

R

de
recherche

La recherche clinique du CHU de Nantes



Photos : © Inserm, Patrice Latron

Edito

Parmi les atouts majeurs du CHU de Nantes figurent la forte structuration de la Recherche, la performance des équipes, ainsi que le maillage étroit avec les autres acteurs du territoire. Ce sont des atouts qu'il faut préserver dans un contexte en forte mutation. D'une part les financements de la recherche deviennent plus complexes et plus difficiles à obtenir, et d'autre part, la création de nouvelles structures (IHU prometteur, DHU, Labex ...) modifient le paysage de la recherche. Par ailleurs, l'annonce de la deuxième vague du plan d'investissement d'avenir nous conduit à mener une stratégie offensive, ambitieuse et construite.

C'est pourquoi dès mon arrivée j'ai souhaité mettre en place un comité stratégique de la recherche, dont les travaux couvrent les trois chantiers suivants :

- Chantier 1 : réguler les ressources et l'organisation interne au CHU pour développer la recherche et se maintenir fort chercheur (soutien à l'investigation, renforcement du temps médical dédié à la recherche ...)
- Chantier 2 : développer les liens avec les partenaires comme les centres hospitaliers, les cliniques, la médecine libérale (filières de patients, inclusions, prestations ou collaborations à mettre en place ...)
- Chantier 3 : appels à projets et plan d'investissement d'avenir (travailler sur le volet santé de l'IDEX, être prêt à répondre aux appels à projets nationaux et interrégionaux ...)

Les objectifs sont donc de consolider nos forces en interne, de renforcer nos coopérations pour développer la recherche clinique et d'être prêts à relever le défi du prochain plan d'investissement d'avenir. Les équipes que j'ai rencontrées sont motivées, expérimentées et se projettent dans l'avenir; nous avons donc tous les atouts pour relever les défis qui s'annoncent.

Philippe SUDREAU
Directeur Général

Sommaire

Actualités	■ ■ ■ ■ ■ 2-3
Certification du CRB	■ ■ ■ ■ ■ 3
La plateforme d'appui à l'évaluation des innovations : retour d'expérience du Pr Maugars	■ ■ ■ ■ ■ 4
Fiche technique : analyse coût-efficacité	■ ■ ■ ■ ■ 5-6
Depistrec : nouveau PRME au CHU de Nantes	■ ■ ■ ■ ■ 7
Mécénat/collaboration	■ ■ ■ ■ ■ 7
Les surcoûts hospitaliers	■ ■ ■ ■ ■ 8

Point sur le GIRCI GO



Le Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation, GIRCI Grand Ouest, a changé de coordination au début de cette année 2014, l'occasion de faire un point sur sa structuration.

Le GIRCI GO a pour vocation de mettre en œuvre la politique de développement de la recherche et de l'innovation décidée pour le Groupement de Coopération Sanitaire des Hôpitaux universitaires du grand ouest (GCS Hugo) au sein de son assemblée générale. Le GIRCI, via son conseil d'orientation scientifique (COS), propose des orientations à l'AG d'Hugo qui décide notamment de l'affectation des ressources humaines et financières allouées au GIRCI GO.

L'AG d'HUGO est composée, pour chacun des établissements membres : CHU et CHR + ICO (non CHU/CHR mais siège d'une DRCI), soit Brest, Rennes, Angers, Tours, Orléans, Poitiers, Nantes + ICO, du directeur général, du président de CME, du doyen, du vice-président du directoire chargé de la recherche, du directeur et du président de la DRCI des établissements membres ainsi que du coordonnateur du GIRCI GO.

Elle est animée et coordonnée par un administrateur élu en son sein parmi les directeurs généraux : Yann Bubien, DG du CHU d'Angers. Ce dernier est assisté d'un chargé de mission : Mme Cécile Jaglin-Grimonprez.

Le COS du GIRCI est présidé par le coordonnateur du GIRCI : le Pr Vincent Camus du CHU de Tours. Y travaillent sur les grandes orientations scientifiques et représentant le CHU de Nantes : le Pr Steven Le Gouill, président de la DRCI nantaise, le Pr Philippe Moreau, vice-président recherche du directoire, Mme Sandrine Delage, directrice de la recherche.

L'évaluation des projets soumis dans le cadre d'appels à projets, notamment pour le Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional PHRCI, est confiée à la Commission d'Évaluation Scientifique (CES) constituée de 4 praticiens par CHU. Y siègent actuellement pour le CHU de Nantes : Pr Steven Le Gouill, Pr Gilles Potel, Pr Bertrand Cariou, Pr Karim Asehnoune.

La Coordination de GIRCI GO, qui était assurée par le CHU de Rennes depuis 2010, est maintenant en charge du CHU de Tours. Le Pr Vincent Camus en est le coordonnateur, le Pr Jean-Pierre Dewitte, DG du CHU de Poitiers, étant son adjoint. Mme Violaine Mizzi, directrice de la recherche, en assure le secrétariat général. Mme Marie Granger en est la chargée de mission. Le secrétariat est assuré par Florence Pezet et Flavie Hourcade est le point de contact interrégional CeNGEPS.

