



Thèse

2023

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Évaluation pharmacoéconomique des changements de stratégies médicamenteuses à l'hôpital

Krstic, Marko

How to cite

KRSTIC, Marko. Évaluation pharmacoéconomique des changements de stratégies médicamenteuses à l'hôpital. 2023. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:172301

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch//unige:172301>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:172301](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:172301)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DES SCIENCES

Section des sciences pharmaceutiques

Directeur : Prof. Farshid Sadeghipour

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS

Co-Directeur : Prof. Joachim Marti

Service de pharmacie

Évaluation pharmacoéconomique des changements de stratégies médicamenteuses à l'hôpital

THÈSE

Présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

Marko KRSTIĆ

de

Échallens (VD)

Thèse n° 5761

LAUSANNE

Centre d'édition du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

2023



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**DOCTORAT ÈS SCIENCES, MENTION SCIENCES
PHARMACEUTIQUES**

Thèse de Monsieur Marko KRSTIC

intitulée :

**«Évaluation pharmacoéconomique des changements
de stratégies médicamenteuses à l'hôpital»**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur F. SADEGHIPOUR, professeur titulaire et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques), Monsieur J. MARTI, professeur associé et codirecteur de thèse (Département épidémiologie et systèmes de santé, Secteur économie et politiques de santé, Unisanté, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse), Monsieur P. BONNABRY, professeur associé (Section des sciences pharmaceutiques), Madame V. NERICH, professeure (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon, Université de Franche-Comté, Besançon, France) et Monsieur F. GIRARDIN, professeur associé (Faculté de biologie et de médecine, Service de pharmacologie clinique, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 4 septembre 2023

Thèse - 5761 -



La Doyenne

Mais ce qui attire le plus les yeux, c'est, en face de l'auberge du Lion d'or, la pharmacie de M. Homais ! Le soir, principalement, quand son quinquet est allumé et que les boccas rouges et verts qui embellissent sa devanture allongent au loin, sur le sol, leurs deux clartés de couleur ; alors, à travers elles, comme dans des feux du Bengale, s'entrevoit l'ombre du pharmacien, accoudé sur son pupitre. Sa maison, du haut en bas, est placardée d'inscriptions écrites en anglaise, en ronde, en moulée : « Eaux de Vichy, de Seltz et de Barèges, robs dépuratifs, médecine Raspail, racahout des Arabes, pastilles Darcet, pâte Regnault, bandages ; bains, chocolats de santé, etc. » Et l'enseigne, qui tient toute la largeur de la boutique, porte en lettres d'or : Homais, pharmacien. Puis, au fond de la boutique, derrière les grandes balances scellées sur le comptoir, le mot laboratoire se déroule au-dessus d'une porte vitrée qui, à moitié de sa hauteur, répète encore une fois Homais, en lettres d'or, sur un fond noir. Il n'y a plus ensuite rien à voir dans Yonville.

Flaubert, Gustave. Madame Bovary. Namur : Librofilio 2020

REMERCIEMENTS

Écrire ses remerciements avant même d'avoir soumis sa thèse à l'Université et de l'avoir défendue, c'est comme de vendre la peau de l'ours avant les bœufs, ou d'accrocher la charrue avant de l'avoir tuée. C'est être confiant que l'on va réussir à mener à terme un travail colossal, mais continuer à se demander si on en est digne. Sans partir dans la caricature du perfectionniste qui ne termine jamais ce qu'il entreprend, il est temps de mettre un terme à cette grandiose aventure. Je souhaiterais donc par ces quelques lignes remercier toutes ces personnes qui m'ont soutenu, porté, relevé, relu, corrigé, encouragé et félicité, celles qui m'ont tiré de mes doutes et celles qui en ont fait naître, tous les personnes qui m'ont demandé « *et alors, ça avance ?* », tous mes amis, et ma famille aussi.

Je remercie en premier lieu la Professeure Virginie Nerich, le Professeur François Girardin, et le Professeur Pascal Bonnabry pour avoir accepté de faire partie de mon Jury.

La suite s'adresse au trio qui m'a relu, corrigé, soutenu, félicité ou mis en garde, et dont la disponibilité n'a jamais failli. Joachim, j'aimerais te remercier d'avoir accepté de co-diriger ma thèse depuis 2020. Je suis particulièrement fier d'avoir pu bénéficier de ton expertise et m'efforcerai d'être digne de l'enseignement dont tu m'as fait profiter. Farshid, de Professeur un peu distant à chef de service et directeur de thèse chaleureux, tu m'as fait confiance en me donnant dès le départ une très grande indépendance dans ma recherche, tout en restant disponible à chaque fois que je toquais à la porte de ton bureau. J'aimerais te remercier pour m'avoir guidé sans jamais me prendre par la main, m'avoir rassuré, bousculé, et remis sans cesse en question. Merci aussi pour ton humour et ta bienveillance, tous les deux sans faille. Jean-Christophe, je ne te remercierai jamais assez pour le temps incommensurable que tu m'as consacré, dans le cadre de ma recherche ou au travail. Malgré ton emploi du temps surchargé, tu as mis un point d'honneur à relire l'intégralité des mes ébauches d'écriture, mes abstracts, les posters de congrès et mes articles, allant jusqu'à relever ne serait-ce que la moindre incohérence dans un tableau de données placé en annexe. Tu m'as offert une liberté de gestion de recherche qui ferait pâlir plus d'un doctorant, sacrifiant bien souvent, à mon sens, une partie de ton temps au profit

du mien. Je me réjouis de continuer à collaborer avec toi, et aussi de finalement ouvrir cette fameuse bouteille d'armagnac.

Je termine ces remerciements consacrés aux personnes du milieu professionnel et universitaire en disant simplement « merci » à tous mes collègues pharmacien.ne.s, assistant.e.s en pharmacie, logisticiens et gestionnaires. Je remercie mon actuel chef de service adjoint, le Dr. Pierre Voirol pour sa disponibilité et ses conseils. Je remercie également tous les étudiant.e.s MAS avec qui j'ai pu échanger au cours de ces 5 dernières années et tou.te.s ces autres doctorant.e.s embarqué.e.s sur ce radeau de la méduse qu'est un PhD, avec qui j'ai pu avoir le privilège de partager un café, des rires, des conseils, ou simplement des sourires complices.

Mes remerciements s'adressent ensuite à mes ami.e.s, qui occupent une place spéciale dans mon cœur. On parle souvent d'une famille que l'on a le privilège de choisir, et pour ma part, j'ai tiré le gros lot. Je souhaite ainsi vivement remercier tous les Schlags qui supportent mes frustrations et accompagnent tous mes succès depuis le gymnase. Merci pour ces innombrables rires, tous ces p'tits cafs, les nombreuses Fouly, votre soutien illimité et vos oreilles ou épaules que vous m'avez volontiers tendues ou sur lesquelles j'ai pu me reposer un instant. Merci à la team Yugi pour les parties effrénées sur Apex, indispensable défouloir quotidien. Merci aux Bros pour les évasions et les fêtes, et en particulier à K-lu pour les retraites à Anzère. Auguste et Mathilde, je vous remercie spécialement pour m'avoir toujours répété que j'étais brillant et que j'y arriverai, merci pour toutes vos attentions et pour avoir été continuellement présents. Elliot, François, Sylvain, merci d'avoir veillé sur moi de loin sans n'avoir jamais failli à répondre présent dans les moments les moins agréables comme les plus joyeux. Enfin, merci à tou.te.s mes autres ami.e.s qui se reconnaîtront et qui n'ont jamais manqué de me demander comment ça allait. Et comme d'habitude, merci à moi aussi.

Enfin, je souhaite remercier ma chère et tendre Domitille. Tu as été présente dans les moments de joie, les coups durs, et tous les entre-deux. Je suis conscient que ces 5 dernières années n'ont pas été de tout repos, par exemple lorsqu'il fallait me faire entendre raison sur le bien-fondé de prendre nos vacances. Je sais aussi que tu as dû composer avec mes frustrations, mes préoccupations et la labilité de mes émotions de manière générale. Ces quelques lignes ne sont pas suffisantes pour exprimer pleinement ma gratitude et ma reconnaissance envers le soutien que tu m'offres et l'amour que tu me témoignes inlassablement chaque jour. Je te promets donc de m'efforcer à être digne de tout ce que tu me donnes et te dis simplement merci, et je t'aime. Merci également à Claude, Nadine, Aubry et Laure.

Finalement, il m'est impossible de conclure ce texte sans remercier ma famille et surtout mes très chers parents, Miljana et Vinko, à qui je dédie ma thèse de doctorat. Il n'existe pas de mots, de métaphores ou d'hyperboles appropriés qui puissent décrire l'insondable respect, l'infinie reconnaissance et le profond amour que je vous porte. Depuis que je suis en âge de le comprendre, chacun à votre manière, vous m'avez soutenu sans jamais douter de moi. Vous avez travaillé dur et sacrifié beaucoup pour vous assurer que je puisse toujours profiter du meilleur morceau sur la table. Aujourd'hui encore, vous continuez à me faire passer en premier, même si je suis maintenant grand et qu'il est temps de penser à vous. Je vous remercie pour votre soutien et votre amour infaillibles, pour vos félicitations lors de mes victoires, pour votre réconfort lors des moments de doute, et pour avoir encaissé sans relâches toutes mes frustrations. Je n'aurais jamais pu y arriver sans vous alors merci du fond du cœur, je vous aime¹.

¹ *Na kraju, ne mogu da završim a da se ne zahvalim svojoj porodici, i posebno svojim najdražim roditeljima, Miljani i Vinku, kojima posvećujem ovu doktorsku disertaciju. Ne postoje adekvatne reči, metafore ni hiperbole koje bi opisale neizmerno poštovanje, bezgraničnu zahvalnost i duboku ljubav koje osećam prema vama. Otkad sam bio dovoljno star da razumem, svako od vas me je podržavao na svoj način, nikada sumnjajući u mene. Radili ste naporno i žrtvovali se mnogo, da biste bili sigurni da ću moći da uživam u najboljem komadu na stolu. Iako sam već odrastao, i dalje me stavljate ispred svega, a vreme je da se posvetite sebi. Hvala vam na neiscrpoj podršci i ljubavi, hvala što ste slavili sa mnom uspehe, ali i što ste me tešili u teškim trenucima, i neumorno podnosili sve moje frustracije. Ne bih stigao ovde bez vas, zato hvala vam od sveg srca, volim vas.*

I. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

1. Articles de thèse

Krstic M, Devaud JC, Sadeghipour F, Marti J.

Does the introduction of an infliximab biosimilar always result in savings for hospitals? A descriptive study using real-world data

Soumis à *Health Economics Review* (06.2023)

Krstic M, Devaud JC, Sadeghipour F, Marti J.

Current Expertise, Opinions, and Attitude toward TNF- α Antagonist Biosimilars among Physicians: A Self-Administered Online Survey in Western Switzerland

Healthcare (Basel). 2022;10(11)

Krstic M, Devaud JC, Marti J, Sadeghipour F.

Exploring the reasons behind the substantial discontinuation rate among patients on CT-P13 in a large tertiary hospital in Western Switzerland: a retrospective cohort study using routinely collected medical data

Drugs Real World Outcomes. 2022;9(3):425-36

Krstic M, Devaud JC, Sadeghipour F.

Pharmacists' considerations on non-medical switching at the hospital: a systematic review of the economic outcomes of cost-saving therapeutic drug classes

Eur J Hosp Pharm. 2021;28(Suppl 2):e2-e7

2. Communications affichées

Krstic M, Devaud JC, Voirol P, Marti J, Sadeghipour F.

Analyse rétrospective des coûts associés à l'introduction du biosimilaire CT-P13 (infliximab) : existe-t-il des coûts cachés ?

Congrès, Hopipharm, Lille, 18-20.11.2022

Krstic M, Devaud JC, Marti J, Sadeghipour F.

Significant discontinuation rates in patients initiating or switching from CT-P13 : a restropective cohort study in a university hospital

Congrès, *European association of hospital pharmacists (EAHP)*, Vienne, 23-25.03.2022

Krstic M, Devaud JC, Marti J, Sadeghipour F.

Considérable taux d'abandon chez les patients qui initient ou sont substitués par le CT-P13 : une étude cohorte rétrospective dans un hôpital universitaire suisse

Congrès, Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), Lugano, 10-12.11.2021

Krstic M, Devaud JC, Sadeghipour F.

Barrières associées à la pénétration de l'Inflectra® au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Une bataille qui rappelle les génériques (1^{er} poster prix public)

La crise sanitaire liée au COVID-19 a réduit les dépenses en médicaments au CHUV

Congrès, Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), virtuel, 25-27.11.2020

Krstic M, Devaud JC, Sadeghipour F.

Non-medical switching at the hospital : a systematic review on therapeutic classes and pathologies that are appropriate to achieve savings

Congrès, *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), Copenhague, 02-06.11.2020

Krstic M, Devaud JC, Sadeghipour F.

Quel impact sur la gestion et la perception d'une pharmacie d'unité de soins munie d'une armoire à pharmacie sécurisée ? Un avant et un après

Congrès, Hopipharm, Strasbourg, 13-15.05.2020

Voirol P, Gaudry A, Krstic M, Devaud JC, Sadeghipour F

Liste des médicaments : quelle situation dans les hôpitaux suisses ?

Congrès, Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), Fribourg, 14-16.11.2018

3. Communications orales

Promotion of smart health strategies; pharmacoeconomic approaches at the hospital level

PhD Day

UNIGE, Genève, 18 novembre 2022

Mise en place d'une armoire à pharmacie sécurisée : cas concret

Séminaire MAS (Maîtrise universitaire d'Études Avancées en pharmacie hospitalière) « Financement de la santé, médico-économie et flux du médicament »

CHUV, Lausanne, 13 octobre 2022

Non-medical switching at the hospital : a systematic review on therapeutic classes and pathologies that are appropriate to achieve savings

Séminaire extramuros en sciences pharmaceutiques

UNIGE, Zermatt, 02-05.09.2019

II. AVANT-PROPOS

Ce travail de doctorat s'attaque à la problématique générale de l'augmentation constante des coûts de la santé en Suisse, et traite plus particulièrement des stratégies de contrôle des coûts liés à la prescription des médicaments à l'hôpital.

La Suisse est réputée pour son système de santé efficace, de haute qualité et accessible à tous. Elle est tout autant célèbre pour les coûts pharamineux de ce système qui est supporté aux 2/3 par les ménages privés. Bien que les prestations remboursées par l'assurance obligatoire des soins doivent être économiques, la Suisse ne recourt pas encore activement au processus d'évaluation des technologies de santé pour examiner les médicaments qui seront financés par la collectivité. Leurs prix en Suisse sont donc fréquemment au cœur de débats publics qui voient s'opposer les profits réalisés par l'industrie pharmaceutique, la qualité de l'accès aux traitements innovants et coûteux, et l'impact des médicaments sur les coûts de la santé.

Contrairement aux autres prestations de soins de santé comme les soins curatifs ou la prévention qui sont des ensembles d'interventions ou des concepts intangibles, les médicaments sont des agents inhérents à la santé dont la notion est concrète et palpable. Ce sont des objets, classés et désignés de manière précise et spécifique, facilement comparables les uns aux autres, et dont l'utilisation se veut rationnelle et efficiente.

En termes de coûts, les hôpitaux sont les plus importants fournisseurs de prestations en Suisse, et avec les prestataires de soins ambulatoires et de soins à domicile, responsables de plus de la moitié des dépenses en médicaments soumis à prescription. Les hôpitaux constituent ainsi un environnement idéal pour concevoir, implanter et évaluer des stratégies de contrôle de coûts liés aux médicaments. Parmi celles-ci figurent notamment la substitution générique et la substitution non-médicale. En se plaçant du point de vue du système de santé, et plus spécifiquement de celui d'un hôpital universitaire, ce travail de doctorat propose ainsi d'évaluer le potentiel et les limitations de ces stratégies, en empruntant des outils issus de l'évaluation économique.

