

# *Synthèse du Congrès de l'ISPOR 2008*

Décembre 2008

COLLEGE DES ECONOMISTES DE LA SANTE - NOVARTIS FRANCE

## EDITORIAL

L'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) est la principale organisation internationale supportant le développement de la pharmacéconomie et plus généralement de l'évaluation médico-économique. L'ISPOR réunit des universitaires, des chercheurs en économie, des professionnels de santé et des industriels représentant près d'une centaine de pays mais également de nombreux décideurs intervenant dans le champ sanitaire et social.

Un des temps forts de la vie de cette organisation est son congrès européen annuel. La 11<sup>ème</sup> édition s'est déroulée cette année à Athènes du 8 au 11 novembre 2008 et a réuni plus de 2000 personnes. Son thème principal portait sur les évolutions et les améliorations des concepts et des preuves appuyant les décisions en santé. Avec 10 tables-rondes organisées, 79 présentations orales de travaux de recherche, 28 ateliers et près de 900 posters présentés sur 3 jours sans compter les sessions satellites, il était évidemment très difficile pour les participants de pouvoir appréhender l'ensemble des sujets abordés.

C'est pourquoi, le Collège des Economistes de la Santé a souhaité, cette année, s'associer à une initiative originale des Laboratoires Novartis-France et proposer une synthèse des principaux apports de ce congrès. Ce travail a été réalisé par 3 jeunes économistes doctorant (Hassan Serrier, LEG, Université de Bourgogne), post-doctorant (Florence Nguyen, GATE, Université de Lyon) et ingénieure de recherche (Anne Buttard, GRAPHOS-IFROSS, Université de Lyon III) et une interne en pharmacie Mélanie Brignone (Université Paris Descartes), sous la direction de Thomas Barnay, Bruno Detournay et Ségolène Bisot-Locard. Ils ont ainsi pu découvrir l'intérêt de ce type de manifestation internationale, écouter des chercheurs et intervenants reconnus et mesurer combien l'évaluation médico-économique des actions de santé constitue un domaine en pleine expansion, riche d'idées nouvelles et de débats.

Nous espérons vivement que ce document sera utile à tous et que cette approche sera renouvelée chaque année lors des principales manifestations traitant de la discipline.

**Thomas BARNAY** (*Erudite-TEPP (FR n°3126, CNRS), Université Paris XII – CES*)

**Bruno DETOURNAY** (*CEMKA-EVAL*)

**Ségolène BISOT-LOCARD** (*Novartis-France*)

## 1. NICE VERSUS IQWiG : UNE OPPOSITION ENTRE QALY ET FRONTIERE D'EFFICIENCE ?

Le 11ème congrès de l'ISPOR a été principalement marqué par la controverse suscitée par la parution en janvier 2008 (puis en octobre 2008) des premières recommandations de l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) sur l'évaluation médico-économique dans le système de santé en Allemagne. Comme le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) au Royaume-Uni et la Haute Autorité de Santé (HAS) en France, l'IQWiG est une autorité indépendante créée par le gouvernement fédéral allemand pour éclairer les pouvoirs publics sur l'utilisation optimale des technologies de santé, médicaments, dispositifs et actes et pour promouvoir les bonnes pratiques. Ses recommandations en matière d'évaluation économique ont été élaborées par un groupe d'experts européens dans le cadre de la réglementation allemande. Cette évaluation repose sur la prise en compte d'une frontière d'efficacité par domaine thérapeutique et remet en cause l'approche globale du coût incrémental par QALY (*Quality Adjusted Life Years*, Années de vie ajustées par la qualité) qui est mise en œuvre depuis dix ans par le NICE au Royaume-Uni.

### 1.1 L'évaluation selon le NICE

L'évaluation économique des technologies de santé conduite par le NICE se fonde sur la recherche d'une maximisation des gains de santé, dans un contexte de budget limité<sup>1</sup>. Le NICE s'appuie pour ce faire sur une démarche d'analyse des ratios coût-efficacité fondée sur un critère de résultat universel, commun à tous les champs thérapeutiques et unidimensionnel, le QALY. Ce dernier agrège un critère d'efficacité, en général le nombre d'années de vie gagnées, avec celui de la qualité de vie associée à ces années de vie.

Le calcul des QALYs est réalisé à partir d'échelles de qualité de vie psychométriques (EQ-5D, SF-6D, 15D,...) ou de techniques de révélation des préférences dans un souci de compatibilité avec les principes de la théorie économique du bien-être et du choix rationnel (*time trade-off, person trade-off, standard gamble*,...). Le concept de QALY s'apparente à la théorie de l'utilité quand la mesure de la qualité de vie qu'il mobilise est basée sur une expression des préférences individuelles (et uniquement dans ce cas).

<sup>1</sup><http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>

Bien qu'étant apparemment simples et intuitifs, les QALYs ont, dès leur origine, suscité des débats passionnés. Parmi les multiples critiques soulevées (dont on trouvera un résumé dans les Recommandations du Collège de 2003), on peut évoquer les problèmes de référentiels, de fonction d'agrégation, de mesures, etc. Par ailleurs, ils soulèvent également des problèmes d'équité voire d'éthique. L'ensemble de ces difficultés ont été rappelées dans différentes sessions du congrès (IP2, IP7, 3ème session plénière).