Toutes les informations sont disponibles sur le site : www.girci-go.org.

Formedea® enregistrée par TransCelerate®



TransCelerate BioPharma Inc. est un organisme sans but lucratif chargé de promouvoir l'innovation en recherche et développement, d'identifier et résoudre les défis de R & D communs afin d'améliorer la sécurité des patients, et fournir des thérapeutiques de haute qualité aux patients.

Lancé en Septembre 2012 avec le soutien de 10 membres fondateurs, TransCelerate a notamment créé un processus d'auto-attestation pour identifier des formations aux Bonnes Pratiques Cliniques, répondant à des critères de qualité et d'exhaustivité jugés indispensables pour former les sites d'investigations.

Le réseau formation a déposé un dossier concernant la formation FORMEDEA® qui vient d'être acceptée par TransCelerate et est donc inscrite parmi les formations reconnues.

Cela signifie que les investigateurs ayant réalisé la formation FORMEDEA® peuvent présenter leurs attestations aux promoteurs listés ci-après pour en faire valoir la reconnaissance mutuelle, les affranchissant ainsi de refaire un nouveau parcours de formation aux BPC proposé par l'un de ces promoteurs.

Liste des promoteurs, membres de TransCelerate, pouvant accepter la reconnaissance mutuelle d'une formation aux BPC :

Abbvie, Allergan, Astellas, AstraZeneca, Biogen idec, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cubist, Eli Lilly, EMD Serono, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Medgenics, Pfizer, Roche, Sanofi, Shionogi, UCB

Plus d'informations sur : <http://www.transceleratebiopharmainc.com>

Club utilisateur Easydore®

18 CHU et CH représentés à Nantes pour le premier club utilisateur Easydore®



Les participants : Les CHU de Nantes, Rennes, Angers, Brest, Poitiers, Tours, Rouen, Grenoble, Clermont-Ferrand, Nîmes, de Nice, de Bordeaux, Toulouse, Lille, le CH de Ste Anne, l'Hôpital Foch, les Hospices Civils de Lyon, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille.

Le premier club utilisateur Easydore® organisé conjointement par le CHU de Nantes, concepteur et propriétaire du logiciel, et par la société informatique Netapsys Atlantique, qui en assure le développement et la diffusion, s'est tenu le 3 juin dernier à Nantes.

La journée a rencontré un fort succès avec plus de 50 représentants de 18 CHU et CH différents, la plupart déjà utilisateurs d'Easydore®, d'autres intéressés par l'acquisition de l'outil ou en phase de déploiement.

Sandrine Delage, directrice des Affaires Médicales et de la Recherche, et Sébastien Roul, directeur de Netapsys Atlantique, ont ouvert la journée.

Les présentations se sont ensuite succédées, animées par des intervenants de plusieurs CHU utilisateurs, autour du pilotage de la recherche et de la certification des comptes.

L'après-midi a été consacrée à la découverte des dernières évolutions du logiciel puis à des échanges sur les améliorations souhaitées pour le futur.

Les participants ont exprimé des retours très positifs, notamment sur le principal objectif de la journée qu'était le partage d'expérience autour de l'outil, et une attente forte de renouvellement de ce type de rencontre.

Easydore® en quelques mots :

Easydore® est un outil de gestion quotidien pour les DRCI : il gère les financements et le personnel recherche ; il traite aussi les aspects administratifs, réglementaires et de gestion de projet des essais cliniques et programmes de recherche.

Enfin, grâce à son module investigation, il permet aux équipes cliniques le suivi des inclusions, des visites et des surcoûts. (cf R de Recherche n° 10 et 12)

Contacts Netapsys : Sébastien Roul
contact@easydore.fr - 02 40 89 82 09
<http://www.easydore.fr/>

Contacts CHU de Nantes : Marie Lebigre
Marie.lebigre@chu-nantes.fr - 02 53 48 28 43

Certification ISO NF S 96-900 du CRB

Le CRB du CHU de Nantes : une structure, reconnue pour son management qualité au service de la recherche.

Le Centre de Ressources Biologiques (CRB), plateforme à la disposition des équipes de recherche du site hospitalo-universitaire nantais, gère des collections d'échantillons biologiques humains, dans le respect de la législation en vigueur, à des fins de recherche, de conservation du patrimoine et de valorisation. Son activité, démarrée en 2012 au rez-de-chaussée de l'Institut de biologie, consiste au recueil, à la préparation, à la cryoconservation et à la mise à disposition de ces ressources biologiques.

Les 2 et 3 avril derniers, l'AFNOR Certification est venue auditer les activités et les pratiques du CRB du CHU de Nantes selon un processus adapté aux spécificités des CRB et s'appuyant sur la norme NF S 96-900. Cette norme, qui a vu le jour en juillet 2008, est le fruit de l'initiative du Ministère délégué à la recherche et aux nouvelles technologies et des professionnels du secteur.