TABLE DES MATIÈRES

I. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	1
1. Articles de thèse	1
2. Communications affichées.....	1
3. Communications orales	2
II. AVANT-PROPOS	3
III. ÉLÉMENTS DE THÉORIE	1
1. L'industrie pharmaceutique	3
1.1. Géant de l'économie suisse	3
1.2. Entre philanthropie et profits.....	4
1.2.1. L'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce.....	4
1.2.2. Asymétrie d'information.....	5
2. Le système de santé en Suisse.....	7
2.1. Fonctionnement.....	7
2.1.1. La santé.....	7
2.1.2. Le système de santé suisse.....	8
2.1.3. État de santé de la population et densité médicale en Suisse	9
2.2. Coûts du système de santé	10
2.2.1. Comparaison du produit intérieur brut.....	10
2.2.2. Biens de santé.....	10
2.3. Financement du système de santé	11
2.3.1. Financement des fournisseurs de prestations par l'assurance obligatoire des soins	13
2.3.2. Financement des prestations par l'assurance obligatoire des soins	15
2.4. Stratégie du Conseil fédéral pour la vie la plus saine possible et l'accès aux soins : Santé2030	16
2.4.1. Transformation technologique et numérique	16
2.4.2. Soins de grande qualité avec un système financièrement stable	17
3. Système de fixation du prix des médicaments en Suisse	18
3.1. Évaluation du caractère économique	19
3.1.1. Comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger.....	20
3.1.2. Réexamen des conditions d'admission des médicaments sur la liste des spécialités.....	21
3.2. Stratégies de contrôle de la hausse des coûts des médicaments en Suisse	21
3.2.1. La substitution non-médicale	23
3.2.1.1. La substitution de médicaments dans les hôpitaux.....	23
3.2.2. La substitution générique	24
3.2.3. La substitution biosimilaire	25
3.2.3.1. Marché accessible par les biosimilaires et économies potentielles	27
3.2.3.2. Barrières à la substitution biosimilaire.....	28

4.	L'évaluation pharmacoéconomique.....	31
4.1.	Le marché de la santé selon la théorie économique.....	31
4.1.1.	Le problème économique dans le marché de la santé	31
4.1.2.	Le marché de la santé est imparfait par définition	32
4.1.3.	Évaluation systématique des prestations de soins de santé pour l'allocation optimale des ressources	33
4.2.	L'évaluation des technologies de santé	34
4.2.1.	La pharmacoéconomie et les différents types d'analyses économiques.....	35
4.2.1.1.	Les utilités, la qualité de vie et les années de vie pondérées par la qualité	37
4.2.1.2.	Ratio différentiel coût-résultat.....	38
4.2.1.3.	Seuils de coût-efficacité	40
4.2.2.	Recueil et analyse des données	41
4.2.2.1.	Médecine fondée sur les faits.....	41
4.2.2.2.	Évaluation économique et données issues d'essais randomisés contrôlés	41
4.2.2.3.	Évaluation économique à l'aide de modèles d'analyse décisionnelle.....	42
4.2.2.3.1.	Données et preuves issues du monde réel	43
4.2.2.3.2.	Modèles d'analyse décisionnel basés sur les arbres décisionnels	45
4.2.2.3.3.	Modèles de chaînes de Markov	46
4.2.2.3.4.	Analyse de l'incertitude et de la variabilité dans l'analyse décisionnelle par modélisation.....	48
4.2.2.4.	Particularités de l'analyse statistique des coûts en pharmacoéconomie	50
4.2.2.4.1.	Loi normale	51
4.2.2.4.2.	Particularités des données de coûts	53
4.2.2.4.3.	Comparaison des moyennes arithmétiques de données de coûts.....	54
4.3.	Missions des agences d'évaluation des technologies de santé.....	56
4.3.1.	Swiss Network for Health Technology Assessment.....	56
4.3.2.	Haute Autorité de Santé.....	58
4.3.2.1.	National Institute for Health and Care Excellence.....	58
5.	Synthèse.....	61
IV.	RÉSUMÉ DE THÈSE.....	63
1.	Précis.....	65
1.1.	Contexte	65
1.2.	Objectif et structure de la thèse.....	66
1.3.	Méthodologie et résultats	66
1.3.1.	Première partie.....	66
1.3.2.	Deuxième partie	67
1.4.	Conclusions et perspectives.....	69
2.	Considérations des pharmaciens sur la substitution non-médicale à l'hôpital : une revue systématique des classes de médicaments permettant de réduire les coûts	71
2.1.	Introduction	71
2.2.	Objectif.....	72
2.3.	Méthodologie	72
2.3.1.	Stratégie de recherche	72
2.4.	Résultats	73
2.5.	Discussion	75
2.6.	Conclusion et perspectives.....	75

3.	Raisons expliquant le taux d'interruption de traitement élevé parmi les patients recevant du CT-P13 au CHUV	77
3.1.	Introduction	77
3.2.	Objectif.....	78
3.3.	Méthodologie	78
3.3.1.	Cadre d'étude et patients	78
3.3.2.	Résultats d'intérêt primaire	79
3.4.	Résultats	79
3.5.	Discussion	81
3.5.1.	Taux d'interruption de traitement	81
3.5.2.	Raisons menant à une interruption de traitement	81
3.5.3.	Formation, éducation et coordination des patients et des professionnels de santé	81
3.6.	Conclusion et perspectives.....	82
4.	Expertise, opinion et attitude actuelles des médecins de Suisse occidentale envers les biosimilaires des inhibiteurs du TNF- α	83
4.1.	Introduction	83
4.2.	Objectif.....	83
4.3.	Méthodologie	84
4.3.1.	Mise au point du questionnaire	84
4.3.2.	Administration du questionnaire.....	84
4.4.	Résultats	85
4.4.1.	Caractéristiques des médecins participants	85
4.4.2.	Expérience et connaissances concernant les biosimilaires des inhibiteurs du TNF- α	85
4.4.3.	Confiance et opinion envers les biosimilaires anti-TNF- α	86
4.5.	Discussion	86
4.5.1.	Une progression lente mais positive de la connaissance et de la confiance envers les biosimilaires	86
4.5.2.	Comportement des prescripteurs	87
4.6.	Conclusion et perspectives.....	87
5.	L'introduction d'un biosimilaire de l'infliximab se traduit-elle toujours par des économies pour les hôpitaux ? Une étude descriptive utilisant des données réelles.....	89
5.1.	Introduction	89
5.2.	Objectif.....	90
5.3.	Méthodologie	90
5.3.1.	Population de l'étude, cadre et comparateurs	90
5.3.2.	Mesure et évaluation des ressources et des coûts	91
5.3.3.	Analyse et hypothèses	91
5.4.	Résultats	91
5.4.1.	Caractéristiques des patients	91
5.4.2.	Résultats de coûts	92
5.4.3.	Durée de séjour hospitalier	94
5.5.	Discussion	94
5.5.1.	Coûts ambulatoires	94
5.5.2.	Coûts hospitaliers	95
5.6.	Conclusion et perspectives.....	95

V. BIBLIOGRAPHIE	97
VI. ARTICLES DE THÈSE	115
Pharmacists' Considerations on Non-Medical Switching at the Hospital: A Systematic Review of the Economic Outcomes of Cost-Saving Therapeutic Drug Classes	117
Exploring the Reasons Behind the Substantial Discontinuation Rate Among Patients Taking CT-P13 in a Large Tertiary Hospital in Western Switzerland: A Retrospective Cohort Study Using Routinely Collected Medical Data	125
Current Expertise, Opinions, and Attitude toward TNF- α Antagonist Biosimilars among Physicians: A Self-Administered Online Survey in Western Switzerland	139
Does the introduction of an infliximab biosimilar always result in savings for hospitals? A descriptive study using real-world healthcare resource utilization costs	153
INTRODUCTION	154
METHODS	155
Study population, setting and comparators	155
Measurement and valuation of resources and costs	156
Analytics and assumptions	156
RESULTS	157
Patients' characteristics	157
Costs	157
Length of inpatient stay	159
DISCUSSION	160
Impact of non-medical switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13	161
Limitations	162
CONCLUSIONS	163
REFERENCES	164
VII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	167
VIII. ANNEXES	171

ABRÉVIATIONS

Tableau 1 : Abréviations couramment utilisées (1/2)

ABBREVIATION	LIBELLÉ
ACB	Analyse coût-bénéfice
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
ADPIC	Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
AE	Absence d'efficacité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
anti-H ₂	Antagoniste des récepteurs H ₂
anti-TNF- α	Inhibiteur du facteur de nécrose tumoral α
AOS	Assurance obligatoire des soins
bn.	Billions (i.e., mille milliards)
BNP	Patient n'ayant jamais reçu de médicament biologique
BSB	Baromètre suisse des biosimilaires
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CF	Conseil fédéral
CFM	Commission fédérale des médicaments
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CPE	Comparaison des prix avec l'étranger
CPM	Commission permanente des médicaments
CT	Commission de la transparence
DAP	Disposition à payer
DET	Durée d'exposition au traitement
DFI	Département fédéral de l'intérieur
DSA	Analyse de sensibilité déterministe
DSH	Durée de séjour hospitalier
EAE	Efficacité, adéquation, économicité
EBM	<i>Evidence-based medicine</i>
EI	Effet indésirable
EMA	Agence européenne des médicaments
ERC	Essai randomisé contrôlé
ETS	Évaluation des technologies de santé
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAS	Gastroentérologie
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
IMM	Immunoallergologie
INF	CT-P13
IPP	inhibiteurs de la pompe à protons
JH	Journée d'hospitalisation
LAMA	Loi fédérale sur l'assurance en cas de maladie et d'accidents
LAMal	Loi fédérale sur l'assurance-maladie
LPTH	Loi sur les produits thérapeutiques
LS	Liste des spécialités
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MLG	Modèles linéaires généralisés
mrd.	Milliard
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OAMal	Ordonnance sur l'assurance-maladie
OBSAN	Observatoire suisse de la santé
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OFAS	Office fédéral des assurances sociales
OFSP	Office fédéral de la santé publique
OMC	Organisation mondiale du commerce
OMS	Organisation mondiale de la santé
P-Exf.	Prix ex-factory
PIB	Produit intérieur brut

Tableau 2 : Abréviations couramment utilisées (2/2)

ABBREVIATION	LIBELLÉ
PO	Préparation originale
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PSA	Analyse de sensibilité probabiliste
QALY	Année de vie pondérée par la qualité
R&D	Recherche et développement
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
REM	Infliximab
RHU	Rhumatologie
RIT	Raison d'interruption du traitement
RSS	Ressources de soins de santé
RWD	<i>Real world data</i>
RWE	<i>Real world evidence</i>
SCE	Seuil de coût-efficacité
SNHTA	<i>Swiss Network for health Technology Assessment</i>
SNM	Substitution non-médicale
TCL	Théorème central limite
TIT	Taux d'interruption de traitement
TS	Technologie de santé
UE	Union européenne

III. ÉLÉMENTS DE THÉORIE

Afin de pouvoir s'emparer de toutes les modalités qu'explore la présente thèse, il est nécessaire de décortiquer quelques facettes du système de santé suisse actuel en décrivant les agents économiques clés qui fournissent, consomment et/ou financent les prestations de ce système, et de définir comment les outils empruntés à l'évaluation économique peuvent être exploités pour élaborer un processus d'examen des médicaments à l'hôpital. Le premier chapitre de cette section dresse un contraste entre les promesses de l'industrie pharmaceutique, notamment en termes d'accès à l'innovation, et sa sempiternelle quête de profits. Les deux chapitres suivants se concentrent sur la Suisse, et plus particulièrement sur les finances de son système de santé, ainsi que sur les stratégies élaborées par le Conseil fédéral (CF) pour freiner la hausse des coûts de la santé. Entre les hôpitaux, qui génèrent la majorité des dépenses de santé, et les ménages qui supportent tant bien que mal l'augmentation constante de leurs primes d'assurance-maladie, la fin du chapitre remet en question les particularités, ou l'absence de celles-ci, de l'évaluation du caractère économique des médicaments figurant sur la liste des spécialités (LS) et remboursés par l'assurance obligatoire des soins (AOS). Enfin, le dernier chapitre se consacre entièrement à l'évaluation des technologies de santé (ETS), à l'évaluation économique appliquée aux médicaments (*i.e.*, la pharmacoéconomie), et à leurs outils. Il s'attaque ainsi à la problématique de l'allocation des ressources de soins de santé (RSS) en démêlant quelques sinuosités de la théorie économique appliquée au marché de la santé et décrit les structures gouvernementales en place en Suisse, en France et en Grande-Bretagne en charge de guider ces décisions d'allocation parfois lourdes de conséquences financières et morales.

1. L'industrie pharmaceutique

Les revenus mondiaux issus de la vente de médicaments ont affiché un taux de croissance annuel stable entre 3 et 4 % pendant ces 10 dernières années pour s'établir à CHF 1.3 billion¹ (bn.) en 2021 (1-3). Selon les modèles de projection utilisés, ces revenus pourraient atteindre entre CHF 1.6 bn. en 2026 et CHF 2.2 bn. en 2029, avec un taux de croissance de 7 % pour la période 2021-2029 (1-3). De par ses revenus, ses investissements dans la recherche et le développement (R&D) et son rôle en tant qu'employeur, l'industrie pharmaceutique a représenté depuis le début du XX^e siècle un pilier important de l'économie de plusieurs pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) où elle y employait plus de 1.2 million (mio.) de personnes en 2018 (4, 5).

1.1. Géant de l'économie suisse

L'industrie pharmaceutique fait partie des principales branches d'exportation en Suisse et contribue significativement à la croissance de son économie (6). En 2020, la Suisse occupait la 1^{re} place européenne en termes de volume de production (CHF 63 milliards [mrd.]² et en 2021, les exportations ont atteint CHF 131 mrd. ; soit près de 50 % de la valeur totale des exportations suisses³ (7-9).

En termes de valeur ajoutée, l'industrie pharmaceutique s'est placée en 7^e position des plus gros contributeurs au produit intérieur brut (PIB) suisse en 2020 (4.8 %) (10). La même année, la branche employait environ 45'000 personnes⁴, soit 1 personne sur 100 en Suisse, toutes professions confondues (7, 11, 12). En termes de productivité directe, cela équivalait à 727'000 CHF/employé.e ou CHF 397 par heure de travail investie, faisant de l'industrie pharmaceutique l'un des secteurs les plus productifs en Suisse et contribuant à la troisième place mondiale de cette dernière au rang des pays les plus compétitifs (7, 13). Par ailleurs, la Suisse a été classée en 1^{re} place des pays les plus innovants au monde en 2020 (4, 13).

¹ *i.e.*, CHF 1'300 milliards

² Au prix à la sortie d'usine

³ Sans les métaux précieux, pierres gemmes, objets d'art et antiquités

⁴ En équivalent plein temps (EPT)

1.2. Entre philanthropie et profits

1.2.1. *L'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce*

L'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) est entré en vigueur le 1^{er} janvier 1995 au niveau mondial et a eu pour but d'appliquer les principes du système commercial aux droits de propriété intellectuelle. En d'autres termes, ces accords ont fixé les normes juridiques minimales en matière de protection de la propriété intellectuelle, notamment en ce qui concerne les brevets des produits pharmaceutiques (14, 15).

Bien qu'initialement établi pour promouvoir et récompenser l'innovation, cet accord a rapidement été remis en question, car les populations les plus défavorisées ne pouvaient s'offrir des médicaments innovants et onéreux encore protégés par des brevets (14, 16, 17). Pire, les observateurs internationaux ont dénoncé l'Accord sur les ADPIC comme étant un système d'incitation basé sur le profit qui privilégie le développement de nouveaux médicaments pour les pays riches et les maladies chroniques non-transmissibles (*p. ex.*, le diabète, les maladies cardiovasculaires, le cancer) au détriment des maladies des pays pauvres, telles que les maladies tropicales. (16, 18). Parallèlement à la multiplication des brevets déposés, l'industrie pharmaceutique a revu son modèle de fixation de prix afin de ne plus se baser sur les coûts effectifs investis pour le développement d'un nouveau médicament, mais plutôt sur la valeur que représente celui-ci aux yeux de l'acheteur, ce qui a contribué à l'augmentation continue des prix des médicaments ces dernières années¹ (19-23). Le principal argument avancé par l'industrie étant que la R&D de nouveaux médicaments consomme de plus en plus de temps, coûte davantage d'argent, et est indissociable d'une considérable prise de risque. Les associations des industriels rappellent ainsi volontiers qu'un nouveau médicament coûte aujourd'hui entre CHF 2.3 et 2.5 mrd. et prend environ 12 ans pour être développé (5, 6). De l'autre côté, des organismes indépendants ont estimé que ces coûts seraient en fait 15 à 40 fois inférieurs (16). De plus, la prise de risque sonne comme un argument creux en faveur de la prolifération des brevets déposés étant donné qu'elle fait partie intégrante du *business model* des industries pharmaceutiques.

¹ *Value-based pricing* en anglais

Les ravages de l'épidémie de VIH/SIDA¹ en Afrique australe et l'inégalité d'accès aux traitements ont suscité une indignation mondiale et a poussé les membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) à adopter la Déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC en 2001 afin de promouvoir l'accès de médicaments innovants aux populations défavorisées (24-26). Celle-ci prévoyait deux « flexibilités » : l'octroi de licences obligatoires, qui permettent l'exploitation d'une invention brevetée sans l'autorisation du détenteur du brevet ; et les importations parallèles, qui autorisent un approvisionnement à l'étranger (à un prix d'achat inférieur), par un canal non autorisé par le producteur (25, 27, 28). En 2011, la mise sur le marché du Sovaldi® (sofosbuvir), un traitement pour l'hépatite C jusqu'alors incurable, a non seulement relancé le débat sur l'approvisionnement des pays à faible revenu en médicaments innovants, mais a également mis dans l'embarras les systèmes de santé des pays dits « riches » qui ont dû restreindre l'accès au traitement pour éviter l'effondrement de leurs systèmes de financements de soins de santé (29-31). Ils ont ainsi été pris en otage par un système protégé, en partie, par eux-mêmes (16, 32).

Récemment, l'indignation internationale a atteint son paroxysme avec la pandémie mondiale due à la COVID-19 où plus de CHF 100 mrd. de fonds publics ont été investis par les gouvernements dans le développement de tests de dépistage et de traitements, sans instaurer des conditions concrètes sur leur approvisionnement (32-34). Il en a résulté une prise de risque minimum par l'industrie pharmaceutique, la privatisation de pharamineux profits en dépit d'un financement public massif, et le libre choix des entreprises pharmaceutiques de fixer les conditions d'accès aux tests, aux vaccins et aux traitements (16). En fin de compte, ce sont une fois de plus les pays à faible revenu et les pays en développement qui ont été victimes de l'Accord sur les ADPIC ; ils se sont vu refuser la possibilité de vacciner même les membres les plus vulnérables de leur population alors que des millions de doses de vaccins inutilisés par le Groupe des sept² et l'Union européenne (UE) ont expiré en 2021 (14, 32).

1.2.2. Asymétrie d'information

Le problème de l'asymétrie de l'information désavantage les agences nationales de santé lorsqu'elles négocient le prix des médicaments innovants avec les multinationales pharmaceutiques, comme ceux destinés au traitement du cancer ou à

¹ Virus de l'immunodéficience humaine / Syndrome d'immunodéficience acquise

² Allemagne, Canada, États-Unis, France, Italie, Japon et Royaume-Uni (*i.e.*, le G7)

la prise en charge de maladies rares (35). Cette asymétrie est exacerbée par le manque de transparence concernant les investissements en R&D, les résultats non publiés d'essais cliniques non-concluants et les négociations confidentielles sur les rabais accordés aux gouvernements (16, 17, 36). Les conséquences étant, d'une part des coûts plus élevés, et d'autre part, des délais d'accès aux traitements rallongés pour les patients (37).

En Europe, plusieurs initiatives réunissant différents pays (*p. ex.*, dans la zone du BeNeLux¹ et des pays baltiques) ont été lancées afin de former un front commun lors des négociations concernant l'acquisition de nouveaux médicaments (38, 39). Bien que ces initiatives semblent prometteuses, elles risquent de ne pouvoir se limiter qu'aux pays à revenus similaires et devront surpasser les inévitables différences entre les systèmes légaux et de santé de ces pays. Les autres stratégies employées par au moins deux tiers des membres de l'OCDE pour mitiger les risques financiers étant les contrats d'accès au marché² (40, 41). Il en existe trois catégories principales qui ont pour but de lier les paiements aux entreprises, ou les remises versées par celles-ci, aux performances réelles des médicaments négociés : les contrats commerciaux, les contrats basés sur la performance³, et les contrats basés sur la performance avec prise en charge conditionnée par le recueil de données probantes (40, 41).