La construction de tables de classement des ratios coût / QALY (« *league-table* ») permet la comparaison des technologies de santé et ce dans le but de rationaliser les dépenses médicales. Des seuils de décision ont été définis. Lorsque le ratio est inférieur à 20 000 £/QALY, le NICE recommande généralement la technologie évaluée. Au delà d'un seuil de 30 000 £/QALY, le NICE ne recommande l'adoption de la technologie que si cette dernière est particulièrement innovante ou si elle apporte des bénéfices additionnels.

Toutefois des technologies ont pu être refusées même quand leur ratio coût-efficacité incrémental (ICER) était inférieur à 20 000£ / QALY, principalement en raison d'un manque de preuves présentées par les fabricants. A l'inverse, des interventions dont l'ICER était supérieur à 30 000£ / QALY ont pu être acceptées, notamment dans le domaine de l'oncologie.

Depuis 2005, le NICE a recours à un processus d'évaluation standardisée (*Single Technology Appraisal* ou STA) pour analyser rapidement une technologie destinée à être employée dans une seule indication. Une équipe universitaire : l'*Evidence Review Group* (ERG) est alors chargée par le NICE d'évaluer les résultats présentés par les promoteurs des technologies. Karla *et al.* ont revu les technologies qui ont été évaluées entre décembre 2006 et mai 2008. Sur les 18 technologies soumises au NICE, 13 ont obtenu un avis favorable. 17 des 18 soumissions ont fait l'objet de critiques de la part de l'ERG, principalement liées à une justification inadéquate des données fournies ou encore à un manque de données de sous-groupes. Dans 10 cas (56%), l'ICER calculé par l'ERG était supérieur à celui calculé par le fabricant. Enfin, 6 études ont reçu un avis favorable malgré une critique du modèle présenté.

## 1.2 L'évaluation selon l'IQWiG

L'IQWiG a été mis en place au niveau fédéral dès septembre 2004 mais il n'a été autorisé à prendre en compte des considérations économiques dans ses évaluations qu'à partir d'avril 2007. L'Allemagne est, dans ce domaine, dans une phase de transition.

Comme dans de nombreux pays, la réglementation allemande concernant le marché du médicament visait jusqu'à présent à mieux contrôler les prix. L'augmentation de ces derniers s'est stabilisée dès le début des années 1990 à la suite d'une série d'interventions réglementaires. Les dernières mesures ont mis en place des plafonds de remboursements pour les médicaments innovants n'entrant pas dans le cadre des systèmes de prix de référence (excepté dans le cas des maladies orphelines). Il est prévu (d'ici à 2010) que ces plafonds de remboursement soient établis sur la base d'analyses coûts-efficacité (les Allemands parlent d'analyses coût-bénéfices) en cohérence avec les recommandations de l'IQWiG. Par ailleurs, des contrats spécifiques pourront être négociés avec des laboratoires pharmaceutiques. Bien des questions demeurent quant aux critères qui seront effectivement pris en compte pour déterminer les plafonds de remboursement.

La notion de frontière d'efficience a été choisie par l'IQWiG comme base de l'évaluation des technologies de santé en Allemagne. Cette approche permettra théoriquement, une utilisation efficiente des ressources dans un domaine thérapeutique donné, avec prise en compte de l'évaluation des effets sur la santé (bénéfices) déjà réalisée au plan clinique par l'IQWiG, et d'éviter les problèmes d'équité posés par l'approche conduite par le NICE..

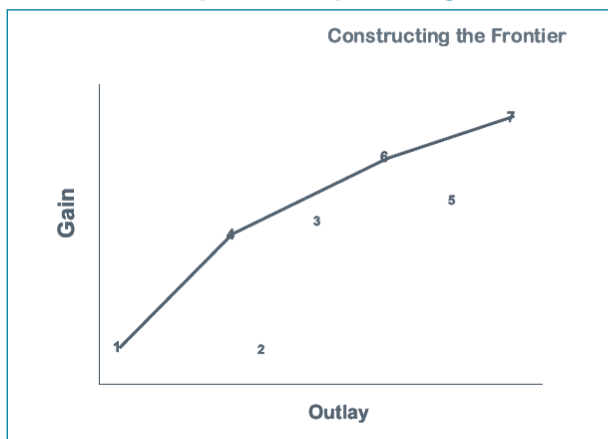
L'évaluation de l'efficacité obéit à un certain nombre de règles : prise en compte des effets finaux (y compris les implications pronostiques), caractère cardinal des mesures (autant que possible), possibilité d'utilisation de critères multidimensionnels voire de QALYs (mais l'utilisation de ces derniers n'est pas jugée indispensable). Seules les technologies de santé ayant démontré une efficacité clinique (au sens de l'*Evidence-Based Medicine*), peuvent faire l'objet d'une évaluation économique

Les coûts sont mesurés dans la perspective des citoyens allemands assurés et se résument aux coûts directs. Les coûts indirects sont donc exclus comme dans les évaluations conduites pour le NICE.

L'efficience de chaque technologie évaluée peut être représentée dans un système ortho-normé où l'axe des abscisses correspond au coût net total de l'intervention par patient et l'axe des ordonnées à la valeur attribuée pour représenter les effets de la technologie sur la santé (mortalité, morbidité, qualité de vie, selon les cas). Chaque point représente une thérapie. Une courbe traduisant la limite d'efficience acceptée est alors élaborée dans chaque domaine thérapeutique en prenant en compte le fait que la pente de cette courbe s'infléchit au fur et à mesure que le bénéfice est plus important et le coût total de la procédure plus élevé. Les interventions les plus coûteuses sont sélectionnées. Tous les points qui se situent en bas à droite d'un autre (c'est-à-dire que la thérapie représente plus de coûts pour moins de bénéfices) sont éliminés. Les points restants sont reliés et forment la frontière d'efficience. Celle-ci peut être définie comme l'ensemble des points qui relient les interventions existantes telles qu'aucun des points n'est dominant et telles que la frontière n'est pas redéfinie.

