



**HAL**  
open science

# Analyse de la diffusion des innovations en santé : de leur évaluation économique à la prise de décision

Hans-Martin Späth

► **To cite this version:**

Hans-Martin Späth. Analyse de la diffusion des innovations en santé : de leur évaluation économique à la prise de décision. Sciences du Vivant [q-bio]. Université lyon 1, 2019. tel-04754430

**HAL Id: tel-04754430**

**<https://hal.science/tel-04754430v1>**

Submitted on 25 Oct 2024

**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.

# Mémoire d'HDR (Habilitation à Diriger des Recherches)

**Nom de famille : SPÄTH**

**Prénom : Hans-Martin**

Date de naissance : 20 juin 1966

Département de Santé Publique de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques et EA 4129 P2S (Parcours, Santé, Systémique) de l'Université Lyon 1

## **Analyse de la diffusion des innovations en santé : de leur évaluation économique à la prise de décision**

**Sous la direction du Dr. Nora MOUMJID (MCU-HDR),** Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ; EA 7425 HESPER (HEalth Services and PERFORMANCE Research) de l'Université Lyon 1 ; Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

### **Jury (à confirmer)**

**Marine AULOIS-GRIOT**

PU en Droit et Economie pharmaceutiques –  
Université de Bordeaux

**Julia BONASTRE**

Dr. en Economie de la Santé – HDR à l'Institut  
Gustave Roussy - Villejuif

**Cyrille COLIN**

PU-PH en Santé Publique à l'Université Lyon 1 et  
aux Hospices Civils de Lyon

**Isabelle DURAND-ZALESKI**

PU-PH en Santé Publique à l'Université Paris 12 et  
à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

**Nora MOUMJID**

MCU-HDR en Economie de la Santé à l'Université  
Lyon 1

**John PAGET**

Directeur de Recherche en Epidémiologie au  
Netherlands Institute for Health Services Research

## Table des matières

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Travaux de recherche.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Travaux en évaluation économique en santé .....</b>	<b>9</b>
1.1.1. Analyse de la transférabilité des évaluations économiques d'un contexte à un autre.....	9
1.1.2. Réflexions conceptuelles et méthodologiques concernant la transférabilité des méthodes d'évaluation des médicaments vers les Dispositifs Médicaux .....	14
1.1.2.1. Les freins méthodologiques .....	15
1.1.2.2. Les freins culturels.....	17
1.1.2.3. Les freins organisationnels .....	17
1.1.3. Expertises réalisées en évaluation économique en santé .....	19
1.1.3.1. Analyse coûts-conséquences comparant deux lancettes utilisées en néonatalogie .....	19
1.1.3.2. Analyse Coût-Utilité de prises en charge du Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructives du Sommeil en France .....	21
1.1.3.3. Analyse des avantages économiques de l'utilisation de la solution concentrée d'Eloxatine® versus la poudre lyophilisée d'Eloxatine® .....	23
1.1.3.4. Analyse Coût-Efficacité de l'adaptation bayésienne des posologies des aminosides en gériatrie.....	24
1.1.3.5. Etude de coûts des erreurs lors de chimiothérapies de patients hospitalisés.....	25
1.1.3.6. Etude de coûts concernant des interventions pharmaceutiques dans des services de rééducation neurologique .....	27
1.1.3.7. Conclusions relatives à la réalisation d'évaluations économiques .....	28
<b>1.2. Travaux relatifs à l'analyse de la prise de décision dans le secteur de la santé .....</b>	<b>29</b>
1.2.1. Analyse de la décision du choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé.....	29
1.2.1.1. Travaux de notre Thèse de Doctorat : Analyse de l'apport des informations économiques dans la décision du choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé de la région Rhône-Alpes .....	29
1.2.1.2. Analyse du rôle d'études cliniques et économiques lors du choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé de quatre pays européens.....	37
1.2.2. L'analyse de décisions concernant des médicaments innovants en France .....	39
1.2.2.1 Analyse de l'impact économique de décisions concernant les Taxanes et de leur influence sur le comportement des acteurs concernés.....	39
1.2.2.2. Analyse des stratégies et des enjeux des acteurs au moment de la commercialisation du Sofosbuvir en France .....	42
1.2.3. Analyse de la prise de décision concernant les programmes de vaccination de la grippe saisonnière.....	45
1.2.3.1. Travaux préliminaires permettant de cibler le type de prise de décision à étudier .....	45
1.2.3.2. Revue de la littérature relative à la prise de décision de l'élaboration de programmes de vaccination contre la grippe saisonnière .....	46
1.2.3.3. Analyse comparative de la prise de décision relative au développement des recommandations concernant les programmes de vaccination contre la grippe saisonnière en France et aux Pays-Bas..	48
<b>2. Projets de recherche .....</b>	<b>54</b>
<b>2.1. Introduction .....</b>	<b>54</b>

<b>2.2. Analyse de l'apport et des limites de la pluridisciplinarité pour nos travaux de recherche .....</b>	<b>55</b>
<b>2.3. Réflexions conceptuelles et méthodologiques concernant l'évaluation des innovations organisationnelles .....</b>	<b>57</b>
2.3.1. Contexte des réflexions concernant l'évaluation des innovations organisationnelles ....	57
2.3.2. Réflexions concernant la définition des innovations à évaluer en priorité .....	58
2.3.3. Réflexions concernant la prise en compte de l'incertitude .....	58
2.3.4. Réflexions concernant les critères d'une évaluation multidimensionnelle .....	59
2.3.5. Réflexions concernant l'agrégation des critères d'une évaluation multidimensionnelle	59
<b>2.4. Projets d'évaluations concernant des innovations organisationnelles .....</b>	<b>60</b>
2.4.1. Evaluation du programme TOPPCHIR (Transition Optimisée par les Pharmaciens pour les Patients CHIRurgicaux).....	60
2.4.2. Le projet « Polymédication de la personne âgée ».....	63
2.4.3. Evaluation de l'expérimentation de la vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens d'officine.....	65
<b>2.5. Analyse de décisions impliquant des professionnels de santé et/ou des usagers .....</b>	<b>67</b>
2.5.1. Analyse des incitations monétaires et non monétaires visant à améliorer les taux de vaccination contre la grippe saisonnière .....	68
2.5.2. Analyse de l'influence des réseaux sociaux sur l'opinion du grand public concernant les programmes de vaccination .....	69
<b>2.6. Analyse des apports de nos projets dans les processus de décision au niveau national</b>	<b>71</b>
<b>2.7. Conclusion .....</b>	<b>72</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>74</b>
<b>Liste de nos travaux de recherche cités .....</b>	<b>76</b>
<b>Bibliographie générale .....</b>	<b>78</b>
<b>Titres et travaux .....</b>	<b>83</b>
<b>Déroulé de carrière depuis notre Thèse de Doctorat.....</b>	<b>83</b>
<b>Activités scientifiques .....</b>	<b>83</b>
Equipes de recherche .....	83
Thématiques de recherche.....	83
Expériences en matière d'expertise.....	84
Animation scientifique.....	85
<b>Prix et distinctions .....</b>	<b>85</b>
<b>Activités pédagogiques .....</b>	<b>86</b>
Enseignements effectués.....	86
Responsabilités pédagogiques.....	87
Innovations pédagogiques.....	87
<b>Responsabilités administratives à l'ISPB .....</b>	<b>88</b>
<b>Liste détaillée des publications et communications .....</b>	<b>89</b>

# Liste des abréviations

A faire

## Introduction

Le système de santé français est, comme d'autres systèmes de santé, caractérisé par de nombreux acteurs situés à plusieurs niveaux :

- au niveau international, par exemples l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'EMA (European Medicines Agency) ou encore les entreprises multinationales dont les laboratoires pharmaceutiques,
- au niveau national, par exemples le Ministère chargé de la Santé et des Solidarités, la Haute Autorité de Santé (HAS),
- au niveau régional, notamment les Agences Régionales de Santé (ARS),
- au niveau « méso », par exemple les établissements de santé,
- au niveau local, notamment les professionnels de santé et les usagers du système de santé.

Les liens intra- et inter-niveaux entre ces acteurs sont multiples et complexes. Tous sont intéressés par la diffusion d'innovations en santé qui est l'objet principal de nos travaux de recherche et donc de notre mémoire d'habilitation à diriger des recherches. Comme la HAS (2018) l'a récemment rappelé, nous pensons qu'une innovation en santé n'est pas seulement définie par le fait d'être nouvelle, mais par son apport en termes de couverture de besoins de santé et de réponse apportée à ces besoins comparativement aux alternatives lorsqu'elles existent.

Les rôles de chacun des acteurs cités auparavant vis-à-vis des innovations en santé sont variables. On peut citer les principaux rôles suivants :

- le développement des innovations, notamment par les entreprises du secteur santé,
- l'utilisation des innovations, notamment par les professionnels de santé et par les usagers, en sachant que ces acteurs peuvent également développer des innovations, par exemple des innovations organisationnelles initiées par les professionnels de santé que nous aborderons à plusieurs reprises dans ce mémoire, et plus particulièrement dans la deuxième partie présentant nos projets de recherche futurs,
- la régulation de la diffusion des innovations dans le secteur santé, notamment par le Ministère chargé de la Santé et des Solidarités, la HAS, les ARS.

Par ailleurs, la diffusion d'innovations dans le secteur santé est subdivisée en cinq étapes (HAS 2018) :

- (1) le développement de l'innovation,
- (2) l'expérimentation de l'innovation (apportant la « preuve du concept »),

(3) l'évaluation de l'innovation permettant d'apprécier son apport en termes de couverture des besoins de santé et de la réponse apportée à ces besoins comparativement aux alternatives lorsqu'elles existent,

(4) la prise de décision,

(5) l'analyse de la prise de décision.

Dans ce mémoire nous nommerons ces cinq étapes le « cercle de l'innovation en santé », car une fois la décision concernant la diffusion de l'innovation prise et analysée, il est tout à fait possible d'améliorer l'innovation initialement développée et l'évaluer à nouveau en tenant compte de son apport pour les usagers dans la vie réelle. Il est également possible d'améliorer l'étape (3) concernant l'évaluation de l'innovation, suite à des réflexions conceptuelles et méthodologiques relatives aux études d'évaluation. Nous présenterons ces réflexions tant dans la première partie de notre mémoire relative aux projets que nous avons déjà réalisés que dans la deuxième partie relative à nos projets de recherche futurs.

Suite à l'évaluation d'une innovation améliorée, la nouvelle décision prise dans la nouvelle étape (4) peut, bien sûr, être différente de celle prise initialement. Les décideurs peuvent par exemple souhaiter élargir la population des usagers qui pourraient bénéficier de l'innovation vers de nouveaux groupes d'usagers, voire, au contraire, restreindre son utilisation à une population plus ciblée. Cette succession de « cercles de l'innovation », qui vise à améliorer aussi bien les évaluations des innovations que les innovations elles-mêmes, peut être représentée par une « spirale montante de l'innovation ».

Par nos travaux de recherche nous souhaitons apporter notre contribution à plusieurs étapes de ce « cercle » et de cette « spirale de l'innovation ». Ce souhait nous vient de notre double formation en pharmacie d'une part, et en économie de la santé et santé publique d'autre part, ces deux dernières disciplines étant par ailleurs nos matières d'enseignement à l'ISPB - Faculté de Pharmacie de l'Université Lyon 1. Après des études de pharmacie à l'Université de Heidelberg (Allemagne), nous avons obtenu le Diplôme d'Etat de Pharmacien en 1992. Ensuite nous avons travaillé plusieurs années dans différentes pharmacies hospitalières des Hospices Civils de Lyon et du CHRU Saint-Etienne. En parallèle, nous avons repris nos études dans les domaines de la santé publique et de l'économie de la santé dans le cadre d'une Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales de la Faculté de Biologie Humaine de l'Université Lyon 1, puis par le D.E.A. « Méthodes d'Analyse des Systèmes de Santé » des Universités Lyon 1 et Toulouse 3.

Compte-tenu de l'orientation vers l'économie de la santé, et plus particulièrement vers l'évaluation économique en santé, lors de notre D.E.A. et de notre Thèse de Doctorat, les travaux de recherche que nous avons déjà réalisés et que nous présenterons dans la première partie de ce mémoire, se situent notamment au niveau des étapes (3) et (5) du cercle de l'innovation. En effet, les

évaluations économiques en santé sont définies comme « l'analyse comparative de plusieurs options thérapeutiques possibles, sur la base de leurs coûts, comme de leurs conséquences pour les utilisateurs » (Drummond 2015), ce qui nous renvoie à l'étape 3 du cercle de l'innovation, et leur objectif principal est « de fournir une aide à la décision aux décideurs » au moment du choix des stratégies thérapeutiques à mettre en œuvre en visant l'optimisation de l'utilisation des ressources limitées dont ils disposent et la maximisation de l'état de santé de la population d'utilisateurs concernés par la décision (Drummond 2015), ce qui renvoie à l'étape (5) du cercle de l'innovation.

Dans la première partie de ce mémoire nous présenterons nos travaux de recherche qui relèvent de l'étape (3) relative à l'évaluation de l'innovation. Dans un deuxième temps nous présenterons nos travaux de recherche qui relèvent de l'étape (5) relative à l'analyse de la prise de décision. Ces travaux concernent plus précisément l'utilisation d'évaluations économiques en santé lors de prises de décision, sujet principal de notre Thèse de Doctorat, mais également l'analyse de décisions relatives à la diffusion d'innovations médicamenteuses ainsi que l'analyse d'une prise de décision particulièrement complexe, l'élaboration de recommandations concernant les programmes de vaccination contre la grippe saisonnière.

Etant donné notre souhait de participer à des projets englobant les cinq étapes du « cercle de l'innovation », nous présentons dans la deuxième partie de ce mémoire des projets de recherche qui permettent une telle approche holistique. Notre point fort réside en nos retours sur expériences acquis lors des étapes (3) et (5), mais notre intégration dans la jeune équipe de recherche « Parcours, Systémique, Santé » (EA 4129) créée en 2016, nous permet désormais d'être présent dès la conception et le développement d'une innovation par des membres de l'équipe P2S ou des chercheurs avec lesquels nous collaborons dans d'autres équipes, puis de discuter très en amont du cadre conceptuel et méthodologique des évaluations concernant les innovations développées. Les évaluations en cours et futures pourront apporter une aide à la décision lors de l'étape (4). Suite aux décisions prises par les décideurs concernés lors de cette étape, nous souhaitons mettre en place des projets de recherche visant à étudier l'apport des évaluations que nous aurons réalisées, lors de ces décisions. Ces projets auront pour objectifs secondaires d'améliorer aussi bien les innovations initialement développées que les évaluations que nous aurons réalisées, ce qui nous permettra de « boucler la boucle » du cercle de l'innovation et de faire tourner la « spirale montante de l'innovation. ».

# 1. Travaux de recherche

Dans cette première partie nous présentons nos principaux travaux de recherche relatifs à (1) l'évaluation économique d'innovations en santé et (2) l'analyse des processus de décision dans le secteur de la santé.

Concernant l'évaluation économique d'innovations en santé nous présentons dans un premier temps deux projets dans lesquels nous avons mené des réflexions conceptuelles et méthodologiques. Le premier projet concerne la question de la transférabilité des évaluations économiques d'un contexte à un autre, et le deuxième concerne la question de la transférabilité du cadre méthodologique des évaluations économiques notamment élaboré pour l'évaluation des médicaments vers l'évaluation des Dispositifs Médicaux (DM). Nous présentons ensuite les principales évaluations économiques auxquelles nous avons participé dans le cadre d'expertises en évaluation économique en santé. Nous avons sélectionné six études car elles portent aussi bien sur des médicaments que des DM innovants, de nouvelles formes d'organisation ou de services innovants dans le secteur de la santé. La présentation que nous faisons de ces évaluations comprend aussi bien des informations concernant les méthodes adoptées que les principaux résultats et, le cas échéant, les conseils que nous avons pu fournir sur la base des deux projets que nous avons menés auparavant ainsi qu'une analyse de l'apport de nos évaluations économiques en terme d'aide à la prise de décision.

Concernant l'analyse des processus de décision, nous présentons dans un premier temps les travaux réalisés dans le cadre de notre Thèse de Doctorat concernant notamment l'analyse de l'apport des informations économiques dans la décision du choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé de la région Rhône-Alpes, puis une étude que nous avons menée suite à notre Thèse où nous avons comparé les décisions relatives à la constitution de livrets thérapeutiques dans les établissements de santé de quatre pays européens (Allemagne, France, Grande-Bretagne et Pays-Bas). Nous présentons ensuite deux projets où nous avons encadré des étudiants de niveaux différents (Thèse de Doctorat et M1 du Master Santé Publique). Ces deux projets ont permis d'analyser les décisions concernant des médicaments innovants en France, dans le cancer du sein pour le premier et dans l'hépatite C pour le second. Il s'agit de deux domaines thérapeutiques où de nombreux médicaments innovants ont été commercialisés ces dernières années et où se pose la question de la prise en charge par l'Assurance Maladie des coûts liés à l'utilisation de ces médicaments. Nous avons à chaque fois analysé les stratégies des acteurs concernés par la diffusion de médicaments innovants en France en adoptant des méthodologies différentes. Plus récemment, nous avons souhaité étudier dans le cadre du co-encadrement d'une Thèse de Doctorat un processus de décision complexe : l'élaboration de recommandations relatives

à des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière en France et aux Pays-Bas. Nous terminons la première partie de ce mémoire par la présentation de ce projet international.

Nous avons choisi de ne pas dédier le premier paragraphe de notre mémoire à la présentation des travaux de notre Thèse de Doctorat comme cela est l'usage dans un mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR). Nous avons préféré un regroupement thématique de nos travaux de recherche afin de mieux faire ressortir les liens entre ces travaux, aussi bien au sein de chacune des deux thématiques analysées, qu'entre les thématiques, et ainsi positionner la présentation de notre Thèse de Doctorat au centre de la première partie de notre mémoire d'HDR.

Comme nous sommes enseignant-chercheur et que nous enseignons des disciplines en lien avec nos travaux de recherche (l'économie de la santé et la santé publique) à des étudiants de formations et de niveaux différents, de la première année commune des études de santé à la sixième année des études de pharmacie en passant par le Master 1 et 2 de Santé Publique, nous indiquons dans certains paragraphes les informations liées à nos travaux de recherche que nous présentons régulièrement aux étudiants et que nous discutons avec eux. Ces informations sont présentées en *italique*.

## **1.1. Travaux en évaluation économique en santé**

### **1.1.1. Analyse de la transférabilité des évaluations économiques d'un contexte à un autre**

Sans souhaiter remonter trop loin, notre stage de D.E.A en « Méthodes d'Analyse des Systèmes de Santé » réalisé en 1996-1997 a constitué le début de nos travaux de recherche concernant les études d'évaluation économique. Sous la direction du Professeur en économie de la santé Marie-Odile Carrère et en collaboration avec le Dr. Béatrice Fervers, Médecin spécialisée en santé publique, nous avons analysé la transférabilité au système de santé français d'évaluations économiques publiées au niveau international [1]. Dans un premier temps, nous avons développé une méthode permettant d'évaluer leur transférabilité, puis nous avons appliqué cette méthode à des études publiées relatives au traitement adjuvant du cancer du sein. Ce travail a été réalisé au sein du Groupe de Recherche en Economie de la Santé et Réseaux de Soins en Cancérologie (GRESAC) du Laboratoire d'Analyse des Systèmes de Santé (LASS) et publié dans la revue Health Policy [2]. La question générale que nous nous sommes posés était la suivante : dans quelle mesure les acteurs d'un système de santé peuvent-ils utiliser dans leur propre contexte les résultats d'une évaluation

économique menée dans un contexte différent ? En effet, l'objectif principal des évaluations économiques est d'aider à la décision concernant le choix des stratégies thérapeutiques à mettre en œuvre dans un contexte donné (Drummond *et al.* 2015). Comme la mise en place, la réalisation et l'analyse d'une évaluation économique nécessitent souvent plusieurs années et un budget élevé, les décideurs du secteur santé n'ont souvent ni le budget, ni le temps pour conduire une évaluation économique avant de prendre une décision. Notre intention a donc été de proposer une procédure à moindre coût et nécessitant peu de temps. Plusieurs équipes de recherche avaient déjà fait part des difficultés qu'elles avaient rencontrées lors de la transposition d'études réalisées dans un autre contexte que le leur (Bennett *et al.* 1994, Drummond *et al.* 1992, Heyland *et al.* 1996, Mason *et al.* 1997), mais seule l'étude de Heyland *et al.* (1996) avait proposé une méthode permettant d'étudier la transférabilité des évaluations économiques d'un contexte à un autre. Nous avons donc dans un premier temps développé une méthode permettant d'analyser la transférabilité des études publiées au système de santé français. Nous avons défini la transférabilité d'une étude publiée par deux questions successives qu'un utilisateur potentiel se pose : (1) l'étude s'applique-t-elle à son contexte ? et (2) si tel n'est pas le cas, peut-il l'adapter à son contexte ? Afin d'analyser la transférabilité des études, nous avons développé une méthode en trois étapes en nous basant sur les travaux de recherche de plusieurs équipes (Drummond *et al.* 1992, Drummond *et al.* 1997, Gold *et al.* 1996, Heyland *et al.* 1996, Mason *et al.* 1997) :

(1) Identifier toutes les études publiées grâce à une recherche bibliographique multi-bases (Pinhas 1995) : Medline, Embase, Pascal, ADIS, Science Citation Index et Health Planning and Administration.

(2) Sélectionner les études ayant une qualité méthodologique suffisante et utilisable en France sur la base de quatre critères :

- la perspective de l'étude est identifiable,
- au moins deux stratégies thérapeutiques sont évaluées,
- les stratégies thérapeutiques sont décrites de manière détaillée.
- les thérapies évaluées sont utilisées ou susceptibles d'être utilisées en France.

Les études retrouvées par le biais de l'étape (1) ont été analysées de façon indépendante par deux chercheurs.

(3) Analyser la transférabilité proprement dite sur la base de cinq items :

- les utilisateurs potentiels de l'évaluation dans le contexte français (item 1), analysé en fonction de la perspective adoptée et de l'éventail des coûts inclus dans l'évaluation,
- les caractéristiques des patients traités (item 2),

- la présentation des résultats cliniques : efficacité en situation expérimentale, efficacité sous conditions réelles d'utilisation et préférences (item 3),
- la présentation des données relative à la nature et à la quantité des ressources incluses dans l'évaluation économique (item 4),
- la présentation des prix unitaires de ces ressources et du taux d'actualisation (item 5).

Ces items couvrent trois dimensions, relatives respectivement aux contextes où les évaluations économiques pourraient être utilisées (items 1 et 2), à la transférabilité des résultats cliniques (item 3) et à la transférabilité des données relatives aux ressources utilisées (items 4 et 5). A nouveau, les publications ont été analysées de façon indépendante par deux chercheurs.

Nous avons appliqué la méthode que nous avons développée à des études publiées relatives au traitement adjuvant du cancer du sein. Lors de l'étape (1) nous avons obtenu 26 évaluations économiques différentes. Vingt de ces 26 évaluations économiques (77%) ne respectaient pas un ou plusieurs des quatre critères identifiés lors de la seconde étape. Les raisons d'exclusion étaient les suivantes :

- Il n'était pas possible d'identifier la perspective de l'évaluation économique (n=3 ; 12%).
- Il n'y avait pas de comparaison entre des options thérapeutiques (n=14 ; 54%). Sur ces 14 évaluations, 8 analysaient des coûts de traitements et 6 des coûts de pathologie.
- Les traitements évalués n'étaient pas décrits de manière détaillée (n=1 ; 4%).
- Les traitements n'étaient pas utilisables en France (n=4 ; 15%).

La transférabilité des six évaluations économiques retenues a fait l'objet d'une analyse détaillée :

- L'une des évaluations a été réalisée au Canada (Dranitsaris *et al.* 1995). Les utilisateurs potentiels étaient des décideurs hospitaliers. Les traitements évalués pouvaient être utilisés pour des patients français. Un essai clinique réalisé en France a fourni les données relatives à l'efficacité des traitements. La nature des ressources utilisées et les prix de ces ressources étaient présentés dans une annexe de l'article. Cependant, les quantités physiques n'étaient pas reportées (item 4). Ainsi, un utilisateur potentiel de cette évaluation ne pouvait pas savoir si ces quantités étaient conformes à celles qui prévalaient dans son contexte. Globalement, cette évaluation a documenté quatre des cinq items retenus.
- Trois évaluations ont été réalisées aux Etats-Unis par une même équipe (Desch *et al.* 1993, Hillner *et al.* 1991, Smith *et al.* 1993). Les utilisateurs potentiels de ces évaluations étaient là

encore des décideurs hospitaliers. Les traitements évalués pouvaient être utilisés pour des patients français. Les données relatives à l'efficacité des traitements résultaient de revues de littérature sur des essais cliniques. Les auteurs ont décrit les méthodes de mesure des préférences et les personnes qu'ils ont interrogées afin de les déterminer. Cependant, les données relatives aux ressources utilisées et aux prix de ces ressources (items 4 et 5) n'étaient pas présentées de façon détaillée. Un utilisateur potentiel de ces évaluations ne pouvait donc pas vérifier la conformité de ces données à son contexte. Globalement, ces évaluations ont donc documenté trois items sur les cinq retenus.

- Une autre évaluation a étudié, dans un hôpital français (Livartowski *et al.* 1992) des traitements qui pouvaient être utilisés dans d'autres contextes français. Comme dans le cas précédent, les données relatives à l'efficacité des traitements étaient tirées d'une revue de la littérature portant sur des essais cliniques. Les auteurs ont également décrit les méthodes de mesure des préférences et les personnes qu'ils ont interrogées afin de les déterminer. En ce qui concerne les coûts, les auteurs ont fait référence à la perspective de la société tout en présentant des coûts hospitaliers. L'évaluation pouvait donc intéresser des décideurs hospitaliers. Cependant, les données relatives à la nature et aux prix des ressources utilisées n'étaient pas été présentées (items 4 et 5). Ainsi, comme dans le cas précédent, il n'était pas possible de savoir si ces données étaient valides dans un autre contexte hospitalier. Globalement, cette évaluation a documenté trois des cinq items retenus.
- La dernière évaluation, réalisée aux Etats-Unis (Kattlove *et al.* 1995) a étudié deux stratégies thérapeutiques qui pouvaient être utilisées pour des patients français. L'utilisateur potentiel était un tiers-payant. Les données relatives à l'efficacité des traitements étaient extraites d'une revue de la littérature portant sur des essais cliniques, dont les résultats ont été transformés à l'aide de l'espérance de vie de femmes aux Etats-Unis, qui n'est probablement pas la même en France. Comme les auteurs n'ont pas présenté les données mobilisées lors de la transformation des résultats, un utilisateur potentiel de cette évaluation ne pouvait pas vérifier si ces données s'appliquaient à son contexte, ni les adapter si tel n'était pas le cas (item 3). En outre, les données relatives à la nature et aux prix des ressources utilisées n'étaient pas été présentées de façon détaillée (items 4 et 5). Dans cette évaluation, deux des cinq items ont donc été documentés.

Le résultat plutôt négatif auquel nous sommes parvenus peut se résumer de la façon suivante : **aucune des évaluations économiques publiées relatives au traitement adjuvant du cancer du sein n'était transférable au système de santé français.** Ces résultats nous ont conduits à formuler trois recommandations sur les moyens de favoriser la transférabilité, et par conséquent l'utilisation des évaluations économiques publiées, en insistant sur l'importance :

1. d'une certaine standardisation de la présentation des résultats ;

2. du renforcement de la coopération internationale au moment de la réalisation du protocole de l'évaluation (une telle coopération permettrait, d'une part, d'identifier et de prendre en compte les facteurs ayant un impact sur la transférabilité des résultats et, d'autre part, de sensibiliser les analystes aux spécificités des différents systèmes, qui de ce fait seraient prises en compte dans la publication finale) ;
3. du développement de travaux concernant l'adaptation des données des évaluations économiques à un autre contexte que celui où elles ont été réalisées.

Ce résultat négatif a parfois été contesté lorsque nous avons discuté de nos travaux avec des spécialistes de l'évaluation économique en santé. En effet, il remet en question l'utilité des études que les auteurs (nos interlocuteurs) ont menées pour un décideur donné en dehors du contexte dans lequel leur étude a été réalisée. Cette contestation a probablement également contribué au fait que nous n'avons jamais pu publier nos travaux dans une revue spécialisée en économie de la santé. En effet, nous avons soumis un projet d'article à la revue « Health Economics », une revue majeure dans ce domaine, mais les éditeurs étaient en désaccord avec nos conclusions.

Dans les années 2000 le sujet de la transférabilité des évaluations économiques a néanmoins été analysé par différentes équipes de recherche qui ont contribué à affiner la méthodologie que nous avons élaborée. En effet, l'équipe canadienne de Goeree a conduit une revue de la littérature relative à des travaux de recherche analysant la transférabilité d'études d'évaluation économique (Goeree *et al.* 2011). Outre les travaux conduits dans les années 1990 par Heyland *et al.* (1996) et par nous-mêmes [2], ils ont trouvé cinq projets publiés entre 2004 et 2009 dont trois ont permis de compléter la méthodologie que nous avons proposée. Le premier projet a été mené par Welte *et al.* (2004) en Allemagne. Par rapport à la méthode que nous avons développée, cette équipe a affiné les étapes (2) et (3), puis a ajouté une quatrième étape basée sur des méthodes d'amélioration de la transférabilité des résultats des études en adaptant des données, puis en analysant l'incertitude relatives aux données adaptées. L'ajout de cette quatrième étape leur a permis d'avoir des résultats plus favorables en terme d'études transférables. L'équipe franco-britannique de Boulenger a complété les items permettant d'analyser la transférabilité des évaluations économiques (cf. l'étape (3) de nos travaux) et ajouté une analyse quantitative basée sur un score de transférabilité correspondant au pourcentage des items respectés parmi 42 items (Boulenger *et al.* 2005) et l'équipe d'Antonanza a proposé une analyse quantitative basée sur un index de transférabilité correspondant à des items respectés multipliés par des poids variables en fonction de l'importance accordée à chacun des items par des experts provenant de sept agences régionales de HTA (Health Technology Assessment) en Espagne (Antonanza *et al.* 2009).

Nous pouvons donc penser que nos travaux ont contribué à initier une réflexion et des travaux méthodologiques par différentes équipes dans plusieurs pays et probablement également à l'acceptation de projets de recherche analysant la (non)-transférabilité des résultats d'évaluations économiques parmi la communauté des économistes de la santé. Lorsque nous avons discuté avec des économistes de la santé de nos travaux, un économiste anglais a résumé notre positionnement par « *It is always too early, until it is too late* ». Nos travaux sont donc arrivés (un peu) trop tôt pour trouver la reconnaissance qu'ils auraient pu trouver quelques années plus tard. Entre autre pour cette raison nous avons décidé d'orienter nos travaux de recherche dans le cadre de notre Thèse de Doctorat vers l'analyse de l'apport des évaluations économiques pour les décisions dans le secteur santé, *i.e.* d'étudier la manière dont celles-ci sont utilisées ainsi que les facilitateurs et les barrières de leur utilisation (cf. *infra*, paragraphe 1.2.1.1.).