¹ Belgique, Pays-Bas, Luxembourg

² *Market access agreements* en anglais

³ *Pay for performance* en anglais

2. Le système de santé en Suisse

2.1. Fonctionnement

Le système de santé suisse est un système de type bismarckien qui repose en majeure partie sur une assurance obligatoire des soins (AOS) financée par les ménages privés (42). Bien que l'État y joue un rôle de régulateur et défini certaines lignes directrices, les entités au sein du système exercent pleinement leur pouvoir démocratique et leurs racines libérales. Régulièrement classé parmi les meilleurs au monde, le système de santé suisse se distingue par une garantie de l'accès aux soins, une large gamme de services pris en charge par l'AOS, et une qualité élevée des soins (1^{re} place européenne en 2018 selon *Health Consumer Powerhouse* (42)). Malheureusement, il s'illustre également par des coûts pharamineux qui le classent régulièrement en tête des systèmes de santé les plus coûteux parmi les pays de l'OCDE. Ce chapitre abordera donc brièvement les origines du système de santé suisse pour ensuite se concentrer sur son financement, sur les hôpitaux et sur les médicaments. Les axes politiques déployés par le CF en matière de santé seront abordés à la fin du présent chapitre.

2.1.1. *La santé*

Alors considéré comme un bien collectif avec le développement de l'hygiène en Occident, la santé devient peu à peu un bien individuel avec l'arrivée de la médecine scientifique (biomédecine) au XIX^e siècle (43). La médicalisation de la santé dissocie ainsi l'individu du collectif dans lequel il vit et jette les prémices de deux systèmes parallèles : le premier sous la responsabilité de l'État concerne les programmes de prévention et de promotion de la santé ; l'autre, sous la responsabilité médicale, est axé sur la maladie et ses traitements (44). En 1946, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose une définition étendue de la santé, ratifiée par la Suisse en 1947 : « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (45). La santé est déterminée par de nombreux facteurs sociaux et économiques (*i.e.*, les déterminants de la santé) et dépend d'autres domaines comme l'éducation, le logement ou l'environnement (46). Bien que la définition de l'OMS s'applique autant à la santé individuelle qu'à la santé publique, c'est le modèle scientifique de la biomédecine appliqué à l'individu qui a fini par dominer la compréhension populaire moderne de ce que représente la santé (43). C'est ce décalage de philosophies qui est à l'origine de

la divergence actuelle entre les dépenses de santé focalisées sur les services médicaux et la négligence de la promotion et de la prévention de la santé (Figure 1).

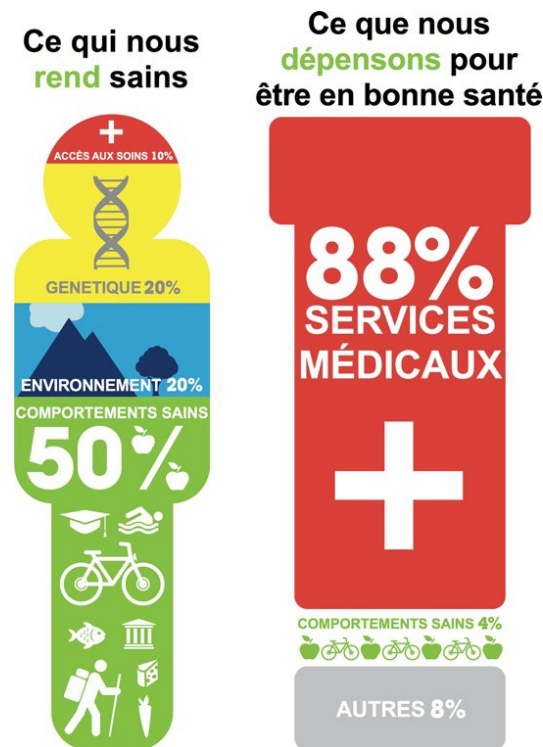


Figure 1 : Contraste entre ce qui confère de la santé et où sont alloués les financements en matière de soins de santé. Données 2015 de l'Organisation de coopération et de développement économiques [OCDE] pour les USA, adapté de : Broussard B., 2019 (47, 48)

2.1.2. Le système de santé suisse

La structure du système de santé suisse actuel remonte à la fin du XIX^e siècle lorsque des assurances-maladie et mutuelles facultatives sont venues compléter le trio « patients – État – fournisseurs de prestations » dans un système déjà décentralisé et relativement complexe (43) (Figure 2).

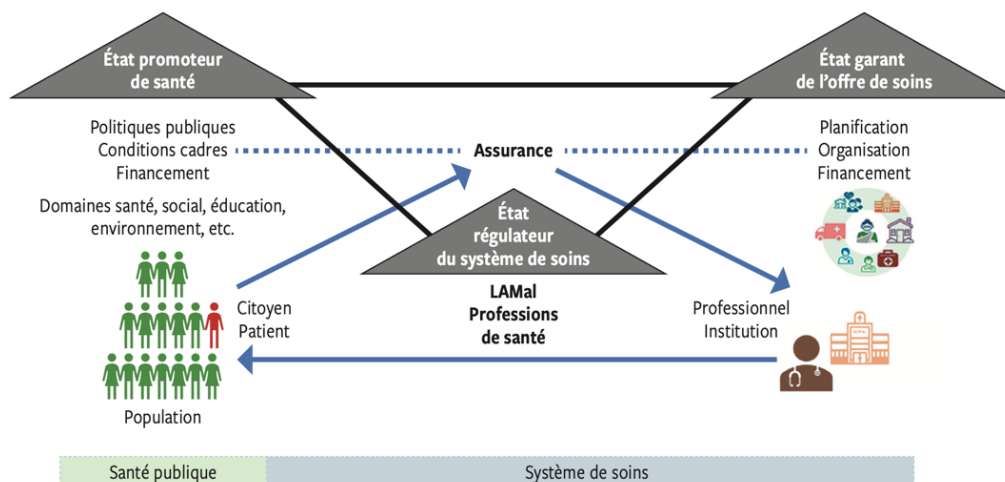


Figure 2 : Le système de santé suisse se constitue de 4 acteurs principaux. LAMal = Loi fédérale sur l'assurance-maladie. Tiré de : Monod S., Grandchamp C., 2022 (43)

En 1890, la Confédération se voit attribuer la compétence d'instituer une assurance-maladie et accident obligatoire afin que chaque citoyen puisse bénéficier d'une couverture et d'une prise en charge (49). L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) est quant à lui créé en 1893 et ce sont les votations de 1911 qui aboutiront sur la Loi fédérale sur l'assurance en cas de maladie et d'accidents (LAMA), ancêtre de l'actuelle Loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal), qui précise les conditions d'affiliation des assurés auprès des assurance-maladie privées et publiques. Ces assurances continueront de fonctionner selon le principe de l'autogestion et de l'autoréglementation, si ce n'est qu'elles seront tenues d'admettre tous les individus aux mêmes conditions, et de permettre à leurs assurés de changer librement de caisse-maladie (49). En 1912, le Département fédéral de l'intérieur (DFI) créera l'Office fédéral des assurances sociales (OFAS), ce qui étendra le rôle régulateur de l'État dans l'organisation de la santé en Suisse, même si les différentes entités privées du système continueront de jouir d'un degré élevé d'autonomie (49-51).

La Suisse étant un État fédéral, les cantons continueront d'exercer leur politique de protection de manière indépendante jusqu'à la fin du XX^e siècle (49). En 1996, la nouvelle LAMal étendra l'obligation de s'assurer à tout le territoire, créera une base légale pour plusieurs instruments de maîtrise des coûts, et consolidera la question d'une concurrence régulée (43, 49). L'architecture de ce système construit sur des bases privées, dont les acteurs principaux sont les assurances et les médecins, cultive les gènes d'une Suisse libérale et démocratique ; l'État y joue un rôle de contrôle et de régulateur, mais toutes les entités maintiennent un degré de liberté important.

2.1.3. État de santé de la population et densité médicale en Suisse

Le système de santé suisse est renommé internationalement pour sa capacité à transformer ses investissements en résultats de santé (52). En 2020, les Suisses avaient la 5^e plus longue espérance de vie de l'OCDE, malgré l'épidémie de la COVID-19 qui a provoqué un net recul en raison des deux périodes successives de surmortalité (48, 53, 54). En 2017, 85 % de la population estimait que son état de santé était bon ou très bon, contre 15 % qui présentaient des symptômes de détresse psychologique moyenne ou élevée ; la dépression étant la maladie psychique la plus fréquente avec les jeunes de 15 à 24 ans qui sont les plus à risque (54, 55).

Depuis 2002, le nombre d'hospitalisations dues à des maladies cardiovasculaires en Suisse a augmenté de 22 %, en faisant la 3^e cause d'hospitalisation et la 1^{re} cause de

mortalité dans le pays, devant le cancer, avec 40'000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (54). Le vieillissement de la population et la prévalence croissante des maladies chroniques et d'autres maladies non-transmissibles (comme les désordres musculosquelettiques et le diabète) en Suisse sont des caractéristiques communes aux pays développés qui continueront d'exercer une pression croissante sur les dépenses de santé (56-59).

En 2021, la Suisse comptait 104 hôpitaux de soins généraux ainsi que 172 cliniques spécialisées. Bien que le nombre d'établissements ait diminué de 8 % entre 2010 et 2020, principalement en raison de regroupements, le nombre de lits est resté stable (37'845 en 2021), et le nombre de travailleurs dans le système de santé a augmenté de 25 % à 174'593 employés (54, 60). Entre autres, la Suisse comptait 4.39 médecins (6^e OCDE), 18.37 infirmiers (1^{er} OCDE) et 0.67 pharmacien (24^e OCDE) par millier d'habitants (48, 61).

2.2. Coûts du système de santé

2.2.1. *Comparaison du produit intérieur brut*

Il est courant de comparer la Suisse aux autres pays en calculant la part des coûts de la santé par rapport au PIB. En 2020, la Suisse se situait ainsi à la 6^e place des pays de l'OCDE avec des coûts qui ont atteint 11.8 % de son PIB, en progression de 2.7 % depuis 1997 (48, 54, 62). En termes de dépenses par habitant, la Suisse se classait à la 2^e place des pays de l'OCDE en 2020 avec CHF 9'645 par habitant, un chiffre qui est lui aussi en constante augmentation depuis les années 2000 (63).

2.2.2. *Biens de santé*

Les biens de santé (*i.e.*, médicaments soumis à prescription, médicament en vente libre, consommables, et appareils thérapeutiques) représentent une part stable de 15 % des coûts de la santé depuis 2013. Ce sont les médicaments soumis à prescription qui sont responsables de la majorité des coûts au sein de la prestation des biens de santé (60 % en 2021, +0.5 %/an depuis 2011). Les coûts de ces médicaments ont été respectivement générés à hauteur de 45 % et 53 % par le commerce de détail (*i.e.*, principalement les pharmacies), et par les hôpitaux et les prestataires de soins ambulatoires et de soins à domicile en 2021 (Figure 3).

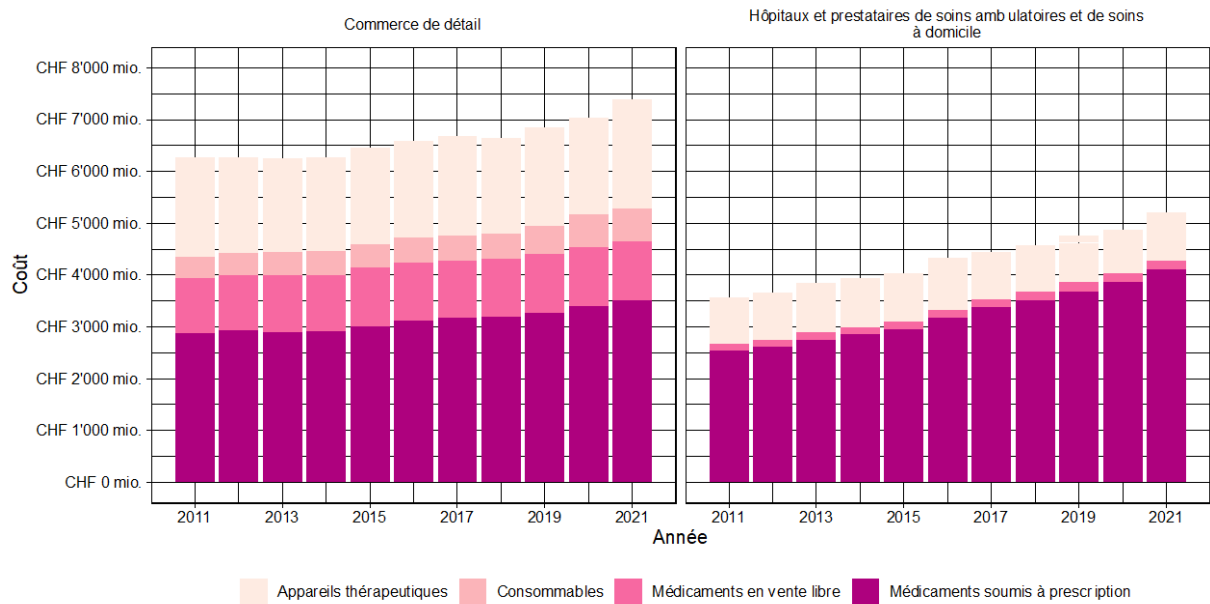


Figure 3 : Évolution des coûts de la prestation « bien de santé » pour le commerce de détail et les hôpitaux et prestataires de soins ambulatoires et de soins à domicile. Données 2023 de l'Office fédéral de la statistique [OFS] (64)

2.3. Financement du système de santé

Concrètement, le financement du système de santé suisse est réparti entre : 1) une partie privée composée par les ménages et les entreprises (2/3) ; et 2) une partie publique avec la confédération, les cantons et les communes (1/3) (Figure 4).

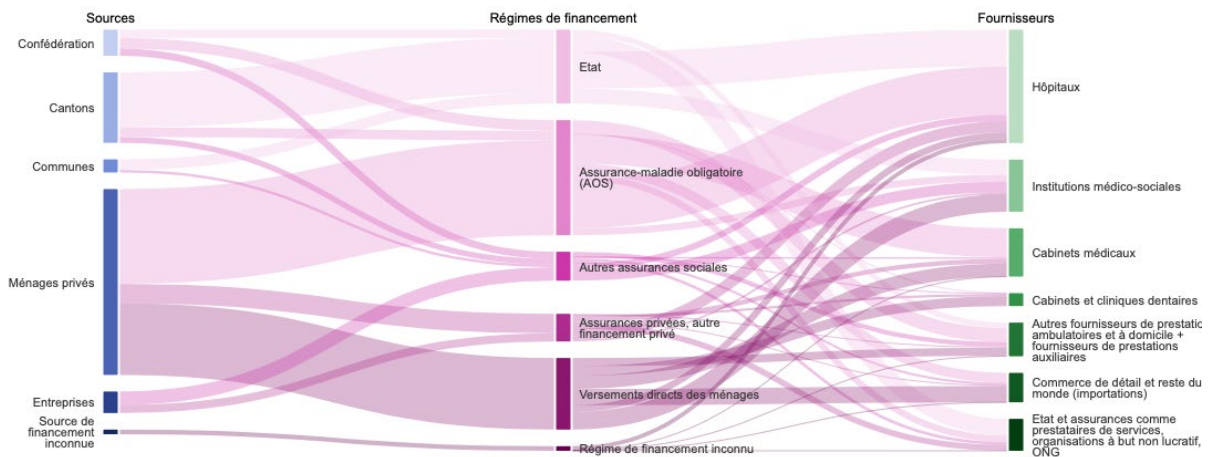


Figure 4 : Coût et financement du système de santé – Total : CHF 86'344 mio. Tiré de : Office fédéral de la statistique [OFS], 2023 (65)

Ces sources de financement alimentent des régimes de financement qui approvisionnent à leur tour les fournisseurs de prestations. L'entrée en vigueur de la LAMal en 1996 a transféré la responsabilité du financement des hôpitaux des communes aux cantons tandis que les assurances-maladie sont restées organisées selon le droit privé (49). Dans le canton de Vaud, les hôpitaux sont ainsi financés à hauteur de 55 % par le canton (66, 67). C'est en raison des coûts supplémentaires

engendrés par la crise liée à la COVID-19 que l'État a enregistré le taux de progression le plus élevé parmi les régimes de financement, avec une augmentation de 30 % entre 2019 et 2021 (Figure 5B).

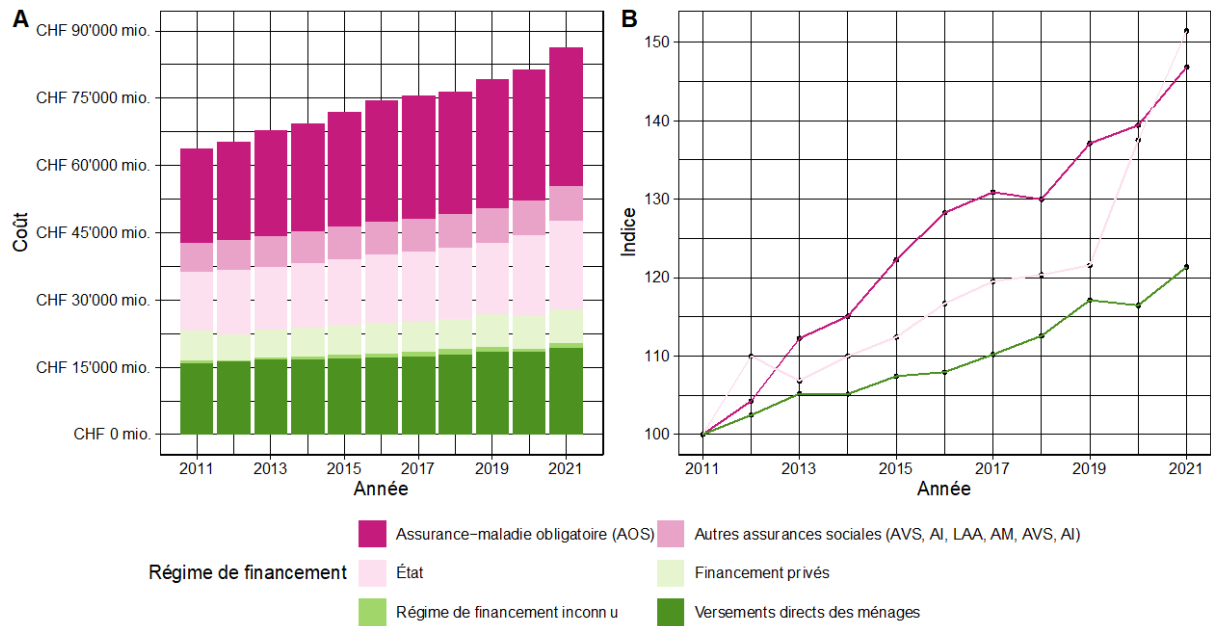


Figure 5 : (A) Évolution des coûts des régimes de financement depuis 2011. (B) Indices de progression des coûts des trois régimes de financements principaux (de haut en bas : État, AOS, versements directs des ménages). L'indice de base (100) a été fixé à 2011. Données 2023 de l'Office fédéral de la statistique [OFS] (64)

Le financement repose sur un système de répartition où les fonds collectés sont redistribués aux fournisseurs de prestations. Ce type de financement assure la viabilité financière du système de santé en veillant à ce que les coûts des services de santé soient couverts par les fonds collectés. Dans ce contexte, les assurances-maladie sont tenues de constituer des réserves minimales et de compenser les risques d'autres assureurs qui auraient un plus grand nombre de patients à haut risque (68, 69).