Ce mécanisme permettrait de prendre en compte le fait que les nouvelles technologies n'ont souvent qu'un apport marginal. Le principal problème qu'elle soulève est qu'elle est sous-tendue par un choix consistant à considérer que tous les besoins de santé doivent être couverts, ce qui conduit à accepter des ratios coûts-efficacité différents pour différents problèmes de santé. Par ailleurs, l'IQWiG recommande la réalisation d'études d'impact budgétaire. Cette approche en termes de frontière d'efficience, au cœur des discussions actuelles, ne devrait être opérationnelle qu'à partir de 2010. Par ailleurs, la dernière version des recommandations de l'IQWiG date d'octobre 2008.

**Graphique 1 :**  
**Représentation graphique d'une frontière d'efficience pour une pathologie donnée**



Source : <http://www.iqwig.de>

Les différences marquées entre l'approche du NICE et celle envisagée par l'IQWiG renvoient inévitablement à la question de l'harmonisation des recommandations sur l'évaluation médico-économique des stratégies de santé au niveau européen. Cette dernière a fait l'objet de la première session plénière.

### 1.3 Vers une harmonisation européenne des Health Technology Assessment ?

Le *Health Technology Assessment* (ou HTA) est une procédure multidisciplinaire qui consiste à étudier les implications médicales, sociales, éthiques et économiques du développement, de la diffusion et de l'utilisation des technologies de santé. Le HTA est l'un des éléments les plus importants dans les processus de prise de décision et de définition des priorités en santé. Des agences d'HTA sont présentes dans toute l'Europe.

Certains auteurs ont cherché à comparer les procédures d'évaluation des technologies de santé entre différentes agences. C'est notamment le cas de Schwarzer et Siebert qui ont mené une étude comparative de 5 agences chargées de l'évaluation des technologies en santé: l'IQWiG et le DAHTA@DIMDI en Allemagne, le NICE au Royaume-Uni, l'HAS en France et le Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) en Suède. Leurs objectifs étaient (1) de développer un outil permettant de décrire et de comparer de manière formelle et explicite les particularités des 5 agences, (2) de classer leurs méthodes, recommandations, procédés et facteurs contextuels, (3) de mettre en évidence leurs ressemblances et différences. Sur la base d'une revue de la littérature, 8 domaines de comparaison ont été explorés : (1) l'organisation, (2) la portée, (3) les processus, (4) les méthodes, (5) la diffusion, (6) la décision, (7) l'implémentation, et (8) l'impact. Les résultats de leur investigation montrent que les agences présentent des similarités dans les aspects organisationnels (statut légal, régulations, relations avec les institutions gouvernementales) mais présentent, en revanche, de grandes différences de méthodologies et de priorités.

Cann *et al.* ont, quant à eux, mené une étude comparative des motifs de l'acceptation ou du rejet des technologies soumises à 4 agences : le NICE, le PBAC en Australie, le CADTH au Canada et le SMC en Ecosse. Leur étude portait sur 73 soumissions réalisées entre novembre 2005 et mai 2008. Sur les 73 technologies évaluées, 44 ont donné lieu à des avis contradic-

toires entre agences, la plupart des conflits se situant entre le SMC et le PBAC, puis entre le CADTH et le SMC et le CADTH et le PBAC. Les auteurs notent que de nombreuses soumissions ont donné lieu à un avis favorable malgré des critiques du modèle économique.

Les variations de procédures d'HTA entre pays européens trouvent également leur source dans la diversité des bases de données utilisées pour l'évaluation économique, pour la mesure des conditions d'utilisation des médicaments ou la sécurité de ces derniers. En Allemagne, 3 bases de données (IMS, GEK, BIPS) sont principalement utilisées. Les bases de données disponibles en Angleterre (GPRD, IMS, THIN) sont simples à utiliser mais sont coûteuses. En France, la situation est complexe. Les bases de données Thalès-CEGEDIM ou IMS sont relativement limitées, ce qui pose la question de leur représentativité. Les bases de données de l'assurance maladie sont très développées mais elles restent encore inaccessibles aux acteurs privés et ne comportent pas d'informations directes sur les diagnostics. Une première tentative de recensement des bases disponibles dans les différents pays a été lancée par l'ISPOR.

La notion de transférabilité des résultats des modèles médico-économiques entre pays a également été abordée. Différents travaux visent à formaliser des méthodes permettant d'estimer un ratio coût-efficacité dans un pays en s'appuyant sur les résultats obtenus dans d'autres pays. Une de ces méthodes consiste à s'appuyer sur un score de transférabilité proposé par Boulenger *et al.* en 2005, et calculé à partir d'une grille de 42 questions sur les différents aspects de l'étude (sujet et éléments clés, coûts, actualisation, etc.). Dans un deuxième temps, des ajustements sont réalisés pour adapter le modèle initial au nouveau pays : prise en compte de la devise monétaire, des taux de marges, des taux de mortalité propres au pays. L'application pratique de cette approche dans le cadre de l'application d'un modèle développé au Royaume-Uni et dont l'auteur souhaitait réaliser une adaptation aux Pays-Bas aboutit à des résultats peu encourageants. En dépit d'un score de transférabilité très élevé (93%) et après tous les ajustements nécessaires, un ICER significativement plus élevé était obtenu dans le contexte néerlandais, en comparaison au contexte anglais.

