termes de coûts estimés par les deux méthodes, suffisamment importantes pour influencer le ratio coût-efficacité différentiel et potentiellement la décision de financer la nouvelle intervention qui en découle

l'application pratique des standards méthodologiques de l'évaluation économique n'est pas toujours aisée dans le milieu hospitalier et les personnes menant des évaluations économiques à l'hôpital doivent en permanence répondre à la double exigence d'utiliser une méthodologie la plus rigoureuse possible, et de tenir compte d'un environnement hospitalier fortement contraint.

5.1. Les types d'études les plus fréquemment rencontrées en milieu hospitalier

Le **Tableau 2** indique les questionnements les plus fréquents en matière d'évaluation économique à l'hôpital, les grands types d'études les plus fréquemment menés en milieu hospitalier et pour chaque type d'études, le recueil des ressources consommées qu'il faudrait envisager.

5.2. Adaptation de la théorie à la pratique hospitalière : approches combinant « micro-costing » et « gross-costing »

Pour pallier l'environnement contraint hospitalier, les économistes hospitaliers ont combiné les approches « micro-costing » et « gross-costing ».

Une première approche consiste à appliquer la méthode du « micro-costing » pour les postes de coûts non disponibles dans les bases de données, afin d'identifier et de mesurer les ressources consommées par l'intervention innovante (par exemple, le coût du bloc pour un nouveau type d'intervention

chirurgicale), et à appliquer la méthode du « gross-costing » pour estimer les postes de coûts valorisables par les coûts standards (ex : le coût des réhospitalisations pour complications).

Une seconde approche consiste à partir du coût moyen total de la prise en charge, pour lequel on dispose de la structure en postes de coûts (étude nationale de coûts (ENC), comptabilité analytique des établissements de santé). Il est alors possible de retirer de ces coûts moyens, les postes de coûts qui seront hypothétiquement impactés par l'introduction de l'innovation étudiée, afin de les réintégrer a posteriori à partir de données observées par la méthode du « micro-costing ».

Par exemple, si l'étude porte sur une innovation chirurgicale n'ayant pas d'impact sur la durée du séjour en service clinique, il est possible d'utiliser la base de données ENC, d'en retirer le poste de dépenses bloc opératoire (personnel médical, personnel soignant, personnel autre, amortissement, entretien) et le poste de dépenses anesthésie, et d'observer ces consommations de ressources par « micro-costing » dans le cadre du projet, afin de réintégrer ces coûts moyens observés (groupe homogène de malades aménagé) [12].

L'exemple détaillé ci-dessous décrit l'adaptation méthodologique nécessaire dans le cadre d'un essai randomisé mené en milieu hospitalier, ayant pour objectif de comparer une innovation versus une prise en charge de référence.

Exemple : évaluation de l'impact d'une nouvelle stratégie de prise en charge des patients avec œsophage de Barrett : radiofréquence versus oesophagectomie. Une séance de

Tableau 2

« Costing » dans une étude avec recueil individuel des données.

	Recueil de ressources hospitalières	Recueil de ressources extra-hospitalières
Innovation chirurgicale ^a ou diagnostique ^b au cours d'un séjour hospitalier	Observation et recueil détaillés sur l'innovation (occupation du bloc opératoire ou de la salle d'exploration fonctionnelle ou autre, personnel, consommables, dispositifs médicaux, produits sanguins labiles, etc.) Recueil des données sur le séjour comprenant l'intervention : nombre de journées passées en service clinique, réanimation, Soins intensifs, Soins de suite et de réadaptation Recueil des consommations de ressources hors séjour initial : réhospitalisations ; consultations à l'hôpital ; actes réalisés en externe à l'hôpital	Recueil des postes de dépenses Les consultations Les examens radiologiques et biologiques Les médicaments Les transports sanitaires Les soins infirmiers Les arrêts de travail, etc. (en fonction des hypothèses de travail)
Innovation diagnostique avec un impact en dehors du séjour hospitalier Ex : test PCA3 dans les cancers de la prostate	Observation et recueil détaillés sur l'innovation (personnel, consommables, dispositifs médicaux, etc.) Recueil des séjours hospitaliers suivant la réalisation de l'acte diagnostique (séjours hospitaliers pour complications, par exemple) Recueil des consommations de ressources hors séjours hospitaliers : consultations à l'hôpital ; actes réalisés en externe à l'hôpital	
Innovation organisationnelle Ex : stratégie innovante de prise en charge des patients insuffisants cardiaques (impliquant des examens supplémentaires et un suivi par une infirmière)	Recueil des hospitalisations (initiales et réhospitalisations) Recueil des consommations de ressources hors séjour initial : réhospitalisations ; consultations à l'hôpital ; actes réalisés en externe à l'hôpital	

^a Robot da Vinci dans les prostatectomies.

^b Méthode du ganglion sentinelle dans les cancers du col utérin.

Tableau 3

Présentation de la méthode du recueil des consommations de ressources lors de l'hospitalisation initiale pour traitement des patients atteints d'un œsophage de Barrett.

Postes de dépenses étudiés relatifs à l'innovation : observation directe sur tous les patients participant à l'étude	Données recueillies
Les séances de radiofréquence réalisées en salles d'exploration fonctionnelle	Temps en personnel médical
Les oesophagectomies réalisées en bloc opératoire	Temps en personnel non médical
	Consommables utilisés
	Médicaments consommés
Durée de séjour des patients	Nombre de jours d'hospitalisation en réanimation, services de soins continus ou soins intensifs
	Nombre de jours d'hospitalisation dans un service clinique

radiofréquence génère une hospitalisation de 48 h versus 1 mois en moyenne pour une oesophagectomie. La méthodologie idéale aurait été d'utiliser la méthode du « micro-costing » sur l'ensemble des séjours hospitaliers dans les deux bras comparatifs. Or, pour les raisons exposées dans le chapitre précédent, cela n'est pas envisageable. La méthodologie suivante présentée dans le **Tableau 3** a donc été retenue.

5.3. Recommandations issues de la littérature

5.3.1. Utilisation du « micro-costing »

La littérature [4–6] s'accorde à dire que la technique du « bottom-up micro-costing » est particulièrement indiquée dans les contextes suivants :

- pour les interventions présentant une proportion importante de coûts de travail ;
- pour les composantes de coûts présentant une forte variabilité inter-patients ;
- en cas d'innovation technologique [8] ;
- dans le cadre de la réalisation d'une évaluation médicoéconomique.

Barnett et al. [13] insistent sur la nécessité de limiter cette approche aux activités qui sont les plus impactées par la nouvelle intervention à l'étude et de ne pas l'appliquer à l'intégralité de la prise en charge du patient.

Le « top down micro-costing » peut, quant à lui, constituer une bonne alternative au « bottom up » et permettre une bonne estimation des coûts pour les prises en charge induisant une longue durée de séjour hospitalier (par exemple dans les accidents vasculaires cérébraux) où il est inenvisageable de recueillir en temps réel les données nécessaires à l'estimation du coût du séjour.

Cette approche peut également être privilégiée dans le cadre d'arbitrages budgétaires dans la perspective de l'établissement de santé [5,6].

5.3.2. Utilisation du « gross-costing »

Les résultats des études basées sur la méthode du « gross-costing » doivent être interprétés avec précaution puisque l'imprécision inhérente à cette méthode est susceptible de conduire à des conclusions erronées. Whynes et Walker [7]

préconisent d'utiliser le « gross-costing » dans les évaluations médicoéconomiques, seulement lorsque des données plus précises ne sont pas disponibles.

Tan retient quatre critères permettant d'aider au choix de la méthodologie :

- la précision de la méthode, c'est-à-dire dans quelle mesure l'estimation des coûts reflète les coûts réels de production ;
- la faisabilité de la méthode, c'est-à-dire dans quelle mesure la méthode est applicable dans la pratique (critère principal du choix de la méthode selon Jackson) ;
- la validité interne de la méthode : les différences de résultats en termes d'estimation des coûts sont-elles attribuables à l'entité évaluée ou à des erreurs dans la méthode ?
- l'aspect généralisable des résultats issus de la méthode (validité externe), soit la mesure dans laquelle l'estimation du coût est généralisable à d'autres contextes.

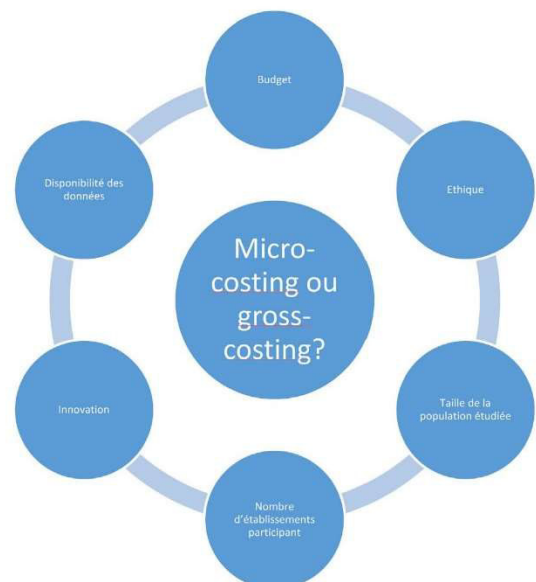


Fig. 2. Facteurs liés à l'environnement hospitalier à prendre en compte pour le choix méthodologique.

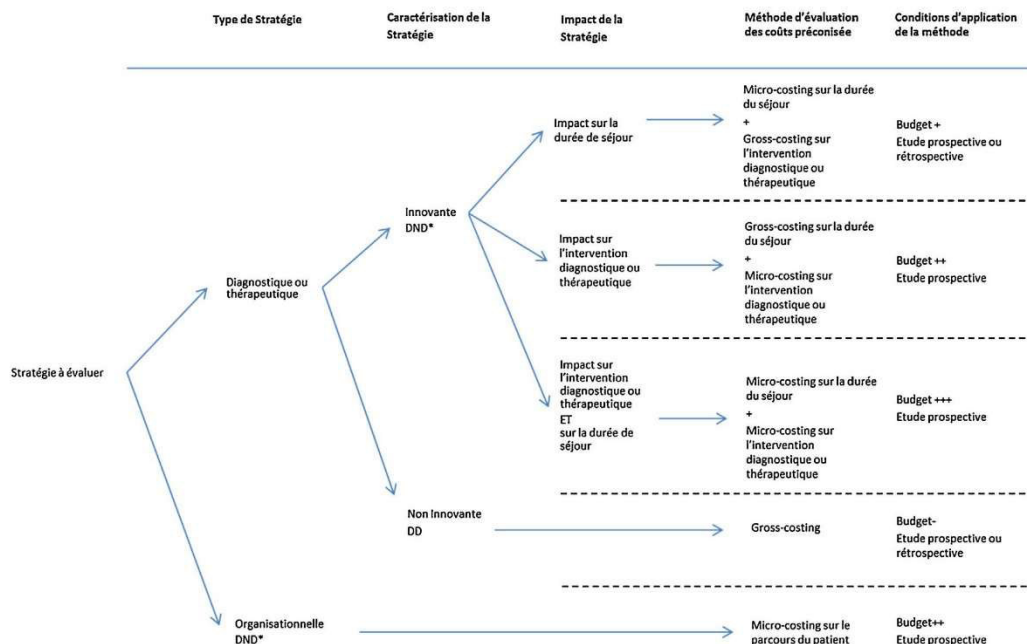


Fig. 3. Cheminement méthodologique pour l'évaluation médicoéconomique hospitalière. DND : données de coût non disponibles ; DD : données de coût disponibles.

5.4. Préconisations du groupe de travail

In fine, compte tenu :

- des facteurs qui contraignent l'environnement du « costing » à l'hôpital, synthétisés sur la Fig. 2 ;
- et des méthodologies existantes présentées dans la littérature, leurs avantages et leurs inconvénients.

Le cheminement vers les choix méthodologiques adaptés à la problématique doit passer par plusieurs étapes (Fig. 3). Le chapitre 2 permettra d'identifier les différentes sources de données à disposition pour valoriser les postes de coûts identifiés et quantifiés.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- [1] Drummond. Methods for the economic evaluation of healthcare programs. Oxford University Press; 2005.
- [2] Jacobs JC, Barnett PG. Emergent challenges in determining costs for economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2017;35(2):129–39.
- [3] Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford University Press; 1996.
- [4] Frick KD. Micro-costing quantity data collection methods. *Med Care* 2009;47(7 Suppl 1):S76–81.
- [5] Tan SS, van Ineveld BM, Redekop WK, Hakkaart-van Roijen L. Comparing methodologies for the allocation of overhead and capital costs to hospital services. *Value Health* 2009;12(4):530–5.

- [6] Tan SS, Rutten FF, van Ineveld BM, Redekop WK, Hakkaart-van Roijen L. Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. *Eur J Health Econ* 2009;10(1):39–45.
- [7] Whynes DK, Walker AR. On approximations in treatment costing. *Health Econ* 1995;4(1):31–9.
- [8] Swindle R, Lukas CV, Meyer DA, Barnett PG, Hendricks AM. Cost analysis in the Department of Veterans Affairs: consensus and future directions. *Med Care* 1999;37(4 Suppl Va):AS3–8.
- [9] McGowan B, Heerey A, Ryan M, Barry M. Cost of treating heart failure in an Irish teaching hospital. *Ir J Med Sci* 2000;169(4):241–4.
- [10] Simpson KN, Luo MP, Chumney EC, King MS, Brun S. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir compared with atazanavir in antiretroviral-naïve patients: modelling the combined effects of HIV and heart disease. *Clin Drug Investig* 2007;27(1):67–74.
- [11] Clement Nee Shrive FM, Ghali WA, Donaldson C, Manns BJ. The impact of using different costing methods on the results of an economic evaluation of cardiac care: microcosting versus gross costing approaches. *Health Econ* 2009;18(4):377–88.
- [12] Launois R, Vergnenègre A, Garrigues B. Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie. *Bull Cancer* 2003;90(11):946–54.
- [13] Barnett PG. An improved set of standards for finding cost for cost-effectiveness analysis. *Med Care* 2009;47(7 Suppl 1):S82–8.

Pour en savoir plus

- Cao P, Toyabe S, Akazawa K. Development of a practical costing methods for hospitals. *Tohoku J Exp Med* 2006;208(3):213–224.
- Chapko MK, Liu CF, Perkins M, Li YF, Fortney JC, Maciejewski ML. Equivalence of two healthcare costing methods: bottom-up and top down. *Health Econ* 2009;18(10):1188–1201.
- Mercier G, nro G. Costing hospital surgery services: the method matters. *Plos One* 2014;9(5):e97290.
- Xu X, Grossetta Nardini HK, Ruger JP. Micro-costing studies in the health and medical literature: protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2014;3:47.

2.2.3. Discussion de l'article

Ces travaux, focalisés sur les méthodes de micro-costing et gross-costing dans le cadre des évaluations économiques menées à l'hôpital, et initiés par le French Costing Group, avaient pour objectif de confronter les exigences méthodologiques en Economie de la Santé avec les contraintes liées à cette discipline dans les établissements de santé.

Initialement prévues pour être essentiellement théoriques, nos réflexions nous ont conduits vers un travail plus pragmatique, avec des exemples pratiques issus de nos expériences en évaluation économique, permettant d'illustrer le propos. L'illustration de la théorie nous a paru évidente au fur et à mesure de l'avancée du travail, en choisissant les projets de recherche les plus évocateurs à notre sens. Nos choix nous ont ensuite guidées vers une illustration schématique (figure 2 de l'article) permettant aux lecteurs de s'approprier les difficultés potentiellement rencontrées lors de la mise en place d'une EME au sein de leur établissement : la disponibilité des données, le budget du projet de recherche, les aspects éthiques, la taille de la population étudiée, le nombre de centres participants, et le caractère innovant ou non de l'objet de l'évaluation. Le schéma résumant nos recherches (figure 3 de l'article), permet, à partir d'une question de départ (stratégie évaluée : diagnostique/thérapeutique ou organisationnelle), de choisir la méthodologie la plus adaptée pour obtenir des résultats fiables, au plus près de la réalité des coûts de prise en charge des patients.

Ces travaux, initiés par le French Costing Group, s'intègrent dans une réflexion plus globale, formalisée au travers d'un guide Costing destiné à l'usage des Economistes de la santé hospitaliers, allant de la question méthodologique en amont jusqu'à l'analyse des données adéquate. Il nous a ensuite paru important d'approfondir notre recherche sur les spécificités contextuelles, en nous basant sur d'autres projets de recherche en EME menés dans notre CHU, afin d'illustrer notre propos sur les solutions méthodologiques appropriées face aux difficultés rencontrées.

2.2.4. Description du type de demandes d'accompagnement méthodologique sur les innovations en évaluation médico-économique

Les missions relatives à l'accompagnement à l'introduction des innovations en milieu hospitalier par les Cellules Innovation de la circulaire de 2006 (8), ont été confirmées par la circulaire DGOS/PF4/2011/329 du 29 juillet 2011 (31) relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique.

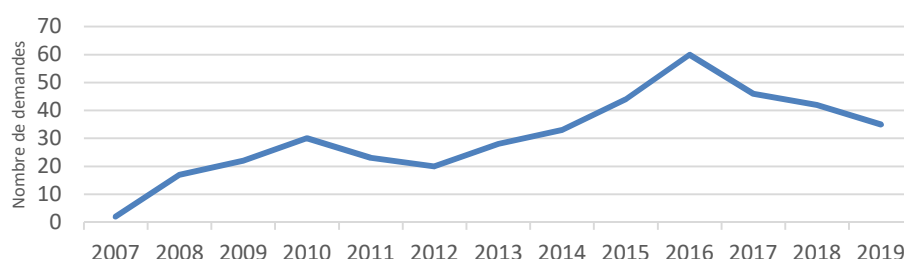
Dans ce cadre, la Cellule Innovation des Hospices Civils de Lyon a été créée en 2007, composée d'une Directrice de la Recherche, d'un Pharmacien Méthodologiste coordonnateur, d'un Méthodologiste, d'un Ingénieur Biomédical et de deux Economistes de la Santé. La structure des HCL a pour objectif l'accompagnement dans le cadre de demandes portant sur des dispositifs médicaux.

Afin de monitorer l'activité de la structure, chaque contact avec un clinicien et/ou un industriel, est répertorié au moyen d'une fiche contact. Une base de données a été mise en place, permettant de visualiser l'activité de la Cellule Innovation au fil des années, pour avoir un panorama des types de demandes accompagnées par les membres de la structure. Avec un recul de plus de 13 ans d'activité, l'analyse de cette base a permis d'objectiver l'augmentation de la demande d'accompagnement méthodologique sur les Dispositifs Médicaux, avec dans la majorité des cas une EME permettant d'évaluer l'efficacité des innovations.

Depuis 2007, la Cellule Innovation a traité 380 demandes provenant de services cliniques ou d'Industriels, demandeurs ou porteurs d'une Innovation. Chaque demande fait l'objet d'une première rencontre entre un ou deux membres de la structure afin d'en identifier le périmètre. Cette première rencontre, en fonction du type de demande, donne lieu à la formation d'une équipe pour accompagner le projet. Les demandes peuvent être de plusieurs ordres. Le premier type de demande est la demande d'acquisition d'un équipement coûteux (plus de 10000 euros) innovant. La définition d'un équipement innovant correspond à un marquage CE récent ou une nouvelle indication (équipement non récent mais potentiellement utilisable dans

une nouvelle indication) ou un équipement non répandu dans les établissements de santé français. Le deuxième type de demandes concerne une sollicitation pour accompagnement dans le cadre d'une recherche sur un dispositif médical innovant. Dans ce cadre, il s'agit -soit d'une recherche dans le cadre du référencement d'un DM validé par la COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) ; ces recherches sont le plus souvent des études monocentriques de faisabilité, ou des études sur de petits échantillons de patients, qui ont pour objectif une première validation de l'utilisation du DM, -soit d'une recherche afin d'évaluer l'efficacité ou l'efficience d'un DM innovant. Dans ce dernier cas, soit la recherche nécessite un financement, auquel cas, la Cellule Innovation accompagnera le Clinicien dans sa réponse à divers appels d'offres en rédigeant un protocole, soit la recherche ne nécessite pas de financement, auquel cas la Cellule Innovation accompagnera le demandeur dans la rédaction d'un protocole. Il peut également s'agir d'une demande d'accompagnement dans le cadre de l'acquisition d'équipement très coûteux, qui nécessite une expertise permettant une aide à la décision pour les responsables de l'institution (Directeurs).

Une analyse de la base de données de la Cellule Innovation a été réalisée, afin d'avoir un panorama des types de demandes qui ont été traitées. Le graphique 1 présente l'évolution du nombre de demandes d'accompagnement méthodologique auprès de la Cellule Innovation des HCL entre 2007 et 2019.

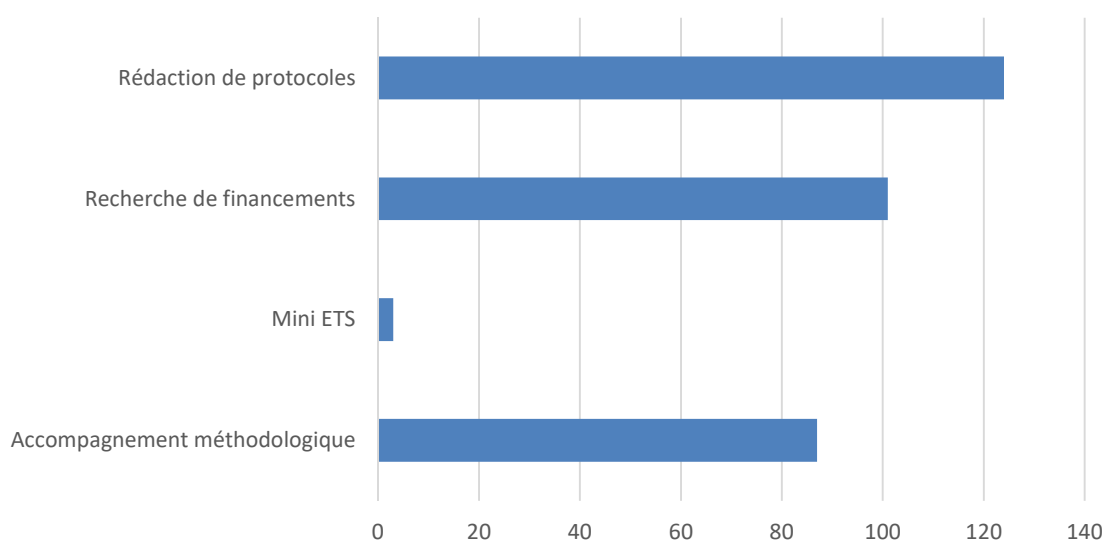


Graphique 1 : Evolution du nombre de demandes d'accompagnement méthodologique auprès de la Cellule Innovation des HCL entre 2007 et 2019

Les innovations concernées par les demandes d'accompagnement à la Cellule Innovation étaient variées, mais majoritairement des équipements (N=246, 64.7%). Les DM à usage individuel concernaient 20.3% des demandes, les DM de diagnostic in vitro 9.5%, les stratégies innovantes 5%, et la thérapie cellulaire 0.5%.

Les disciplines ayant sollicité la Cellule Innovation étaient majoritairement des disciplines médicales (52.4%) suivi de disciplines chirurgicales (30.6%), de professionnels de santé exerçant en Biologie (14.2%), plus rarement de Pharmaciens (1.4%) ou de Spécialités dentaires (1.4%).

Le graphique 2 présente les types d'accompagnement méthodologique pour lesquels les membres de la Cellule Innovation ont été sollicités. La rédaction de protocoles représente la plus grande part des activités de la structure.



Graphique 2 : Type d'accompagnement méthodologique de la Cellule Innovation des HCL

Parmi ces demandes, nous avons sélectionné des projets de recherche menés ensuite au sein de notre Institution. La sélection de ces projets a été réalisée en fonction du type d'innovation et du design du projet, mettant en lumière les potentielles difficultés pour la réalisation d'une étude, et les solutions proposées afin que le projet puisse être mené à terme.

2.2.5. L'évolution de la prise en charge d'un dispositif médical au cours d'un projet de recherche : la mesure de la fraction de flux de réserve coronaire dans la revascularisation coronaire.

Cette demande d'accompagnement méthodologique en EME émanait du Professeur Gilles RIOUFOL, Professeur en Cardiologie Interventionnelle aux Hospices Civils de Lyon.

Dans le cadre de la prise en charge des patients souffrant d'une pathologie coronarienne, la coronarographie est un examen de référence, et est réalisée, selon les recommandations en vigueur, en préalable à une angioplastie ou un pontage. La difficulté liée à cette stratégie de prise en charge, est que la coronarographie ne donne qu'un aspect morphologique de la sténose coronaire qui est mal corrélée à l'ischémie.

L'hypothèse du Professeur RIOUFOL était que la mesure de la fraction de flux de réserve coronaire (FFR) éviterait 30% de dilatations et prothèse endocoronaires inutiles.

La place de la FFR pour optimiser le traitement des patients pluritronculaires tout-venant n'ayant pas encore été établie au moment de la prise en charge de cette demande, il a été décidé de mener une étude avec un objectif principal clinique : évaluer si la prise en charge thérapeutique du patient coronarien pluritronculaire stable ou stabilisé guidée par coronarographie avec étude de la FFR permet de réduire les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) à un an par rapport à la prise en charge guidée par coronarographie seule.

Une étude médico-économique a été menée en parallèle à l'essai clinique, en objectif secondaire. La majorité des études médico-économiques présentées en objectif secondaire à un essai clinique devant prendre en compte l'objectif principal, pour des raisons budgétaires essentiellement, le design de cette étude était initialement une étude de type coût-efficacité avec comme critère d'efficacité les MACE évités. L'horizon temporel portait sur 12 mois après inclusion, et deux perspectives avait été retenues : celle de l'hôpital et celle de l'Assurance-Maladie. Les postes de dépenses évalués étaient les coûts hospitaliers (hospitalisations, consultations hospitalières et actes de radiologie et de biologie réalisés à l'hôpital).

Difficultés rencontrées

Plusieurs événements au cours de l'étude nous ont amenés à revoir notre analyse : l'étude a été interrompue précocement sur décision du Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB – Data Safety Monitoring Board) en raison d'un excès de mortalité dans le groupe Coro+FFR, et l'acte DDQF202 « Mesure du FFR au cours d'une artériographie coronaire » a été inscrit à la CCAM le 12/11/2015, pendant le suivi des patients.

Solution proposée

Face à ces difficultés, les décisions suivantes quant au design de l'évaluation médico-économique ont été prises : l'étude coût-efficacité n'ayant plus lieu d'être, compte tenu d'un excès de mortalité dans le groupe Coro+FFR, une comparaison des coûts de prise en charge des patients a été menée. La valorisation des postes de dépense a dû être revue dans le cadre du projet, en prenant la décision de valoriser toutes les hospitalisations (y compris celles effectués après le 12/11/2015) à l'aide d'une méthode de type micro-costing sur la procédure, associée à une valorisation du séjour avant la création de l'acte DDQF202.

La méthodologie de valorisation des postes de dépenses a donc été réalisée de la manière suivante :

Tableau 1 : Méthode de valorisation des ressources consommées du point de vue de l'hôpital

Ressources	Tarif	Hypothèses/Source
Hospitalisations MCO	Selon le GHM	Coûts 2015 des GHM de l'ENC
Consultation spécialiste à hôpital	25€	Tarif CCAM 2018 : Base de remboursement d'un médecin spécialiste (jusqu'au 15 septembre 2018)
Consultation généraliste à hôpital	25€	Tarif CCAM 2018 : Base de remboursement d'un médecin généraliste (jusqu'au 15 septembre 2018)
Passage aux urgences	24.47€	Tarif 2017 du forfait ATU
Acte de radiologie	Selon l'acte	Tarif CCAM 2018
Acte de biologie	Selon l'acte	Tarif NABM 2018

La comptabilité analytique hospitalière n'était pas assez précise pour reconstituer le coût d'une consultation hospitalière spécifique aux patients de l'étude, ni pour les actes et passages aux urgences. Les tarifs de remboursement de l'assurance maladie ont donc été utilisés.

Une étude de micro-costing a été menée aux HCL sur des procédures associant la mesure du FFR et sans FFR afin d'identifier les surcoûts liés à la procédure. Les données de coûts relatives au guide et au cathéter ont été obtenues auprès du service de pharmacie des HCL (cathéters porteurs Launcher Medtronic : 42€ TTC et guide AERIS 603€). Les données ont été

recueillies par observation directe sur site par un Attaché de Recherche Clinique qui a assisté à 14 procédures « Coronarographie seule » et 3 procédures « Coronarographie + FFR ».

Afin de valoriser au plus près la réalisation de la FFR, nous avons conservé le codage des séjours antérieurs au 12/11/2015 (date de l'inscription de la FFR au cours d'une artériographie coronaire à la CCAM) et les tarifs correspondants. En effet, pour les patients du groupe FFR, l'objectif était de valoriser le séjour hospitalier hors FFR, auquel nous avons ajouté le coût issu de l'étude de micro-costing, afin d'approcher au plus près le coût de production de l'intervention. Concernant les séjours postérieurs au 12/11/2015, ils ont tous été valorisés à l'aide des coûts des Groupes Homogènes de Malades de l'Etude Nationale des Coûts 2015.

Du point de vue de l'Assurance-Maladie

Tableau 2 : Méthode de valorisation des ressources consommées du point de vue de l'assurance maladie

Ressources	Base de remboursement 2018	Taux de remboursement (Hors ALD)	Hypothèses/Source
Hospitalisations MCO	Selon le GHS	100%	Tarifs 2016 des GHS
Consultation spécialiste à hôpital	25€	70%	Tarif CCAM 2018: Base de remboursement d'un médecin spécialiste (jusqu'au 15 septembre 2018)
	25€	70%	Tarif CCAM 2018: Base de remboursement d'un médecin

Consultation généraliste à hôpital			généraliste (jusqu'au 15 septembre 2018)
Passage aux urgences	24.47€	80%	Tarif 2017 du forfait ATU
Acte de radiologie	Selon l'acte	70%	Tarif CCAM 2018 :
Acte de biologie	Selon l'acte	60%	Tarif NABM 2018

La recherche des tarifs correspondant aux séjours (notamment en cas de changement de codage) ont été obtenus à partir des arrêtés tarifaires 2016. Pour les séjours hospitaliers dont la sortie est antérieure au 12/11/2015 (date d'application de la majoration des GHS avec FFR), les séjours avec FFR ont été recodés avec les nouveaux codes en vigueur ainsi que les tarifs 2016 inhérents:

Tableau 3 : Codage des séjours avant et après remboursement de l'acte

Libellé GHM	Code GHS avant le 12/11/2015	Code GHS après le 12/11/2015
05K061	1697	1854
05K062	1698	1855
05K063	1699	1856
05K064	1700	1857
05K06T	1701	1858
05K101	1702	1859
05K102	1703	1860
05K103	1704	1861

05K104	1705	1862
05K10J	1706	1863

Pour les séjours hospitaliers dont la sortie est égale ou postérieure au 12/11/2015, les tarifs indiqués ont été conservés.

Dans tous les cas, les suppléments (séjours en réanimation, soins intensifs, soins continus, molécules onéreuses et dispositifs médicaux en sus) ont été ajoutés au tarif.