Les années 2004 et 2012 marquent respectivement l'entrée en vigueur de la structure tarifaire nationale TARMED et des forfaits par cas liés aux prestations (SwissDRG¹) qui standardisent les coûts facturés par les fournisseurs prestations dans toute la Suisse (49, 70, 71). TARMED est utilisé dans le domaine ambulatoire et se base sur un système de points tarifaires à additionner en fonction des actes. Il répertorie à ce jour plus de 4'600 positions qui permettent de tarifier la quasi-totalité des prestations médicales et paramédicales. En outre, TARMED est un tarif négocié directement par les partenaires tarifaires. SwissDRG est quant à lui un système de classification des cas d'hospitalisation qui permet d'attribuer chaque séjour hospitalier à un groupe de cas lié au diagnostic. Ces groupes, et les rémunérations correspondantes, sont définis

¹ *Diagnosis-Related Groups* (DRG) en anglais

de manière uniforme pour tous les soins stationnaires de Suisse. SwissDRG se décline également en structures tarifaires pour la psychiatrie et la réadaptation (respectivement TARPSY et St Reha) (72).

TARMED et SwissDRG ont des avantages et inconvénients communs. En effet, ils fournissent des systèmes de tarification standardisés et transparents qui offrent un contrôle sur les coûts des prestations et qui incitent les fournisseurs de prestations à continuellement améliorer la qualité des soins prodigués. Le revers réside dans la complexité et dans la rigidité de ces systèmes. En effet, en fonction des prestations ou des cas, il peut être difficile de déterminer un tarif approprié. Par ailleurs, ces tarifications ne reflètent pas toujours avec précision le coût réel d'une prestation de soins, ce qui peut entraîner des pressions financières pour les fournisseurs de prestations. Dans le domaine stationnaire, les thérapies innovantes très coûteuses ne bénéficient pas immédiatement ou systématiquement d'une rémunération SwissDRG supplémentaire, ce qui entraîne des pertes sèches pour les hôpitaux qui ne reçoivent qu'une compensation liée au groupe de cas. La dernière version des SwissDRG a été approuvée par le CF le 09 décembre 2022 (73).

De par son système d'allocation des sources de financement, la Suisse ne consacre que 4 % de son PIB aux dépenses de santé (14^e OCDE) (48). En incluant les versements directs, les ménages suisses sont les premiers contributeurs au financement de leur santé parmi les pays de l'OCDE (2). L'augmentation des coûts de la santé est par conséquent un fardeau qui pèse directement sur le portefeuille des ménages.

2.3.1. Financement des fournisseurs de prestations par l'assurance obligatoire des soins

Depuis 1994, l'obligation de s'assurer auprès d'une caisse d'assurance-maladie privée a été étendue à tous les cantons suisses (49, 74). L'AOS garantit les mêmes soins à tous les individus et protège les assurés en cas de maladie, de maternité et d'accident. Par définition, les prestations prises en charge par celle-ci doivent être efficaces, appropriées et économiques (*i.e.*, critères « EAE ») (75, 76). L'AOS est financée d'une part par les primes d'assurance-maladie et d'autre part par la participation directe aux coûts. Elle a financé 36 % des coûts de la santé en 2021, avec une progression de 47 % depuis 2011 (Figure 5).

Les primes sont fixées par l'assureur et échelonnées en fonction de l'âge de l'assuré, du modèle d'assurance, et de son lieu de résidence ; un canton pouvant ainsi comporter plusieurs échelons (77). En outre, les primes sont indépendantes du revenu des assurés. Depuis la réforme de 1994, la LAMal prévoit également une réduction des primes financée par la Confédération et les cantons pour les assurés de condition économique modeste, les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (78, 79). En 2020, c'est près de 2.4 mio. de personnes (24 % des assurés) qui en ont bénéficié (80). Ainsi, malgré la robustesse du système de santé suisse, l'accès aux soins de santé des couches les plus défavorisées de la population peut se retrouver menacé au point où une partie de la population doit renoncer à certaines prestations de santé (81, 82).

La participation directe aux coûts comprend une franchise annuelle fixe ainsi qu'une quote-part en pourcentage fixe, qui s'applique sur le volume de soins consommé. La franchise ordinaire est fixée à CHF 300, mais l'assuré est libre d'en choisir une plus élevée afin de bénéficier en contrepartie d'une réduction de prime (83). L'assuré est tenu de payer l'intégralité de ses dépenses de santé jusqu'à concurrence de sa franchise, une fois celle-ci dépassée, il doit continuer à contribuer à hauteur de 10 % des dépenses et au maximum jusqu'à CHF 700. La LAMal prévoit des dispositions particulières en matière de participation aux coûts en cas de grossesse, de traitement de longue durée, de maladie grave et pour les enfants (84).

Le groupe de fournisseurs de prestations le plus coûteux de l'AOS sont les hôpitaux qui ont cumulé près de 42 % des coûts en 2021 (secteurs ambulatoires et stationnaires cumulés). Viennent ensuite les prestataires de soins ambulatoires et de soins à domicile avec une part se montant à 35 %. La part du commerce de détail, dont les coûts sont générés aux 9/10 par les pharmacies, a atteint 9 % des coûts de l'AOS en 2021. Ces fournisseurs de prestations ont vu leurs coûts augmenter de respectivement 43 %, 60 % et 34 % depuis 2011 (Figure 6B).

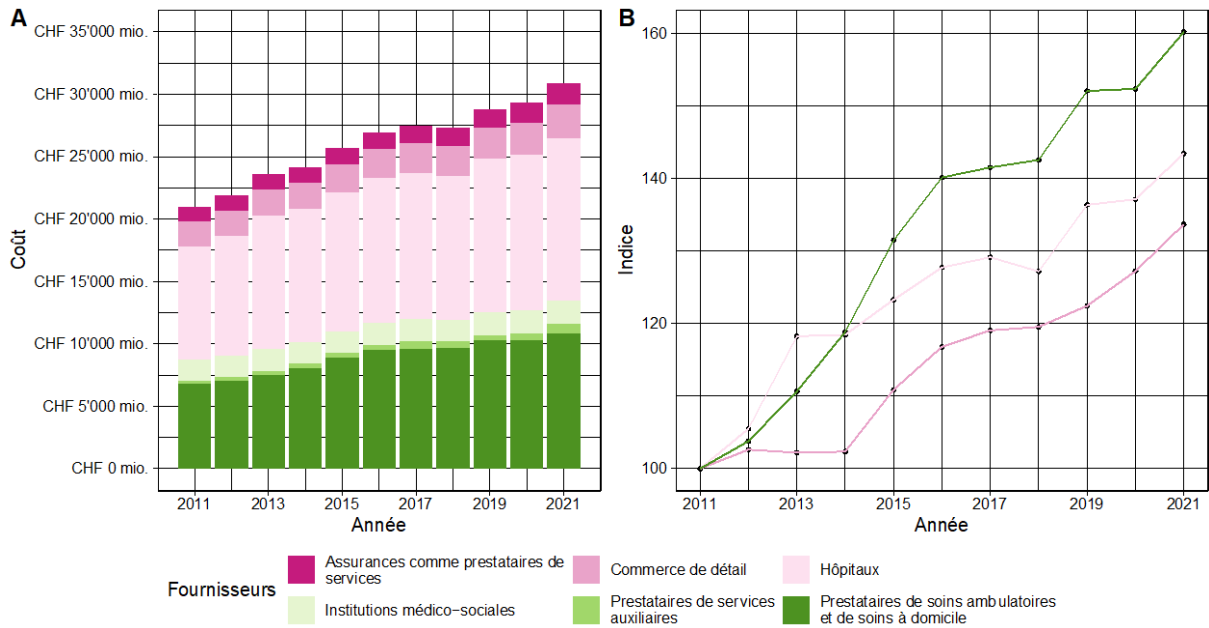


Figure 6 : (A) Évolution des coûts des fournisseurs de prestations financés par l'assurance obligatoire des soins (AOS) depuis 2011. (B) Indices de progression des coûts des 3 plus importants fournisseurs de prestations en termes de coûts, financés par l'AOS depuis 2011 (de haut en bas : prestataires de soins ambulatoires et de soins à domicile, hôpitaux, commerce de détail). L'indice de base (100) a été fixé à 2011. Données 2023 de l'Office fédéral de la statistique [OFS] (64)

2.3.2. Financement des prestations par l'assurance obligatoire des soins

En Suisse, ce sont les soins (*i.e.*, curatifs somatiques) qui coûtent le plus à l'AOS avec une part qui a atteint 64 % en 2021 (Figure 7A). Viennent ensuite les biens de santé avec une part de 20 % en 2021. Les parts de ces prestations ont respectivement progressé de 41 %, et 59 % depuis 2011 (Figure 7B).

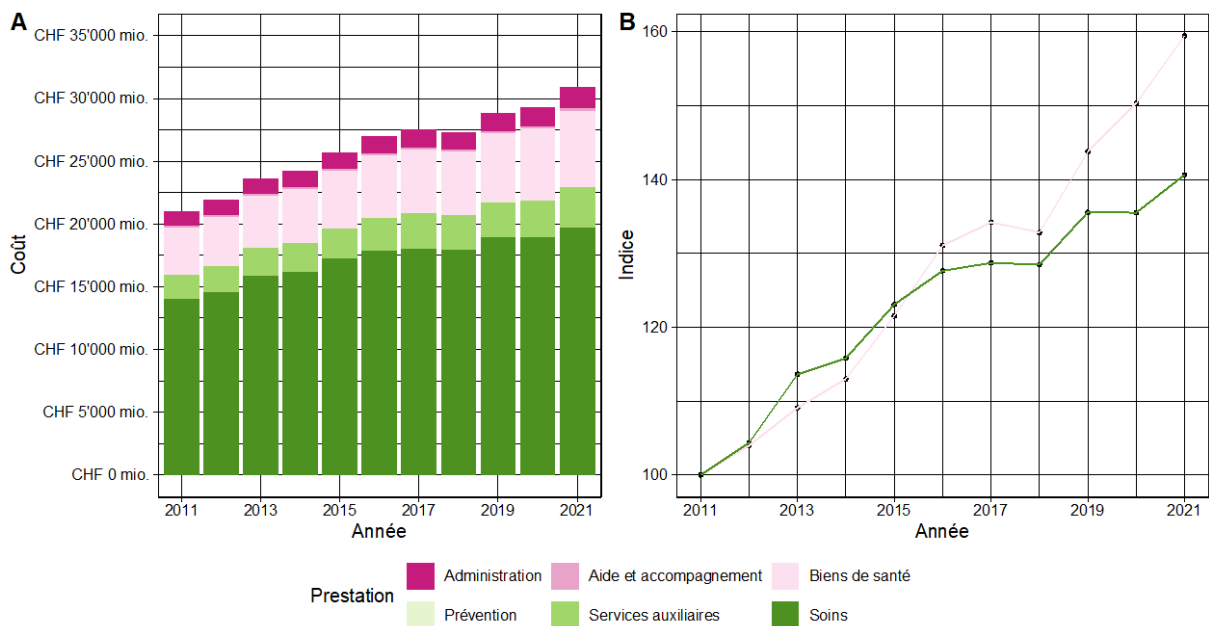


Figure 7 : (A) Évolution des coûts des prestations financées par l'assurance obligatoire des soins (AOS) depuis 2011. (B) Indices de progression des coûts des principales prestations financées par l'AOS depuis 2011 (de haut en bas : biens de santé, soins). L'indice de base (100) a été fixé à 2011. Données 2023 de l'Office fédéral de la statistique [OFS] (64)

2.4. Stratégie du Conseil fédéral pour la vie la plus saine possible et l'accès aux soins : Santé2030

Dans un contexte de prévalence croissante des maladies non-transmissibles, de vieillissement de la population et de pénurie de professionnels de la santé, la Confédération et les cantons ont mis en œuvre, depuis 2013, un ensemble de mesures pour améliorer le système de santé du pays, assurer sa pérennité et soulager les ménages qui subissent une pression économique croissante : Stratégie Santé2030 (Annexe 1.4) (57). Les initiatives clés de Santé2030 comprennent la promotion de mesures préventives, la modernisation des prestations de soins de santé, le renforcement de la collaboration entre les prestataires de soins de santé et la garantie de la viabilité financière du système de santé. Dans son sillage, les procédures de consultation des 1^{er} et 2^e volets de mesures visant à maîtriser les coûts, et les modifications de la LAMal y relatives, se sont achevées fin 2022 (85, 86). Parmi les projets du 2^e volet, le contre-projet indirect à l'initiative pour un frein aux coûts, lancée par le Centre en 2021, prévoit d'introduire des objectifs fixant une croissance maximale des coûts et l'exploitation du potentiel d'efficience existant (87).

Deux des défis de la stratégie Santé2030 seront brièvement abordés : 1) la transformation technologique et numérique ; et 2) les soins de grande qualité avec un système financièrement stable.

2.4.1. *Transformation technologique et numérique*

L'objectif de ce défi est l'exploitation des données de santé et des technologies. Les données de santé se définissent comme des données décrivant l'état de santé, ou qui sont susceptibles de l'influencer, et qui sont issues de sources hautement diverses qui s'organisent aujourd'hui dans ce qui ressemble à un véritable écosystème de données (Annexe 1.4.2) (88, 89). Dans le but de réaliser cet objectif, une des priorités est la numérisation coordonnée du système de santé qui permettra de tendre vers l'élaboration d'un système intégré d'information sur la santé (*i.e.*, système de soins intégrés). Les améliorations nécessaires dans les processus de collecte, de traitement et de la présentation des données sont détaillées dans le rapport du CF : « Rapport concernant l'amélioration de la gestion des données dans le domaine de la santé du 12.01.2022 » (90).

La numérisation se définit comme un processus de conversion d'informations analogiques en format numérique, qui peuvent être stockées, traitées et analysées par

ordinateur (91). Son caractère coordonné désigne une harmonisation entre les différents acteurs du système de santé afin de permettre une utilisation multiple des données et des infrastructures. La numérisation coordonnée est ainsi une condition *sine qua none* à l'exploitation des données de santé de manière efficiente et la mise en place d'un système de soins intégrés (57). Des défis continus, notamment la protection des données (enjeux éthiques et juridiques), le manque de normalisation et d'interopérabilité des systèmes de données, ainsi que le financement et l'allocation de ressources pour les projets de numérisation, devront être relevés pour que la numérisation coordonnée des données de santé puisse bénéficier au système (57, 92). Les initiatives suisses actuelles pour des systèmes de soins intégrés sont détaillées en Annexe 1.4.1.

2.4.2. Soins de grande qualité avec un système financièrement stable

L'objectif de ce défi est l'augmentation de la qualité des soins avec une réduction des prestations superflues, insuffisantes et inadéquates. Ces prestations, découlant de soins excessifs et inadéquats, pourraient être évitées et permettraient une réduction des coûts.

En parallèle de la mise en place d'un système de soins intégrés, l'amélioration des bases de données devra permettre d'identifier et d'éviter les prestations superflues, insuffisantes et inadéquates, d'améliorer la coordination entre les différents fournisseurs de prestations, et de garantir l'accessibilité des nouveaux médicaments, des méthodes de diagnostic et des traitements onéreux à la population.

3. Système de fixation du prix des médicaments en Suisse

Seules les préparations originales (PO)¹ qui figurent sur la LS, et qui sont par conséquent prises en charge par l'AOS, sont soumises à un processus de fixation des prix. Les médicaments² dits « hors-liste » possèdent une politique de prix libres. Les prix figurant sur la LS sont les prix maximums qui peuvent être facturés lors de la remise des médicaments et se composent du prix ex-factory³ (P-Exf.) et de la part relative à la distribution (93, 94). Dans tous les cas, les médicaments doivent disposer d'une autorisation valable de mise sur le marché (AMM) de la part de Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques (95).

Alors que Swissmedic examine les caractères de qualité, de sécurité et d'efficacité et évalue le rapport bénéfice/risque du médicament pour octroyer une AMM, l'OFSP, en consultation avec la Commission fédérale des médicaments (CFM), considère les aspects d'efficacité, de valeur thérapeutique (*i.e.*, adéquation) et de caractère économique pour évaluer si une PO peut être admise dans la LS ; ce sont les « critères EAE » (96-98) (Figure 8). Seule l'évaluation du caractère économique sera abordée ici.