A l'issue de ces deux jours, l'auditeur a pu relever 3 points forts dont l'engagement de la direction, l'intégration des nouveaux agents et la traçabilité assurée par le logiciel MO-CRB développé spécifiquement pour le CRB. Il a également noté 9 pistes d'amélioration, 3 points sensibles et s'est prononcé pour une certification immédiate. Un certificat va être émis et concernera les activités de « réception, préparation et mise à disposition des ressources biologiques ». Ce certificat pour 3 ans, sera ponctué par des audits de surveillance annuels.

Deux types de collections devront être identifiés et distingués :

- les collections dont la préparation et la conservation sont assurées par le CRB ;
- les collections uniquement conservées au CRB mais dont la préparation n'est pas maîtrisée par lui.

Les bénéfices de cette certification seront divers. Tout d'abord, les processus et la qualité des ressources biologiques (lorsqu'elles sont préparées par le CRB) sont reconnus par les acteurs de la recherche, du secteur pharmaceutique et de l'éducation. **Cette certification valorise donc les biocollections préparées par le CRB et apporte une garantie aux partenaires souhaitant les exploiter. Elle permet également de sécuriser la conservation de l'ensemble des biocollections hébergées ».**

Pour le CRB, cette certification doit permettre :

- de répondre aux exigences de ses parties prenantes (patients et donneurs de ressources biologiques, initiateurs des collections, utilisateurs des échantillons ...) ;
- de sécuriser ses pratiques et de maîtriser les risques ;
- de faire partie du réseau des CRB certifiés par un organisme reconnu et indépendant ;
- des échanges facilités entre CRB certifiés ;
- de bénéficier de financements réservés aux CRB certifiés et, pour les initiateurs de collections, de favoriser le financement de leurs projets de recherche.



Photo : © Inserm, Michel Depardieu

Géraldine Gallot
 Coordinatrice du CRB

La plateforme d'appui à l'évaluation des innovations

La plateforme d'appui à l'évaluation des innovations a été mise en place en 2013. Son co-pilotage est assuré par la Direction de la Recherche et le Pôle Activité et Développement. Après évaluation de deux sujets tests, elle est désormais en phase de production. Son objectif est d'apporter un soutien à la réalisation d'Évaluations des Technologies de Santé (= ETS ou HTA : Health Technology Assessment) en milieu hospitalier, au CHU de Nantes. L'ETS consiste en une évaluation globale, basée sur un questionnaire spécifique, de technologies de santé innovantes validées cliniquement et en début de diffusion (médicament, dispositif médical, équipement biomédical ou de biologie, innovation en pratique professionnelle ou organisationnelle). Elle couvre les aspects clinique, technologique, éthique, lié au patient, organisationnel, réglementaire, économique et stratégique. Elle vise à favoriser un accès pour tous à des soins de qualité et une utilisation optimale des ressources disponibles.

L'ETS est un outil permettant aux membres de la plateforme (praticiens et direction du CHU) de prendre une décision éclairée par une analyse rigoureuse, impartiale et collégiale quant à l'introduction de l'innovation au CHU. L'ETS doit durer entre 3 et 4 mois.

Si vous souhaitez proposer des sujets à la plateforme, n'hésitez pas à contacter l'une des personnes référentes :

- Valéry-Pierre Riche (Cellule innovation) :
valerypierre.riche@chu-nantes.fr - 82.891
- Solène Houdard (Cellule innovation) :
solene.houdard@chu-nantes.fr - 87.488
- Alexandra Choir (DAF) :
alexandra.choir@chu-nantes.fr - 82.923

Une présentation plus détaillée de la plateforme peut être effectuée dans votre service, n'hésitez pas à nous solliciter.

L'un des deux sujets tests de la plateforme a été porté par le Pr Maugars (rhumatologie). Voici son retour d'expérience.

Interview du Pr Maugars

Quel intérêt voyez-vous dans la création de la plateforme d'appui à l'évaluation des innovations ?

Cette plateforme permet aux praticiens de considérer des aspects souvent peu étudiés par manque de disponibilité au quotidien dans les services et leur apporte une nouvelle vision sur leur spécialité et leurs pratiques, en les replaçant dans une réflexion plus globale. Pour faire bouger les lignes, il y a besoin d'extériorité, ce que la plateforme est en mesure d'apporter.

Connaissez-vous l'ETS avant ?

Oui, mais je ne l'avais jamais expérimentée.

Pouvez-vous présenter brièvement le sujet auquel vous avez participé ?

L'objectif de l'ETS réalisée en rhumatologie était de mieux cerner la complexité dynamique de la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités

par anti-TNF α . L'arrivée en nombre des molécules sous-cutanées (SC) et la prochaine mise sur le marché des bio-similaires du Rémicade® intraveineux (IV) nécessitaient une réflexion globale sur le suivi de ces patients, au CHU (administration IV) et en ville (administration SC). L'ETS réalisée a permis, à partir d'une revue de la littérature clinique et économique et d'un recueil de données locales, d'évaluer les principaux facteurs à l'origine du choix entre un traitement IV ou SC, les attentes des patients, la répartition (actuelle et attendue) des différentes molécules et l'impact économique des prescriptions et de la substitution potentielle de l'IV par du SC pour les patients éligibles. La place de l'éducation thérapeutique et le recours à des infirmières libérales pour les injections SC ont également été précisées.