### **1.1.2. Réflexions conceptuelles et méthodologiques concernant la transférabilité des méthodes d'évaluation des médicaments vers les Dispositifs Médicaux**

En collaboration avec le Professeur Florence Taboulet, Professeure en Droit et Economie pharmaceutiques à l'Université Toulouse III, nous avons étudié un autre type de transférabilité, cette fois-ci d'ordre méthodologique. Nous nous sommes posés la question dans quelle mesure les méthodes d'évaluation clinique et économique initialement élaborées pour l'évaluation de médicaments, par exemple dans le cadre de « *pharmacoeconomic guidelines* » (recommandations méthodologiques concernant l'évaluation de médicaments) pouvaient s'appliquer à l'évaluation des Dispositifs Médicaux (DM). En effet, la prise en charge médicale des patients fait le plus souvent appel à des produits de santé, et parmi eux, essentiellement les médicaments qui regroupent plusieurs milliers de références, mais aussi les dispositifs médicaux à usage individuel qui comprennent plusieurs dizaines de milliers de produits. Cependant, le nombre d'études (aussi bien études cliniques qu'évaluations économiques) évaluant les DM est bien plus faibles que celui évaluant les médicaments. La comparaison entre médicaments et DM met en évidence quelques caractéristiques spécifiques de ces derniers qui rendent *a priori* difficiles la construction et la réalisation systématique d'études d'évaluation économique. Nous avons donc décidé d'étudier les difficultés liées à la réalisation d'évaluations économiques portant spécifiquement sur des DM. Ce projet a été mené en 2004 et publié sous forme d'un chapitre dans l'ouvrage collaboratif coordonné par Catherine Maurain « Droit et économie pharmaceutiques. Prospective » [3].

Afin d'étudier les freins liés à la réalisation d'évaluations économiques concernant des DM, nous avons analysé les recommandations proposées dans la deuxième version du "guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé" du Collège des Economistes de la santé (CES

2003) qui, comme son nom l'indique est relatif à l'évaluation de tout type de stratégie de santé (et donc également des DM) et pas uniquement à l'évaluation de médicaments (« *pharmacoeconomic guidelines* »), comme c'est le cas par exemple des recommandations australiennes (Commonwealth of Australia 1995) ou canadiennes (CCOHTA 1997).

Nous avons classé les freins à la réalisation d'évaluations économiques concernant les DM en trois types :

- les freins méthodologiques,
- les freins culturels,
- les freins organisationnels.

#### **1.1.2.1. Les freins méthodologiques**

La définition et la mesure des indicateurs cliniques sont bien souvent complexes lorsque le DM n'a pas une efficacité thérapeutique intrinsèque, identifiable et précisément quantifiable, mais a par exemple une fonction de suppléance et/ou d'aide au handicap. Par ailleurs, alors que les médicaments sont associés à des indications thérapeutiques précises qui préconisent habituellement des posologies de façon standardisée, l'utilisation de nombreux DM est liée à l'intervention d'un professionnel de santé et/ou du patient, et les résultats sont par conséquent souvent opérateur-dépendants (Siebert 2002). Cela peut avoir des conséquences importantes dont il faut tenir compte lors de la réalisation d'un essai clinique ou d'une évaluation économique : des variations inter-individuelles et intra-individuelles des effets des dispositifs médicaux peuvent apparaître et l'évaluation des produits pour lesquels existe une courbe d'apprentissage de l'utilisateur peut être biaisée.

En outre, dans bien des cas, les règles d'or des essais cliniques auxquels les évaluations économiques sont souvent greffées ne peuvent être respectées (Siebert 2002) : comment assurer le double aveugle lorsque le DM évalué est par exemple une prothèse ou une bande élastique de contention, ou qu'il exerce une action mécanique ? En outre, beaucoup de DM sont destinés à des populations de petite taille, au sein desquelles il est difficile de garantir la puissance statistique nécessaire à la significativité des résultats.

Une autre question méthodologique concerne le choix du comparateur aussi bien dans les essais cliniques que dans les évaluations économiques. Compte-tenu du caractère innovant de nombreux DM, il n'existe souvent pas d'autre produit auquel on peut comparer le nouveau. Comme un placebo ne peut être utilisé en tant que comparateur, il convient de décrire la stratégie de prise en charge des patients concernés la plus fréquemment utilisée. Cette description peut nécessiter la mise en place d'une étude préliminaire basée sur une revue de la littérature et/ou une enquête auprès des professionnels de santé et des patients concernés.

Une autre question relève du type de résultats cliniques dont on tiendra compte. Rappelons que l'efficacité des DM dépend souvent des professionnels de santé et/ou des patients qui les utilisent. Il est donc important de tenir compte non seulement de l'efficacité théorique (*efficacy*), étudiée dans le cadre d'un essai clinique, mais aussi de l'efficacité en situation d'utilisation réelle (*effectiveness*), et de bien préciser la population-cible visée par l'étude effectuée.

Quant aux types d'étude médico-économique permettant de comparer deux stratégies thérapeutiques ayant une efficacité différente, il en existe quatre : l'Analyse Coût-Efficacité (ACE), l'Analyse Coûts-Conséquences (ACC), l'Analyse Coût-Utilité (ACU) et l'Analyse Coût-Bénéfice (ACB). Le dernier type d'analyse, posait, au moment de la réalisation de notre projet, de nombreuses difficultés méthodologiques et nous n'avons pas étudié son éventuelle utilisation. L'ACE se distingue de l'ACU notamment par le fait que les conséquences en terme de qualité de vie des patients ne sont pas prises en compte, ce qui nous paraît important lors de l'évaluation de la plupart des DM. En effet, il existe de nombreux dispositifs qui permettent d'améliorer la qualité de vie, notamment ceux utilisés pour traiter des pathologies chroniques ou récurrentes. Au moment de la réalisation du projet, il n'existait pas de consensus parmi les économistes de la santé français sur le type d'étude économique à adopter qui permette d'intégrer la qualité de vie des patients. En effet, les ACC qui proposent de faire un inventaire de tous les coûts et de toutes les conséquences cliniques positives ou négatives que la stratégie évaluée peut entraîner, ne sont pas considérées, par une partie des économistes de la santé, comme de véritables études économiques, car elles ne mettent pas en relation les coûts et les conséquences cliniques au travers d'un critère explicite. Les ACU, en revanche, présentent un indicateur synthétique de résultat intégrant la durée de survie et la qualité de vie des patients ainsi que les coûts. L'indicateur le plus couramment utilisé est le ratio coût/QALYs (*Quality Adjusted Life Years* = Années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie). Au moment de la réalisation du projet, l'agrégation des QALYs par une multiplication des années de vie gagnées avec un indicateur mesurant la qualité de vie dans laquelle ces années sont vécues, était contestée tant sur le plan conceptuel que sur le plan méthodologique par une partie des économistes de la santé<sup>1</sup>. Le NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) qui évalue les stratégies thérapeutiques afin d'établir des recommandations pour la pratique clinique en Angleterre et au Pays de Galles, propose, en revanche, de soumettre une ACU dans les dossiers qui lui sont adressés (NICE 2002). Les producteurs de DM souhaitant commercialiser leurs produits dans différents pays peuvent donc se retrouver dans la situation qu'un type d'étude qui sera accepté par l'instance d'évaluation d'un pays ne le sera pas par celle d'un autre pays.

---

<sup>1</sup> Le lecteur intéressé par ce débat peut se référer au point 10.3., pages 33 à 39, du Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé du Collège des Economistes de la Santé, consultable sur le site [http://www.ces-asso.org/Pages/default\\_fr.htm](http://www.ces-asso.org/Pages/default_fr.htm).

### **1.1.2.2. Les freins culturels**

Le second type de difficultés est d'ordre culturel. Alors que la conception et le développement des médicaments sont, sauf exception, entrepris par des laboratoires pharmaceutiques, et que leur évaluation est effectuée par des professionnels de santé, et principalement des cliniciens formés à la recherche clinique, la mise au point des dispositifs médicaux fait appel à des ingénieurs et des techniciens spécialistes en mécanique, en génie électrique, en électronique, en informatique, dans le domaine des textiles, *etc.* Traditionnellement, leurs compétences très pointues visent davantage à optimiser les performances techniques des produits et à en garantir le système d'assurance qualité qu'à tester les effets sur le patient et à en mesurer l'acceptabilité. La mise en place d'une collaboration pluridisciplinaire, constituée d'une part d'ingénieurs et de techniciens et, d'autre part de professionnels de la santé et d'évaluateurs, lors de la réalisation d'une étude clinique ou économique peut s'avérer difficile. En effet, les terminologies utilisées, les objectifs et les méthodes de travail de ces groupes de personnes peuvent être divergents. Ces collaborations peuvent néanmoins être utiles, par exemple lors de la mise en place d'une étude visant à éclairer le promoteur d'une innovation sur l'intérêt potentiel de celle-ci.

Une autre différence culturelle entre le secteur des dispositifs médicaux et les laboratoires pharmaceutiques relève de la propension à publier les essais cliniques et les évaluations économiques dans des revues scientifiques. Rappelons que peu de publications concernent les DM. Les experts analysant les dossiers pour le compte de la Haute Autorité de Santé (HAS) ou du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) attachent, en revanche, beaucoup d'importance au fait qu'une étude ait été publiée. En effet, le processus d'expertise des articles avant publication par le comité de lecture d'une revue scientifique est un gage de la qualité méthodologique de l'étude et de la validité de ses résultats.

### **1.1.2.3. Les freins organisationnels**

D'autres obstacles à l'essor des essais cliniques et des évaluations économiques sont d'ordre organisationnel. Mener une étude comparative avec l'objectif de mettre en évidence des différences significatives suppose d'inclure pour chaque bras de l'étude un nombre conséquent, souvent plusieurs centaines, de patients. Recruter, traiter et suivre ces patients demande des investissements importants en terme de coûts et de moyens humains. Or, le secteur des dispositifs médicaux se caractérise par la petite taille des entreprises. En 2002, 65% des entreprises de dispositifs médicaux comptaient de 1 à 10 salariés, alors que seulement 9% comptaient plus de 50 salariés (Poyet 2004), à la différence des laboratoires pharmaceutiques qui sont souvent de grandes entreprises multinationales. De plus, le marché des DM est très segmenté et souvent étroit, ce qui a pour

conséquence que la concurrence entre les entreprises de ce secteur soit assez forte, excepté pour quelques domaines thérapeutiques très particuliers et étroits, nommés « niches » (Poyet 2004).

De surcroît, les progrès technologiques se traduisent par une constante succession d'innovations, ce qui a pour corollaire une rapide obsolescence de nombreux DM (Siebert 2002). Or, comment garantir le retour sur investissement des essais cliniques et *a fortiori* des évaluations économiques si le cycle de vie des produits est court ? Les résultats de la recherche clinique et médico-économique pourront bien souvent être disponibles alors que le DM est déjà remplacé par un autre, plus performant. En outre, les droits de propriété industrielle conférés au titulaire du brevet du dispositif médical innovant, droits exclusifs d'exploitation, s'avèrent beaucoup moins protecteurs que ceux relatifs aux médicaments, nouvelles entités chimiques associées à une indication thérapeutique, ce qui peut, à nouveau, expliquer le fait que la concurrence entre les entreprises du secteur des DM soit assez forte.

Un autre frein organisationnel tient à la transférabilité limitée des études cliniques et notamment des évaluations économiques d'un pays à un autre et, au sein d'un pays, d'un endroit à un autre [1, 2]. En effet, les pratiques cliniques concernant l'utilisation des DM dépendent fortement des opérateurs, c'est-à-dire des professionnels de santé et/ou des patients concernés. Les résultats des essais cliniques et *a fortiori* des évaluations économiques peuvent donc varier d'un contexte d'utilisation à l'autre. En effet, les pratiques professionnelles ont un impact aussi bien sur les résultats cliniques que sur les ressources mises en œuvre. En outre, les coûts unitaires de ces ressources varient d'un pays à l'autre. Cette transférabilité limitée des résultats d'études cliniques et médico-économiques peut obliger l'évaluateur à adapter les résultats d'une étude réalisée dans un pays donné, si cette étude est destinée à être soumise aux instances d'évaluation d'autres pays.

**Notre projet relatif à la réalisation d'études cliniques et économiques évaluant des DM a montré que les freins, tant méthodologiques qu'organisationnels, à leur réalisation sont nombreux et variés.** Les entreprises souhaitant commercialiser un nouveau produit peuvent donc s'interroger sur le retour sur investissement relatif à cette activité longue et coûteuse. Si l'entreprise ne réalise pas d'étude clinique et/ou économique, ce sont souvent des décideurs du niveau national (par exemple le Ministère chargé de la Santé et des Solidarités ou la Haute Autorité de Santé (HAS)) ou du niveau « méso » (souvent les établissements de santé) qui souhaitent évaluer le nouveau DM afin de guider leurs décisions lors de sa diffusion. Notre recherche a permis de proposer des suggestions visant à rendre l'activité de la réalisation d'études cliniques et économiques relatives aux DM la plus efficiente possible. Les deux suggestions les plus importantes sont les suivantes :

1. La mise en place d'un processus d'évaluation en plusieurs étapes : un avis positif concernant l'utilisation d'un DM peut être assorti de la demande d'une réévaluation intégrant de nouvelles

données portant sur l'utilisation à long terme du DM et sur son utilisation sous conditions réelles. Cette suggestion a par ailleurs été reprise récemment dans le rapport d'analyse prospective de la HAS (HAS 2018).

2. Il est important d'associer des spécialistes d'études cliniques et économiques dès la mise en place d'une étude, ce qui implique une collaboration pluridisciplinaire comprenant en outre les concepteurs du DM, les professionnels de santé ainsi que des représentants des patients concernés par l'utilisation du dispositif.

### **1.1.3. Expertises réalisées en évaluation économique en santé**

Nous présentons dans ce paragraphe les principales évaluations économiques auxquelles nous avons participé et qui ont fait l'objet d'une publication sous forme d'article scientifique. Nous ne présentons pas ces évaluations dans un ordre chronologique, mais dans un premier temps les deux évaluations qui ont comparé spécifiquement des DM afin de souligner le lien entre les réflexions d'ordre conceptuel et méthodologique présentées ci-dessus (cf. *supra*, paragraphe 1.1.2.), avant de présenter les évaluations qui ont souvent porté sur des innovations organisationnelles incluant aussi bien l'utilisation de médicaments et de DM, mais dont l'innovation est essentiellement liée à la mise en place d'un nouveau programme de prise en charge de patients.

#### **1.1.3.1. Analyse coûts-conséquences comparant deux lancettes utilisées en néonatalogie**

En collaboration avec des pharmaciens, des médecins et des infirmiers des Hospices Civils de Lyon (HCL) travaillant dans le domaine de la Néonatalogie nous avons participé à une Analyse Coûts-Conséquences comparant deux types de lancettes en néonatalogie aux HCL [4]. Ce projet a été mené en parallèle avec le projet décrit ci-dessus concernant l'étude du cadre conceptuel et méthodologique des études cliniques et économiques portant sur des DM (cf. *supra*, paragraphe 1.1.2.). Les réflexions méthodologiques qui étaient au cœur du projet décrit ci-dessus et notre participation à l'étude économique évaluant des lancettes (qui sont des DM) ont permis un enrichissement mutuel en ce qui concerne notre participation à ces deux projets.

Dans l'analyse coûts-conséquences nous avons comparé la lancette BD Quick Heel® qui venait d'être commercialisée, à la lancette Microtainer® qui avait été couramment utilisée aux HCL auparavant. Ces lancettes sont utilisées pour des prélèvements sanguins capillaires auprès de nouveaux-nés. Il s'agit de DM piquants, stériles et à usage unique. L'avantage technique de la lancette BD Quick Heel® est qu'elle nécessite une incision moins profonde pour réaliser le prélèvement. L'entreprise qui a développé les deux lancettes a promu BD Quick Heel® en indiquant qu'elle avait des avantages aussi bien pour les nouveaux-nés (des douleurs moindres au moment du

prélèvement et moins d'effets indésirables, comme des inflammations ou des ecchymoses au talon) que pour les professionnels de santé des HCL (durée de prélèvement plus courte et une meilleure qualité du prélèvement, *i.e.* qu'il y a moins d'échantillons non-analysables par le laboratoire de biologie), et l'a proposée à un coût unitaire beaucoup plus élevé : 2,20 € par rapport à 0,17 € pour Microtainer<sup>®</sup>. Comme les critères d'efficacité sont nombreux et très variables, nous avons opté pour une analyse coûts-conséquences permettant de faire un inventaire de toutes les conséquences cliniques et de tous les coûts (Mauskopf *et al.* 1998). Pour évaluer la douleur des nouveaux-nés nous avons utilisé l'échelle « Douleur Aigue du Nouveau-né » (DAN) qui avait été validée par Carbajal *et al.* (1997) et qui nécessite l'observation du nouveau-né pendant le prélèvement afin de recueillir des données relatives à des pleurs, des attitudes faciales et des mouvements des membres (Carbajal 1997). Nous avons décidé de mener une étude prospective de type avant-après en simple aveugle. En effet, comme nous l'avons indiqué (cf. *supra*, paragraphe 1.1.2.), les études en double aveugle sont rarement possibles dans les études portant sur des DM, car les professionnels de santé (dans notre étude les infirmiers) reconnaissent facilement s'il s'agit du nouveau DM ou de celui qu'ils ont déjà utilisé. Une randomisation aurait été possible, mais nous avons perçu parmi les infirmiers un attrait vers la nouvelle lancette. En effet, l'entreprise à l'origine des deux lancettes avait promu la nouvelle dans les services des HCL et les infirmiers ont été très sensibles à l'argument des douleurs moins importantes ressenties par les nouveaux-nés. Cet attrait vers la nouveauté aurait pu remettre en question la randomisation si des infirmiers avaient utilisé la nouvelle lancette pour des prélèvements prévus par l'ancienne. Une telle remise en question de la randomisation a par exemple été signalée par Dhondt *et al.* (2001) qui ont également mené une étude évaluant la lancette BD Quick Heel<sup>®</sup>. Cette idée de l'attrait vers la nouveauté fait écho au phénomène des progrès technologiques se traduisant par une constante succession d'innovations dans le domaine des DM que nous avons analysé dans le projet présenté ci-dessus (cf. *supra*, paragraphe 1.1.2). Nous avons également abordé le phénomène de l'apprentissage de l'utilisation des DM qui est souvent important et que nous avons également présenté ci-dessus dans le paragraphe 1.1.2. Avant d'utiliser la lancette BD Quick Heel<sup>®</sup> dans le cadre de notre étude, chaque infirmier a reçu une formation concernant son utilisation et a réalisé au moins un prélèvement.

Trente-deux nouveaux-nés ont été inclus dans l'étude (16 pour chaque type de lancette) et 42 prélèvements ont été réalisés lors de la première partie de l'étude évaluant la lancette Microtainer<sup>®</sup> et 67 avec la lancette BD Quick Heel<sup>®</sup>. Nous avons retrouvé tous les avantages de cette nouvelle lancette qui avaient été indiqués par l'entreprise lors de la promotion de celle-ci, mais tous dans une moindre mesure qu'annoncés par l'entreprise. L'avantage principal que nous avons constaté a été une durée moindre de l'acte infirmier pour des prélèvements nécessitant de recueillir des volumes importants (supérieurs à 0,8 ml).

**Nous avons donc conclu que le coût d'utilisation de BD Quikheel<sup>®</sup> est supérieur pour des avantages modestes, voire très modestes pour des volumes de prélèvement faibles par rapport à la lancette Microtainer<sup>®</sup> et nous avons proposé de réserver l'utilisation de la lancette BD Quikheel<sup>®</sup> à des prélèvements nécessitant de recueillir un volume supérieur à 0,8 ml.** La décision qui a été effectivement prise au sein des HCL a été de ne pas introduire BD Quikheel<sup>®</sup>, car il aurait été difficile de réserver cette lancette pour certains prélèvements, compte-tenu du phénomène de l'attrait vers la nouveauté indiqué auparavant. L'entreprise qui commercialisait les deux lancettes a décidé ultérieurement de retirer la lancette Microtainer<sup>®</sup> du marché afin d'imposer BD Quikheel<sup>®</sup>. Notre étude n'aura néanmoins pas été vaine, car elle a permis aux pharmaciens hospitaliers d'avoir des arguments au moment de négocier le prix de la lancette BD Quikheel<sup>®</sup> en la comparant au prix de Microtainer<sup>®</sup>, *i.e.* d'accepter un prix unitaire plus élevé, mais non pas un prix dix fois plus élevé, comme initialement proposé par l'entreprise. C'est par ailleurs pour cette raison que nous avons souhaité publier cette étude dans un journal lu couramment par des pharmaciens hospitaliers [4].

*Nous présentons cette évaluation économique assez souvent dans le cadre de nos enseignements pour plusieurs raisons : (1) le contexte de l'évaluation est compréhensible pour des non-spécialistes de la néonatalogie, (2) la méthodologie de l'évaluation est suffisamment simple pour être expliquée lors d'enseignements du niveau « initiation à l'économie de la santé », sans être simpliste, (3) la divergence entre notre proposition au vue des résultats de l'évaluation et les décisions effectivement prises permet d'illustrer que l'objectif des évaluations économiques est de donner une aide à la décision, mais non pas de préparer à elles seules la décision et (4) les résultats de l'étude permettent de terminer les enseignements par le constat suivant que nous avons parfois vécu lors de nos activités hospitalières avant de commencer nos activités de recherche et qui est un message utile pour de futurs professionnels de santé et/ou d'acteurs de santé publique : « Les entreprises du secteur santé mentent très rarement, mais exagèrent très souvent [en faveur de leur produit] ».*

### **1.1.3.2. Analyse Coût-Utilité de prises en charge du Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructives du Sommeil en France**

Nous avons participé à une étude économique s'adressant cette fois à des décideurs du niveau national et évaluant à nouveau spécifiquement des DM. Lors de l'élaboration du protocole de l'étude et de l'analyse des résultats, nous avons une nouvelle fois pu enrichir les discussions par les réflexions menées dans le cadre du projet présenté auparavant (cf. *supra*, paragraphe 1.1.2.). Cette deuxième étude économique évaluant des DM a été mise en place par un groupe de travail de la Haute Autorité de Santé (HAS). Il s'agit d'une Analyse Coûts-Utilité des DM (appareils à pression

positive continue et orthèses d'avancée mandibulaire) de la prise en charge du Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructive du Sommeil (SAHOS) dont les résultats ont été publiés [5].

Le SAHOS a un impact important aussi bien en termes clinique, de qualité de vie et économique, car il concerne environ 4% des hommes adultes et 2% des femmes et qu'il est à court terme un facteur de risque pour les maux de tête, la somnolence diurne et les accidents de la route, et à long terme pour des maladies cardiovasculaires (Marin 2005, SPLF 2010). L'étude a fait suite à une saisine de la HAS par le Ministère chargé de la Santé et des Solidarités proposant d'évaluer les DM utilisés pour la prise en charge du SAHOS et inscrits sur la LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables). L'objectif de l'étude a donc été de comparer en terme de ratio coût-efficacité les trois stratégies thérapeutiques suivantes : (1) la ventilation nasale par pression positive continue (PPC), (2) les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM), (3) l'absence de prise en charge par un DM. Au moment de la mise en place de l'étude, la PPC était le traitement de première intention en France et les OAM de seconde intention. Les DM de PPC sont mis à la disposition des patients par des prestataires de services et distributeurs de matériels et les OAM nécessitent des consultations et un suivi par un orthodontiste. Les DM sont remboursés par l'Assurance Maladie par le biais de forfaits de prestations inscrits sur la LPPR pour les DM de la PPC et partiellement pour les OAM (*i.e.* que le tarif remboursé est inférieur au prix d'achat et la différence est à la charge du patient et/ou de son assurance maladie complémentaire). Cette prise en charge partielle par l'Assurance Maladie concerne également les consultations par un orthodontiste.

Comme l'une des raisons principales des DM utilisés dans la prise en charge du SAHOS est d'améliorer la qualité de vie des patients, nous avons décidé de conduire une ACU. En outre, les DM peuvent également avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients, notamment la PPC qui nécessite le port d'un masque pendant le sommeil. En accord avec les recommandations pour l'évaluation économique de la HAS (HAS 2011), nous avons adopté la perspective de la collectivité. Nous avons développé un modèle de Markov permettant de modéliser l'effet des trois stratégies sur la progression du SAHOS léger et modéré en termes de somnolence, d'aptitude à conduire et d'événements cardiovasculaires. Les probabilités nécessaires pour élaborer le modèle provenaient essentiellement de la littérature française et internationale, et d'avis d'experts (les médecins et patients du groupe de Travail mis en place par la HAS) pour les données non disponibles dans la littérature. L'évaluation a comparé les coûts et les conséquences de chacune des trois stratégies chez un patient de 56 ans à l'horizon temporel de la vie entière. Les sources pour les données relatives aux coûts unitaires étaient essentiellement des bases de données françaises : (1) le SNIIRAM (Système Nationale d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie) pour les ressources consommées dans le secteur ville, (2) le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) pour les ressources du secteur hospitalier et (3) l'ONISR (Observatoire National Interministériel de Sécurité Routière) pour les coûts liés à un accident de la route.

Les principaux résultats de l'étude ont démontré que la stratégie des OAM domine la stratégie « absence de prise en charge ». La comparaison de la PPC avec les OAM a démontré une légère supériorité clinique en terme de QALYs (Quality Adjusted Live Years) de la PPC, mais des coûts bien plus faible pour les OAM. Le ratio coût-utilité de la PPC par rapport à l'OAM a donc été très élevé (256 000 € par QALY). Nous avons donc conclu que la stratégie OAM était coût-efficace tout en indiquant que les coûts à la charge des patients sont plus élevés dans cette stratégie (en moyenne 3 326 € versus 2 430 € pour la PPM), compte tenu du remboursement partiel de ces DM et des consultations chez un orthodontiste. Afin de ne pas reporter une partie importante des coûts de la prise en charge du SAHOS vers les patients et compte-tenu des résultats en terme clinique et de qualité de vie quasiment identique des deux stratégies, nous avons proposé de garder la PPC comme traitement de première intention tout en indiquant qu'il serait intéressant de revoir les taux de prise en charge des OAM et des consultations d'orthodontistes associées à l'utilisation d'OAM.

*A nouveau, nous présentons parfois cette étude auprès d'étudiants, notamment à ceux qui participent à des enseignements d'un niveau avancé en économie de la santé pour les raisons suivantes : (1) le contexte de l'évaluation est compréhensible pour des non-spécialistes du SAHOS, (2) l'évaluation permet d'illustrer les principaux choix méthodologiques à faire lors de l'élaboration du protocole d'une évaluation économique, (3) les DM évalués et leur utilisation sont très différents, mais aboutissent à des résultats en terme de QALYs similaires et le ratio coût-utilité est donc très élevé, (4) à nouveau nos conclusions ont tenu compte d'autres critères de décision que les seuls résultats de l'étude, notamment un éventuel report d'une partie importante des coûts de la prise en charge du SAHOS vers les patients.*

### **1.1.3.3. Analyse des avantages économiques de l'utilisation de la solution concentrée d'Eloxatine® versus la poudre lyophilisée d'Eloxatine®**

Cette étude a été menée en collaboration avec Aurélie Pacull, une étudiante qui a participé à notre Master 2 « PME A » (Pharmaco- et Médico-Economie Appliquée) et Bertrand Favier, un pharmacien hospitalier spécialisé en pharmacie clinique et économie de la santé que nous avons également co-encadré pour son projet de thèse de doctorat (cf. *infra*, paragraphe 1.2.2.1.). L'étude a été réalisée au Centre Régional de Lutte contre le Cancer Léon Bérard et a donné lieu à publication [6]. L'évaluation économique a comparé l'utilisation de la solution concentrée d'Eloxatine® à la poudre lyophilisée d'Eloxatine® lors du traitement du cancer colorectal au Centre Léon Bérard (CLB). Comme il s'agit du même principe actif, nous avons fait l'hypothèse d'une équivalence des deux stratégies en terme de résultats cliniques et mis en place une Analyse de Minimisation des Coûts (AMC). Nous avons adopté la perspective de l'hôpital, car les seules différences entre les

deux stratégies concernent leur préparation : (1) la durée nécessaire, (2) les DM associés à la préparation et (3) la gestion des déchets après la préparation. Les différences (2) et (3) sont donc à nouveau liées à l'utilisation de DM, même si la principale différence (1) concerne un critère organisationnel, ici la préparation des médicaments par un préparateur en pharmacie. Pour chaque stratégies 30 préparations ont été réalisées et quantifiées en terme des items de coûts liés aux différences (1) à (3).

**La durée des préparations a été significativement plus courte pour la solution concentrée d'Eloxatine<sup>®</sup> (111±11 secondes versus 250±21 secondes) et le coût associé donc moins élevé (en moyenne une différence de 0,739 € par préparation). Cette stratégie a également des coûts moins élevés concernant l'utilisation de DM (différence moyenne de 0,28 € par préparation) et la gestion de déchets (différence moyenne de 0,01 € par préparation).** Même s'il s'agit d'une étude monocentrique, les résultats sont *a priori* valables pour d'autres établissements de santé français qui reconstituent les médicaments de façon centralisée au sein de leur Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). En effet, les préparateurs en pharmacie du CLB suivent les recommandations concernant la préparation de ces médicaments.

*Nous présentons parfois cette étude à des étudiants de pharmacie, car il s'agit d'un design simple (AMC) évaluant deux formes galéniques différents d'un même médicament.*

#### **1.1.3.4. Analyse Coût-Efficacité de l'adaptation bayésienne des posologies des aminosides en gériatrie**

Lors de cette étude nous avons co-encadré Cécile Burgos Leon-Djian lors de son stage M2 « Aide à la décision médico-économique (ADME) » avec Laurent Bourguignon, Pharmacien Praticien Hospitalier au Groupement Hospitalier de Gériatrie des Hospices Civils de Lyon (HCL) et membre de l'UMR 5558 du CNRS « Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive ». L'étude a été réalisée au Service Pharmaceutique du Groupement Hospitalier de Gériatrie des HCL et publiée dans la revue « Thérapie » [7].

Les aminosides sont des antibiotiques avec une forte variabilité interindividuelle, nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique. Sur un site gériatrique des HCL (SG1), la pharmacie optimise les traitements selon une « stratégie avec adaptation bayésienne » utilisant un logiciel de pharmacocinétique. L'objectif de notre étude a été d'étudier l'impact clinique et économique de cette stratégie chez les personnes âgées.

Nous avons mis en place une étude rétrospective sur deux ans évaluant les coûts et l'efficacité de la stratégie avec adaptation bayésienne en la comparant à une « stratégie standard » sans adaptation bayésienne des posologies qui est réalisée sur une autre site gériatrique des HCL (SG2).

L'efficacité a été définie par l'atteinte de la concentration plasmatique cible pour un patient donné et nous avons recueilli les coûts directs médicaux, aussi bien les coûts de mise en place du programme par les pharmaciens et les médecins du site SG1 que les coûts évités, par exemple liés à des effets indésirables évités par l'adaptation des posologies.