En dépit de la diversité des procédures d'HTA d'un pays européen à l'autre, les mentalités semblent cheminer vers une plus grande cohé-

rence entre les pays. Ainsi, en juin 2008, les Ministres de la Santé des 53 pays de la Région européenne de l'OMS ont adopté la « *Charte de Tallin : des systèmes de santé, pour la santé et la prospérité* » qui souligne notamment l'intérêt de « *promouvoir les stratégies et la recherche sur les systèmes de santé et de faire un usage éthique et efficace des innovations en matière de technologie médicale et de produits pharmaceutiques ; l'évaluation des technologies de la santé devrait être utilisée pour contribuer à une prise de décisions plus éclairée* ». En outre, les Etats membres de l'Union Européenne travaillent à la mise en commun de leurs informations à travers le réseau EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment, [www.eunethta.net](http://www.eunethta.net)). Depuis 2005, cette collaboration a pour objectifs de développer des outils pour améliorer la coordination et réduire la duplication des tra-

vaux, faciliter leur utilisation par les décideurs et soutenir les pays ayant une expérience limitée en évaluation des technologies de santé, tout en préservant l'indépendance des décisions de chaque pays. Enfin, en juillet 2008, l'article 17 de la Proposition de Directive du Parlement Européen et du Conseil relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers stipule que « *Les États membres facilitent la création et le fonctionnement d'un réseau regroupant les autorités ou organes nationaux chargés de l'évaluation des technologies de la santé.* »

La session plénière sur l'harmonisation possible des HTA s'est conclue sur la possibilité d'un partage de l'information mais pas d'une standardisation des décisions, qui resteront individuelles par pays.

## 2. L'EVOLUTION DES METHODES

Différentes avancées méthodologiques ont été exposées au cours du congrès.

### 2.1 La mesure de l'efficacité clinique

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer l'efficacité clinique de nouveaux dispositifs médicaux (méta-analyses, analyses bayésiennes, modèles d'analyse de décision, etc.). Les méta-analyses bénéficient de méthodes affinées pour, d'une part, mesurer au mieux la qualité des études et, d'autre part, combiner les résultats des différentes études prises en compte (*Bivariate Random-Effects Model* – REM).

L'évaluation des technologies de santé se fonde le plus souvent sur les résultats d'essais randomisés contrôlés pour garantir l'efficacité d'une technologie. Zhang et Van Staa ont cherché à comparer les résultats présentés dans les études de coût-efficacité publiées et les résultats observés dans la pratique clinique réelle. Leur terrain d'application était celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et plus particulièrement des inhibiteurs de la Cox-2 sélectifs (coxibs). Ces auteurs ont identifié 30 études coût-efficacité publiées, relatives au coxib et s'appuyant sur des essais randomisés contrôlés. Les auteurs ont construit un modèle de coût-efficacité simple à l'aide d'un arbre de décision, et ont évalué deux stratégies: la prescription d'un AINS classique et celle d'un coxib.

Les probabilités individuelles d'événements gastro-intestinaux et d'hospitalisations liées à ces événements, sous AINS et sous coxib, ont été estimées à partir de la base de données GPRD au Royaume-Uni et du registre national des hospitalisations. La population d'étude était composée d'1 million de patients. Seule une minorité suivait un traitement quotidien (34,5% à base d'AINS classique et 44,4% à base de coxibs) et de longue durée, alors que les essais randomisés des coxibs rapportés dans les publications soulignaient la nécessité de suivre un traitement pendant au moins 6 à 9 mois. Sur la base des données GPRD, le coût d'un événement évité s'élevait à 52K£. En revanche, sur la base des essais randomisés publiés, le coût de l'événement évité était significativement moins élevé : de 8K£ à 10K£. En s'appuyant sur ces résultats contradictoires, les auteurs indiquent que les analyses publiées manquent de validité externe et ne sont donc pas représentatives de la pratique clinique réelle. Cette validité externe doit, selon eux, absolument être démontrée dans les analyses de coût-efficacité.

Une autre étude traduit les divergences d'inputs selon la méthode utilisée pour agréger les résultats d'études cliniques. Oppe *et al.* se sont intéressés aux données issues de trois essais randomisés contrôlés. Quatre types d'analyses ont été testés pour obtenir des estimateurs de probabilités de transition entre états de santé

et de probabilités d'événements à partir de ces données : les méta-analyses à effets fixes, à effets aléatoires, à effets bayésiens fixes et à effets bayésiens aléatoires. L'homogénéité entre les données initiales et les nouvelles données à été testée à l'aide de la statistique Q. Les différentes méthodes d'analyses ont produit des résultats significativement différents. Le modèle à effets aléatoires a fourni les probabilités d'événements les plus élevées, et les écarts-types les plus grands. Les modèles bayésiens ont fourni, quant à eux, les probabilités de transition entre états de santé les plus élevées. Le choix du modèle initial utilisé pour l'estimation des paramètres d'efficacité peut ainsi modifier de manière significative les valeurs retenues et par la même les résultats en termes de ratio coût-efficacité.