NB : les tarifs 2016 ont également été conservés pour la dizaine de séjours dont la sortie a eu lieu en 2017. Il n'est pas méthodologiquement pertinent d'appliquer des tarifs différents. Par ailleurs, les tarifs varient peu d'une année à l'autre. Notre choix s'est donc porté sur les tarifs 2016.

Résultats :

L'hypothèse de réduction des coûts n'a pas été vérifiée, aucune différence significative de coûts n'a été observée entre les deux groupes que ce soit du point de vue de l'hôpital ou bien de l'assurance maladie obligatoire.

Le coût moyen de la prise en charge hospitalière des 12 mois de suivi dans la perspective de l'hôpital s'élevait à 9001€ ± 7047 pour le groupe « Coro + FFR » et 8486€ ± 7354 pour le groupe « Coro seule » et celui du point de vue de l'assurance maladie obligatoire s'élevait à 8210€ ± 8815 pour le groupe « Coro + FFR » et 7794€ ± 6819 pour le groupe « Coro seule ».

Ce que nous pouvons en retenir

Malgré le changement de design au cours de l'étude, cette évaluation de coûts de prise en charge des patients a permis d'objectiver une similitude des coûts de prise en charge des patients quelle que soit la stratégie utilisée, et **la nécessité de faire évoluer le design d'une EME qui, sans mesure de l'efficience, reste néanmoins informative.**

2.2.6. Mener une évaluation médico-économique dans une étude a design atypique : évaluation d'une stratégie innovante dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires.

Le projet de recherche présenté dans ce paragraphe concerne la prise en charge des patients atteints de carcinome hépatocellulaire pouvant être traités par résection, ablation (radiofréquence, cryoablation, micro-ondes) ou transplantation, qui sont des traitements lourds. Le choix du traitement est basé sur la fonction du foie (sévérité de la cirrhose) et l'étendue de la tumeur, évaluée par IRM et scanner. Cette imagerie préopératoire sous-estime l'étendue de la tumeur dans 20 à 30% des cas, induisant des traitements lourds et coûteux sans bénéfice pour le patient, qui devra alors bénéficier de traitements palliatifs qui auraient pu être mis en place de manière plus précoce.

L'hypothèse du porteur du projet, le Professeur Valette du service d'Imagerie de l'hôpital Lyon-Sud, est que la réalisation d'un PET-IRM afin de déterminer l'étendue et la localisation de la tumeur de manière précise, permettrait de mieux orienter le traitement adapté pour les patients.

Cette hypothèse n'ayant pas été étudiée préalablement, afin de ne pas faire perdre de chances aux patients, le design de l'étude est celui d'une cohorte prospective dans laquelle le patient est son propre témoin. Les patients seront pris en charge selon la stratégie de référence, à laquelle la réalisation d'un PET-IRM sera ajoutée. Le critère de jugement du projet est donc clinique et composite : la norme de référence pour le diagnostic des lésions de CHC sera l'histopathologie du foie réséqué (résection, transplantation), si disponible, ou la preuve de lésions nouvelles ou en croissance à 6 mois par réévaluation d'imagerie conventionnelle pour le foie et le corps entier non réséqués. La FCH-PET / IRM positive sera définie comme un examen montrant des lésions non visibles avec l'imagerie conventionnelle [PET +]; La FCH-PET / IRM négative sera définie comme ne présentant pas plus de lésions [PET =] ni moins de [PET-] visibles par rapport à l'imagerie conventionnelle.

Difficulté rencontrée :

Compte tenu du coût élevé de réalisation d'un PET-IRM, et du non remboursement de cet acte, les porteurs du projet ont souhaité une évaluation médico-économique adossée à l'essai clinique.

Les évaluations médico-économiques sont comparatives et souvent adossées à des essais cliniques. Le design de ce projet étant une étude de cohorte prospective dans laquelle le patient est son propre témoin, nous avons dû adapter le design de l'étude médico-économique.

Solution proposée :

En accord avec le clinicien, nous avons proposé une étude médico-économique greffée à l'étude clinique, en 5 parties :

- Une évaluation des coûts de production de réalisation d'un PET-IRM, à partir d'une étude de type micro-costing. Cette évaluation des coûts consistera en une observation directe de la réalisation d'un TEP / IRM afin de pouvoir reconstituer, de la manière la plus fiable possible, le coût de l'examen. L'évaluation portera sur: le coût du personnel médical et non médical (médecin, radiologue, autres) impliqué dans l'examen, de l'arrivée du patient à l'interprétation du résultat, le coût des consommables spécifiques nécessaires pour chaque réalisation (cathéter, tuyau, galonidium, autres) d'un FCH-PET / IRM, le coût de la fluorocholine, et le coût de maintenance annuel du matériel utilisé.
- Une évaluation des coûts de prise en charge selon la stratégie de référence des patients atteints de CHC, dans la perspective de l'Assurance-Maladie, sur un horizon temporel de 24 mois (équivalent au suivi des patients dans l'étude). Cette évaluation portera sur les postes de dépense suivants, valorisés à partir des tarifs en vigueur : l'hospitalisation pour le traitement curatif (résection, transplantation ou ablation), les réhospitalisations pour complications, les consultations en ville ou à l'hôpital, les examens biologiques et radiologiques, et les médicaments.

- Une estimation du parcours des patients atteints de CHC et pris en charge à partir des résultats du PET-IRM, en termes de coûts, de résultat clinique et de probabilités de transition entre états de sévérité.
- Une modélisation de type MARKOV sur la vie entière afin d'obtenir un ratio coût-efficacité différentiel, en retenant comme critère d'efficacité les années de vie sans progression de la maladie. Les données alimentant le modèle sont les données des quatre premiers axes prévus dans l'étude économique (données de coûts, d'efficacité et de transition entre états de sévérité).
- Une analyse d'impact budgétaire. L'objectif de la BIA dans ce projet est d'estimer les conséquences financières de l'introduction de la PET / IRM dans le processus de diagnostic des patients atteints de CHC, du point de vue de l'assurance maladie française. Cela nous permet d'estimer le coût de l'introduction de la TEP / IRM FCH dans le processus de diagnostic des patients atteints de CHC.

Ce que nous pouvons en retenir :

- **Une évaluation médico-économique peut être menée en parallèle à une recherche clinique sans groupe contrôle. Le design doit être adapté et les solutions pour l'identification des coûts doivent être cherchées, essentiellement à dire d'experts, la littérature étant pauvre sur le sujet.**
- **Lorsque l'étude clinique est de courte durée et la pathologie pouvant évoluer sur la vie entière, une modélisation doit être envisagée. Elle permettra d'avoir une première estimation du ratio coût-efficacité différentiel sur vie entière, qui devra être confirmée par un essai randomisée contrôlé prospectif multicentrique.**
- **La méthode de type micro-costing est à privilégier lorsqu'il s'agit d'une innovation, les tarifs et les coûts de production n'étant pas disponibles.**

2.2.7. Evaluer une stratégie innovante déjà adoptée par les cliniciens sans preuve scientifique de l'efficacité : évaluation d'une stratégie innovante dans la prise en charge des lymphomes folliculaires.

La demande d'accompagnement présentée dans ce paragraphe porte sur le lymphome folliculaire et sa prise en charge médicamenteuse.

La prise en charge de référence est l'administration en intra-veineuse de Rituximab®, en traitement d'induction sur une période de 6 mois. Une nouvelle formule en sous-cutané a fait la preuve de sa non-infériorité en comparaison avec l'injection en intra-veineuse.

L'hypothèse des demandeurs (Pr Catherine Rioufol, Pharmacie Centrale des HCL) dans le cadre de ce projet est que le traitement en version sous-cutanée du Rituximab® est moins coûteux et induit une augmentation de la qualité de vie des patients avec un lymphome folliculaire, en comparaison avec l'administration en intra-veineuse de Rituximab®.

Difficultés rencontrées :

Peu de centres utilisaient le Rituximab® en sous-cutané au moment du projet. Le nombre de patients traités avec cette nouvelle formule était relativement faible. Par ailleurs, les centres utilisant cette nouvelle formule, ne prescrivaient plus le Rituximab® en formule intra-veineuse. Il n'était donc pas envisageable de mener un essai randomisé comparatif, qui aurait permis de mener une étude de type coût-utilité de haut niveau de preuve, seul design possible, compte-tenu de l'équivalence en termes cliniques des deux formules, en intra-veineuse et en sous-cutané.

Les demandeurs souhaitant des résultats rapides, et la recherche de financements étant chronophage, ce projet ne bénéficiait pas de budget permettant de soutenir la recherche.

Solution proposée :

Face à l'absence de financements et à l'impossibilité d'un essai clinique randomisé comparatif, nous avons proposé une étude de type coûts-conséquences, pouvant être un préalable à une

étude de plus grande envergure. Ce type d'étude permet d'évaluer les coûts de prise en charge et les conséquences cliniques sans mettre en rapport les résultats.

Ce que nous pouvons en retenir

Si les designs de grand niveau de preuve comme les études coût-efficacité ou coût-utilité adossées à des essais cliniques sont recommandés, lorsque les innovations sont déjà adoptées en routine sans preuve de l'efficacité, des études médico-économiques plus pragmatiques peuvent être envisagées, permettant d'obtenir des résultats bien documentés dans un meilleur délai.

2.2.7.1. SMABcare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma.

Ann Hematol
https://doi.org/10.1007/s00277-017-3147-y



ORIGINAL ARTICLE

SMABcare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma

Emilie Fargier^{1,2} · Florence Ranchon^{1,2} · Laure Huot³ · Pascale Guerre³ ·
Violaine Safar⁴ · Arthur Dony⁴ · Nathalie Hequet⁴ · Emmanuel Bachy^{4,5,6} ·
Stéphane Savouroux⁷ · Clémentine Fronteau⁷ · Patrick Tomaré⁷ ·
Jean-François Tournamille⁸ · Véroane Schwietz¹ · Nicolas Vantard¹ ·
Steven Le Gouill⁹ · Emmanuel Gyan¹⁰ · Gilles Salles^{4,5,6} · Catherine Rioufol^{1,2}

Received: 12 April 2017 / Accepted: 28 September 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

Abstract Rituximab is used as a standard of care for follicular lymphoma and is usually administered intravenously. A novel subcutaneous formulation recently showed non-inferior efficacy with similar pharmacokinetic and safety profiles compared to intravenous rituximab in patients with follicular lymphoma. This new approach is promising in terms of comfort for patients and time-saving for hospital staff. To evaluate the real-life economic impact of subcutaneous rituximab as maintenance therapy in patients with follicular lymphoma in real life, we conducted a cost-consequence analysis from the hospital's point of view in three French teaching hospitals. Health-related quality of life (EQ-5D-3L) was investigated as well as patients' and nurses' perception. Compared to intravenous rituximab, subcutaneous administration showed an estimated cost-saving of €109.20 per patient per cycle ($p < 0.001$), 78.6% of which could be attributed to the rituximab cost. Health-related quality of life showed no significant difference between the two groups despite tendencies for greater pain in the subcutaneous group and greater anxiety in the intravenous group. Thus, subcutane-

ous rituximab had a favorable pharmacoeconomic profile, with clinical efficacy similar to that of intravenous rituximab. The subcutaneous form was preferred by almost all patients, but further consideration should be given to improve the patients' experience: a dedicated day unit with trained medical, nursing, and pharmaceutical staff could be helpful.

Keywords Rituximab maintenance · Subcutaneous · Cost analysis · Quality of life · Patient preference

Introduction

Non-Hodgkin lymphoma is one of the most common hematologic malignancies and constitutes a heterogeneous group of diseases characterized by abnormal proliferation of lymphoid cells (B lymphocytes or T cells). Follicular lymphoma is one of the commonest forms (20–25% of all cases) [1, 2]. Median survival after diagnosis exceeds 15 years, with an initial

✉ Catherine Rioufol
catherine.rioufol@chu-lyon.fr

¹ Centre Hospitalier Lyon-Sud, Clinical Oncology Pharmacy Unit, Hospices Civils de Lyon, Pierre Benite, Lyon, France

² Université Claude Bernard Lyon 1, EMR UCBL/HCL 3738, Université de Lyon, Lyon, France

³ Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Cellule Innovation, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁴ Centre Hospitalier Lyon-Sud, Department of Hematology, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, Lyon, France

⁵ Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France

⁶ INSERM 1052 CNRS 5286, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Lyon, France

⁷ Clinical Oncology Pharmacy Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France

⁸ Clinical Oncology Pharmacy Unit, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France

⁹ Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France

¹⁰ Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Centre Hospitalier Universitaire, UMR CNRS 7292, Université François Rabelais, Tours, France

6 months' induction treatment, based on a multidrug chemotherapy regimen including the chimeric monoclonal antibody rituximab [3–5]. The administration of rituximab maintenance monotherapy by intravenous (IV) rituximab (375 mg/m² every 8 weeks for 2 years) after response to induction treatment improves progression-free survival (59.2 versus 42.7% after 6 years, $p < 0.0001$) [6–8].

To date, the IV route is standard for the administration of antineoplastic agents but places clinical and organizational demands on the patient. The subcutaneous (SC) route has so far been little used, due to the low injection volume tolerated. Recombinant human hyaluronidase was developed to solve this problem (by degrading temporarily the SC matrix), allowing SC delivery of larger molecules such as antibodies that might not otherwise be feasible [9].

The SC formulation, containing a fixed dose of 1400 mg rituximab, has recently come on the market as an alternative to IV treatment in patients with non-Hodgkin lymphoma [10]. The randomized phase III SABRINA study, performed on 127 patients, demonstrated non-inferior pharmacokinetics parameters for SC compared to IV rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma, during induction therapy [11, 12]. The overall safety profile of SC rituximab was consistent with the known safety profile of IV treatment, except for local reactions including erythema, rash, and pruritus (grades 1–2). This new approach is promising in terms of comfort for patients and time-saving for hospital staff. Thus, the study by Rule et al. in the UK showed that SC rituximab was associated with reduced active healthcare professional (HCP) time (defined as the time dedicated to a specific task involving physical presence) and costs compared to IV rituximab [13].

Outcome in cancer therapy is traditionally evaluated on clinical and biological parameters. However, quality of life and the patient's perception and preferences become relevant when treatment efficacy is equivalent, especially in oncology, where the goal is not only to cure or prolong survival but also to preserve quality of life [14].

The increasing use of SC rituximab requires assessment of the real-life impact on patient care in an economic context of restricted health resources. The objectives of the present study were therefore to evaluate the economic impact of using SC rituximab as maintenance therapy compared to usual patient care for follicular lymphoma and secondly to investigate health-related quality of life, patients', and nurses' perceptions and preferences, in the context of the French health service.

Materials and methods

Study design and objectives

A medico-economic observational cross-sectional comparative study was conducted in three French teaching hospitals:

Lyon, Nantes, and Tours. The aim was to assess the economic impact of managing patients with follicular lymphoma treated by SC rituximab as maintenance therapy compared to the usual strategy using IV rituximab. It was assumed that the two strategies would prove equivalent in terms of efficacy; therefore, the evaluation consisted in a cost-consequence analysis from the hospital's point of view, with a time horizon of 1 chemotherapy cycle [15, 16]. Health-related quality of life, pain following administration, and patients' and nurses' perceptions and preferences were also assessed.

One of the three participating centers constituted the SC cohort and the other two the IV cohort. Following SC rituximab's referencing, it was decided to switch all patients in Hospices Civils de Lyon to subcutaneous formulation, apart from particular cases. Therefore, a comparative study versus IV formulation was avoided in this single center.

Study population

This real-life study was conducted in patients with follicular lymphoma receiving rituximab maintenance monotherapy. All patients agreeing to participate were included, over a 2-month period. The study respected the Helsinki Declaration, French regulations, and institutional guidelines; given the nature of this research, no ethics committee approval was needed. An information leaflet explaining the whole project was given to patient before interview.

Cost-consequence analysis

Identification and quantification of costs

First, the specific tasks involved in the IV and SC rituximab processes were determined and possible differences between the two strategies were assessed (Fig. 1). The preliminary steps of supply and storage of pharmaceuticals products at pharmacy were similar for both formulations. It was assumed that the medical prescription, pharmaceutical validation, dispensing, and transport processes did not differ between the two strategies. Therefore, only resources related to drug preparation in the pharmaceutical unit and those to administration in the hematology day unit were collated, using micro-costing. This involves enumerating and costing out each resource used by a given patient. The following data for direct costs were collected: treatments and medical devices used in practice and active HCP time measured by stopwatch. Active HCP time was defined as the time dedicated to a given task, with the worker physically present either in the sterile workstation for the pharmacy technician or near the patient for the nurse.

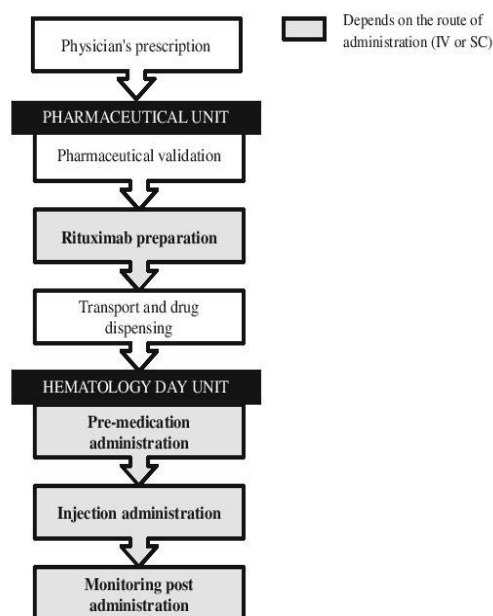


Fig. 1 Principal tasks in intravenous (IV) and subcutaneous (SC) rituximab processes

Monetization

The various cost items were identified and quantified for monetization in Euros, from the hospital's point of view. Drug and medical device consumption was quantified with the type and quantity used for 1 cycle of rituximab and monetized according to the 2016 prices. Active HCP time was quantified and monetized according to the 2016 hourly wage costs obtained from the human resources department: €31.8/h for a nurse and €30.6/h for a pharmacy technician (including gross annual salary and other employer expenses). Total cost per cycle of rituximab was calculated by summing costs for the rituximab drug, pre-medication, preparation, and administration. Results were presented in the form of "cost-saving": difference between the total costs for the IV and SC formulations.

Data collection

Observations were collected during patients' real-life clinical care by the pharmaceutical team in each center. In parallel, an individual semi-structured interview was conducted to assess patient perception. Additionally, the patient's preference between the two formulations was assessed in the SC arm.

Health-related quality of life was evaluated on the French version of the self-administered EQ-5D-3L questionnaire, which assesses two indicators. The objective indicator includes 5 dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression) with 3 levels on each

(no complaints, mild complaints, severe complaints), which define 243 possible health states. The outcome is the EQ-5D score, ranging from -0.529 to 1 : 1 = the best health condition, 0 = death, and negative values = health condition worse than death [17]. The subjective indicator includes a visual analogue scale (EQ-VAS). The outcome is the EQ-5D VAS, with values ranging from 0 to 100 : 0 = the worst health condition and 100 = the best health condition.

Pain following administration was evaluated on a 0 – 10 visual analogue scale. A self-administered questionnaire was designed to evaluate nurses' perception and, in the SC arm, preference between the two formulations.

Data analysis

All data were analyzed with IBM SPSS Statistics 19 software. Missing data were replaced by a simple mean imputation. Descriptive data were expressed as mean (standard deviation [SD]) and median (range) for quantitative variables and as number of patients (percentage) for qualitative data. Comparisons between groups were analyzed using the chi-squared test (or Fisher's exact test when the requirements for the chi-squared test was not met) for qualitative data and the Student's *t* test (or Mann-Whitney *U* test when the normality requirement was not satisfied) for quantitative variables. EQ-5D index and the EQ-VAS data were expressed as mean [SD] and median and 25th and 75th percentiles. The effect of selected aspects of quality of life of patients was evaluated with analysis of variance (ANOVA). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Univariate sensitivity analysis was performed to determine the robustness of results, on variables with significant weight in terms of cost according to our results or for which there was a large difference between the two management strategies. It was performed with minimum and maximum as variation interval for each parameter and with a decrease of 20% in the purchase price of IV rituximab, on the hypothesis that rituximab biosimilars will be introduced following patent expiration. This percentage corresponds to the minimal price advantage provide by biosimilars compared to original, varying between 20 and 40% in European countries [18].

Results

Data were collected from the three participating centers between February and April 2016. In all, 31 observations were recorded for IV and 42 for SC rituximab. Patient characteristics are shown in Table 1. Most were in first line (72.6%) and had received 6 to 8 cycles of R-CHOP (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) as induction therapy. In average, patients in SC group had received six IV rituximab infusions before switched to SC form. IV

Table 1 Patient characteristics

	IV <i>n</i> = 31	SC <i>n</i> = 42	<i>p</i> value
Male sex no. (%)	24 (77.4)	21 (50)	0.017 ^a
Age (years)			
Mean ± SD	62 ± 9.7	63.1 ± 11.2	0.657 ^b
Median (range)	62 (44–82)	65 (41–87)	
Body surface area (m ²)			
Mean ± SD	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.3	0.962 ^b
Median (range)	1.9 (1.4–2.1)	1.8 (1.3–2)	
Treatment line no. (%)			
1	17 (54.8)	36 (85.7)	< 0.001 ^a
2	13 (41.9)	2 (4.8)	
3	1 (3.2)	4 (9.5)	
Induction treatment no. (%)			
R-CHOP (6 to 8 cycles)	26 (83.9)	29 (69.1)	0.023 ^a
R-Bendamustine (6 cycles)	2 (6.4)	3 (7.1)	
R (4 cycles)	1 (3.3)	10 (23.8)	
Other*	2 (6.4)	0 (0.0)	

IV intravenous, SC subcutaneous, SD standard deviation, R rituximab, CHOP cyclophosphamide doxorubicin vincristine and prednisone

* R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone), R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, etoposide, and prednisone)

^a Chi-squared test

^b Student's *t* test

rituximab was dosed according to individual body surface area (BSA) (375 mg/m², BSA capped at 2 m²); SC rituximab was a fixed 1400 mg dose, in accordance with the market authorization. Mean BSA was similar in the two groups.

Costs

Total estimated cost-saving per cycle was €109.20 (Table 2), including cost-saving component for drugs (rituximab and

premedication) of €86.70 in the SC versus the IV arm, €85.80 of which was for the rituximab. Prophylactic medication comprised corticosteroids, antihistamines, and antipyretics. Choice of pre-medication and medical devices depended on the patient's individual characteristics, rituximab formulation, and center procedures. In center 1, IV rituximab was administered through an implantable port (45.5%) or a peripheral vein (54.5%), whereas in center 2, all patients (*n* = 20) received IV rituximab by a port. The estimated mean cost-saving for medical devices was €10.50, of which €2.40 concerned the preparation and €8.10 the administration of rituximab. The mean active HCP time saved by using SC instead of IV rituximab was 5.6 min per preparation and 11.1 min per administration, for a total mean-cost saving of €12.00, comprising €5.70 for two pharmacy technicians (manipulator and manipulator support) and €6.30 for nurses. Sensitivity analysis showed that it would be less expensive for the hospital to use the IV formulation in two cases: (i) for people with small body surface area (< 1.7 m²) and (ii) if the purchase price of IV rituximab further decreases, as expected with the advent of biosimilar forms. Among the SC cohort, 12 patients had a body surface area under 1.7 m². If these patients had been treated by IV rituximab, a mean of €226 could be saved pro cycle [min €79; max €451].

Quality of life

Health-related quality of life was assessed on the EQ-5D-3L. Of the five dimensions, follicular lymphoma patients treated with IV or SC rituximab most often reported either moderate anxiety/depression (41.9 and 34.1%, respectively) or moderate pain/discomfort (38.7 and 46.3%, respectively). The dimension with least problems was self-care, with no problem for 96.8% of patients with IV rituximab and 90.2% with SC rituximab (Table 3). Mean EQ-5D VAS score was 70.6 for IV

Table 2 Comparison of mean costs per patient for IV and SC rituximab

	IV infusion		SC injection		Difference (IV-SC)		
	Time (min), mean	Cost [€], mean ± SD	Time (min), mean	Cost [€], mean ± SD	Time (min), mean	Cost [€], mean ± SD	<i>p</i> value
Drugs							
Rituximab	/	1863.40 ± 177.50	/	1777.60 ± 0.00	/	85.80 ± 31.90	0.004
Pre-medication	/	1.10 ± 0.90	/	0.20 ± 0.00	/	0.90 ± 0.10	< 0.001
Medical devices							
Pharmaceutical unit	/	2.90 ± 0.20	/	0.50 ± 0.00	/	2.40 ± 0.00	< 0.001
Hematology day unit	/	8.10 ± 2.20	/	0.01 ± 0.00	/	8.10 ± 0.40	< 0.001
Active healthcare professional time							
Pharmacy technicians	9.1	9.30 ± 3.50	3.5	3.60 ± 0.90	5.6	5.70 ± 0.60	< 0.001
Nurse	23.7	12.60 ± 9.10	11.8	6.30 ± 1.60	11.1	6.30 ± 1.50	< 0.001
Total process	32.8	1897.40 ± 181.30	15.3	1788.10 ± 2.00	16.7	109.20 ± 32.60	0.001

IV intravenous, SC subcutaneous, SD standard deviation, R rituximab

Table 3 Health profiles by rituximab group

Dimension of quality of life	Level of evaluation	IV (<i>n</i> = 31)	SC (<i>n</i> = 41)	Total	<i>p</i> value
Mobility	No troubles	25 (80.6)	30 (73.2)	55 (76.4)	0.460
	With troubles	6 (19.4)	11 (26.8)	17 (23.6)	
	Immobile	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Self-care	No troubles	30 (96.8)	37 (90.2)	67 (93.1)	0.280
	With troubles	1 (3.2)	4 (9.8)	5 (6.9)	
	Incapable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Usual activities	No troubles	22 (71.0)	30 (73.2)	52 (72.2)	0.634
	With troubles	9 (29.0)	10 (24.4)	19 (26.4)	
	Incapable	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	
Pain/discomfort	None	18 (58.1)	18 (43.9)	36 (50.0)	0.362
	Substantial	12 (38.7)	19 (46.3)	31 (43.1)	
	Extreme	1 (3.2)	4 (9.8)	5 (6.9)	
Anxiety/depression	None	16 (51.6)	23 (56.1)	39 (54.2)	0.747
	Substantial	13 (41.9)	14 (34.1)	27 (37.5)	
	Extreme	2 (6.5)	4 (9.8)	6 (8.3)	

Values are presented as *n* (%)

IV intravenous, SC subcutaneous

rituximab and 71.0 for SC rituximab ($p = 0.973$). Mean EQ-5D score was 0.8 for IV rituximab and 0.7 for SC rituximab ($p = 0.305$) (Table 4). Analysis of variance showed no significant correlations between age, gender, and number of chemotherapy cycle and EQ-5D or EQ-VAS score.

Patient's perception

The semi-structured interviews addressed several dimensions (Table 5). Concerning knowledge, the majority of patients reported that they had been sufficiently informed about the mode of action of rituximab, warnings signs, and possible side effects.

Rituximab tolerance

Treatment tolerance was "good" in 77.4% ($n = 24$) and 83.3% ($n = 35$) of patients with IV and SC rituximab, respectively ($p = 0.790$). Nevertheless, 54.8% ($n = 17$) of IV patients reported at least one injection-related adverse reaction: mainly hypersensitive reaction (flushing, throat itch, etc.), digestive

disorder, and fatigue; in comparison, 47.6% ($n = 20$) of SC patients reported predominantly local reactions (redness, pain, hematoma, etc.). SC patients (76.2%; $n = 32$) still had a port versus 83.9% ($n = 26$) in the IV arm. Side effects comprised local reactions (inflammation, itching, discomfort, and pain), infection, and obstruction of the port. Mean VAS pain score following rituximab administration was 0.71 for the IV arm and 1.10 for the SC arm ($p = 0.447$).

Hematology day unit stay

Mean hematology day unit stay, from arrival to departure, was 3.16 h (SD = 0.62) for the SC group and 3.58 h (SD = 0.91) for the IV group ($p = 0.105$). This duration was estimated by the patients as 4.10 h in the SC group and 3.75 h in the IV group ($p = 0.046$).

Patient preference

All patients in the SC arm had history of IV rituximab. Most ($n = 29$; 69.0%) preferred the SC route, and only 2 (4.8%) the

Table 4 EQ-VAS and EQ-5D-3L values by rituximab groups

	EQ VAS		<i>p</i> value	Index EQ		<i>p</i> value
	IV <i>n</i> = 31	SC <i>n</i> = 32		IV <i>n</i> = 31	SC <i>n</i> = 42	
Mean	70.6	71	0.973	0.8	0.7	0.305
Standard deviation	15.1	16.4		0.2	0.3	
Median	70	70.5		0.8	0.8	
25th percentile	65	57.2		0.7	0.6	
75th percentile	80	81.2		0.9	1.0	

IV intravenous, SC subcutaneous

Table 5 Summary of semi-structured patient interview

	IV <i>n</i> = 31	SC <i>n</i> = 42	<i>p</i> value
Knowledge of patients (yes)			
Mechanism action of rituximab	17 (54.8)	32 (76.2)	0.055 ^a
Warnings signs	20 (64.5)	23 (54.8)	0.530 ^a
Side effects	23 (74.2)	24 (57.1)	0.133 ^a
Port			
Using	26 (83.9)	32 (76.2)	0.422 ^a
Adverse effect	6 (19.4)	4 (9.5)	0.438 ^a
Tolerance to rituximab			
Good	24 (77.4)	35 (83.3)	0.790 ^a
Fairly good	6 (19.4)	5 (11.9)	
Fairly bad	1 (3.2)	2 (4.8)	
Bad	0 (0.0)	0 (0.0)	
Rituximab adverse reaction			
At least one side effect	17 (54.8)	20 (47.6)	0.542 ^a
Visual analogue scale for pain following administration (mean)	0.71	1.10	0.447 ^b

Values are presented as *n* (%) unless otherwise specified

IV intravenous, SC subcutaneous

^a Chi-squared test

^b Mann-Whitney *U* test

IV route, while 11 (26.2%) had no preference. Time-saving was the mean reason (22 patients; 52.4%). Other reasons were “making cancer less alarming; with no IV port hanging out, it seems less serious,” “less technical procedure,” “a simple SC injection is less bothersome, and less scary,” and “the port can be removed”. Those who preferred the IV route stressed the absence of local adverse reactions (pain, etc.) in contrast to SC administration.

Nursing survey

Twenty-six nurses completed the perception questionnaire: 9 (34.6%) in the SC center and 17 (65.4%) in the IV centers. On a Likert scale, 15 nurses (58.8%) in the IV group “somewhat agreed” that both formulations are equally effective whereas 7 nurses (77.8%) in the SC center did not know. In both cohorts, most (77%) agreed that SC rituximab was better tolerated than the IV form and that it reduced day unit stay and consumable use. However, nurses in the SC group reported no difference in terms of pharmacy preparation time or day unit stay. In the SC center, four of the eight nurses (50%) preferred administering IV rituximab, two (25%) preferred SC rituximab, and two (25%) did not have any preference.