¹ Selon l'Art. 4 de la Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (LPTh ; RS 812.21) : « médicament avec un principe actif autorisé en premier par Swissmedic, y compris toute forme galénique autorisée au même moment ou ultérieurement »

² *ibid* : « les produits d'origine chimique ou biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, ou présentés comme tels, et servant notamment à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter des maladies, des blessures et des handicaps ; le sang et les produits sanguins sont considérés comme des médicaments »

³ « *Comprend toutes les prestations de l'entreprise de fabrication et de distribution jusqu'à la sortie de l'entrepôt en Suisse (ou prix facturé aux revendeurs, sans le commerce de gros et de détail).* »

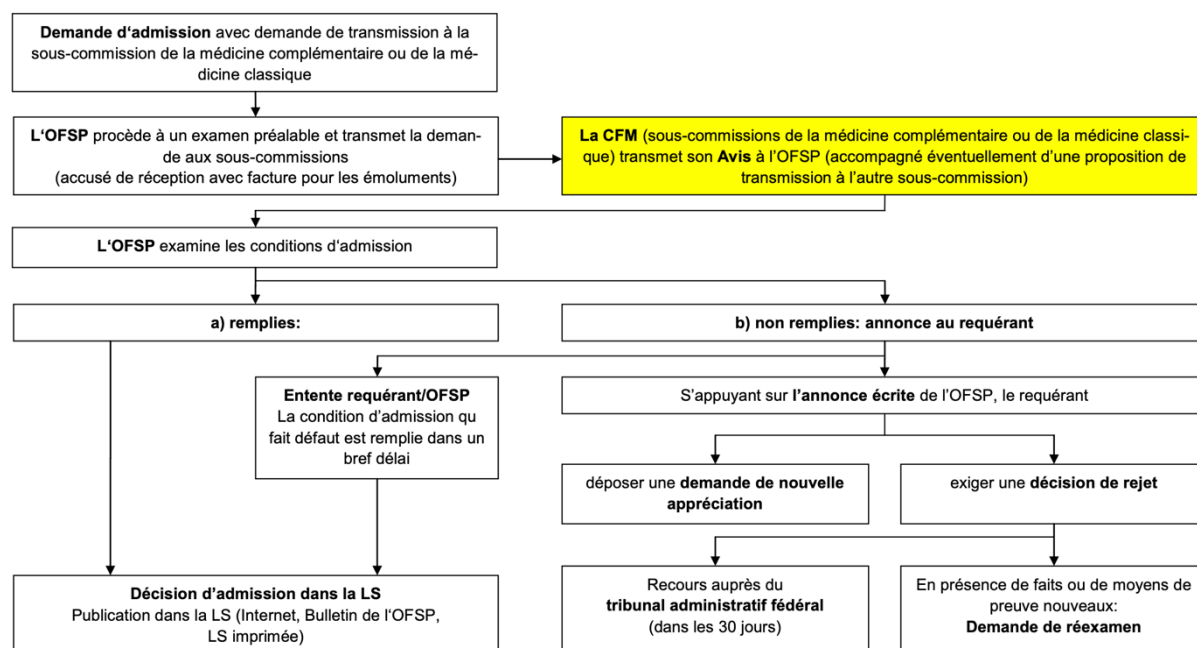


Figure 8 : Procédure d'admission des médicaments dans la liste des spécialités (LS). *CFM* = Commission fédérale des médicaments ; *OFSP* = Office fédéral de la santé publique. Tiré de : OFSP – Médicaments : processus d'admission dans la LS, 2016 (99)

3.1. Évaluation du caractère économique

Par définition : « Un médicament est réputé économique lorsqu'il produit l'effet thérapeutique recherché à un coût aussi réduit que possible » (100). En d'autres termes, en plus d'être efficace, le médicament se doit d'être efficient pour figurer sur la LS. L'évaluation du caractère économique des PO repose sur deux comparaisons qui comptent chacune pour moitié dans la détermination du prix : 1) la comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE)¹ ; et 2) la comparaison thérapeutique (100). Cette dernière s'appuie sur une comparaison de l'efficacité et du coût par traitement avec d'autres médicaments utilisés pour traiter la même maladie, déjà admis dans la LS. En ce qui concerne les génériques² et les biosimilaires³, leurs P-Exf. doit être inférieur à celui de leurs princeps pour qu'ils soient considérés comme économiques et qu'ils puissent être inclus dans la LS. La différence du prix étant proportionnelle au volume des ventes du princeps (101) (Annexe 1.5).

¹ *External reference pricing* en anglais

² Selon l'Art. 4 de la Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (LPT_h ; RS 812.21) : « Est réputé générique tout médicament autorisé par l'institut, qui pour l'essentiel est semblable à une préparation originale et qui est interchangeable avec celle-ci parce qu'il possède une substance active, une forme galénique et un dosage identiques »

³ *ibid* « Est réputé biosimilaire tout médicament biologique autorisé par Swissmedic qui présente une similarité suffisante avec un autre médicament biologique autorisé par Swissmedic (préparation de référence) et qui se réfère à la documentation établie pour cette préparation »

La CPE a été fréquemment remise en question depuis la multiplication des négociations (confidentielles) de modèles de prix entre les industries pharmaceutiques et les autorités de santé dans chaque pays (102). En Suisse, le cas du Perjeta® (pertuzumab) avait suscité une certaine indignation lorsque l'OFSP avait refusé de maintenir le prix élevé proposé par Roche et que le groupe bâlois avait retiré son médicament de la LS¹, obligeant les médecins à recourir à des demandes individuelles de remboursement et mettant en péril l'accès du traitement aux patientes (103, 104).

3.1.1. Comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger

Lors des négociations du prix maximum qui figurera sur la LS, la CPE vise à garantir un prix équitable par rapport à ceux pratiqués dans les pays européens jugés comparables. Les prix moyens des médicaments de neuf pays européens figurent dans le panier utilisé pour la CPE : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Danemark, la Finlande, la France, la Grande-Bretagne, les Pays-Bas et la Suède. Ces derniers étant des pôles pharmaceutiques et/ou ayant un pouvoir d'achat supérieur à la moyenne européenne et disposant de prix accessibles au public (105). L'industrie pharmaceutique négocie ses prix de manière individuelle avec chaque État et non de manière centralisée comme cela peut être le cas pour les procédures d'AMM européennes. Actuellement, 24 pays européens utilisent la CPE pour fixer les prix de leurs médicaments. Cependant, le recours croissant à des contrats d'accès au marché basés sur des modèles de prix remet en question la CPE (106).

Un modèle de prix est une convention entre une firme pharmaceutique et un État, une région, un hôpital, ou une assurance-maladie, où un médicament est pris en charge en contrepartie d'une restitution, confidentielle, d'une partie des recettes dégagées par la vente dudit médicament (107). Les prix publics affichés et accessibles pour les CPE des pays voisins ne reflètent donc pas les prix réels ; raison pour laquelle la presse les a qualifiés de « prix vitrines » (108). Ainsi, en combinant des prix publics élevés et des rabais confidentiels, les entreprises pharmaceutiques exercent une forte influence sur les prix pratiqués sur le marché international et peuvent optimiser leurs revenus (106, 108). Bien que ces pratiques de modèles de prix soient censées, selon les compagnies pharmaceutiques, garantir un accès rapide à des médicaments innovants et coûteux et incarner un instrument de maîtrise des coûts, la pratique est devenue très

¹ Le Perjeta® a finalement été ajouté à la LS le 01.07.2015 suite à un accord entre Roche et l'OFSP qui a conduit à un modèle de prix.

controversée sur le plan international (109-111). De plus, tant que la majorité des pays européens continueront d'appliquer ces modèles de prix confidentiels, l'OFSP en Suisse devra également « jouer le jeu », tout en espérant avoir négocié le meilleur prix. Actuellement, environ 20 modèles de prix confidentiels ont été établis par l'OFSP (davantage de détails sont disponibles en Annexe 1.5.1).

3.1.2. Réexamen des conditions d'admission des médicaments sur la liste des spécialités

Les médicaments figurant sur la LS sont répartis en 3 blocs sur la base de leur appartenance à un groupe thérapeutique qui subit un réexamen des conditions d'admission tous les trois ans (112). Le réexamen est une réévaluation du caractère économique décrit plus haut (Art. 65b, OAMal¹) où la comparaison thérapeutique se base sur le plus petit emballage du plus petit dosage. Lorsque le réexamen débouche sur un prix maximum en vigueur trop élevé, l'OFSP ordonne un abaissement du prix qui doit prendre effet pour le 1^{er} décembre de la même année (112). Les génériques et les biosimilaires posséderont des dispositions qui leur seront propres, sous réserve de l'acceptation de l'actuel projet mis en consultation au Parlement (113). Selon l'OFSP, les réexamens et les adaptations de prix qui en ont résulté ont permis d'économiser CHF 600 mio. entre 2012 et 2014, CHF 470 mio. entre 2017 et 2019 et CHF 250 mio. entre 2020 et 2022 (114-116).

Le 2^e volet de mesures de maîtrise des coûts entré en vigueur au 1^{er} janvier 2023 prévoit des réexamens différenciés afin qu'il soit possible de renoncer au réexamen ou à la baisse du prix des médicaments qui sont jugés très bon marché, principalement pour des raisons de sécurité d'approvisionnement (85). L'OFSP avait déjà volontairement renoncé à 26 réexamens ou diminution du prix entre 2017 et 2020 (117).

3.2. Stratégies de contrôle de la hausse des coûts des médicaments en Suisse

L'évaluation du caractère économique des médicaments et le réexamen de leurs conditions d'admission dans la LS, tels que décrit dans la LAMal et exécutés par l'OFSP, sont des stratégies de maîtrise des coûts liés aux médicaments. En plus de ces interventions centralisées, l'OAMal détaille les conditions d'admission des génériques et des biosimilaires dans la LS (101). Bien que la LAMal octroie au

¹ Ordonnance sur l'assurance-maladie du 27 juin 1995 (OAMal ; RO 832.102)

pharmacien le droit de substituer une PO par son générique meilleur marché, aucune disposition n'est pour le moment prévue pour les biosimilaires, car ceux-ci ne sont pas (encore) définis comme interchangeables avec leur princeps (118). Il est certain que ces dispositions seront amenées à changer dans le futur, non seulement pour des raisons de coûts, mais également pour garantir l'accès des patients à ces médicaments biologiques innovants (119). Ce fut par exemple le cas en 2021 en France pour les facteurs de croissance hématopoïétiques (120, 121). L'Agence européenne des médicaments (EMA) s'est d'ailleurs récemment prononcée en faveur de l'interchangeabilité de tous les biosimilaires approuvés dans l'Union européenne (UE), mais souligne leurs différences en termes de développement et de caractéristiques par rapport aux génériques (Tableau 3) (122).

Tableau 3 : Comparaison du développement et des caractéristiques des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires. Tiré de : Agence européenne des médicament [EMA] – Les médicaments biosimilaires dans l'Union européenne, 2019 (123)

Médicament générique	Médicament biosimilaire
a. Généralement produit par synthèse chimique	a. Obtenu à partir d'une source biologique
b. Généralement possible d'obtenir exactement la même molécule	b. Possible de reproduire la molécule avec un degré élevé de similarité compte tenu des méthodes propres à la biofabrication et de la variabilité biologique naturelle
c. Principalement des petites molécules, plus faciles à caractériser	c. En général, molécules plus grandes, à la structure plus complexe, qui requièrent des technologies multiples pour leur caractérisation
d. Données complètes exigées sur la qualité pharmaceutique	d. Données complètes exigées sur la qualité pharmaceutique, ainsi qu'études comparant la structure et l'activité biologique du médicament biosimilaire avec celles du princeps
e. Développement fondé sur la preuve de la bioéquivalence (c'est-à-dire que, administrés dans des conditions similaires, le générique et le princeps libèrent la substance active dans le corps au même rythme et dans les mêmes quantités)	e. Développement fondé sur la preuve de la biosimilarité au moyen d'études de comparabilité (comparaison exhaustive directe entre le médicament biosimilaire et le princeps pour démontrer une forte similarité au niveau de la structure chimique, de la fonction biologique, de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité)
f. Les données cliniques requises sont principalement des études de bioéquivalence pharmacocinétique	f. Outre les études comparatives de pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, des données sur la sécurité et l'efficacité peuvent être exigées, en particulier pour les médicaments biologiques les plus complexes
g. Toutes les indications approuvées pour le princeps peuvent être autorisées une fois la bioéquivalence démontrée, sans qu'il soit nécessaire de fournir d'autres données cliniques	g. L'efficacité et la sécurité doivent être démontrées pour chaque indication. Toutefois, des essais cliniques de confirmation avec le médicament biosimilaire ne sont généralement pas nécessaires pour chaque indication approuvée pour le princeps. Une fois la biosimilarité démontrée, l'extrapolation des données à d'autres indications est possible si les éléments de preuve scientifiques disponibles concernent tous les aspects spécifiques de ces indications

3.2.1. *La substitution non-médicale*

La substitution non-médicale¹ (SNM) regroupe toutes les interventions où la médication d'un patient est substituée par un équivalent cliniquement similaire, mais chimiquement différent, pour des raisons autres que des problèmes d'efficacité, de tolérance ou d'observance ; en somme, pour des raisons économiques, ou pour assurer la continuité du plan de traitement en cas de rupture d'approvisionnement (124). Au contraire de la substitution biosimilaire, la substitution générique ne fait donc pas partie de ces interventions puisque l'équivalent substitué est chimiquement identique et parfaitement interchangeable (formes galéniques particulières exclues). Ces substitutions peuvent avoir lieu au sein d'une même classe thérapeutique (*p. ex.*, changement d'une statine à une autre), mais également entre différentes classes (*p. ex.*, passage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) (125). La pratique est décrite aux Etats-Unis où les organisations de médecins et de patients dénoncent les assureurs-maladie qui dictent les spécialités prises en charge et imposent ainsi ces substitutions sous peine de non-remboursement, dans le cadre d'une politique d'économie des coûts d'acquisition et souvent au détriment du plan de traitement des patients (126-130). En Suisse, de telles contraintes, ou incitatifs au niveau de la loi, pourraient devenir une réalité, par exemple avec les biosimilaires.

3.2.1.1. La substitution de médicaments dans les hôpitaux

Un formulaire de médicaments est une liste de médicaments approuvés qui sont prescriptibles au sein d'une organisation. Bien que certains assureurs éditent leurs propres formulaires aux USA, ce sont principalement les hôpitaux qui exploitent ceux-ci en Suisse (131). Ces listes peuvent être restrictives ou non, et visent à assurer une utilisation sûre et coût-efficace des médicaments, et à standardiser les pratiques de prescription au sein des différents services qui composent un hôpital (156). Elles sont généralement éditées et mises à jour par un comité composé de médecins, de pharmaciens, d'infirmiers et d'autres professionnels de la santé (132). Les inconvénients principaux de telles listes sont la charge administrative supplémentaire pour les équipes médicales et l'accès limité aux médicaments qui peut impacter la gestion du traitement des patients (133).

¹ *non-medical switching* en anglais

Les médicaments figurant sur les listes sont en principe stockés à l'hôpital et disponibles immédiatement. Les médicaments qui n'y sont pas présents (*i.e.*, médicaments dits « hors-listes ») peuvent être stockés ou non. Ces derniers restent disponibles à la prescription, mais avec des délais d'approvisionnement variables. Lorsqu'un médecin prescrit un médicament hors-liste, il peut exister des renvois automatiques vers un équivalent qui se trouve sur la liste ; c'est alors généralement une substitution générique qui est proposée. Dans certains cas, il est possible d'avoir un renvoi vers un médicament d'une autre classe thérapeutique, ou comme discuté plus haut, un biosimilaire ; ce qui constitue une SNM (134). De manière générale, les études publiées avant la propagation de l'utilisation des biosimilaires s'accordent à dire qu'il pourrait y avoir une corrélation entre les restrictions imposées par les listes de médicaments et une mauvaise adhésion thérapeutique ou une détérioration des résultats cliniques (132, 133). Compte tenu du nombre de classes thérapeutiques différentes employées dans les hôpitaux, du caractère aigu ou chronique des traitements, et de la variabilité de la criticité des patients et de leurs maladies, il reste difficile d'émettre une appréciation générale vis-à-vis de l'instauration de renvois d'alternatives automatisés. Ainsi, chaque décision de restriction et/ou de SNM devrait être attentivement instaurée et réévaluée de manière continue.

3.2.2. *La substitution générique*

Au sens de la LPT¹, les génériques sont définis comme semblables à leur princeps et interchangeables avec ceux-ci (135). Une caractéristique supplémentaire des génériques est qu'ils possèdent la même biodisponibilité que leurs princeps, ce qui en fait des bioéquivalents. Depuis le 1^{er} janvier 2001, la LAMal autorise les pharmaciens à remplacer les princeps par des génériques, sauf avis contraire explicite d'un médecin ou d'un chiropraticien (135). Cette pratique étant par ailleurs largement répandue dans le reste des pays de l'UE et de l'OCDE (136). Bien que les génériques soient reconnus comme un important instrument de contrôle des coûts liés aux médicaments, la Suisse peine encore à répandre leur utilisation, comparé aux autres pays de l'OCDE (26^e place en volume de vente en 2019) (137). Cette situation persiste, malgré les incitations sous forme de prestations rémunérées pour les pharmaciens, ou de quotes-parts plus élevées à charge des patients pour les princeps ; peut-être pour des raisons d'éducation toujours lacunaire dans le domaine des soins de santé (138-140). De plus,

¹ Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (LPT^h ; RS 812.21)

les génériques restent en moyenne presque deux fois plus chers en Suisse, comparé à ceux des 9 pays figurants dans le panier utilisé pour la CPE (141). Pour des raisons de maîtrise des coûts, le CF avait proposé en 2014 d'introduire un système de prix de référence pour aligner les prix des génériques suisses à ceux de l'étranger, moins chers (142). Malgré les économies estimées entre CHF 300 et CHF 500 mio. par an, la proposition a été rejetée par le Conseil d'État en 2021 après avoir été déboutée par le Conseil national en 2020 (143, 144). À l'heure actuelle, aucune initiative centralisée n'est prévue pour encourager l'utilisation des génériques et exploiter les opportunités d'économies colossales qu'ils représentent.

3.2.3. *La substitution biosimilaire*

Les biosimilaires sont des médicaments biologiques conçus pour être similaires à un médicament biologique de référence (*i.e.*, princeps), qui a déjà reçu une AMM. Les biosimilaires sont produits en utilisant des méthodes de fabrication similaires à celles de leurs princeps et ont des propriétés biologiques comparables en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité. Les différences entre les biosimilaires et leurs princeps respectifs ne sont pas cliniquement significatives et ont fait l'objet de nombreuses et rigoureuses études comparatives (145-147) (Figure 9). Comme tout médicament biologique, les biosimilaires sont fabriqués par biotechnologie à partir d'organismes vivants tels que des bactéries, des plantes ou des cellules animales (145, 148). À l'instar des génériques, les biosimilaires ne peuvent être enregistrés sur le marché qu'après l'expiration du brevet du princeps, et à des prix inférieurs. L'EMA s'est récemment prononcée sur le caractère interchangeable des biosimilaires avec leur princeps ; de ce fait, un projet d'évolution de l'OPAS¹ et de l'OAMal est en préparation pour la fin 2023 (135, 149).