## 2.2 La mesure de la qualité de vie

Les *Patient-Reported Outcomes* (PRO) font référence à toute mesure de l'état de santé auto-évaluée par le patient. Sous ce terme, sont réunies les mesures de qualité de vie « psychométrique » (*Quality of Life* - QoL), de qualité de vie liée à la santé (*Health related quality of Life* - HRQoL), d'utilité (QALY), de capacités fonctionnelles et de symptômes. Parce que les patients et les cliniciens ne partagent pas toujours la même vision de l'efficacité, les PRO peuvent aider les cliniciens à mieux évaluer la santé de leurs patients.

Le choix des instruments de collecte de données (le plus souvent des questionnaires) répond à une méthodologie rigoureuse incluant une revue de la littérature des instruments existants, la définition de la population d'étude, la justification du choix de l'instrument et la vérification de ses propriétés métriques (validité, fiabilité, reproductibilité).

La plupart des instruments étant libellés en anglais, il est nécessaire d'avoir recours à une validation transculturelle. En raison des différences sémantiques et d'interprétation liées aux contextes culturels, la traduction d'un instrument répond à une méthodologie standardisée. Un exemple présenté à l'ISPOR a été celui de la C-SSRS (*Columbia Suicide Severity Rating Scale*) qui est utilisée pour évaluer le comportement suicidaire. Sa traduction en 45 langues dans 33 pays a impliqué dans chaque pays l'intervention de traducteurs et de cliniciens pour démontrer l'équivalence conceptuelle et culturelle des différentes versions de l'échelle. Pour ce faire, la compatibilité entre versions traduites et originales peut s'appuyer sur des méthodes qualitatives (recours à des

experts,...) et quantitatives (analyse des propriétés psychométriques, analyse factorielle, fonctionnement différentiel d'items (*Differential Item Functioning* - DIF)).

Les modalités d'administration d'un questionnaire sont également importantes et trop souvent omises. Ainsi, l'équivalence d'une version électronique par rapport à une version originale imprimée nécessite d'être testée tout comme la fréquence d'administration du questionnaire.

La question des droits d'auteur dans le domaine des outils de mesure reste d'actualité. Elle trouve une solution partielle dans la centralisation des processus de distribution nationaux. Le titulaire des droits d'auteur définit les modalités d'accès à l'instrument, d'utilisation, de reproduction, d'adaptation et de traduction et transfère la gestion de ces droits à un organisme national ou international.

## 2.3 Les modélisations en évaluation économique

Les principaux types de modélisation pharmaco-économique sont les arbres de décisions, les processus de Markov et les modèles de simulation. Les modèles dynamiques de transmission des maladies et les modèles d'impact budgétaire constituent des approches distinctes.

Le choix du type de modèle à utiliser en fonction de la question traitée fait l'objet d'une littérature relativement abondante. Trois guides pour la sélection du type de modélisation ont été publiés (Barton, 2004; Brennan, 2006; Stahl, 2008) mais aucun d'entre eux n'est complètement satisfaisant. Pour pallier cette carence, un nouveau guide a été proposé par Thompson et al. Cette approche est fondée sur quatre questions : Quel est l'utilisateur du modèle ? Quel est le délai autorisé par le modèle pour produire des résultats ? Quel est le délai permettant de développer le modèle ? Quelles sont les données disponibles pour le modèle ?

Les modèles de Markov constituent l'approche la plus fréquemment mise en œuvre dans les études présentées mais on commence également à voir des résultats de modèles de simulations par événements discrets (DES : *Discrete Events Simulation*).

Ces deux approches ont été fréquemment comparées dans les contributions du congrès. Les modèles de type DES simulent l'évolution au cours du temps de la situation de chaque individu défini par un ensemble de caractéristiques au sein d'une population. Cette

méthode permet de mieux prendre en compte les situations complexes mais elle nécessite davantage de données et on ne dispose pas de logiciels pratiques pour la mettre en œuvre. Inversement, il est aujourd'hui assez aisé de développer des modèles de Markov. Ces derniers restent toutefois critiqués car leurs hypothèses sont jugées trop restrictives (durée constante des cycles, absence de mémoire, etc.).

Ai et Welte ont comparé les performances des modèles de Markov (sous Treeage Pro 2008 ®) et celles des modèles DES (sous Arena v12®), pour évaluer l'impact sur les coûts de deux méthodes de sédation chez des patients pris en charge dans une unité de soins intensifs. Au total, 8 états de santé, dont le décès, ont été définis. Les modèles ont été comparés en termes de résultats (durée passée dans chaque état, évaluation des coûts obtenus), de facilité d'analyse des scénarios, et de durée de calcul sur des cohortes de 5000 patients. Les résultats obtenus par les deux modèles ont été très proches en termes de durée passée dans chaque état mais des écarts ont été observés en termes de coûts estimés. Le modèle de Markov semblait meilleur que le modèle DES en termes de stabilité des résultats. L'analyse de sensibilité probabiliste réalisée a été plus rapide avec le modèle DES mais les contraintes techniques (de taille de mémoire) ont interdit de simuler plus de 500 échantillons. Par ailleurs, la réalisation de cette analyse de sensibilité a nécessité un temps de programmation considérable dans le cas du modèle DES.