Discussion

The objective of this real-life study in patients with follicular lymphoma was to evaluate hospital costs of the new SC formulation of rituximab as maintenance therapy, compared to

the standard IV formulation. Considering total estimated cost, use of SC rituximab saved €109.20 compared to IV administration ($p = 0.001$), of which €85.80 (78.6%) was due to the rituximab itself. Only €10.50 (9.6%) of the savings was related to medical devices and €12.00 (11.0%) to active HCP time. Time-saving for nurses was not significantly different as expected, because in IV administration, a nurse can take care of several patients at a time and need not necessarily be physically present with a given patient throughout, in contrast to SC administration. It is important to emphasize that the steps of prescription, pharmaceutical validation, dispensation, and transport of rituximab to the hematology unit were not included in this assessment, as costs were assumed to be identical for the two formulations. A study of trastuzumab, a monoclonal antibody used in patients with breast cancer, showed that the SC formulation provided non-significant time savings of 1.25 min for medical prescription and 0.25 min for pharmaceutical validation compared to the IV formulation [19].

Sensitivity analysis showed that it would be less expensive for the hospital to use the IV formulation in some specific situations. Firstly, in case of small body surface area ($< 1.7 \text{ m}^2$), IV rituximab would be less expensive because dose is directly related to body surface area. Moreover, the pharmacy technicians use all the contents of the vials, including residues from IV rituximab vials for the further preparations, thus generating savings, which is not possible with the SC rituximab vial. In our study, those potential savings were not taken into account, and the cost of IV rituximab was calculated as price per milligram. Secondly, the price of IV rituximab is expected to decrease by about 20% once biosimilars

come onto the market as it was described with biosimilar trastuzumab [20]. A reduction at least 6% to the price of IV rituximab would just compensate the efficiency advantage of SC rituximab. However, because of the advantages of and patients' preference for the SC route, it may be difficult to go back to the IV formulation.

Apart from the economic aspect, SC rituximab was developed to improve patient comfort. The PrefMab study compared patient preference and satisfaction between the two formulations. Patients with non-Hodgkin lymphoma previously untreated received one IV rituximab cycle (375 mg/m^2) followed by either SC rituximab (for $1400 \text{ mg} \times 3$) then IV rituximab ($\times 4$) or IV rituximab ($\times 3$) then SC rituximab ($\times 4$), with chemotherapy. Patient preference was evaluated at cycles 6 and 8 using Patient Preference Questionnaire. Satisfaction was evaluated with the validated Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ) and Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire (RASQ) at cycles 4 and 8. At cycle 8, 81% preferred rituximab SC, independently to treatment sequence or disease type. The most common reason for preference was "require less time in the clinic." Satisfaction was higher for SC with RASQ questionnaire and similar between the two formulations with CTSQ questionnaire [21]. In the present study, preference for SC rituximab was lower (69%), and 26.2% of patients had no preference.

Although the two formulations have the same efficacy, a cost-utility analysis could still have been performed. However, the evaluation of health-related quality of life on the EQ-5D-3L questionnaire revealed no significant difference between the two groups. Thus, as both efficacy and utility were similar, a cost-consequence analysis seemed more relevant. Nevertheless, cost-utility analyses of IV rituximab have been performed. Deconinck et al. examined the long-term cost-effectiveness of IV rituximab maintenance therapy after induction chemotherapy, compared with observation, in patients with relapsed follicular lymphoma. The authors concluded that rituximab was cost-effective from the point of view of the French National Health Service. Expected QALYs (quality-adjusted life years) were 4.7177 with rituximab and 3.6794 with observation [22].

The present results suggested certain trends: patients tended to experience more anxiety and depression with the IV formulation and more pain and discomfort with the SC formulation. It is conceivable that SC injection is more painful and stressless than using a port. A further study should investigate such trends. Several studies assessed the quality of life of patients with follicular lymphoma treated by rituximab in comparison to no treatment, but none compared IV and SC rituximab. Studies reported that IV rituximab had no harmful effect on patients' quality of life [23]. In this present real-world study, patients' experience shows that all tolerated rituximab well. Adverse effects were generally hypersensitive reactions in the IV group and local reactions in the SC group.

The expected improvement in patient comfort with SC rituximab was mainly based on time-saving in administration: 1 h 30 min for IV versus 5 min for SC, according to the summary of products characteristics. Nevertheless, the summary of product characteristics for the SC formulation recommends 15-min post-administration monitoring, increasing overall time to 20 min, whereas there is no such recommendation for the IV form, and in practice, no post-injection monitoring is performed for IV rituximab. Time-saving was the main reason for preferring the SC formulation, findings also observed in PrefMab [21]. Although patients highlighted the bother of having to go to the hospital for "a simple injection," they also thought that they received better medical care in the day unit than at home. Like in the IV arm, most patients in the SC arm had a port, for induction polychemotherapy. It would be interesting to assess the benefit of early port ablation in patients receiving SC rituximab. When associated to other chemotherapy, the SC form loses a certain advantage, due to the duration of stay in the day unit. As polychemotherapy could induce a bias, only patients receiving monotherapy were included in this study.

Over time, cycles were considered similar in terms of cost, and assessment was therefore made at a single time point. However, it would be interesting to take account of the full course of cycles, notably to evaluate quality of life. To date, few economic studies have been conducted on the impact of the SC formulation of rituximab in real life. The study by Rule et al., in the UK, compared costs associated with the active HCP time (nurse, pharmaceutical staff) for the preparation and administration of SC and IV rituximab under several scenarios, without taking account of the cost of the drug and medical devices. The authors reported a gain of 174.8 min and £115.17 (€134) per cycle for SC rituximab. However, when only the active presence of nurses was taken into account, the gain fell to 30.9 min and £15.22 (€17) [13]. This is in line with the present results (gain of 17.1 min and €12 with SC rituximab). The international study by De Cock et al., conducted in 30 day oncology units, showed a mean savings of 11.3 min (32%) in active HCP time for SC versus IV rituximab, ranging from 27 to 58% in European countries. The mean time-saving in France was 18.2 min (43%), which is consistent with the present results [24]. With a study design similar to ours, Mihajlovic et al. recently showed in the Netherlands a difference of €265.17 between the two formulations in terms of direct costs [25]. A similar comparison between IV and SC trastuzumab showed equivalent results, findings a medical cost reduction of €101 (drug, materials, and nurse time), and a majority of patients preferring SC over IV administration [26]. Although those European studies cannot be directly compared to our results, similar trends have been observed.

The SC formulation saves time for patients, as previously noted. However, the present study underlined the lack of dedicated organization in day units and pharmaceutical

preparation units for the SC route. Unlike in clinical trials, mean day unit stay was as long for patients with SC rituximab as with the IV form in clinical practice. This was confirmed in the nurses' interviews. With the SC form, patients expected to be treated faster, that is why wait times seemed longer. In this real-life study, no specific process dedicated to the SC formulation had been set up in the SC center, whereas one of the two IV hospitals had developed anticipated chemotherapy preparations of IV rituximab (i.e., realization of the preparation before the patient is hospitalized). To improve patient care, SC formulations have to be associated to a change in the organization of care. To minimize the waiting period, patient pathway should be optimized: doctor's visit on arrival, anticipated preparation of chemotherapy, and dedicated nurses for outpatients with SC drugs. Thus, although SC formulation is an innovation, its use should be optimized in the real life.

There are several limitations to the present study. Following the referencing of SC rituximab in Lyon hospital, almost all patients with rituximab prescriptions had switched to the SC formulation, making it impossible to set up a control group within this hospital; the control group was therefore constituted with patients from two other centers. This design cannot exclude potential bias related to organizational differences between centers: e.g., active HCP time may vary depending on the hospital and equipment (hoods or isolators), how busy the staffs are, and patient characteristics. The demographic characteristics of patients in both cohorts were similar to those of the general population of patients with follicular lymphoma (between 50 and 60 years old and predominantly male), although there were more men and more patients in second-line treatment in the IV than in the SC group, which may have affected results for patients' perception. Data collection was not performed by the same person in the three institutions, but the beginning and end of each task were defined before the start of the study and specified clearly to all centers. Larger patient recruitment would have increased the power of the results. On the other hand, data were collected on an individual basis, which strengthened the quality of the results. Nevertheless, these pharmacoeconomic results should be translated carefully to another country as drugs costs differ in Europe.

Conclusion

This cost-consequence analysis showed an economic gain from the hospital's point of view for SC rituximab as maintenance monotherapy as compared to IV rituximab in patients with follicular lymphoma. Thus, taking account of their similar clinical efficacy, SC rituximab has a favorable pharmacoeconomic profile. Even though the subcutaneous form was preferred by almost all patients, consideration must be given to further optimizing the procedure for patients: a

dedicated day unit with trained medical, nursing, and pharmaceutical staff could be advantageous.

Acknowledgements We would like to acknowledge the medical, pharmaceutical, and nursing teams of the three centers.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Research involving human participants and/or animals This study was carried out in line with the Declaration of Helsinki, French regulations, and institutional guidelines; given the nature of this research, no ethics committee approval was needed.

Informed consent For this type of study, formal consent is not required. An information note, in which the whole project was explained, was given and explained to patients before interview.

References

- Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al (2013) Lymphome folliculaire. In: Estim. Natl. L'incidence Cancers En Fr. Entre 1980 2012 Partie 2—Hémopathies Malignes. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice (Fra), p 24–27
- Sant M, Allemani C, Tereanu C et al (2010) Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116:3724–3734
- Tan D, Horning SJ, Hoppe RT et al (2013) Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1–2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 122:981–987
- Zinzani PL, Marchetti M, Billio A et al (2013) SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. *Am J Hematol* 88:185–192
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al (2016) Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27: v83–v90
- Salles G, Seymour JF, Offner F et al (2011) Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 377:42–51
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al (2011) Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 103:1799–1806
- Salles GA, Seymour JF, Feugier P, et al (2013) Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. In: *Blood*. New Orleans, p 21
- Shpilberg O, Jackisch C (2013) Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *Br J Cancer* 109:1556–1561
- F. Hoffmann-La Roche RCP MabThera SC. https://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Mabthera/MABTH1400IN_160526rcp.pdf. Accessed 11 Aug 2016
- Davies A, Mihaljevi B, Marcadal S, et al (2015) Comparison of subcutaneous and intravenous rituximab in the maintenance setting: updated safety results of the phase III SABRINA study in patients with follicular lymphoma. EHA Learning Center. <https://>

- learningcenter.chaweb.org/cha/2015/20th/100828. Accessed 4 Jan 2016
12. Davies A, Merli F, Mihaljevic B et al (2014) Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 15:343–352
 13. Rule S, Collins GP, Samanta K (2014) Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. *J Med Econ* 17:459–468
 14. Brédart A, Dolbeault S (2005) Évaluation de la qualité de vie en oncologie: I—Définitions et objectifs. *Rev Francoph Psycho-Oncol* 4:7–12
 15. Department of Economics and Public Health Assessment (2012) Choices in methods for economic evaluation. <https://www.has-sante.fr>. Accessed 25 Sept 2015
 16. Collège des économistes de la santé (CES) (2004) French guidelines for the economic evaluation of healthcare technologies: methodological recommendations 1–90
 17. Chevalier J, de Pourvoirville G (2013) Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care* 14:57–66
 18. Rovira J, Espín J, García L, Olry de Labry A (2011) The impact of biosimilars' entry in the EU market. *Andal Sch Pub Health* 30:1–83
 19. Lieutenant V, Toulza É, Pommier M, Lortal-Canguilhem B (2015) Herceptin® (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique. *Bull Cancer (Paris)* 102:270–276
 20. Cesarec A, Likić R (2017) Budget Impact Analysis of Biosimilar Trastuzumab for the Treatment of Breast Cancer in Croatia. *Appl Health Econ Health Policy* 15:277–286. <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0285-7>
 21. Rummel M, Kim TM, Aversa F et al (2017) Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol* 28:836–842
 22. Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, Brice P (2010) Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 28:35–46
 23. Witzens-Harig M, Reiz M, Heiss C et al (2009) Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Hematol* 88:51–57
 24. Cock ED, Kritikou P, Tao S et al (2013) Time savings with rituximab subcutaneous (SC) injection vs rituximab intravenous (IV) infusion: final analysis from a time-and-motion study in 8 countries. *Blood* 122:1724–1724
 25. Mihajlović J, Bax P, van Breugel E et al (2017) Microcosting study of rituximab subcutaneous injection versus intravenous infusion. *Clin Ther* 39:1221–1232.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.342>
 26. Olofsson S, Norrild H, Karlsson E et al (2016) Societal cost of subcutaneous and intravenous trastuzumab for HER2-positive breast cancer—an observational study prospectively recording resource utilization in a Swedish healthcare setting. *Breast Edinb Scotl* 29:140–146

2.2.7.2. Discussion de l'article

Ce projet, conduit dans le cadre de l'évaluation de la prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire, compare l'administration en intra-veineuse de Rituximab®, en traitement d'induction sur une période de 6 mois et une nouvelle formule en sous-cutané ayant fait la preuve de sa non-infériorité en comparaison avec l'injection en intra-veineuse. Cette étude a permis de mettre en exergue des résultats favorables économiquement pour l'injection sous-cutanée en comparaison avec l'injection intra-veineuse.

Les résultats correspondant aux hypothèses initiales en termes de coûts de prise en charge et de qualité de vie. La stratégie innovante est moins coûteuse, et la qualité de vie et l'efficacité sont comparables dans les deux groupes. Si en effet, il ne s'agit pas d'une étude correspondant aux standards méthodologiques de mesure de l'efficience, ce projet a permis d'informer la communauté des pharmaciens quant à l'intérêt de l'adoption des injections en sous-cutané chez les patients atteints de lymphome folliculaire.

Ce projet a consisté en une étude menée dans seulement 3 centres, avec potentiellement des biais de prise en charge d'un centre à l'autre. Cependant, une étude coût-utilité menée à l'étranger avait montré l'efficience de l'injection sous-cutanée de Rituximab®. Notre étude a confirmé l'intérêt économique en contexte français, et l'équivalence en termes de qualité de vie et d'efficacité. Compte tenu de la problématique de la transférabilité des résultats d'une étude d'un pays à l'autre, nos résultats permettent d'apporter une information complémentaire dans le contexte français.

Il serait cependant intéressant de mener une étude prospective coût-utilité comparative de haut niveau de preuve visant à évaluer l'efficience de l'injection sous-cutanée du Rituximab®.

Compte-tenu des recommandations de la HAS, la question qui doit être posée dans le cadre de l'EME menée en établissement de santé est : les analyses de minimisation des coûts ou coûts-conséquences sont-elles obsolètes ou permettent-elles d'apporter de l'information

lorsqu'il est difficile de mener une étude d'EME de haut niveau de preuve ? Il nous semble que, lorsqu'aucune autre option ne peut être envisagée, ce type d'étude permet d'apporter des éléments de connaissance informatifs pour la communauté de praticiens concernés.

2.2.8. Evaluer les coûts de prise en charge d'une innovation qui n'a pas fait la preuve de son efficacité clinique a-t-il un intérêt ? Evaluation d'une stratégie diagnostique innovante dans la prise en charge des uvéites.

L'étude présentée dans cette partie porte sur la prise en charge des patients atteints d'uvéite. L'objectif des porteurs du projet était d'évaluer une prise en charge diagnostique standardisée innovante des patients versus la prise en charge de référence, dans laquelle les ophtalmologistes pouvaient prescrire tout type d'examens. L'hypothèse du projet est qu'une prise en charge standardisée permet de réduire les coûts de prise en charge en optimisant la rapidité de la prise en charge des patients.

L'ambition initiale de l'EME menée dans ce projet était d'évaluer l'efficacité en termes de ratio coût-efficacité différentiel, le critère d'efficacité retenu étant le pourcentage de patients avec diagnostic étiologique établi en fin d'investigation.

Difficulté rencontrée

Dans le cadre de ce projet, l'analyse du critère de jugement clinique (pourcentage de patients avec diagnostic étiologique établi en fin d'investigation) n'a pas montré de différence significative entre les deux stratégies, rendant inappropriée l'analyse médico-économique de type coût-efficacité.

Solution proposée

En concertation avec le porteur du projet, il a été convenu que, malgré une équivalence des stratégies en termes cliniques, il semblait important de communiquer sur l'analyse économique. Compte tenu de l'équivalence des deux stratégies en termes d'efficacité clinique, nous avons orienté notre EME vers une analyse des coûts de prise en charge.

Ce que nous pouvons en retenir :

Il est difficile d'anticiper, dans le cadre d'une EME, les résultats de l'analyse du critère de jugement clinique utilisé dans le cadre du projet. Dans un premier temps, une concertation avec les cliniciens est indispensable pour discuter du caractère informatif des résultats du projet. Si ces derniers considèrent que l'étude des coûts peut avoir un impact sur les pratiques en termes de prise en charge des patients, il est donc souhaitable de maintenir une analyse des coûts.

2.2.8.1. Evaluating the cost-consequence of a standardized strategy for the etiological diagnosis of uveitis (ULISSE study)



RESEARCH ARTICLE

Evaluating the cost-consequence of a standardized strategy for the etiological diagnosis of uveitis (ULISSE study)

Audrey de Parisot¹, Yvan Jamilloux¹, Laurent Kodjikian², Marie-Hélène Errera³, Neila Sedira⁴, Emmanuel Heron⁴, Laurent Pérard⁵, Pierre-Loïc Cornut⁶, Christelle Schneider⁷, Sophie Rivière⁸, Priscille Ollé⁹, Grégory Pugno¹⁰, Pascal Cathébras¹¹, Pierre Manoli¹², Bahram Bodaghi¹³, David Saadoun¹⁴, Stéphanie Baillif¹⁵, Nathalie Tieulie¹⁶, Marc André¹⁷, Frédéric Chiambaretta¹⁸, Nicolas Bonin¹⁸, Philip Bielefeld¹⁹, Alain Bron²⁰, Frédéric Mouriaux²¹, Boris Bienvenu²², Nassira Amamra²³, Pascale Guerre²³, Evelyne Decullier²³, Pascal Sève^{1*}, on behalf of the ULISSE group[†]



OPEN ACCESS

Citation: de Parisot A, Jamilloux Y, Kodjikian L, Errera M-H, Sedira N, Heron E, et al. (2020) Evaluating the cost-consequence of a standardized strategy for the etiological diagnosis of uveitis (ULISSE study). *PLoS ONE* 15(2): e0228918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228918>

Editor: Gianni Virgili, Università degli Studi di Firenze, ITALY

Received: August 2, 2019

Accepted: January 25, 2020

Published: February 14, 2020

Copyright: © 2020 de Parisot et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All data are available on request due to ethical restrictions imposed by the French Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV. Due to the date of study conception (2010), patients of the present study have not been informed and therefore have not consented that their data could be publicly shared. Interested researchers may contact (drcl.hcl@chu-lyon.fr) for data access.

1 Department of Internal Medicine, Hospices Civils de Lyon, Croix-Rousse Hospital, Lyon, France, **2** Department of Ophthalmology, Hospices Civils de Lyon, Croix-Rousse Hospital, Lyon, France, **3** Department of Ophthalmology, Quinze-Vingts Hospital, Paris, France, **4** Department of Internal Medicine, Quinze-Vingts Hospital, Paris, France, **5** Department of Internal Medicine, Edouard-Herriot Hospital, Lyon, France, **6** Department of Ophthalmology, Edouard-Herriot Hospital, Lyon, France, **7** Department of Ophthalmology, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier, Montpellier, France, **8** Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier, Montpellier, France, **9** Department of Ophthalmology, Pierre-Paul Riquet Hospital, Toulouse, France, **10** Department of Internal Medicine, Purpan University Hospital, Toulouse, France, **11** Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France, **12** Department of Ophthalmology, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France, **13** Department of Ophthalmology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France, **14** Department of Internal Medicine, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France, **15** Department of Ophthalmology, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France, **16** Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France, **17** Department of Internal Medicine, Gabriel-Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, France, **18** Department of Ophthalmology, Gabriel-Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, France, **19** Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France, **20** Department of Ophthalmology, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France, **21** Department of Ophthalmology, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France, **22** Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France, **23** Pole IMER, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

† These authors contributed equally to this work.

†† Membership of the ULISSE group is listed in the Acknowledgments.

* pascal.seve@chu-lyon.fr

Abstract

Main objective

To prospectively assess the cost-consequence of a standardized diagnostic strategy as to compared to an open one for the etiological diagnosis of uveitis.

Design

This was a prospective, non-inferiority, multicentre, randomized controlled trial.

Methods

We included all consecutive patients with uveitis who had visited at least one of the Departments of Ophthalmology. In the standardized group, patients had a minimal work-up

Funding: This study is part of a previous study that was supported by the French Ministry of Health (PHRC 2009) coordinated by PS.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

regardless of the type of uveitis (including evaluation of the CBC, ESR, C-reactive protein, tuberculin skin test, syphilis serology and chest X-ray). Depending on ophthalmological findings, further investigations could be performed. In the open strategy, ophthalmologists were free to order any kind of investigation. The main outcome was the mean cost per patient of each strategy.

Results

903 uveitis patients were included from January, 2010 to May, 2013. The mean cost per patient of the standardized strategy was 182.97 euros [CI 95% (173.14; 192.80)], and the mean cost per patient of the open strategy was 251.75 euros [CI 95% (229.24; 274.25)]. Therefore, the mean cost per patient of the standardized strategy was significantly lower than the mean cost per patient of the open strategy ($p < 0.001$). There were significantly fewer visits ($p < 0.001$), fewer radiological procedures ($p < 0.004$) and fewer laboratory investigations ($p < 0.001$) in the standardized group.

Conclusion

A standardized strategy is a cost-saving approach for the etiological diagnosis of uveitis.

Introduction

Uveitis, which can be defined as an inflammation of the uveal tract, can be caused by many infectious and non-infectious disorders such as systemic diseases, ocular specific disorders or may be drug-induced. However, it remains idiopathic in 25–45% of the cases [1–7] in Western countries. Uveitis accounts for approximately 5–10% of preventable blindness in the US and up to 15% worldwide [8–11], which is why it is important to search for a specific aetiology in order to start an appropriate treatment. The etiological diagnosis of uveitis remains a challenge due to the wide variety of diagnoses. An accurate history and detailed physical examination are the first steps in evaluating a patient with uveitis [12]. Then, on the basis of clinical findings, the physician may order various diagnostic tests. However, a non-selective approach to testing can be very costly, and is not always efficient, since many tests have a low diagnostic yield [13]. For example, a Canadian study showed that ophthalmologists ordered more diagnostic tests than those recommended by evidence-based guidelines for investigating anterior uveitis, including tests with low diagnostic yields. When applied to the Canadian population, this was responsible for an additional cost of 600,000 dollars/year to the Canadian health care system [14,15]. Physicians might have a broad approach leading to unnecessary investigations for fear of missing a diagnosis. However, performing many tests, which are not supported by clinical, or paraclinical findings, may lead to misinterpretation of false positive results and unnecessary supplementary investigations or treatments.

In the ULISSE study, a controlled trial that has evaluated the benefits of a standardized strategy for the etiologic diagnosis of uveitis [16], we prospectively assessed the costs of a standardized approach, in which all patients had a minimal work-up regardless of the type of uveitis (CBC, ESR, C-reactive protein, tuberculin skin test, syphilis serology, and chest X-ray) followed by more complex investigations, ordered by ophthalmologists, if needed. This standardized strategy was compared to an open one in which ophthalmologists could order any kind of investigation. In this study, the standardized strategy appeared to be a cost-saving diagnostic approach for the etiological diagnosis of uveitis.

Economic evaluations are useful to assess the cost of current practice patterns, and to determine the potential cost savings of establishing new approaches. Unfortunately, there are few studies evaluating the diagnostic yield of investigations and the cost-consequence of a strategy for the etiological diagnosis of uveitis.

Therefore, the main aim of this study was to assess the cost-consequence of the standardized diagnostic approach evaluated in the ULISSE study, compared to the open strategy.

Material and methods

Ethics

The ULISSE study was approved by a French institutional review board (*Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV*). It was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients included in the study have provided their written informed consent. The ULISSE study is registered under the unique ID #NCT01162070 at www.clinicaltrials.gov.

Design

The study design has been reported in detail previously [16]. Briefly, it was a multicentre, non-inferiority, prospective, randomized controlled trial evaluating two strategies for the etiological diagnosis of uveitis; an open strategy vs. a standardized one. In the open strategy, ophthalmologists were free to order any investigation and to refer the patient to the internal medicine department. Conversely, in the standardized strategy, regardless of the type of uveitis, a minimal work-up was performed after careful examination of the patient by both the ophthalmologist and the internist. Then, depending on clinical or paraclinical findings, extra diagnostic tests could be ordered. When no diagnosis was done at the end of the standardized strategy, physicians could perform free investigations. However, such a result was considered as a failure of the standardized strategy.

In the present study, we compared the cost-consequence of both strategies.

Patients

Inclusion and exclusion criteria have been reported previously [16]. Briefly, we included consecutive patients, who visited at least one of the participating departments of ophthalmology, for a diagnosis of uveitis, between June, 2010 and May, 2013. The diagnosis of uveitis was always established after careful ophthalmological examination and the anatomical localization was classified according the Standardization of Uveitis Nomenclature [17]. Ophthalmologists or internists had to retain an etiological diagnosis at month 6 whenever possible. In the absence of a diagnosis, the internist had to perform a new examination of the patient at month 12 to look for new signs or symptoms (except when uveitis was an acute anterior one).

Outcomes

The primary outcome was the mean cost per patient of the standardized strategy as compared to the open one. Secondary outcomes were the mean cost per patient of each step and the cost of extra free investigations.

Evaluation of costs

To evaluate the direct costs of each diagnostic strategy, we first estimated the cost of diagnostic tests (laboratory, radiological, endoscopic, and microsurgery procedures), as well as the cost of visits to specialists. The costs of laboratory investigations were estimated with the current tariffs of the National Biology Table (accessed at <http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/>).

The costs of radiological, endoscopic, and microsurgery procedures were evaluated with the current tariffs of the Common Classification of Medical Acts and the costs of visits to specialists were evaluated with the current tariffs of the general classification system for professional activities. The costs of antibiotic treatments, hospitalizations and work stoppages were not estimated in the analyses:

- Data on antibiotic treatments were not sufficient to allow their evaluation. We had no information on the dose prescribed, the dose administered, or the treatment duration.
- To estimate the costs of hospitalizations, all the medical information departments of the participating institutions were solicited ($n = 23$), but only eight establishments responded. This did not allow us to estimate the hospitalization costs of the patients included in the ULISSE study.
- With regards to work stoppages, no data was reported.

Statistical analysis

We performed non-parametric tests with Fischer exact test on costs data. Then, we wanted to test the mean annual costs per patient. So we compared the means between groups with a Student t-test, because the number of patient was sufficient. All analyses were performed using a IBM SPSS statistics version 19.

Data sharing statement

All data are available on request. Due to the date of study conception (2010), patients of the present study have not been informed and therefore have not consented that their data could be publicly shared.

Results

Over the study period, 903 patients with uveitis were included and randomized. Five patients were excluded and 138 were withdrawn, therefore there were 336 patients in the standardized strategy and 424 in the open strategy (Fig 1). In the standardized group, 25.6% of the patients were lost to follow-up [16].

In the standardized strategy, the mean cost per patient of the first step's investigations was 43.86 euros [95% CI (43.62; 44.09)]. The chest X-ray accounted for 56% of the overall cost for this step, the complete blood count for 22%, the syphilis serology for 12%, and the C-reactive protein/erythrocyte sedimentation rate for 10%.

Among the 151 patients who underwent the second step's investigations, the mean cost per patient was 60.62 euros [95% CI (56.65; 64.60)]. The HLA-B27 determination accounted for 74.7% of the overall cost, the chest computed tomography for 13%, and the angiotensin-converting enzyme for 6.6%.

Finally, among the 65 patients who underwent the third step's investigations, the mean cost per patient was 42.14 euros [95% CI (31.48; 52.80)]. The 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography accounted for 51% of the overall cost, the salivary gland biopsy for 25%, and the lumbar puncture for 12%.

In addition, in the standardized strategy, 335 patients had investigations guided by clinical or paraclinical findings. The mean cost per patient of these investigations was 72.23 euros [95% CI (63.48; 80.99)].

Furthermore, 59 patients had extra free investigations, with a mean cost per patient of 64.51 euros [95% CI (48.05; 80.97)].

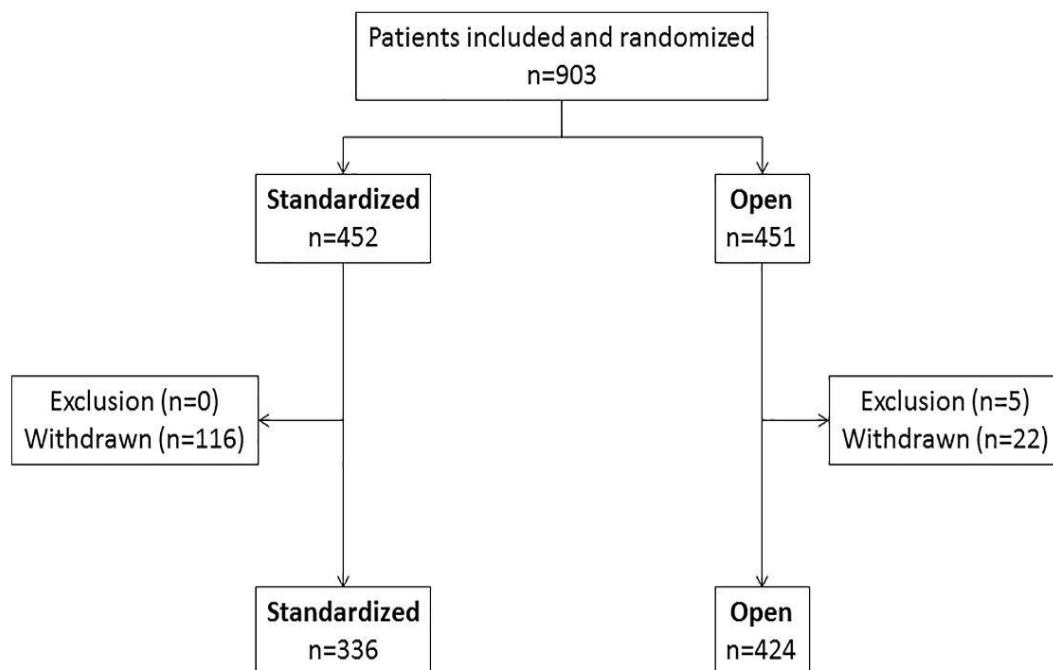


Fig 1. Study flow chart.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228918.g001>

Therefore, the mean cost per patient of the standardized strategy was 182.97 euros [CI 95% (173.14; 192.80)]. Visits accounted for 26.84% of the overall cost, radiological procedures for 20.85%, laboratory investigations for 42.75%, and other investigations for 9.56%.

The mean cost per patient of the open strategy was 251.75 euros [CI 95% (229.24; 274.25)]. Visits accounted for 12.62% of the overall cost, radiological procedures for 11.60%, laboratory investigations for 68.37%, and other investigations for 7.41% (Table 1). More specifically, HLA determination accounted for 43% of the overall cost, radiological procedures for 18%, microbiology for 14%, biochemistry for 10%, immunological tests for 9%, and invasive procedures (anterior chamber tap, vitrectomy and lumbar puncture) for 6%.

Among the 760 patients included in this study, the mean cost per patient varied depending on the type of uveitis: 268.06€ for posterior uveitis (227.95€ for diagnostic tests and 40.11€ for diagnostic visits), 254.35€ for intermediate uveitis (212.11€ for diagnostic tests and 42.24€ for diagnostic visits), 252.27€ for panuveitis (210.98€ for diagnostic tests and 41.29€ for diagnostic visits) and 198.84€ for anterior uveitis (160.51€ for diagnostic tests and 38.33€ for diagnostic visits) (Table 2). The cost of diagnostic tests for granulomatous and non-granulomatous anterior uveitis were 167.33 € and 158.59€ respectively. There were no statistical differences between both groups except for anterior uveitis: the total cost per patient was significantly lower in the standardized group (163.73 euros vs 233.08 euros, $p < 0.001$) (Table 3).