Pendant les deux années de l'étude, 56 patients ont été traités par aminoside dans le SG 1 et 47 dans le SG2. **Le coût par patient est de 114 € pour l'adaptation bayésienne et de 165 € pour la stratégie standard. L'efficacité de la stratégie « adaptation bayésienne » est également meilleure et l'adaptation bayésienne est donc une stratégie dominante, car elle est associée à une meilleure efficacité, une diminution de la toxicité et une réduction des coûts.**

*Nous citons plus rarement cette étude dans nos enseignements, car elle nécessite des connaissances concernant l'adaptation des posologies de médicaments, mais cela est tout à fait possible auprès d'un public avec un niveau avancé en pharmacie, par exemple les internes en pharmacie participant à notre UE « Economie de la santé » du DES de Pharmacie Hospitalière. En effet, l'étude a été menée par une interne en pharmacie lors d'un stage en pharmacie hospitalière validant son stage de M2 ADME. Elle permet d'indiquer une analyse coût-efficacité où les coûts évités sont liés à l'efficacité du programme d'intervention et s'avèrent plus importants que les coûts de la mise en place du programme et constitue un exemple pour une évaluation économique qu'un pharmacien qui souhaite mettre en place un nouveau programme d'intervention peut réaliser en collaboration avec un économiste de la santé.*

#### **1.1.3.5. Etude de coûts des erreurs lors de chimiothérapies de patients hospitalisés**

Dans le cadre de cette étude nous avons co-encadré Florence Ranchon lors de son stage M2 « Aide à la décision médico-économique (ADME) » avec le Professeur Michel Lamure et le Docteur Catherine Rioufol, MCU-PH en Pharmacie Clinique à l'ISPB et chef de service de la pharmacie du Groupement Hospitalier Sud (GHS) des HCL. Elle a été réalisée en collaboration avec des oncologues et hématologues, notamment Gilles Salles, PU-PH en Hématologie. L'étude a été réalisée essentiellement au GHS et publiée dans la revue « BMC Cancer » [8].

Nous avons analysé l'impact médico-économique des erreurs lors de la prescription, la préparation et l'administration de chimiothérapies mis en place au GHS. En effet, plusieurs auteurs ont indiqué l'importance de la mise en place d'un programme de prévention des erreurs liées aux chimiothérapies afin d'améliorer la sécurité des patients et d'éviter des coûts de prise en charge liés aux éventuelles conséquences de ces erreurs qui peuvent être particulièrement graves lors de chimiothérapies compte tenu de la fourchette thérapeutique étroite de ces médicaments et l'état de santé souvent fragiles des patients concernés (ASHP 2002, Cohen 1996, Philips 2001). Nous avons conduit une étude prospective sur un an (juin 2006 à mai 2007) ayant pour objectif d'analyser les

erreurs liées aux chimiothérapies au GHS, aussi bien les erreurs ayant atteint les patients que les erreurs interceptées, en terme de leur fréquence, leur sévérité et leurs coûts.

Pendant l'année de l'étude, 21 000 préparations de médicaments de chimiothérapie ont été effectuées. Tous les professionnels de santé intervenant dans le circuit des médicaments de chimiothérapies (médecins, pharmaciens, préparateurs en pharmacie et infirmiers) ont recueilli les erreurs avérées et les erreurs interceptées avant d'atteindre le patient. Pour toutes les erreurs recueillies, leur sévérité potentielle auprès des patients a été évaluée sur la base d'une revue de la littérature par le « Medication Error Index » (NCC MERP 2001). Les conséquences potentielles des erreurs, par exemple en termes d'hospitalisations et/ou de traitements, ont été évaluées sur la base de notre revue de la littérature et de façon indépendante par deux médecins spécialisés en Oncologie et en Hématologie en tenant compte des données cliniques des patients concernés. Les coûts directs médicaux ont été évalués en adoptant la perspective de l'Assurance Maladie (AM). Les sources des coûts unitaires des conséquences potentielles des erreurs ont été les tarifs pris en charge par l'AM pour les traitements ambulatoires, le PMSI pour les hospitalisations et les tarifs des médicaments pris en charge en sus par l'AM lors d'une hospitalisation.

**Parmi les 6 607 prescriptions concernant des médicaments de chimiothérapie pendant l'année de l'étude, 341 contenaient au moins une erreur (5,2%), correspondant au total à 449 erreurs dont 436 ont été interceptées par un professionnel de santé et 13 ont atteint les patients (2,9%). Les erreurs étaient fréquemment liées à la prescription des chimiothérapies (91%) et dans une moindre mesure à la préparation dans la pharmacie (8%) et à l'administration des médicaments (1%). 13,4% des erreurs interceptées auraient eu un impact temporaire pour le patient, 2,6% un impact grave à long terme et 2,6% auraient pu être fatals. Parmi les 13 patients qui ont subi l'erreur, deux ont nécessité la mise en place d'un suivi des deux patients concernés. Le coût total des erreurs interceptées aurait été de 92 907 € dont 69 248 € (74%) dus à des hospitalisations (correspondant à 216 journées d'hospitalisations) et 23 658 € (26%) pour des traitements.**

Nous avons donc conclu que le taux d'erreurs concernant des chimiothérapies était important, mais qu'une grande majorité des erreurs étaient interceptées, ce qui confirme l'importance de la mise en place de programmes de prévention des erreurs liées aux chimiothérapies. Une limite de notre étude réside dans le fait que nous n'avons pas recueilli les coûts du programme mis en place au GHS. Notre étude de coûts est donc partielle, car elle a été centrée sur les coûts évités par ce programme. En outre, compte tenu de la perspective de l'Assurance Maladie, nous avons recueilli uniquement les coûts directs médicaux et non pas les coûts directs non-médicaux qui auraient pu concerner certains patients, comme par exemple des coûts de transport.

### **1.1.3.6. Etude de coûts concernant des interventions pharmaceutiques dans des services de rééducation neurologique**

Plus récemment nous avons mis en place une étude au sein de notre équipe de recherche en collaboration avec Audrey Janoly-Dumenil, MCU-PH à l'ISPB et aux HCL. Nous avons co-encadré Marie Hubault lors de son mémoire de fin d'internat du DES de Pharmacie hospitalière. Cette étude a été publiée dans le journal « Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien » [9].

Nous avons réalisé une étude de coûts relatives aux activités de pharmacie clinique dans sept services de rééducation neurologique (165 lits) d'un site des HCL spécialisés dans les soins de suite et de réadaptation. Les activités de pharmacie clinique mises en place concernent (1) la participation des pharmaciens au tour médical, (2) l'analyse des prescriptions, (3) l'élaboration de recommandations concernant le bon usage des médicaments, (4) des formations et l'accompagnement des internes en médecine sur le bon usage des médicaments et (5) l'information et l'éducation des patients. Ces activités sont réalisées par des pharmaciens ou des internes en pharmacie. Comme dans le projet présenté ci-dessus (cf. *supra*, paragraphe 1.1.3.5.), les activités visent à réduire (1) le nombre des erreurs liées à la prise en charge médicamenteuse, (2) l'impact de ces erreurs sur les patients (Chedru 1997, Morice 2011) et (3) les coûts liés à la prise en charge des conséquences de ces erreurs (Bond 2000, De Rijdt 2008, Gallagher 2014). Ce troisième objectif a été souvent démontré aux Etats-Unis, mais plus rarement en France. Nous avons donc décidé de mettre en place une étude de coûts ayant pour objectif de mesurer l'impact économique des interventions pharmaceutiques réalisées au cours de l'analyse des prescriptions dans des services de rééducation neurologique.

Lors de l'étude prospective les interventions pharmaceutiques ont été recueillies pendant une année, et codifiées selon la classification de la Société Française de Pharmacie Clinique (Conort 2004). Ensuite nous avons recueilli les coûts de la mise en place des interventions pharmaceutiques et les coûts directs médicamenteux évités (CDME) en adoptant la perspective de l'hôpital. Nous avons retenu les interventions pharmaceutiques présentant potentiellement un impact sur les coûts médicamenteux du patient hospitalisé, comme les propositions d'arrêt, les modifications de posologie et les substitutions par d'autres médicaments. Seules les interventions pharmaceutiques acceptées par les prescripteurs ont été retenues pour l'analyse des CMDE. Pour déterminer le nombre de jours impactés par l'intervention pharmaceutique, trois hypothèses ont été retenues : (1) l'intervention pharmaceutique a eu un impact sur un seul jour (hypothèse 1), (2) l'intervention pharmaceutique a impacté sept jours de la durée de séjour du patient (hypothèse 2), et (3) l'intervention pharmaceutique a impacté 30 jours, *i.e.* la moitié de la durée moyenne de séjour dans les services concernés par l'étude (hypothèse 3). Les sources des coûts unitaires étaient les prix unitaires des HCL pour les médicaments et le coût horaire (charges comprises) d'un pharmacien hospitalier et d'un interne en pharmacie pour les coûts de mise en place du programme.

La durée d'une intervention pharmaceutique a été évaluée par la moyenne de six mesures pour chaque pharmacien et chaque interne en pharmacie intervenant dans le programme. Nous avons réalisé une analyse de sensibilité univariée comprenant les paramètres suivants : (1) l'intervenant (toutes les interventions réalisées par un pharmacien) et (2) une augmentation de 40% de la durée de l'intervention pharmaceutique.

**Pendant l'année de l'étude nous avons sélectionné 516 interventions pharmaceutiques. Le coût de ces interventions était de 2 317 € et les CDME ont été de (1) 490 € pour l'hypothèse 1, (2) 3 423 € pour l'hypothèse 2 et (3) 8 107 € pour l'hypothèse 3. Dans l'hypothèse 1, le coût de la mise en place de programme est donc supérieur aux coûts évités, mais dans les hypothèses 2 et 3, les coûts évités sont plus importants que le coût du programme. L'hypothèse 1 est la moins probable parmi les trois hypothèses compte tenu des durées de séjour longues dans les services de rééducation neurologique (en moyenne deux mois). Les coûts évités sont essentiellement liés à des propositions d'arrêter un médicament ou de diminuer la posologie et de passer d'une forme injectable vers une forme orale.** Lors de l'analyse de sensibilité le coût du programme devient légèrement plus important que les CDME dans l'hypothèse 2, lorsque toutes les interventions pharmaceutiques sont réalisées par un pharmacien (3 715 €). Dans les autres hypothèses et pour le paramètre « durée des interventions pharmaceutiques » l'ordre des coûts reste identique.

La principale limite de notre étude de coûts concerne le fait que nous n'avons pas recueilli les coûts relatifs à la prise en charge d'événements indésirables évités par les interventions pharmaceutiques, comme nous l'avons fait dans l'étude présentée ci-dessus (cf. *supra*, paragraphe 1.1.3.5.). Les coûts évités recueillis dans l'étude sont donc probablement sous-estimés.

#### **1.1.3.7. Conclusions relatives à la réalisation d'évaluations économiques**

Nous avons présenté les six principales évaluations économiques auxquelles nous avons collaboré. Nous n'avons pas été à l'origine des projets d'étude, mais avons été consulté par les porteurs des projets en tant que « conseiller méthodologique » et cela pour la plupart des études quand le projet avait déjà commencé, ce qui explique que certaines des études ont des limites méthodologiques importantes. Il a néanmoins été très intéressant de participer à ces études très variées en ce qui concerne aussi bien leurs contextes, que les stratégies évaluées ou encore les méthodologies utilisées. Parmi les six études on retrouve par exemple cinq types d'études différentes (Etude de Coûts, Analyse de Minimisation des Coûts, Analyse Coûts-Conséquences, Analyse Coût-Efficacité et Analyse Coût-Utilité) et trois types de design (études prospectives, étude rétrospective et étude basée sur une modélisation). Cela a permis d'approfondir notre expertise dans le domaine de l'évaluation économique en santé et notre aptitude à trouver le compromis entre la réalisation

d'études d'une qualité méthodologique excellente et les contraintes liées au contexte décisionnel de l'étude, notamment le manque de temps pour le recueil des données relatives aux coûts.

C'est suite à ces expériences que nous souhaitons dans les années à venir au sein de notre équipe de recherche proposer une réflexion concernant la réalisation d'évaluations économiques dès la conception d'innovations proposées par d'autres membres de l'équipe. Nous détaillerons ces réflexions dans la deuxième partie de ce mémoire (cf. *infra*, paragraphes 2.3. et 2.4.).

Nous pouvons constater que la moitié des évaluations économiques présentées ci-dessus concernait des produits de santé et que les réflexions conceptuelles et méthodologiques relatives à l'évaluation économique des DM que nous avons menées avec le Pr. Florence Taboulet (cf. *supra*, paragraphe 1.1.2.) nous ont été utiles lors des études évaluant des DM. L'autre moitié des études évaluait des services innovants et/ou de nouvelles formes d'organisation. Le développement et la mise en place de ces innovations sont encore plus complexes que ceux des DM et encore plus différent du médicament. Il serait donc intéressant de mener des réflexions conceptuelles et méthodologiques pour l'évaluation économique de ces innovations organisationnelles. Pour les trois études présentés dans les paragraphes 1.1.3.4 à 1.1.3.6. nous n'avons pas suffisamment de temps pour mener en parallèle des réflexions méthodologiques complètes et approfondies. La conduite de ces réflexions sera abordée dans la deuxième partie de ce mémoire (cf. *infra*, paragraphe 2.3.).

## **1.2. Travaux relatifs à l'analyse de la prise de décision dans le secteur de la santé**

### **1.2.1. Analyse de la décision du choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé**

#### **1.2.1.1. Travaux de notre Thèse de Doctorat : Analyse de l'apport des informations économiques dans la décision du choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé de la région Rhône-Alpes**

Comme déjà annoncé (cf. *supra*, paragraphe 1.1.1.), nous avons souhaité orienter nos travaux de Thèse de Doctorat après notre stage de D.E.A. vers la thématique de l'utilisation des informations économiques dans la prise de décision dans le secteur santé [10]. En effet, le constat plutôt négatif auquel nous avons abouti lors de notre projet de D.E.A. concernant la non-transférabilité des évaluations économiques publiées au système de santé français, nous a amenés à nous poser la

question de l'utilisation des évaluations économiques par les décideurs, *i.e.* d'étudier si elles étaient utilisées et, si tel était le cas, de quelle manière et quelles étaient les facilitateurs de leur utilisation, puis, si tel n'était pas le cas, quelles étaient les barrières à leur utilisation. Comme pour notre projet de D.E.A. nous avons été encadré par le Pr. Marie-Odile Carrère, et nous avons collaboré avec Marie Charavel, Maître de Conférences en Psychologie de l'Université Grenoble 2. Pendant les travaux de notre thèse nous avons été financés pour une allocation du Ministère chargé de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Dans un premier temps nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature internationale concernant l'utilisation des évaluations économiques lors des prises de décision dans le secteur de la santé et notamment les barrières à leur utilisation [11]. En effet, si ces obstacles sont « insurmontables », l'utilité de conduire des évaluations pourrait être remise en question, car il pourrait être plus efficient d'utiliser à d'autres fins les ressources mise en œuvre pour les conduire. En revanche, si on fait l'hypothèse que ces obstacles peuvent être surmontés, notre projet peut y contribuer.

Nous avons réalisé une interrogation multi-bases (Pinhas 1995) incluant trois bases de données (Medline, Embase et NHS Economic Evaluation Database) qui nous a permis de sélectionner 49 publications sur la base de la lecture des *abstracts*, et 18 publications supplémentaires dans les listes des références bibliographiques des 49 publications initialement sélectionnées. Ensuite, nous avons extrait les informations pertinentes des publications sélectionnées à l'aide de la grille de lecture suivante que nous avons élaborée en nous basant sur les ouvrages de Drummond et al. (1997) et de Gold et al. (1996) :

- Le(s) système(s) de santé concerné(s)
- Le type de décision
- La méthodologie adoptée
- Les facteurs autres que les évaluations économiques pouvant influencer la décision,
- Les obstacles limitant l'utilisation de ces évaluations.

Nous avons constaté que notre sujet de recherche était traité depuis peu, car son développement réel datait de 1991. La majorité des publications ont été réalisées par des économistes de la santé et ont adopté une méthode descriptive directe (78%). Les 22% restantes des publications ont utilisé une méthodologie d'enquête par questionnaires et/ou entretiens. Environ la moitié des publications ne se sont pas limitées à une décision particulière. Parmi les publications ayant focalisé sur un type de décision, la plus grande partie a étudié des décisions concernant des médicaments, soit la fixation du prix et/ou du taux de remboursement au niveau national (n=13), soit lors de l'inclusion dans le livret thérapeutique d'un établissement de santé (n=6). A côté des évaluations économiques,

les facteurs de décision les plus importants ont été (1) les informations relatives à l'efficacité et/ou la tolérance d'une stratégie thérapeutique, (2) des enjeux stratégiques, par exemple le pouvoir de négociation de l'industrie pharmaceutique et (3) la maîtrise des coûts à court terme. Cette revue de la littérature nous a permis d'identifier 11 obstacles pouvant limiter l'utilisation d'évaluations économiques, les plus importants étant (en terme de fréquence de citation) :

- Leur qualité méthodologique insuffisante,
- Les faibles connaissances des décideurs en économie de la santé,
- La non pertinence des évaluations économiques pour le contexte décisionnel concerné,
- La difficulté pour des professionnels de santé de refuser un traitement à leurs patients pour des raisons de coûts,
- La collaboration insuffisante entre les décideurs et les analystes ayant réalisé l'évaluation économique.

Il s'agit donc d'obstacles qui peuvent être surmontés, même si cela nécessite du temps, et des moyens.

Cette revue de la littérature nous a donc conforté dans l'idée d'étudier un contexte décisionnel spécifique qui avait déjà fait l'objet d'études, mais pas très fréquemment, et que nous connaissions bien par nos activités antérieures en pharmacie hospitalière : le choix des médicaments à inclure dans le livret thérapeutique d'un établissement de santé. Nous avons décidé d'élargir notre objet de recherche (1) des seules évaluations économiques vers l'information économique en général comprenant également les données relatives aux ressources utilisées recueillies dans le contexte décisionnel, comme le prix d'un médicament ou la durée d'une hospitalisation, qui n'ont pas été agrégées dans une évaluation économique et (2) des seuls obstacles à l'utilisation des informations économiques vers les facilitateurs de leur utilisation.

Afin de connaître au mieux ce contexte décisionnel et de préparer l'enquête que nous présentons ci-dessous, nous avons réalisé une deuxième revue exhaustive de la littérature internationale. Ce projet a été mené en collaboration avec Benoît Allenet, Pharmacien Praticien Hospitalier au CHRU de Grenoble et MCU en Pharmacie Clinique et Economie de la Santé à la Faculté de Pharmacie de Grenoble, et a été publié dans le Journal d'Economie Médicale [12]. Nous avons à nouveau réalisé une interrogation multi-bases (Pinhas 1995), incluant cette fois-ci cinq bases de données (en plus des trois bases citées ci-dessus, les bases IPA (International Pharmaceutical Abstracts) et Pascal) qui nous a permis de sélectionner 30 publications sur la base de lecture des *abstracts*, et quatre publications supplémentaires dans les listes des références bibliographiques des publications initialement sélectionnées. Ensuite, nous avons extrait les informations pertinentes des 34 publications à l'aide de la grille de lecture suivante que nous avons élaborée en nous basant à

nouveau sur les ouvrages de Drummond et al. (1997) et de Gold et al. (1996) et sur notre revue de la littérature présentée ci-dessus [11] :

- Le(s) système(s) de santé concerné(s),
- Les auteurs,
- La méthodologie adoptée,
- Le(s) type(s) d'information économique utilisé(s) par les décideurs,
- Les autres facteurs pouvant influencer la décision,
- Les obstacles limitant l'utilisation de ces évaluations.

Il est intéressant de noter que 25 des 34 publications provenaient des Etats-Unis et seulement quatre de pays européens (dont aucune publication française), ce qui nous a conforté dans l'idée de réaliser une étude en France. Les auteurs étaient en majorité des pharmaciens hospitaliers ou universitaires (n=18) et des chercheurs en économie de la santé (n=11), ce qui a confirmé que notre « double casquette » de pharmacien et d'économiste de la santé était propice à la réalisation de l'étude que nous présentons ci-dessous. A nouveau la majorité des publications ont adopté une méthode descriptive directe (n=27 ; 79%). Les autres publications ont utilisé une méthodologie d'enquête par questionnaires et/ou entretiens (n=5 ; 15%) ou réalisé une revue de la littérature (n=2 ; 6%). Les informations économiques utilisées étaient essentiellement des évaluations économiques réalisées dans l'établissement de santé concerné (n=10 ; 29%) ou provenant d'autres établissements de santé (n=15 ; 44%). Parmi ces 15 derniers, 12 ont adapté les évaluations par des données économiques spécifiques à leur établissement de santé. Les neuf publications restantes (26%) ont indiqué l'utilisation de données économiques spécifiques à leur établissement de santé sans les agréger en évaluation économique. A côté de l'information économique, les facteurs de décision les plus importants ont été (1) les informations relatives à l'efficacité et/ou la tolérance des médicaments, (2) des informations relatives à la qualité de vie des patients et (3) l'expérience des prescripteurs de l'établissement vis-à-vis des médicaments. Cette deuxième revue de la littérature nous a permis d'identifier sept obstacles pouvant limiter l'utilisation d'informations économiques qui sont listés en terme de fréquence de citation :

- La qualité méthodologique insuffisante des évaluations économiques disponibles (n=22 ; 65%),
- La non-pertinence des informations économiques provenant d'ailleurs pour le contexte décisionnel concerné (n=21 ; 62%),
- Les faibles connaissances des décideurs en économie de la santé (n=20 ; 59%),
- Le manque de temps des décideurs pour recueillir des informations économiques (n=16 ; 47%),
- La collaboration insuffisante entre les décideurs et les économistes de la santé (n=14 ; 41%),

- La difficulté pour des professionnels de santé de refuser un médicament à leurs patients pour des raisons de coûts (n=12 ; 35%),
- La non-fongibilité des budgets des unités fonctionnelles de l'établissement de santé, par exemple de la pharmacie et des services cliniques (n=11 ; 32%).

Cette revue de la littérature nous a conforté dans la réalisation d'une enquête concernant notre sujet de recherche en France et a permis d'affiner les hypothèses de recherche de ce projet, puis d'élaborer l'outil de cette enquête, un guide d'entretiens semi-directifs.

Nous avons élaboré la méthodologie du principal projet de notre thèse en collaboration avec Marie Charavel et réalisé l'analyse des données avec Magali Morelle, analyste-statisticien de l'équipe de recherche à laquelle nous appartenions lors de notre Thèse de Doctorat. Ce projet a été publié dans la revue *Pharmacy World & Science* [13].

Nous avons élaboré notre hypothèse de recherche sur la base des deux revues de la littérature et de nos connaissances du secteur des établissements de santé en France. Les informations économiques jouent un rôle mineur dans les décisions concernant le choix des médicaments dans les établissements de santé en France et leur utilisation pourrait varier en fonction du système de financement des établissements de santé. En effet, au moment de la réalisation de notre projet deux systèmes de financement existaient en France (Mathy 2000) : (1) les établissements financés par un budget global (les établissements publics et les établissements privés à but non lucratif) et (2) les établissements financés par des tarifs conventionnels (comprenant notamment le forfait de séjour, le forfait de salle d'opération ou d'accouchement et le forfait journalier pour les médicaments coûteux) et des paiements à l'acte (par exemple pour les honoraires médicaux, les actes de radiologie ou les analyses biologiques) (Tanti-Hardouin 1996).

Comme nous avons constaté lors des deux revues de la littérature que les études ayant adopté une méthodologie d'enquête étaient celles avec des résultats les plus complets et les plus riches, nous avons décidé de mener une enquête auprès de décideurs. Comme technique nous avons opté pour des entretiens semi-directifs qui se caractérisent par un guide d'entretien qui contient des thèmes et sous-thèmes prédéfinis, l'ordre des thèmes et la formulation des questions étant libres. Cette technique est en général utilisée à mi-chemin entre une absence de connaissance de la situation à étudier et une connaissance complète de la situation par le chercheur (Britten 1995, Ghiglione 1998), ce qui correspond bien à notre situation au moment du projet de recherche : par les deux revues de la littérature nous avons des connaissances, mais elles étaient loin d'être complètes, car très peu d'informations avaient été publiées concernant des contextes décisionnels en France. Nous avons élaboré notre guide d'entretien

sur la base des revues de la littérature et nous l'avons testé lors de trois entretiens préliminaires. Comme les entretiens semi-directifs en face-à-face nécessitent un déplacement de la part du chercheur, nous avons décidé d'inclure des établissements de santé de la région Rhône-Alpes. Nous avons tiré au sort 19 établissements de santé en fonction de leur statut : (1) les trois CHRU, (2) sept Centres hospitaliers, (3) trois établissements privés à but non lucratif et (4) six établissements privés à but lucratif. Comme indiqué ci-dessus, nous avons comparé les établissements financés par un budget global (statuts (1) à (3)) et les établissements financés par des tarifs conventionnels et des paiements à l'acte (statut (4)). Nous avons décidé d'interroger dans chaque établissement tiré au sort un pharmacien-décideur, car ceux-ci, en plus de participer aux décisions concernant le choix des médicaments à inclure dans le livret thérapeutique de l'établissement, préparent les informations pour ces décisions et participent à des discussions qui ont lieu avant la prise de décision. Les entretiens ont été enregistrés par magnétophone et ensuite retranscrits afin de pouvoir réaliser une analyse thématique du contenu basé sur le codage des informations, *i.e.* un classement des idées clés dans les thèmes définis lors de l'élaboration du guide d'entretien (Bardin 1998, Grawitz 1993). Comme il s'agit d'une retranscription des informations, le codage a été réalisé par deux personnes de façon indépendante, et sa fiabilité a été appréciée de deux manières (la fiabilité inter-codeur et la fiabilité intra-codeur) par l'indice de cohérence H (Ghiglione 1980). Les indices de cohérence ont été bons pour la fiabilité intra-codeur des deux codeurs et suffisant pour la fiabilité inter-codeur. Les divergences entre les deux codeurs ont été discutées par les deux codeurs afin de trouver un consensus. Le dépouillement a été effectué sur la base de ce codage final. Ensuite nous avons réalisé une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) (Saporta 1990) à l'aide du logiciel SAS.

**Après l'analyse nous avons vu que les informations économiques jouaient un rôle mineur dans la prise de décision, car d'autres facteurs avaient une influence plus importante :**

- les données relatives à l'efficacité et la tolérance des médicaments avaient un poids important dans tous les établissements,
- les relations entre les décideurs et les laboratoires pharmaceutiques avaient été citées comme important par une majorité des établissements,
- la qualité de vie des patients avait une influence importante et cela notamment dans les établissements financés par des tarifs conventionnels et des paiements à l'acte.

**Les types d'informations économiques utilisés étaient les suivants :**

- les prix des médicaments (utilisation très fréquente dans les deux types d'établissements et encore plus fréquente dans les établissements financés par un budget global),

- les quantités consommées concernant les médicaments (utilisation fréquente dans les deux types d'établissements et plus fréquente dans les établissements financés par un budget global),
- les ressources épargnées par l'utilisation d'un nouveau médicament concernant par exemple la consommation d'autres médicaments, de DM ou de temps infirmier (rarement utilisées dans les deux types d'établissements et plus rarement dans les établissements financés par un budget global),
- les évaluations économiques (très rarement utilisées dans les deux types d'établissements et encore plus rarement dans les établissements financés par des tarifs conventionnels et des paiements à l'acte).

**Dans le contexte décisionnel étudié, les six obstacles à l'utilisation des informations économiques les plus importants étaient :**

- le manque de temps et de moyens pour recueillir et analyser des informations économiques (obstacle important dans les deux types d'établissements),
- le manque de formation des décideurs en Economie de la Santé (obstacle important dans les deux types d'établissements et encore plus important dans les établissements financés par des tarifs conventionnels et des paiements à l'acte),
- la non-fongibilité des budgets des unités fonctionnelles d'un établissement (obstacle important dans les deux types d'établissements et encore plus important dans les établissements financés par un budget global),
- la réticence des décideurs à tenir compte des informations économiques (obstacle important dans les deux types d'établissements et encore plus important dans les établissements financés par un budget global)
- le manque de crédibilité des informations fournies par les laboratoires pharmaceutiques (obstacle important dans les deux types d'établissements),
- la transférabilité limitée des informations économiques provenant d'autres contextes décisionnels (obstacle important dans les deux types d'établissements).

Nous avons constaté que quatre de ces six obstacles les plus importants étaient liés au contexte décisionnel (les quatre premiers) et deux aux informations économiques elles-mêmes.

**Suite à cette enquête avons rédigé des recommandations pouvant contribuer à lever ces obstacles :**

- 1. Les décideurs devraient disposer des moyens nécessaires au recueil et à l'analyse des informations économiques.**
- 2. Il faudrait permettre aux décideurs (et futurs décideurs) d'acquérir les connaissances de base en économie de la santé.**

- 3. Une coopération des décideurs avec des experts en économie de la santé pourrait faciliter le recueil et l'analyse des informations économiques.**
- 4. Il faudrait inciter les décideurs à adopter une vision globale des dépenses de leur établissement de santé.**

Nous avons réalisé une analyse de l'application de ces quatre recommandations 15 ans après notre Thèse de Doctorat. Cette analyse a été présentée à la Matinée thématique « Pharmacie hospitalière » organisée par le Collège des Economistes de la Santé le 24 mars 2016 [14]. Nous avons évalué la situation en 2015/2016 par le biais de 27 travaux personnels que des internes en pharmacie hospitalière de la région Auvergne-Rhône-Alpes ont réalisé lors de l'UE « Economie de la Santé » dont nous sommes responsable. Les internes ont trouvé facilement des projets d'évaluation économique au sein des établissements de santé où ils réalisaient leurs stages et des collaborateurs dans le cadre de leurs projets. Le premier obstacle cité ci-dessus semble donc être moins important en 2015/2016. Parmi les collaborateurs que les internes ont trouvés, une partie avait suivi une formation en économie de la santé. En effet, nous avons mis en place l'UE « Economie de la Santé » dès 2005/2006 afin de contribuer à la réalisation de cette deuxième recommandation indiquée ci-dessus. Environ la moitié des internes a néanmoins demandé plus de soutien aux encadrants universitaires, car ils n'ont pas pu trouver de collaborateur formé en économie de la santé dans leur établissement. Nous allons donc continuer à nous investir dans la concrétisation de cette recommandation qui favorise en même temps la mise en place de la troisième recommandation, *i.e.* une coopération entre décideurs et personnes formées en économie de la santé au sein d'un établissement de santé. Ces coopérations sont bien sûr également possibles entre les décideurs de l'établissement de santé et des économistes de la santé qui ne font pas partie de cet établissement, comme nous l'avons vu dans cinq des six projets présentés ci-dessus dans le paragraphe 1.1.3. Une grande partie des travaux mis en place par les internes en pharmacie a été réalisée à la demande d'autres unités de l'établissement que la pharmacie (plusieurs projets concernaient par exemple des blocs opératoires). La quatrième recommandation citée ci-dessus semble donc également avoir fait son chemin. En effet, l'évolution des modalités de financement de tous établissements de santé vers la Tarification à l'Activité (T2A), mise en place au milieu des années 2000, a contribué à sensibiliser les décideurs à l'importance des informations économiques. Mais dans notre analyse réalisée en 2015/2016 nous avons souligné un autre type de non-fongibilité de budgets concernant cette fois-ci les budgets globaux du secteur des établissements de santé d'une part et du secteur « ville » d'autre part, car une grande majorité des travaux des internes a été menée en adoptant uniquement la perspective de l'hôpital et très peu ont adopté une perspective plus large, comme celle de l'assurance maladie ou de la collectivité.