Plus généralement, différentes sessions techniques ont porté sur la question des analyses de sensibilité. Les PSA (probabilistic sensitivity analyses : bootstrap ou analyses de Monte-Carlo) constituent l'approche de référence dans ce domaine mais les auteurs s'interrogent aujourd'hui sur d'autres aspects permettant de renforcer encore la validité des résultats présentés. De nouvelles méthodes ont été présen-

tées permettant de tester, par exemple, les hypothèses retenues dans la conception même des modèles ou pour leur calibration. Bien qu'intéressantes, ces approches de plus en plus sophistiquées deviennent toutefois difficilement lisibles et interprétables et il n'est pas certain qu'elles contribuent à améliorer la prise de décision.

Peu de modèles de transmission ont fait l'objet de communication orale en dehors des études relatives au développement des vaccins contre le papillomavirus.

En revanche, différents modèles d'impact budgétaire ont été présentés dans des pathologies diverses. Sur le plan méthodologique Borg et Ai se sont intéressés à la question de l'anticipation de la diffusion des médicaments lors des analyses d'impact budgétaire. Différents modèles peuvent être mobilisés pour prédire cette diffusion. Ils sont basés le plus souvent sur le modèle général de Bass (Bass 1969). Ce modèle est fondé sur l'estimation d'une tendance d'adoption des nouvelles technologies et sur un coefficient d'imitation ou de « contagion sociale ». Ces paramètres peuvent être estimés de plusieurs manières, par analogie ou à partir de données historiques. D'autres modèles de type *trial-and-repeat* comme le modèle de Hahn (Hahn 1994) peuvent être utilisés. Les auteurs ont analysé la diffusion de 22 médicaments, à partir des bases de données Farminform et IMS, sur la période 1993-2006. Les résultats de leur analyse ont montré que le modèle de Hahn était le plus adapté pour prédire la diffusion des nouvelles technologies. Ils observent que la croissance d'un produit est surtout importante entre 12 et 36 mois après sa mise sur le marché et que le taux de pénétration d'un marché par un médicament n'excède pas 45%. Les auteurs indiquent que l'utilisation de modèles formels peut améliorer de manière significative les hypothèses formulées sur les diffusions des médicaments dans le cadre des analyses d'impact budgétaire.

### 3. L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE, UN OUTIL D'AIDE A LA DECISION ?

#### 3.1 Place des études médico-économiques

Une étude a été menée aux Pays-Bas<sup>2</sup> (actuellement élargie à l'ensemble des pays européens)

<sup>2</sup> Rappelons que le financement public du système de santé aux Pays-Bas est partiellement éclaté depuis la réforme Dekker, qui offre aux classes aisées la possibilité de s'adresser directement à des assureurs privés et confie la gestion du risque maladie à des caisses décentralisées.

sur l'évolution des motivations de la décision de remboursement par les assureurs. Elle repose sur un questionnaire adressé à différentes populations (médecins, patients, assureurs, etc.) afin qu'ils estiment (sur une échelle de 1 à 3) l'importance relative de critères de décision « traditionnels » (efficacité clinique,

effets indésirables, interactions, contre-indications, mode d'administration, etc.) d'une part, et économiques d'autre part (renseignés par des études coûts/avantages ou des études d'impact budgétaire). Les résultats démontrent l'importance croissante accordée aux critères de décision économique et la perte d'influence relative des médecins en amont de la décision de remboursement. Cette évolution est envisagée dans le contexte actuel d'une concurrence renforcée (organisée) sur le marché de l'assurance et d'une décentralisation de la gestion (voire du financement) du risque santé aux Pays-Bas ou, plus largement, en Europe. Les recommandations du pouvoir central, qui reposent essentiellement sur des analyses coûts/efficacité, ne sont plus forcément opposables aux assureurs locaux. La couverture maladie offerte par chaque assureur résulte d'un arbitrage entre le contrôle des coûts (montant des remboursements) et une stratégie de différenciation (visant à attirer les « bons » risques). Les sociétés d'assurance ou les caisses publiques décentralisées développent leurs propres critères de décision, ce qui se traduit par une moindre transparence et par un accès au marché plus délicat pour l'industrie pharmaceutique. Dans ces conditions, il serait judicieux de définir des cahiers des charges communs reposant sur des guidelines méthodologiques harmonisés en matière d'évaluation médico-économique.

Par ailleurs, de nombreux cas concrets présentés lors du congrès témoignent de l'incidence des résultats des études coûts/efficacité ou coût/utilité sur les conditions de remboursement de nouveaux traitements et ce dans la plupart des pays européens.

### 3.2 Niveau de prix et accès au marché

Au delà de leur intérêt dans les décisions des autorités en matière de prise en charge ou de remboursement, les analyses économiques peuvent également aider les laboratoires pharmaceutiques à définir leurs stratégies de prix pour les nouveaux médicaments mis sur le marché, au-delà de l'anticipation des chiffres d'affaires. Plus particulièrement, les Threshold Pricing Analyses (ou TPA, littéralement analyses de seuils de prix) éclairent les décisions d'investissement des firmes. Leur intérêt est particulièrement prononcé pour les innovations coûteuses et risquées (thérapies géniques, médicaments orphelins). Ce type d'étude relativement nouveau découle naturellement des règles de décision édictées par

les organismes comme le NICE ou l'IQWiG et des analyses coût/avantages classiques. Leur finalité n'est pas de calculer des ratios coût/efficacité différentiels afin d'établir le degré d'opportunité du remboursement du nouveau traitement, mais d'estimer, à l'inverse, le prix qui pourrait être acceptable pour la prise en charge d'un médicament présentant un niveau d'efficacité clinique donné. Il peut également s'agir de déterminer très en amont du développement du produit quel serait le seuil d'efficacité minimal que devrait présenter le nouveau produit pour être potentiellement admissible au remboursement à un niveau de prix donné. Bien que théoriquement assez simple, la robustesse des TPA est étroitement conditionnée par le choix du critère d'efficacité clinique retenu, qui permet de comparer les traitements existants et peut conduire à des résultats très différents. Aujourd'hui, ces analyses, principalement conduites dans l'optique du NICE, reposent le plus souvent sur l'utilisation des QALYs.