¹ Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins du 29 septembre 1995 (OPAS ; RO 832.112.31)

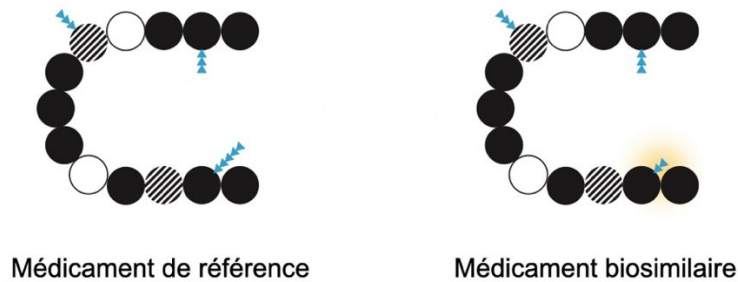


Figure 9 : Exemple de variabilité entre un médicament biosimilaire et un médicament de référence (princeps). La variabilité (ombre jaune) entre un médicament biosimilaire et le princeps est comparable à la variabilité entre les divers lots d'un même médicament biologique. Une légère variabilité, par exemple dans la glycosylation (représentée par les petits triangles bleus), peut être autorisée si la séquence d'acides aminés (cercles) et l'activité biologique restent identiques. Adapté de : Agence européenne des médicaments [EMA] – Les médicaments biosimilaires dans l'Union européenne, 2019 (123)

L'UE, par l'intermédiaire de l'EMA, évalue et réglemente les biosimilaires pour tous ses membres dans le cadre d'une procédure centralisée ; afin de promouvoir leur utilisation, et de souligner leur importance en tant qu'outils de gestion des coûts liés aux médicaments (150-154). Cette procédure permet de faciliter l'octroi d'AMM dans les pays membres. Les pays hors de l'UE, comme la Suisse, se fondent également sur ces autorisations centralisées pour accorder des AMM nationales, souvent dans l'année qui suit celles de l'EMA. Ainsi, depuis 2006, l'EMA a approuvé un total de 93 biosimilaires, dont 76 qui ont conservé leur AMM (Figure 10) (155).

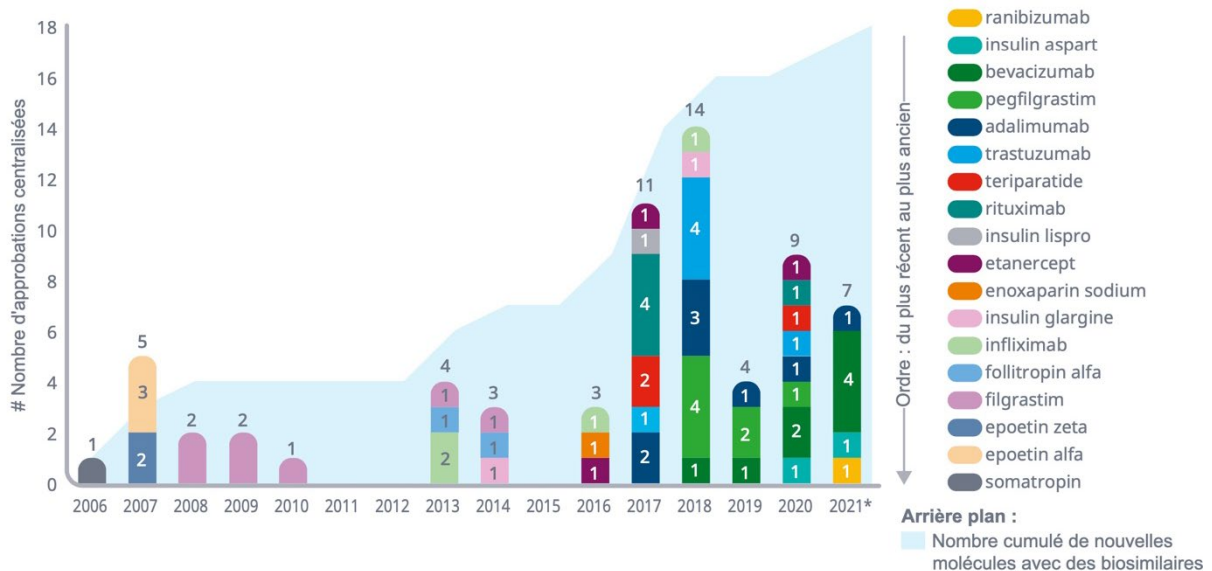


Figure 10 : Biosimilaires approuvés par l'Agence européenne des médicaments par type de molécule (2006 - 2021). Adapté de : IQVIA - *The impact of Biosimilar Competition in Europe, 2021* (156)

En Suisse, le premier biosimilaire a été inscrit sur la LS le 1^{er} octobre 2009 (Binocrit® [Epoetin alfa ADNr]) (157, 158) (Figure 11). Au 31 mars 2023, la LS comptait 40 biosimilaires pris en charge par l'AOS (159, 160).

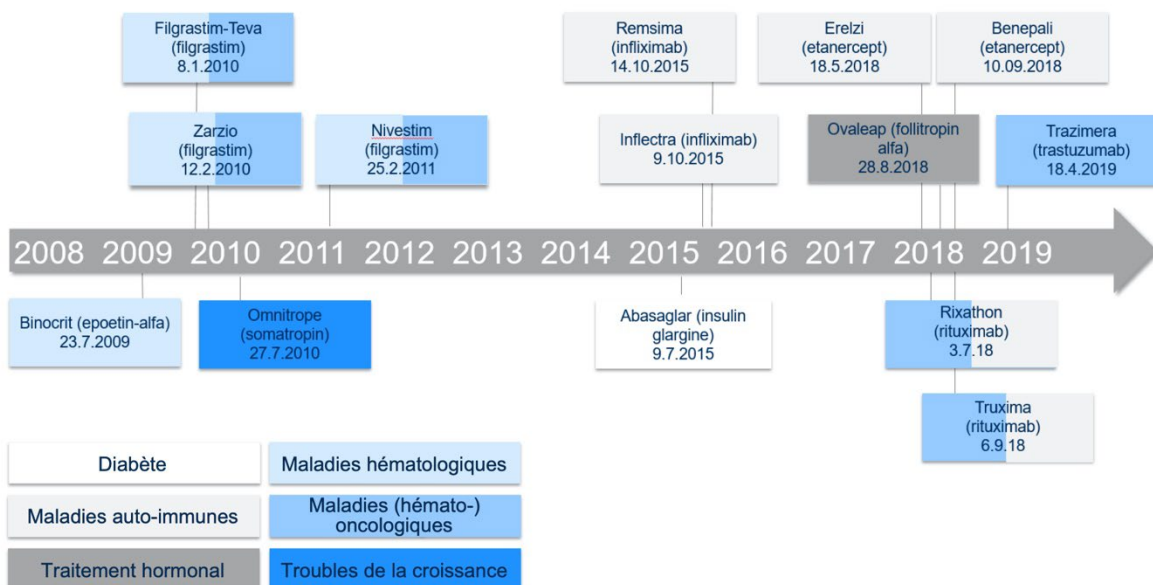


Figure 11 : Biosimilaires autorisés en Suisse (état mai 2019). Adapté de : Kobler I. *et al.*, 2020 (161)

Les produits biologiques ont révolutionné le traitement d'un large éventail de maladies, notamment en oncologie ou lors de maladies auto-immunes invalidantes comme la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin (162-164). En raison de leur efficacité, des nouvelles possibilités de prise en charge des patients, et de leurs coûts de développement considérables, les firmes pharmaceutiques pratiquent des prix plus élevés pour les produits biologiques que pour les médicaments chimiques (165, 166).

3.2.3.1. Marché accessible par les biosimilaires et économies potentielles

En 2020, le marché des médicaments biologiques était estimé à \$285-300 mrd., soit 20-25 % du marché pharmaceutique mondial. Les projections pour 2025 sont estimées à \$420 mrd., soit 30 % du marché mondial (150, 156, 167-169). En Europe et en Suisse, les dépenses liées aux médicaments biologiques ont compté pour respectivement 34 % (2021) et 23 % (2020) des dépenses totales en médicaments (156, 170). L'utilisation croissante des médicaments biologiques exerce une pression sur les systèmes de santé qui doivent maintenir l'accès de leurs patients à ces traitements innovants, tout en gardant sous contrôle leurs dépenses de santé (171). Alors que les contrats d'accès au marché basés sur des modèles de prix sont actuellement exploités pour les princeps dont le brevet n'est toujours pas échu, les biosimilaires apparaissent comme une solution complémentaire logique pour freiner l'augmentation des coûts associée aux médicaments biologiques (150, 156, 172, 173).

Fin 2021, entre 600 et 1'000 biosimilaires étaient dans le pipeline de développement mondial (174).

En Suisse, les économies potentielles réalisables grâce aux biosimilaires varient selon les années et les tarifs considérés, et augmentent d'année en année en fonction des nouveaux biosimilaires qui apparaissent sur le marché. Dans tous les cas, elles sont loin d'être pleinement exploitées. En effet, sur les CHF 474 mio. de chiffre d'affaires réalisé par l'ensemble des médicaments biologiques en 2020, seuls CHF 79 mio. étaient issus de la vente de biosimilaires, soit 14.8 % (175). Le Groupe Helsana, la compagnie d'assurance-maladie la plus importante de Suisse, a estimé qu'entre 2015 et 2020, plus de CHF 275 mio. auraient pu être économisés grâce aux biosimilaires¹ (175). Dans un autre scénario de l'analyse d'impact budgétaire publiée par Kobler I. et al. (2020), les économies atteignaient plus de CHF 500 mio. sur la période 2018-2021 pour seulement 6 principes actifs² (161). Ces économies vont de quelques dizaines de millions de francs suisses lorsque seuls les nouveaux patients initient leur traitement avec un biosimilaire, à plus de CHF 100 mio. lorsque les princeps des patients chroniques déjà traités sont substitués par le biosimilaire.

3.2.3.2. Barrières à la substitution biosimilaire

À l'heure actuelle, deux barrières principales à la substitution biosimilaire subsistent ; elles sont d'ordre économique/législatif et éducationnel.

La première est purement législative et découle de l'art. 38 de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins du 29 septembre 1995 (OPAS ; RS 832.112.31) qui fixe le montant de la part relative à la distribution dans le prix maximum des médicaments inscrits sur la LS. La part relative à la distribution rémunère les prestations logistiques des prestataires autorisés à délivrer des médicaments et se décompose en une prime relative au prix ex-factory (P-Exf.)³ et une prime par emballage⁴ (176). En d'autres termes, les fournisseurs de prestations autorisés à remettre des médicaments peuvent être incités à ne remettre que des princeps plus coûteux pour lesquels ils touchent une part relative à la distribution plus importante (161, 175). D'autres incitatifs économiques négatifs à la promotion, la prescription et la substitution des princeps par leurs biosimilaires sont l'absence de quote-part

¹ Dans un scénario comprenant deux hypothèses: substitution illimitée ; et prix inférieurs de 25 %

² L'analyse comprenait l'infliximab, l'étanercept, le rituximab, l'adalimumab, le trastuzumab et le bevacizumab

³ Cette part est inversement proportionnelle au P-Exf. et au maximum de 12 % pour un P-Exf. jusqu'à CHF 879.99

⁴ Cette part est proportionnelle au P-Exf. et au maximum de CHF 240 pour un P-Exf. ≥ à CHF 2'570

différenciée à la charge des patients qui refuseraient le biosimilaire, l'absence de prescription par dénomination commune internationale obligatoire, et l'absence de rémunération rétroactive sur les coûts évités pour les fournisseurs de prestations. Cette dernière a été implémentée dans plusieurs pays de l'UE, mais l'estimation de ses retombées en termes d'économies et de prise en charge des patients doit encore être évaluée dans les années à venir (119). En Suisse, le projet d'évolution de l'OPAS et de l'OAMal visera, entre autres, à éliminer ces incitations inopportunes et récompenser la remise de biosimilaires et la substitution (149).

La deuxième barrière découlerait d'un manque de données concernant la substitution biosimilaire et d'une prise de position floue des autorités de régulation (Swissmedic en Suisse) (161). En effet, les firmes pharmaceutiques ne jugent pas nécessaires d'organiser des essais randomisés contrôlés (ERC) coûteux pour démontrer l'équivalence de leurs biosimilaires avec les princeps, que ce soit en termes d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité, chez des sujets n'ayant pas encore débuté leur traitement, ou des patients qui devraient être substitués. D'une part, parce que les premiers ERC réalisés n'ont rapporté aucune infériorité des biosimilaires par rapport à leur princeps, et d'autre part, car les différents lots d'un princeps sont déjà considérés comme des biosimilaires du fait de la micro-hétérogénéité structurelle inhérente aux médicaments synthétisés par biotechnologie (177-183). Il est intéressant de noter qu'au fil des années, la quasi-totalité des médicaments biologiques princeps sur le marché ont subi des modifications dans leur processus de fabrication, parfois avec un risque jugé important quant à l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament, mais que la littérature n'a fait état d'aucun événement indésirable grave ayant mené à un rappel de lot ou à une suspension d'AMM (Figure 12) (184).

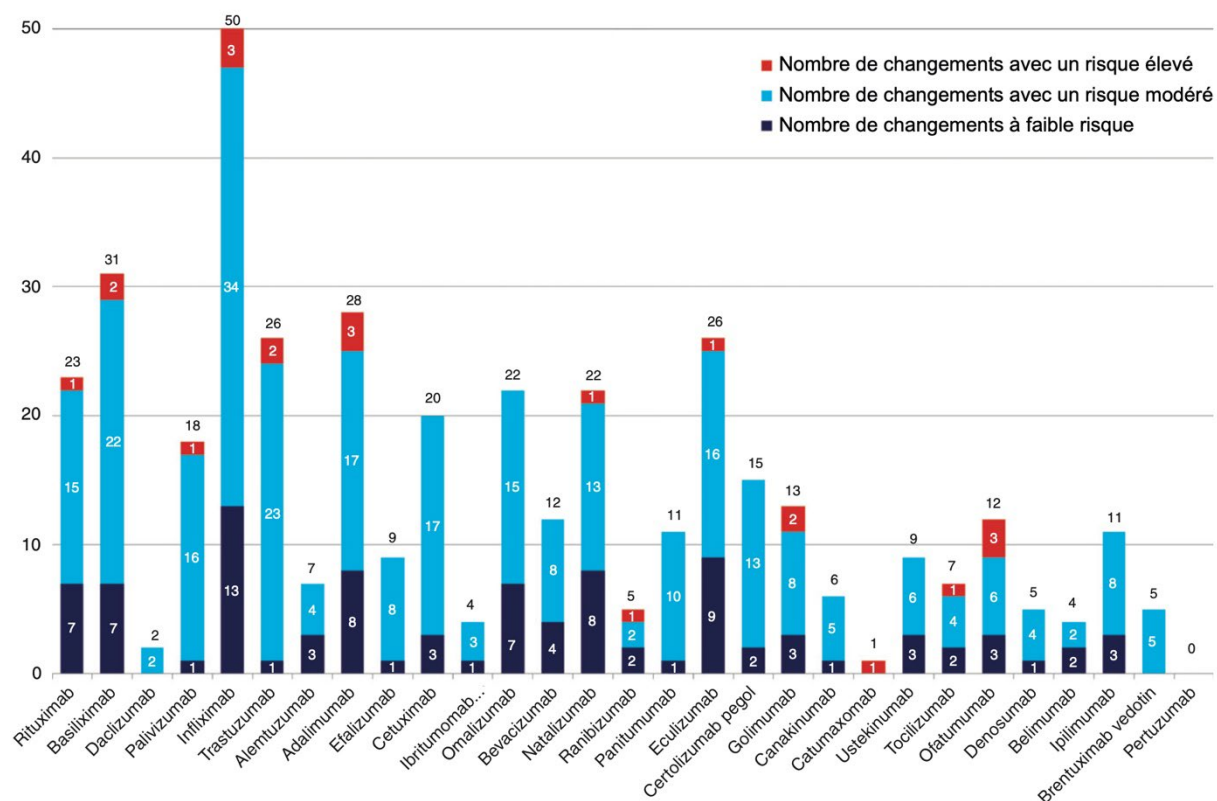


Figure 12 : Nombre de modifications apportées à la fabrication des anticorps monoclonaux dans leurs rapports d'évaluation publique européenne, en fonction de la catégorie de risque. Adapté de : Vezer B. *et al.*, 2016 (184)

Sans compter les positions d'organes gouvernementaux comme l'EMA et la *Food and Drug Administration* (FDA), la pléthore d'études observationnelles qui s'accumule au fil des années devrait finir de convaincre les autorités d'une part, et les professionnels de la santé et les patients de l'autre, du bien-fondé de l'équivalence entre les biosimilaires et leur princeps (185, 186). Ainsi, il est certain que des efforts supplémentaires pour (mieux) éduquer ces derniers, et une prise de position claire des autorités, par exemple à l'instar de l'AkdÄ¹ en Allemagne, permettrait de surmonter cette barrière d'ordre éducationnel (187-191).

¹ *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* (AkdÄ)

4. L'évaluation pharmacoéconomique

Ce dernier chapitre des éléments de théorie abordera brièvement quelques notions et principes issus des sciences économiques, avant de se concentrer sur les analyses pratiquées en pharmacoéconomie et les méthodes utilisées pour comparer différentes interventions dans le domaine de la santé. Il abordera également le rôle des analyses pharmacoéconomiques dans les processus d'évaluation des technologies de santé¹ (ETS) et leurs contributions dans les prises de décisions concernant l'allocation de ressources en matière de santé. Sans apporter de réponses aux considérations philosophiques utilitaristes ou égalitaristes engendrées par la notion de santé, ce chapitre vise à caractériser le contexte dans lequel s'inscrit l'évaluation pharmacoéconomique, et à décrire les contrastes fondamentaux du système de santé qui alimentent les débats sociaux lors de la mise sur le marché d'un traitement innovant prometteur, mais inabordable. (192).

4.1. Le marché de la santé selon la théorie économique

4.1.1. *Le problème économique dans le marché de la santé*

D'après Sowell (1993) :

La première leçon de l'économie est la rareté [des ressources] : il n'y a jamais assez de quelque chose pour satisfaire pleinement tous ceux qui le veulent. La première leçon de la politique est de ne pas tenir compte de la première leçon de l'économie.