**Nous pouvons donc conclure que nos travaux de thèse ont participé à la prise de conscience de la sous-utilisation des informations économiques dans les décisions prises au sein des établissements de santé et que nous avons activement contribué à favoriser leur utilisation, en sachant que leur utilisation a également été renforcée suite à des évolutions du contexte décisionnel, comme la mise en place de la T2A.**

### **1.2.1.2. Analyse du rôle d'études cliniques et économiques lors du choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé de quatre pays européens**

Suite à nos travaux de Thèse de Doctorat nous avons co-encadré avec Gérard Duru (Directeur de Recherche du CNRS) et Benoît Arnould (Société MAPI Values), Elodie Haslé-Pham lors de son stage de Master 2 « Pharmaco- et Médico-économie Appliquée ». Nous avons réalisé une enquête par questionnaires auprès de décideurs d'établissements de santé de quatre pays européens (Allemagne, France, Pays-Bas et Royaume-Uni) afin d'étudier le rôle d'études cliniques et d'études économiques lors du choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé publics. Cette enquête a été publiée dans la revue Health Policy [15]. L'objet de cette étude était donc en partie différent, car nous l'avons à nouveau centré sur les évaluations économiques parmi les informations économiques du projet présenté ci-dessus et nous avons ajouté les études cliniques. En effet, dans tous les projets présentés dans le paragraphe 1.2.1.1. les données relatives à l'efficacité et à la tolérance des médicaments (ou d'autres stratégies thérapeutiques) avaient une influence plus importante sur la prise de décision que les informations économiques. Nous avons souhaité comparer l'utilisation de ces informations dans le même processus décisionnel que celui du projet présenté auparavant (*i.e.* le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé) en France à trois autres pays européens qui disposaient au moment de cette étude de Comités du Médicament au sein d'établissements de santé (l'Allemagne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni). Comme ces comités ne sont obligatoires que dans les établissements de santé publics au Royaume-Uni et dans certaines régions allemandes (Cotter 1997, Thürmann 1997), nous avons décidé de réaliser l'enquête auprès de ces établissements et non pas auprès d'établissements privés, comme cela a été le cas dans le projet présenté ci-dessus. Dans chacun des quatre pays nous avons tirés au sort 100 établissements de santé publics et nous avons envoyé notre questionnaire au Président du Comité du Médicament des établissements sélectionnés. Le questionnaire a été élaboré en anglais sur la base de nos deux projets [12, 13] et trois articles publiés par Kulsomboon *et al.* (2001), Sanchez (1996) et Sloan *et al.* (1997), puis validé par huit experts, deux provenant de chacun des quatre pays. La version finale du questionnaire comprenait 198 items organisés en trois sections : (1) informations générales concernant l'établissement de santé, (2) l'utilisation d'études cliniques et économiques et (3) le processus de décision. Elle a été traduite par des experts français et allemand dans leurs langues

maternelles pour pouvoir interroger les décideurs en Allemagne et en France. Comme les hollandais comprennent très bien l'anglais, nous n'avons pas jugé nécessaire de le traduire en hollandais. Les questionnaires et les réponses ont été envoyés par courrier. Les réponses aux questionnaires ont été analysées à l'aide des logiciels EXCEL 97 et SAS 8.1 par le test de  $\chi^2$ .

Parmi les 400 décideurs avec qui nous avons pris contact, 88 (22%) n'ont pas souhaité participer à l'enquête. Parmi les 312 décideurs restants, 138 ont répondu (taux de réponse 44%). De façon générale, les informations cliniques avaient une influence forte sur les décisions dans tous les établissements, tandis que les données relatives à la qualité de vie des patients et les données économiques avaient pour chacun de ces deux types d'informations une influence importante dans seulement environ 60% des établissements. La majorité des décideurs cherchait de façon régulière des études cliniques avant de prendre des décisions (86%) et dans une moindre mesure des études économiques (71%). L'utilisation courante d'études cliniques a été retrouvée dans les quatre pays et l'utilisation d'études économiques était encore moins fréquente en Allemagne et en France qu'aux Pays-Bas et au Royaume-Uni. La moindre utilisation des études économiques en comparaison avec les études cliniques était notamment liée à (1) un manque de formations des décideurs (82% avaient suivi une formation concernant les études cliniques, mais seulement 40% en ce qui concerne les études économiques) et (2) la qualité faible de ces études (59% des décideurs ont indiqué cet obstacle à leur utilisation versus 24% pour les études cliniques).

**Cette étude a donc confirmé l'utilisation faible d'études économiques dans le processus de décision en France (comme en Allemagne) que nous avons déjà trouvée dans notre projet [13], en comparaison avec leur utilisation au Pays-Bas et au Royaume-Uni. Dans ces deux derniers pays on trouve plus souvent une personne formée en économie de la santé participant aux décisions au sein du Comité du Médicament de l'établissement. Cette expertise permet de procéder à une analyse de la qualité des études économiques, tandis que les Comités du Médicament qui n'en disposent pas, excluent souvent ces études du processus de décision, car ils n'ont pas confiance dans ces études, notamment dans celles provenant des laboratoires pharmaceutiques.**

Ce projet nous a permis de participer à une enquête par questionnaires, suite à notre enquête par entretiens semi-directifs [13] et de confirmer les avantages et limites respectifs de ces deux types de méthodologie. Les principaux avantages des questionnaires étant le nombre important de personnes pouvant être interrogées et la possibilité de conduire des analyses statistiques, compte tenu du nombre élevé de questionnaires, tandis que les limites des questionnaires concernent le taux de réponse souvent faible et la non-possibilité d'approfondir et de compléter des connaissances concernant l'objet étudié, ce qui est possible lors d'une enquête par entretiens semi-directifs (Britten 1995, Ghiglione 1998). L'utilisation d'un questionnaire lors de ce projet a donc été possible, car nous avons des connaissances suffisantes par nos projets antérieurs [12] et [13].

Les spécialistes des enquêtes soulignent en effet, qu'il est intéressant d'utiliser une approche quantitative après une approche qualitative, cette dernière permettant dans un premier temps de décrire et d'expliquer un phénomène afin d'élaborer des hypothèses de recherche qui seront testées par une approche quantitative et/ou afin d'identifier les variables à mesurer lors de l'approche quantitative (Ghiglione 1998, Pope 1995).

*Nous discutons des enquêtes que nous avons menées dans le cadre de nos enseignements avec des étudiants en 5<sup>e</sup> année de pharmacie et des internes en pharmacie afin d'illustrer les méthodes d'enquête basées sur des questionnaires et des entretiens semi-directifs ainsi que les points forts et les limites de ces méthodes.*

### **1.2.2. L'analyse de décisions concernant des médicaments innovants en France**

Suite aux travaux présentés ci-dessus (cf. *supra*, paragraphe 1.2.1.) qui ont étudié des prises de décision concernant le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé, *i.e.* des décisions concernant tous médicaments confondus et toutes classes thérapeutiques confondues, nous avons souhaité analyser des prises de décisions spécifiques à un médicament donné ou à une classe thérapeutique. Dans ce paragraphe nous présenterons deux projets, le premier concerne des décisions relatives aux Taxanes, des médicaments antinéoplasiques, et le deuxième le Sovaldi<sup>®</sup>, le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique, les AAD (Antiviraux d'Action Directe), pour la prise en charge de l'Hépatite C. Il s'agit donc de deux classes thérapeutiques où ces dernières années ont été commercialisés de nombreux médicaments innovants.

#### **1.2.2.1 Analyse de l'impact économique de décisions concernant les Taxanes et de leur influence sur le comportement des acteurs concernés**

Avec le Pr. Marie-Odile Carrère nous avons co-encadré le Pharmacien hospitalier Bertrand Favier lors de sa Thèse de Doctorat en Economie de la Santé [16]. Comme Bertrand Favier n'a pas souhaité continuer sa carrière de chercheur en économie de la santé après sa Thèse de Doctorat, nous n'avons pas pu publier ce projet sous forme d'article scientifique, mais il a été présenté à deux conférences internationales [17, 18] et publié sous forme d'abstract dans la revue Value in Health [19]. En 2006/2007 nous avons obtenu un financement pour ce projet par l'Institut National du Cancer (INCa), suite à l'Appel d'Offre « Analyse économique de l'utilisation des molécules onéreuses en cancérologie » du Département Recherche en Sciences Humaines et Economie du Cancer de l'INCa.

Le projet a étudié la diffusion des molécules onéreuses en cancérologie et plus particulièrement l'utilisation des Taxanes dans le cancer du sein. En effet, les dépenses de médicaments antinéoplasiques ont connu en France une progression forte depuis les années 1980 et encore plus importante dans les années 1990 suite à l'arrivée progressive de véritables innovations thérapeutiques beaucoup plus coûteuses, comme par exemple les Taxanes, que les médicaments préalablement utilisés (Livartowski 2000, Lévy 2003).

Comme dans de nombreux autres pays, en France les médicaments innovants et onéreux sont pris en charge par l'Assurance Maladie en sus de la Tarification à l'Activité (T2A) des établissements de santé (Swartenbroekx 2007). En France, les médicaments concernés sont inscrits sur la « liste des médicaments innovants et onéreux » par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) lors de leur commercialisation. Quant à la négociation des prix des médicaments de cette liste, elle se fait à deux niveaux : premièrement, le laboratoire pharmaceutique négocie un Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), après quoi les prix d'achat des établissements de santé sont négociés entre ces établissements et le laboratoire pharmaceutique dans la limite maximale de ce tarif. Si on prend le cas des Taxanes en 2005 à titre d'exemple, les TFR s'élevaient respectivement à 1 300 € pour le Taxol<sup>®</sup> 300 mg et à 1 430 € pour le Taxotère<sup>®</sup> 160 mg, sachant que ces doses correspondent à peu près à une cure, et qu'un cycle de traitement complet est généralement composé de 4 ou 6 cures. L'accord cadre sur le médicament à l'hôpital signé le 30 mars 2004 par le CEPS et « Les Entreprises du Médicament » (LEEM), l'association représentant les laboratoires pharmaceutiques en France, a introduit une nouveauté intéressante concernant la négociation des prix des médicaments de la liste des médicaments innovants et onéreux par les établissements de santé (CEPS 2004) : si le prix négocié est inférieur au TFR, la moitié de la différence sera versée à l'établissement par l'Assurance Maladie, en plus du prix effectivement négocié. Cette prime devrait constituer une forte incitation à négocier des prix d'achat inférieurs au TFR.

Les Taxanes, représentés par le Paclitaxel et le Docetaxel, constituent une classe de médicaments antinéoplasiques découverts dans les années 60 et mis sur le marché au début des années 1990.

Les laboratoires qui ont commencé à commercialiser les Taxanes sont Bristol Myers Squibb (BMS) pour Taxol<sup>®</sup> et Sanofi-Aventis pour Taxotère<sup>®</sup>. Au moment de notre étude le Taxotère<sup>®</sup> était protégé par plusieurs brevets, mais plus aucun brevet ne protégeait le Paclitaxel depuis 2003 en France. Ainsi, dès 2004, un générique avait été commercialisé sous le nom de Paxene<sup>®</sup>.

L'objectif de notre projet a été d'analyser l'impact de potentielles prises de décisions concernant les Taxanes sur les coûts des médicaments utilisés pour la prise en charge du cancer du sein, sur le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques concernés et sur les comportements des

différentes parties prenantes (les laboratoires pharmaceutiques, les établissements de santé et les instances de régulation).

Dans une étude rétrospective observationnelle nous avons observé la consommation des médicaments de chimiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein en pratique courante au Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard en croisant les informations d'une base de données clinique et d'une base de données pharmaceutique. A l'aide des études épidémiologiques de Cutuli *et al.* (2006) et Grosclaude *et al.* (2001) nous avons ensuite extrapolé ces données à la France entière. Les dépenses pour l'Assurance Maladie mesurées par cette étude ont été d'environ 370 millions d'Euros dont 3,5 de millions d'euros de gains financiers pour les établissements de santé, notamment parce que les prix effectifs des Paclitaxels ont été en-dessous du TFR et que les établissements de santé peuvent garder la moitié de la différence entre ce tarif et le prix effectif (72% des 3,5 de millions d'euros).

Lors d'une étude prospective nous avons simulé par des scénarios résultant de décisions probables des différentes parties prenantes (organismes de régulation, laboratoires pharmaceutiques et établissements de santé) l'impact des comportements de ces acteurs sur l'évolution du coût des Taxanes pour l'assurance maladie. Les deux principaux scénarios ont été (1) la réduction du TFR des Paclitaxels de 50% et (2) leur suppression de la liste des médicaments innovants et onéreux payés « en sus » dans le cadre de la T2A. Dans le scénario (1) les établissements de santé perdent environ la moitié de leurs gains, mais peuvent récupérer cette perte par l'utilisation du Docétaxel à la place des Paclitaxels, si le laboratoire fabricant du Docétaxel baisse son prix de 3%. Dans le scénario (2) les coûts pour les établissements de santé augmentent fortement ce qui les inciterait à remplacer la majorité des prescriptions des Paclitaxels par du Docetaxel (toujours payés « en sus »), ce qui augmenterait les dépenses de l'Assurance Maladie de 4 millions d'euros. Le CEPS pourrait à ce moment négocier un TFR plus faible du Docetaxel, ce qui réduirait à nouveau les dépenses de l'Assurance Maladie et augmenterait les dépenses des établissements de santé.

**Des décisions potentielles, mais vraisemblables, peuvent donc avoir un impact important sur les comportements des acteurs et notamment des établissements de santé afin de réduire une augmentation de leurs dépenses. On pourrait même penser que les acteurs perdants (les établissements de santé et un des laboratoires pharmaceutiques) développent une stratégie commune afin de limiter leurs pertes.** Par rapport aux projets présentés dans le paragraphe 1.2.1 où nous avons centré nos études sur un type de décideur, les Comités du Médicament des établissements de santé, ce projet nous a donc permis d'étudier les enjeux liés à des décisions relatives à des médicaments innovants pour tous les acteurs concernés ainsi que les interactions réelles et potentielles entre ces acteurs.

*Cette étude est également très riche d'informations pour nos enseignements relatifs à la commercialisation de médicaments en France lors de la présentation des acteurs intervenant dans le processus décisionnel et de leurs interactions. Nous illustrons en effet souvent ces enseignements par des médicaments innovants utilisés pour la prise en charge de patients atteints d'un cancer. Depuis 2014 nous illustrons ces enseignements également par les médicaments d'une nouvelle classe thérapeutique dont la diffusion a commencé plus récemment, les antiviraux d'action directe (AAD), utilisés pour le traitement de l'Hépatite C.*

Dans le paragraphe suivant nous présentons une analyse des enjeux et des stratégies des principaux acteurs concernés par la diffusion du premier médicament de cette nouvelle classe thérapeutique, le Sofosbuvir (Sovaldi®).

#### **1.2.2.2. Analyse des stratégies et des enjeux des acteurs au moment de la commercialisation du Sofosbuvir en France**

Pour ce travail nous avons co-encadré avec Nora Moumjid, MCU en économie de la santé à l'ISPB et membre du Groupe d'Analyse et de Théorie Economique Lyon Saint-Etienne (UMR 5824 du CNRS) au moment de la réalisation de cette étude, Sarah Benhenni, une pharmacienne qui a obtenu son diplôme de pharmacien en Algérie, lors de son stage M1 du Master « Santé Publique » [20].

En France, l'ère des antiviraux d'action directe (AAD) a débuté en janvier 2014 avec la commercialisation du Sovaldi® (Sofosbuvir). Associé à d'autres antiviraux, le Sofosbuvir permet d'obtenir une guérison virologique dans plus de 90 % des cas, laissant espérer une éradication rapide de l'hépatite C, mais Gilead, le laboratoire pharmaceutique ayant développé le Sofosbuvir, a proposé un prix de 56 000 euros pour un traitement de 12 semaines. Ce prix élevé remet en avant la question du mode de fixation du prix des médicaments. Tel qu'il est déterminé en France, le processus de fixation du prix du médicament fait intervenir différents acteurs. Les objectifs de notre travail ont été d'analyser les stratégies des acteurs industriels et institutionnels lors des négociations des prix du Sovaldi®.

Pour ce projet nous avons analysé des articles publiés sur Internet ainsi que dans la presse tant généraliste, que professionnelle et spécialisée. Nous avons cherché les articles dans les moteurs de recherche « Google » et « Google Scholar », dans Medline et dans la Base de Données de Santé Publique (BDSP). Nous avons également consulté les sites internet des acteurs institutionnels (le Ministère chargé de la Santé, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)). Sur la base de la lecture des titres et des résumés des documents, nous en avons sélectionné 41 pertinents provenant notamment d'internet et d'articles de la presse généraliste et économique et nous avons analysé ces 41 documents selon les thèmes suivants :

- Position et stratégies de Gilead,
- Position et stratégies du ministère chargé de la santé,
- Position et stratégies des autres acteurs institutionnels,
- Position et stratégies de représentants de médecins,
- Position et stratégies des associations de patients.

Gilead a calculé le prix du Sovaldi® de telle sorte qu'il soit équivalent à celui du traitement de référence pour les patients atteints par une Hépatite C de génotype 1, à savoir la trithérapie interféron pégylé + ribavirine + un inhibiteur de protéase de première génération pendant 48 semaines. L'entreprise a ensuite utilisé différents arguments pour justifier ce prix élevé :

- les coûts de recherche et de développement élevés,
- les coûts élevés des essais cliniques concernant le Sofosbuvir,
- la durée de traitement bien plus courte (12 semaines) que le traitement de référence (24 à 72 semaines), permettant par ailleurs une reprise rapide de l'activité professionnelle pour les patients,
- l'efficacité remarquable du traitement qui permettrait d'envisager l'éradication complète de l'hépatite C,
- les coûts évités liés à des complications de l'hépatite C évités (cirrhoses, cancers ou transplantations hépatiques),
- le prix élevé facturé aux pays riches permettra de financer le traitement dans les pays en développement (Gilead a en effet autorisé une version générique du Sovaldi® dans 91 pays en développement).

Lors de la négociation du prix du Sovaldi®, le laboratoire était donc dans une position forte vis-à-vis du CEPS, car il avait des arguments forts pour justifier un prix élevé concernant deux des trois critères officiels de négociation des prix des médicaments en France : (1) l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) évaluée à « importante » par la Commission de la Transparence de la HAS et (2) le prix des autres traitements comparables. Seulement le critère « volume prévisionnel des ventes » n'était pas en sa faveur, car il a souhaité mettre son traitement à disposition de tous les patients atteints d'hépatite C avant l'arrivée sur le marché d'autres médicaments AAD. Plusieurs mois de négociation entre le CEPS et Gilead ont été nécessaires pour aboutir à un accord sur le prix du Sovaldi®. Celui-ci a été fixé à 41 000 euros pour un traitement de 12 semaines, soit 15 000 euros de moins que le prix initialement demandé par Gilead. En outre, un « contrat de performance » a également été établi. Il oblige Gilead au versement d'une remise en cas d'échec de traitement pour un patient. De plus, Gilead devra rembourser la différence entre le prix qu'il a proposé lorsque le Sovaldi® a été utilisé sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) avant sa commercialisation et le prix finalement négocié avec le CEPS.

Les acteurs institutionnels ont réagi de deux manières afin d'éviter une augmentation trop importante des dépenses de l'Assurance Maladie liées à la prise en charge du Sovaldi®. Premièrement la HAS a élaboré des recommandations proposant d'utiliser le Sovaldi® dans un premier temps seulement pour les patients les plus graves soit en terme de stade d'hépatite C, soit en terme de comorbidités. En effet, comme l'hépatite C est en général une pathologie d'évolution lente, il n'y a pas d'urgence à traiter les autres patients. Deuxièmement le Ministère chargé de la Santé a proposé lors de l'élaboration de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) d'avoir recours à l'article L 138-10 du Code de la Sécurité Sociale (CSS) élaboré en 1999 et révisé en 2014. Cet article prévoit une taxe permettant à l'Etat de prélever une partie du chiffre d'affaires (CA) des laboratoires pharmaceutiques lorsqu'ils dépassent le plafond maximal de dépenses autorisées par la LFSS précisé dans le cadre de l'élaboration de l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM). Toutefois, cet article ne permet pas d'isoler un laboratoire pharmaceutique ou un médicament précis. Le nouvel article L 138-19 du CSS créé par la LFSS 2015 a « médicalisé » cette disposition, car il permet d'isoler les nouveaux médicaments destinés à traiter l'Hépatite C (LFSS 2015). La LFSS 2015 a précisé que cette nouvelle taxe serait déclenchée si le Chiffre d'Affaires global de ces médicaments dépasse 450 millions d'euros en 2014 et 700 millions d'euros en 2015 (LFSS 2015).

Lors de ce travail nous nous sommes également posés la question de l'influence des médias sur les décideurs du secteur santé. En effet, le sujet « Prix du Sovaldi® » a fait l'objet de ce que l'on pourrait appeler une urgence médiatique avant même l'annonce du prix demandé par Gilead et durant toute l'année 2014. Ceci a créé, de notre point de vue, une pression médiatique qui a amené à penser qu'il était urgent de traiter toutes les personnes présentant une infection par le Virus de l'Hépatite C, ce qui convenait à Gilead étant donné sa situation de quasi-monopole pendant cette période. En revanche, la presse a parlé très rarement du dépistage de l'Hépatite C.

Ce travail démontre qu'il est possible d'étudier la prise de décision concernant la diffusion de médicaments innovants de manières très différentes, car il a été réalisé essentiellement sur la base de documents publiés sur internet et dans la presse généraliste et économique et non pas sur des simulations comme notre projet [16] présenté dans le paragraphe 1.2.1.1. ou sur une enquête auprès de décideurs comme nos projets [13] et [15] présentés dans le paragraphe 1.2.1. Cette méthode assez simple est bien sûr uniquement possible si les décideurs s'expriment dans les médias et des journalistes analysent leurs positions, ce qui a été le cas pour cette étude compte-tenu de « l'urgence médiatique » évoquée ci-dessus.

### **1.2.3. Analyse de la prise de décision concernant les programmes de vaccination de la grippe saisonnière**

Nous avons mené le plus important projet relatif à notre deuxième thématique de recherche lors de l'encadrement de Maria-Laura Silva, une pharmacienne spécialisée en santé publique et en économie de la santé qui a obtenu son diplôme de pharmacie au Brésil, lors de son Master 2 « Aide à la décision médico- et pharmaco-économique (ADMPE) » et de sa Thèse de Doctorat [21]. Pour sa thèse nous l'avons co-encadrée avec Lionel Perrier, économiste de la santé au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard et membre de l'UMR 5824 du CNRS, le Groupe d'Analyse et de Théorie Economique (GATE). Pour le financement de la deuxième partie de sa thèse nous avons obtenu un contrat avec « Sciences sans Frontières » par le gouvernement brésilien de mai 2013 à août 2015.

#### **1.2.3.1. Travaux préliminaires permettant de cibler le type de prise de décision à étudier**

Dans un premier temps, nous avons analysé dans le cadre du Master 2 de Maria-Laura Silva en 2010 la littérature internationale concernant l'utilisation des évaluations économiques par les décideurs du niveau macro-économique du système de santé [22]. Ce travail a permis de confirmer douze ans plus tard les résultats des travaux réalisés en 1998 lors de notre Thèse de Doctorat que nous avons présentés dans le paragraphe 1.2.1.1. et publiés dans l'article [11], puis de cibler le type de prise de décision que nous allions étudier dans le cadre de la Thèse de Doctorat de Maria-Laura Silva.

Dans le projet réalisé avec Maria-Laura Silva en 2010 nous avons analysé 29 articles qui adoptaient principalement la vision des décideurs. Par rapport au projet réalisé en 1998 une plus grande partie des études ont utilisé une méthode d'enquête (n=25 ; 86%) et six études (21%) ont adopté une démarche associant deux ou trois méthodes différentes pour recueillir les informations (entretiens semi-dirigés, entretiens par « focus groups », questionnaires et/ou analyse documentaire), ce qui n'a été le cas dans aucune des études analysées lors de notre projet réalisé en 1998. L'association de plusieurs méthodes a permis aux auteurs de ces six études de présenter des résultats très complets, car les inconvénients de la première méthode utilisée (des entretiens semi-directifs dans cinq de ces six études) peuvent être minimisés par les/l'autre(s) méthode(s).

Les décisions étudiées étaient plus variées que dans les études que nous avons analysées en 1998, même si à nouveau un nombre élevé d'études (8 ; 28%) ont étudié la décision concernant l'admission de médicaments au remboursement. D'autres études ont porté sur des décisions relatives à des programmes de prévention, notamment des programmes de vaccination.

L'utilisation courante d'évaluations économiques dans les processus de décision était rapportée dans 15 (52%) des études. Dans 13 (45%) des études, les évaluations économiques étaient, en revanche, très peu utilisées.

Quant aux facteurs autres que les évaluations économiques ayant un impact sur les décisions et aux obstacles à l'utilisation des évaluations économiques signalés par ces études, nous avons trouvé les mêmes que dans notre analyse réalisée en 1998.

Dans le projet réalisé en 2010 nous avons également étudié les facilitateurs qui sont liés soit au contexte décisionnel, soit aux évaluations économiques elles-mêmes. Les facilitateurs liés au contexte décisionnel concernent notamment (1) l'obligation de soumettre une évaluation économique pour une décision donnée, par exemple dans le dossier de demande d'admission au remboursement d'un médicament et (2) l'existence de recommandations méthodologiques concernant la réalisation d'évaluations économiques, comme celles qui existent par exemple depuis le milieu des années 1990 en Australie et au Canada (Commonwealth of Australia 1995, CCOHTA 1997) et depuis plus récemment en France (HAS 2011). Les facilitateurs liés aux évaluations économiques elles-mêmes concernent notamment (1) leur réalisation au sein d'un groupe de travail comprenant aussi bien des économistes de la santé que des décideurs qui sont susceptibles d'utiliser les résultats de l'évaluation et (2) leur présentation claire et complète facilitant leur compréhension par les décideurs et leur comparaison à d'autres évaluations économiques.

Ce travail préliminaire nous a également permis d'orienter le projet de recherche que nous avons souhaité mettre en place dans le cadre de la Thèse de Doctorat de Maria-Laura Silva. Il nous a orienté par exemple vers l'adoption d'une démarche associant trois méthodes différentes (revue de la littérature, observation indirecte sur la base d'une analyse documentaire et entretiens semi-directifs) et vers l'analyse d'une prise de décision concernant non pas des médicaments, mais un programme de prévention, en l'occurrence l'élaboration de recommandations vaccinales concernant la grippe saisonnière. Le choix de cette situation décisionnelle a été conforté par une étude menée au début de la Thèse de Doctorat de Maria-Laura Silva et ayant pour objectif d'évaluer le fardeau économique de la grippe saisonnière en France [23]. En effet, cette étude a démontré l'impact économique important de la grippe dans la perspective de l'Assurance Maladie française, les principaux facteurs de coûts étant les hospitalisations et les indemnités journalières lors d'arrêts maladies.

### **1.2.3.2. Revue de la littérature relative à la prise de décision de l'élaboration de programmes de vaccination contre la grippe saisonnière**

Dans un premier temps nous avons décidé d'analyser la littérature internationale concernant les facteurs ayant un impact sur les prises de décision concernant l'élaboration des recommandations

relatives aux programmes de vaccination antigrippale ainsi que les rôles des décideurs impliqués et leurs interactions. Ce projet a été publié dans la revue *Health Policy* [24].

Comme pour les projets [11] et [12] présentés ci-dessus (cf. *supra*, paragraphe 1.2.1.1.), nous avons réalisé une interrogation multi-bases (Pinhas 1995), incluant cette fois-ci quatre bases de données (Web of Science, Medline, EconLit, The Cochrane Library) et le moteur de recherche « Google Scholar » qui nous a permis de sélectionner 111 publications sur la base de la lecture des *abstracts*. Ensuite, nous avons extrait les informations des publications pertinentes à l'aide de la grille de lecture suivante que nous avons élaborée en nous basant à nouveau sur les ouvrages de Drummond et al. (1997) et Gold et al. (1996) et sur nos revues de la littérature présentées auparavant [12, 22] :

- Le(s) système(s) de santé concerné(s),
- Les auteurs,
- Les principaux acteurs de la décision et leurs interactions,
- Les facteurs ayant une influence sur la prise de décision,
- Les types d'informations utilisés lors du processus de prise de décision,

44 des 111 articles (40%) ont été publiés aux Etats-Unis et seulement 12 (11%) dans des pays européens.

Les 111 articles nous ont permis d'identifier les acteurs clés de la prise de décision aussi bien au niveau international (par exemple l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)), qu'au niveau national (les Ministères de la Santé et des Agences nationales) et au niveau local (les professionnels de santé et les usagers concernés par le programme de vaccination).

Ils nous ont également permis d'élaborer un schéma original de ces acteurs comprenant leurs liens, comme par exemple les flux d'information et financiers, et leurs interactions, par exemple lors des discussions concernant la composition du vaccin de la saison hivernale à venir ou l'élaboration de recommandations vaccinales.

En ce qui concerne les types d'informations ayant une influence sur les prises de décision, les plus importants en terme de nombre de citations dans les 111 articles ont été : (1) les informations concernant l'épidémiologie de la grippe, (2) les données cliniques concernant les vaccins (efficacité et tolérance), (3) des études immunologiques et/ou virologiques et (4) des évaluations économiques concernant des programmes de vaccination. De nombreux articles ont indiqué que ces informations étaient souvent de faible qualité et parfois manquantes, et que les décideurs faisaient couramment appel à des experts afin de compléter ce manque d'informations et/ou de valider la qualité des informations existantes.

Les autres facteurs ayant une influence importante sur les prises de décision étaient : (1) la disponibilité de vaccins, (2) des considérations d'équité au sein de la population d'un pays, (3) l'opinion de la population concernant des programmes de vaccination (certains ont indiqué

l'influence des médias sur ce facteur), et (4) la disponibilité du financement d'un programme de vaccination.

Aussi bien l'influence de chacun de ces types d'information et des autres facteurs que les interactions entre les acteurs au niveau national étaient très variables d'un pays à l'autre, ce qui nous a amené à étudier de façon plus approfondie les processus de décision dans deux pays : la France et les Pays-Bas. En effet, il s'agit de deux pays qui sont proches géographiquement, mais où aussi bien les acteurs intervenant dans la prise de décision que les taux de vaccination des groupes cibles de la vaccination antigrippale sont différents (Mereckiene 2014). Nous présentons ce projet ci-après.