There were fewer investigations in the standardized strategy than in the open one (3759 vs 5371, $p < 0.001$), with a mean of 12.41 investigations per patient in the standardized strategy versus 15.39 in the open one ($p < 0.001$). There were significantly fewer visits ($p < 0.001$), fewer radiological procedures ($p < 0.004$) and fewer laboratory investigations ($p < 0.001$) in the

Table 3. Mean cost per patient according to type of uveitis in each group.

	Standardized	Open	p-value
Anterior	163.73€	233.08€	<0.001
Intermediate	232.88€	266.53€	0.599
Posterior	232.83€	281.07€	0.560
Panuveitis	221.55€	273.98€	0.218

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228918.t003>

infectious uveitis [18]. However, almost none have evaluated the cost related to diagnostic procedures.

Only Adan-Civera et al. [19] showed that the total cost per patient of non-infectious uveitis in Spain in 2011 ranged from 2811.17 euros for acute anterior uveitis to 18 922.35 euros for posterior uveitis. Diagnostic visits accounted for 9.3% of the overall cost and diagnostic tests for 2.86%. The cost of diagnostic tests and visits in adults varied depending on the type of uveitis: panuveitis and posterior uveitis were the most costly (983€ per patient for visits and 395€ for diagnostic tests) followed by intermediate uveitis (983€ for visits and 303€ for diagnostic tests), acute anterior uveitis (655€ for visits and 156.21€ for diagnostic tests) and chronic anterior uveitis (655€ for visits and 121.89€ for diagnostic tests). In our study, we also found that the cost of diagnostic tests varied depending on the type of uveitis (anterior uveitis being the less costly) but this was not true for the cost of diagnostic visits. In addition, although the cost of diagnostic tests for anterior uveitis was similar in our study, the cost of diagnostic tests for the other types of uveitis was lower in our study. Finally, the cost of visits was much lower in our study.

More recently, Lee et al. reported a web-based survey on 13 patient scenarios in order to examine the range of practice in laboratory testing [13]. The patterns of test utilization were studied and the cost of the testing was calculated based on Noridian Medicare reimbursable rates for Seattle. Eighty-six per cent (12/14) members of the American Uveitis Society executive committee and trustees answered the survey. A total of 45 different tests (laboratory tests, imagings and/or diagnostic procedures) were ordered. The mean number of tests ordered was 5.47 ± 2.71 per scenario and per provider whereas in our study there was an average of 12.41 investigations per patient in the standardized group and 15.39 in the open one. The average cost of testing was \$282.80 per scenario per provider. In our study, the mean cost of diagnostic tests per patient in the open group was similar (219.97€) but the mean cost in the standardized group was lower (133.86€). In Lee's study, imaging tests (fluorescein angiography, MRI, chest X-ray, and chest CT) contributed for 59.9% of the total costs of tests, whereas in our study, imaging tests contributed for 13.3 and 28.5% of the total cost of diagnostic tests in the open and in the standardized groups respectively. However, in our study, we did not include the cost of fluorescein angiography unlike Lee et al. In our study, more tests were ordered, especially more laboratory investigations, but the cost per patient in the standardized group was still lower.

A similar cross-sectional survey (comprising 4 anterior uveitis scenarios) was conducted among practicing ophthalmologists, fellows, and residents in Canada [15]. Similar to Lee's et al. results a wide range of tests were ordered by the 498 responders and many of the tests were found to be of low diagnostic yield by the authors. Cost minimization and sensitivity analyses showed that applying the guidelines may lead to cost savings when compared with current practice patterns across the different scenarios that were evaluated ($p < 0.01$) [15]. The maximal additional cost was observed with non-granulomatous anterior uveitis investigation (minimal additional cost of \$75/patient). The additional cost was \$40 for granulomatous uveitis whereas it was \$36 when sarcoidosis was suspected. In Noble's study, the cost of

Table 1. Frequently ordered investigations in the open group (>20%). Values are n (%).

Laboratory investigations	
Complete blood count	337 (90.35)
Erythrocyte sedimentation rate	322 (86.33)
Serum electrolytes	319 (85.52)
Syphilis serology	308 (82.57)
C-reactive protein	305 (81.77)
Angiotensin converting enzyme	286 (76.68)
Electrophoresis of serum proteins	254 (68.10)
Serum calcium	250 (67.02)
Tuberculin skin test	240 (64.34)
Hepatic tests	200 (53.62)
Antinuclear antibodies	159 (42.63)
IGRA	152 (40.48)
HLA B27	143 (38.34)
Lysozyme	137 (36.73)
Lyme disease serology	132 (35.39)
HLA determination	113 (30.29)
Hepatitis C serology	105 (28.15)
Antineutrophil cytoplasmic antibodies	102 (27.35)
Rheumatoid factor	100 (26.81)
Hepatitis B serology	99 (26.54)
Herpes simplex virus 1 and 2 serology	93 (24.93)
Creatinine	93 (24.93)
Radiological procedures	
Chest CT	174 (46.65)
Chest X-ray	156 (41.82)
Brain MRI	80 (21.45)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228918.t001>

standardized group. The mean cost per patient of the standardized strategy was significantly lower than the mean cost per patient of the open strategy ($p < 0.001$)

Discussion

Here, we report a prospective study that assesses the cost-consequence of using a standardized strategy during the etiological work-up for uveitis. The mean cost per patient was 182.97 euros in the standardized strategy [CI 95% (173.14; 192.80)] and 251.75 euros in the open strategy [CI 95% (229.24; 274.25); $p < 0.001$]. Overall, the mean cost per patient is significantly lower in the standardized strategy, and there were significantly fewer investigations in this group. In addition, the mean costs of visits, imaging tests, and laboratory investigations were significantly different between both groups.

There are few medico-economic studies on uveitis. Some studies have evaluated direct costs (hospitalizations, visits, prescription drug use) and indirect costs (disability days) of non-

Table 2. Mean cost per patient according to type of uveitis.

	Anterior (n = 478)	Intermediate (n = 58)	Posterior (n = 89)	Panuveitis (n = 128)
Visits	38.33€	42.24€	40.11€	41.29€
Diagnostic tests	160.51€	212.11€	227.95€	210.98€
Total	198.84€	254.35€	268.06€	252.27€

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228918.t002>

granulomatous and non-granulomatous anterior uveitis was \$121 and \$101, respectively. In our study, the cost of diagnostic tests for granulomatous and non-granulomatous anterior uveitis was higher (167.33€ and 158.59€, respectively).

The main limit of this study is that we assumed that the two diagnostic strategies were equivalent with respect to the clinical effectiveness of diagnosing uveitis. However, in the ULISSE study, an etiological diagnosis was established in 54% of cases in the open group and 50% in the standardized group (non-significant, $p = 0.20$). The difference between both strategies (standardized minus open) was -4.9% [95% CI (-12.5%; 2.6%)]. The comparison of both strategies remained inconclusive because the standardized strategy was neither inferior nor non-inferior to the open one [16]. Furthermore, as developed previously [16], in the standardized group, 25.6% of the patients were lost to follow-up, limiting the power of our study as well as its validity. Most of these patients were young, active men with acute anterior uveitis, a condition that may decrease follow-up adherence.

In addition, the cost-effectiveness ratio could not be evaluated in this study, since the only costs assessed were those of medical procedures. Investigators did not report the costs related to hospitalizations, treatments and work stoppages. It is therefore not possible to calculate this ratio representing a difference in overall costs of care and efficiency.

In conclusion, this ancillary analysis of the ULISSE multicentre, randomized study evaluating the cost-consequence of a standardized strategy vs. an open one shows that significantly fewer investigations were performed in the standardized group resulting in a significantly lower mean cost per patient. Such an approach can therefore lead to important cost savings.

Acknowledgments

The authors thank Corinne Dot (Department of Ophthalmology, Desgenettes Hospital, Lyon, France), Guillaume Gondran (Department of Internal Medicine, Hospital, Limoges, France), Julie Gueudry (Department of Ophthalmology, Hospital, Rouen, France), Gilles Kaplanski (Department of Internal Medicine, Conception Hospital, Marseille, France), Amadou Konaté (Department of Internal Medicine, Hospital, Montpellier, France), Marc Labetoulle (Department of Ophthalmology, Bicêtre Hospital, Paris, France), Jean-Christophe Lega (Department of Internal Medicine, South Hospital, Lyon, France), Isabelle Marie (Department of Internal Medicine, Hospital, Rouen, France), Martine Maugey-Faysse (Department of Ophthalmology, Rabelais Center, Lyon, France), Sarah Perignon (Department of Ophthalmology, Montchanin, France), Antoinette Perlat (Department of Internal Medicine, Hospital, Rennes, France), Pierre-Yves Robert (Department of Ophthalmology, Hospital, Limoges, France), Antoine Rousseau (Department of Ophthalmology, Bicêtre Hospital, Paris, France), Elisabeth Salles-Thomasson (Department of Internal Medicine, Hospital, Chalon sur Saône, France), Michel Weber (Department of Ophthalmology, Hospital, Nantes, France), and Frédéric Mura (Department of Ophthalmology, Hospital, Montpellier, France) who contributed to the acquisition of the work and Laure Buscarlet (Hospices Civils de Lyon, Pole IMER Lyon, France) who coordinated this study."

Author Contributions

Conceptualization: Audrey de Parisot, Yvan Jamilloux, David Saadoun, Pascal Sève.

Data curation: Audrey de Parisot, Laurent Kodjikian, Marie-Hélène Errera, Neila Sedira, Emmanuel Heron, Laurent Pérard, Pierre-Loïc Cornut, Christelle Schneider, Sophie Rivière, Priscille Ollé, Grégory Pugnet, Pascal Cathébras, Pierre Manoli, Bahram Bodaghi, David Saadoun, Stéphanie Baillif, Nathalie Tieulie, Marc André, Frédéric Chiambaretta,

Nicolas Bonin, Philip Bielefeld, Alain Bron, Nassira Amamra, Pascale Guerre, Evelyne Decullier, Pascal Sève.

Formal analysis: Audrey de Parisot, Laurent Kodjikian, Emmanuel Heron, Nassira Amamra, Pascale Guerre, Pascal Sève.

Investigation: Yvan Jamilloux, Marie-Hélène Errera, Neila Sedira, Emmanuel Heron, Laurent Pérard, Pierre-Loïc Cornut, Christelle Schneider, Sophie Rivière, Priscille Ollé, Grégory Pugnet, Pascal Cathébras, Pierre Manoli, Bahram Bodaghi, David Saadoun, Stéphanie Bailif, Nathalie Tieulie, Marc André, Frédéric Chiambaretta, Nicolas Bonin, Philip Bielefeld, Alain Bron, Frédéric Mouriaux, Boris Bienvenu, Pascal Sève.

Methodology: Nassira Amamra, Pascale Guerre, Evelyne Decullier, Pascal Sève.

Project administration: Pascal Sève.

Supervision: Yvan Jamilloux, Laurent Kodjikian, Pascal Sève.

Validation: Audrey de Parisot, Laurent Kodjikian, Marie-Hélène Errera, Neila Sedira, Emmanuel Heron, Laurent Pérard, Pierre-Loïc Cornut, Christelle Schneider, Sophie Rivière, Priscille Ollé, Grégory Pugnet, Pascal Cathébras, Pierre Manoli, Bahram Bodaghi, David Saadoun, Stéphanie Bailif, Nathalie Tieulie, Marc André, Frédéric Chiambaretta, Nicolas Bonin, Philip Bielefeld, Alain Bron, Frédéric Mouriaux, Boris Bienvenu, Nassira Amamra, Pascale Guerre, Evelyne Decullier, Pascal Sève.

Visualization: Pascal Sève.

Writing – original draft: Audrey de Parisot, Yvan Jamilloux, Pascal Sève.

Writing – review & editing: Audrey de Parisot, Yvan Jamilloux, Pascal Sève.

References

1. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:57. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-57> PMID: 22932001
2. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2015
3. Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, Khan I, Patrie J, Xin W, et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2015; 9:889–901.
4. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1996; 121(1):35–46. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70532-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70532-x) PMID: 8554079
5. Merrill PT, Kim J, Cox TA, Betor CC, McCallum RM, Jaffe GJ. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res.* 1997; 16(9):865–74. <https://doi.org/10.1076/cevr.16.9.865.5048> PMID: 9288447
6. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79(1):64–8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2001.079001064.x> PMID: 11167291
7. Oruc S, Kaplan AD, Galen M, Kaplan HJ. Uveitis referral pattern in a Midwest University Eye Center. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003; 11(4):287–98. <https://doi.org/10.1076/ocii.11.4.287.18270> PMID: 14704900
8. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80(4):263–70.
9. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol.* 1990 Oct; 14(5–6):303–8. <https://doi.org/10.1007/bf00163549> PMID: 2249907
10. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1962; 68:502–14.

11. Dick AD, Tundia N, Sorg R, Zhao C, Chao J, Joshi A, et al. Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*. 2016; 123(3):655–62. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.028> PMID: 26712559
12. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(12):1254–64. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.010> PMID: 29037906
13. Lee CS, Randhawa S, Lee AY, Lam DL, Van Gelder RN. Patterns of Laboratory Testing Utilization Among Uveitis Specialists. *Am J Ophthalmol*. 2016; 170:161–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.08.004> PMID: 27521608
14. Forooghian F, Gupta R, Wong DT, Derzko-Dzulynsky L. Anterior uveitis investigation by Canadian ophthalmologists: insights from the Canadian National Uveitis Survey. *Can J Ophthalmol J Can Optalmol*. 2006; 41(5):576–83.
15. Noble J, Hollands H, Forooghian F, Yazdani A, Sharma S, Wong DT, et al. Evaluating the cost-effectiveness of anterior uveitis investigation by Canadian ophthalmologists. *Can J Ophthalmol J Can Optalmol*. 2008; 43(6):652–7.
16. De Parisot A, Kodjikian L, Errera M-H, Sedira N, Heron E, Péard L, et al. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol*. 2017; 178:176–85. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.029> PMID: 28366648
17. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(3):509–16. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057> PMID: 16196117
18. Thome JE, Skup M, Tundia N, Macaulay D, Revol C, Chao J, et al. Direct and indirect resource use, healthcare costs and work force absence in patients with non-infectious intermediate, posterior or panuveitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016
19. Adán-Civera AM, Benítez-Del-Castillo JM, Blanco-Alonso R, Pato-Cour E, Sellas-Fernández A, Bañares-Cañizares A. Burden and direct costs of non infectious uveitis in Spain. *Reumatol Clin*. 2015

2.2.8.2. Discussion de l'article

Ces travaux, portés initialement par une hypothèse forte des cliniciens relative à une supériorité clinique et économique d'une stratégie innovante moins coûteuse et plus efficace que la stratégie de référence, ont *in fine* conclus dans un premier temps à une équivalence clinique des deux stratégies (32).

Un des intérêts potentiels fort de cette étude portait sur une stratégie optimisée de prise en charge des patients, permettant de réaliser les examens réellement nécessaires pour établir un diagnostic. Une étude de coûts a donc été menée visant à évaluer les coûts de prise en charge des patients, essentiellement basée sur les examens réalisés et les consultations au cours du suivi. Cette analyse a permis de montrer que la stratégie innovante est significativement moins coûteuse que la stratégie de référence.

Cependant, une des limites du projet est liée aux postes de dépense évalués. Il était initialement prévu d'évaluer également le poids des hospitalisations. Les données n'ayant pu être obtenues auprès des DIM des établissements, il a été convenu avec les cliniciens que le poids du coût de prise en charge était essentiellement lié à la réalisation des examens au cours du suivi diagnostique. Il aurait été cependant méthodologiquement plus rigoureux de prendre en compte le coût des hospitalisations, afin de s'assurer qu'il n'y avait pas de différence significative sur ce poste de dépense.

Un projet de plus grande ampleur de type coût-efficacité devrait être mise en place, aucune étude d'efficience n'ayant été publiée sur la prise en charge diagnostique des uvéites.

Ces premiers travaux publiés ont permis de communiquer auprès des cliniciens sur l'intérêt économique de l'adoption de la stratégie innovante standardisée de prise en charge des patients atteints d'uvéite.

2.2.9. Synthèse des travaux liés à l'identification des spécificités contextuelles

L'identification des spécificités contextuelles au cours d'études médico-économiques menées au sein de notre Institution a permis de mettre en **lumière les évolutions méthodologiques nécessaires** afin de pouvoir porter à la connaissance des professionnels de santé des aspects économiques en lien avec l'innovation qu'ils souhaitent utiliser dans leur pratique quotidienne. Les spécificités contextuelles évoquées dans ces travaux sont multiples : une EME évaluant un DM obtenant un remboursement en cours de projet, une EME à greffer à un essai clinique à design atypique, une EME évaluant une innovation déjà adoptée en routine par les professionnels de santé, une étude avec hypothèse de supériorité clinique et une ACE prévue, et qui, *in fine*, montre une équivalence sur le critère de jugement principal clinique. L'adaptation méthodologique de ces projets a cependant permis d'obtenir des résultats informatifs pour les professionnels de santé concernés, malgré le fait que le design choisi ne réponde pas aux recommandations méthodologiques (7).

Afin d'avoir une vision plus globale de l'impact de l'implémentation d'une innovation dans un établissement de santé, tout en évaluant son efficience, une nouvelle discipline, la mini-HTA (Health Technology Assessment) permet, en complément de l'EME, d'en évaluer les impacts organisationnels, budgétaires et éthiques. De plus, la mini-HTA apporte une vision locale concernant la possible adoption d'une nouvelle technologie de santé, donnant ainsi aux décideurs locaux des éléments complémentaires sur lesquels s'appuyer pour prendre une décision quant à l'acquisition ou le rejet de cette technologie, et des éléments complémentaires pour envisager une EME dans le cadre de la recherche.

2.3. LA MINI-HTA (Mini-Evaluation des Technologies de Santé)

2.3.1 L'évaluation des technologies de santé, Health Technology Assessment

La HTA, Health Technology Assessment, est une discipline née dans les années 1970, créée pour faire face au constat qu'une décision en santé ne peut être prise seule par un décideur, qui doit faire face à la multiplicité des preuves scientifiques. Or, une décision en santé doit être fondée sur les preuves scientifiques actualisées. Les décideurs aujourd'hui, qu'il s'agisse de la HAS, des Directeurs d'établissements de Santé, ou de praticiens qui souhaitent acquérir un équipement innovant, utiliser un nouveau dispositif médical (DM) ou un nouveau médicament, ou implanter une nouvelle organisation de soins, doivent être accompagnés dans leur processus décisionnaire, en utilisant des analyses de décision multicritères (33).

L'évaluation des technologies de santé comporte classiquement quatre grands axes (34) :

- Une évaluation technique : l'objectif de cet axe est de s'assurer que la technologie de santé évaluée dans le cadre de sa potentielle utilisation sera bien utilisée dans son indication. Cette condition, particulièrement dans le cas des dispositifs médicaux, est essentielle, permettant d'éviter l'utilisation de certains DM dans d'autres indications pour lesquelles ils n'auraient pas le marquage CE, qui s'avère indispensable.
- Une évaluation médicale : l'objectif de cet axe est d'évaluer le bénéfice apporté par une technologie de santé, en comparant ce bénéfice avec les alternatives thérapeutiques recommandées. Dans un premier temps, cette évaluation permet de définir s'il s'agit d'une innovation de rupture ou d'une innovation incrémentale. Cet axe s'appuie sur une revue de la littérature complète, permettant d'objectiver la supériorité ou au moins l'équivalence des résultats cliniques en lien avec l'innovation, induisant un bénéfice pour les patients.

- Une évaluation médico-économique qui a pour objectif de mettre en lien les coûts et les conséquences de la potentielle introduction d'une technologie de santé dans l'établissement demandeur, mais également au niveau national.
- Une évaluation de « l'acceptabilité sociale » : une HTA ne pouvant se suffire d'une évaluation scientifique de la littérature, des éléments complémentaires doivent être évalués, tels que des facteurs juridiques et éthiques, ainsi que l'acceptabilité de la part des patients potentiellement concernés par l'introduction de la nouvelle technologie de santé.

L'introduction de la HTA a montré un impact positif sur la santé des populations et en termes économiques (35). Des grands principes guidant l'allocation des ressources basées sur une HTA ont été publiés (36,37).

2.3.2 Différence entre Health Technology Assessment et mini-HTA (mini évaluation des technologies de santé)

La différence entre HTA et mini-HTA réside principalement dans la nécessité d'une réponse rapide (une HTA complète nécessite entre 12 et 24 mois). Une mini-HTA, ou Hospital Based Health Technology Assessment (HB-HTA) peut être réalisée plus rapidement, en seulement quelques mois. Par ailleurs, les décideurs locaux, responsables d'établissements de santé doivent prendre des décisions en considérant les caractéristiques spécifiques à leur hôpital, c'est-à-dire les profils de leurs patients, les technologies déjà disponibles au sein de leur établissement, les caractéristiques organisationnelles, l'expertise des professionnels de santé concernés, les axes stratégiques, etc... Ces derniers doivent faire face à un nombre sans cesse croissant de demandes de technologies de santé innovantes, tout en rationalisant leurs choix. Les rapports d'HTA fournis au niveau national ne tiennent pas compte des spécificités de chaque établissement de santé, et la décision qui doit être prise concernant l'adoption ou le rejet d'une technologie de santé innovante doit être prise dans un délai contraint. Les

établissements de santé les plus importants, comme les CHU en France, sont des hôpitaux à la pointe de la technologie qui nécessitent régulièrement des informations sur des technologies émergentes sans preuves cliniques (ou très peu) disponibles en termes de bénéfices pour les patients. Les décideurs de ces établissements doivent donc s'assurer que la balance bénéfice-risque est acceptable.

Le tableau 4, présenté dans l'ouvrage de Laura Sampietro-Colom (38) évoque les différences entre l'HTA au niveau national et l'HTA réalisée en local :

Tableau 4 : Différences entre la HTA réalisée au niveau national et réalisée au niveau de l'hôpital

Characteristic	National/regional HTA agency	HB-HTA unit/program
Types of technologies assessed	Drugs	Drugs
	Capital equipment	Capital equipment ^a
	Medical devices	Medical devices ^a
	Diagnostic tests	Diagnostic tests ^a
	Organizational technologies	Organizational technologies ^a
Comparator in the assessment	The "gold standard" or the HT most used in the country	The HT that is currently being used in the hospital
Information requirements in the HTA report	Description of HT and technical characteristics	Health problem and current use of HT
	Health problem and current use of HT	Safety
	Safety	Effectiveness
	Effectiveness	Organizational
	Ethical, organizational, legal and social aspects	Economic evaluation (from hospital point of view, using hospital cost and always budget impact analysis)
	Economic evaluation (from societal point of view using average costs)	
Primary target audience	Policy makers	Hospital and clinical managers
Type of decisions which the HTA report is going to support	Payment, coverage, reimbursement, regulation	Acquisition/investment, strategic alliances, collaborative public-private research, disinvestment
Type of HTA report (most often)	Full HTA reports	Hospital HTA (mini-HTA, rapid-reviews)
Timescale of the assessment	12–24 months	1–6 months (average = 3)
Performance of assessment (most frequently)	Scientists at national/regional agency	Scientists at HB-HTA unit
	University scientists (commissioned)	Clinicians trained in HTA assisted by HB-HTA unit or university
		Scientists from national/regional HTA agency working for hospital
Initiators of the assessment	Policy makers, healthcare payers	Clinicians
Capacity of adaptation to local needs	Limited	Frequently total
Impact measurement (benefits/outcomes to users)	Usually end-point outcomes (health and social impact), significant funds required	Usually intermediate indicators (satisfaction with HB-HTA unit and its assessments; net present saving or avoided loss from adopting/not adopting HTs)

Adapted from AdHopHTA [5]

^aMost often

La nécessité d'évaluer les informations relatives à une technologie de santé au niveau d'un établissement de santé n'est pas un concept nouveau, la première publication sur le sujet datant de 1979 (39). Cependant, la première expérience de création d'un Comité d'évaluation des technologies de santé local ne date que de 1986 (40).

La Mini-HTA est un outil de gestion et d'aide à la décision basé sur le raisonnement impliqué dans les HTA. L'outil peut être utilisé par exemple lorsqu'un hôpital envisage l'introduction de nouvelles technologies de la santé, et se pose la question de l'intérêt de cette introduction de son impact économique, éthique et financier.

Plusieurs facteurs incitent à l'utilisation croissante de la mini-HTA au sein des établissements de santé. Les hôpitaux sont régulièrement confrontés à des demandes d'introduction de technologies de santé non évaluées au niveau national, particulièrement concernant les DM. En France, les COMEDIMS (Commissions du Médicament et des dispositifs médicaux) rendues obligatoires dans le cadre du décret du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur (41) et la loi du 17 janvier 2002 de modernisation sociale (42), sont régulièrement sollicitées pour le référencement de DM qui bénéficient du marquage CE, mais qui ne sont pas encore évalués.

Dans le cas où des évaluations seraient disponibles, elles sont parfois trop globales et générales pour pouvoir être applicables dans le contexte local hospitalier. Or, les grands Centres Hospitaliers, et particulièrement les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) sont la porte d'entrée des nouvelles technologies de santé, qu'il s'agisse de DM ou d'équipements particulièrement coûteux. Les sollicitations des industriels, des praticiens, mais aussi des patients, sont particulièrement nombreuses et nécessitent une réponse argumentée et rapide, permettant d'évaluer ces demandes de manière scientifique et solide, tout en restant relativement rapide dans l'intérêt des patients.

Enfin, lorsque une demande concerne un équipement particulièrement onéreux, la mini-HTA, par son caractère pluridisciplinaire, permet d'apporter un éclairage global et scientifiquement

robuste au décideur, souvent les Directeurs des établissements. Ces derniers sont régulièrement confrontés à des demandes d'acquisition de la part des praticiens, et doivent pouvoir appuyer leur décision sur un rapport prenant en compte les preuves scientifiques évaluées à partir de la littérature, le contexte financier, les bénéfices pour le patient, etc... Un rapport rédigé par une équipe formée et s'appuyant sur les différents acteurs concernés par la demande (les Achats, la Stratégie, l'Organisation et la Qualité et Risques des Usagers, les DIM, les Equipements biomédicaux, la Pharmacie, la Comedims, la gouvernance) permettra aux décideurs de s'appuyer sur un document scientifiquement étayé.

La rédaction d'un rapport de mini-HTA permet, dans un temps bien plus réduit qu'une HTA complète, d'évaluer toutes les conséquences de l'introduction d'une nouvelle technologie de santé au sein d'un établissement, d'un point de vue scientifique (littérature clinique et médico-économique), mais également organisationnel, stratégique et éthique.

2.3.3 La mini-HTA dans le monde

L'évaluation des technologies de santé en milieu hospitalier ou mini-HTA est une discipline en pleine ascension et qui est structurée dans de nombreux pays en Europe et dans le monde (38) majoritairement depuis le début des années 2000, et dont l'impact a été évalué positivement en termes de prise de décision (43–45). Les structurations varient d'un établissement et d'un pays à l'autre (38). Il n'existe pas un seul modèle d'unités de mini-HTA, et elles sont essentiellement structurées dans les établissements à la pointe de la technologie. 4 designs d'unités de mini-HTA existent au niveau international (46) :

1. Le modèle des ambassadeurs, dans lequel les cliniciens jouent le rôle de «leaders d'opinion» (ambassadeurs) dans la mini-HTA au sein de leurs établissements. Sans

participer au processus d'évaluation proprement dit, ils jouent un rôle clé dans la diffusion des résultats au sein de l'hôpital.

2. Le modèle mini-HTA, dans lequel chaque professionnel participe activement au processus d'évaluation afin d'informer les décideurs, sur le modèle danois. Le questionnaire est souvent rempli par une seule personne, le demandeur, et est ensuite soumis aux décideurs de l'établissement.
3. Le modèle du comité interne, multidisciplinaire, qui permet une évaluation basée sur différentes perspectives, puis émet des recommandations. Les documents sont produits entre pairs par un groupe de professionnels, dont l'essentiel de l'activité n'est pas consacrée à la mini-HTA. Ils n'ont qu'un pouvoir consultatif, les décisions revenant aux directions hospitalières. Le modèle est couramment utilisé aux États-Unis et dans certains hôpitaux canadiens.
4. L'unité de mini-HTA, structure organisationnelle formelle basée sur l'emploi de personnel spécialisé exclusivement dans les mini-HTA. Ce modèle représente le plus haut degré de structure pour la mini-HTA. Ce modèle permet de générer des rapports de très bonne qualité.

En Europe, les pays nordiques (Suède, Finlande, Danemark, Pays-Bas) ont implanté de manière pérenne la mini-HTA, ainsi que l'Italie et l'Espagne. Ailleurs dans le monde, la mini-HTA est plus ou moins structurée dans les pays suivants : Canada, Brésil, Argentine, Afrique du Sud, Singapour, Chine, Australie et Nouvelle-Zélande. Cependant, si l'objectif reste commun, évaluer les technologies de santé du point de vue d'un hôpital donné, les structurations et outils utilisés, et l'impact de ces travaux restent très hétérogènes. Les Pays-Bas ont par exemple des unités de mini-HTA dans leurs 8 Hôpitaux Universitaires, alors que Singapour n'a implanté cette discipline que dans un seul établissement (Charlotte Maxeke Medical Research Center). Les outils utilisés sont également très diversifiés (lorsqu'ils sont évoqués) (38).

La France a implanté dans les années 1990 le CEDIT (34) à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, cependant la mini-HTA reste très peu structurée dans l'Hexagone, sans méthodologie ni modèle communs.

La mini-HTA est très développée au **Canada** (47), particulièrement dans la province du **Québec**.

Les 4 missions des CHU dans cette province sont : soins, enseignement, recherche et évaluation. Les unités d'évaluation des technologies de santé existent au Canada depuis deux décennies. A l'heure actuelle il existe 7 unités dans la province:

- L'UETMIS¹ du CHU de Québec – Université Laval (48),
- L'Unité d'évaluation de l'institut de cardiologie et de pneumologie de Québec (49),
- L'UETMIS du CHU Mère-Enfant Saint Justine de Québec,
- L'Unité du CIUSSS² de la capitale nationale Québec,
- L'unité TAU³ du Centre Universitaire de Santé Mac Gill de Montréal (50),
- Unité du CIUSSS du nord de l'île de Montréal,
- Unité du CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (51).

Parmi ces unités, deux unités que nous avons eu l'opportunité de visiter, sont à la pointe de la discipline, la TAU de Montréal dirigée par le Professeur Nandini DENDUKURI, et l'UETMIS du CHU de Québec Université Laval.

Cette dernière est une unité placée sous la responsabilité de la Direction de la Qualité, de l'évaluation, de l'éthique, et des affaires institutionnelles (DQEEAI, Daniel LAROCHE). L'équipe est constituée de :

- Un responsable : le Docteur Marc RHAINDS

¹ Unité d'Evaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

² Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux

³ Technology Assessment Unit

- Un médecin conseil: le Docteur Alice NOURISSAT
- Deux co-coordonateurs:
 - Martin COULOMBE, adjoint au Directeur DQEEAI
 - Isabelle JACQUES, adjointe au Directeur DQEEAI
- 5 agents de recherche et 1 assistante médico-administrative

L'unité produit de 6 à 9 rapports par an (soit 3 à 4 mois temps plein par rapport) pour 7 ETP.