Avec qui avez-vous travaillé dans l'équipe projet ?

L'équipe projet pluridisciplinaire regroupait les profils suivants : rhumatologue, pharmaciens, économistes de la santé, interne de santé publique, médecin DIM, contrôleur de gestion et responsable de la cellule innovation. Chacun a pu participer à ce projet à hauteur de ses compétences et les échanges ont été riches de par la diversité des profils.

Quels documents a produit la plateforme sur ce sujet ? Quelles actions en découleront ?

Un questionnaire d'évaluation des facteurs orientant vers une prescription IV ou SC ainsi qu'un arbre de décision, proposant une prise en charge plus spécifique si besoin, ont été réalisés et mis à disposition des médecins en consultation de rhumatologie pour les aider dans leurs décisions thérapeutiques. De plus, une étude sur l'adhérence des patients aux anti-TNF α est en cours de réalisation et complètera cette ETS. Ces outils sont des aides importantes mais le contexte mouvant du sujet devra néanmoins nous inciter à remettre fréquemment en question nos pratiques.

La synthèse écrite des principaux résultats a été présentée à d'autres services concernés par la même problématique (dermatologie, gastroentérologie). Les résultats obtenus dans le cadre de l'ETS feront l'objet de communications.

Etes-vous satisfait du travail fourni (qualité, quantité...) ? Pensiez-vous arriver à ces conclusions ?

Oui, je suis satisfait du travail fourni. Au niveau économique, je pensais qu'une prise en charge IV coûterait plus chère qu'une prise en charge SC mais la tendance est plutôt inverse, quel que soit le point de vue choisi (hôpital ou assurance-maladie). Même si l'ETS est restée assez théorique (NDLR : l'ETS n'a pas vocation à générer de nouvelles données basées sur des observations de cas réels individuels), les conclusions permettent d'avoir un bon aperçu du sujet et de mieux anticiper l'arrivée prochaine sur le marché de nouvelles molécules IV et SC.

Souhaiteriez-vous travailler de nouveau avec la plateforme sur un autre sujet ?

Oui, volontiers.

L'analyse coût-efficacité

Qu'est-ce qu'une analyse coût-efficacité (ACE) ?

L'ACE est un type d'évaluation médico-économique fréquemment utilisé (cf fiche d'économie de la santé n°1) pour **analyser de façon comparative les coûts et l'efficacité de deux stratégies de santé alternatives** dont l'une est souvent une nouvelle stratégie (nouveau mode de prise en charge, nouveau médicament ou dispositif médical...) et l'autre la stratégie de référence. Les deux stratégies peuvent être très différentes, mais doivent être utilisées dans la même indication et évaluables par un critère d'efficacité commun.

L'objectif est d'étudier la contribution à l'efficacité dans l'utilisation des ressources de la nouvelle stratégie par rapport à la stratégie de référence. Le critère de jugement principal est donc médico-économique (cf. point 6).

Quelle différence entre efficacité et efficience ?

Une stratégie est efficace lorsqu'elle permet d'atteindre des résultats de santé correspondant aux objectifs fixés a priori. Une stratégie est efficiente lorsqu'elle permet d'atteindre l'objectif aux moindres coûts ou, pour un coût donné, d'obtenir le maximum d'efficacité.

Comment faire une ACE ? (cf. exemple en fin d'article)

1. Identifier la stratégie innovante

Il s'agit d'une stratégie dont l'efficacité clinique est de préférence déjà démontrée par des études de bonne qualité et dont on souhaite qu'elle remplace la stratégie de référence actuelle pour l'indication considérée.

2. Identifier la situation de référence

Elle correspond à la stratégie validée de façon consensuelle dans la même indication que la stratégie innovante. Il peut aussi s'agir de « ne rien faire » si c'est le cas actuellement.

3. Choisir le critère d'efficacité

Le critère d'efficacité est un indicateur synthétique (il doit s'exprimer sous forme d'une seule mesure) commun aux deux stratégies étudiées. Son choix doit être rigoureux puisqu'il est unique et que de nombreuses options sont possibles, et justifié autant que possible par des données de la littérature.

En théorie, il peut s'agir de la valeur réelle d'un paramètre pharmacologique, biologique ou clinique ou de sa variation (ex : TA, densité osseuse, pourcentage de réduction d'IMC), d'une mesure de morbidité/mortalité ou d'un critère composite (ex : absence de plusieurs complications).