### 3.3 Place des mesures d'état de santé auto-évaluée (PRO)

Le rôle des mesures des PRO dans les décisions des agences reste variable. Le NICE fonde sa démarche générale d'évaluation sur ces dernières. Il recommande l'utilisation des QALYs et privilégie pour son calcul une mesure de la qualité de vie des patients fondée sur l'EQ-5D (EuroQol - instrument générique). Cet outil est, en effet, largement validé dans des populations variées. En outre, il existe au Royaume-Uni une table de correspondance entre les états de santé décrits par cet instrument et des valeurs d'utilité établies par la méthode du time trade-off sur un large échantillon de la population anglaise.

Inversement, dans le système de santé français (où il n'existe pas de table de référence sur les préférences individuelles établie sur des bases indépendantes), les données d'utilité ne sont habituellement pas considérées par la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé, qui utilise essentiellement les données d'efficacité et de sécurité pour définir le SMR (Service Médical Rendu) et l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) d'un médicament.

Pour autant, même en France, les évaluations des PRO peuvent être prises en compte dans l'évaluation des médicaments pour l'accès au marché (prix / remboursement), mais unique-

ment lorsque ces dernières sont réalisées à travers des mesures fiables (validité et robustesse des instruments utilisés) et lorsque ces mesures sont intégrées aux protocoles de développement clinique.

Ainsi, une étude portant sur le deferasirox (au lieu de la déferoxamine) dans le traitement de la surcharge en fer chronique conclue à un accroissement de la qualité de vie liée à une meilleure observance et à un usage facilité (administration per os versus sous cutanée). Ces gains de qualité de vie ont été pris en compte au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et également en France dans la décision de mise sur le marché de ce médicament.

### 3.4 Le partage des risques

Le concept de "risk-sharing", ou littéralement de partage de risque, occupe une place de plus en plus importante dans les décisions de prise en charge, de remboursement et de fixation du prix en Europe, aux Etats-Unis, au Canada et en Australie. Il s'agit d'accompagner la décision par une contractualisation entre le payeur et le laboratoire. En cas d'inefficacité du produit, il devra rembourser tout ou une partie des sommes engagées par le payeur. Cette approche du type « satisfait ou remboursé » est surtout mise en œuvre quand il subsiste des doutes sur l'efficacité d'un produit, par exemple, dans certains sous-groupes de patients.

Le risk-sharing connaît un essor important depuis ces 10 dernières années avec l'arrivée sur le marché de produits de plus en plus coûteux contribuant fortement à l'augmentation des dépenses de santé. Les pressions engagées sur les payeurs favorisent son développement. Les contrats ainsi mis en place supposent qu'une évaluation ex post des produits soit prévue. Celle-ci se heurte néanmoins au problème de la définition de critères objectifs d'efficacité clinique en pratique réelle et à la difficulté d'évaluation du bon usage des produits dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, les industriels doivent anticiper les risques auxquels ils sont confrontés.

### 3.5 Maladies orphelines et ciblage des traitements

Le traitement des pathologies rares soulève de nombreuses questions ayant trait à la mesure de l'efficacité dans des populations restreintes ou à l'équité des décisions.

Le traitement de ces maladies exige de fortes dépenses pour une population limitée. De manière analogue, dans le cadre de la couverture sociale des plus démunis, la prise en charge de ces pathologies requiert l'intervention du régulateur. Différents textes de loi encouragent le développement des médicaments orphelins aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne. Une étude compare le nombre des nouvelles appellations et homologations de médicaments suite à la législation récente, à partir des données de la FDA (Federal Drugs Agency) et de l'EMA (European Medicines Agency). Le rythme des innovations médicamenteuses semble plus élevé aux Etats-Unis, mais l'étude ne prend pas en compte les autorisations délivrées par les agences nationales en Europe. L'intérêt d'une coopération et d'une harmonisation des procédures entre l'EMA et la FDA est souligné.

Dans le cadre des maladies rares, il peut être difficile de mettre en évidence les effets cliniques des traitements ou d'utiliser les QALYs pour capturer tous les éléments de la valeur sociale. L'évaluation des médicaments doit faire face à un haut degré d'incertitude (essais cliniques réduits à des populations à faibles effectifs, incertitude sur l'évolution de la pathologie...). Il devient alors primordial de maintenir un dialogue avec les autorités de santé tout au long du développement des produits et de travailler très en amont du développement avec les différents acteurs impliqués : les registres, les agences de remboursement, les experts cliniques, les organisations de patients...