15 dossiers ont été traités en 2018 suite à 22 sollicitations au sein de l'institution.

2.3.4 Introduction de la mini-HTA aux Hospices Civils de Lyon

Le succès lié à l'impact de l'introduction de la mini-HTA au niveau mondial, et l'augmentation sans cesse croissante de demandes d'acquisition d'équipements onéreux au sein de notre institution nous ont incités à développer cette discipline en tant qu'aide à la décision pour la Direction Générale de notre institution. L'équipe pluridisciplinaire de la Cellule Innovation s'est donc formée à la discipline et a ainsi été dans la capacité de répondre à une première sollicitation de la Direction Générale des HCL concernant un équipement particulièrement onéreux : l'IRM Linac.

Notre choix concernant le support à utiliser pour mener une mini-HTA s'est porté sur le questionnaire Danois, un des pays pionniers dans la discipline (52) (Annexe 2). Il a été traduit en français et mis à disposition dans le cadre d'une boîte à outils publiée en ligne par la DGOS (53). Il s'agit d'un questionnaire reprenant les 4 thèmes : la description de la nouvelle technologie, les patients concernés, les conséquences organisationnelles et financières liées à son introduction. Le rapport comprend 2 à 5 pages et son contenu est présenté dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Trame de rapport de mini-HTA (53)

QUESTION 1	> RESUME
	1. Résumé des effets attendus
QUESTION 2-7	> INFORMATIONS GENERALES
	2. Qui propose la technologie ?
	3. Qui sont les auteurs du rapport d'ETS ?
	4. Est-ce que d'autres intervenants sont impliqués dans cette demande ?
	5. Existe-t-il des conflits d'intérêt ?
	6. Est-ce que le rapport d'ETS a été relu/revisé (en interne ou en externe) ?
	7. Définir les objectifs et le périmètre du rapport d'ETS selon le principe TICO ²⁴
QUESTIONS 8-12	ASPECTS METHODOLOGIQUES ET ANALYSES
	8. Est-ce qu'une revue de la littérature des articles les plus pertinents a été menée (par l'établissement de santé ou autre) ?
	9. Est-ce que des données complémentaires/supplémentaires ont été ajoutées au rapport d'ETS ?
	10. Quel est la qualité des données/informations/publications incluses ?
	11. Liste des références bibliographiques
	12. Existe-t-il des études en cours de réalisation sur la technologie (mesurant ses effets) ?
QUESTIONS 13-23	RESULTATS PAR DOMAINE
	13. Efficacité clinique : quels sont les effets cliniques de la technologie ?
	14. Sécurité des patients : existe-t-il de potentiels effets indésirables associés à la technologie ?
	15. Aspects économiques (1/4): quels sont les surcoûts ou les économies annuelles attendues ?
	16. Aspects économiques (2/4): quels montants sont remboursés pour l'utilisation de cette technologie ?
	17. Aspects économiques (3/4): quels surcoûts ou économies sont possibles pour les autres établissements de santé, les autres services ou en ville ?
	18. Aspects économiques (4/4): est-ce qu'une évaluation économique de la technologie a été réalisée d'un point de vue sociétal ?
	19. Aspects organisationnels (1/2): quelles sont les conséquences organisationnelles ?
	20. Aspects organisationnels (2/2): quelles sont les conséquences organisationnelles à l'extérieur du service hospitalier demandeur ?
	21. Point de vue du patient : quelle est la perception de la technologie par le patient et son implication ?
	22. Aspects stratégiques : y a-t-il des aspects stratégiques particuliers liés à l'introduction de la technologie ?
	23. Autres aspects potentiellement importants : y a-t-il d'autres aspects potentiellement importants liés à l'introduction de la technologie ?
QUESTIONS 24-28	DISCUSSION, CONCLUSION et RECOMMANDATIONS
	24. Discussion des incertitudes : existe-t-il certaines limites dans la méthode ou l'approche choisie ou des sources de biais potentielles pour générer les éléments de preuve ?
	25. Est-ce que la technologie a déjà été implantée ailleurs : autres établissements de santé, en France, à l'étranger ?
	26. Est-ce que la nouvelle technologie est recommandée par une institution/organisation reconnue nationalement/internationalement ?
	27. Suite à l'évaluation de la technologie, quelles sont les recommandations ?
	28. Quelles sont les suggestions éventuelles pour toute action future en rapport avec la technologie ?

Le rapport doit être réalisé par une équipe pluridisciplinaire : le clinicien impliqué dans la spécialité étudiée, un expert en revues de la littérature, un économiste, un expert de la

technologie de santé, un ingénieur biomédical, etc.. Le rapport est ensuite soumis aux responsables financiers de l'établissement. Ce rapport ne se substitue pas à la décision, il s'agit d'un outil d'aide à la décision. Une évaluation de la qualité des rapports a été effectuée en 2009, montrant que la qualité des rapports doit encore être améliorée (54).

Le rapport présenté en annexe 3 est le premier instruit et rédigé par la Cellule Innovation des HCL, et a permis l'acquisition d'un IRM Linac par les HCL. L'instruction s'est déroulée sur plusieurs mois durant l'année 2019, et l'équipe pluridisciplinaire était constituée d'un Economiste de la Santé coordonnateur du projet (P.Guerre), d'un Méthodologiste (Julien Berthiller), d'un Ingénieur Biomédical (Julien Koehler) et d'une Directrice de la Recherche (Armelle Dion).

2.3.5 Retour d'expérience de l'introduction de la mini-HTA aux Hospices Civils de Lyon

L'expertise de cette première demande a permis aux membres de la Cellule Innovation de faire un bilan sur les difficultés rencontrées et les points positifs de ce premier travail pluridisciplinaire. Le tableau 6 ci-dessous présente les forces et faiblesses du processus, suite à cette première expérience.

Tableau 6 : Forces et faiblesses de l'introduction de la mini-HTA aux HCL

<i>Forces</i>	<i>Faiblesses</i>
<i>Un document pluridisciplinaire permettant à l'Institution d'avoir une vue globale scientifique, organisationnelle, stratégique, éthique et budgétaire de l'introduction d'une innovation dans l'établissement, basée sur des chiffres concrets.</i>	<i>Faible implication des professionnels de santé demandeurs, Hétérogénéité de l'importance des contributions,</i>

Les contributeurs à l'expertise ont approuvé le mode de fonctionnement et se sont impliqués avec un grand intérêt.

Redondance de certaines contributions (ex : Directeur de site et Direction de la Stratégie sur les hypothèses d'augmentation de l'activité,

La Direction Générale a approuvé le rapport.

Le rapport est présenté avec les effets prouvés et les effets attendus, ce qui permet de trouver un équilibre entre les aspects scientifiques et les convictions/affirmations des professionnels de santé à l'origine de la demande. Lorsque les effets attendus sont incertains, un ou plusieurs projets de recherche doivent être initiés par le(s) demandeur(s).

Délai de rendu des contributions non respecté,

Difficultés pour fixer une deadline pour le rapport, compte tenu des avancées rapides dans le domaine de l'innovation (publications, études en cours, établissements en possession de l'équipement, offres du fabricant). Le rapport est en constante adaptation aux évolutions.

Difficultés pour renseigner l'item « Point de vue du patient »,

Incertitude sur les aspects déclaratifs, notamment en termes d'hypothèses d'augmentation de l'activité.

Les décideurs de notre établissement ayant jugé l'apport de la mini-HTA satisfaisante au regard de ce premier rapport, ont dans un premier temps acquis l'équipement évalué, et nous ont confié deux autres expertises de mini-HTA relatives à deux nouveaux équipements onéreux. Ces expertises sont actuellement en cours.

Face au constat de faiblesses inhérentes au processus initié lors de la rédaction de ce premier rapport, des ajustements sont en cours afin de pallier aux difficultés rencontrées.

Une procédure d’instruction a été élaborée et sera transmise pour toute nouvelle demande d’acquisition de demande d’équipement onéreux au sein de notre institution ; cette procédure est présentée en annexe 4. Ce document permet au professionnel de santé demandeur de prendre connaissance de la procédure liée à l’expertise de la demande et de renseigner, via un formulaire de demande, les premiers éléments nécessaires à l’expertise.

Des réunions seront organisées avec les contributeurs, permettant de fixer un cadre autour de leur contribution, en précisant les thèmes qui doivent être abordés et qui est en charge d’un item en particulier. Ces rencontres permettront par ailleurs des échanges autour de la demande expertisée. Cela évitera les redondances, et permettra d’évaluer communément les aspects les plus cruciaux de la demande, qu’il s’agisse des aspects stratégiques, économiques ou des aspects organisationnels. En effet, ces thématiques sont souvent à la croisée de plusieurs contributeurs : la stratégie pouvant impliquer les directeurs des services liés à la stratégie, mais également les responsables des achats, des services pharmaceutiques, ou de la Direction de site.

Une deadline sera fixée pour le rendu du rapport, permettant de fixer un calendrier de travail pour les membres expertisant la demande.

Concernant l’implication des patients dans le processus, une collaboration plus étroite sera initiée avec la Direction de l’Organisation, de la Qualité et des Risques pour les Usagers (DOQRU). La contribution et l’apport de patients peut « légitimer » l’introduction d’une innovation au sein d’un établissement de santé, en considérant les besoins et valeurs de ceux, qui in fine, bénéficieront de ces technologies (55), en ne s’appuyant pas uniquement du point de vue des professionnels de santé. Le fait d’impliquer des patients peut également augmenter leur adhésion au traitement lié à cette innovation (56). Nous nous baserons également sur les expériences australiennes et québécoises dans le domaine (38).

Les incertitudes liées aux aspects déclaratifs (augmentation de l’activité notamment) seront mentionnées dans le rapport et confrontées aux éventuelles expériences issues

d'autres établissements de santé ayant introduit l'innovation faisant l'objet de l'expertise en cours.

2.3.6 Apport de la MINI-HTA en complément de l'EME

La rédaction de ce premier rapport de mini-HTA nous a permis d'avoir une vision plus large de l'impact de l'introduction d'une innovation et d'établir un lien avec les études d'efficience en cours dans notre établissement.

La réalisation d'un rapport de mini-HTA en amont d'une EME permettrait de répondre en partie aux difficultés rencontrées lors de la mise en place de projets d'évaluation de l'efficience.

Nous pouvons pour illustrer ce propos, prendre pour exemple la généralisation de l'acquisition de robots Da Vinci® par les établissements de santé de par le monde, sans preuve de l'efficience à ce jour. Une étude multicentrique sur la prostatectomie, financée par le programme STIC de la DGOS, a été mise en place dans notre établissement, promoteur du projet, en 2009. Ce projet n'a pu aboutir, les patients s'adressant spécifiquement aux établissements en possession de l'équipement pour pouvoir bénéficier de l'innovation, et refusant *de facto* la randomisation, ayant conscience que dans tous les cas ils bénéficieraient de l'intervention robot-assistée.

Si une mini-HTA avait été menée en préalable à l'étude d'efficience, en prenant en compte le point de vue des patients, ce projet aurait pu être mis en place avec un autre design, comme une étude de cohorte visant à évaluer les coûts de prise en charge, étude qui aurait pu ensuite donner lieu à une modélisation sur vie entière, en utilisant les données de la littérature concernant la prostatectomie conventionnelle. Il n'existe à ce jour aucun remboursement lié à un acte incluant l'utilisation de la robotique.

L'apport de la mini-HTA en amont d'une étude d'efficacité peut donc apporter des informations complémentaires nécessaires à la qualité de cette dernière, et donc fournir des résultats de haut niveau de preuve aux décideurs.

Le tableau 7 synthétise les apports de la mini-HTA en amont d'une EME.

Tableau 7 : Apport de la mini-HTA en évaluation médico-économique

<i>Items présents dans un rapport de mini-HTA</i>	<i>Apports</i>
Réaliser une revue de la littérature sur l'efficacité clinique et l'efficience	Eviter d'envisager une EME déjà réalisée
S'assurer de la qualité et du niveau de preuve des publications	Prévoir une EME qui palliera aux éventuels manquements des études déjà réalisées (changement de perspective, compléments en termes de postes de dépense évalués, etc..)
Evaluer les aspects économiques (surcoûts ou économies)	Permet de pouvoir être exhaustif en termes de postes de dépenses évalués, y compris pour les surcoûts pour les établissements de santé (travaux nécessaires comme la construction d'un bloc opératoire spécifique par exemple)
Evaluer les conséquences organisationnelles	Permet d'anticiper l'impact de l'introduction de la technologie de santé dans l'organisation des

services, et donc de l'EME prévue (ex : personnel supplémentaire nécessaire, transports des patients d'un établissement à un autre, réorganisation des blocs opératoires pour des équipements encombrants, etc..).

Permet de mieux budgétiser le projet

Evaluer les aspects stratégiques

Permet d'évaluer l'intérêt pour un établissement de santé de mener une EME et d'investir dans une technologie de santé innovante à court et à long terme.

Evaluer l'implantation de la technologie en France et dans le monde

Permet d'évaluer la possibilité d'une étude multicentrique et de connaître les centres déjà en possession de la technologie ou l'ayant implantée.

La réalisation d'un rapport de mini-HTA en amont d'une étude d'efficience peut donc apporter des informations complémentaires primordiales à la qualité d'une EME.

En complément de ce constat, nous proposons de compléter et d'adapter les recommandations guidant une étude d'efficience dans le chapitre suivant, en nous basant sur les spécificités contextuelles identifiées au sein de notre établissement.

2.4. RECOMMANDATIONS ISSUES DE NOS TRAVAUX

Suite à l'évaluation de la qualité des EME, à l'identification de spécificités contextuelles en milieu hospitalier, et à l'implémentation d'une nouvelle discipline au sein de notre institution, nous proposons de compléter les recommandations relatives à la qualité des EME menées dans le cadre de projets de recherche afin d'améliorer la qualité de l'accompagnement méthodologique des projets menés par les cliniciens des établissements de santé français.

Notre choix s'est porté sur les recommandations de Michael Drummond (16) issues de son ouvrage « Methods for the economic evaluation of Health Care programs », ces dernières ayant été adaptées en français dans le cadre des travaux menés pour le guide « Choix méthodologiques pour l'évaluation à la HAS » (7) (Annexe 5).

Chaque item de la grille de Drummond a été complété de conseils méthodologiques complémentaires à adopter dans le cadre des EME menées au sein d'un établissement de santé français.

2.4.1 Proposition d'adaptation des recommandations de M.DRUMMOND en contexte hospitalier français

Tableau 8 : Recommandations complémentaires en contexte français hospitalier à la grille d'évaluation de la qualité de l'efficience de M.Drummond

<i>Grille d'évaluation de la qualité de l'efficience de M.Drummond (16)</i>	<i>Recommandations complémentaires proposées</i>
<i>A-t-on posé une question précise à laquelle on puisse répondre ?</i>	
L'étude prend en compte les coûts et les résultats d'une intervention	Le guide de la HAS (7) préconise une étude d'efficience de type coût-utilité, complétée par une étude de type coût-efficacité. Une analyse de minimisation de coûts ou coûts-conséquences peut être menée, soit par équivalence de résultats (cliniques et/ou de qualité de vie), soit à titre informatif, en préalable à une étude de plus grande ampleur. Une étude informative de coûts simple peut être envisagée dans un projet à design atypique (étude de cohorte prospective) en préalable à une étude de plus grande ampleur et de haut niveau de preuve.

L'étude compare toutes les différentes interventions pertinentes sur le plan clinique

Un point de vue précis est adopté et l'étude se place dans un contexte décisionnel particulier

S'assurer que les différentes interventions sont, d'une part l'intervention innovante évaluée, d'autres part la ou les interventions présentes dans les recommandations de prise en charge (HAS, sociétés savantes), ou dans les pratiques usuelles de prise en charge des patients.

Le guide de la HAS préconise le point de vue de la collectivité. Cependant, en préalable au choix d'un point de vue, l'objectif à terme de l'évaluation médico-économique doit être identifié avec le clinicien. Le choix du point de vue doit être situé dans son contexte, à savoir le contexte de décision. Dans quel cadre se situe le projet :

- Dans le cadre d'une demande de remboursement d'un dispositif médical ?
- Dans le cadre du remboursement d'un acte ?
- Dans le cadre d'une revalorisation du tarif d'un séjour hospitalier ?
- Dans le cadre de modifications de recommandations de prise en charge ?
- Dans le cadre de l'achat d'un équipement coûteux ?
- Dans le cadre d'une prise en charge financière par l'établissement ?

Les options concurrentes sont-elles décrites de manière détaillée et complète ?

Aucune option importante n'a été omise.

L'option « ne rien faire » est envisagée et étudiée si pertinente.

Les éléments descriptifs des options sont présentés (fréquence, population d'analyse, schéma de l'intervention, etc.).

Ces éléments doivent faire l'objet d'une concertation avec le clinicien spécialisé dans le domaine du projet. Les recommandations nationales et internationales sur le sujet doivent être étudiées afin de s'assurer que les options comparées sont adéquates et en lien avec la vie réelle.

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.

L'efficacité est établie par une synthèse d'études cliniques de bonne qualité méthodologique.

L'efficacité est établie par des données d'observation ou des hypothèses avec une analyse des biais sur les conclusions.

Une analyse de la littérature internationale et française doit être rigoureusement réalisée, à partir des bases de données disponibles. Elle doit être complétée par :

- Une revue des recommandations des organismes internationaux (NICE, FDA, etc..),
- Une revue des recommandations des sociétés savantes françaises et de la HAS,
- Une vérification du marquage CE concernant les dispositifs médicaux,

- Une enquête à partir de clinical trials pour connaître les éventuelles études en cours,
- Une enquête sur les pratiques existantes liées à l'innovation : quels pays ont déployé cette innovation ? Quels centres hospitaliers français utilisent cette innovation ? Cette étape évite d'évaluer quelque chose qui est déjà entré dans les pratiques (études inutiles), sans preuve scientifique (ex : robot DaVinci),
- Examiner si un remboursement n'existe pas déjà, ou si une demande est en cours.
- Vérifier que l'innovation ne fait pas l'objet d'un forfait innovation.

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,

Aucun effet sur la santé important n'est omis. Si un élément de coût important n'est pas examiné, ce choix est argumenté.

Aucun coût important n'est omis. Si un effet important n'est pas examiné, ce choix est argumenté.

Selon le guide de la HAS, une perspective collective doit être privilégiée. Cependant, dans le cas de l'utilisation de bases de données telles que le SNDS, la perspective de l'Assurance-Maladie est justifiable.

Selon le guide de la HAS, une étude de type coût-utilité, privilégiant la qualité de vie comme effet sur la santé doit être privilégiée. Il est précisé que cette étude doit être complétée par une étude de type coût-efficacité, prenant comme critère de résultat les années de vie gagnées.

Cependant, si des innovations portent sur des pathologies pour lesquelles le diagnostic est sombre dans des délais courts, l'étude coût-efficacité peut être conservée en objectif principal. Dans le cadre d'études portant sur de nouvelles modalités de dépistage, une analyse coûts-bénéfices peut être envisagée, permettant par exemple de connaître la valeur financière que les patients attribuent à une innovation.

Par ailleurs, si l'évaluation des coûts est réalisée à partir de données issues de base de données, l'effet sur la santé mesurée sera un critère de jugement clinique. Une EME de type coût-utilité peut être envisagée si des données sur l'utilité (QALYs) attribuée au résultat de santé sont présentes dans la littérature.

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.

Identifier les postes de dépense avec le clinicien est indispensable. Une vigilance particulière doit être apportée sur la faisabilité du recueil des données de coûts. Lorsque certaines pathologies sont particulièrement consommatrices de soins, il est important de s'assurer que le recueil soit réalisable par les patients (s'ils sont concernés) ou les ARCs. (ex : recueil des consommations de ressources pharmaceutiques dans la prise en charge du glioblastome).

La méthode de quantification des ressources consommées est valide.

Les coûts unitaires sont détaillés (tarifs, prix de marché, etc.) et adaptés à la perspective retenue.

La mesure des résultats de santé est adaptée à la question posée (année de vie, évènement évité, score de préférence, etc.).

La méthode de mesure des résultats est valide.

Lorsque les consommations de ressources sont identifiées à partir de bases de données (SNDS, Erasme, EGB, etc.), s'assurer que ces dernières sont identifiables en lien avec la pathologie.

Concernant les innovations relatives à des équipements, il est également important de s'assurer que les sources de valorisation (amortissement, maintenance, entretien) sont disponibles.

La méthode de quantification des coûts, en particulier pour les consommations médicamenteuses soit être rigoureusement préparée.

Identifier les sources de valorisation selon le point de vue choisi et s'assurer de leur disponibilité et de leur fiabilité. A titre d'exemple, une enquête auprès des centres, dans le cadre d'une étude multicentrique du point de vue de l'hôpital doit être diligentée afin de s'assurer que l'établissement participe à l'Etude Nationale de Coûts (ENC).

Le guide de la HAS préconise une étude de type coût-utilité. Cependant, d'autres mesures de résultats peuvent être évaluées dans le cadre d'objectifs secondaires et si cela est justifié.

La méthode de mesure des résultats doit être présentée et justifiée dans le cadre du projet. Il sera au préalable nécessaire de s'assurer que les outils sont validés dans le contexte français (ex : utilisation de mesure des préférences des patients)

Les sources d'information sont clairement identifiées et la source la plus pertinente est privilégiée.

Les sources d'information dans les évaluations médico-économiques hospitalières sont le plus souvent les informations obtenues dans le cadre d'essais cliniques, donc à partir de Case Report Form élaborés en amont de l'étude.

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.
Le taux d'actualisation est connu et justifié.

L'actualisation des coûts et des résultats est présentée dans le guide la HAS.

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.
Dans l'analyse déterministe, les intervalles de valeur sont justifiés.
Dans l'analyse probabiliste, les analyses statistiques sont adaptées à la nature des paramètres clés et les distributions sont présentées et argumentées.

L'analyse doit être préparée en amont du projet en s'assurant que tous ces éléments sont présents dans le protocole d'étude. En parallèle au protocole de recherche, un plan d'analyse statistique doit être élaboré, permettant, à partir des données de l'étude, de s'assurer que tout ce qui nécessaire aux conclusions de l'étude a été anticipé.

L'incertitude attachée aux conclusions de l'évaluation économique est connue et discutée (intervalles de confiance, ellipses de confiance, courbe d'acceptabilité).

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.

Si un indicateur de synthèse est proposé (ratio coût-résultat), il est correctement interprété.

Les options appartenant à la frontière d'efficience sont identifiées.

L'étude est transparente sur ses limites.

Les conclusions sont comparées de manière critique à celles d'autres études sur le même sujet.

Il n'existe pas de seuil d'acceptabilité en France. Il conviendra de comparer avec les seuils admis à l'étranger (notamment aux Etats-Unis et au Royaume-Uni) et les éventuelles études déjà menées à l'étranger.

Aborder les éventuelles différences entre ce qui était prévu et ce qui a été réalisé, en évoquant les potentiels problèmes rencontrés, et en justifiant les décisions prises.

Il conviendra d'actualiser la revue de la littérature au moment de la rédaction du rapport.

L'étude aborde la question de la généralisation des conclusions pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients.

L'étude prend en compte d'autres facteurs entrant dans la décision (éthique, financement, organisation et mise en œuvre, etc.).

Mener une analyse d'impact budgétaire est indispensable à la généralisation des conclusions.

Réaliser un rapport de mini ETS en amont de l'EME permet d'englober tous les facteurs cités.

Recommandations complémentaires

- Un calcul du nombre de sujets nécessaires adapté à la question médico-économique posée doit être réalisé, afin de s'assurer que la réponse à la question pourra être obtenue de manière fiable et significative.
- La dimension financière nécessaire à la menée du projet doit être évaluée, afin de ne pas être en difficulté face à une étude chronophage qui nécessite du temps personnel conséquent.

2.4.2. Discussion des recommandations

Cette partie de nos travaux a permis de proposer des compléments de recommandations adaptées en milieu hospitalier français.

Si ces compléments permettent de compléter la grille de Drummond, ils ont basés sur notre expérience au sein de notre établissement de santé. D'autres expériences pourraient enrichir ces travaux, notamment sur la partie analyse statistique, qui devrait associer un économètre, spécialisé dans le domaine.

La grille de Drummond développée à l'aide de nos travaux, associée au guide de la HAS (7), permettra à un établissement de santé de pouvoir, en amont des projets de recherche identifiés, de préparer un protocole méthodologiquement robuste, prenant en compte tous les aspects nécessaires à une recherche de qualité, répondant aux besoins des professionnels de santé, des décideurs, et *in fine* des patients. La qualité des projets assurée en amont, avant le démarrage du projet, assure en effet une conclusion robuste sur laquelle les décideurs peuvent s'appuyer, qu'il s'agisse de l'adoption ou du rejet de l'innovation.

3. DISCUSSION DES TRAVAUX

3.1. INTRODUCTION

L'évaluation de la qualité des EME dans la première partie de nos travaux a montré que la qualité du reporting des EME doit encore être améliorée. L'étude des spécificités contextuelles étudiées dans la deuxième partie de nos travaux a permis de faire un lien avec les difficultés de mener une EME en milieu hospitalier. L'adaptation des recommandations méthodologiques au milieu hospitalier et l'utilisation de la mini-HTA sont des pistes possibles pour la généralisation de l'EME en milieu local.

Cependant, nos travaux sur la qualité des EME s'est concentré sur la chirurgie cardiaque qui, même s'il s'agit d'une discipline pourvoyeuse d'innovations technologiques coûteuses, est loin d'être la seule discipline concernée. Cette évaluation pourrait être notamment appliquée en cancérologie, de nouveaux protocoles de chimiothérapie très coûteux voyant régulièrement le jour et nécessitant d'être évalués (ex : les CAR T Cells). Par ailleurs, les spécificités contextuelles identifiées dans le cadre de ce projet ont été évaluées en local au sein de notre institution. Un projet de plus grande ampleur, multicentrique, permettrait d'identifier ces spécificités contextuelles au niveau national.

L'élaboration de recommandations méthodologiques adaptées à l'EME en milieu hospitalier permet de lister une première liste d'éléments à prendre en compte et à destination d'experts présents dans des établissements de santé. Ces travaux n'ont pas été validés, et devraient faire l'objet d'un groupe de travail national afin de valider cette première trame.

Le rapport de mini-HTA a également été réalisé dans notre institution. Il serait informatif de pouvoir comparer la structure et les résultats de notre rapport avec d'autres travaux réalisés dans d'autres institutions en France et à l'étranger. Or, à ce jour, en dehors du CEDIT, nous n'avons pas connaissance d'autres établissements hospitaliers français ayant formalisé leur potentielle activité de mini-HTA et mettant des rapports à disposition.

3.2. AMELIORER LA CONNAISSANCE EN EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE

Nos travaux ont mis en lumière l'évolution du nombre de publications en évaluation médico-économique, ainsi que l'amélioration de la qualité de ces travaux publiés, malgré quelques points faibles subsistants, concernant les informations contenues dans l'abstract, les hypothèses du projet et la caractérisation de l'hétérogénéité.

Il est difficile d'identifier, à la lecture des publications en EME, le lien entre la qualité des travaux et la qualité du reporting dans les articles. On pourrait supposer que la frontière entre la qualité du reporting et la qualité en amont de l'EME est faible, cependant cela reste à vérifier, un projet répondant à tous les critères de qualité en amont pouvant être publié en omettant des informations pourtant disponibles. Cet aspect souligne la nécessité de s'assurer au préalable de la qualité des EME en amont. Plusieurs travaux (57) ont étudié le processus de mise en place des EME par le biais d'enquêtes. Ces études ont montré **l'importance des EME dans le processus décisionnel des établissements de santé** (57), et la **nécessité d'experts dans le domaine**, alors que les connaissances des personnes impliquées dans les établissements concernent plus majoritairement la recherche clinique que l'EME . Il semble donc indispensable dans un premier temps (57), **d'améliorer la connaissance de la discipline en formant les personnes (cliniciens principalement) à l'EME** dans les établissements de santé, ainsi qu'à l'analyse et l'interprétation des résultats de la littérature. Ces experts auront la capacité à conduire des EME, en utilisant une méthodologie rigoureuse, permettant une transparence et une interprétabilité des résultats accrues.

Former des experts au sein des établissements de santé et améliorer la connaissance des cliniciens à la discipline permettra de pallier à une insuffisance d'utilisation de l'EME au niveau local par les décideurs, et l'inclination des cliniciens à minimiser la rareté des ressources et la nécessité qui en découle de rationaliser les soins (58). **Plusieurs facteurs limitant**

l'expansion et la généralisation de l'EME dans les établissements de santé ont été identifiés (9) :

- Des facteurs institutionnels et politiques : l'inflexibilité des budgets de la santé qui rend difficile la réaffectation des ressources pour financer une nouvelle technologie, et des contraintes politiques : au début des années 2000, les résultats des évaluations médico-économiques n'étaient pas pris en compte lorsqu'elles allaient à l'encontre des politiques nationales.
- Des raisons culturelles : la preuve de l'efficacité clinique est plus importante que les coûts pour les cliniciens ; la perspective individuelle du patient par rapport à la perspective de la population : les cliniciens fondent généralement leurs décisions sur le patient en tant qu'individu et peuvent donc hésiter à prendre le point de vue de la collectivité employé dans l'EME ; le manque de temps et de rapidité de l'évaluation économique.
- Des raisons méthodologiques : les hypothèses dans l'évaluation économique qui peuvent être considérées comme inadaptées par les décideurs, et la pertinence de l'EME menée (9).

A cette incompréhension s'ajoute la **complexité organisationnelle des établissements de santé**, dans lesquels la responsabilité pour la santé publique diminue, et dans lesquels les données issues de la recherche ne constituent qu'une partie de la prise de décision. Si les questions sont pertinentes au niveau national, il est moins aisé au niveau local d'avoir un impact, et les experts en EME doivent collaborer étroitement avec les parties prenantes locales (Commissions du médicament, commissions pour l'acquisition d'équipements, etc..) (11). Cette collaboration pourrait permettre de pallier aux obstacles identifiés par les décideurs (11) : les EME ne sont nécessaires que si l'investissement est important, les éléments de preuve ne sont pas fiables (non pertinents ou trop compliqués), et les données économiques ne sont pas disponibles ou non pertinentes au niveau local. Selon les décideurs, afin que les données soient applicables au niveau local lors de la prise de décisions d'investissement, elles doivent

à la fois évaluer les coûts et le bénéfice clinique pour les patients, mais aussi l'impact sur la performance de l'établissement (11).

Les EME menées par des organismes (NICE, HAS, etc..) sont parfois difficilement transposables au niveau local. Il est donc indispensable que **des experts en EME soient partie prenante des commissions de décision dans les établissements de santé**. La transmission du savoir et de la méthodologie rigoureuse nécessaire à l'EME représente un socle indispensable pour pallier à l'incompréhension entre économistes et décideurs, basée sur la méconnaissance de l'EME par ces derniers, et la conviction que l'EME est une discipline visant à réaliser des économies (59,60), alors que l'évaluation de l'efficience est réalisée après la preuve de l'efficacité clinique.