Il est important de s'interroger sur plusieurs points :

- S'agit-il d'un **critère d'efficacité intermédiaire** (ex : pression intraoculaire) ou d'un **critère d'efficacité final** (ex : taux de décès, espérance de vie) ? Ce dernier permet de comparer différentes pathologies entre elles mais il est plus difficile à obtenir et ne correspond pas forcément aux mesures d'efficacité cliniques. Le Gold Standard correspond au nombre d'**années de vie gagnées (Life-Years Gained ou LYG)**, mais on peut retenir une mesure d'efficacité intermédiaire et construire un modèle épidémiologique permettant de la relier à une mesure d'efficacité finale.
- S'agit-il d'un **critère d'efficacité individuel** (ex : glycémie du patient) ou d'un **critère d'efficacité collectif** (ex : nombre d'événements indésirables évités dans la population) ?
- S'agit-il d'un **critère d'efficacité théorique « efficacy »** (mesuré en situation expérimentale par des essais cliniques) ou d'un **critère d'efficacité pratique « effectiveness »** (mesuré en environnement réel par des études observationnelles) ? Dans l'ACE, l'**effectiveness** est privilégiée

car on cherche à définir l'impact des stratégies en vie réelle (patients, dosages et observance variables).

Selon la HAS, le critère d'efficacité à privilégier est la **durée de vie calculée sur la mortalité toutes causes**. En cas d'impossibilité (données indisponibles, trop chronophage, équivalence de ce critère pour les deux stratégies...), un autre critère d'efficacité, de préférence **prédictif de la durée de vie**, est à privilégier ; le choix devant être argumenté. Il est aussi préférable de choisir un critère d'efficacité et non pas un critère qui se rapporte aux coûts (ex : nombre de ré-hospitalisations évitées).

4. Evaluer les coûts

La notion de coût n'existe pas dans l'absolu mais elle dépend de plusieurs éléments que le protocole de recherche médico-économique doit préciser :

- **Point de vue retenu pour l'étude (perspective) :** C'est la réponse à la question : « les coûts pour qui ? ». Le plus complet, **perspective collective** ou « **point de vue sociétal** », recommandé par la HAS, tient compte de tous les acteurs concernés par les deux stratégies en France.
- **Horizon temporel :** C'est la **durée d'étude sur laquelle les données sont recueillies**. Elle est **identique** pour les 2 stratégies, à la fois **pour les coûts** (recueillis pendant tout l'horizon temporel) **et pour l'efficacité** (évaluée en début et fin d'horizon temporel). Une modélisation (ex : Markov) peut être utilisée pour étendre l'horizon temporel au-delà de la période de recueil.

Attention ! L'horizon temporel ne se limite pas à la période de réalisation de la stratégie mais correspond à la période jusqu'à l'évaluation du critère d'efficacité (ex : 3 mois si le critère d'efficacité est le taux de complications à 3 mois).

L'évaluation des coûts se fait en 3 étapes :

- 1/ Recueil des quantités consommées
- 2/ Valorisation des unités consommées
- 3/ Calcul des coûts totaux

- **Recueil des unités consommées :** Il s'agit de compter, en prospectif (ou en rétrospectif), le **nombre d'unités consommées** (médicaments, hospitalisation, transports...) **pour la mise en œuvre de chacune des stratégies étudiées sur l'horizon temporel choisi**. La précision du recueil dépend de l'impact des stratégies étudiées sur la consommation de ressources, du point de vue de l'étude, des sources de données disponibles et du temps consacré au recueil.
- **Valorisation des unités consommées :** Cette étape consiste à **appliquer une valeur monétaire à chaque unité consommée**. Par une multiplication du nombre et de la valeur monétaire de chaque unité, on obtient le coût global de chaque stratégie.

Astuce ! Il n'est pas utile de dénombrer et de valoriser les unités qui sont identiquement consommées dans les deux stratégies puisqu'elles s'annuleront dans la différence « Δ Coûts » !

- **Actualisation des coûts et de l'efficacité :** Lorsque l'ACE dure plusieurs années, il est nécessaire d'**actualiser les coûts et l'efficacité futurs** pour les ramener à leur valeur présente.

5. Calculer le nombre de sujets nécessaires

Le calcul doit se faire à partir du critère médico-économique et par l'une des méthodes publiées ; il n'existe cependant pas encore de consensus sur la méthode.

6. Analyser et présenter les résultats

Le critère principal d'une ACE est l'ICER.

- **ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)** : Différence de coûts entre les 2 stratégies sur la différence d'efficacité moyenne entre les 2 stratégies.

$$\text{ICER} = \Delta \text{ Coûts} / \Delta \text{ Efficacité}$$

L'ICER permet d'interpréter directement l'intérêt clinique et économique de la nouvelle stratégie par rapport à la stratégie de référence en donnant le **coût correspondant au gain d'une unité d'efficacité supplémentaire** (ex : coût par année de vie gagnée). On présente autant d'ICER qu'il y a de stratégies innovantes étudiées.

La présentation des résultats peut se faire de différentes manières :

- **Plan coût-efficacité** (cf. fiche EME n°1) : Le plan coût-efficacité de l'ICER permet de représenter visuellement la nouvelle stratégie par rapport à la stratégie de référence.
- **Intervalle de confiance de l'ICER** : Il permet de tenir compte du fait que les données sont recueillies au niveau individuel et que la généralisation des résultats présente une incertitude. Sa présentation est variable : boîte de confiance, ellipse de confiance, nuage de point obtenu par bootstrap non paramétrique (schéma 1)...