### **1.2.3.3. Analyse comparative de la prise de décision relative au développement des recommandations concernant les programmes de vaccination contre la grippe saisonnière en France et aux Pays-Bas**

Ce projet a été réalisé en collaboration avec William John Paget, Directeur de Recherche en Epidémiologie des Maladies transmissibles au Radboud University Medical Center Nijmegen (Pays-Bas) et au Netherlands Institute for Health Services Research (NIVEL) qui a accueilli Maria-Laura Silva au NIVEL (Utrecht/Pays-Bas) pendant trois mois au cours de sa Thèse de Doctorat. Dans ce projet nous avons comparé (1) les processus de prise de décision relative à l'élaboration des recommandations concernant les programmes de vaccination contre la grippe saisonnière en France et aux Pays-Bas et (2) les facteurs ayant une influence sur la prise de décision dans ces deux pays. La partie (1) du projet a été publiée dans la revue *Health Policy* [25] et la partie (2) dans la revue *Value in Health* [26].

Nous avons souhaité comparer les processus de prise de décision en France et aux Pays-Bas pour quatre raisons :

- (1) d'après notre revue de la littérature [24] les processus de décision avaient des points communs et des divergences sans que les processus complets aient été décrits dans la littérature ;
- (2) les résultats du processus d'élaboration des recommandations, *i.e.* les populations cibles du programme de vaccination, avaient des points communs, par exemple le groupe cible des « personnes âgées », et des divergences, par exemple l'âge limite pour le groupe « personnes âgées » (65 ans en France et 60 ans aux Pays-Bas) (Mereckiene 2014) ;
- (3) les taux de vaccination contre la grippe saisonnière étaient plus élevés au Pays-Bas qu'en France (Mereckiene 2014) ;
- (4) les deux pays sont géographiquement proches, mais ont des influences culturelles différentes.

Comme nous avons vu dans la revue de la littérature [22] (cf. *supra*, paragraphe 1.2.3.1.) que les projets ayant associé plusieurs types de méthodes avaient les résultats les plus complets, nous avons procédé à une triangulation des méthodes en ajoutant deux méthodes à la revue de la littérature présentée auparavant (cf. *supra*, paragraphe 1.2.3.2) [24] :

(1) une méthode d'observation indirecte, basée sur l'analyse de documents provenant d'acteurs révélés par la revue de la littérature et par une recherche documentaire à l'aide du moteur de recherche « Google » ;

(2) des entretiens semi-directifs avec des acteurs clés impliqués dans l'élaboration des recommandations vaccinales.

Lors de l'étape d'observation indirecte basée sur une analyse documentaire, nous avons cherché par notre revue de littérature [24] et une recherche sur « Google », les organismes intervenant dans le processus de prise de décision dans les deux pays. Ensuite, nous avons consulté les sites internet de ces acteurs afin d'analyser tous les documents contenant des informations relatives (1) au processus d'élaboration des recommandations vaccinales, (2) aux informations et facteurs ayant une influence sur ce processus de décision et/ou (3) aux acteurs impliqués dans le processus de décision.

Pour l'étape des entretiens semi-directifs nous avons classé tous les acteurs identifiés lors de l'étape de l'analyse documentaire en quatre catégories : (1) organismes du système de santé (par exemple les Ministères de la Santé, les comités d'experts concernant les programmes de vaccination, *etc.*) (2) équipes de recherche (par exemple les équipes chargées de la surveillance de la grippe saisonnière), (3) sociétés savantes (par exemple de médecins infectiologues ou de médecins généralistes) et (4) laboratoires pharmaceutiques producteurs de vaccins (par exemple Sanofi Pasteur ou Abbott). Pour chacun des acteurs, nous avons identifié la/les personne(s) impliquée(s) dans le processus de prise de décision et nous lui/leur avons envoyé une invitation à participer aux entretiens. Pour chaque acteur identifié, au moins un expert a été invité à participer à l'enquête.

Au total 33 experts ont été interviewés (16 en France pendant l'été 2014 et 17 aux Pays-Bas pendant l'automne 2014). Le taux de réponse a été de 70%. Les seuls acteurs n'ayant pas participé à l'enquête ont été les Assurances Maladies des deux pays et l'ANSM en France.

Le guide d'entretien a été élaboré sur la base de notre revue de littérature [24] et l'analyse documentaire, puis testé auprès de trois experts de la grippe saisonnière dans les deux pays (deux en France et un aux Pays-Bas). Le guide a été élaboré dans un premier temps en français, puis traduit en anglais qui a été la langue commune de l'interviewer (Maria-Laura Silva) et des décideurs hollandais. Ces derniers avaient par ailleurs tous un très bon niveau d'anglais et il n'était donc pas nécessaire de chercher un interviewer parlant le hollandais. Les principaux thèmes du guide d'entretien étaient :

- une description et une analyse du processus de décision,
- les types d'informations scientifiques utilisés, leurs sources, leur importance respective pour la prise de décision ainsi qu'une analyse de leur qualité et de leur pertinence,

- les autres facteurs ayant une influence sur les décisions et leur importance respective,
- les résultats de la prise de décision, *i.e.* les groupes cibles proposés dans les recommandations comprenant une analyse de leur pertinence et de leur applicabilité.

Les entretiens ont été menés, si cela a été possible, en face-en-face (28/33), sinon par téléphone (5/33), et enregistrés par magnétophone, puis retranscrits afin de pouvoir réaliser une analyse thématique du contenu basée sur le codage des informations, *i.e.* un classement des idées clés dans les thèmes définis lors de l'élaboration du guide d'entretien (Bardin 1998, Grawitz 1993). Un premier codage « manuel » a été effectué par Maria-Laura Silva et validé pour nous-même, puis un deuxième codage a été réalisé à l'aide du logiciel NVivo10<sup>®</sup>. Puis nous avons discuté des divergences entre les deux codages afin de trouver un consensus. Ensuite, nous avons comparé l'analyse thématique des entretiens aux informations recueillies lors de la première étape de ce projet, l'analyse documentaire, afin de les valider et de les compléter.

Sur la base de notre analyse nous avons dans un premier temps représenté les processus de décision dans chacun des deux pays par un schéma original des acteurs clés du ce processus comprenant leurs liens, comme par exemple les flux d'information et financiers, et leurs interactions [25].

Dans les deux pays de nombreux acteurs interviennent dans le processus de décisions et l'acteur clé est un comité d'experts concernant les programmes de vaccination, appelé en France le « Comité Technique des Vaccinations » (CTV).

Dans les deux pays le processus de décision débute en général par une saisine du Ministère de la Santé, puis le comité d'experts recherche et sélectionne les informations pertinentes pour la prise de décision et juge de la qualité de ces informations et prépare une proposition concernant la décision. Cette proposition appuyée par un rapport est indiquée au ministère de la Santé qui est le décideur final, en sachant que les ministères suivent assez souvent les propositions des comités d'experts. Les discussions au sein du comité d'experts se font dans les deux pays lors de plusieurs réunions et la durée du processus de la saisine jusqu'à la rédaction du rapport finale est de deux à six mois au Pays-Bas et de six à douze mois en France.

Une autre différence entre les deux pays est que le processus de décision au sein du comité d'experts passe très souvent par une recherche de consensus aux Pays-Bas, tandis qu'en France les décisions sont plus souvent prises suite à un vote. Les comités d'experts des deux pays ont une composition similaire, car on y retrouve des virologues, des immunologistes, des cliniciens et des épidémiologistes, mais les domaines d'expertise du comité hollandais sont plus vastes, car celui-ci comprend également des experts en économie de la santé et en éthique. Dans les deux pays, les interviewés ont souligné qu'il y avait peu de personnes qui sont experts dans ces domaines et en même temps au sujet de la vaccination contre la grippe saisonnière, et que la plupart de ces rares experts ont des liens d'intérêt avec les laboratoires pharmaceutiques produisant des vaccins. Pour cette raison, dans les deux pays les experts déclarent leurs liens d'intérêt et peuvent être exclus de la prise de décision, si un lien d'intérêt risque d'amener un conflit d'intérêt, mais certains

interviewés ont souligné que l'indépendance des experts vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques devraient être renforcée.

Quant aux autres acteurs de la décision, on trouve les mêmes types d'acteurs en France et au Pays-Bas (des agences nationales, les Assurances Maladies et les vaccinateurs qui sont notamment des médecins généralistes, avec deux différences notables entre les deux pays qui concernent (1) les interactions entre les vaccinateurs et les acteurs du niveau national (Ministère de la Santé, comités d'experts, *etc.*) qui sont fortes aux Pays-Bas, mais très faibles, voire inexistantes en France et (2) l'existence d'un seul organisme central chargé de l'implémentation des recommandations vaccinales aux Pays-Bas, le « Institute of Public Health Research & Monitoring », tandis qu'en France plusieurs acteurs sont chargés de la promotion et de l'implémentation des recommandations (l'Institut de Veille Sanitaire et l'Institut National de Prévention et d'Education à la Santé qui ont été réunis depuis notre enquête au sein de « Santé Publique France », puis l'Assurance Maladie). Ces deux différences sont probablement parmi les facteurs qui expliquent les taux de vaccination plus élevés au Pays-Bas qu'en France. En effet, les vaccinateurs se sentent plus impliqués dans le processus de décision de l'élaboration des recommandations vaccinales et reçoivent toutes les informations concernant ces recommandations d'un seul organisme. L'impact positif des vaccinateurs sur les taux de vaccination a été souligné par Schmitz *et al.* (2011) et While *et al.* (2005).

Les types d'étude suivants ont eu une influence sur la prise de décision : (1) les études cliniques et épidémiologiques ont été couramment utilisées dans les deux pays et (2) les évaluations économiques étaient plus couramment utilisées aux Pays-Bas qu'en France, notamment parce que ce domaine d'expertise était présent dans le comité d'experts hollandais, ce qui permet d'évaluer la qualité de ces études et d'interpréter leurs résultats.

Dans les deux pays, la qualité des études cliniques, épidémiologiques et économiques a été considérée comme faible. L'analyse de la qualité des études reposait dans les deux pays sur des jugements d'expert et non pas sur l'utilisation systématique d'une grille d'analyse.

Des recommandations élaborées par un organisme international, comme l'OMS ou l'ECDC, ont également été utilisées dans les deux pays, avec la différence qu'en France ce type d'information a souvent une influence importante sur les décisions, tandis qu'aux Pays-Bas plusieurs interviewés ont questionné son applicabilité à leur pays. Les autres facteurs ayant une influence sur la prise de décision présents dans les deux pays concernent notamment l'influence des médias et des réseaux sociaux qui accordent souvent plus d'importance aux aspects négatifs liés à une campagne de vaccination, comme la non-disponibilité d'un vaccin ou les effets indésirables des vaccins, qu'aux aspects positifs, comme des cas de grippe évités, sur l'opinion publique concernant les programmes de vaccination antigrippale qui est en effet de plus en plus critique vis-à-vis de cette vaccination, notamment depuis l'épidémie de grippe A H1N1 en 2009/2010. Ce phénomène est néanmoins traité de façon différente dans les deux pays. Au Pays-Bas il est abordé pendant les discussions au

sein du comité d'experts et semble avoir une influence directe ou indirecte sur la prise de décision, tandis qu'en France les interviewés n'ont pas indiqué une telle influence, mais qu'il faudrait en tenir compte lors de la promotion des programmes de vaccination en renforçant la communication auprès du grand public.

**Malgré les similitudes aussi bien concernant le processus de décision que les informations utilisées, les décisions relatives à la définition des populations cible des recommandations vaccinales antigrippales variaient pour deux populations cibles : (1) pour les femmes enceintes la vaccination était recommandée en France, mais pas aux Pays-Bas et (2) la population cible « personnes âgées » était définie en France comme « à partir de 65 ans » et aux Pays-Bas « à partir de 60 ans ». Le choix de la limite de 60 ans a été justifié aux Pays-Bas par la prise en compte d'évaluations économiques ayant étudié les coûts évités suite à des vaccinations. L'explication principale de la décision opposée concernant la vaccination des femmes enceintes est liée au modèle décisionnel du consensus au Pays-Bas, car dans les deux pays des faiblesses méthodologiques des études en faveur de cette décision ont été soulevées, mais uniquement aux Pays-Bas la décision a été repoussée, en attente d'un consensus entre les membres du comité d'experts.**

Quant à trois autres populations cibles potentiels, les recommandations françaises et hollandaises sont quasiment identiques : (1) les enfants en bonne santé ne font pas partie des groupes cible dans les deux pays, malgré une proposition de l'OMS qui était en cours d'élaboration au moment de notre enquête (WHO 2015), (2) les populations ayant une pathologie chronique, comme le diabète ou des maladies pulmonaires, qui sont susceptibles d'avoir des complications importantes suite à une grippe font partie des groupes cibles des recommandations vaccinales, en sachant que dans les deux pays une liste des pathologies chroniques a été établie et que les deux listes sont très similaires et (3) les professionnels de santé sont un groupe cible dans les deux pays afin de les protéger et de protéger leurs patients contre une éventuelle transmission du virus de la grippe saisonnière.

**Nous pouvons donc conclure que l'utilisation des mêmes types d'informations peuvent amener à des décisions différentes en fonction de l'importance donnée à un type d'information, ici les évaluations économiques pour le choix de la limite du groupe cible « personnes âgées » ou en fonction des modalités du processus de décision : les discussions entre les experts sont susceptibles d'amener un consensus aux Pays-Bas et à une prise de décision par un vote en France.**

*Ces différences culturelles et organisationnelles nous permettent d'illustrer nos enseignements concernant l'organisation des systèmes de santé français et européens auprès d'étudiants en pharmacie ou du Master « Santé Publique ». En effet, à la première vue les modalités*

*d'organisation des systèmes de santé européens se ressemblent, mais il y a souvent des points de détail qui varient d'un pays à l'autre pour des raisons historiques ou culturelles. Puis les problèmes actuels, par exemple en termes d'accès aux soins, qu'affrontent les décideurs de ces systèmes de santé sont souvent identiques et les solutions proposées pour résoudre ces problèmes sont souvent similaires, mais l'application de ces solutions peut varier d'un pays à l'autre.*

Comme ce projet a été très riche en terme d'informations recueillies et analysées, il nous a permis de réfléchir à des pistes de recherche en lien avec des informations évoquées lors des entretiens, mais qui n'étaient pas l'objet initial de notre enquête. Ces informations concernent par exemple (1) l'importance des vaccinateurs pour la mise en place des recommandations vaccinales et les taux de vaccination et (2) l'influence des médias et plus particulièrement des réseaux sociaux, sur l'opinion publique concernant des programmes de vaccination. Nous proposerons d'étudier ces deux sujets dans nos projets de recherche que nous présentons dans les paragraphes 2.4.3., 2.5.1. et 2.5.2.

## 2. Projets de recherche

### 2.1. Introduction

Nos travaux de recherche seront essentiellement menés au sein de notre équipe de recherche P2S (EA 4129 de l'Université Lyon 1). Comme son nom l'indique la thématique centrale de cette équipe est l'analyse des parcours d'usagers du système de santé par une approche systémique. L'équipe comprend trois axes : (1) Parcours de soins, (2) Parcours de santé et (3) Parcours de vie. Nos travaux se situent en majorité dans l'axe (2) dont nous sommes co-responsable.

Les travaux de l'équipe sont menés de façon pluridisciplinaire dans les champs de la médecine générale, de la psychologie, du droit, de la géographie et de l'économie de la santé. Nous aborderons l'importance des approches pluridisciplinaires au sein de notre équipe et lors de nos projets de recherche dans le paragraphe 2.2.

Suite aux projets relatifs aux évaluations économiques concernant des services innovants et/ou de nouvelles formes d'organisation que nous avons réalisés (cf. *supra*, paragraphes 1.1.3.4 à 1.1.3.6), mais pendant lesquels nous n'avons pas eu le temps nécessaire à la réflexion conceptuelle et méthodologique, nous réfléchissons au sein de l'équipe de façon pluridisciplinaire aux méthodes d'évaluation de ces innovations. Nous présentons une ébauche de ces réflexions conceptuelles et méthodologiques dans le paragraphe 2.3.

Nous souhaitons confronter ces réflexions au terrain lors de projets concernant des évaluations d'innovations organisationnelles développées par les membres de notre équipe de recherche ou par des personnes d'autres équipes. Ces projets sont présentés dans le paragraphe 2.4. Ces projets permettront par ailleurs d'étudier :

- (1) la valeur ajoutée pour les usagers du système de santé (et le cas échéant pour les professionnels de santé) en terme d'efficacité et/ou de qualité de vie de ces innovations,
- (2) leurs coûts, aussi bien les coûts liés à la mise en œuvre de ces innovations que les coûts évités suite à leur mise en œuvre,
- (3) les impacts organisationnels et sociétaux de l'innovation étudiée.

Ces études permettront donc de fournir une aide à la décision lorsque des décisions relatives à la diffusion des innovations organisationnelles seront à prendre, aussi bien au niveau national qu'au niveau local, par exemple au sein d'un établissement de santé. Ensuite, nous pourrons analyser les processus de décision pour lesquels les évaluations réalisées au sein de notre équipe P2S ont fourni une aide à la décision afin d'étudier l'influence de nos évaluations sur le processus de décision,

ainsi que l'impact d'autres facteurs sur les décisions effectivement prises. Une ébauche de ces analyses est présentée dans les paragraphes 2.5. et 2.6. Ces analyses nous permettront de continuer à améliorer (1) les innovations développées et (2) la méthodologie des évaluations réalisées en collaboration avec d'autres chercheurs de notre équipe.

## **2.2. Analyse de l'apport et des limites de la pluridisciplinarité pour nos travaux de recherche**

Rappelons que les travaux de recherche de l'équipe P2S sont menés de façon pluridisciplinaire faisant intervenir des chercheurs des domaines de la médecine, de la pharmacie, de la psychologie, du droit, de la géographie et de l'économie de la santé. C'est par ailleurs notre intérêt pour une approche pluridisciplinaire qui nous a fait choisir cette équipe de recherche et auparavant l'équipe SIS (Santé, Individu et Société, EA 4129). Cet intérêt provient de notre double formation en pharmacie et en économie de la santé et a été conforté lors de notre Thèse de Doctorat qui était située à l'intersection de trois disciplines (pharmacie, économie et sociologie) et qui a fait intervenir des collaborateurs de ces trois disciplines et de la psychologie. Nous avons constaté qu'une telle approche pluridisciplinaire n'était pas toujours facile à mettre en place, du fait des concepts, des terminologies et des méthodes qui sont variables d'une discipline à l'autre, mais qu'elle permettait de produire des résultats riches une fois ces difficultés surmontées.

L'adoption d'une approche pluridisciplinaire est d'autant plus importante que nous souhaitons mettre en œuvre des projets de recherche comprenant les cinq étapes du cercle de l'innovation décrits en introduction générale : (1) le développement de l'innovation, (2) l'expérimentation (preuve du concept), (3) l'évaluation clinique et économique, (4) la prise de décision concernant la diffusion de l'innovation et (5) l'analyse de cette prise de décision. En effet, ces étapes font appel à des connaissances et expertises très variées, car on doit prendre en compte autant des faits biologiques et cliniques, que psychologiques, sociaux, géographiques, réglementaires, économiques et culturels. Pour traiter les projets dans leur ensemble, il est donc nécessaire de faire appel à des experts de disciplines variées.

Au niveau local du secteur de la santé, les médecins établissaient traditionnellement pour un patient un parcours médical après une réflexion clinique tout d'abord individuelle puis partagée en équipe. Cependant ce modèle ne rend plus compte des processus diagnostiques, thérapeutiques et sociaux inhérent à une médecine complexe. Aidée par les référentiels basés sur des données scientifiques internationales, la décision relève toujours du jugement clinique, mais soulève dans l'état actuel des

connaissances des questions éthiques, économiques, sociales, sociétales ou de responsabilité médico-légale.

Les acteurs au niveau national du système de santé français proposent de plus en plus souvent de nouvelles approches organisationnelles. La Stratégie Nationale de Santé (SNS) 2018-2022 comprend par exemple des propositions concernant le développement d'innovations numériques, technologiques et organisationnelles, et précise que ces innovations sont un enjeu clé pour l'évolution des pratiques professionnelles, l'accélération du virage ambulatoire ou encore le partage des informations entre les acteurs des secteurs santé et médico-social (MSS 2017). Elle indique également que la recherche concernant ces innovations organisationnelles devrait être développée, et ce d'autant plus que celles-ci ne s'accompagnent pas de retombées industrielles, ce qui réduit leur attractivité pour les capitaux privés, alors que leur impact social est élevé (MSS 2017). Nous souhaitons nous inscrire dans ces propositions de la SNS 2018-2022 par notre approche pluridisciplinaire permettant d'étudier ce phénomène complexe qu'est la prise de décision concernant la diffusion d'innovations organisationnelles en associant différentes disciplines comme la psychologie, l'économie, le droit, la gestion et l'éthique.

Nous sommes néanmoins conscients que l'adoption d'une approche pluridisciplinaire a aussi ses limites comme nous l'avons déjà évoqué. Elle a également des conséquences lors de la publication d'un projet de recherche. En effet, les revues scientifiques monodisciplinaires acceptent rarement des publications basées sur un projet pluridisciplinaire. Il est donc difficile de publier dans une telle revue, voire difficile de publier tout court, car les revues pluridisciplinaires sont rares et ces revues ont souvent un faible « impact factor ». Cela nous amène à la deuxième limite des projets de recherche adoptant une approche pluridisciplinaire qui concerne l'évaluation des chercheurs de façon individuelle et des équipes de recherche dans leur intégralité. Ces évaluations sont en général réalisées par des experts provenant d'une seule discipline qui pourront bien sûr trouver des faiblesses aux projets de recherche pluridisciplinaires dans leur domaine d'expertise. Ces évaluations accordent par ailleurs beaucoup d'importance au nombre de publications du chercheur (et pour une équipe de recherche au nombre de publications en fonction du nombre de ses membres) et du niveau de qualité de ces publications, souvent indiqué en terme d'« impact factors » des revues où les travaux de recherche ont été publiés. La difficulté de publier des travaux de recherche pluridisciplinaires (et notamment dans des revues ayant un « impact factor » élevé) peut donc poser également problème lors de l'évaluation du chercheur ou de l'équipe de recherche.

Compte tenu de l'intérêt d'adopter une approche pluridisciplinaire afin d'étudier le phénomène complexe de la diffusion des innovations en santé, nous allons néanmoins continuer dans nos projets de recherche de privilégier une telle approche qui sera par exemple très utile lors des réflexions conceptuelles et méthodologiques concernant l'évaluation des innovations organisationnelles présentées dans le paragraphe suivant.

## **2.3. Réflexions conceptuelles et méthodologiques concernant l'évaluation des innovations organisationnelles**

Nous souhaitons continuer notre réflexion pluridisciplinaire relative aux méthodes d'évaluation des services innovants et/ou de nouvelles formes d'organisation aussi bien (1) dans le cadre d'un projet spécifique à ces réflexions que (2) dans le cadre d'évaluations qui seront mises en place comme nous l'avons déjà fait au sujet des évaluations économiques des DM où nous avons d'abord mené des réflexions conceptuelles et méthodologiques concernant ces évaluations (cf. *supra*, paragraphe 1.1.2.) que nous avons appliquées ensuite à des évaluations économiques portant sur des DM (cf. *supra*, paragraphes 1.1.3.1. et 1.1.3.2.). Etant donné le nombre et de la complexité des questions relatives au cadre conceptuel et méthodologique des innovations organisationnelles, ce projet pourra constituer un, voire plusieurs sujet(s) de Thèse de Doctorat.

### **2.3.1. Contexte des réflexions concernant l'évaluation des innovations organisationnelles**

Nous présentons ici des propositions qui pourront faire partie de notre projet spécifique aux réflexions conceptuelles et méthodologiques de l'évaluation des innovations organisationnelles. Ces propositions sont basées sur nos projets déjà réalisés et sur certaines propositions élaborées par la HAS dans son rapport d'analyse prospective publié en juillet 2018 (HAS 2018). En effet, même si ce rapport aborde essentiellement des aspects liés aux innovations technologiques, comme des médicaments ou des DM, ses auteurs soulignent que l'introduction d'innovations organisationnelles et/ou comportementales s'est accélérée ces dernières années, en partie par la technologie numérique qui vise à faciliter le travail des professionnels de santé et à améliorer le parcours des usagers du système de santé. Ces innovations sont riches de promesses de progrès de santé, car elles transforment la pratique des professionnels des secteurs santé et médico-social et favorisent la coordination entre ces professionnels (HAS 2018). Cette accélération sera *a priori* encore plus importante dans les années à venir, car un dispositif permettant de favoriser l'innovation organisationnelle au sein de notre système de santé a été proposé dans l'article 51 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2018. Cet article propose un cadre pour les expérimentations de ces innovations afin d'amorcer une culture de l'évaluation dans ce domaine et d'étudier de nouvelles modalités de leur financement (LFSS 2018).

Le rapport de la HAS (2018) rappelle aussi qu'une innovation en santé n'est pas seulement définie par le fait d'être nouvelle, mais par son apport en termes de couverture de besoins de santé et de la réponse apportée à ces besoins en comparaison aux alternatives lorsqu'elles existent, et que l'évaluation de cette réponse est multidimensionnelle, ce qui nécessite des travaux pluridisciplinaires. Ce rapport est tout à fait en cohérence avec notre approche générale, car il cite les étapes du cercle de l'innovation en santé en ajoutant quelques précisions : il indique que l'expérimentation (ou apport de « preuve du concept) de l'étape (2) est réalisée lors d'une mise à disposition précoce de l'innovation et que l'évaluation de l'étape (3) doit être multidimensionnelle et prendre en compte l'impact de l'innovation en termes clinique, de qualité de vie, économique, organisationnel et sociétal, puis que l'analyse d'une prise de décision lors de l'étape (5) et une réévaluation de l'innovation « en vie réelle » permettent d'adapter la décision prise initialement lors de l'étape (4).

### **2.3.2. Réflexions concernant la définition des innovations à évaluer en priorité**

Une question relative à l'évaluation des innovations organisationnelles concerne la « prioritarisation » (« *priority setting* »), *i.e.* quelles innovations sont à évaluer en priorité. Rappelons que ces innovations vont être de plus en plus nombreuses à l'avenir et que, compte-tenu de la variété des critères à intégrer, leur évaluation est complexe, longue et consommatrice de ressources. Cette « prioritarisation » nécessite une veille de type « *horizon scanning* » permettant de cibler les innovations à venir ainsi que leur impact potentiel sur la santé des usagers, sur l'organisation de leur prise en charge ainsi que sur les dépenses et l'affectation des ressources, en sachant que ce type de veille est encore à un stade initial en France (HAS 2018). Nous souhaitons donc réfléchir à la mise en place d'une veille de type « *horizon scanning* » et à la définition de critères permettant de définir quelles sont les innovations organisationnelles à évaluer en priorité.

### **2.3.3. Réflexions concernant la prise en compte de l'incertitude**

Un point central lors de l'évaluation des innovations organisationnelles, notamment lors des étapes (2) et (3) du cercle de l'innovation en santé, concerne la gestion de l'incertitude, car beaucoup de données ne sont pas encore disponibles lors de ces étapes. Il est en effet « toujours trop tôt [pour évaluer], jusqu'à ce qu'il soit trop tard [*i.e.* que l'étape (4) de la prise de décision concernant la diffusion de l'innovation soit imminente] ». Dans les choix effectués lors de l'évaluation d'une innovation, il faut donc souvent faire un compromis entre (1) une évaluation

longue qui vise à réduire l'incertitude, mais qui retarderait l'introduction de l'innovation et priverait des usagers du système de santé d'une innovation susceptible de leur être utile, et (2) une introduction trop rapide de l'innovation qui peut comporter des risques pour les usagers trop élevés au regard des bénéfices attendus. Nous analysons le degré d'incertitude par des techniques bien connues telles que les analyses de sensibilité (Drummond 2015).

Le risque d'une introduction trop rapide est par ailleurs minimisé par l'étape (5) du cercle de l'innovation en santé concernant l'analyse de la prise de décision et par une réévaluation de l'innovation « en vie réelle » permettant d'adapter la décision initialement prise : si on constate par exemple un événement indésirable grave lors d'une réévaluation, il est possible d'annuler la première décision, voire de l'adapter, par exemple en réservant l'innovation à un sous-groupe d'utilisateurs (HAS 2018).

#### **2.3.4. Réflexions concernant les critères d'une évaluation multidimensionnelle**

Au sein de notre équipe de recherche nous souhaitons réfléchir plus particulièrement aux critères de l'évaluation multidimensionnelle cités dans le rapport de la HAS (2018) en sachant que les critères cliniques, de qualité de vie et économiques sont déjà couramment intégrés dans les projets de HTA (*Health Technology Assessment*), tandis que les critères organisationnels et sociétaux méritent une réflexion approfondie concernant leur identification et leur mesure. Quant aux critères organisationnels, il peut par exemple s'agir des conséquences de l'innovation sur les pratiques professionnelles, aussi bien au niveau individuel que collectif, sur le processus de production de soins, sur des modifications du parcours des usagers du système de santé, sur l'accès aux soins, ou encore sur la participation de l'utilisateur à sa prise en charge. Les critères sociétaux comprennent par exemple les préférences sociales, l'acceptabilité de l'innovation par les usagers et/ou les professionnels de santé, la satisfaction des usagers et leurs expériences avec l'innovation ou des considérations éthiques. Comme ces critères mesurent essentiellement un impact auprès des usagers du système de santé et des professionnels des secteurs santé et médico-social, leur évaluation nécessite d'intégrer ces acteurs dans le processus d'évaluation.

#### **2.3.5. Réflexions concernant l'agrégation des critères d'une évaluation multidimensionnelle**

La multitude de critères d'évaluation nous amène aussi à nous poser la question de leur agrégation. En effet, les évaluations couramment réalisées par les économistes de la santé de type Analyse

Coût-Efficacité ou Analyse Coût-Utilité permettent d'intégrer des critères cliniques, économiques et de qualité de vie, mais l'évaluation de type Analyse Coûts-Conséquences (cf. *supra*, paragraphe 1.1.3.1.) permet d'intégrer tout type de critère dans les « Conséquences ».

Nous nous interrogeons aussi sur l'utilité de conduire des évaluations de type « Multi-Criteria Decision Analysis » (MCDA) qui sont un prolongement des ACC, car elles attribuent des poids [en terme d'impact sur la décision à prendre] à chacune des données recueillies lors d'une ACC (Baltussen *et al.* 2006, Marsh *et al.* 2016, Thokala *et al.* 2012, Thokala *et al.* 2016). Les méthodes d'attribution de ces poids font encore l'objet de travaux méthodologiques, mais des équipes de recherche ont déjà mis en place des évaluations de type MCDA, comme l'attestent les revues de la littérature de Baltussen *et al.* (2010) et de Diaby *et al.* (2013). Nous pouvons donc nous inspirer de ces travaux publiés au sujet des évaluations de type MCDA.