La sensibilisation à l'EME doit donc aussi être réalisée par des experts auprès des décideurs. L'EME permet d'abolir la frontière entre la vision médicale (bénéfice clinique pour le patient) et la vision gestionnaire (modèle économique et gestionnaire des décideurs), en apportant une réponse commune aux deux, et en mettant fin à la confusion entre évaluation économique au sens gestionnaire, et EME complète (60) .

Dans l'objectif d'optimiser la connaissance de l'EME dans les établissements de santé et de réduire la frontière entre théorie économique et vision médicale, **l'évolution des recommandations** et leur adaptation au milieu hospitalier doit être en constante évolution.

3.3. LA NECESSITE DE L'ADAPTATION ET DU DEVELOPPEMENT DE LA DISCIPLINE AU CONTEXTE HOSPITALIER

Nos travaux ont permis de souligner des **difficultés en EME, liées aux spécificités contextuelles des établissements de santé, et les solutions apportées face à ces difficultés**. Actuellement les travaux menés en EME sont basés essentiellement sur la théorie économique (DRUMMOND) et sur les recommandations de la HAS (7). La grille CHEERS

constitue également une référence incontournable sur laquelle les travaux de l'EME s'appuient. Cependant, si ces références sont des socles indispensables pour la qualité des travaux, ce sont des documents génériques avec de grandes lignes, parfois inadaptés ou du moins insuffisamment précis pour apporter les solutions nécessaires dans des situations spécifiques. **Nous avons proposé une adaptation de de la grille CHEERS en milieu hospitalier**, sans remise en cause des éléments socles. De nombreux travaux internationaux, publiés par le groupe de travail Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine au travers d'une série d'articles (61–67) , ont permis de souligner que le domaine croissant de l'évaluation médico-économique permettrait de rationaliser les politiques de santé si les techniques et leur application sont bien comprises par les décideurs. Les vingt années suivant ces publications du Panel ont vu le nombre d'études médico-économiques publiées croître de manière conséquente, ainsi que le domaine des technologies innovantes. Face à ces deux éléments, une mise à jour des recommandations a été publiée en 2016 (58). Les auteurs recommandent entre autres que la perspective adoptée doit être choisie en fonction du secteur de santé dans un premier temps, mais qu'une perspective sociétale doit être également menée, incluant les frais médicaux supportés par les patients. Les études doivent lister ces effets de manière claire et concise en les listant et en présentant ensuite le résultat en une seule mesure quantitative, et il est important de souligner les différences entre les perspectives. D'autres travaux (61) ont ajouté que les guidelines ne sont pas figées mais peuvent être adaptées en fonction du secteur de santé considéré. La Task Force de l'ISPOR a récemment publié un article (68) avec pour objectif de revoir les approches et méthodes permettant de définir et d'utiliser des cadres théoriques de haute qualité, en se concentrant sur les implications pour la communauté des pharmaciens. Les auteurs soulignent **l'importance du choix de la perspective qui doit être fait en fonction des contextes de décision**.

L'expérience montre également que **lorsque les décideurs nationaux ont incorporé les EME dans les processus décisionnels, ils ne l'ont pas appliqué comme seul critère de décision** (69). En pratique, de nombreux facteurs influent sur les décisions concernant l'allocation des ressources. La rentabilité est seulement un élément parmi beaucoup, d'autres

étant aussi importants tels que les attentes du patient; les aspects juridiques, éthiques, la notion d'équité, les aspects culturels et politiques, les questions pragmatiques de logistique et de faisabilité. **La mini-HTA permet d'englober tous ces aspects pris en compte en sus de l'efficience par les décideurs, par le biais d'un outil complet et pluridisciplinaire.**

3.4. L'IMPORTANCE DE L'IMPLEMENTATION DE LA MINI HTA

Les recommandations que nous proposons dans nos travaux, liés aux spécificités contextuelles des établissements de santé, peuvent être complétées par la réalisation d'une mini-HTA. La mini-HTA permet l'analyse de composantes dans la prise de décision concernant l'acquisition de technologies de santé innovantes qui complètent l'efficience. Actuellement, la mini-HTA est peu structurée en France au niveau local, mais plus avancée à l'étranger, notamment au Québec. **Notre volonté est d'implanter cette discipline dans notre CHU pour l'aide à la décision concernant l'acquisition d'équipements particulièrement coûteux** dans un premier temps. Pour ce faire, il existe de nos jours **peu de conseils robustes et spécifiques pour la mini-HTA** contrairement à l'HTA traditionnelle (70) et la prise de décision concernant l'adoption de technologies de santé innovantes en milieu hospitalier est généralement basée sur des considérations qui incluent la rentabilité, la faisabilité, l'opportunité et le succès potentiel de la technologie (71). Le réseau INAHTA, premier réseau international d'agences d'ETS créé en 1993 (72) développe des méthodes partagées pour produire des rapports d'ETS conçus pour fournir des informations objectives sur l'impact économique et organisationnel de l'adoption de nouvelles technologies de santé. La méthodologie de mini-HTA commence à être utilisée de par le monde, mais selon de multiples modèles (73–76). Une publication (70) a mis en lumière 15 bonnes pratiques à adopter dans les unités de mini-HTA (Annexe 6). En France, des travaux publiés récemment, mettent à disposition des recommandations à destination des établissements de santé pour l'évaluation des DM innovants (77,78) :

- encourager les établissements à la culture de l'ETS,
- adapter l'évaluation aux besoins des établissements en tenant compte du calendrier budgétaire et des objectifs stratégiques de l'établissement,
- harmoniser les rapports d'évaluation entre établissements de santé,
- partager les rapports d'évaluation sous certaines conditions,
- création d'un indicateur composite reflétant l'effort de production et de partage des activités d'ETS, et
- transmettre les informations issues des rapports du niveau local vers le niveau national.

Une analyse décisionnelle multicritère pour évaluer les DM à usage individuel a été créé (77) afin de pondérer les critères décisionnels.

Les premières unités de mini-HTA, le CEDIT en France créée dans les années 1980 (79), et l'unité TAU, Technology Assessment Unit de Montréal, ont été les pionniers de la discipline. Malgré cette absence de méthodologie robuste, les travaux de l'unité TAU ont fait l'objet de publications (80) montrant l'utilité de cette discipline au sein de leur institution, avec sur 16 rapports publiés les premières années, 5 recommandations d'utilisation sans restriction, 7 technologies de santé rejetées, et 4 recommandées avec une utilisation très limitée de la technologie évaluée. Les auteurs soulignent que l'impact budgétaire des décisions prises basées sur les recommandations émises par l'unité, s'élève à 3 millions de dollars d'économie par an. **L'impact budgétaire de l'activité des unités de mini-HTA doit donc être évalué** dans les unités de mini-HTA après quelques années d'expérience, afin de pouvoir mesurer les économies réalisées lorsque des technologies de santé ne sont pas adoptés, ces dernières pouvant atteindre jusqu'à plusieurs millions de dollars (81), et ces économies sont conditionnées par l'approbation et l'adoption des décisions fournies par les rapports de mini-HTA (79,82).

L'implantation de cette discipline, permettrait aux établissements de santé une allocation des ressources basée sur la pluridisciplinarité de l'expertise, et permettrait une interaction entre les hôpitaux et les agences nationales, telles que la HAS en France.

Les rapports d'aide à la décision doivent être dans un premier temps sélectionnés sur leur priorité (83) et ensuite envoyés systématiquement aux décideurs des établissements mais également aux agences nationales, après une expertise rapide de moins d'un an, et une base de données nationale commune pourrait être créée, afin de partager les résultats des expertises, et les mettre à disposition d'autres établissements (84). Ces derniers auraient l'opportunité d'adapter les résultats à leur contexte local, en étudiant les différences entre leurs institutions, pour une aide à la décision plus rapide. Il existe cependant des barrières au partage de rapports de mini-HTA, malgré une demande croissante de partage de la plupart ou de la totalité des rapports, essentiellement liées à la confidentialité, au temps et au financement nécessaire pour la création d'une base internationale (85). Des facteurs contextuels tels que la complexité des changements administratifs à mettre en œuvre, des contraintes budgétaires, le statut non prioritaire de la recommandation peuvent également freiner l'application des recommandations issues des rapports de mini-HTA (86). Le partage des expertises locales est une réponse plus adaptée aux besoins des établissements que la production de rapports par les agences nationales, souvent difficilement transférables en contexte local (84). Le caractère pluridisciplinaire de l'expertise est particulièrement important, ainsi que la formation des experts (83), les items considérés comme les plus importants dans l'évaluation des technologies de santé, n'étant pas les mêmes, les critères économiques étaient considérés comme plus importants par les décideurs, alors que les critères cliniques liés à la recherche étaient plus importants pour les soignants (87).

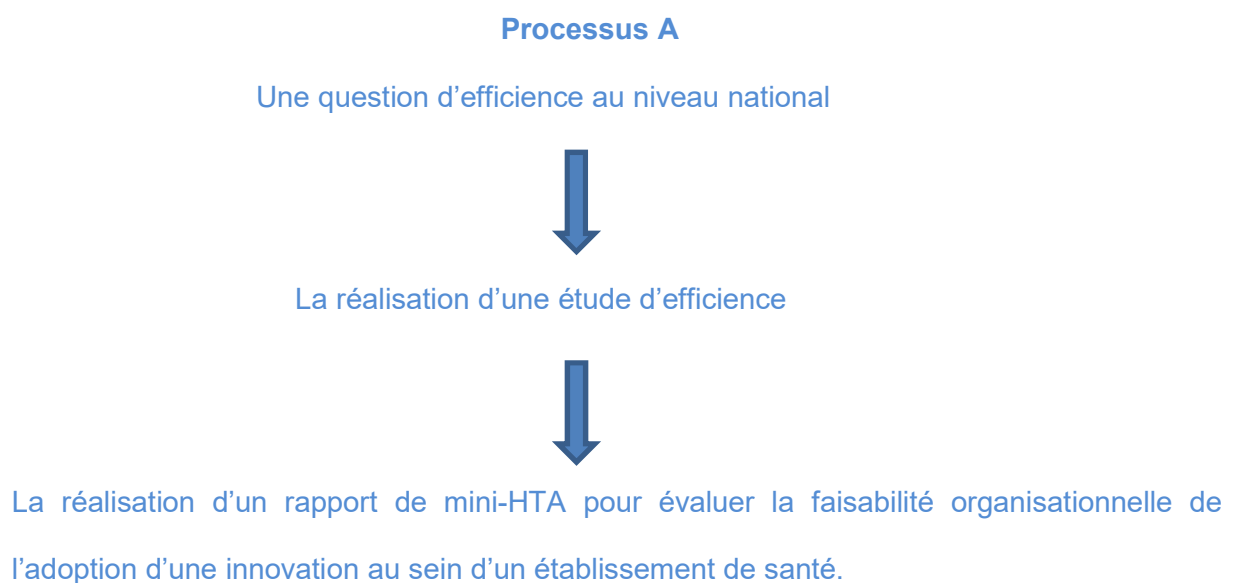
La structuration d'une unité de mini-HTA dépend de la taille et du profil de l'institution (universitaire ou non) concernée, de son modèle hiérarchique, du type de leadership, du niveau de formalisation existant des procédures et de la communication, du niveau d'interaction avec d'autres organismes de mini-HTA, ainsi que du degré de spécialisation du travail (46).

En France, plusieurs types de processus de mini-HTA ont été identifiés (88) : les Comités des Dispositifs Médicaux (COMEDIMS, CODIMS, CME) qui se rapprochent du modèle des

Comités Internes, et les Cellules Innovation, qui ont succédé au CEDIT, et qui semblent se rapprocher du modèle des unités de mini-HTA. Les méthodologies utilisées sont variables d'un établissement à l'autre (89). La structuration de la mini-HTA au sein de notre institution est basée pour l'instant sur le modèle du Comité Interne, composé de Méthodologistes, d'Economistes, d'un ingénieur biomédical, et d'un Directeur. Nous souhaitons faire évoluer ce modèle vers celui des unités de mini-HTA québécoises (TAU Montréal, UETMIS de Québec), plus formalisée. Les collaborations avec les fabricants de DM doivent être renforcées, ces derniers considérant, dans un contexte de procédure de remboursement complexe, que les hôpitaux sont le meilleur point d'entrée pour l'adoption de nouvelles technologies de santé (90).

L'EME hospitalière, par le biais de la mini-HTA prend une autre dimension, hors du champ de la Recherche proprement dite, et développe son champ d'application tout en conservant sa rigueur scientifique. Les rapports de mini-HTA apportent une dimension nouvelle, venant compléter l'efficience évaluée dans le cadre de projets de recherche traditionnels. Nous pouvons identifier deux processus :

Figure 3 : Place et apport de la mini-HTA en complément de l'évaluation médico-économique



Processus B

Une question locale d'adoption d'une innovation



La rédaction d'un rapport de mini-HTA



La réalisation d'une étude d'efficience

La typologie du processus dépend de qui pose la question initiale : une société savante ? Un clinicien ? Un Directeur d'établissement ? Un Comité interne ? La réponse à apporter dépend du demandeur. **La mini-HTA a donc un apport complémentaire à l'EME, aussi bien en amont qu'en aval d'une étude d'efficience.**

Cela nécessitera également d'avoir la capacité de réaliser des rapports de mini-HTA dans un temps imparti assez court, le monde des dispositifs chirurgicaux changeant si rapidement que les rapports de mini-HTA sont rapidement obsolètes ou inexistants, forçant les praticiens à juger par eux-mêmes de la pertinence de la nouvelle technologie.

Cependant, alors que les rapports d'ETS produits par des universitaires les institutions et les agences d'ETS sont des outils précieux pour évaluer l'efficacité des nouvelles technologies, ces rapports ne sont pas toujours traduits en pratique clinique. **Il sera donc primordial que ces rapports remontent aux instances nationales ou soient rendus publics (84),** et publiés comme en Finlande ou au Québec (91). Ces collaborations sont encouragées (38) de par le monde, dans le cadre d'un encadrement strict en termes de règles de protection des données et de confidentialité, et de standardisation des informations fournies, afin de permettre une transférabilité nationale ou internationale de grande qualité. Cela pourrait permettre d'apprendre de l'expérience des autres rapports de mini-ETS et de l'expérience

d'autres établissements, aussi bien au niveau local que national. **Pour cela, en France, une généralisation de l'implémentation d'unités de mini ETS doit être amorcée.**

Ce constat nous amène à développer nos futurs travaux dans ce sens.

3.5. PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DES TRAVAUX DE RECHERCHE

Dans un premier temps, **nous mettrons en œuvre des dispositifs pour améliorer la connaissance de l'EME au sein de notre institution** par le biais de journées de formation notamment. Ces formations auront pour objectif d'expliquer l'intérêt majeur des EME et quels en sont les enjeux pour les patients de demain auprès des cliniciens mais également auprès des décideurs de l'Institution. Un accent sera mis sur la place des Economistes de la Santé, qui doivent être représentés dans les Commissions locales (COMEDIMS, Commission des Equipements médicaux, et toute autre Commission évoquant l'efficience des Innovations).

Nous souhaitons également **valoriser nos travaux de recherche visant à adapter les recommandations en milieu hospitalier français via une publication** dans une revue scientifique, afin de pouvoir généraliser au niveau national ces recommandations. Nous souhaitons également valoriser une recherche en cours sur le point de vue (société, payeur, etc..) adopté dans les EME : nous analysons actuellement les points de vue choisis dans les essais randomisés publiés contenant une EME, en étudiant l'adéquation entre la perspective choisie et les guidelines. L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des méthodologies retenues et de s'assurer qu'elles sont en adéquation avec l'objet de la recherche et de la question posée, et des enjeux pour les patients (remboursement de l'innovation, généralisation de la pratique, etc..). Nous ferons un focus sur la perspective collective, spécificité française.

Parallèlement à cet objectif d'amélioration de la connaissance de la discipline, **nous proposons de développer l'activité de mini-HTA dans les CHU**, par la rédaction de rapports qui viseront à améliorer la stratégie d'achats d'équipements onéreux, dans un souci de mise en adéquation de l'intérêt des patients et du positionnement de notre établissement de santé. Ces rapports seront enrichis de travaux en cours pour la création d'un outil informatique budgétaire permettant de modéliser l'impact financier de l'adoption d'une

innovation sur le budget d'un établissement de santé. Cet outil, mis à disposition des décideurs, permettra aux décideurs de faire varier certaines variables (hypothèses relatives à l'augmentation de l'activité, hypothèses relatives aux réductions de prix proposés par le fabricant, etc..).

Des collaborations avec le Québec seront concrétisées, visant au partage des informations et des rapports quant à l'introduction d'innovations à l'hôpital. Une première visite des experts québécois dans le domaine (Dr Marc RHAINS, UETMIS et Daniel LAROCHE, CHU de Québec) est d'ores et déjà prévue en 2021.

Ces collaborations internationales viseront à **améliorer la qualité méthodologique des rapports de mini-HTA** et permettront des publications dans des revues internationales à Comité de lecture.

4. CONCLUSION :

D'après les résultats de nos travaux, la qualité des évaluations médico-économiques menées en milieu hospitalier, pourtant indispensables à l'aide à la décision en France, n'est pas encore optimale. Les différents freins identifiés sont nombreux, aussi bien liés à la méconnaissance de la discipline qu'aux outils disponibles dans les établissements de santé pour conduire des projets de recherche de qualité internationale.

Une version plus exigeante de la grille de Drummond, centrée sur les évaluations médico-économiques en milieu hospitalier, est proposée pour améliorer la qualité des projets de recherche menés sur cette thématique.

Une nouvelle méthodologie, la mini-HTA, est proposée, en apportant une vision plus large de l'impact de l'introduction d'une innovation dans les établissements qui envisagent son adoption. Les perspectives de développement de ces travaux consisteront en l'évaluation de l'impact de l'introduction de cette nouvelle méthodologie en complément des évaluations médico-économiques conventionnelles, et son potentiel rôle dans l'aide à la décision relative à l'introduction de technologies innovantes et coûteuses au niveau national.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Lepen C, Lévy P. L'évaluation_médico-économique. Concepts et Méthodes [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ces-asso.org/sites/default/files/evaluation_medico-economique_levy_et_le_pen.pdf
2. Rice DP. Estimating the cost of illness. Am J Public Health Nations Health. mars 1967;57(3):424-40.
3. Mereau M, Berceiz C, Lebrun T. Nouveaux enjeux pour l'évaluation médico-économique. Actual Doss En Santé Publique. juin 2001;(N°35):12-6.
4. DREES. Etudes et résultats. Les dépenses de santé depuis 1950 - Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017.
5. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé - Légifrance.
6. DGOS. Programme de Recherche Médico-Economique - PRME [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/programme-de-recherche-medico-economique-prme>
7. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has
8. Circulaire DHOS/OPRC no 2006-521 du 6 décembre 2006 relative au renforcement des délégations à la recherche clinique des CHU pour améliorer la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses.
9. Eddama O, Coast J. A systematic review of the use of economic evaluation in local decision-making. Health Policy. 1 mai 2008;86(2):129-41.
10. Eisenberg JM. Clinical Economics: A Guide to the Economic Analysis of Clinical Practices. JAMA. 24 nov 1989;262(20):2879-86.
11. Frew E, Breheny K. Methods for public health economic evaluation: A Delphi survey of decision makers in English and Welsh local government. Health Econ. 1 août 2019;28(8):1052-63.
12. Cleemput I, Neyt M. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. :84.
13. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG): IQWiG Methods Resources - General Methods Version 5.0 of 10 July 2017 [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332872/?term=iqwig>

14. Earnshaw J, Lewis G. NICE Guide to the Methods of Technology Appraisal: Pharmaceutical Industry Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):725-7.
15. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada [Internet]. CADTH.ca. 2015 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cadth.ca/about-cadth/how-we-do-it/methods-and-guidelines/guidelines-for-the-economic-evaluation-of-health-technologies-canada>
16. Drummond MF. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Fourth edition. Oxford, United Kingdom ; New York, NY, USA; 2015. 464 p.
17. Williams A. The cost-benefit approach. *Br Med Bull*. sept 1974;30(3):252-6.
18. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ*. 3 août 1996;313(7052):275-83.
19. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. févr 2003;6(1):9-17.
20. Husereau D. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics* (2013) 31:361–367.
21. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment [Internet]. INAHTA. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inahta.org/>
22. Cassier M. Claudie Haxaire, Baptiste Moutaud, Cyril Farnarier, L'innovation en santé. Technologies, organisations, changements. Rennes : PUR, coll. « Le sens social », 2018. Vol. 13. Société d'Anthropologie des Connaissances; 2019.
23. Alter N. *L'innovation ordinaire*. Presses Universitaires de France; 2010.
24. Parcours du dispositif médical en France [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213810/fr/parcours-du-dispositif-medical-en-france
25. Le parcours du médicament en France [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf
26. Perrier L, French Costing Group. [Editorial]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2018;66 Suppl 2:S63-4.
27. Mercier G, Costa N, Dutot C, Riche V-P, French Costing Group. [Data sources, the data used, and the modality for collection]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. mars 2018;66 Suppl 2:S73-91.
28. Margier J, Baffert S, Le Corroller-Soriano A-G, French Costing Group. [Standard or specific unit costs: Which criteria for choosing an economic evaluation of health strategies in multicentric studies?]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. mars 2018;66 Suppl 2:S93-9.

29. Morelle M, Plantier M, Dervaux B, Pagès A, Deniès F, Havet N, et al. [Methods for the analysis and treatment of cost data by micro- and gross-costing approaches]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. mars 2018;66 Suppl 2:S101-18.
30. Lejeune C, Lueza B, Bonastre J. Analyse économique des essais cliniques internationaux en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2018;105(2):204-11.
31. Circulaire N° DGOS/PF4/2011/329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique.
32. Grumet P, Kodjikian L, de Parisot A, Errera M-H, Sedira N, Heron E, et al. Contribution of diagnostic tests for the etiological assessment of uveitis, data from the ULISSE study (Uveitis: Clinical and medicoeconomic evaluation of a standardized strategy of the etiological diagnosis). *Autoimmun Rev*. avr 2018;17(4):331-43.
33. Thokala P, Duenas A. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. déc 2012;15(8):1172-81.
34. Evaluation des Technologies de Santé en milieu hospitalier : « Hospital-Based HTA » [Internet]. Cedit. 2013 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <http://cedit.aphp.fr/hospital-based-hta-levaluation-de-technologies-de-sante-a-lhopital/>
35. Suhrcke M, McKee M, Stuckler D, Sauto Arce R, Tsovala S, Mortensen J. The contribution of health to the economy in the European Union. *Public Health*. nov 2006;120(11):994-1001.
36. Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(3):244-58; discussion 362-368.
37. Gagnon M-P. Hospital-based health technology assessment: developments to date. *PharmacoEconomics*. sept 2014;32(9):819-24.
38. Sampietro-Colom L, Martin J, éditeurs. Hospital-Based Health Technology Assessment: The Next Frontier for Health Technology Assessment. ADIS; 2016.
39. Mamana JP. Technology evaluation in the hospital setting: starting from the bottom up. *Hosp Med Staff*. juill 1979;8(7):7-9.
40. Millenson LJ, Slizewski E. How do hospital executives spell technology assessment? « P-I-a-n-n-i-n-g. » *Health Manag Q HMQ*. 1986;(1):4-8.
41. Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance.
42. Loi n° 2002-73 du 17 janvier 2002 de modernisation sociale - Légifrance.
43. Gagnon M-P, Desmartis M, Poder T, Witteman W. Effects and repercussions of local/hospital-based health technology assessment (HTA): a systematic review. *Syst Rev*. 28 oct 2014;3:129.

44. Dupouy C, Gagnon M-P. The influence of hospital-based HTA on technology acquisition decision [Internet]. CybelePress; 2016 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.cybelepress.com/ijhbhta.html>
45. Grenon X, Pinget C, Wasserfallen J-B. Hospital-based health technology assessment (HB-HTA): a 10-year survey at one unit. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2016;32(3):116-21.
46. Cicchetti A, Iacopino V, Coretti S, Fiore A, Marchetti M, Sampietro-Colom L, et al. Toward a contingency model for hospital-based health technology assessment: evidence from adhophtha project. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2018;34(2):205-11.
47. Opportunities to Promote Efficiency in Hospital Decision-Making through the Use of Health Technology Assessment | Read Portal [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <http://read.chcm.ubc.ca/2012/02/24/opportunities-to-promote-efficiency-in-hospital-decision-making-through-the-use-of-health-technology-assessment/>
48. UETMIS - Évaluation | CHU de Québec-Université Laval [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante/evaluation/evaluation.aspx>
49. UETMIS cardiologie [Internet]. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. 2017 [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://iucpq.qc.ca/fr/institut/qualite-et-performance/evaluation-des-technologies-et-modes-d-intervention-en-sante-etmis/accueil>
50. Health Technology Assessment Unit [Internet]. McGill University Health Centre. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://muhc.ca/tau>
51. UETMISSS du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.santeestrie.qc.ca/professionnels/ressources-pour-les-professionnels/uetmisss/>
52. The Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assesment. Introduction to mini-HTA: a management and decision support tool for the hospital service [Internet]. 2005 [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.sst.dk/>
53. Innovations en santé - La boîte à outils des initiatives public-privé régionales. DGOS [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/csf-2.6_boite-a-outils_20180529_dgos.pdf
54. Kidholm K, Ehlers L, Korsbek L, Kjaerby R, Beck M. Assessment of the quality of mini-HTA. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2009;25(1):42-8.
55. Patient and public involvement : a tool kit for GPs. BMA [Internet]. 2011 [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.bma.org.uk/media/1938/bma-patient-and-public-involvement-2015.pdf>
56. Segal L. The importance of patient empowerment in health system reform. *Health Policy Amst Neth*. avr 1998;44(1):31-44.
57. Haslé-Pham E, Arnould B, Späth H-M, Follet A, Duru G, Marquis P, et al. Role of clinical, patient-reported outcome and medico-economic studies in the public hospital drug formulary decision-making process: results of a European survey. *Health Policy Amst Neth*. févr 2005;71(2):205-12.

58. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 13 sept 2016;316(10):1093-103.
59. Wranik D. Using economic evidence as a support tool for policy decisions: Herculean or Sisyphean effort? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 1 août 2008;8(4):329-32.
60. Eddama O, Coast J. Use of economic evaluation in local health care decision-making in England: a qualitative investigation. *Health Policy Amst Neth*. mars 2009;89(3):261-70.
61. Neumann PJ, Willke RJ, Garrison LP. A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks—Introduction: An ISPOR Special Task Force Report [1]. *Value Health*. 1 févr 2018;21(2):119-23.
62. Garrison LP, Pauly MV, Willke RJ, Neumann PJ. An Overview of Value, Perspective, and Decision Context-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [2]. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2018;21(2):124-30.
63. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2018;21(2):131-9.
64. Danzon PM, Drummond MF, Towse A, Pauly MV. Objectives, Budgets, Thresholds, and Opportunity Costs—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [4]. *Value Health*. 1 févr 2018;21(2):140-5.
65. Phelps CE. Approaches to Aggregation and Decision Making-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [5]. *Value Health*. févr 2018;21(2):146-54.
66. Willke RJ, Neumann PJ, Garrison LP, Ramsey SD. Review of Recent US Value Frameworks-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [6]. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2018;21(2):155-60.
67. Garrison LP, Neumann PJ, Willke RJ, Basu A, Danzon PM, Doshi JA, et al. A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks-Summary and Recommendations of the ISPOR Special Task Force Report [7]. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2018;21(2):161-5.
68. Garrison LP, Neumann PJ, Willke RJ. Reflections on the ISPOR Special Task Force on U.S. Value Frameworks: Implications of a Health Economics Approach for Managed Care Pharmacy. *J Manag Care Spec Pharm*. nov 2019;25(11):1185-92.
69. Neumann PJ R. Using Cost-Effectiveness Analysis to Improve Health Care: Opportunities and Barriers. *BMJ*. 4 juin 2005;330(7503):1336.
70. Sampietro-Colom L, Lach K, Pasternack I, Wasserfallen J-B, Cicchetti A, Marchetti M, et al. Guiding principles for good practices in hospital-based health technology assessment units. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(6):457-65.
71. Sampietro-Colom L, Morilla-Bachs I, Gutierrez-Moreno S, Gallo P. Development and test of a decision support tool for hospital health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. oct 2012;28(4):460-5.

72. Hailey D, Menon D. A short history of INAHTA. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 1999;15(1):236-42.
73. Mohtasham F, Majdzadeh R, Jamshidi E. Hospital-based health technology assessment in Iran. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2017;33(4):529-33.
74. Kosherbayeva L, Hailey D, Kurakbaev K, Tsoy A, Zhuzzhanov O, Donbay A, et al. Implementation of health technology assessment work in a hospital in Kazakhstan. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2016;32(1-2):78-80.
75. Avdeyev A, Tabarov A, Akhetov A, Shanazarov N, Hailey D, Kaptagayeva A, et al. Hospital-based Health Technology Assessment in Kazakhstan: 3 years' experience of one unit. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(6):436-40.
76. Demirdjian G. A 10-year hospital-based health technology assessment program in a public hospital in Argentina. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2015;31(1-2):103-10.
77. Martelli N, Hansen P, van den Brink H, Boudard A, Cordonnier A-L, Devaux C, et al. Combining multi-criteria decision analysis and mini-health technology assessment: A funding decision-support tool for medical devices in a university hospital setting. *J Biomed Inform*. févr 2016;59:201-8.
78. Martelli N, Puc C, Szwarcensztein K, participants of Giens XXXII, Round Table No. 4, Beuscart R, Coulonjou H, et al. Hospital-based health technology assessment in France: A focus on medical devices. *Thérapie*. févr 2017;72(1):115-23.
79. Bodeau-Livinec F, Simon E, Montagnier-Petrissans C, Joël M-E, Féry-Lemonnier E. Impact of CEDIT recommendations: An example of health technology assessment in a hospital network. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(2):161-8.
80. McGregor M, Brophy JM. End-user involvement in health technology assessment (HTA) development: a way to increase impact. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):263-7.
81. McGregor M. The Impact of Reports of The Technology Assessment Unit of the cGill University Health Centre [Internet]. 2012 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://muhc.ca/sites/default/files/micro/m-TAU/muhc_tau_2012_65_impact_a.pdf
82. Poulin P, Austen L, Kortbeek JB, Lafrenière R. New technologies and surgical innovation: five years of a local health technology assessment program in a surgical department. *Surg Innov*. juin 2012;19(2):187-99.
83. Pereira CC de A, Rabello RDS, Elias FTS. Hospital-based health technology assessment in Brazil: an overview of the initial experiences. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2017;33(2):227-31.
84. Halmesmäki E, Pasternack I, Roine R. Hospital-based health technology assessment (HTA) in Finland: a case study on collaboration between hospitals and the national HTA unit. *Health Res Policy Syst*. 5 avr 2016;14.
85. Verbeek J, Hilgsmann M, Cicchetti A, Marchetti M. Sharing and collecting hospital-based health technology assessment reports internationally: is an extensive participation of stakeholders realistic? *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;

86. Poder TG, Bellemare CA, Bédard SK, Fisette J-F, Dagenais P. Impact of health technology assessment reports on hospital decision makers - 10-year insight from a hospital unit in Sherbrooke, Canada: impact of health technology assessment on hospital decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2018;34(4):393-9.
87. Tal O, Booch M, Bar-Yehuda S. Hospital staff perspectives towards health technology assessment: data from a multidisciplinary survey. *Health Res Policy Syst*. 23 juill 2019;17(1):72.
88. Martelli N, van den Brink H, Denies F, Dervaux B, Germe AF, Prognon P, et al. Évaluation des technologies de santé en milieu hospitalier : quelle organisation pour évaluer et acquérir des dispositifs médicaux innovants ? *Ann Pharm Fr*. 1 janv 2014;72(1):3-14.
89. Martelli N, Devaux C, van den Brink H, Billaux M, Pineau J, Prognon P, et al. Harmonizing health technology assessment practices in university hospitals: to what extent is the mini-ha model suitable in the french context? *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2017;33(2):307-14.
90. Dutot C, Mercier G, Borget I, de Sauvebeuf C, Martelli N. Hospital-based health technology assessment for the adoption of innovative medical devices within french hospitals: opportunities and challenges for industry. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2017;33(2):297-302.
91. Poder TG. Using the health technology assessment toolbox to facilitate procurement: the case of smart pumps in a canadian hospital. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2017;33(1):54-62.