Ces deux phrases peuvent être interprétées comme suit. La première décrit une caractéristique inhérente à tous les marchés, y compris celui de la santé, mais revêt néanmoins un sens particulier lorsqu'il s'agit de maximiser la somme de santé produite sous contrainte budgétaire. La deuxième, quant à elle, suggère que la politique et l'économie peuvent avoir des priorités divergentes et que la politique peut ne pas tenir compte de la rareté des ressources lorsqu'elle cherche à répondre aux besoins de certains groupes de la société.

La notion de rareté des ressources induit celle du choix : choisir de financer une technologie de santé (TS) implique de renoncer au financement d'une autre. Dans le contexte du marché de la santé où le bien final est le maintien ou l'amélioration de la santé et du bien-être, ces questions à priori banales ou prosaïques, revêtent immédiatement une dimension morale et éthique qui tranche avec la froideur de la

¹ *Health technology assessment* en anglais

théorie économique. Inévitablement, la confrontation de concepts tangibles comme le financement et de notions abstraites comme par exemple « la qualité de vie » mène à des débats sur l'allocation des ressources de soins de santé (RSS) et les conséquences du renoncement aux alternatives non financées (193). En théorie économique, les gains de ces alternatives abandonnées ont un coût : c'est le coût d'opportunité.

En Suisse, bien qu'il n'ait jamais été question d'un rationnement à proprement parler dans le domaine de la santé, il est courant d'inscrire un médicament cher sur la LS en lui astreignant des limitations de remboursement (194). Ainsi, sans pour autant renoncer à une nouvelle TS, la limitation de son accessibilité aux assurés est une stratégie utilisée pour ne pas monopoliser l'ensemble des ressources disponibles.

4.1.2. Le marché de la santé est imparfait par définition

Dans la théorie économique, un marché parfait est un marché hypothétique qui se définit, entre autres, par les éléments suivants : une concurrence parfaite¹ ; la symétrie d'informations entre les agents économiques ; l'absence de monopole et d'externalités ; et le principe d'auto-régulation (195). En micro-économie, c'est dans ces marchés parfaits que la loi de l'offre et de la demande prédit que le prix d'un bien variera jusqu'à ce qu'il atteigne un point où la quantité demandée est égale à la quantité offerte (196). Le marché de la santé n'est ainsi jamais apparenté à un marché parfait et ne suit pas la loi de l'offre et de la demande (Figure 13).

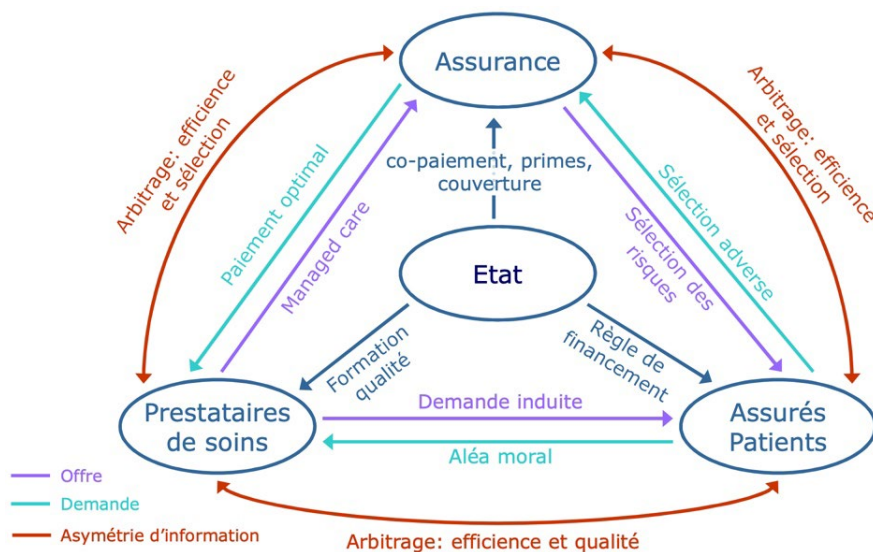


Figure 13 : Le marché de la santé fait face à toutes les exceptions de la théorie économique et ne peut s'auto-réguler. Tiré de Grandchamp C., (Document non publié [Support de cours], 04 février 2021).

¹ La concurrence parfaite se caractérise par la présence d'un très grand nombre d'agents économiques, une homogénéité du produit négocié, la liberté d'entrée et de sortie du marché, et la transparence

En plus de l'évidente asymétrie d'informations entre les agents économiques, la régulation exercée par l'État, et la restriction de la concurrence, le marché de la santé est particulier, car l'acheteur n'est généralement pas le consommateur, les prix réels des biens et des services sont dissimulés derrière un système d'assurances et le financement du système de santé repose sur la collectivité (197). Ces caractéristiques n'en font pas un marché nécessairement opaque ou « mauvais », mais contribuent à brouiller les raisons pour lesquelles il est nécessaire d'opérer des choix et de s'assurer que les ressources disponibles soient allouées de manière optimale (198).

4.1.3. Évaluation systématique des prestations de soins de santé pour l'allocation optimale des ressources

En 2011, un postulat adressé au CF résumait bien les enjeux d'un tel marché : « Combien doit payer la collectivité pour une année de vie ? » (199). Il n'y a évidemment pas de réponse correcte ou erronée à cette question. Dans un système bismarckien, un individu en pleine santé aura tendance à exprimer une valeur inférieure par rapport à individu malade. Dans un système beveridgien, ces deux individus donneront des réponses relativement plus élevées. Dans le système actuel où les ressources pour le financement de la santé sont limitées, quel est le seuil à partir duquel un traitement est jugé trop cher ? Dans une optique de rationalisation des dépenses collectives, comment juger que les dépenses engagées pour une TS sont plus justifiées que celles d'une autre ?

En Suisse, bien qu'un montant ait été défini pour chiffrer la valeur d'une vie humaine (CHF 6.9 mio. en 2019), il n'existe pas de fourchette officielle de valeurs indiquant si le financement collectif d'une intervention de santé est acceptable ou non, ou s'il faut privilégier une TS par rapport à une autre (200). Dans le contexte de sa stratégie Santé2020, la Confédération avait lancé en 2015 un programme d'ETS visant à enrichir le processus d'évaluation du caractère économique des prestations remboursées par l'AOS et à introduire progressivement l'évaluation économique comme moyen de s'assurer que les ressources engagées dans le domaine de la santé soient allouées de manière optimale (201). Fondé sur l'art. 32 de la LAMal, le programme sert à réévaluer les prestations qui pourraient ne plus être jugées comme économiques, adéquates et/ou efficaces, et à les radier de la liste des prestations remboursées par l'AOS (76). Pour le moment, ce programme d'ETS ne fournit aucun détail sur la manière dont les résultats de ces évaluations sont interprétés.

4.2. L'évaluation des technologies de santé

Une TS est définie comme toute intervention développée dans le but de promouvoir la santé, prévenir, diagnostiquer ou traiter la maladie, ainsi que les activités de réadaptation et d'organisation des soins de santé. Ces interventions peuvent prendre la forme de tests de dépistage, de dispositifs médicaux, de médicaments, de programmes de santé ou de systèmes entiers (Figure 14) (202).



Figure 14 : Technologies et méthodes considérées dans l'ETS. ETS = *évaluation des technologies de santé*. Adapté de : Organisation mondiale de la santé [OMS], 2021 (202)

Leur évaluation est un processus multidisciplinaire faisant appel à des méthodologies explicites et systématiques visant à déterminer leur valeur à différents moments de leur cycle de vie, et d'éclairer la prise de décision pour la promotion de systèmes de santé équitables, efficaces et de qualité (203, 204). L'ETS est née de la nécessité d'opérer des choix et sert de lien entre les preuves issues de l'examen des TS et la prise de décisions en politique de santé (205). Elle peut être modélisée comme un processus en 3 étapes qui examine les conséquences sociales, juridiques et éthiques de l'exercice d'une TS ; un processus essentiel à la prise de décision en matière d'allocation des RSS (Figure 15) (206, 207).

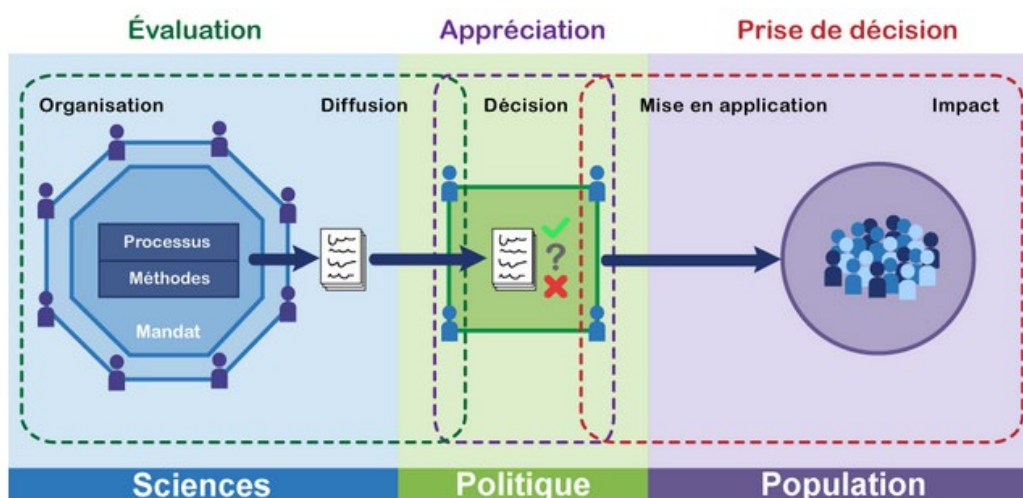


Figure 15 : Le processus d'évaluation des technologies de la santé peut être modélisé en 3 étapes. Tiré de : *European Patients' Academy on Therapeutic Innovation [EUPATI]*, 2023 (208)

Les activités relatives à l'ETS sont généralement coordonnées par des agences gouvernementales, même si les évaluations *per se* peuvent être déléguées à des mandataires privés. En 2020, les réseaux internationaux et européens des agences d'ETS (INAHTA et EUnetHTA) comptaient respectivement 53 et 83 institutions membres, provenant de 36 et 27 pays (209, 210).

4.2.1. La pharmacoéconomie et les différents types d'analyses économiques

La pharmacoéconomie (ou médico-économie) est une sous-discipline de l'économie de santé qui traite de l'évaluation économique des produits et services pharmaceutiques, ainsi que des dispositifs médicaux (211). L'évaluation économique est quant à elle l'analyse comparative de différentes alternatives en termes de coûts et de conséquences (204). En pharmacoéconomie, ces différentes alternatives sont donc des médicaments, des prises en charge thérapeutiques, des tests de diagnostics, des dispositifs médicaux, ou une combinaison de ceux-ci (212). Au sein des processus d'ETS, les évaluations pharmacoéconomiques servent donc à soutenir les décideurs dans la prise de décisions éclairées concernant l'allocation de RSS limitées, et à prioriser les interventions les plus efficaces et efficientes par rapport aux alternatives jugées inférieures (205). Les évaluations pharmacoéconomiques sont principalement exploitées après la mise sur le marché d'un médicament, ou d'un dispositif médical, dans le cadre de réévaluations des conditions de prise en charge, ou lors des études cliniques de phase IV (213). Bien qu'elles ne soient pas obligatoires, elles sont encouragées dans les processus en amont de l'AMM, parfois à partir des études cliniques de phase II, voire même dans les phases de R&D, et servent à fournir des informations supplémentaires aux agences du médicament (214, 215).

La tâche fondamentale de toute évaluation économique est d'identifier, de mesurer, d'évaluer et de comparer les coûts et les conséquences d'au moins deux alternatives ; on parle alors d'évaluation économique complète (Tableau 4). Quant aux évaluations partielles, elles ne fournissent pas d'informations sur l'efficacité des alternatives considérées et ne peuvent donc pas alimenter des processus décisionnels, même si elles restent des sources d'informations précieuses dans les étapes intermédiaires de l'évaluation. Au même titre que l'analyse de minimisation de coûts, l'analyse coût-conséquences est plus rarement réalisée et n'est appropriée que dans certaines circonstances, qui ne seront pas examinées en détail (216, 217). Les évaluations économiques complètes utilisent des méthodologies similaires pour le calcul et

l'examen des coûts qui entreront dans leurs analyses, mais se distinguent par leurs approches pour évaluer les conséquences des alternatives considérées (218).

Tableau 4 : Les caractéristiques des évaluations économiques. Adapté de : Drummond M. *et al.*, (2015), *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford : Oxford University Press (218)

		Est-ce que les coûts et les conséquences des alternatives sont examinés ?		
		Non		Oui
Y a-t-il comparaison d' au moins 2 alternatives ?	Non	N'examine que les coûts	N'examine que les résultats	—
		Évaluation partielle		Évaluation partielle
		<i>Description des coûts</i>	<i>Description du résultat</i>	<i>Description coût-conséquence</i>
	Oui	Évaluation partielle		Évaluation économique complète
<i>Évaluation de l'efficacité théorique ou pratique</i>		<i>Analyse des coûts</i> <i>Analyse de minimisation des coûts*</i>	<i>Analyse coût-efficacité (ACE)</i> <i>Analyse coût-utilité (ACU)</i> <i>Analyse coût-bénéfices (ACB)</i>	

* la classification de l'analyse de minimisation des coûts est sujette à discussion

Les analyses coût-efficacité (ACE)¹ mesurent les conséquences sanitaires des TS dans une seule unité naturelle comme par exemple les années de vie gagnées, les scores de douleurs où les épisodes dépressifs majeurs évités. On parle d'analyses coût-utilité (ACU) lorsque cette unité de mesure sont les années de vie pondérée par la qualité². L'ACU est donc une forme spécifique de l'ACE qui prend en compte les effets sur la mortalité et la morbidité. Ces deux types d'analyses sont appropriées lorsque le décideur ne dispose que d'un budget fixe et qu'il doit considérer le financement d'un ensemble restreint d'options dans un domaine donné ; c'est par exemple le cas du gouvernement français qui fonctionne par enveloppes globales de ressources allouées à la santé (218, 219). Enfin, les analyses coût-bénéfice (ACB) expriment le bénéfice ou la conséquence d'une TS en termes monétaires (218, 220, 221). Les avantages et les inconvénients de ces différents types d'évaluations sont résumés dans le Tableau 5. Les inconvénients de l'ACE et de l'ACU sont largement rattachés à la difficulté de comparer des interventions qui seraient en dehors du domaine des soins de santé. Dans le cas de l'ACE, il peut être compliqué de comparer deux études portant sur les mêmes alternatives, mais qui ont évalué des unités différentes. Quant à l'ACB qui surpasse ces limites, elle souffre d'une méthodologie jugée encore comme peu rigoureuse et/ou problématique, notamment en ce qui concerne la conversion des conséquences en termes monétaires (218).

¹ *Cost-effectiveness analysis* en anglais

² *Quality-adjusted life year (QALY)*, en anglais

Tableau 5 : Avantages et limitations des différents types d'évaluations économiques utilisées pour éclairer les décisions d'allocation des ressources de soins de santé. Adapté de : Turner, H. C. *et al.*, 2021 (221)

	Analyse coût-efficacité/coût-utilité	Analyse coût-bénéfice
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Les études sont relativement simples à exécuter et donc plus courantes, ce qui facilite leurs comparaisons. • Les conséquences des TS n'ont pas besoin d'être converties en termes monétaires. • Les QALYs incorporent la qualité de vie. • Il existe des SCE pour estimer le coût de l'opportunité que représente le financement d'une alternative au détriment d'une autre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus cohérent avec l'évaluation d'autres interventions publiques. • Comparaisons avec le bénéfice économique des investissements en dehors du domaine des soins de santé. • Possibilité d'évaluer un plus large éventail de bénéfices. • Certaines parties prenantes préfèrent avoir un résultat exprimé en termes monétaires.
Limitations et sujets à débat	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité limitée des SCE. • La traduction des états de santé en utilités est délicate. • Il existe des limitations à l'utilisation des QALYS comme unité de mesure. La relation avec la santé peut ne pas être évidente. • Les résultats hors du domaine des soins de santé peuvent ne pas être entièrement pris en compte, la manière dont ils sont évalués varie et l'évaluation de l'efficience de l'allocation des RSS est limitée. • Problèmes éthiques liés à l'allocation de RSS à un groupe restreint d'individus (selon le statut social, l'âge ou l'ethnicité). 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficultés méthodologiques et problèmes éthiques inhérents à l'attribution d'une valeur monétaire aux résultats de santé. • Il existe une grande variabilité dans les méthodes employées et moins de directives pour attribuer ces valeurs monétaires, ce qui rend difficiles les comparaisons entre les études. • Ne tiennent généralement pas compte des problèmes relatifs aux budgets fixes.

RSS = Ressources de soins de santé ; SCE = Seuil de coût-efficacité ; TS = technologie de santé

4.2.1.1. Les utilités, la qualité de vie et les années de vie pondérées par la qualité

Les QALYs traduisent à la fois la quantité et la qualité de vie gagnée et permettent de comparer différentes interventions au sein du domaine des soins de santé (Figure 16). Ils se définissent comme le produit entre le nombre d'années évaluées et la qualité de vie expérimentée pendant celle-ci (220).

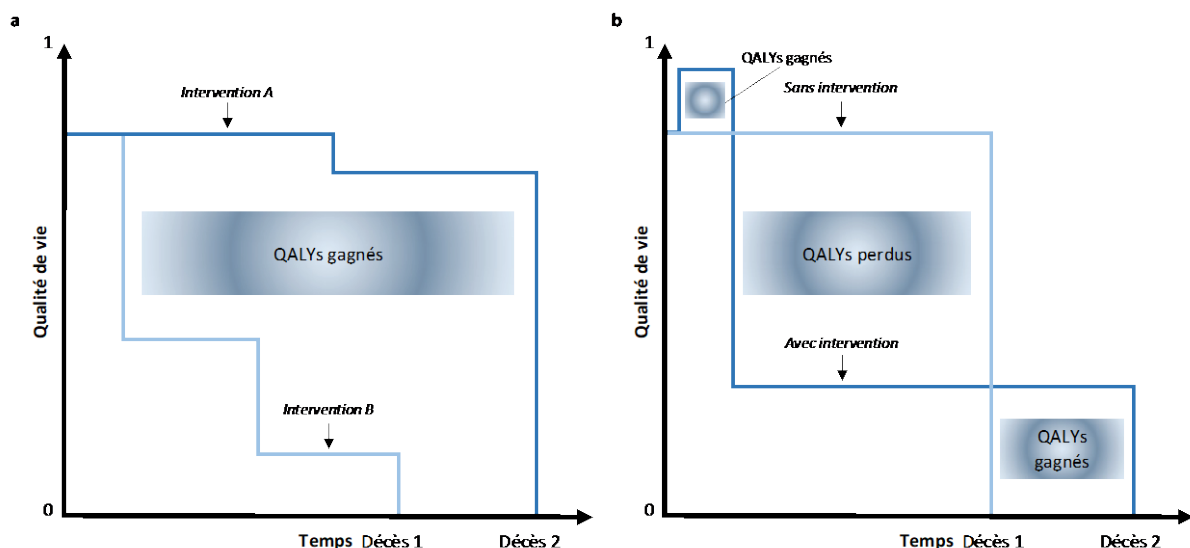


Figure 16 : Le gain en années de vie pondérées par la qualité (QALY) peut être représenté visuellement : (a) un patient suivant l'intervention A a bénéficié de plus de QALYs par rapport à un patient recevant l'intervention B, et a vécu plus longtemps ; (b) un patient ayant reçu une certaine intervention a vécu plus longtemps, mais avec un total de QALYs inférieur par rapport au patient qui n'a pas reçu d'intervention, mais qui a vécu moins longtemps.