Exemple d'ACE : N. Mittmann et al. Prospective Cost-Effectiveness Analysis of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: Evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 Trial. Journal of the National Cancer Institute. 2009. Vol. 101 Issue 17. P. 1182-1192.

Population : CCR métastatique EGFR + réfractaire à la chimiothérapie

Stratégies comparées : cetuximab + soins de support (innovation) VS soins de support seuls (référence)

Critère d'efficacité : gain moyen de survie

Point de vue : Payeur (Gouvernement canadien)

Horizon temporel : 18-19 mois (durée de l'essai clinique)

Recueil des unités consommées : Coûts directs médicaux (médicaments, consultations externes, hospitalisations et chirurgies, biologie et transfusions) non communs aux 2 stratégies (ex : radiothérapie palliative et recherche d'une mutation du gène KRAS sont exclues).

Résultats : La survie et les coûts étaient supérieurs dans le groupe innovation (+0,12 ans ; +15 903€ par patient).

ICER = 15 903€/0,12 = 132 525€/LYG

→ « Pour gagner 1 année de vie, il faut dépenser 132 525€ en plus dans la stratégie avec le cetuximab. »

Intervalle de confiance de l'ICER (schéma 1) : [83 579€ ; 432 906€], obtenu par bootstrap de 1000 itérations (1000 points représentés).

Analyse de sensibilité : Menée sur toutes les variables (efficacité et coût). Seuls le coût du cetuximab et la survie des patients influençaient les résultats (impact faible sur l'ICER).

Courbe d'acceptabilité (schéma 2) : La probabilité que la stratégie innovante soit coût-efficace est de 0% pour une valeur seuil acceptée par les autorités à 33 173€/LYG et de 43,4% pour une valeur seuil acceptée à 132 693€/LYG.

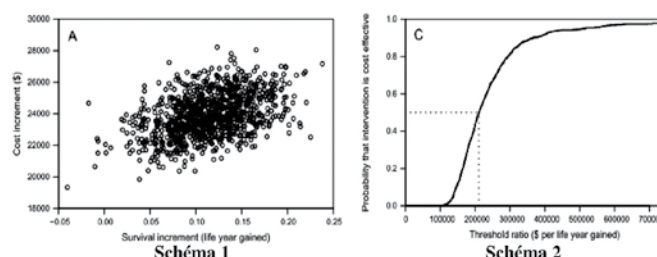
- **Courbe d'acceptabilité** (schéma 2) : Elle est construite à partir de l'intervalle de confiance de l'ICER et obtenue par bootstrap. Elle représente la probabilité qu'une stratégie soit coût-efficace en fonction des sommes monétaires maximales acceptées par les décideurs (valeurs seuils) pour gagner une unité d'efficacité.

- **Analyse de sensibilité** : Elle permet de tenir compte de l'incertitude des paramètres étudiés en faisant varier leurs valeurs pour évaluer la robustesse des résultats. Elle peut être simple (univariée ou multivariée), rechercher la valeur seuil du coût de la nouvelle stratégie modifiant les résultats, étudier les scénarios extrêmes (scénario de base, optimiste, pessimiste), ou encore être probabiliste.
- **Analyse d'impact budgétaire** : Une analyse des sources de financement des stratégies étudiées et de l'impact de la généralisation de la nouvelle stratégie sur les dépenses de chaque financeur est souhaitée par la HAS.

Avantages et limites des ACE

Les ACE, facilement compréhensibles par le décideur, permettent d'ajouter une dimension médico-économique aux études cliniques dont les mesures d'efficacité sont objectives, pertinentes et disponibles.

Cependant, l'évaluation des stratégies est limitée par le fait de ne pouvoir considérer qu'un seul critère d'efficacité dans l'ICER et par l'absence de prise en compte de l'impact des stratégies sur la **qualité de vie** des patients. Ainsi, lorsque la nouvelle stratégie aura surtout pour effet d'améliorer la qualité de vie des patients, on préférera une **analyse coût-utilité** (cf. fiche EME n°3).



Cellule Innovation (Cécile Pierrès), Département partenariats et innovation (A. Royer), Direction de la recherche (S. Delage)

La cellule Innovation est une cellule opérationnelle de soutien et d'accompagnement des équipes médicales qui souhaitent concrétiser et porter des projets d'évaluation d'innovations. Elle facilite l'élaboration de protocoles médico-économiques, assure une veille technologique et le suivi des projets médico-économiques au CHU de Nantes.