## **2.4. Projets d'évaluations concernant des innovations organisationnelles**

Les réflexions conceptuelles et méthodologiques concernant l'évaluation des innovations organisationnelles en santé que nous mènerons à l'avenir seront confrontées au terrain lors de projets concernant des innovations organisationnelles développées par des membres de notre équipe de recherche ou d'autres équipes. Nous présentons trois projets qui font intervenir des acteurs différents, aussi bien en ce qui concerne les chercheurs que les acteurs impliqués dans la mise en œuvre des innovations, notamment les professionnels de santé et les usagers. Par ailleurs les trois projets seront mis en place dans des contextes différents. Pour ces deux raisons nous sommes amenés à nous poser les mêmes questions, mais avec des solutions parfois variables d'un projet à l'autre. Par rapport aux études d'évaluation économique que nous avons déjà réalisées (cf. *supra*, paragraphe 1.1.3.), les trois projets présentés ci-dessous sont des évaluations plus complètes, car elles tiennent compte en plus des critères d'évaluation couramment intégrés dans les évaluations économiques, des critères organisationnels et sociétaux dont nous avons souligné l'importance (cf. *supra*, paragraphe 2.3.). Par ailleurs, dans ces projets, nous avons l'avantage d'être présent dès le début et notamment lors de l'élaboration des innovations organisationnelles, contrairement aux études présentées auparavant (cf. *supra*, paragraphe 1.1.3.).

### **2.4.1. Evaluation du programme TOPPCHIR (Transition Optimisée par les Pharmaciens pour les Patients CHIRurgicaux)**

Ce projet a été initié lors de la Matinée thématique « Pharmacie hospitalière » organisée par le Collège des Economistes de la Santé le 24 mars 2016 où nous avons présenté le projet [14] (cf. *supra*, paragraphe 1.2.1.1.). Par la suite, des pharmaciens présents à cette Matinée thématique nous ont indiqué qu'ils avaient le projet de mettre en place un programme de pharmacie clinique visant à optimiser la transition ville-hôpital de patients ayant subi une intervention chirurgicale lors d'une hospitalisation et qu'ils souhaitaient mettre en place une évaluation concernant ce programme d'innovation organisationnelle. Afin de mettre en place celle-ci nous avons constitué un groupe de travail auquel participent plusieurs pharmaciens hospitaliers des régions Ile-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes ainsi que des économistes de la santé. A ce jour, nous élaborons le protocole d'évaluation que nous soumettrons à un Appel d'Offre, *a priori* dans le cadre du PREPS (Programme de REcherche sur la Performance du Système de soins) proposé chaque année par la DGOS du Ministère chargé de la Santé.

Dans le programme de pharmacie clinique innovant, des pharmaciens hospitaliers formés à la conciliation médicamenteuse seront en interface avec d'autres professionnels de santé de leur établissement de santé (chirurgiens, médecins, infirmiers) et du secteur ville (médecins traitants, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) et seront les pilotes de la gestion des produits de santé (médicaments et DM). Les pharmaciens hospitaliers feront des entretiens individuels avec les patients concernés par le programme et/ou leur entourage, analyseront toutes les prescriptions avant la sortie des patients, proposeront des ordonnances type concernant les pansements nécessaires pour les patients lors de leur prise en charge à domicile et prendront contact avec les pharmaciens d'officine indiqués par les patients afin de prévoir la dispensation de produits particuliers, comme les pansements et/ou des médicaments rarement stockés dans une pharmacie d'officine afin d'éviter des ruptures dans la continuité de soins pour les patients.

L'objectif principal de l'évaluation sera d'étudier l'intérêt de ce programme de pharmacie clinique innovant pour les patients concernés, notamment en termes d'événements indésirables évités et de satisfaction des patients. Un objectif secondaire sera de proposer un modèle de financement concernant ce programme innovant. En effet, l'étude des modalités de financement des innovations organisationnelles est une question posée, par exemple dans le cadre du dispositif permettant de favoriser l'innovation au sein de notre système de santé proposé dans l'article 51 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2018 (cf. *supra*, paragraphe 2.3.).

Les questions conceptuelles et méthodologiques dans ce projet concernent :

- Le type d'évaluation : nous allons *a priori* opter pour une Analyse Coûts-Conséquences, car les critères d'évaluation sont multidimensionnels.
- Les critères multidimensionnels concernent l'efficacité du programme innovant (notamment en terme d'événements indésirables évités), la qualité de vie des patients, des critères relatifs aux

coûts (aussi bien les coûts concernant la mise en place du programme innovant que les coûts évités par le programme), des critères sociétaux (notamment la satisfaction des patients et l'acceptabilité du programme par les patients et les professionnels de santé partenaires avec qui les pharmaciens hospitaliers vont prendre contact) et des critères organisationnels, comme les conséquences du programme sur les pratiques des professionnels de santé partenaires ou sur le parcours de soins des patients. Nous allons recueillir tous ces critères et *a priori* choisir le critère sociétal « satisfaction des patients » comme critère principal.

- La définition des sous-groupes de patients qui peuvent bénéficier du programme innovant : il s'agit notamment des patients âgés de plus de 75 ans et/ou ayant des facteurs de risque pour la survenue d'événements indésirables liés à des pathologies, comme le diabète, ou à leur situation, par exemple les patients vivant seul à leur domicile.
- L'incertitude : nous conduirons une analyse de sensibilité dont les modalités (paramètres à intégrer et les intervalles à étudier) seront définies ultérieurement.
- Une autre question concerne les modalités de rémunération des professionnels de santé impliqués dans ce programme. En effet, les modalités de rémunération principales (paiement à l'acte pour les médecins et les infirmiers libéraux et rémunération en fonction des médicaments dispensés pour les pharmaciens d'officine) ne rémunèrent pas (ou peu) les activités spécifiques demandées aux professionnels de santé dans le cadre de ce programme, comme l'analyse des prescriptions effectuée par les pharmaciens, les réflexions concernant des démarches de « déprescription » par les médecins traitants ou encore la participation de tous les types de professionnels de santé à des discussions concernant les prescriptions des patients intégrés dans le programme. Pour cette raison l'article 51 de la LFSS 2018 a proposé des expérimentations concernant de nouvelles formes de rémunération des professionnels de santé, comme par exemple un « forfait annuel » par patient rémunérant la totalité des prises en charge des patients et des professionnels de santé intervenant lors de ces prises en charge (LFSS 2018).

Nous avons discuté également de deux autres questions qui peuvent se poser lors d'évaluations d'innovations organisationnelles :

La première concerne le phénomène de l'apprentissage que nous avons déjà discuté dans le cadre de l'évaluation des DM (cf. *supra*, paragraphe 1.1.2.). En effet, comme pour l'utilisation des DM, les innovations organisationnelles font intervenir un professionnel de santé et souvent même plusieurs professionnels de santé, et les résultats sont par conséquent opérateur-dépendants, voire équipe-dépendants. Il est donc nécessaire de tenir compte du phénomène d'apprentissage et de la courbe d'apprentissage, *i.e.* à partir de quand les professionnels ou les équipes peuvent être évalués. Pour cette raison nous avons prévu que les pharmaciens hospitaliers participant au programme devront avoir suivi une formation et avoir une expertise dans la conciliation médicamenteuse qui est au cœur de ce programme.

La deuxième question concerne le design de l'évaluation comparative qui pourrait être de type « avant – après » ou de type « ici-ailleurs », en sachant que ces designs comportent de nombreux biais et en premier lieu un risque de biais de sélection. Le design de type « essai clinique randomisé » évite ce biais et minimise d'autres biais, mais est difficile à mettre en place lors de l'évaluation d'une innovation organisationnelle, car les patients ne comprendront pas pourquoi l'un va participer au programme innovant et un autre non, ce qui comporte les risques de refus de participer de la part des patients concernés par le programme et d'un biais de contamination. Nous allons *a priori* opter pour un compromis entre ces deux types de designs en adoptant la méthode du « *stepped wedge trial* » où la randomisation n'est pas réalisée au niveau des patients, mais des unités qui participent à l'évaluation de l'innovation organisationnelle, dans notre projet les services de pharmacie hospitalière. Toutes les unités participeront à l'évaluation du programme et la randomisation concerne l'ordre d'entrée de chaque unité dans l'évaluation, *i.e.* l'unité tirée au sort en premier commence le nouveau programme en premier et celle tirée au sort en numéro 2 sera la deuxième unité à le commencer après une certaine période, et l'unité numéro 3 commencera après deux fois cette période, *etc.* Les patients des périodes où les unités auront mis en place le programme seront comparés aux patients des unités qui ne l'auront pas encore mis en œuvre.

Nous pourrions discuter et mettre en place des évaluations concernant d'autres programmes innovants de pharmacie clinique au sein de notre équipe de recherche, par exemple en collaboration avec Audrey Janoly-Dumenil, MCU-PH à l'ISPB et à la pharmacie du Centre Hospitalier Centre des HCL qui développe des projets innovants concernant des activités de pharmacie clinique et des programmes d'éducation thérapeutique et Valérie Siranyan, Pr. en Droit de la Santé à l'ISPB, afin d'analyser les conséquences sur la responsabilité des pharmaciens hospitaliers et, le cas échéant, d'autres professionnels de santé.

#### **2.4.2. Le projet « Polymédication de la personne âgée »**

La « Polymédication » est définie comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée » et concerne plus particulièrement les personnes âgées atteints de plusieurs maladies qui sont souvent en situation de fragilité (Herr *et al.* 2018). Compte-tenu de l'intérêt que la polymédication comporte aussi bien en terme d'analyse des parcours des patients concernés qu'en terme de possibilités de collaboration entre professionnels de santé, notre équipe de recherche a décidé de mettre en place un projet « polymédication » visant à réduire la iatrogénie chez les personnes concernées. Ce projet est une collaboration de l'équipe avec l'Union de Mutuelles

« MFP Services » qui gère par délégation de la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) le régime obligatoire d'assurance maladie pour des fonctionnaires, et l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université de Bordeaux. Il est financé par « MFP Services ».

En 2018 Najwa TAGHY a commencé sa Thèse de Doctorat pendant laquelle elle va réaliser dans un premier temps une revue de la littérature concernant le sujet de la polymédication, puis proposer des recommandations visant à réduire les effets iatrogènes qui peuvent être associés à la polymédication et élaborer un programme d'intervention innovant sur la base de « *focus groups* » réunissant plusieurs professionnels de santé (médecins généralistes, médecins spécialistes, pharmaciens, infirmiers) ainsi que des usagers, ici représentés par des aidants de patients en situation de polymédication. Ce programme innovant sera évalué lors d'une expérimentation dans la région Nouvelle Aquitaine car Najwa TAGHY est basée à Bordeaux. Nous allons conseiller Najwa lors de cette évaluation où se poseront à nouveau certaines questions conceptuelles et méthodologiques. Ces questions concernent notamment :

- Les critères d'évaluation qui sont à nouveau multidimensionnels, car ils concernent aussi bien (1) l'efficacité du programme innovant en terme de iatrogénie évitée, (2) la qualité de vie des patients et de leurs aidants, (3) les coûts (aussi bien relatifs à la mise en place du programme innovant que des coûts évités), que (4) des critères sociétaux, notamment la satisfaction des patients et de leurs aidants, puis l'acceptabilité du programme par les professionnels de santé collaborant au sein du programme innovant, et (5) des critères organisationnels, comme les conséquences du programme sur les pratiques professionnelles des professionnels de santé ou sur le parcours de soins des patients. Nous allons *a priori* recueillir tous ces critères et discuter du critère qui sera le critère principal.
- La définition des sous-groupes de patients qui peuvent bénéficier du programme innovant : il s'agit notamment des patients âgés, mais la question qui se pose concerne le fait ou non de choisir une limite d'âge, par exemple « plus de 75 ans », puis de discuter des sous-groupes des patients « polymédiqués » en fonction du nombre des pathologies et/ou du nombre des médicaments prescrits et/ou des classes thérapeutiques des médicaments prescrits. Herr *et al.* (2018) ont par exemple défini deux groupes de patients : (1) un groupe « polymédication » et (2) un groupe « polymédication excessive ».
- Le phénomène de l'apprentissage qui concerne ici aussi bien l'apprentissage par chaque type de professionnels de santé, par exemple de la « déprescription » par les médecins généralistes ou l'analyse des prescriptions par les pharmaciens, que l'apprentissage du « travailler ensemble » entre plusieurs types de professionnels de santé. Les résultats sont par conséquent aussi bien opérateur-dépendants qu'équipe-dépendants. Nous discuterons de ces phénomènes

d'apprentissage et des courbes d'apprentissage associées, *i.e.* à partir de quand les professionnels, puis les équipes peuvent être inclus dans l'évaluation.

- Nous allons également discuter aussi bien du design de l'évaluation comparative que de nouvelles modalités de rémunération des professionnels de santé collaborant au sein de ce projet innovant, comme cela a déjà été évoqué (cf. *supra*, paragraphe 2.4.1.).

### **2.4.3. Evaluation de l'expérimentation de la vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens d'officine**

Lors des projets réalisés dans le cadre de la Thèse de Doctorat de Maria-Laura Silva (cf. *supra*, paragraphe 1.2.3.), nous avons constaté que les taux de vaccinations contre la grippe saisonnière en France étaient plus faibles qu'aux Pays-Bas, et en recul depuis 2010. Une des possibilités pour augmenter ce taux de vaccination est d'étendre les vaccinateurs des seuls médecins généralistes vers les infirmiers et/ou les pharmaciens. Il s'agit par ailleurs d'un exemple de transfert de tâche des médecins vers d'autres professionnels de santé. En France la possibilité de vacciner des personnes appartenant à des groupes cible de la vaccination contre la grippe a été étendue dans un premier temps vers les infirmiers et plus récemment vers les pharmaciens d'officine. Il s'agit de l'une des nouvelles missions des pharmaciens d'officine dont la loi « HPST » (Hôpital, Patients, Santé, Territoires) a posé le cadre (Loi HPST 2009). Une expérimentation concernant la vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens d'officine a été proposée une première fois en 2014 dans le cadre des discussions concernant le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2015, mais une forte opposition de la part des organismes représentant les médecins a conduit à la suppression de ce projet dans la version finale de la loi (LFSS 2015). Il a néanmoins été proposé une nouvelle fois dans le cadre de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2017 (LFSS 2017) où la proposition d'une expérimentation a été intégrée. La première phase de l'expérimentation a eu lieu lors de la saison de vaccination antigrippale 2017/2018 dans les régions Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle Aquitaine. Comme Maria-Laura Silva a pu obtenir suite à sa Thèse de Doctorat, un poste de MCU à la Faculté de Pharmacie de Bordeaux et à l'unité de recherche INSERM U1219 « Bordeaux Population Health », nous avons souhaité mettre en place une collaboration entre nos deux équipes de recherche qui sont situées dans les régions où la première phase de l'expérimentation a été réalisée. En dehors de nos deux équipes de recherche, nous collaborons avec l'ARS de Nouvelle Aquitaine (NA) et l'URPS (Union Régionale des Professions de Santé)-Pharmaciens de la région Auvergne-Rhône-Alpes (ARA).

A ce jour, nous avons réalisé une analyse préliminaire basée sur une recherche documentaire et les enquêtes par questionnaires menées auprès de pharmaciens par l'ARS NA et l'URPS-Pharmaciens

en ARA. Ce projet a été présenté au Congrès de l'ALASS (Association Latine pour l'Analyse des Systèmes de Santé) lors d'une session réunissant des présentations concernant la vaccination antigrippale réalisée par des pharmaciens d'officine au Brésil, au Canada, en France, au Portugal et en Suisse [27]. Dans le cadre de l'expérimentation mise en place dans les deux régions ARA et NA en 2017/2018, des pharmaciens d'officine qui avaient suivi une formation validée par l'ARS pouvaient vacciner les personnes appartenant aux groupes cibles de la vaccination antigrippale (sauf les primo-vaccinants), si leur pharmacie avait un espace approprié pour la vaccination. Au total environ 100 000 personnes ont été vaccinés par des pharmaciens en ARA et environ 58 000 en NA. De façon globale, les taux de vaccinations n'ont que légèrement augmenté dans ces deux régions, suite à la mise en place de l'expérimentation, mais au moins celle-ci semble avoir permis de retourner la tendance de ces dernières années qui était à la baisse des taux de vaccination. Lors des enquêtes, la majorité des pharmaciens (75%) ont indiqué qu'ils avaient été bien informés et que les démarches pour participer au programme de vaccination étaient faciles à effectuer. Les formations proposées ont été jugées suffisamment complètes et de bonne qualité par 95% des pharmaciens. Quant à la rémunération proposée pour l'acte vaccinal, les avis étaient partagés, car 48% des pharmaciens la trouvaient insuffisante, tandis que pour 41% celle-ci était correcte (les 11% restant avaient indiqué « sans avis »). Les pharmaciens ont indiqué que dans le cadre de l'expérimentation ils n'ont pas pu vacciner de nombreuses personnes qui l'auraient souhaité, notamment des personnes n'appartenant pas aux groupes cible de la vaccination antigrippale, mais également des personnes qui n'avaient jamais été vaccinées contre la grippe saisonnière. Les pharmaciens ont apprécié cette nouvelle mission, notamment car elle leur permet de diversifier leur activité en participant à une action de Santé Publique.

Dans cette étude préliminaire concernant une nouvelle forme d'organisation nous pouvons à nouveau constater l'importance de certains points conceptuels et méthodologiques :

- Les critères d'évaluation sont à nouveau multidimensionnels et concernent aussi bien des critères cliniques (taux de vaccination), de qualité de vie [des personnes souhaitant être vaccinées en pharmacie d'officine], de coûts (aussi bien les coûts de mise en place de l'innovation que d'éventuels coûts évités par des consultations évitées auprès d'un médecin), que sociétaux (la satisfaction des usagers et des pharmaciens d'officine ou l'acceptabilité de l'innovation organisationnelle par les usagers et par les pharmaciens d'officine, mais également par les autres professionnels de santé, et en premier lieu par les autres vacinateurs qui sont les médecins généralistes et les infirmiers) et organisationnels (la question des sous-groupes des personnes qu'un pharmacien peut vacciner, l'impact sur le parcours de l'utilisateur et les relations interprofessionnelles entre les professions de santé).
- Le phénomène de l'apprentissage semble avoir été pris en compte dans l'expérimentation de cette innovation organisationnelle par des formations complètes et de bonne qualité.

- Un autre point concerne la question du « timing » indiquée ci-dessus par l'idée « il est toujours trop tôt [pour évaluer], jusqu'à ce qu'il ne soit trop tard ». En effet, cette expérimentation réalisée pendant la saison de vaccination antigrippale 2017/2018, était censée fournir une aide à la décision pour la deuxième phase de l'expérimentation pendant saison 2018/2019. Entre ces deux périodes, nous avons pu réaliser l'étude préliminaire présentée dans ce paragraphe, mais il a été impossible de réaliser une évaluation complète de type ACC, voire encore moins de type MCDA.

Nous allons poursuivre ce projet et proposer une évaluation complète en tenant compte de la décision qui a été prise par le Ministère chargée de la Santé et des Solidarités pour la saison 2018/2019 d'étendre l'expérimentation à deux régions supplémentaires, l'Occitanie et les Hauts-de-France, et d'inclure les usagers primo-vaccinants (Arrêté 25 septembre 2018), avant la prise de décision définitive qui est prévue pour la saison 2019/2020.

Suite à une saisine de la DGS (Direction Générale de la Santé) du Ministère chargée de la Santé, la CTV (Commission Technique des Vaccinations) de la HAS a élaboré récemment des recommandations confirmant l'intérêt d'une extension des compétences en matière de vaccination vers les infirmiers, les sages-femmes et les pharmaciens et précisant les conditions ainsi que les formations et prérequis nécessaires à la pratique de ces vaccinations. Les recommandations de la CTV concernent spécifiquement la vaccination contre la grippe saisonnière et ont été publiées le 8 août 2018 (HAS/CTV 2018). Elles proposent notamment que tous les professionnels de santé puissent vacciner tous les adultes appartenant à un groupe cible de la vaccination antigrippale tout en renforçant les exigences en termes (1) de formation des professionnels souhaitant vacciner ces personnes, (2) de traçabilité des vaccinations et (3) du suivi de l'impact de l'extension des compétences en matière de vaccination vers les infirmiers, les sages-femmes et les pharmaciens. Nous projet s'inscrit donc dans cette troisième exigence en ce qui concerne la vaccination par les pharmaciens. Il est par ailleurs intéressant de noter que d'autres travaux à venir du CTV concerneront l'ensemble des vaccinations et que nous pourrons proposer dans les années à venir une évaluation de l'extension des compétences en matière de vaccination vers les pharmaciens concernant d'autres programmes de vaccination que la vaccination antigrippale.

## **2.5. Analyse de décisions impliquant des professionnels de santé et/ou des usagers**

Compte-tenu de la thématique centrale de notre équipe de recherche concernant l'analyse des parcours d'usagers du système de santé par une approche systémique, nous souhaitons mettre en

place des projets concernant l'analyse de la prise de décision du secteur santé à un niveau local, *i.e.* au niveau des acteurs concernés par les analyses des parcours. Il s'agit par ailleurs d'un prolongement de nos travaux de recherche déjà réalisés (cf. *supra*, paragraphe 1.2), en sachant que dans ces travaux nous avons étudié des décisions prises au niveau national ou à un niveau « méso » (notamment des décisions prises au sein d'établissements de santé). Nous souhaitons plus particulièrement prolonger les travaux réalisés lors de la Thèse de Doctorat de Maria-Laura Silva concernant l'analyse de la prise de décisions relatives à la vaccination antigrippale (cf. *supra*, paragraphe 1.2.3.) par deux projets : le premier au niveau des médecins généralistes, principaux vaccinoteurs en France et le deuxième au niveau des usagers.

### **2.5.1. Analyse des incitations monétaires et non monétaires visant à améliorer les taux de vaccination contre la grippe saisonnière**

Le premier projet est réalisé avec des pharmaciens spécialisés en droit de la santé, des économistes de la santé et des épidémiologistes français et hollandais et a débuté à la fin de la Thèse de Doctorat de Maria-Laura Silva [21].

Un des principaux résultats de la comparaison entre les processus de prise de décision relative à l'élaboration des recommandations concernant les programmes de vaccination contre la grippe saisonnière en France et aux Pays-Bas a été le constat des interactions faibles, voire inexistantes en France entre les vaccinoteurs et les acteurs du niveau national (Ministère de la Santé, CTV, *etc.*), contrairement au Pays-Bas [25]. Ces interactions ont pour conséquence que les vaccinoteurs, et en premier lieu les médecins généralistes, sont plus fortement impliqués dans les programmes de vaccination aux Pays-Bas qu'en France. Cela nous a amené à analyser la perception des médecins français quant aux incitations auprès des médecins généralistes (MG) visant à améliorer le taux de vaccination antigrippale dans les groupes cible. Nous allons inclure dans notre étude aussi bien les incitations monétaires (par exemple un paiement à l'acte pour la vaccination ou un paiement intégré dans la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (CNAMTS 2016)), que non monétaires (par exemple une communication plus active concernant les groupes cible et l'efficacité des vaccins de la part des autorités, des échanges avec des experts concernant les pratiques individuelles de chaque MG, la possibilité de stocker des vaccins dans le cabinet ou l'inclusion dans les logiciels utilisés par les MG d'une vérification du statut vaccinal de leurs patients).

Une enquête pilote par questionnaire a interrogé les MG membres des Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (GROG) au sujet de l'influence des incitations monétaires et non-monétaires existantes. Le questionnaire comprenait quatre parties qui abordaient (1) les caractéristiques des médecins, (2) leurs activités de vaccination contre la grippe saisonnière,

(3) leur perception des différentes incitations et (4) leur satisfaction au sujet du programme de vaccination contre la grippe. Le questionnaire a été pré-testé et validé par deux MG.

Quatre-vingt-neuf MG (taux de réponse 19%) ont rempli le questionnaire. Globalement, les répondants semblent plus motivés par les incitations non-financières, notamment liées (1) aux preuves scientifiques concernant l'efficacité des vaccins, (2) à une communication forte des autorités pour soutenir le programme de vaccination et (3) à l'utilisation de dossiers médicaux électroniques partagés permettant le suivi du statut vaccinal des usagers. L'intérêt pour les incitations financières a été moins fort, mais semble un peu plus important pour les répondants exerçant dans les zones à forte densité médicale.

Comme l'échantillon de cette étude pilote n'était pas représentatif de la population des médecins généralistes en France, nous allons mener une enquête auprès d'un échantillon représentatif et aléatoire de MG au sujet des incitations monétaires et non-monétaires visant à augmenter le taux de vaccination antigrippale. Ce projet pourrait par ailleurs contribuer à l'une des propositions de la Stratégie Nationale de Santé concernant le renforcement de la protection vaccinale en France, et plus particulièrement la protection vaccinale des personnes à risque contre la grippe (MSS 2017).

### **2.5.2. Analyse de l'influence des réseaux sociaux sur l'opinion du grand public concernant les programmes de vaccination**

Rappelons que les taux de couverture vaccinale en France sont faibles en comparaison avec les pays de l'Europe du Nord et en baisse ces dernières années (Mereckiene 2014). Cette évolution est probablement liée aux craintes des usagers concernant la vaccination en général et plus particulièrement la vaccination antigrippale depuis la grippe pandémique A H1N1 en 2009/2010. Lors de nos travaux (cf. *supra*, paragraphe 1.2.3.3) nous avons souligné qu'aussi bien aux Pays-Bas qu'en France les médias et les réseaux sociaux donnent souvent plus d'importance aux aspects négatifs liés à une campagne de vaccination, comme la non-disponibilité d'un vaccin ou les effets indésirables des vaccins, qu'aux aspects positifs, comme des cas de grippe évités, et qu'ils ont une influence sur l'opinion publique qui est de plus en plus critique vis-à-vis de la vaccination antigrippale, notamment depuis l'épidémie de grippe A H1N1. Plusieurs interviewés français ont indiqué qu'il faudrait tenir compte de ce phénomène lors de la promotion des programmes de vaccination en renforçant la communication auprès du grand public [26]. Pour cette raison, nous avons décidé de mettre en place au sein de notre équipe un projet analysant la prise de décision des usagers du système de santé concernant la vaccination antigrippale et plus particulièrement l'influence des réseaux sociaux sur l'opinion du grand public relative à cette vaccination. Ce projet

sera mis en place en collaboration avec des épidémiologistes, des pharmaciens spécialisés en droit de la santé, des pharmaciens officinaux ainsi qu'un étudiant en 6<sup>e</sup> année de pharmacie dans le cadre de sa thèse de pharmacie.

Cette étape préliminaire vise à étudier (1) les activités des acteurs anti-vaccins sur les réseaux sociaux et (2) les liens d'intérêt entre les sites internet créés par ces acteurs et les sociétés commerciales qui les financent directement ou indirectement via l'achat de fichiers d'adresses collectées à l'occasion de pétitions en ligne. Ce projet est original car les réseaux sociaux sont de véritables plateformes de partage d'informations, mais où il est difficile de discerner le vrai du faux et l'information de la désinformation. Le sujet de la vaccination n'échappe pas à ce phénomène. En effet, Internet est le média le plus virulent contre la vaccination depuis de nombreuses années, et la probabilité d'y trouver des sites ou des messages anti-vaccins est relativement élevée (Davies 2002). Il est bien sûr possible d'essayer de contrer ce problème par des informations scientifiquement validées, mais parfois cela s'avère difficile, car il semblerait que l'information scientifique se heurte à la barrière de la méfiance (Kata 2010). Agir directement sur le grand public semble donc peu efficace et la stratégie pour atteindre les indécis de la vaccination doit donc être revue. Les arguments favorisant l'hésitation vaccinale associent des « *fake news* » pseudo-scientifiques et des suspicions de conflits d'intérêt des décideurs du secteur de la santé et des professionnels de santé pro-vaccins avec les laboratoires pharmaceutiques producteurs de vaccins [25]. En revanche, les ligues anti-vaccination ne déclarent aucun lien d'intérêt et n'expliquent jamais comment elles financent leurs activités et leur communication. Mettre en évidence ces liens d'intérêt cachés peut aider les décideurs du secteur santé et les professionnels de santé à contredire les (dés)informations des acteurs anti-vaccins. Dans notre projet nous faisons l'hypothèse qu'une partie des ressources financières de ces acteurs provient de la revente de fichiers d'adresses collectées à l'occasion de pétitions en ligne. Le projet combine deux étapes :

- La création d'un répertoire des pétitions en ligne par la signature d'un échantillon de pétitions avec une adresse électronique différente pour chaque pétition et utilisée exclusivement pour signer chacune des pétitions. Ensuite, nous analyserons les publicités reçues sur ces adresses électroniques afin d'identifier les acteurs ayant acheté le fichier contenant cette adresse.
- Des entretiens semi-directifs en face-face ou par téléphone avec des acteurs anti-vaccin que nous aurons ciblés lors de la première étape du projet, aussi bien les responsables et porte-parole des associations anti-vaccins que les acteurs utilisant les fichiers d'adresses des pétitionnaires. Nous allons élaborer le guide d'entretien en nous basant sur nos travaux antérieurs [24] et [26] et les informations trouvées lors de la première étape de ce projet. Ces entretiens permettront de créer un prototype du « *who is who* » de l'hésitation vaccinale et d'analyser leurs intérêts, leurs motivations et les informations qu'ils communiquent.

L'ensemble des données recueillies sera regroupé dans une base de données accessible

gratuitement sur internet, fournissant ainsi aux décideurs du secteur de la santé et aux professionnels de santé une première description des liens d'intérêt des initiateurs du discours semant le doute sur la vaccination ainsi que les informations clés de ce discours.

Après cette première étape nous pourrions mettre en place une enquête par questionnaire auprès d'un échantillon de la population générale en France afin de les interroger sur leur perception des informations que l'on peut trouver sur internet au sujet de la vaccination, aussi bien des informations provenant de sites de décideurs du secteur de la santé, comme par exemple celui du Ministère chargée de la santé, que des informations communiquées par des acteurs anti-vaccins recueillies lors de l'étape préliminaire de ce projet. Ensuite, nous analyserons l'influence que chaque type d'informations peut avoir sur l'opinion des individus vis-à-vis de la vaccination et sur leurs comportements, aussi bien en terme de stratégies individuelles au sujet de vaccinations que de conseils que les personnes interrogées donneraient à leurs proches.

## **2.6. Analyse des apports de nos projets dans les processus de décision au niveau national**

Tous nos futurs projets ont pour objectif de fournir une aide à la décision aux décideurs du secteur santé, notamment du niveau national, et plus particulièrement au Ministère chargé de la Santé. En effet, les trois projets présentés dans le paragraphe 2.4. font suite au développement d'innovations organisationnelles impliquant des activités innovantes réalisées par des professionnels de santé, notamment des pharmaciens hospitaliers, des pharmaciens d'officine et des médecins généralistes. Ces activités innovantes posent la question de leur rémunération. En effet, il s'agit de professionnels du secteur libéral dont la pérennité de leur activité dépend de leur rémunération. Concernant les établissements de santé, ils vont d'autant plus facilement accepter de mettre en place l'intervention innovante, s'il existe une rémunération spécifique.