Le coût élevé des nouvelles molécules suppose de mieux cibler les populations de patients pour lesquelles les produits seront les plus efficaces. Les progrès en matière de pharmacogénétique (plus largement, Personalized Medicine) ouvrent de nouveaux horizons soulignés durant le congrès. Il s'agit de mettre en évidence des marqueurs génétiques ou biologiques (physiologiques, protéiques ou métaboliques) permettant de prévoir quels patients réagiront positivement à un type de traitement, afin de mieux adapter les prises en charge thérapeutiques aux caractéristiques de chacun. Des marqueurs sont de plus en plus pris en compte pour affiner le diagnostic et orienter les thérapeutiques, en particulier pour les pathologies lourdes et chroniques (cancer). L'intérêt est potentiellement très important, tant pour les patients et les soignants (efficacité clinique améliorée pour un risque

réduit), que pour le régulateur/financeur (gains d'efficacité et meilleure utilisation des ressources) et pour l'industrie pharmaceutique (ciblage de la recherche sur des produits correspondant mieux à la demande). Cependant, différents éléments restreignent l'apport effectif de ces approches. D'une part, malgré les progrès de la recherche, les découvertes suivent plutôt qu'elles ne précèdent le lancement de nouveaux médicaments. D'autre part, il est souvent difficile de valider de nouveaux marqueurs biologiques, et les résultats des études dans ce domaine sont souvent complexes à analyser, au-delà de l'exemple du traitement du cancer du sein (Tamoxifen).

### 3.6 Politique de santé et équité

L'équité en santé peut être comprise comme la garantie d'un accès égal à des soins de même qualité pour des personnes présentant des besoins identiques. La question de l'équité revêt une dimension axiologique : sont considérées comme inévitables mais également injustes, des différences injustifiées et évitables, relativement à l'état de santé ou à l'accès aux soins des personnes. Différents indicateurs mesurent l'équité des systèmes de santé. Ils reflètent l'état de santé des populations (indicateurs de morbidité ou de mortalité, espérance de vie, etc.), la capacité du système de santé (densité médicale, taux d'équipements, etc.) et les conditions de financement des dépenses (dépenses consacrées par habitant, reste à charge, etc.).

Certains systèmes de santé apparaissent plus égalitaires que d'autres et les disparités s'accroissent entre pays. Les états consacrent à la santé des ressources très variables et obtiennent des résultats hétérogènes pour un même niveau d'investissement.

Dans tous les pays, les défauts d'équité en santé restent corrélés aux inégalités de revenu : les plus pauvres sont aussi les plus mal soignés. Cette question se pose cependant avec plus d'acuité pour certaines zones géographiques. On peut alors s'interroger sur l'impact des politiques de santé menées par les gouvernements concernés pour limiter le reste à charge des ménages en développant des systèmes d'assurance sociale adaptés, en contrôlant le prix des spécialités médicales et en menant des actions ciblées sur les pathologies coûteuses (risques lourds).

Le congrès a été l'occasion d'examiner la situation particulière de quelques pays :

En Russie, la taille du territoire et la forte concentration de l'offre posent d'évidents problèmes d'équité. Les besoins de la population sont mal évalués et les ressources consacrées à la santé trop faibles, pour les soins primaires notamment. Le financement des dépenses est majoritairement privé : l'Etat ne couvre que 25 des 60 milliards d'euros consacrés aux soins et biens médicaux. Moins de 15% de la population bénéficie de remboursements, et les classes moyennes ou défavorisées voient leur accès aux spécialités pharmaceutiques compromis. Des programmes spécifiques ont été mis en place pour certaines pathologies lourdes (HIV, cancer, diabète, tuberculose, etc.) et, à partir des années 1990, des actions spécifiques ont été menées pour aider les populations les plus fragiles au niveau régional. Enfin, les conditions de remboursement des médicaments ont été précisées en 2004. Cependant, ces mesures restent limitées : elles ne concernent pas l'ensemble de la population et ne sont pas pérennes. Le système de soins russe souffre d'un défaut d'orientation et de règles globales, qui affecte l'équité en santé. En particulier, le marché du médicament se développe rapidement mais aucune règle ne permet d'encadrer les prix, ni de vérifier l'apport des spécialités mises sur le marché relativement aux besoins de la population.

Au Moyen-Orient, les besoins de santé évoluent sous l'impact du développement rapide qui modifie les comportements, génère de la pollution et augmente les risques d'accidents de la route. Si le risque épidémique est mieux contrôlé, les pathologies chroniques (cancer, diabète, pathologies cardio-vasculaires, maladies mentales) affectent une population croissante. Les prix des médicaments sont très élevés (en moyenne 250 % supérieurs aux prix de référence internationaux) et les génériques peu développés, si bien que la majorité de la population n'a pas accès aux traitements requis. Devant ces défis, la Jordanie peut apparaître comme un exemple à suivre. Malgré des moyens limités, un effort important est consacré à la santé (10 % du PIB) et les indicateurs sur l'équité du système et l'état de santé de la population sont parmi les plus élevées de la région. L'objectif est d'offrir à l'ensemble de la population un même accès à un panier de soins de base d'ici à 2012, même si des iniquités demeurent en raison d'un système à deux



Cette synthèse du congrès ISPOR est le fruit d'une collaboration entre  
le Collège des Economistes de la Santé  
et les Laboratoires Novartis France.



7, rue de Cîteaux, 75012 Paris.

Tél : +33 (0)1 43 45 75 65

Fax : +33 (0)1 43 45 75 67

E-mail : [ces2@wanadoo.fr](mailto:ces2@wanadoo.fr)

Site internet : <http://www.ces-asso.org>



2 et 4, rue Lionel Terray

BP 308

Tél : +33 (0)1 55 47 60 00

Fax : +33 (0)1 55 47 60 50

Tirage : 650 exemplaires.

Réalisation : Louyot.