Vos contacts :

- Cécile PIERRES - Pharmacien – Responsable de la Cellule innovation - cecile.pierres@chu-nantes.fr - 82.839
- Cécile DERT - Chef de projet - cecile.dert@chu-nantes.fr - 82.852
- Fabienne PERCOT - Chef de projet junior - fabienne.percot@chu-nantes.fr - 82.895
- Philippe TESSIER - Economiste de la santé senior - philippe.tessier@univ-nantes.fr - 02 53 48 46 03
- Valéry-Pierre RICHE - Economiste de la santé junior - valerypierre.riche@chu-nantes.fr - 82.891
- Solène HOUDARD - Interne de santé publique - solene.houdard@chu-nantes.fr - 87.488

Sources :

HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011. <http://www.has-sante.fr>
 Dummond F., et al. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé 2ème édition. Economica 2003
 DGOS. CIRCULAIRE N° DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013. http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/03/cir_36700.pdf

DEPISTREC : un nouveau PRME* pour le CHU de Nantes

Un financement DGOS de 2,1 M€ a été obtenu pour le protocole DEPISTREC en janvier 2014, coordonné par les Drs Marie Audrain, Sophie Mirallié et Caroline Thomas. Ce protocole porte sur le dépistage néonatal d'une maladie rare, le Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS).



Photo : ©Inserm, Patrice Latron

analyser les lymphocytes T par une méthode dite d'analyse des TRECs*. Cette méthode est très sensible et très spécifique. Ce programme de recherche va concerner 200 000 nouveau-nés en France sur deux ans, soit une naissance sur huit. Il vise à montrer la faisabilité, l'utilité clinique et médico-économique du dépistage néonatal généralisé des DICS.

Le dépistage consiste à identifier de manière présomptive à l'aide d'un test simple les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue.

Aujourd'hui, en France, cinq maladies (la phénylcétonurie (PCU), l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose, la drépanocytose) sont dépistées à la naissance chez tous les nouveau-nés dans un but de prise en charge précoce, mais il n'existe pas de dépistage pour les DICS.

Des données publiées dans la littérature montrent que les résultats de la prise en charge des enfants porteurs de DICS et diagnostiqués avant l'âge de trois mois, sont nettement supérieurs à ceux diagnostiqués plus tardivement. Le diagnostic précoce du DICS permettrait une prise en charge rapide des nouveau-nés porteurs de la maladie, avant la survenue de complications infectieuses sévères, d'améliorer la survie, la qualité de vie et de diminuer les effets secondaires ainsi que le coût des traitements.

Une méthode de dépistage des DICS existe depuis 2005 mais n'est pas encore utilisée en dépistage de masse en Europe. Elle consiste à recueillir sur un carton deux gouttes de sang et à



Un coffret de dépistage, nouvellement commercialisé, facile à utiliser, transposable rapidement dans de nombreux laboratoires, va être utilisé pour la première fois sur un aussi grand nombre de bébés.

Il s'agit d'une étude attendue par toutes les associations de patients, françaises, européennes et internationales (IRIS, IPOPI, JMF*) ainsi que par la DGOS et la HAS. Cette étude pourrait permettre à la HAS d'émettre des recommandations de dépistage généralisé de la maladie.

GLOSSAIRE

PRME : Projet de Recherche Médico-Economique – anciennement STIC – campagne 2013

TRECs : T-Cell Receptor Excision Circle

IRIS : Immunodeficiency primitive-Recherche-Information-Soutien

IPOPI : International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies

JMF : Jeffrey Modell Foundation

Cécile Dert
Chef de projet

Département partenariats et innovation

Distinguer le mécénat de la collaboration

De plus en plus de sociétés privées, notamment des laboratoires pharmaceutiques, souhaitent soutenir les projets de recherche réalisés par les équipes de chercheurs du CHU de Nantes. Afin de clarifier les relations qui lient l'Etablissement à ces sociétés, il est indispensable de

connaître les conditions dans lesquelles ce soutien peut avoir lieu : mécénat ou collaboration

Un point essentiel est à retenir : le mécénat implique que la société qui verse les fonds n'obtienne aucune contrepartie si ce n'est un avantage fiscal (ou des contreparties très minimes).

	Mécénat	Collaboration
Conduite de la recherche	Le chercheur et l'Etablissement prennent l'initiative de la recherche et la conduisent indépendamment de tout lien avec la société privée.	La recherche est conduite avec la société privée, dans le cadre d'un travail intellectuel commun.
Conditions financières	Versement irrévocable et désintéressé de la somme (impossibilité de demander remboursement de tout ou partie de la somme et aucune transmission de rapport financier).	Possibilité de prévoir un remboursement des sommes perçues. Possibilité de demander un rapport financier.
Avantage fiscal	Reçu fiscal (défiscalisation de 60% du montant du don, plafonnée selon le chiffre d'affaires).	Aucun.
Résultats	Propriété de l'Etablissement.	Copropriété de l'Etablissement et de la Société*.
Publications	Libres pour le chercheur et l'Etablissement. Possibilité de remerciements pour la société.	Droit de regard mutuel. Remerciements mutuels.

*principe général susceptible d'adaptation selon le contexte; à voir au cas par cas avec la cellule juridique.

La cellule valorisation et affaires juridiques de la Direction de la Recherche se tient à votre disposition pour vous aider dans vos démarches, répondre à toutes vos questions concernant le mécénat et vous soutenir dans la négociation et la rédaction des contrats de mécénat ou de collaboration.