La décision de la mise en place d'une rémunération revient en France en général au Ministère chargé de la Santé, souvent après une proposition fournie par la HAS. Si cette première décision est positive, le montant effectif de chaque rémunération sera négocié par des représentants de l'Assurance Maladie et des professionnels de santé (ou des établissements de santé) concernés par l'activité innovante. Les projets d'évaluation présentés visent donc à renseigner ces acteurs du niveau national du secteur de la santé lors de deux décisions successives : (1) de mettre en œuvre (ou non) l'innovation organisationnelle et (2) si cette première décision est positive, de définir les modalités de rémunération des professionnels de santé et/des établissements de santé concernés par l'innovation.

Quand nous aurons fourni les informations provenant de nos projets aux décideurs du niveau national et que ces derniers auront pris les décisions correspondantes, nous pourrons mettre en place des projets interrogeant les décideurs et les acteurs concernés par les décisions au sujet de l'apport des informations que nous avons fournies, lors du processus de décision : ces informations, ont-elles eu une influence ? Si tel est le cas, à quel(s) moment(s) et quelle était leur importance par rapport à d'autres facteurs ayant eu une influence sur la décision ? Si non, quelles ont été les barrières à leur utilisation ? Pour ces projets nous adopterons les méthodologies que nous avons utilisées lors de la Thèse de Doctorat de Maria-Laura Silva (cf. *supra*, paragraphe 1.2.3.3.) comportant deux étapes : (1) une méthode d'observation indirecte, basée sur l'analyse de documents provenant des décideurs ou des acteurs concernés par la décision et (2) des entretiens semi-directifs avec des acteurs clés impliqués dans la décision.

Compte-tenu de l'ampleur de ces projets, ceux-ci pourraient constituer des sujets de thèses doctorales. Ils nous permettront par ailleurs de « boucler la boucle » du cercle de l'innovation. En effet, ils concernent l'analyse de la prise d'une décision qui est sa dernière étape. Ils fermeront donc ce cercle, ou plutôt, ils permettront à la « spirale de l'innovation » de continuer à tourner vers le haut, car suite à une telle analyse, nous pourrons proposer une adaptation et/ou une amélioration aussi bien des innovations organisationnelles, que de leurs évaluations, permettant de fournir de nouvelles informations plus complètes pour de futures décisions.

## 2.7. Conclusion

Contrairement aux projets de recherche que nous avons réalisés ces dernières années qui ne concernaient en général qu'une seule étape du « cercle de l'innovation » (l'étape (3) de l'évaluation d'une innovation ou l'étape (5) relative à l'analyse de décisions), **nous souhaitons dans les années à venir proposer un programme de recherche de plus grande envergure englobant les cinq étapes du cercle de l'innovation.** Ce programme pourra comporter de nombreuses possibilités d'encadrement aussi bien d'étudiants de Master 2 et/ou de Thèse de Doctorat que de chercheurs post-doctorants. Chaque chercheur pourra participer soit à plusieurs étapes du cercle pour une innovation donnée soit à la même étape de plusieurs projets de recherche concernant des innovations différentes. Ce dernier type de participation permettra par exemple de réaliser une analyse comparative des évaluations de plusieurs innovations et de contribuer aux réflexions conceptuelles et méthodologiques que nous avons amorcées. D'autres chercheurs pourront réaliser une analyse comparative des processus de décision concernant plusieurs innovations afin d'étudier les facteurs ayant influencé les décisions et l'importance respective de ces facteurs.

Un tel programme de recherche de grande envergure nécessitent bien sûr des financements importants, aussi bien pour les thésard(e)s et/ou les post-doctorants que pour la conduite des projets, ce qui n'a pas été le cas lors de nos projets déjà réalisés. Nous proposerons donc de soutenir les futurs collaborateurs dans leurs recherches de financement et de participer au sein de notre équipe à des demandes de financement pour les projets, par exemple dans le cadre du PREPS (Programme de REcherche sur la Performance du Système de soins) proposé chaque année par la DGOS du Ministère chargé de la Santé.

## Conclusion générale

Tout au long de ce mémoire nous avons vu que les processus de prise de décisions relatives à la diffusion d'innovations dans le secteur santé sont complexes et nécessitent d'être éclairés par des évaluations qui doivent inclure de nombreux critères, en premier lieu d'ordre clinique et économique, mais également d'ordre sociétaux et organisationnel. Ces deux derniers types de critères sont notamment importants quand il s'agit d'innovations organisationnelles dont nous avons présenté trois exemples dans la première partie de ce mémoire et qui constituent le principal focus de nos futurs projets de recherche.

Dans ce mémoire nous avons démontré l'intérêt de travaux de recherche pluridisciplinaires, qui, malgré les limites que nous avons discutées, permettent de conduire des projets analysant la diffusion d'innovations en santé en englobant toutes les étapes de leur diffusion, de leur conception jusqu'à l'analyse de la prise de décision relative à leur diffusion, une fois ces décisions prises.

Dans la première partie de ce mémoire nous avons également démontré l'intérêt d'associer des réflexions conceptuels et méthodologiques concernant l'évaluation de Dispositifs Médicaux (DM) à la réalisation d'études d'évaluation portant sur des DM, ce qui permet de confronter ces réflexions au terrain et d'enrichir les études d'évaluation de telles réflexions. Dans les années à venir, nous souhaitons appliquer cette démarche « d'aller-retour » entre des réflexions relatives au cadre conceptuel et méthodologique d'évaluations et des études d'évaluation « en vie réelle » lors d'évaluations d'innovations organisationnelles. En effet, ce type d'innovation s'est développé ces dernières années (HAS 2018) et va, selon les souhaits du gouvernement actuel et notamment du Ministère chargé de la Santé et des Solidarités, se développer encore plus fortement dans les années à venir (MSS 2017).

Nos futurs projets de recherche sont nombreux et *a priori* intéressants pour les décideurs du secteur de la santé. Il s'agit de deux types de projets différents. Le premier type englobe les cinq étapes du cercle de l'innovation pour une innovation donnée, ce qui permet d'analyser la diffusion de cette innovation, de sa conception jusqu'à l'analyse de la prise de décision relative à sa diffusion. Le deuxième type de projets se situe à une étape spécifique du cercle de l'innovation, par exemple (1) la réalisation de plusieurs évaluations concernant des innovations différentes, ce qui permet d'analyser les points communs et les différences entre ces évaluations ou (2) la comparaison des processus de décision ainsi que des facteurs ayant influencé les décisions relatives à plusieurs innovations.

Ces travaux de recherche pourront permettre d'améliorer aussi bien les innovations elles-mêmes que les évaluations étudiant leurs apports pour les personnes concernées, et donc de transformer le cercle de l'innovation en « spirale montante de l'innovation ».

Ces projets sont bien sûr de plus grande envergure que nos projets déjà réalisés. Ils comprennent de nombreuses possibilités pour de futures thésard(e)s ou de jeunes chercheur/ses souhaitant effectuer un « Post-Doc ». Nous pourrions encadrer ces chercheurs ou les co-encadrer avec des chercheurs de notre équipe de recherche ou d'autres équipes, si nous obtenons l'Habilitation à Diriger des Recherches suite à la soumission et la soutenance de ce mémoire. Nous proposerons de soutenir ces chercheurs dans leurs recherches de financement et de participer au sein de notre équipe à des demandes de financement pour pouvoir réaliser notre programme de recherche.

## Liste de nos travaux de recherche cités

Pour les revues nous avons indiqué leurs facteurs d'impact (IF) et leur classement (A, B ou C) des revues du domaine « Economie de la Santé » de la liste HCERES (pour les revues incluses dans cette rubrique de la liste HCERES).

- [1] **Späth HM**. Analyse de la transposabilité des données de la littérature médico-économique : le cas du traitement adjuvant du cancer du sein. Mémoire du D.E.A. « Méthodes d'Analyse des Systèmes de Santé » soutenu le 29 septembre 1997. Université Lyon 1 – Université Toulouse 3.
- [2] **Späth HM**, Carrère MO, Fervers B, Philip T. Analysis of the eligibility of published economic evaluations for transfer to a health care system. Methodological approach and application to the French Health Care System. *Health Policy* 1999; 49(3): 161-177. (IF : 2,293 ; HCERES : A)
- [3] Taboulet F, **Späth HM**. Quelle place pour l'évaluation clinique et médico-économique des dispositifs médicaux à usage individuel ? In : Maurain C, coordonnatrice. Droit et économie pharmaceutiques. Prospective 2005. Editions de Santé, Paris, 2005: p. 277-304.
- [4] Constant H, Jomain C, **Späth HM**, Bonnet-Bertholle V, Putet G. Etude coûts-conséquences comparant deux types de lancettes en néonatalogie. *Journal de Pharmacie Clinique* 2004; 23(4): 227-234. (IF : 0,13)
- [5] Poullié AI, Cognet M, Gauthier A, Clementz M, Druais S, **Späth HM**, Perrier L, Scemama O, Rumeau-Pichon C, Harousseau JL. A cost-effectiveness analysis of treatment for mild to moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSHAS) in France. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2016; 32(1): 1-9. (IF : 1,353 ; HCERES : B)
- [6] Favier B, **Späth HM**, Anhoury P, Pacull A. The time-saving and economic advantages of using oxaliplatin concentrated solution for infusion versus oxaliplatin lyophilised powder for infusion. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice* 2007; 13(1): 28-34. (IF : 0,538)
- [7] Burgos Leon-Djian C, Bourguignon L, **Späth HM**, Maire P. Etude coût-efficacité de l'adaptation bayésienne des posologies des aminosides en gériatrie. *Thérapie* 2011; 66(5): 445-452. (IF : 1,542)
- [8] Ranchon F, Salles G, **Späth HM**, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, Broussais F, You B, Tartas S, Souquet PJ, Dussart C, Falandry C, Henin E, Freyer G, Rioufol C. Chemotherapeutic errors in hospitalized cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer* 2011; 11: 478. (IF : 3,77)
- [9] Hubault M, **Späth HM**, Malet L, Bauler S, Jacquin-Courtois S, Luauté J, Rode G, Janoly-Dumenil A. Impact économique des interventions pharmaceutiques en services de rééducation neurologique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2017;52:250-59. (IF : 0,08)
- [10] **Späth HM**. L'aide à la décision apportée par l'information économique dans le secteur de la santé : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements hospitaliers. Thèse soutenue à l'Université Lyon 1, 21 mai 2001.
- [11] **Späth HM**, Carrère MO. The use of economic evaluations in health care decision-making. *Health and System Science* 2002;6:123-140.
- [12] **Späth HM**, Allenet B, Carrère MO. L'utilisation de l'information économique dans le secteur de la santé : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques hospitaliers. *Journal d'Economie Médicale* 2000; 18(3-4): 147-161. (IF : 0,17 ; HCERES : C)
- [13] **Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. A qualitative approach to the use of economic data in the selection of medicines for hospital formularies: a French survey. *Pharmacy World & Science* 2003; 25(6): 269-275. (IF : 1,379)

- [14] **Späth HM**. La réalisation d'évaluations économiques par les pharmacies hospitalières de la région Rhône-Alpes : évolutions depuis 2000. *La Lettre du Collège des Economistes de la Santé* 2016; n°2: 6-7.
- [15] Haslé-Pham E, Arnould B, **Späth HM**, Follet A, Duru G, Marquis P. Role of clinical, patient-reported outcomes and pharmaco-economic studies in the public hospital drug formulary decision-making process: results of a European survey. *Health Policy* 2005; 71(2): 205-12. (IF : 2,293 ; HCERES : A)
- [16] Favier B. L'analyse médico-économique rétrospective et prospective de la diffusion de médicaments onéreux : le cas des Taxanes et le traitement du cancer du sein en France. Thèse soutenue à l'Université Lyon 1, 3 décembre 2007.
- [17] **Späth HM**, Favier B, Carrère MO. Policy-making for expensive innovative drugs in France: Economic impact and influence on stakeholders' behaviours of potential decisions about Taxanes. Communication orale présentée à la 9<sup>th</sup> *International Conference on System Science in Health Care*, 3-5 September 2008, Lyon, France.
- [18] **Späth HM**, Favier B, Carrère MO. Policy-making for expensive innovative drugs in France: Economic impact and influence on stakeholders' behaviours of potential decisions about Taxanes. Poster présenté au 11<sup>th</sup> *Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 8-11 November 2008, Athens, Greece.
- [19] **Späth HM**, Favier B, Carrère MO. Policy-making for expensive innovative drugs in France: Economic impact and influence on stakeholders' behaviours of potential decisions about Taxanes. *Value in Health* 2008; 11(6): A490.
- [20] Benhenni S, **Späth HM**, Ferdjaoui-Moumjid N. Négociation du prix du Sofosbuvir en France : stratégies des acteurs industriels et institutionnels et points de vue des professionnels de santé et des patients. *La Lettre du Pharmacologue* 2016;30(1-2):26-30.
- [21] Silva ML. The role of information in decision-making: an application to seasonal influenza vaccination policy. Thèse soutenue à l'Université Lyon 2, 7 mars 2016.
- [22] Silva ML, **Späth HM**, Perrier L, Moumjid N. The use of economic evaluations in health decision-making at the macro level – a literature review. *Journal de Gestion et d'Economie Médicales* 2012; 30(4): 231-251. (IF : 0,17 ; HCERES : C)
- [23] Silva ML, Perrier L, **Späth HM**, Grog I, Mosnier A, Havet N, Cohen JM. Economic burden of seasonal influenza B in France during winter 2010-2011. *BMC Public Health* 2014; 14(1): art.56,10 pages. (IF : 3,00)
- [24] Silva ML, Perrier L, Cohen JM, Paget WJ, Mosnier A, **Späth HM**. A literature review to identify factors that determine policies for influenza vaccination. *Health Policy* 2015; 119:697-708. (IF : 2,293 ; HCERES : A)
- [25] Silva ML, Perrier L, Paget WJ, Mosnier A, Buthion V, Cohen JM, **Späth HM**. Influenza vaccination policy-making processes in France and The Netherlands: framework and determinants. *Health Policy* 2016; 120: 293-305. (IF : 2,293 ; HCERES : A)
- [26] Silva ML, Paget WJ, Mosnier A, Buthion V, Cohen JM, Perrier L, **Späth HM**. Development of Seasonal Influenza Vaccination Recommendations: Relevance and Influence of the Evidence on the Decision-Making Process in France and the Netherlands. *Value in Health* 2016, 19, 670-679. (IF : 5,494 ; HCERES : A)
- [27] Silva ML, **Späth HM**. La vaccination par des pharmaciens en France. Présentation orale au 29<sup>e</sup> *Congrès de l'Association Latine pour l'Analyse des Systèmes de Santé*, 6-8 septembre 2018, Lyon, France.

## Bibliographie générale

(Antonanzas 2009) Antonanzas F, Rodriguez-Ibeas R, Juarez C, Hutter F, Lorente R, Pinillos M. Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications. *Health Economics* 2009;18(6):629-43.

(Arrêté 25 septembre 2018) Arrêté du 25 septembre 2018 modifiant l'arrêté du 10 mai 2017 pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. Publié au Journal Officiel de la République Française du 26 septembre 2018.

(ASHP 2002) American Society of Hospital Pharmacy. Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *American Journal of Health System Pharmacy* 2002;59:1648-68.

(Baltussen 2006) Baltussen R, Niessen L. Multi-criteria decision analysis to prioritize health interventions: Capitalizing on first experiences. *Health Policy* 2010;96(3):262-4.

(Baltussen 2010) Baltussen R, Youngkong S, Paolucci F, Niessen L. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis.

(Bardin 1998) Bardin L. L'analyse de contenu. 9<sup>e</sup> édition, Paris, Presses universitaires de France, 1998.

(Bennett 1994) Bennett CL, Armitage JL, Le Sage S, Gulati SC, Armitag JO, Gorin NC. Economic analyses of clinical trials in cancer: are they helpful to policy makers? *Stem Cells* 1994;12(4):424-9.

(Bond 2000) Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmaceutical staffing, and the total costs of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2000;20:609-21.

(Boulenger 2005) Boulenger S, Nixon J, Drummond M, Ulmann P, Rice S, De Pourville G. Can economic evaluations be made transferable? *European Journal of Health Economics* 2005;6(4):334-46.

(Britten 1995) Britten N. Qualitative interviews in medical research. In: Mays and Pope. *Qualitative research in health care*. London, BMJ Publishing Group, 1995:28-35.

(Carbajal 1997) Carbajal R, Paupe A, Hoenn E. Une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. *Archives Françaises de Pédiatrie* 1997;4:623-8.

(Chedru 1997). Chedru V, Juste M. Evaluation médicale de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. *Journal de Pharmacie Clinique* 1997;16:254-8.

(CCOHTA 1997) Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment. Guidelines for economic evaluations of pharmaceuticals. 2<sup>nd</sup> edition. Ottawa : CCOHTA, 1997.

(CEPS 2004) Comité Economique des Produits de Santé. Accord-cadre sur le médicament à l'hôpital entre le Comité Economique des Produits de Santé et les entreprises du médicament. Paris, CEPS, 2004. Document disponible sur le site du Comité Economique des Produits de Santé <http://www.sante.gouv.fr/ceps/accordhopital.htm>

(CES 2003) Collège des Economistes de la Santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé 2003. Disponible sur le site internet du Collège des Economistes de la Santé : <http://www.ces-asso.org/>.

(CNAMTS 2016) Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Rémunération sur objectifs de santé publique. <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/remuneration-sur-objectifs-de-sante-publique.php>.

(Cohen 1996) Cohen MR, Anderson RW, Attilio RM, Green L, Muller RJ, Pruemer JM. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. *American Journal of Health System Pharmacy* 1996;53:737-46.

- (Cotter 1997) Cotter SM, McKee M. Models of hospital drug policy in the UK. *Journal of Health Services and Research Policy* 1997;2(3):144-53.
- (Commonwealth of Australia 1995) Commonwealth of Australia. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, including submissions involving economic analyses. Canberra: Australian Government Publishing Services, 1995.
- (Conort 2004) Conort O, Bedouch P, Juste M. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie Clinique. *Journal de Pharmacie Clinique* 2004;23:141-7.
- (Cutuli 2006) Cutuli B, Cottu PH, Guastalla JP. A French national survey on infiltrating breast cancer: analysis of clinico-pathological features and treatment modalities in 1159 patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006;95:55-64.
- (Davies 2002) Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world wide web. *Archives of Disease in Childhood* 2002;87(1):22-5.
- (De Rijdt 2008) De Rijdt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. *American Journal of Health System Pharmacy* 2008;65:1161-72.
- (Desch 1993) Desch CE, Hillner BE, Smith TJ, Retchin SM. Should the elderly receive chemotherapy for node-negative breast cancer? A cost-effectiveness analysis examining total and active life-expectancy outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(4):777-82.
- (Diaby 2013) Diaby V, Campbell K, Goeree R. Multi-criteria decision analysis (MCDA) in health care: A bibliometric analysis. *Operations Research for Health Care* 2013;2:20-4.
- (Dhondt 2001) Dhondt JL, Osterlinck E, Forzy G. Evaluation du dispositif BD Quikheel® pour le prélèvement capillaire chez le nouveau-né. *Annales de Biologie Clinique* 2001;59:647-50.
- (Dranitsaris 1995) Dranitsaris G, Tran M. Economic analysis of toxicity secondary to anthracycline-based breast cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer* 1995;31A(13-14):2174-80.
- (Drummond 1992) Drummond MF, Bloom BS, Carrin G, Hillman AL, Hutchings HC, Knill-Jones RP, de Pourville G, Torfs K. Issues in the cross-national assessment of health technology. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1992;8:671-82.
- (Drummond 1997) Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd edition, Oxford University Press, 1997.
- (Drummond 2015) Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th edition, Oxford University Press, 2015.
- (Dumbreck 2015) Dumbreck S, Flynn A, Nairn M; Wilson M, Treweek S, Mercer SW, Alderson P, Thomson A, Payne K, Guthrie B. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *British Medical Journal* 2015;350:h949.
- (Gallagher 2014) Gallagher J, Mc Carthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2014;36:1101-14.
- (Ghiglione 1980) Ghiglione R, Beauvois JB, Chabrol C, Trognon A. *Manuel d'analyse de contenu*. Paris, Armand Colin, 1980.
- (Ghiglione 1998) Ghiglione R, Matalon B. *Les enquêtes sociologiques. Théories et pratique*. 6<sup>e</sup> édition, Paris, Armand Colin, 1998.
- (Goeree 2011) Goeree R, He J, O'Reilly D, Tarride JE, Xie F, Lim M, Burke N. Transferability of health technology assessments and economic evaluations: a systematic review of approaches for assessment and application. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011;3:89-104.

(Gold 1996) Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York, Oxford University Press, 1996.

(Grawitz 1993) Grawitz M. Méthodes des Sciences Sociales. 9<sup>e</sup> édition, Paris, Dalloz, 1993.

(Grosclaude 2001) Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. Breast Cancer Research and Treatment 2001;70:137-43.

(HAS 2011) Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS, 2011. Disponible sur le site [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)

(HAS 2018) Haute Autorité de Santé. Rapport d'analyse prospective 2018. De nouveaux choix pour soigner mieux. Publié le 10 juillet 2018 sur le site internet [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport\\_analyse\\_prospective\\_2018.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_analyse_prospective_2018.pdf).

(HAS/CTV 2018) Commission Technique des Vaccinations de la Haute Autorité de Santé. Extension des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination. Vaccination contre la grippe saisonnière. Publié le 8 août 2018 sur le site internet <https://www.has-sante.fr>.

(Herr 2018). Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Fragilité des personnes âgées et consommation de médicaments : Polymédication et prescriptions inappropriées. Questions d'Economie de la Santé 230, février 2018, 5 pages, disponible sur le site <http://www.irdes.fr>.

(Heyland 1996) Heyland DK, Kernerman P, Gafni A, Cook DJ. Economic evaluations in critical care literature: Do they help us improve the efficiency of our unit? Critical Care Medicine 1996;24:1591-8.

(Hillner 1991) Hillner BE, Smith TJ. Efficacy and cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with node-negative breast cancer. A decision-analysis model. New England Journal of Medicine 1991;324(3):160-8.

(Kata 2010) Kata A. A postmodern Pandora's box: Anti-vaccination misinformation on the Internet. Vaccine 2010;28(7):1709-16.

(Kattlove 1995) Kattlove H, Liberati A, Keeler E, Brook RH. Benefits and costs of screening and treatment for early breast cancer. Development of a basic benefit package. Journal of the American Medical Association 1995;273(2):142-8.

(Kulsomboon 2001) Kulsomboon V, Palumbo FB, Mullins CD. Criteria to request pharmacoeconomic data and data sources for hospital formulary decisions. Drug Information Journal 2001;35:231-40.

(Lévy 2003) Lévy C, Bonastre J. Le coût de la chimiothérapie. Bulletin du Cancer 2003;90(11):976-82.

(LFSS 2015) Loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de Financement de la Sécurité Sociale pour 2015. Publiée au Journal Officiel de la République Française du 24 décembre 2014.

(LFSS 2017) Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de Financement de la Sécurité Sociale pour 2017. Publiée au Journal Officiel de la République Française du 24 décembre 2016.

(LFSS 2018) Loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de Financement de la Sécurité Sociale pour 2018. Publiée au Journal Officiel de la République Française du 31 décembre 2017.

(Livartowski 1992) Livartowski A, Pouillart P. Analyse coût-utilité en cancérologie. Application à la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer du sein. Médecine et Sciences 1992;1073-8.

- (Livartowski 2000) Livartowski A, Beuzeboc P, Le Vu B, Courbard M, Pierga JY. Comment financer l'utilisation de nouveaux médicaments de chimiothérapie. *Bulletin du Cancer* 2000;87(10):745-54.
- (Loi HPST 2009) Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Publiée au Journal Officiel de la République Française du 22 juillet 2009.
- (Marin 2005) JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
- (Marsh 2016) Marsh K, Ijzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, Lönngren T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Devlin N. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making – Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health* 2016;19:125-37.
- (Mason 1997) Mason J. The generalisability of pharmacoeconomic studies. *PharmacoEconomics* 1997;11:503-14.
- (Mathy 2000) Mathy C. La régulation hospitalière. Paris, Economica, 2000.
- (Mauskopf 1998) Mauskopf JA, Paul JE, Grant DM, Tergachis A. The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. *PharmacoEconomics* 1998;13:277-88.
- (Mereckiene 2014) Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lopalco P, Noori T, Weber JT, D'Ancona F, Lévy-Bruhl D, Dematte L, Giambi C, Valentiner-Brankth P, Stankiewicz I, Appelgren E O'Flanagan D, the VENICE project gatekeepers group. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Euro Surveillance* 2014;19(16):20780.
- (MSS 2017) Ministère de la Santé et des Solidarités. Stratégie Nationale de Santé (SNS) 2018-2022. Publiée au Journal officiel de la République française le 31 décembre 2017 dans le décret n°2017-1866 du 29 décembre 2017 portant définition de la de la stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022.
- (Morice 2011) Morice E, Gabriel-Bordenave C, Auclair V, Juste M, Roberge C. Evaluation de la pratique d'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2011;46:146-55.
- (NCC MERP 2001) National coordinating council on medication error reporting and prevention. About Medication Errors 2001. <https://www.nccmerp.org/categorizing-medication-errors-index-color>.
- (NICE 2002) National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisals 2002. <http://www.nice.org.uk>.
- (Phillips 2001) Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, Palmer C. Retrospective analysis of mortalities associated with medication error. *American Journal of Health System Pharmacy* 2001;58:1835-41.
- (Pinhas 1995) Pinhas N. Interrogation multibases. Un outil important pour la recherche biomédicale. *La semaine des Hôpitaux de Paris* 1995;71(9-10):296-302.
- (Pope 1995) Pope C, Mays N. Qualitative methods in health and health services research. In: Mays N, Pope C. *Qualitative research in health care*. London, BMJ Publishing Group, 1995:1-9.
- (Poyet 2004) Poyet A, France B. Remboursement des dispositifs médicaux en France. Aspects économiques, modalités pratiques et point de vue des Autorités de Santé. Lyon, FRAVIMED, 2004.

- (Sanchez 1996) Sanchez LA. Pharmacoeconomics and formulary decision making. *Pharmacoeconomics* 1996;9(Suppl1):16-25.
- (Saporta 1990) Saporta G. Probabilités, analyse des données et statistique. Paris, Editions Technip, 1990.
- (Schmitz 2011) Schmitz H, Wubker A. What Determines Influenza Vaccination Take-Up of Elderly Europeans?, *Health Economics* 2011;(20):1281–97.
- (Siebert 2002) Siebert M, Clauss LC, Carlisle M, Casteels B, de Jong P, Kreuzer M, Sanghera S, Stokoe G, Trueman P, Wenk Lang A. Health Technology Assessment for Medical Devices in Europe – What must be considered. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2002;18(3):733-40.
- (Smith 1993) Smith TJ, Hillner BE. The efficacy and cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy of early breast cancer in premenopausal women. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(4):771-76.
- (Sloan 1997) Sloan SA, Whetten Goldstein K, Wilson A. Hospital pharmacy decisions, cost containment, and use of cost-effectiveness analysis. *Social Science & Medicine* 1997;45(4):523-33.
- (SPLF 2010) Société de Pneumologie de Langue Française. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in adults. *Revue des Maladies Respiratoires* 2010;27:806-33.
- (Swartenbroekx 2007) Swartenbroekx N, Van de Voorde C, Crott R, Remaekers K. Financing of hospital drugs : a descriptive study of several European countries and Canada. Bruxelles, Belgian Health Care Knowledge Centre, 2007.
- (Tanti-Hardouin 1996) Tanti-Hardouin N. L'hospitalisation privée. Crise identitaire et mutation sectorielle. Paris, La Documentation française, 1996.
- (Thokala 2012) Thokala P, Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. *Value in Health* 2012;15:1172-81.
- (Thokala 2016) Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, Lönngren T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Ijzerman M. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making – An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health* 2016;19:1-13.
- (Thürmann 1997) Thürmann PA, Harder S, Steiöff A. Structure and activities of hospital drug committees in Germany. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1997;52:429-35.
- (Welte 2004) Welte R, Feenstra, Jager H, Leidl L. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics* 2004;22(13):857-76.
- (While 2005) While A, George C, Murgatroyd B. Promoting influenza vaccination in older people: rationale and reality. *British Journal of Community Nursing* 2005;(10):427–30.
- (WHO 2015) World Health Organization. Influenza Vaccine Use. WHO 2015. Disponible sur le site <http://www.who.int/influenza/vaccines/use/en>.
- (Woodward 2003) Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *Journal of Pharmacy Practice* 2003;33:323-28.

## **Titres et travaux**

### **Déroulé de carrière depuis notre Thèse de Doctorat**

2000-2002 : Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche au Service de Droit et Economie de la Santé de l'ISPB (Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques) – Faculté de Pharmacie (Université Lyon 1)

2002-2003 : Pharmacien Attaché aux Hospices Civils de Lyon et Chargé d'Enseignement au Service de Droit et Economie de la Santé de l'ISPB (Université Lyon 1)

2003-2018 : Maître de Conférences en Santé Publique et Economie de la Santé à l'ISPB (Université Lyon 1) et au Groupe de Recherche en Economie de la Santé et Réseaux de Soins en Cancérologie (GRESAC) de la FRE 2747 du CNRS (jusqu'en 2006), puis à l'EA 4129 de l'Université Lyon 1 « Santé, Individu et Société » (SIS) (2007-2015) et à l'EA 4129 « Parcours, Santé, Systémique » (P2S) (depuis 2016).

### **Activités scientifiques**

#### **Equipes de recherche**

Membre de l'EA 4129 « Parcours, Santé, Systémique » (P2S) qui a été créée en 2016 et a pris la suite de l'EA 4129 « Santé, Individu et Société » (SIS). P2S est une équipe pluridisciplinaire, constituée de trois axes (parcours de soins, parcours de santé et parcours de vie) et nous sommes co-responsable de l'axe « parcours de santé ».

#### **Thématiques de recherche**

Mes travaux de recherche s'inscrivent dans le processus de diffusion des innovations en santé et concernent les deux thématiques complémentaires suivantes : l'évaluation économique d'innovations en santé et l'analyse des processus de décision dans le secteur de la santé.

Concernant la première thématique, nous avons participé ces dernières années à plusieurs évaluations économiques analysant aussi bien des médicaments que des dispositifs médicaux innovants que plus récemment des innovations organisationnelles en santé. Nous souhaitons poursuivre notre participation aux évaluations économiques de produits de santé et développer au sein de notre équipe P2S les méthodes d'évaluation de nouvelles formes d'organisation ou de services innovants dans le secteur de la santé afin d'étudier leur valeur ajoutée pour les patients en termes d'efficacité et/ou de qualité de vie et leurs coûts, aussi bien les coûts liés à la mise en œuvre de ces innovations que les coûts évités, puis également en termes de critères sociétaux qui comprennent par exemple les préférences sociales, l'acceptabilité de l'innovation par les usagers et/ou les professionnels ou la satisfaction des usagers et leurs expériences avec l'innovation, et organisationnels, comme les conséquences de l'innovation sur les pratiques professionnelles, sur le parcours des usagers du système de santé, ou encore sur la participation de l'utilisateur à sa prise en charge. Les résultats obtenus permettront de fournir une aide à la décision quant à la diffusion de

ces innovations. Les principaux projets de recherche en cours d'étude concernent les programmes de vaccination contre la grippe saisonnière et la polymédication des personnes âgées.