6. ANNEXES

6.1. Annexe 1 : grille CHEERS

Section/item	Item No	Recommendation	Reported on page No/ line No
Title and abstract			
Title	1	Identify the study as an economic evaluation or use more specific terms such as “cost-effectiveness analysis”, and describe the interventions compared.	_____
Abstract	2	Provide a structured summary of objectives, perspective, setting, methods (including study design and inputs), results (including base case and uncertainty analyses), and conclusions.	_____
Introduction			
Background and objectives	3	Provide an explicit statement of the broader context for the study. Present the study question and its relevance for health policy or practice decisions.	_____
Methods			
Target population and subgroups	4	Describe characteristics of the base case population and subgroups analysed, including why they were chosen.	_____
Setting and location	5	State relevant aspects of the system(s) in which the decision(s) need(s) to be made.	_____
Study perspective	6	Describe the perspective of the study and relate this to the costs being evaluated.	_____
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and state why they were chosen.	_____
Time horizon	8	State the time horizon(s) over which costs and consequences are being evaluated and say why appropriate.	_____
Discount rate	9	Report the choice of discount rate(s) used for costs and outcomes and say why appropriate.	_____
Choice of health outcomes	10	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit in the evaluation and their relevance for the type of analysis performed.	_____
Measurement of effectiveness	11a	<i>Single study-based estimates:</i> Describe fully the design features of the single effectiveness study and why the single study was a sufficient source of clinical effectiveness data.	_____
	11b	<i>Synthesis-based estimates:</i> Describe fully the methods used for identification of included studies and synthesis of clinical effectiveness data.	_____
Measurement and valuation of preference based outcomes	12	If applicable, describe the population and methods used to elicit preferences for outcomes.	_____
Estimating resources and costs	13a	<i>Single study-based economic evaluation:</i> Describe approaches used to estimate resource use associated with the alternative interventions. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs.	_____
	13b	<i>Model-based economic evaluation:</i> Describe approaches and data sources used to estimate resource use associated with model health states. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs.	_____
Currency, price date, and conversion	14	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs. Describe methods for adjusting estimated unit costs to the year of reported costs if necessary. Describe methods for converting costs into a common currency base and the exchange rate.	_____
Choice of model	15	Describe and give reasons for the specific type of decision-analytical model used. Providing a figure to show model structure is strongly recommended.	_____
Assumptions	16	Describe all structural or other assumptions underpinning the decision-analytical model.	_____

Analytical methods	17	Describe all analytical methods supporting the evaluation. This could include methods for dealing with skewed, missing, or censored data; extrapolation methods; methods for pooling data; approaches to validate or make adjustments (such as half cycle corrections) to a model; and methods for handling population heterogeneity and uncertainty.	_____
Results			
Study parameters	18	Report the values, ranges, references, and, if used, probability distributions for all parameters. Report reasons or sources for distributions used to represent uncertainty where appropriate. Providing a table to show the input values is strongly recommended.	_____
Incremental costs and outcomes	19	For each intervention, report mean values for the main categories of estimated costs and outcomes of interest, as well as mean differences between the comparator groups. If applicable, report incremental cost-effectiveness ratios.	_____
Characterising uncertainty	20a	<i>Single study-based economic evaluation:</i> Describe the effects of sampling uncertainty for the estimated incremental cost and incremental effectiveness parameters, together with the impact of methodological assumptions (such as discount rate, study perspective).	_____
	20b	<i>Model-based economic evaluation:</i> Describe the effects on the results of uncertainty for all input parameters, and uncertainty related to the structure of the model and assumptions.	_____
Characterising heterogeneity	21	If applicable, report differences in costs, outcomes, or cost-effectiveness that can be explained by variations between subgroups of patients with different baseline characteristics or other observed variability in effects that are not reducible by more information.	_____
Discussion			
Study findings, limitations, generalisability, and current knowledge	22	Summarise key study findings and describe how they support the conclusions reached. Discuss limitations and the generalisability of the findings and how the findings fit with current knowledge.	_____
Other			
Source of funding	23	Describe how the study was funded and the role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis. Describe other non-monetary sources of support.	_____
Conflicts of interest	24	Describe any potential for conflict of interest of study contributors in accordance with journal policy. In the absence of a journal policy, we recommend authors comply with International Committee of Medical Journal Editors recommendations.	_____

6.2. Annexe 2 : grille de mini-HTA danoise

Questions 1 - 3: Introduction

1: Who is the proposer (hospital, department, person)?

Please state which hospital(s), department(s) and/or person(s) make the proposal(s).

2: What is the name/designation of the health technology?

Please state the specific subject of the application - for instance new drug for a specific patient group.

3: Which parties are involved in the proposal?

Often it is beneficial to be able to discuss a proposal with a local drug committee, a device committee, other affected departments or any other relevant cooperation forum. Please state with whom the proposal has been discussed, if any, and the conclusion.

Questions 4 -12: Technology

4: On which indication will the proposal be used?

Please state the indication on which the proposal should be applied (for instance diagnosis or procedure).

5: In which way is the proposal new compared to usual practice?

A proposal often replaces another technology. Thus, please state in which way this proposal is new compared to usual practice in the department. Apart from the fact that a proposal often replaces other existing technology there also may be other alternatives to the new proposal. Consequently the mini-HTA should comprise an assessment of benefits and drawback compared to usual practice and any other alternatives.

- 6: Has an assessment of literature been carried out (by the department or by others)?

A health technology assessment should primarily be based on documented knowledge. An assessment of the present evidence can benefit from the principles of literature search, cf. the supplement.

- 7: State the most important references and assess the strength of the evidence.

The documentation for the effect of the proposal should be stated giving the most important references at the highest possible level. For the benefit of the reader the evidence level should be stated for each reference. An evidence form can be used for this, please see the supplement.

- 8: What is the effect of the proposal for the patients in terms of diagnosis, treatment, care, rehabilitation and prevention?

Please provide a short summary of the most important conclusions of above references (for instance the effect of the proposal on the mortality, morbidity, functional capacity, quality of life etc. of the patients).

- 9: Does the proposal imply any risks, adverse effects or other adverse events?

The risks, adverse effects and other adverse events should be assessed in relation to the benefit. These drawbacks should be compared to the drawbacks of the actual practice and any alternatives.

- 10: Are there any known ongoing studies in other hospitals in Denmark or abroad of the effect of the proposal?

Please state any ongoing studies of the effect of the proposal.

- 11: Has the proposal been recommended by the National Board of Health, medical associations etc.? If YES, please state institution.

Please state any recommendations.

- 12: Has the department previously or on any other occasions, applied for introduction of the proposal?

Please state if the use of the proposal has previously been applied for (to whom, when) and any reason for the rejection.

Questions 13 -14: Patient

- 13: Does the proposal entail any special ethical or psychological considerations?

Please state ethical and psychological aspects of the proposal. It should be stated if the proposal could affect the patient's experience of insecurity, discomfort or anxiety. The considerations should be related to actual practice and any alternatives.

- 14: Is the proposal expected to influence the patients' quality of life, social or employment situation?

Please state if – and if so how – the patient's quality of life, social or employment situation is expected to be affected by the proposal. The considerations should be related to actual practice and any alternatives.

Questions 15 -20: Organisation

- 15: What are the effects of the proposal on the staff in terms of information, training or working environment?

Please state the derived staff-related aspects of the proposal, including which staff groups will be affected by the implementation of the proposal. Possible consequences should be stated in relation to need for information and training and influence of working environment.

- 16: Can the proposal be accommodated within the present physical setting?

For the purpose of planning please state if the proposal can be accommodated within the present setting. If not, please state how this could be solved.

17: Will the proposal affect other departments or service functions in the hospital?

Often a proposal will entail changes in the cooperation between the department of the proposer and other departments. If this is the case, please state in which way it is expected to affect them. It may be a question of changed collaboration pattern, work load etc.

18: How does the proposal affect the cooperation with other hospitals, regions, the primary sector etc. (for instance in connection with changes of the requested care pathway)?

A proposal can often change the cooperation with other sectors - for instance that the referral criteria are changed. If this or something else is the case please state changes of the requested care pathway, including the location of the preliminary examination, treatment and post treatment course.

19: When can the proposal be implemented?

For the purpose of planning please state when the proposal can be implemented.

20: Has the proposal been implemented in other hospitals in Denmark or internationally?

Please state if the proposal has been implemented – or planned to be implemented – somewhere else. Depending on the nature of the proposal it may be relevant to explain why increased decentralisation is considered necessary.

Questions 21 -26: Economy

21: Are there any start-up costs of equipment, rebuilding, training etc.?

Please state the expected start-up costs. The costs may cover rebuilding, new equipment, training, preparation of guidelines or patient information etc.

22: What are the consequences in terms of activities for the next couple of years?

Please state the consequences in terms of activities per year, for instance how many patients the proposal is expected to involve within the next couple of years. (The number of patients is often lower the first year due to a start-up phase). Depending on circumstances, consequences in terms of activity may be assessed based on number of patients, number of discharges, number of outpatient clinic visits, number of bed days, casemix etc.

23: What is the additional or saved annual cost per patient for the hospital?

Please state the direct additional or less expenditure per patient per year for the hospital if the proposal is carried out.

24: What is the total additional or saved cost for the hospital in the next couple of years?

Please multiply the number of patients with the additional/less expenditure per patient, resulting in the total additional/less expenditure.

25: Which additional or saved cost can be expected for other hospitals, sectors etc.?

If the proposal results in expenditure or a saving for other hospitals, regions, the primary sector or the patients etc. please state this.

26: Which uncertainties apply to these calculations?

Please state if above calculations are uncertain.

6.3. Annexe 3 : Rapport de mini-HTA – IRM Linac*

**Dans un souci de confidentialité, les données sensibles ont été masquées*



Informations générales et objectifs

Ce document est issu d'une boîte à outils mise à disposition par le Ministère des Solidarités et de la Santé, avec pour objectif de fournir aux acteurs une méthode et des outils en vue de travailler ensemble et favoriser la diffusion des innovations dans les territoires (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/csf-2.6_boite-a-outils_20180529_dgos.pdf).

L'outil proposé est issu de la réglementation, de publications scientifiques et de travaux dont ceux menés par AdHopHTA (*Adopting Hospital based Health Technology Assessment*, projet financé par l'Union Européenne).

Cet outil est utilisé par la Cellule Innovation des Hospices Civils de Lyon (HCL) dont une des missions est de « faciliter la sélection interne des innovations à soutenir » (*Circulaire DHOS/OPRC no 2006-521 du 6 décembre 2006 relative au renforcement des délégations à la recherche clinique des CHU pour améliorer la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses*).

La présente trame sert de base à la production d'un rapport d'analyse synthétique, support d'aide à la décision.

Le rapport final est rédigé par la Cellule Innovation à partir de différentes sources : bibliographie scientifique, dires d'experts, et informations issues de différents services et Directions des HCL qui sont sollicités.

Méthodologie d’instruction

La Cellule Innovation pré-remplit tous les items relevant de ses compétences et donnant aux autres contributeurs le meilleur éclairage sur le dossier.

La Cellule Innovation met le rapport en ligne sur un espace sécurisé du réseau. Dans un délai donné et suffisant, les contributeurs rédigent et commentent en mode révision en veillant à ne supprimer aucun apport des autres contributeurs. NB : les apports des cliniciens sont obtenus via la Cellule Innovation.

A l’issue du délai annoncé, la cellule innovation synthétise les contributions en un document finalisé, en se rapprochant au besoin des différents contributeurs pour questions ou éclairages.

1. Résumé des effets attendus

1.1 Description de la technologie

Cette technologie couple une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique ou MRI) à un Linac (LINear Accelerator ou Accélérateur de particules). Le Linac permet de faire de la radiothérapie (la source de rayonnement est externe contrairement à la curiethérapie où la source irradiante est placée dans les tissus du patient). Il est possible de localiser, cibler et suivre la position et la forme des tumeurs pendant l'irradiation. Des produits alternatifs sont disponibles sur le marché comme la radiothérapie asservie à la respiration ou les accélérateurs linéaires guidés par radiographie. Ces deux technologies peuvent être considérées comme approximatives en comparaison de l'IRM qui fournit une image en temps réel sans ajouter de radiation supplémentaire.

Deux produits marqués CE existent sur le marché :

- le MR-Linac société Elekta et Philips (IRM 1,5T ; LINAC 6MV)
- le MRIdian Linac société Viewray (IRM 0.35T; LINAC 6 MV).

Deux équipements de recherche (non commercialisés) sont identifiés dans la bibliographie, « the Australian MRI-Linac » et l'Aurora RT Linac MR de Magnet Tx (Canada).

1.2 Indications

L'indication de l'IRM Linac est l'irradiation des tissus cancéreux.

2. Qui propose la technologie ?

La technologie demandée (IRM Linac) est proposée par le Professeur Olivier Chapet, Chef de Service de Radiothérapie-Oncologie du Centre Hospitalier Lyon-Sud.

3. Qui sont les auteurs du rapport d'ETS ?

Les auteurs du rapport sont :

- en tant que contributeur et coordonnateur : la Cellule Innovation
- en tant que contributeurs:
 - La Direction des Coopérations et de la Stratégie,
 - La Direction des Achats,
 - la Direction des Travaux,
 - La Direction de l'Ingénierie Biomédicale et des Equipements,
 - La Direction de la Performance et du Contrôle de Gestion,
 - La Direction de la Qualité, des Risques et des Usagers
 - La Direction des Plateaux Médico-Techniques,
 - La Direction du GH Sud.

4. Est-ce que d'autres intervenants sont impliqués dans cette demande ?

Dans le cadre d'un projet de consortium de Recherche (cf. « Consortium de Recherche autour de l'IRM Linac », document proposé par le Professeur Chapet, en date du 2 octobre 2018) de nombreux intervenants (HCL et institutions partenaires) sont associés.

5. Existe-t-il des conflits d'intérêt ?

La consultation du site www.Transparence.sante.gouv.fr n'a pas mis en évidence de conflit d'intérêt déclaré.

6. Est-ce que le rapport d'ETS a été relu/révisé (en interne ou en externe) ?

Le rapport final a été relu par les membres de la Cellule Innovation et les contributeurs cités dans le point 3.

7. Définir les objectifs et le périmètre du rapport d'ETS

Le rapport de mini-ETS s'intéressera à fournir les informations nécessaires pour l'aide à la décision dans le cadre de la demande d'acquisition d'un IRM Linac par le Pr. Olivier Chapet.

QUESTIONS 8-12 ASPECTS METHODOLOGIQUES ET ANALYSES

8. Est-ce qu'une revue de la littérature des articles les plus pertinents a été menée (par l'établissement de santé ou autre) ?

Oui, une revue de la littérature a été menée par les membres de la Cellule Innovation de la DRCI.

Cette revue de la littérature a été réalisée à l'aide de la base de données Medline. Une recherche de la littérature grise a également été réalisée afin d'identifier des documents éventuellement publiés par des organismes de santé.

9. Est-ce que des données complémentaires/supplémentaires ont été ajoutées au rapport d'ETS ?

Oui, en annexe le document rédigé par le Pr. Olivier Chapet « Consortium de Recherche autour de l'IRM Linac » daté du 2 octobre 2018.

10. Quelle est la qualité des données/informations/publications incluses ?

Les études publiées sont des études de faisabilité, essentiellement de type simulation.

Elles traitent principalement :

- de preuve de concept,
- de l'absence de perturbations et d'altérations des possibilités d'irradiation par l'activation des champs magnétiques,
- des différents tests de positionnement pour l'optimisation des radiothérapies stéréotaxiques,
- de la préparation des futurs schémas de prise en charge et d'optimisation des marges de traitement avec l'IRM Linac selon les types de cancers.

Aucune série de cas ni étude comparative, randomisée ou non, n'a encore été publiée.

Aucun document publié par des organismes de santé n'a été identifié, en dehors d'un rapport canadien datant de 2014, soulignant le manque de preuves concernant l'efficacité de la technologie.

Une présentation orale a été effectuée au congrès ELEKTA en avril 2018, sur la comparaison des plans de traitement de dix patients atteints d'un cancer de la sphère orale, entre un Linac dernière génération et un IRM Linac. Les plans de traitements ne

semblent pas différents et l'intérêt en termes de réduction des marges de traitement semble confirmé.

11. Liste des références bibliographiques

-Tseng CL, Eppinga W, Seravalli E, Hackett S, Brand E, Ruschin M, Lee YK, Atenafu EG, Sahgal A.

Dosimetric feasibility of the hybrid Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Linac System (MRL) for brain metastases: The impact of the magnetic field. *Radiother Oncol*. 2017 Nov;125(2):273-279.

- Winkel D, Kroon PS, Werensteijn-Honingh AM, Bol GH, Raaymakers BW, Jürgenliemk-Schulz IM.

Simulated dosimetric impact of online replanning for stereotactic body radiation therapy of lymph node oligometastases on the 1.5T MR-Linac. *Acta Oncol*. 2018 Oct 3:1-8.

-Raaymakers BW, Lagendijk JJ, Overweg J, Kok JG, Raaijmakers AJ, Kerkhof EM, van der Put RW, Meijsing I, Crijns SP, Benedosso F, van Vulpen M, de Graaff CH, Allen J, Brown KJ. Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept. *Phys Med Biol*. 2009 Jun 21;54(12):N229-37.

-McPartlin AJ, Li XA, Kershaw LE, Heide U, Kerkmeijer L, Lawton C, Mahmood U, Pos F, van As N, van Herk M, Vesprini D, van der Voort van Zyp J, Tree A, Choudhury A; MR-Linac consortium. MRI-guided prostate adaptive radiotherapy - A systematic review. *Radiother Oncol*. 2016 Jun;119(3):371-80.

- Menten MJ, Fast MF, Nill S, Kamerling CP, McDonald F, Oelfke U. Lung stereotactic body radiotherapy with an MR-Linac - Quantifying the impact of the magnetic field and real-time tumor tracking. *Radiother Oncol*. 2016 Jun;119(3):461-6
- Liney GP, Dong B, Begg J, Vial P, Zhang K, Lee F, Walker A, Rai R, Causer T, Alnaghy SJ, Oborn BM, Holloway L, Metcalfe P, Barton M, Crozier S, Keall P. Technical Note: Experimental results from a prototype high-field inline MRI-Linac. *Med Phys*. 2016 Sep;43(9):5188.
- Cree A, Livsey J, Barraclough L, Dubec M, Hambrock T, Van Herk M, Choudhury A, McWilliam A. The Potential Value of MRI in External-Beam Radiotherapy for Cervical Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Nov;30(11):737-750.
- Bainbridge HE, Menten MJ, Fast MF, Nill S, Oelfke U, McDonald F. Treating locally advanced lung cancer with a 1.5T MR-Linac - Effects of the magnetic field and irradiation geometry on conventionally fractionated and isotoxic dose-escalated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017 Nov;125(2):280-285.
- Bainbridge H, Salem A, Tijssen RHN, Dubec M, Wetscherek A, Van Es C, Belderbos J, Faivre-Finn C, McDonald F; lung tumour site group of the international Atlantic MR-Linac Consortium. Magnetic resonance imaging in precision radiation therapy for lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Dec;6(6):689-707.
- Fast M, van de Schoot A, van de Lindt T, Carbaat C, van der Heide U, Sonke JJ. Tumor trailing for liver SBRT on the MR-Linac. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Sep 19.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La radiothérapie guidée à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en temps

réel. Note informative rédigée par Christian Jossart. Montréal, Qc : INESSS; 2014. 18 p.

12. Existe-t-il des études en cours de réalisation sur la technologie (mesurant ses effets) ?

Une recherche des études en cours sur le site www.Clinicaltrials.gov a été effectuée avec le mot clé MR-LINAC. Six études ont été identifiées :

- Une étude menée au Pays-Bas initiée en Mars 2018 par le Dr Ina Jürgenliemk-Schulz (University Medical Centre Utrecht) et portant sur 5 patients atteint de métastases osseuses. Le recrutement est terminé (NCT03284619),
- Une étude menée en Angleterre, initiée en Août 2018 par la Royal Marsden NHS Foundation (pas d'investigateur principal mentionné) et portant sur 30 participants atteints d'un cancer de la prostate. Le recrutement est en cours (NCT03658525),
- Une étude menée aux Etats-Unis, initiée en Avril 2018 par le Dr William Hall (Wisconsin medical center) et portant sur 240 patients atteints d'une tumeur solide tout type confondu. Le recrutement est en cours (NCT03500081),
- Une étude menée en Angleterre, initiée en Octobre 2017 par le Dr Robert Huddart (Institute of Cancer Research) et portant sur 173 patients atteints d'un carcinome invasif. Le recrutement est en cours (NCT02973828).

13. Efficacité clinique : quels sont les effets cliniques de la technologie ?**13.1 Effets attendus prouvés**

Le traitement habituel du patient passe par une étape d'imagerie, de planification du traitement puis par le traitement sur l'accélérateur de particules qui tire en aveugle sur le patient à l'aide de repères anatomiques. L'une des difficultés réside dans les tissus en mouvement lors de la respiration par exemple ou dans l'évolution de la zone à traiter entre l'acquisition de l'image et le traitement. L'imagerie en temps réel de l'IRM Linac pallie ces difficultés.

13.2 Effets attendus non prouvés

L'IRM Linac est un mode d'imagerie sans irradiation ionisante qui serait susceptible de diminuer l'irradiation des tissus sains adjacents, de par une meilleure visualisation des tissus mous, de faible densité, ce qui est difficile avec les imageries par rayons X. L'un des effets attendus, mais non prouvé scientifiquement à ce jour, serait une adaptation du traitement plus rapide en fonction de la réponse tumorale.

Le consortium mis en place par ELEKTA, et plus spécifiquement les sous-groupes d'évaluation pour le cancer du poumon et le cancer du sein, portent une attention particulière à la protection du cœur dans ces indications de traitement. De multiples effets attendus non prouvés sont listés dans les plaquettes commerciales du constructeur.

14. Sécurité des patients : existe-t-il de potentiels effets indésirables associés à la technologie ?

En l'absence d'études publiées sur l'être humain, nous n'avons pas connaissance de potentiels effets indésirables associés à la technologie autres que ceux déjà connus et associés aux accélérateurs de particules et aux IRMs.

15. Aspects économiques (1/4) : quels sont les surcoûts ou les économies annuelles attendues ?

Préalable : les documents fournis sont insuffisants pour exprimer un avis éclairé et définitif sur le projet.

Il conviendra de préciser si l'activité projetée s'intègre dans un modèle d'activité clinique ou d'activité recherche.

15.1 Investissement

15.1.1 Equipement

L'équipement IRM Linac Elekta s'inscrit dans une discussion élargie intégrant le projet de Radiothérapie du GHE, et donc non seulement la fourniture de l'IRM Linac mais aussi d'un Gamma Knife.

Suite aux premières discussions avec le fournisseur Elekta, les éléments financiers seraient de l'ordre de grandeur suivant : Environ ■ TTC pour l'IRM Linac Unity⁴ + le

⁴ Fournie dans la configuration suivante : Accélérateur Linéaire de traitement Clinique incluant MLC «Agility», 1 IRM 1.5 T Philips Wide Bore (70 cm), Software Adaptatif Online, Environnement TPS (Treatment Planning System), Outils CQ Intégrés, Commissioning, Formations sur

Gamma Knife ICON (machine envisagée au GHE dont le prix catalogue est d'environ 4.5 M€ TTC).

Cette offre est à comparer aux prix catalogues pour l'IRM Linac Elekta seul (9,6M€ TTC)⁵.

Nota : il s'agit éléments confidentiels à ne pas diffuser hors destinataires de cette note.

La faisabilité d'une offre sur crédits d'exploitation n'a pas été évoquée à ce stade.

En comparaison, l'équipement de Viewray est à 8 M€ TTC sans la cage de Faraday qui doit être ajoutée.

15.1.2 Travaux associés

L'installation d'un bunker pour l'installation de l'IRM Linac nécessite des locaux « support » indispensables au bon fonctionnement de la modalité (380 m² hors locaux techniques).

Dans une première approche (non partagée avec les utilisateurs à ce stade), l'estimation de la valeur finale de l'opération avoisine ■ M€ TDC (avec une marge de +/- 20%).

15.1.3 Système d'information

Cet aspect n'est pas traité dans le dossier remis par le Pr Chapet, et le centre ■ (qui mettra prochainement en service un IRM Linac Viewray), n'a pas relevé de problématique particulière sur l'aspect SI.

site, Formations «Peer-to-Peer» (échange inter-utilisateurs), Cage de Faraday, Adaptation du Bunker, Mobilier et Système Lumière d'ambiance

⁵ En prix catalogue, l'IRM Linac ELEKTA est annoncé à un tarif de 8 M€ HT soit 9,6 M€ TTC.

Toutefois, il faudra creuser la partie SI (communication et fusions d'images à la fois pour récupérer des images antérieures et envoyer les images faites pendant la procédure au PACS (clinique et recherche).

15.1.4 Contrôles qualité

Le centre ■ alerte sur les besoins importants (■ K€) en outils de contrôle qualité (logiciel, dosimétrie, etc.) non anticipés initialement mais indispensables au fonctionnement de l'équipement.

15.2 Exploitation

15.2.1 Ressources Humaines

Selon la présentation réalisée le 16/10/2018 par le Pr. Olivier Chapet, cet équipement serait installé sur le site du CHLS à proximité du service de radiothérapie existant, ce

qui permet de s'appuyer sur les ressources humaines médicales et non médicales déjà existantes pour mutualiser le fonctionnement.

Malgré cette implantation, l'installation de cet équipement nécessiterait le recrutement supplémentaire de 2 médecins (dont 1 PU-PH), de 2.5 à 5 ETP de manipulateurs radios selon l'amplitude horaire retenue, 1 AMA, et de 2 physiciens supplémentaires pour l'équipement Viewray, 3 pour l'Elekta.

Pour un fonctionnement en 7h30, avec une machine ouverte 245 jours par an, l'évaluation financière basée sur des coûts moyens serait la suivante :

- pour l'IRM Linac Elekta : ■ K€ par an environ.
- pour l'IRM Linac Viewray : ■ K€ par an environ

Ces hypothèses d'effectifs devront être validées formellement en fonction des cibles internes mais le besoin de 2 postes MER sur 7h30 (soit 2,5 ETP) semble pertinent et semblable à l'organisation retenue par le centre ■. Dans leur établissement, aucun AMA n'a été ajouté (mutualisation avec l'équipe existante). L'analyse doit également être conduite sur le personnel médical et les physiciens.

De même, il conviendra de décrire comment cette activité s'intègre dans l'activité actuelle de radiothérapie (mutualisation des équipes, ...).

15.2.2 Maintenance

Les coûts de maintenance annuelle sont de ■ k€ TTC/an.

15.2.3 Consommables

Il n'y a pas de consommables spécifiques identifiés pour cet équipement.

Au regard des consommables utilisés pour les 4 accélérateurs actuels, le budget consommable sera de ■ k€ environ (à affiner + évaluer les coûts liés au produit de contraste si les IRM sont injectées).

16. Aspects économiques (2/4) : quels montants sont remboursés pour l'utilisation de cette technologie ?

16.1 Activité prévisionnelle :

L'activité prévisionnelle proposée par le Pr Chapet avec l'IRM Linac serait de 10 patients par jour la première année et 12 patients par jour ensuite, ciblée sur des

indications nouvelles (et non les patients déjà traités sur les autres accélérateurs du site).

A titre de comparaison, le centre ■ vise entre 12 et 15 patients par jour, ce qui est conforme à l'activité observée aux USA sur un site équipé de l'IRM Linac Viewray.

Le taux d'ouverture de l'équipement et les volumes de patients envisagés entre l'activité stéréotaxique (195 patients) et classique (60) devront être précisés, notamment sur les temps d'utilisation machine pour chaque catégorie.

Même si le dossier indique que cette activité n'est pas concurrente de l'activité actuelle, une description de l'activité actuelle et cible, en précisant les volumes concernés entre séances classiques, séances stéréotaxie et séances IRM Linac permettrait d'assurer

qu'il n'y a pas de chevauchement entre les activités (en nombre de patients et nombre de séances).

On peut envisager un effet d'appel global qui augmente l'activité de radiothérapie et de cancérologie des HCL grâce à ce type de machine, ainsi qu'un impact en termes d'image en général, même si ces deux effets sont par nature difficiles à quantifier et donc non valorisés dans ce dossier.

16.2 Recettes associées :

Aucun acte spécifique associé à l'utilisation de l'IRM Linac n'est aujourd'hui remboursé.

Un forfait innovation afin d'obtenir un remboursement précoce est complexe à mettre en place et il n'est pas réaliste à l'heure actuelle de baser un modèle économique sur cette hypothèse. Le centre ■ n'a d'ailleurs pas encore exploré cette piste.

Alors que le 1^{er} patient sera pris en charge par le centre ■ en décembre 2018/janvier 2019, leur modèle économique n'est pas encore validé. La Directrice des Affaires Financières du centre ■ a indiqué que des discussions étaient en cours avec la CPAM et l'ARS, mais aussi au niveau national directement entre la CNAMTS et UniCancer pour définir un modèle de tarification des séances d'IRM Linac.

Toutefois, en date du 23 novembre 2018, aucun accord n'était encore intervenu.

Le centre ■ a également acquis une machine Viewray. Ces éléments pourront être complétés par les données de cet établissement.

Une des hypothèses est de mettre en place une cotation par assimilation à la radiothérapie classique, mais en théorie ce dispositif n'est pas autorisé.

Pour mémoire, la facturation en machine dédiée prévoit la cotation des actes suivants :

- Préparation 1067€
- Séance classique 373€
- Séance stéréotaxie : 1345€

Pour l'IRM Linac, il serait prévu 6 actes de préparation pour 1 traitement non stéréotaxique de 30 séances en moyenne, et 1 acte de préparation pour 1 traitement stéréotaxique.

Pour un projet HCL, les recettes associées à cette activité dépendront nécessairement du schéma retenu pour cette activité (recherche ou clinique, cf. ci-dessus).

- Dans la première hypothèse, il est probable que l'assurance maladie n'acceptera pas de facturation.

- Dans la seconde, il conviendra de revoir le schéma de facturation : une ARS n'a pas compétence pour autoriser un codage par assimilation ; au-delà de la déclaration de l'appareil (permettant de facturer de la stéréotaxie), il conviendra d'assurer un accord écrit de l'assurance maladie (CPAM et contrôle médical) pour une cotation par assimilation.