Hélène Guimiot-Bréaud / Anne Le Louarn

Les surcoûts hospitaliers des essais cliniques

Qu'est-ce qu'un surcoût hospitalier ?

Les études cliniques peuvent induire des visites et des actes supplémentaires à la prise en charge habituelle du patient pour sa pathologie. Ces coûts sont donc différenciés des soins que le patient aurait de toute façon reçus s'il n'avait pas été inclus dans la recherche. Ces frais engendrés sont qualifiés de « surcoûts ».

Conformément à l'article R1121-4 du Code de la Santé Publique, c'est au promoteur d'assumer leur financement. Ainsi, dans un établissement de santé, cette prise en charge fait nécessairement l'objet d'une convention financière conclue entre le promoteur et le représentant légal (le directeur général) du centre hospitalier.

Qui évalue les surcoûts au CHU de Nantes ?

C'est la mission du référent surcoûts identifié dans chaque UIC. Il peut être un coordinateur d'études cliniques (CEC), un technicien d'études cliniques (TEC) ou une infirmière de recherche clinique (IRC), formé à l'évaluation des surcoûts. Il est le point de contact de la cellule « promotion externe » du département gestion de la direction de la recherche. Celle-ci le sollicite pour l'évaluation des surcoûts d'un protocole déclaré par le promoteur au CHU de Nantes. Le référent surcoûts s'appuie sur l'expertise médicale de l'investigateur principal qui définit les actes et visites en surcoût ; Ainsi, suivant le flow-chart du protocole, le médecin distingue ce qui relève de la prise en charge habituelle (soin courant) de ce qui est uniquement lié à la réalisation de l'essai clinique (= surcoût).

Pour les surcoûts liés à la prise en charge des unités thérapeutiques (médicaments, dispositifs médicaux...), l'évaluation est faite exclusivement par le référent pharmacie-essais cliniques du CHU. Pour les surcoûts en biologie comme en radiologie, un référent spécifique a été identifié. Il est en charge de ces évaluations. Enfin, si l'étude clinique nécessite la collaboration d'autre(s) UIC, de service(s) clinique(s), ou de plateforme(s) hospitalière(s), il est nécessaire d'associer pour chacun un représentant en charge d'évaluer les coûts supplémentaires spécifiques à l'essai et à sa structure.

Selon quelles modalités se fait cette évaluation ?

Pour faciliter cette tâche, le promoteur peut proposer au centre investigateur, une grille type complétée par l'investigateur coordonnateur national de l'étude. En effet, dans un souci d'harmonisation et de simplification des évaluations auprès de chaque établissement de santé impliqué dans un même projet, le calcul s'établit selon une grille nationale. Le service dispose d'un délai de 15 jours pour adapter cette grille si besoin.

Pour chaque étude, l'évaluation des surcoûts concerne :

- des forfaits, facturables pour certains dès l'activation de l'étude (forfaits administratif, de mise en place, pharmaceutique...),
- des forfaits en lien avec le nombre d'inclusions et de visites réalisées (forfaits d'hospitalisation, pharmaceutiques),
- des coûts unitaires/horaires par visites, liés aux actes, au temps médical ou paramédical directement indexés sur le nombre d'inclusions et de visites réalisées.

Comment sont reversés les surcoûts hospitaliers ?

Ils sont gérés par le département gestion de la Direction de la Recherche grâce au logiciel Easydore®.

Les surcoûts liés aux actes participent aux recettes du CHU (remboursement d'actes réalisés).

En investigation, ceux induits par le temps de personnel (CEC, TEC, IRC) et le forfait de mise en place sont facturés puis versés sur le compte UIC recherche concerné, via le logiciel Easydore®. Il existe 1 compte par UIC. Ces reversements de surcoûts permettent le financement des personnels en recherche clinique de l'UIC.

Les personnes habilitées d'une UIC peuvent utiliser l'application Easydore® pour le suivi des comptes de l'UIC.

Bon à savoir :

La cellule de coordination investigation clinique CIC/RIC réalise régulièrement des formations à l'évaluation des surcoûts sous forme d'atelier. Plus de renseignements et inscription auprès de

Pauline Boistard :
pauline.boistard@chu-nantes.fr



Directeur de publication : Philippe SUDREAU

Responsables de publication : Sandrine DELAGE, Pr Steven LE GOUILL

Rédacteur en chef : Anne OMNES

Comité de rédaction : Annick COULON, Céline MEROUZE

R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration :

S. Deblois, C. Dert, G Gallot, D. Guéneau, H. Guimiot, S. Houdard, M. Lebigre, A. Le Louarn, A. Royer-Moes, Pr Y. Maugars, Dr S. Sacher-Huvelin

Crédits photos : CHU de Nantes, Inserm

Tiré à 1 650 exemplaires sur papier recyclé PEFC et avec des encres végétales
Maquette, mise en page & impression : MAYA Imprimerie, Tél. 02 28 21 02 02