Concernant la deuxième thématique, suite à notre thèse de doctorat « L'aide à la décision apportée par l'information économique dans le secteur de la santé : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements de santé de la région Rhône-Alpes » et l'étude des décisions relatives à la constitution de livrets thérapeutiques dans les établissements de santé de quatre pays européens (Allemagne, France, Grande-Bretagne et Pays-Bas), nous avons étudié ces dernières années dans le cadre du co-encadrement de la thèse de doctorat de Maria-Laura Silva les processus de décision concernant l'élaboration de recommandations relatives à des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière au niveau international, et plus particulièrement en France et aux Pays-Bas. Dans les années à venir nous souhaitons étudier d'autres processus de décision complexes faisant intervenir de nombreux acteurs, comme les autorités sanitaires, les professionnels de santé et/ou les associations de patients, et notamment les décisions qui seront prises concernant la diffusion d'innovations que nous aurons développées et évaluées au sein de notre équipe de recherche ou en collaboration avec des chercheurs d'autres équipes.

## **Expériences en matière d'expertise**

### **Expert pour la HAS (Haute Autorité de Santé) depuis 2009**

Participation en tant qu'Economiste de la Santé à deux groupes de travail constitués par le Service Evaluation Economique et Santé Publique et mettant en œuvre des études d'évaluations économiques concernant des innovations en santé.

Relecture de rapports et de revues de la littérature d'évaluations économiques.

### **Expert pour l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) depuis 2007**

Participation en tant qu'Economiste de la Santé au Comité d'évaluation des cohortes ANRS.

Analyse des projets de cohortes et élaboration de recommandations concernant leur mise en place ou leur poursuite.

### **Reviewer pour les revues « Bulletin du Cancer », « Interventions économiques-Political Economy », « Journal d'Economie et de Gestion Médicales », « Journal de Pharmacie Clinique », « Revue de Santé Publique » et « Value in Health »**

Analyse critique d'articles selon des grilles de lecture.

Avis concernant la publication des articles et proposition d'éventuelles modifications.

### **Reviewer pour le National Science Centre (NSC) de Pologne en 2017**

Analyse critique d'un projet de recherche soumis par une chercheuse canadienne en vue de l'obtention d'un financement pour des travaux de recherche en Pologne selon une grille fournie par le NSC.

### **Expert de la base CODECS (Connaissances et Décisions en Economie de la Santé) du Collège des Economistes de la Santé (de 2001 jusqu'à l'arrêt de la base en 2007)**

Analyse critique de fiches concernant des évaluations économiques de la base CODECS.

Rédaction de commentaires relatifs à ces évaluations.

## **Animation scientifique**

### **Organisation de congrès**

Membre du Comité d'Organisation des Journées des Economistes de la Santé Français qui ont eu lieu à Lyon les 1<sup>er</sup> et 2 décembre 2016.

Membre du Comité d'Organisation de l'International Shared Decision Making Conference qui a été organisée à Lyon du 2 au 5 juillet 2017.

### **Membre de Sociétés Savantes**

Membre de l'ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research).

Membre du CES (Collège des Economistes de la Santé).

## **Prix et distinctions**

### **Prix d'Excellence de la meilleure communication étudiant**

Décerné en 2001 par l'Association Latine d'Analyse des Systèmes de Santé pour notre communication orale intitulée « L'aide à la décision apportée par l'information économique : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements hospitaliers ».

### **Prix du « Best Student Poster Presentation »**

Décerné au Fourth Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 11-13 novembre 2001; Cannes, France, pour notre poster intitulé "Barriers to the use of economic evaluations in hospital formulary decision-making".

### **Prix du « Best Poster of the day »**

Décerné au 15<sup>th</sup> Annual Meeting - International Society of Technology Assessment in Health Care, 20-23 June 1999; Edinburgh, UK pour notre poster intitulé "The role of economic evaluations in health care decision-making".

### **Prix IMS Health Europe**

Décerné en 1999 par IMS Health et l'Association Européenne de Droit et d'Economie Pharmaceutiques pour notre projet de recherche : « Analyse de la transposabilité de résultats d'évaluations économiques publiées. Approche méthodologique et application au système de santé français ».

### **Prix Graph 1999**

Décerné par le Groupe de Recherche et d'Applications Hospitalières (Graph) en 1999 pour notre projet : « L'utilisation de l'information micro-économique dans le secteur de la santé. Le choix des nouveaux médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'hôpitaux de court séjour ».

## Activités pédagogiques

### Enseignements effectués

Nous effectuons chaque année des enseignements d'environ 250h (équivalent Enseignements Dirigés) dans les disciplines « Economie de la Santé » et « Santé Publique », notamment à l'ISPB – Faculté de Pharmacie, mais également à la Faculté de Biologie Humaine, de l'Université Lyon 1 et à la Faculté de Médecine de l'Université de Saint Etienne. Le détail des enseignements est présenté dans le tableau ci-dessous.

Discipline	Année	Niveau	Faculté	Heures (en 2017/2018)
Economie de la Santé	depuis 2010/2011	PACES	Faculté de Médecine de l'Université de Saint Etienne	1h CM et 4h ED
Santé Publique	depuis 2012/2013	FGSP – 3 <sup>e</sup> année de pharmacie	ISPB	2h CM et 10h ED
Economie de la Santé	depuis 2012/2013	UELC ouverte aux étudiants FGSP – 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> années de pharmacie et FASP – 4 <sup>e</sup> année de pharmacie	ISPB	6h CM 8h ED
Economie de la Santé	depuis 2003/2004	FASP – 4 <sup>e</sup> année de pharmacie	ISPB	4h CM et 28 h ED
Economie de la Santé	depuis 2000/2001	FASP – 5 <sup>e</sup> année de pharmacie - filière industrie	ISPB	8h CM et 16h ED
Economie de la Santé	depuis 2015/2016	6 <sup>e</sup> année - filière officine	ISPB	2h CM et 18h TP
Economie de la Santé	depuis 2005/2006	D.E.S. Pharmacie hospitalière (tous les deux ans)	ISPB	12h CM et 8h ED
Economie de la Santé	depuis 2011/2012	M1 du Master Santé Publique	Biologie Humaine	8h CM et 3h ED
Economie de la Santé	depuis 2000/2001	M2 « Health Services and Clinical Research » du Master Santé Publique	Biologie Humaine	9h CM et 8h ED
Economie de la Santé	depuis 2011/2012	M1 du Master Ingénierie de la Santé (IdS)	ISPB	7h de CM et 6h ED
Economie de la Santé	depuis 2006/2007	M2 « Affaires Techniques et Réglementaires des Dispositifs Médicaux » du Master IdS	ISPB et Polytech (Univ. Lyon 1)	12h CM
Economie de la Santé	depuis 2010/2011	M2 « Evaluation clinique » du Master IdS	ISPB	3h CM
Economie de la Santé	depuis 2013/2014	M1 du Master Cancer	ISPB	8h CM et 2h ED
Economie de la Santé	depuis 2017/2018	M2 « Oncology 3.0 : des approches omiques à la médecine personnalisée » du Master Cancer	ISPB	4h CM et 9h TP

Par ailleurs nous intervenons en tant qu'enseignant extérieur dans le Master « Economie et Gestion des Etablissements de Santé » de l'Université Paris-Dauphine (3h CM par année), à l'Institut de Formation en Soins Infirmiers – Ecole Rockefeller de Lyon (7h CM par année) et au Centre de Formation des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière des Hospices Civils de Lyon (7h CM par année).

Dans le cadre de nos activités pédagogiques à l'ISPB nous encadrons régulièrement des thèses de pharmacie (entre 5 et 10 chaque année), notamment d'étudiants issus de la filière industrie, mais également de la filière officine et des internes du D.E.S. Pharmacie hospitalière pour leurs mémoires de fin d'internat qui tiennent lieu de thèse de pharmacie.

### **Responsabilités pédagogiques**

Nous sommes responsable de la formation M2 « Health Services and Clinical Research » du Master Santé Publique de la Faculté de Biologie Humaine de l'Université Lyon 1 et des enseignements suivants à l'ISPB-Faculté de Pharmacie ou à la Faculté de Biologie Humaine :

- UE « Système de Santé et Santé Publique » (FGSP - 3<sup>e</sup> année de pharmacie)
- UELC (Unité d'Enseignement à Libre Choix) « Economie de la Santé » (ouverte aux étudiants FGSP – 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> année de pharmacie et FASP - 4<sup>e</sup> année de pharmacie)
- UELC « Economie de la Santé appliquée aux entreprises du secteur santé » (ouverte aux étudiants FASP – 5<sup>e</sup> année de pharmacie – filière industrie)
- UE « Economie de la Santé » du D.E.S. Pharmacie hospitalière
- UE « Initiation à l'Economie de la Santé » du M1 du Master Santé Publique
- UE « Economie de la Santé » du M2 « Health Services and Clinical Research » du Master Santé Publique
- UE « Santé Publique et Droit de la Santé » du M1 du Master Ingénierie de la Santé
- UE « Economie et Cancer » du M1 du Master Cancer
- UE « Analyse économique des Omics et de la Médecine personnalisée » du M2 « Oncology 3.0 : des approches omiques à la Médecine personnalisée » du Master Cancer.

### **Innovations pédagogiques**

Avec Nora Moumjid-Ferdjaoui, notre collègue du département pédagogique de Santé Publique de l'ISPB, nous avons développé et mis en place ces dernières années des enseignements en pédagogie inversée permettant par ailleurs de développer l'esprit critique et les capacités d'analyse critique (« critical thinking ») de nos étudiants. En effet, il s'agit de travaux de groupes de 3 à 5 étudiants qui analysent des documents publiés relatifs à des sujets d'actualité de nos domaines d'enseignement (Santé Publique et Economie de la Santé) lors d'une séance d'ED ou de TP et présentent leurs travaux d'analyse à la séance suivante. Les sujets d'actualité peuvent par exemple concerner l'analyse de la diffusion de médicaments innovants et coûteux, comme des anticancéreux ou des médicaments utilisés pour le traitement de l'Hépatite C. Ces enseignements de pédagogie inversée ont été facilités suite à la mise en place de salles de type « Learning Lab » par notre Université permettant des travaux par petits groupes ainsi que les présentations de ces travaux. Nous avons présenté ces projets innovants d'enseignements en pédagogie inversée à deux conférences :

**Späth HM**, Moumjid N, Mouchoux C, Vinciguerra C. Developing critical appraisal skills of pharmacy students within different disciplines at Faculty of Pharmacy of Lyon/France. Poster présenté à la *Conférence annuelle de l'European Association of Faculties of Pharmacy (EAFP)*, Helsinki (Finlande) ; 17 au 19 mai 2017.

**Späth HM.** De la formation à l'analyse critique des étudiants à leur indépendance. Communication orale présentée à la table ronde « Médicaments et Société » du *Colloque National des enseignants de Sciences Humaines et Sociales en Médecine (CoSHSeM)*, Strasbourg ; 22 au 24 juin 2017.

Des méthodes pédagogiques innovantes utilisées dans des facultés de pharmacie ont par ailleurs été présentées et discutées aux Conférences annuelles de l'European Association of Faculties of Pharmacy (EAFF) où nous avons représenté notre faculté ces trois dernières années. En plus du poster indiqué ci-dessus nous y avons présenté deux présentations orales :

Sentis S, **Späth HM**, Vinciguerra C, Mailhot C. Implementation of a Quality Assurance Program at the Faculty of Pharmacy of Lyon/France. Communication orale présentée à la *Conférence annuelle de l'European Association of Faculties of Pharmacy*, Athènes (Grèce) ; 14 au 16 mai 2015.

Locher F, Mattei-Pailler C, **Späth HM**, Vinciguerra C. Pharmacist-Engineer and Pharmacist-Entrepreneur: Double Diploma at the Faculty of Pharmacy of Lyon/France. Communication orale présentée à la *Conférence annuelle de l'European Association of Faculties of Pharmacy*, Paris (France) ; 12 au 14 mai 2016.

## **Responsabilités administratives à l'ISPB**

**Membre élu du Conseil d'Administration de l'ISPB** (de 2009 à 2017)

**Membre du Groupe de Travail « Statuts et Règlement intérieur »** (depuis 2011)

**Membre du Bureau de la Commission des Relations Internationales** (depuis 2007)

- Organisation des départs des étudiants en zone Europe
- Organisation de l'accueil des étudiants étrangers pour des stages hospitaliers
- Participation aux réunions du Bureau et à l'organisation des travaux de la Commission
- Participation au Groupe de Travail Equivalences (GTE).

**Membre du Bureau de la Commission Evaluation Externe** (depuis 2013)

- Suivi des démarches qualité et de l'amélioration de la qualité des activités de l'ISPB dans le cadre de l'Audit « Cidpharmef » (Conférence Internationale des Doyens de Pharmacie d'Expression Française)
- Organisation des Groupes de Travail « Relations Internationales » et « Parcours » et rédaction des documents de ces GT.
- Participation aux réunions du Bureau et à l'organisation des travaux de la Commission.

**Membre de la Commission Pédagogique** (depuis 2010)

- Membre des Groupes de Travail « Evaluation des enseignements », « Enseignement de l'Anglais » et « Fraude et Plagiat »
- Co-direction du projet « Sensibilisation des étudiants et des enseignants au plagiat » (depuis 2014)

## Liste détaillée des publications et communications

### Participation à des ouvrages

Taboulet F, **Späth HM**. Quelle place pour l'évaluation clinique et médico-économique des dispositifs médicaux à usage individuel ? In : Maurain C, coordonnatrice. Droit et économie pharmaceutiques. Prospective 2005. Editions de Santé, Paris, 2005: p. 277-304.

### Articles publiés dans des revues à comité de lecture

Fervers B, **Späth HM**, Carrère MO, Philip T. Intégration des critères économiques dans les recommandations pour la pratique clinique en cancérologie. *Bulletin du Cancer* 1998; 85(3): 272-280.

**Späth HM**. Analyse de la transposabilité des données de la littérature médico-économique : le cas du traitement adjuvant du cancer du sein. *Health and System Science* 1998; 2: 41-44.

**Späth HM**, Carrère MO, Fervers B, Philip T. Analysis of the eligibility of published economic evaluations for transfer to a health care system. Methodological approach and application to the French Health Care System. *Health Policy* 1999; 49(3): 161-177.

**Späth HM**, Allenet B, Carrère MO. L'utilisation de l'information économique dans le secteur de la santé : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques hospitaliers. *Journal d'Economie Médicale* 2000; 18(3-4): 147-161.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. L'aide à la décision apportée par l'information économique : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements hospitaliers. *Epistula ALASS* 2001; 44(octobre): 27-34.

**Späth HM**, Carrère MO. The use of economic evaluations in health care decision-making. *Health and System Science* 2002; 6(4): 123-140.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. A qualitative approach to the use of economic data in the selection of medicines for hospital formularies: a French survey. *Pharmacy World & Science* 2003; 25(6): 269-275.

Constant H, Jomain C, **Späth HM**, Bonnet-Bertholle V, Putet G. Etude coûts-conséquences comparant deux types de lancettes en néonatalogie. *Journal de Pharmacie Clinique* 2004; 23(4): 227-234.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. Formulary Decision-Making in Public Hospitals and Private Clinics in France: the Role of Pharmacoeconomic Information. *Journal d'Economie Médicale* 2004; 22(7-8): 347-354.

Haslé-Pham E, Arnould B, **Späth HM**, Follet A, Duru G, Marquis P. Role of clinical, patient-reported outcomes and pharmaco-economic studies in the public hospital drug formulary decision-making process: results of a European survey. *Health Policy* 2005; 71(2): 205-12.

**Späth HM**, Taboulet F, Carrère MO. Economic Evaluations for Reimbursement and Pricing Decisions in France: Can Pharmacoeconomic Evaluation Methods be transferred to Medical Devices? *European Journal of Health Economics* 2006; 7(suppl.1): S90.

Favier B, **Späth HM**, Anhoury P, Pacull A. The time-saving and economic advantages of using oxaliplatin concentrated solution for infusion versus oxaliplatin lyophilised powder for infusion. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice* 2007; 13(1): 28-34.

**Späth HM**, Favier B, Carrère MO. Policy-making for expensive innovative drugs in France: Economic impact and influence on stakeholders' behaviours of potential decisions about Taxanes. *Value in Health* 2008; 11(6): A490.

Silva ML, **Späth HM**, Moumjid N. The use of economic evaluations in health decision making at macro level – a literature review. *Value in Health* 2010; 13(7): A248

Burgos Leon-Djian C, Bourguignon L, **Späth HM**, Maire P. Etude coût-efficacité de l'adaptation bayésienne des posologies des aminosides en gériatrie. *Thérapie* 2011; 66(5): 445-452.

- Ranchon F, Salles G, **Späth HM**, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, Broussais F, You B, Tartas S, Souquet PJ, Dussart C, Falandry C, Henin E, Freyer G, Rioufol C. Chemotherapeutic errors in hospitalized cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer* 2011; 11: 478.
- Drouet M, Labrosse H, Carry P, **Späth H**, Piriou V. Etude coûts-conséquences : AIVOC versus AIOC. *Le Pharmacien hospitalier et clinicien* 2012; 47S: S85.
- Silva ML, Perrier L, **Späth HM**, Mosnier A, Cohen JM. Economic burden of seasonal influenza B in France during winter 2010-2011. *Value in Health* 2012; 15 (7) Page A522.
- Silva ML, **Späth HM**, Perrier L, Moumjid N. The use of economic evaluations in health decision-making at the macro level – a literature review. *Journal de Gestion et d'Economie Médicales* 2012; 30(4): 231-251.
- Silva ML, Perrier L, **Späth HM**, Grog I, Mosnier A, Havet N, Cohen JM. Economic burden of seasonal influenza B in France during winter 2010-2011. *BMC Public Health* 2014; 14(1): art.56,10 p.
- Silva ML, Perrier L, Cohen JM, Paget WJ, Mosnier A, **Späth HM**. A literature review to identify factors that determine policies for influenza vaccination. *Health Policy* 2015; 119:697-708.
- Silva ML, Perrier L, Paget WJ, Mosnier A, Buthion V, Cohen JM, **Späth HM**. Influenza vaccination policy-making processes in France and The Netherlands: framework and determinants. *Health Policy* 2016; 120: 293-305.
- Benhenni S, **Späth HM**, Moumjid-Ferdjaoui N. Négociation du prix du sofosbuvir en France : stratégies des acteurs industriels et institutionnels et points de vue des professionnels de santé et des patients. *La Lettre du Pharmacologue* 2016; 30(1-2): 26-30.
- Poullié AI, Cagnet M, Gauthier A, Clementz M, Druais S, **Späth HM**, Perrier L, Scemama O, Rumeau-Pichon C, Harousseau JL. A cost-effectiveness analysis of treatment for mild to moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSHAS) in France. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2016; 32(1): 1-9.
- Silva ML, Paget WJ, Mosnier A, Buthion V, Cohen JM, Perrier L, **Späth HM**. Development of Seasonal Influenza Vaccination Recommendations: Relevance and Influence of the Evidence on the Decision-Making Process in France and the Netherlands. *Value in Health* 2016, 19, 670-679.
- Hubault M, **Späth HM**, Malet L, Bauler S, Jacquin-Courtois S, Luauté J, Rode G, Janoly-Dumesnil A. Impact économique des interventions pharmaceutiques en services de rééducation neurologique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2017; 52: 250-259.
- Charvin M, **Späth HM**, Bernard A, Bertaux AC. A micro-costing evaluation of lobectomy by thoracotomy versus thoracoscopy. *Journal of Thoracic Disease* en février 2018.

#### **Autres articles**

- Späth HM**, Carrère MO. Analyse de la transférabilité d'évaluations économiques publiées au système de santé français : définition des critères et application au traitement adjuvant du cancer du sein. *La Lettre du Collège des Economistes de la Santé* 2004; n° 3: 3-5.
- Späth HM**. La réalisation d'évaluations économiques par les pharmacies hospitalières de la région Rhône-Alpes : évolutions depuis 2000. *La Lettre du Collège des Economistes de la Santé* 2016 ; n° 2: 6-7.

#### **Présentations orales à des congrès**

- Späth HM**, Fervers B, Roy T, Ferdjaoui N, Carrère MO. Dissemination of information about economic evaluations. Can the results be transferred? *14<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care*, 7-10 June 1998; Ottawa, Canada.
- Späth HM**, Carrère MO, Fervers B. The transferability of the results of published economic evaluations in health care. Methodological approach and case study. *Health Economics Study Group Meeting*, 13-14 July 1998; Galway, Ireland.

**Späth HM**, Fervers B, Carrère MO. Transferring the results of published economic evaluations in health care. An aid in setting priorities? *Second International Conference on Priorities in Health Care*, 8-10 October 1998; London, United Kingdom.

**Späth HM**, Charavel M, Carrère MO. L'utilisation de l'information micro-économique dans le secteur de la santé : Le choix des médicaments à inclure sur les livrets thérapeutiques d'hôpitaux publics et privés. *23<sup>èmes</sup> Journées des Economistes Français de la Santé*, 24-25 juin 1999; Montpellier, France.

**Späth HM**, Ferdjaoui N, Carrère MO. Using economic information in hospital formulary decision-making. *Second Annual European Conference of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 11-13 november 1999; Edinburgh, United Kingdom.

**Späth HM**, Allenet B, Ferdjaoui N, Carrère MO. The dissemination and use of pharmacoeconomic information in hospital decision-making. *16<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care*, 18-21 June 2000; Den Haag, The Netherlands.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. Cost-effective allocation: the use of economic information in formulary decision-making. *17<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care*, 3-6 June 2001; Philadelphia, USA.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. L'aide à la décision apportée par l'information économique : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements hospitaliers. *12<sup>e</sup> Congrès de l'ALASS*; 13 à 15 septembre 2001; Lyon, France.

Vinot D, Fraisse S, Reymond JP, Rigaud-Bully C, **Späth HM**. Development of hospital pharmaceutical services: between search for efficiency and preservation of autonomy of professionals. *4<sup>th</sup> European Conference on Health Economics*, 7-10 July 2002; Paris, France.

Kaltjob S, **Späth HM**, Duru G. Population health status measure: a comparative study between DALY and MIMIC-Health Status Index. *1<sup>st</sup> Franco-British Meeting in Health Economics*, 14-16 January 2004, Paris, France.

**Späth HM**. Choix des médicaments dans les établissements de santé : le rôle des informations économiques. *Conférence Euro-méditerranéenne sur la Santé*, 14-15 février 2004 ; Alger, Algérie.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. Formulary decision-making in public hospitals and private clinics in France: the role of pharmacoeconomic information. *8<sup>th</sup> International Conference on System Science in Health Care*, 1-4 September 2004, Genève, Suisse.

**Späth HM**, Taboulet F, Carrère MO. Economic Evaluations for Reimbursement and Pricing Decisions in France: Can Pharmacoeconomic Evaluation Methods be transferred to Medical Devices? *6<sup>th</sup> European Conference on Health Economics*, 7-9 July 2006; Budapest, Hongrie.

**Späth HM**, Favier B, Carrère MO. Analyse de la régulation de médicaments hospitaliers innovants et onéreux en France. Etude de l'impact économique de décisions concernant les Taxanes dans le traitement du cancer du sein. *9<sup>th</sup> International Conference on System Science in Health Care*, 3-5 September 2008, Lyon, France.

Silva ML, **Späth HM**, Moumjid N. The use of economic evaluations in health decision making at macro level – a literature review. *13<sup>th</sup> Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 6-9 November 2010, Prague, République Tchèque.

Silva ML, Perrier L, Mosnier A, Paget J, Buthion V, **Späth HM**. Information used in the decision-making process regarding influenza vaccination policy: perceptions of stakeholders in France and the Netherlands. *17<sup>th</sup> Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 9-12 November 2014, Amsterdam, Pays-Bas.

Silva ML, Perrier L, **Späth HM**, Paget JW, Buthion V, Mosnier A, Cohen JM, Aulois-Griot M. Améliorer la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière en France : des incitations financières ou non-financières ? Communication Orale présentée au *11<sup>e</sup> Congrès de la Médecine Générale France*, 30 mars au 01 avril 2017, Paris, France.

Silva ML, **Späth HM**. La vaccination par des pharmaciens en France. Présentation orale au *29<sup>e</sup> Congrès de l'Association Latine pour l'Analyse des Systèmes de Santé*, 6-8 septembre 2018, Lyon, France.

### **Présentation de posters comprenant une présentation orale (« talking posters ») à des congrès**

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. The use of economic data in the selection of medicines for hospital formularies: a French survey. 31<sup>st</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy, 30 October – 2 November 2002; Florence, Italy.

E. Haslé-Pham, B. Arnould, **Späth HM**, G. Duru, P. Marquis. The use of health and economic outcomes studies in drug selection for public hospital formularies: results of an European survey. 31<sup>st</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy, 30 October – 2 November 2002; Florence, Italy.

Djian C, Bourguignon L, **Späth HM**, Moumjid N, Maire P. Cost-effectiveness analysis of active Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in elderly patients treated with aminoglycosides. 39<sup>th</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy, 21-23 October 2010, Lyon, France.

Silva ML, Perrier L, Cohen JM, Paget J, Mosnier A, Buthion V, **Späth HM**. Analysis of Decision-Making in Influenza Vaccination Policy: similarities and differences in France and the Netherlands. *European Health Economics Association PhD Conference*, 1-3 September 2014, Manchester, Grande-Bretagne.

### **Présentation de posters à des congrès**

**Späth HM**, Ferdjaoui N, Carrère MO. Using economic evaluations in health care decision-making. *Second World Conference of Health Economics of the International Health Economics Association "Private and Public Choices in Health and Health Care"*, 6-9 June 1999; Rotterdam, The Netherlands.

**Späth HM**, Ferdjaoui N, Carrère MO. The role of economic evaluations in health care decision-making. *15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care*, 20-23 June 1999; Edinburgh, United Kingdom.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. Evidence based decision-making: the case of hospital formularies. *17<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care*, 3-6 June 2001; Philadelphia, USA.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. The use of economic information in hospital formulary development in a French region. *Fourth Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 11-13 November 2001; Cannes, France.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. Barriers to the use of economic evaluations in hospital formulary decision-making. *Fourth Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 11-13 November 2001; Cannes, France.

**Späth HM**, Haslé-Pham E, Arnould B, Duru G. The role of drug related studies in hospital formulary decision-making: survey among decision-makers from four European countries. *18<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care*, 9-12 June 2002; Berlin, Germany.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Remonnay R, Carrère MO. The use of economic information in hospital formulary decision-making in the French Rhône-Alpes region. *4<sup>th</sup> European Conference on Health Economics*, 7-10 July 2002; Paris, France.

Piquard Y, **Späth HM**. Health Care Reforms in Russia. *Fifth Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 3-5 November 2002; Rotterdam, The Netherlands.

**Späth HM**, Charavel M, Morelle M, Carrère MO. L'utilisation de l'information pharmaco-économique lors du choix des médicaments pour les livrets thérapeutiques d'établissements de santé. *8<sup>e</sup> Forum Recherche de la Société de Pharmacie de Lyon*, 27 septembre 2003; Lyon, France.

**Späth HM**, Taboulet F, Carrère MO. Economic Evaluation of Medical Devices in France: a Challenge for Health Economists. *Eighth Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 6-8 November 2005; Firenze, Italy.

Taboulet F, **Späth HM**. Lecture des dispositions des codes de la sécurité sociale et de la santé publique relatives aux dispositifs médicaux : comparaison avec le médicament. *16<sup>ième</sup> Congrès Mondial de Droit Médical*, 7-11 août 2006 ; Toulouse, France, Actes du congrès: 1527-1532.

Favier B, **Späth HM**, Anhoury P, Pacull A. Economic advantages and time-saving of using Oxaliplatin concentrated solution versus Oxaliplatin lyophilised powder for infusion. *Ninth Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 28-31 October 2006, Copenhagen, Denmark.

**Späth HM**, Favier B, Carrère MO. Policy-making for expensive innovative drugs in France: Economic impact and influence on stakeholders' behaviours of potential decisions about Taxanes. *11<sup>th</sup> Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 8-11 November 2008, Athens, Greece.

Drouet M, Labrosse H, Carry P, **Späth H**, Piriou V. Etude coûts-conséquences : AIVOC versus AIOC. *XIV<sup>e</sup> Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique*. 1-3 février 2012, Bordeaux, France.

Silva ML, Perrier L, **Späth HM**, Mosnier A, Cohen JM. Economic burden of seasonal influenza B in France during winter 2010-2011. *15<sup>th</sup> Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 3-7 November 2012, Berlin, Germany.

Poullié AI, Gauthier A, Cognet M, Clementz M, **Späth HM**, Perrier L, Scemama O, Rumeau Pichon C, Harousseau JL. A cost-effectiveness analysis of treatment for mild to moderate Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS) in France. *17<sup>th</sup> Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 9-12 November 2014, Amsterdam, Pays-Bas.

Silva ML, Perrier L, **Späth HM**, Paget JW, Buthion V, Mosnier A, Cohen JM, Aulois-Griot M. General Practitioner perceptions about financial and non-financial incentives to improve influenza vaccination coverage rates in France. *19<sup>th</sup> Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 29 October - 2 November 2016, Vienna, Austria.

#### **Autres participations à des conférences**

Discussion du papier « Can Economic Evaluations cross the Channel? » soumis par Michael DRUMMOND, Stéphanie BOULENGER, John NIXON, Philippe ULMANN, Stephen RICE, Gérard de POUVOURVILLE. *1<sup>st</sup> Franco-British Meeting in Health Economics*, 14-16 January 2004, Paris, France.

Co-président de la séance « Pharmacie Hospitalière ». *Conférence Euro-méditerranéenne sur la Santé*, 14-15 février 2004 ; Alger, Algérie.

Co-président de la séance de clôture et lecture des recommandations de la conférence. *Conférence Euro-méditerranéenne sur la Santé*, 14-15 février 2004 ; Alger, Algérie.

Conférencier invité pour la communication orale « Pharmacies hospitalières de Rhône-Alpes (Auvergne) et évaluations économiques : évolutions depuis 2000 », présentée à la *Matinée thématique « La pharmacie hospitalière » du Collège des Economistes de la Santé*, 24 mars 2016, Paris, France.

#### **Mémoire de D.E.A.**

**Späth HM**. Analyse de la transposabilité des données de la littérature médico-économique : le cas du traitement adjuvant du cancer du sein. Mémoire de D.E.A. "Méthodes d'Analyse des Systèmes de Santé", Lyon, 29 septembre 1997.

#### **Thèse de Doctorat**

**Späth HM**. L'aide à la décision apportée par l'information économique dans le secteur de la santé : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements hospitaliers. Thèse soutenue à l'Université Lyon 1, 21 mai 2001.