Il est évoqué un potentiel de recettes liées à l'activité recherche de ■ k€ par an (supplémentaire par rapport aux recettes actuelles du service). Si cette recette est estimée à partir des publications, le modèle Sigaps ne les prendra en compte que dans plusieurs années (décalage de 2 ans ; en 2018, les publications retenues sont celles

publiées entre 2013 et 2016). Ce montant est équivalent à 30 publications dans les meilleures revues et meilleure position (32 points Sigaps). Au mieux, l'impact pourrait intervenir en 2025 (sous réserve d'une stabilité du modèle).

S'il s'agit de projets de recherche (au sens appel d'offres), les recettes sont affectées à des dépenses supplémentaires (de type ARC) qui ne sont pas mentionnées au dossier.

Un partenariat avec Elekta pourrait être envisagé sur du partage de valeur. Il faudrait alors intégrer ces données dans le modèle économique global, mais les données ne sont pas connues à ce stade.

Première synthèse sur les aspects économiques liés à l'investissement et l'exploitation :

A ce stade, et au regard des éléments connus du dossier, le solde de l'opération serait le suivant :

Postes	en k€	Commentaires
Recettes activité	■	<i>Données dossiers ; modèle de facturation à valider</i>
Recettes recherche	■	<i>estimation moyenne [0 ; 500]</i>
Total Recettes	■	
T1 : Personnel	■	<i>Données dossier</i>
T2 : consommables	■	<i>Estimation CREO + produit contraste</i>
Maintenance	■	<i>Données dossier</i>
Amortissement machine	■	<i>Hyp : 10 ans</i>
Amortissement équipements de contrôle qualité	■	<i>Hyp : 10 ans</i>
Amortissement bâtiments	■	<i>Hyp : 20 ans</i>
charges indirectes	■	<i>Hyp : 20% ; cad hors charges de structure</i>
Total dépenses	■	
Résultat	■	
<i>(hypothèse réalisée sur la base d'un autofinancement total du projet)</i>		

Ce tableau de synthèse est construit dans l'hypothèse d'un équipement « soins » et non d'un équipement « recherche ». Ces données restent très hypothétiques et

supposeraient, avant décision, d'être précisées par le porteur médical du projet et challengées ensuite par les différentes directions. Dans tous les cas, les recettes recherche ne peuvent pas être mobilisées avant la 5^{ème} année (minimum).

Au final et sur la base de ces hypothèses favorables, le niveau de résultat reste très incertain. Dans tous les cas et au plus favorable, l'équipement n'apporterait pas de contribution à la marge.

17. Aspects économiques (3/4) : quels surcoûts ou économies sont possibles pour les autres établissements de santé, les autres services ou en ville ?

A ce stade, il semble difficile d'évaluer de potentiels surcoûts ou économies possibles pour les autres établissements de santé et autres services en ville.

18. Aspects économiques (4/4) : est-ce qu'une évaluation économique de la technologie a été réalisée d'un point de vue sociétal ?

Non

19. Aspects organisationnels (1/2) : quelles sont les conséquences organisationnelles ?

Selon le projet du Pr CHAPET, le fonctionnement de l'équipement nécessite le recrutement de 2 médecins, dont potentiellement 1 PUPH (négociation à ouvrir avec Université, pas de candidat repéré pour l'instant), 2 à 3 radiophysiciens supplémentaires, 1 AMA et de 2,5 à 5 ETP MER selon l'amplitude d'ouverture des plages (7h30/10h30).

Comme évoqué plus haut, l'hypothèse à 2,5 ETP semble pertinente, mais pas davantage. La nécessité d'un poste d'AMA supplémentaire peut être discutée.

Ces effectifs supplémentaires s'ajoutent aux équipes existantes qui devront être réorganisées pour intégrer ce nouvel équipement au fonctionnement différent

(amplitude horaire, nombre et modalités de prise en charge des patients, formation des MER à organiser, etc.)

Une RCP de prise en charge des récidives coordonnée par un radiothérapeute accompagnera la mise en œuvre, en complément des RCP de spécialités d'organes et d'oncologie médicale.

Pas d'autre impact identifié à ce stade par le porteur médical du projet.

20. Aspects organisationnels (2/2) : quelles sont les conséquences organisationnelles à l'extérieur du service hospitalier demandeur ?

La possibilité de traiter de nombreuses indications nouvelles (récidives pelviennes, pancréas...) renforcera les filières existantes (allongement de la survie des patients HCL en cours de traitement et admission de nouveaux patients dans le cadre du recours), à hauteur de ■ patients annuels environ répartis dans les différents services de spécialités.

Cet équipement « vitrine » devrait également doper l'attractivité des HCL en cancérologie moyennant une communication large et adaptée, mais sans qu'il soit possible pour l'instant d'en quantifier l'impact sur les services de spécialités.

21. Point de vue du patient : quelle est la perception de la technologie par le patient et son implication ?

Il n'est à ce stade pas possible de répondre à cette question.

Un consortium international de chercheurs¹⁶ a été mis en place avec pour objectif de développer des indicateurs de qualité de vie et des *Patient Related Outcome Measures*²⁷ afin de définir des « standards de qualité ». Dans leur article, les auteurs précisent que ces mesures n'existent pas actuellement. Cet article rappelle combien la qualité du service au patient dépend de celle du travail en équipe. L'engagement de patients ressources en radiothérapie pourrait compléter les démarches sur le travail en équipe actuellement en cours dans le service.

Selon un rapport du NHS⁸, les patients « devraient être impliqués à toutes les étapes de mise en place du processus d'innovation ». Il pourrait s'appliquer à la phase intra-HCL dès lors que la décision d'implantation aura été prise.

22. Aspects stratégiques : y a-t-il des aspects stratégiques particuliers liés à l'introduction de la technologie ?

22.1 Stratégie de positionnement concurrentiel / collaboration

Tout porte à penser que le centre ■ s'inscrit également dans un projet d'acquisition (un chef de service recruté avec cette demande, réunion récente sur le sujet).

⁶ Kerkmeijer LGW, Fuller CD, Verkooyen HM, Verheij M, Choudhury A, Harrington KJ, Schultz C, Sahgal A, Frank SJ, Goldwein J, Brown KJ, Minsky BD and van Vulpen M On Behalf of the MR-Linac Consortium Clinical Steering Committee (2016) The MRI-Linear Accelerator Consortium: Evidence-Based Clinical Introduction of an Innovation in Radiation Oncology Connecting Researchers, Methodology, Data Collection, Quality Assurance, and Technical Development. *Front. Oncol.* 6:215.

⁷ Définition de l'Agence du médicament américaine (FDA) il s'agit de « toute mesure de l'état de santé du patient qui est rapportée directement par le patient, sans interprétation du médecin ou d'une tierce personne ». Ces mesures sont recueillies le plus souvent au travers de questionnaires standardisés validés, dont les propriétés psychométriques sont aujourd'hui bien établies, et ont fait l'objet de recommandations visant à promouvoir leur bonne utilisation, notamment par les agences d'enregistrement des médicaments.

⁸ Taylor H. Accelerated Access Review: Interim Report [cited 2015 Dec 11]. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/471562/AAR_Interim_Report_acc.pdf

UniCancer a conclu un accord cadre permettant aux différents CLCC d'acquérir facilement des IRM Linac Viewray et 3 CLCC ont déjà passé commande.

Il conviendrait de compléter l'étude par une cartographie des équipements, une analyse des parts de marché actuelles et futures au regard du projet des HCL d'implanter un nouveau centre de radiothérapie au Groupement Est et ensuite du nouvel équipement.

22.2 Stratégie de gestion des autorisations

L'installation d'un IRM Linac s'intégrerait dans le cadre de l'autorisation existante d'activité de radiothérapie du site, et ne nécessiterait pas l'obtention d'une autorisation d'équipement lourd supplémentaire. L'IRM couplée à l'accélérateur linéaire ne génère pas de forfait technique.

L'évolution des autorisations en cancérologie à horizon 2019 constitue un élément d'incertitude et, du strict point de vue du régime des autorisations, milite en faveur d'une décision à court terme dans l'hypothèse d'un durcissement futur des conditions d'autorisation.

S'il n'y a pas de difficulté particulière du côté des autorisations d'équipements ou d'activité, il convient d'être attentif aux aspects d'autorisation par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN). En effet, la DAF de l'Institut Paoli Calmettes nous a indiqué que la phase de contrôle et validation demandée par l'ASN pour cette première installation

en France est beaucoup plus longue que prévu et a entraîné un retard de 4 à 6 semaines sur la mise en service.

22. 3 Stratégie d'attractivité du personnel médical / paramédical

Impact non étudié à ce stade.

Il conviendrait d'ajouter une prospective médicale au regard du projet des HCL d'implanter un nouveau centre de radiothérapie au Groupement Est et ensuite du nouvel équipement.

22.4 Stratégie de programmation budgétaire

La soutenabilité au Plan Global de Financement Pluriannuel est notamment à étudier :

- *En fonction de la possibilité de recours à des financements tiers (ARS, Région, Fondation...)*

Il faut noter que le centre ■ a obtenu d'importantes subventions des collectivités locales (Région, Métropole) et dans une moindre mesure de l'ARS, qui lui permettent d'avoir moins de 50% du montant total de l'équipement restant à sa charge (les travaux ne sont pas subventionnés). Sans ces subventions, l'acquisition n'aurait pas pu être réalisée.

S'agissant du dossier HCL, le Pr Chapet a intégré dans le projet de recherche une collaboration avec le CHU de Grenoble et le CLCC de Clermont pour permettre un abord plus facile du Conseil Régional pour une demande de subvention.

- *En fonction des souhaits et possibilités d'achats (équipement ? travaux ?) sur charges d'exploitation.*

La planification d'une telle opération, financée sur l'enveloppe Activités nouvelles, devra également être étudiée. Le porteur médical du projet propose une ouverture 12

mois après lancement (compatibilité avec les contraintes travaux à vérifier, cf. ci-dessous).

Cette hypothèse projette une dépense d'exploitation sur l'enveloppe 2020 qu'il conviendrait d'arbitrer au regard des autres engagements. De même, il conviendra de préciser les possibilités en termes de PGFP sur une imputation 2020.

22.5 Stratégie d'achat

La discussion doit s'inscrire plus globalement dans l'ensemble des renouvellements des équipements de radiothérapie prévus à court terme (2 ans).

L'intégration ou non des travaux à l'achat des équipements doit être tranchée : coûts, faisabilité et risques techniques, délais.

Les aspects projets de recherche seront intégrés au contrat, en collaboration avec la DRCI.

22.6 Stratégie relative aux travaux

Comme évoqué plus haut au point 15.1.2, les coûts de travaux sont conséquents (première estimation DAT avoisinant les ■M€ TDC).

Le délai estimé est de 28 mois pour une gestion de projet HCL classique.

En raison du délai notamment, la prise en charge des travaux par le fournisseur de l'équipement sera étudiée en parallèle et en comparatif d'une gestion de projet HCL classique.

Pour information, des sociétés comme RAD bunker annoncent pouvoir délivrer des bunkers en 3 mois assurer aussi du leasing sur ces locaux – une analyse plus poussée doit être menée tant sur les plans techniques que financiers.

22.7 Stratégie de gestion du site du Groupement Hospitalier

L'activité de radiothérapie constitue une activité majeure du site du CHLS (en volume et en valeur). Le GHS accompagne la croissance constante de l'activité via la formalisation de deux dossiers d'activités nouvelles qui ont été validés par l'institution. Ce service dispose de compétences médicales et managériales avérées qui facilitent, d'une part, l'innovation et, d'autre part, la maîtrise de gestion de projet complexe.

Cela se traduit par le portage ou la réalisation avec succès d'activités ou de projets stratégiques : NRCS ou extension au GHE.

Le projet de service s'axe aujourd'hui sur le développement de la politique recherche et innovation du service. Cet axe, au sein du campus intégré du CHLS, est parfaitement en phase avec la forte valence cancérologie hospitalo-universitaire du site. L'IRM Linac constitue en cela une opportunité qui a été bien appréhendée par les acteurs locaux et la faculté de Lyon Sud.

Les conditions de réalisation du projet sur le plan technique ont été appréhendées en lien avec la DAT et, comme évoqué supra, le modèle médico-économique demande à être détaillé dans le cadre d'un dossier plus étayé.

La coopération entre le service de radiothérapie et celui de physique médicale sur le plan de la recherche constitue à ce jour un élément de fragilité. Le futur rattachement du service de physique médicale à la Direction du Groupement sera de nature à permettre de faire converger les points de vue.

22.8 Stratégie de recherche et publication

Dans le document rédigé par le Pr. Olivier Chapet « Consortium de Recherche autour de l'IRM Linac », en annexe de ce rapport, plusieurs axes de recherche sont présentés dans de multiples pathologies (tumeurs cérébrales, cancers pelviens, cancers digestifs, tumeurs du pancréas, lésions hépatiques, etc..). Ces axes de Recherche ont été présentés en collaboration avec de multiples cliniciens des HCL, Creatis, Prisme, VetAgro SUP, IMP, ILM, etc.

A ce stade, les ambitions sont intéressantes et cohérentes avec le dossier présenté. Toutefois, elles seront probablement complexes à mettre en œuvre de manière concrète et risquent de ne pas produire d'effets à court terme, notamment en termes de sources de financement.

23. Autres aspects potentiellement importants : y a-t-il d'autres aspects potentiellement importants liés à l'introduction de la technologie ?

Sans objet.

QUESTIONS 24-28 DISCUSSION, CONCLUSION et RECOMMANDATIONS

24. Discussion des incertitudes : existe-t-il certaines limites dans la méthode ou l'approche choisie ou des sources de biais potentielles pour générer les éléments de preuve ?

Les aspects RH sont basés sur les estimations formulées par le Pr CHAPET et nécessiteraient une analyse complémentaire en associant les directions expertes (DPMT/ Coordination Générale des Soins/DPAS/DAM).

L'augmentation d'activité projetée est également basée sur les prévisions du Pr CHAPET et revêt par nature un caractère aléatoire.

Les modalités de tarification en France sont également encore incertaines du fait du faible nombre d'équipements installés. L'expérience du centre ■ sera à surveiller pour savoir quels accords seront obtenus, éventuellement au niveau national, sur le modèle de tarification.

Il manque des éléments de type « étude de marché » pour savoir comment sont couverts à l'heure actuelle et pour l'avenir les besoins en radiothérapie sur le territoire, notamment s'agissant des patients actuellement en échappement thérapeutique et qui seraient éligibles à cette nouvelle technologie.

De plus, l'impact éventuel d'un effet « vitrine » sur l'augmentation d'activité est difficile à évaluer même si d'autres exemples montrent qu'il est réel (hausse d'activité pour un établissement disposant d'un équipement de pointe, alors même que les patients supplémentaires ne sont pas éligibles à l'utilisation de cet équipement).

Enfin, à ce stade d'instruction du dossier, l'habituel calcul de ROI n'a pas pu être réalisé (enrichissement systématique de la trame du dossier d'évaluation à prévoir).

25. Est-ce que la technologie a déjà été implantée ailleurs : autres établissements de santé, en France, à l'étranger ?

A ce jour 18 IRM Linac Viewray sont installés dans le monde. En France, trois IRM Linac système Viewray sont en cours d'installation à l'Institut du Cancer de Montpellier,

l'Institut Paoli Calmettes à Marseille et au CLCC de Dijon. Au 28 novembre 2018, date de finalisation du présent rapport, aucun équipement n'est encore en fonctionnement.

Douze équipements opérationnels ELEKTA dédiés à la recherche sont installés dans le monde. L'un d'entre eux a été validé pour un usage clinique et utilisé sur un premier patient atteint d'un cancer de la prostate le 22 août 2018 à l'University Medical Centre Utrecht (Pays Bas). A notre connaissance, aucun IRM Linac ELEKTA n'est en cours d'acquisition en France.

26. Est-ce que la nouvelle technologie est recommandée par une institution/organisation reconnue nationalement/internationalement ?

Non

27. Suite à l'évaluation de la technologie, quelles sont les recommandations ?

L'acquisition d'une IRM Linac conforterait et renforcerait la position de leader des HCL en matière de cancers solides, dans un environnement très concurrentiel au niveau local notamment.

Des études cliniques sont en cours pour renforcer le niveau de preuve de gain/efficacité actuellement disponible, et d'autres études de haut niveau de preuve sur le plan clinique et médico-économique devront être conduites : les HCL auraient alors la capacité d'être contributeurs voire leaders (promoteurs) sur ce segment, au niveau national voire international.

Toutefois, il est manifeste qu'une telle acquisition représente une charge considérable, tant en investissement qu'en exploitation. Pour y faire face, il semble légitime d'engager une recherche de subventions pour l'investissement ; de plus, le lancement de l'investissement nécessite préalablement de sécuriser la capacité à facturer.

Le choix d'acquérir une telle technologie, à ce stade de son évaluation scientifique, reposerait donc sur un pari stratégique et politique plus que sur des éléments objectifs d'efficacité médicale ou d'équilibre économique.

Plus généralement, il ne paraît pas possible d'exposer des recommandations sur la base du dossier actuel autres que de compléter le dossier sur tous les aspects cités aux items 24 et 28 notamment.

28. Quelles sont les suggestions éventuelles pour toute action future en rapport avec la technologie ?

La stratégie d'achat et de réalisation des travaux doit faire l'objet d'analyses complémentaires (possibilité de co-financements, intégration dans le projet global GHE, intégration des travaux, etc.).

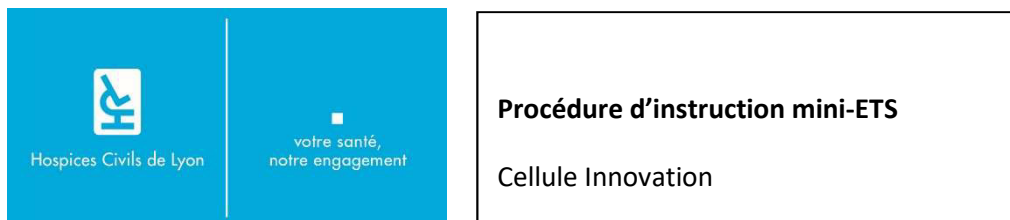
Les besoins réels en RH devront également faire l'objet d'une analyse plus poussée pour préciser les surcoûts attendus.

Le dossier sur le plan de l'exploitation doit faire l'objet d'analyses complémentaires, en précisant s'il s'agit d'un équipement recherche ou soins.

Le calcul du ROI de cette opération doit être réalisé.

L'analyse d'impact SI doit être réalisée.

6.4. Annexe 4 : Procédure d’instruction d’une demande d’équipement onéreux traitée dans le cadre d’une mini-HTA



1. Contexte

Dans le cadre de demandes d’innovations technologiques ou organisationnelles coûteuses, la Cellule Innovation de la DRCI est missionnée par la Direction Générale pour expertiser les demandes et rédiger un rapport de mini-ETS (Evaluation des Technologies de Santé), outil d’aide à la décision pour l’éventuelle adoption de l’innovation par l’Institution.

2. Pré-requis

Lorsque la Cellule Innovation est missionnée sur une demande, les prérequis sont les suivants :

- Envoi d’un mail au demandeur contenant la fiche de demande (annexe) à renseigner,
- Constitution au sein de la Cellule Innovation d’un trinôme composé d’un Méthodologiste, d’un Economiste de la Santé et d’un Ingénieur Biomédical,
- Une rencontre est fixée avec le demandeur afin de discuter du projet, en présence d’au moins un des membres du trinôme Cellule Innovation.

L’expertise de la demande et la rédaction du rapport ne seront pas réalisées si l’argumentaire du demandeur n’est pas envoyé aux membres de la CI et/ou si une réunion avec le demandeur n’a pu être effectuée.

Des deadlines sont fixées au demandeur, ainsi qu’aux contributeurs à la rédaction du rapport.

3. Expertise de la demande

- Lorsque les pré-requis sont validés, l’expertise et la rédaction du rapport peuvent être réalisés. La Cellule Innovation coordonne l’expertise et rédige la première version du rapport.
- Lorsqu’une première version du rapport est aboutie, la Cellule Innovation sollicite les différents contributeurs susceptibles d’apporter des informations essentielles à l’expertise. Ces contributeurs potentiels sont :
 - o La Direction des Coopérations et de la Stratégie,
 - o La Direction des Achats,
 - o la Direction des Travaux,
 - o La Direction de l’Ingénierie Biomédicale et des Equipements,
 - o La Direction de la Performance et du Contrôle de Gestion,
 - o La Direction de la Qualité, des Risques et des Usagers
 - o La Direction des Plateaux Médico-Techniques,
 - o Les services pharmaceutiques des sites,
 - o La Direction de l’établissement du demandeur.

- Lorsque les contributeurs ont apporté leur contribution, les membres de la Cellule Innovation réévaluent le contenu du rapport.
- La Cellule Innovation envoie le rapport à la DGA.

4. Contenu du rapport

Le rapport est constitué des parties suivantes :

QUESTION 1 RESUME

1. Résumé des effets attendus

QUESTION 2-7 INFORMATIONS GENERALES

2. Qui propose la technologie ?
3. Qui sont les auteurs du rapport d'ETS ?
4. Est-ce que d'autres intervenants sont impliqués dans cette demande ?
5. Existe-t-il des conflits d'intérêt ?
6. Est-ce que le rapport d'ETS a été relu/révisé (en interne ou en externe) ?
7. Définir les objectifs et le périmètre du rapport d'ETS

QUESTIONS 8-12 ASPECTS METHODOLOGIQUES ET ANALYSES

8. Est-ce qu'une revue de la littérature des articles les plus pertinents a été menée (par l'établissement de santé ou autre) ?
9. Est-ce que des données complémentaires/supplémentaires ont été ajoutées au rapport d'ETS ?
10. Quelle est la qualité des données/informations/publications incluses ?
11. Liste des références bibliographiques
12. Existe-t-il des études en cours de réalisation sur la technologie (mesurant ses effets) ?

QUESTIONS 13-23 RESULTATS PAR DOMAINE

13. Efficacité clinique : quels sont les effets cliniques de la technologie ?
14. Sécurité des patients : existe-t-il de potentiels effets indésirables associés à la technologie ?
15. Aspects économiques (1/4): quels sont les surcoûts ou les économies annuelles attendues ?
16. Aspects économiques (2/4): quels montants sont remboursés pour l'utilisation de cette technologie ?
17. Aspects économiques (3/4): quels surcoûts ou économies sont possibles pour les autres établissements de santé, les autres services ou en ville ?
18. Aspects économiques (4/4): est-ce qu'une évaluation économique de la technologie a été réalisée d'un point de vue sociétal ?
19. Aspects organisationnels (1/2): quelles sont les conséquences organisationnelles ?
20. Aspects organisationnels (2/2): quelles sont les conséquences organisationnelles à l'extérieur du service hospitalier demandeur ?
21. Point de vue du patient : quelle est la perception de la technologie par le patient et son implication ?
22. Aspects stratégiques : y a-t-il des aspects stratégiques particuliers liés à l'introduction de la technologie ?
23. Autres aspects potentiellement importants : y a-t-il d'autres aspects potentiellement importants liés à l'introduction de la technologie ?

QUESTIONS 24-28 DISCUSSION, CONCLUSION et RECOMMANDATIONS

24. Discussion des incertitudes : existe-t-il certaines limites dans la méthode ou l'approche choisie ou

des sources de biais potentielles pour générer les éléments de preuve ?

25. Est-ce que la technologie a déjà été implantée ailleurs : autres établissements de santé, en France, à l'étranger ?

26. Est-ce que la nouvelle technologie est recommandée par une institution/organisation reconnue nationalement/internationalement ?

27. Suite à l'évaluation de la technologie, quelles sont les recommandations ?

28. Quelles sont les suggestions éventuelles pour toute action future en rapport avec la technologie ?

5. Synthèse de la procédure

1 Demande de la Direction Générale

2 Analyse de la demande en réunion de la Cellule Innovation

- Formation d'un trinôme : Julien Koehler, un Méthodologiste et un Economiste,
- Désignation d'un Responsable de l'instruction de la demande (une des personnes du trinôme).

3 Mail au clinicien

- Demande de rdv au clinicien,
- Envoi de la fiche de demande à renseigner (cf annexe).

4 Rencontre avec le clinicien

- Entretien basé sur la trame du document de Mini-ETS,
- Documents complémentaires demandés au Clinicien (publications, marquage CE, offre commerciale, etc..)

5 Entretien téléphonique Trinôme Cellule Innovation

- Décision de l'ordre de rédaction,
- Rédaction du document,
- Mise à disposition du document sur Y:\CELLULE INNOVATION\3 - ETUDES ET EXPERTISES\RAPPORTS MINI-ETS

6 Réunion de la Cellule Innovation

- validation du document en interne.

7 Mise à disposition du document sur le répertoire : Y:\MINI ETS

- Envoi d'un mail aux contributeurs avec deadline (relance si plus d'une semaine de retard).

8 Validation finale du document en trinôme

- réunion téléphonique ou physique.

9 Envoi à la Direction générale par mail

- avec les contributeurs en copie.

6. Annexe

Formulaire de demande MINI ETS

Cellule Innovation de la DRCI

Nom de la technologie : _____

Demandeur : _____

Date de la demande : _____

Merci de joindre en annexe de ce document tous les éléments complémentaires en votre possession (devis, marquage CE, notice d'utilisation, plaquette, etc..)

Décrire les principales caractéristiques de l'innovation faisant l'objet de la demande (indiquer la date de marquage CE s'il s'agit d'un Dispositif Médical) :

Quelles sont les indications concernées par l'innovation ?

Quelle est prise en charge de référence des indications citées ci-dessus ?

Quels sont les inconvénients de la ou des prises en charge de référence?

Quels seraient les avantages de l'innovation faisant l'objet de la demande ?

Existe-t-il des publications liées à l'innovation faisant l'objet de la demande ? De quel niveau de preuve (essais randomisés, études de cohortes, études de faisabilité) ?

Existe-t-il des publications dans d'éventuelles autres indications ? De quel niveau de preuve (essais randomisés, études de cohortes, études de faisabilité)? Incrémenter les références.

Existe-t-il des recommandations nationales ou internationales liées à l'utilisation de l'équipement ?

Existe-t-il des études françaises et/ou étrangères en cours sur l'innovation faisant l'objet de la demande ?

Existe-t-il des concurrents à l'innovation faisant l'objet de la demande ? Lesquels ? A quel tarif ?

Combien de patients potentiellement concernés par l'innovation ont-ils été pris en charge chaque année sur les cinq dernières années dans le service du demandeur ?

Combien de patients sont concernés chaque année aux HCL ?

Quel est le coût de l'équipement et les coûts associés (maintenance, travaux, informatique, consommables, personnel, etc..) ?

Existe-t-il de potentiels effets indésirables liés à la technologie ?

L'acquisition de la technologie demandée permettra-t-elle une augmentation de l'activité (merci de noter les codes GHS des séjours concernés, ainsi que les codes CCAM)

D'autres centres en France sont-ils équipés ?

D'autres centres en Europe et dans le monde sont-ils équipés ?

Quels sont les projets de recherche envisagés avec la technologie demandée détailler :
séries de cas, études de faisabilité, etc..) ?

6.5. Annexe 5 : Grille d'évaluation de la qualité d'une étude d'efficience

Source : (adapté de) Drummond et al. (Drummond & al., 2015)

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.	☐	☐
L'étude compare toutes les différentes options pertinentes sur le plan clinique.	☐	☐
Un point de vue précis est adopté et l'étude se place dans un contexte décisionnel particulier.	☐	☐
Les options concurrentes sont-elles décrites de manière détaillée et complète ?		
Aucune option importante n'a été omise.	☐	☐
L'option « ne rien faire » est envisagée et étudiée si pertinente.	☐	☐
Les éléments descriptifs des options sont présentés (fréquence, population d'analyse, schéma de l'intervention, etc.).	☐	☐
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.	☐	☐
L'efficacité est établie par une synthèse d'études cliniques de bonne qualité méthodologique.	☐	☐
L'efficacité est établie par des données d'observation ou des hypothèses avec une analyse des biais sur les conclusions.	☐	☐
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.	☐	☐
Aucun effet sur la santé important n'est omis. Si un effet important n'est pas examiné, ce choix est argumenté.	☐	☐
Aucun coût important n'est omis. Si un élément de coût important n'est pas examiné, ce choix est argumenté.	☐	☐
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.	☐	☐
La méthode de quantification des ressources consommées est valide.	☐	☐
Les coûts unitaires sont détaillés (tarifs, prix de marché, etc.) et adaptés à la perspective retenue.	☐	☐
La mesure des résultats de santé est adaptée à la question posée (année de vie, événement évité, score de préférence, etc.).	☐	☐
La méthode de mesure des résultats est valide.	☐	☐
Les sources d'information sont clairement identifiées et la source la plus pertinente est privilégiée.	☐	☐
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.	☐	☐
Le taux d'actualisation est connu et argumenté.	☐	☐

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 et probabiliste) sur tous les paramètres clés incertains.	☐	☐
Dans l'analyse déterministe, les intervalles de valeurs sont argumentés.	☐	☐
Dans l'analyse probabiliste, les analyses statistiques sont adaptées à la nature des paramètres clés et les distributions sont présentées et argumentées.	☐	☐
L'incertitude attachée aux conclusions de l'évaluation économique est connue et discutée (intervalles de confiance, ellipses de confiance, courbe d'acceptabilité).	☐	☐
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.	☐	☐
Si un indicateur de synthèse est proposé (ratio coût-résultat), il est correctement interprété.	☐	☐
Les options appartenant à la frontière d'efficacité sont identifiées.	☐	☐
L'étude est transparente sur ses limites.		
Les conclusions sont comparées de manière critique à celles d'autres études sur le même sujet.	☐	☐
L'étude aborde la question de la généralisation des conclusions pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients.	☐	☐
L'étude prend en compte d'autres facteurs entrant dans la décision (éthique, financement, organisation et mise en œuvre, etc.).	☐	☐

6.6. Annexe 6 : Principes directeurs des bonnes pratiques dans les unités d'évaluation des technologies de la santé en milieu hospitalier (Sampetrio & al. 2015)

Dimensions	Guiding principles
1. The assessment process	1. The HB-HTA report should clearly state its goal and scope, reflect the hospital context, and take into account the informational needs of hospital decision makers.^a 2. The HB-HTA report should be performed systematically using good methods and appropriate tools in a way that can be adapted to other hospitals (transferable).^a 3. The HB-HTA process should involve all relevant stakeholders and be conducted in an unbiased and transparent manner ensuring independence and proper communication of its results to hospital stakeholders.^a
2. Leadership, strategy and partnerships	4. The mission, vision, and values of the HB-HTA unit should be clearly defined and coherent with the hospital's overall mission and strategy, and should allow for clear governance of the HB-HTA unit.^a 5. There should be clear leadership at the top of the HB-HTA unit as well as a communication policy/strategy.^a 6. Criteria for the selection of technologies to be assessed should be clearly stated.^a 7. Process of disinvestment of health technologies should be defined and established. 8. HB-HTA units should be willing to improve in the light of its experience and be open to learn and innovate. 9. There should be a clear policy and mechanisms for sharing knowledge and resources. 10. HB-HTA units should collaborate with regional, national, and international HTA organizations.^a 11. Links with key allies and partners should be proactively identified and promoted.
3. Resources	12. Well-defined human resources, recruitment policies, and career development plans should be established.^a 13. Financial resources should be sufficient to cover operational costs and ensure an appropriate place of work.^a
4. Impact	14. Short- and medium-term internal and external impact of the HB-HTA unit work should be measured. 15. Long-term impact of the HB-HTA unit on hospital performance and health of communities should be measured.