En économie, la notion d'utilité renvoie à la notion de niveau de bonheur ou de bien-être qu'une personne retire de la consommation d'un bien ou d'un service. Selon la théorie de l'utilité de von Neumann-Morgenstern, les individus qui font face à un choix cherchent à maximiser leur utilité (222). Sur la base de cette théorie, de multiples cohortes de patients ont été confrontées à des choix dans des situations particulières de maladie, à partir desquelles des valeurs d'utilité ont été déterminées (218). Ces valeurs d'utilité sont aujourd'hui incorporées dans des questionnaires utilisés pour l'évaluation de la qualité de vie. L'un des plus connus est le questionnaire EQ-5D¹ qui évalue la santé dans 5 dimensions : mobilité, autonomie, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression (223). En compilant les réponses des patients, et en additionnant les valeurs d'utilité assignées à chacune de ces questions, il est possible de déterminer la qualité de vie associée à une situation de santé pendant un an (224). Les limitations d'une telle méthodologie résident dans les différences qu'il y aura entre la population initiale employée pour dériver ces choix et ces utilités et la population incluse dans une étude (225-229).

4.2.1.2. Ratio différentiel coût-résultat

Hormis l'ACB qui fournit un résultat directement en unité monétaire et qui offre une comparaison relativement univoque entre deux alternatives (dans les limites méthodologiques décrites dans le Tableau 5), l'ACE et l'ACU mesurent les conséquences des alternatives évaluées avec des unités naturelles (généralement en QALYs) et donnent donc des résultats exprimés sous forme de ratios unité monétaire/unité naturelle. Par définition, ces résultats ne permettent pas de qualifier une alternative comme étant coût-efficace ou non. En effet, une stratégie de soins de santé ne peut être coût-efficace que par rapport à une autre alternative (218). Il est donc d'usage de calculer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR)² d'une alternative par rapport à une autre (Équation 1).

Équation 1 : Calcul du ratio différentiel coût-résultat

$$\text{RDCR} = \frac{\text{Coût incrémental}}{\text{Efficacité incrémentale}} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}, \text{ où}$$

C_1 = Coût de l'alternative 1 (ou alternative de référence),

C_2 = Coût de l'alternative 2,

E_1 = Efficacité de l'alternative 1,

E_2 = Efficacité de l'alternative 2

¹ EuroQol-5 dimensions (EQ-5D)

² Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) en anglais

Le RDCR est ensuite généralement représenté sur un plan coût-efficacité qui permet de situer visuellement les alternatives les unes par rapport aux autres et d'apprécier l'ampleur du coût supplémentaire qu'une nouvelle alternative peut exiger pour un gain d'une unité d'efficacité (Figure 17) (220, 230).

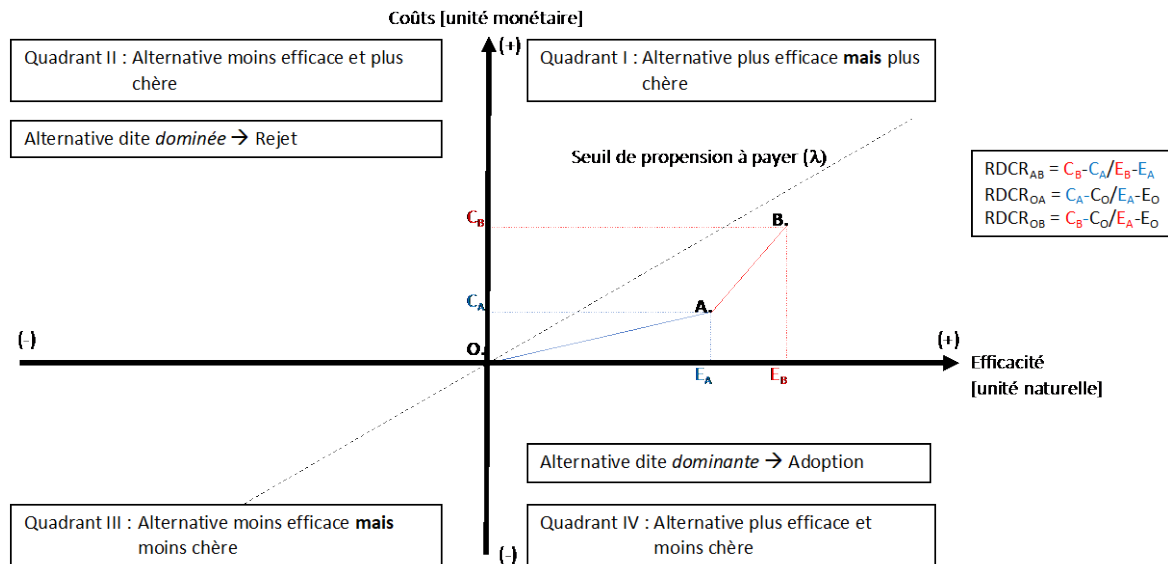


Figure 17 : Le plan coût-efficacité. **A** et **B** sont deux nouvelles interventions de soins de santé ou technologies de santé. **O** est l'alternative de référence (standard de référence). *RDCR* = *Ratio différentiel coût-résultat*. Adapté de : Black W. C., 1990 (231)

Lorsque la nouvelle alternative se trouve dans les quadrants II ou IV, le choix est explicite, car elle est respectivement moins efficace et plus chère (*i.e.*, dominée) ou plus efficace et moins chère (*i.e.*, dominante). Lorsque l'alternative se trouve dans le quadrant I ou III, il convient d'évaluer combien il est envisageable de déboursier en plus pour gagner en efficacité (quadrant I), ou combien il est acceptable de perdre en efficacité pour économiser des coûts (quadrant III). Dans tous les cas, cette information ne peut être déterminée sur la seule base du RDCR. Parmi les défauts du RDCR, la difficulté d'interprétation peut rendre ambigu le classement des différentes stratégies, puisqu'il peut prendre une valeur positive ou négative. De plus, le RDCR peut aboutir à des chiffres de plusieurs ordres de grandeur qui, une fois le classement ordinal ou relatif établi, ne traduisent pas à combien de degrés une alternative est plus ou moins coût-efficace par rapport à une autre (232).

En Suisse, il n'existe pas de seuil officiel permettant de déterminer, sur la base du RDCR, s'il vaut la peine d'investir dans une alternative ou non. La notion la plus proche étant le chiffre de CHF 100'000 par année de vie évoqué dans un postulat adressé au CF en 2011 (199, 233).

4.2.1.3. Seuils de coût-efficacité

Les seuils de coût-efficacité (SCE) peuvent se baser sur des perspectives méthodologiques et théoriques différentes ; la première étant l'approche du coût d'opportunité et la seconde l'approche de la disposition à payer (DAP)¹, qui trouve son origine dans l'économie du bien-être² (193, 218, 220, 234). L'approche du coût d'opportunité repose sur un système de budget de soins de santé fixe où chaque nouvelle TS prendra (ou déplacera) nécessairement la place de services existants. En d'autres termes, le coût d'opportunité d'une nouvelle TS est égal à la quantité de santé à laquelle il faudrait renoncer en déplaçant les services existants (235). Ainsi, pour que cette nouvelle alternative soit coût-efficace, il faudrait que le coût par unité de santé (*p. ex.*, le QALY) de la nouvelle TS soit inférieur au coût unitaire du QALY de l'alternative déplacée. Dans l'approche de la DAP, chaque nouvelle TS ne prend pas nécessairement la place de services existants, et devra donc être financée par des revenus supplémentaires. Dans ce cas-ci la SCE se base sur une valeur de DAP qui se définit comme : « *la perte d'utilité liée à la renonciation à la consommation privée équivalente au gain d'utilité dû à une augmentation d'un QALY supplémentaire* » (193, 234).

Les agences d'ETS utilisent les SCE pour leurs recommandations aux décideurs (236, 237). Il n'existe pas de consensus quant à une valeur de SCE universelle, notamment parce que celles-ci dépendent de considérations éthiques, politiques, et de paramètres spécifiques à chaque intervention de soins de santé ou TS évaluée (193, 238, 239). Les SCE sont employés en économie de santé à des fins de recherche et ont été adoptées dans les stratégies d'allocation des RSS de certains gouvernements (*p. ex.*, en Grande-Bretagne³, aux Pays-Bas, en Australie ou au Canada) (Annexe 1.6). Les SCE employés par ces pays exploitent des méthodologies de détermination variables et parfois opaques. Dans l'idéal, leurs SCE devraient être revus périodiquement afin d'évoluer avec le contexte financier de leur pays (240-244).

¹ *Willingness to pay* (WTP) en anglais

² *Welfare economics* en anglais

³ Angleterre, Écosse et Pays de Galles

4.2.2. *Recueil et analyse des données*

4.2.2.1. Médecine fondée sur les faits

La médecine fondée sur les faits¹ (EBM) est un concept qui remonte jusqu'au milieu du XIX^e siècle et qui a été formellement introduit au début des années 1990 (245). Il prône la nécessité d'intégrer l'expertise clinique, les valeurs et les préférences des patients, ainsi que les meilleures preuves disponibles dans la prise de décisions cliniques, en contraste avec l'enseignement médical traditionnel de l'époque qui reposait sur la mémorisation d'informations (246). L'EBM propose une hiérarchisation des niveaux de preuves où les essais cliniques l'emportent sur le raisonnement mécaniste et le jugement clinique (247) (Annexe 1.7).

Le concept de l'EBM est entretenu et activement disséminé par la Collaboration Cochrane au travers de revues systématiques de haute qualité et actualisées des interventions dans le domaine de la santé (248, 249). Depuis sa création, le concept d'EBM a été critiqué pour : l'appui de sa méthodologie sur les essais cliniques qui produisent des résultats dans des environnements contrôlés ne reflétant pas nécessairement les patients réels ; l'appropriation de son « label de qualité » par les industries pharmaceutiques qui servent leurs propres intérêts en dictant les seuils cliniques à respecter pour que le patient soit considéré comme sains ; ou pour le volume pharamineux de lignes directrices cliniques qu'elle produit, ce qui les rend difficiles à gérer pour les professionnels de la santé et incompréhensibles pour les patients. (250).

Dans les processus d'ETS, l'EBM est donc un concept fondamental (204). Cependant, les évaluations économiques n'ont pas nécessairement accès aux *meilleures données*, elles doivent donc exploiter au mieux les données disponibles ; l'idée étant qu'une évaluation économique ne peut pas être meilleure que les données sur lesquelles elle se base (218).

4.2.2.2. Évaluation économique et données issues d'essais randomisés contrôlés

Les ERC, avant les études de cohortes, de cas-témoins et de séries de cas, sont la source de résultats de référence pour les évaluations économiques, car ils permettent de contrôler d'éventuels facteurs confondants, de réduire le risque de biais, et donc de fournir des résultats avec un haut niveau de preuve (218). Les ERC peuvent

¹ *Evidence-based medicine* (EBM) en anglais

cependant manquer de validité externe (*i.e.*, difficilement généralisable à un contexte non-expérimental), par exemple lorsque le choix des interventions comparées ou leurs conséquences cliniques n'est pas pertinent pour la pratique avérée, ou lorsqu'ils évaluent des paramètres de substitution¹ au lieu d'étudier un paramètre clinique réel (218). Ces éléments impliquent que les ERC peuvent être une source limitée de résultats pour l'évaluation économique qui vise une allocation efficiente des ressources dans un contexte de pratique clinique réel.

4.2.2.3. Évaluation économique à l'aide de modèles d'analyse décisionnelle

La fonction des modèles est de simplifier les systèmes complexes en ne présentant que leurs éléments essentiels. Les modèles constituent ainsi une méthodologie réductionniste, qui reproduisent une version simplifiée de la réalité (251). Dans le cadre de l'évaluation économique des soins de santé, la modélisation analytique des décisions a pour but d'estimer les effets d'une intervention sur les conséquences et les coûts en matière de santé (252). Ainsi, lorsque des considérations rendent complexe, voire impossible la mise en place d'un ERC pour comparer des TS, il est possible de recourir à la modélisation. Ces considérations comprennent, par exemple, l'horizon temporel nécessaire à l'évaluation d'événements rares, des contraintes liées au financement ou des considérations éthiques (253).

L'avantage des modèles est d'offrir un cadre de travail flexible où les résultats d'ERC manquants, incomplets ou tout simplement inexistantes, peuvent être remplacés par des hypothèses, des avis d'experts, ou des résultats issus de données provenant du monde réel (218). Il s'agira ensuite de tester ce modèle, fait d'informations disparates, au moyen d'analyses de sensibilité afin de vérifier la robustesse des conclusions qui découlent des résultats produits (220).

Ce chapitre n'abordera brièvement que deux formes fondamentales de modèles de type agrégé, présentés dans les colonnes A et B du Tableau 6 : les arbres décisionnels et les modèles de Markov (251). De manière générale, la parcimonie dicte l'art de construire des modèles, même s'il est délicat de trouver l'équilibre entre une simplification excessive et un encombrement de paramètres. En effet, des détails abondants et une complexité excessive tendent à réduire la transparence du modèle et peuvent provoquer une certaine méfiance de la part des décideurs à l'égard des conclusions qui découlent de celui-ci (251).

¹ *surrogate markers* en anglais

Tableau 6 : Taxonomie des structures de modèles. Adapté de : Brennan, A. *et al.*, 2006 (254)

		Niveau/compte cohorte/agrégat		Niveau individuel	
		Valeur attendue, état continu, déterministe	Markovien, état discret, stochastique	Markovien, état discret, individus	Non-markoviens, état discret, individus
Aucune interaction autorisée	Temps non explicite	Arbre décisionnel	Arbre décisionnel simulé	Arbre décisionnel simulé au niveau du patient	
	Temps explicite	Markov déterministe	Markov simulé	Markov simulé au niveau du patient	
Interaction autorisée	Temps non explicite	Équations à différences finies	Chaînes de Markov à temps discret	Histoire des événements individuels à temps discret	Simulation individuelle discrète
	Temps explicite	Équations différentielles ordinaires	Chaîne de Markov à temps continu	Historique des événements individuels en temps continu	Simulation d'événements discrets

4.2.2.3.1. Données et preuves issues du monde réel

Les évaluations économiques basées sur la modélisation exploitent en priorité des résultats issus d'études jouissant des niveaux de preuve les plus élevés (voir Annexe 1.7), mais également des résultats issus d'études exploitant des données du monde réel (RWD)¹ provenant par exemple de dossiers médicaux, de registres d'assurances-maladie ou de registres de patients. Les RWD sont ainsi toutes les données recueillies en dehors des champs d'applications des ERC et constituent les preuves issues du monde réel (RWE)² (255). Les études hors ERC permettent ainsi de dépasser certaines limitations imposées par les cadres rigides des ERC, mais s'exposent à un plus grand danger d'interprétation erronée de leurs résultats étant donné la présence possible de facteurs confondants ou de biais (Tableau 7) (256).

¹ *Real world data* en anglais

² *Real world evidence* en anglais

Tableau 7 : Différences entre les protocoles d'essais randomisés contrôlés (ERC) et des études issues du monde réel. Adapté de : Kim, H. S. *et al.*, (2018) (257)

Variable	Étude randomisée contrôlée	Étude issue du monde réel
1. Objectif	Efficacité théorique	Efficacité pratique
2. Cadre	Expérimental	Monde réel
3. Suivi	Protocolé	En pratique réelle
4. Traitement	Schéma fixé	Schéma variable
5. Groupe d'étude	Homogène	Hétérogène
6. Médecin traitant	Investigateur	Plusieurs praticiens
7. Comparateur	Alternatives sélectionnées	Nombreuses interventions alternatives
8. Surveillance des patients	Continue, protocolée	Variable

En Suisse, la réutilisation de RWD est encadrée par une législation étendue dont le but est de s'assurer que la recherche sur l'être humain se fasse uniquement dans le cadre de projets préalablement examinés et autorisés par une instance de contrôle indépendante (258). Plus précisément, les principes régisseurs de la réutilisation de RWD sont inscrits aux art. 13 et 118b de la Constitution fédérale de la Confédération suisse (Cst. ; RS 101), décrits dans les lois fédérales relative à la recherche sur l'être humain du 30 septembre 2011 (LRH ; RS 810.30) et sur la protection des données du 19 juin 1992 (LPD ; RS 245.1), et détaillés dans l'Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain du 20 septembre 2013 (ORH ; RS 810.301) (259-262). Les dispositions du droit international, des lignes directrices ainsi que des déclarations internationales s'appliquant également (263-265). Plusieurs initiatives à grande échelle visant à améliorer la disponibilité des RWD pour la recherche sont encore en cours de développement en Suisse (Annexe 1.4.1).

À l'instar de la FDA qui a lancé en 2016 un programme de RWE dans le but de renforcer ses processus d'études cliniques de phase IV (*i.e.*, surveillance *post-marketing*), il est envisageable que l'usage de RWE soit progressivement renforcé dans les évaluations économiques, malgré les limitations inhérentes de ce type de preuve (Tableau 8) (256, 266). L'usage de RWE devrait ainsi combler les lacunes des résultats issus des ERC et devenir un enjeu crucial pour favoriser l'accès des patients aux innovations futures (267, 268).

Tableau 8 : Avantages et limitations des preuves issues du monde réel (RWE) par rapport à celles issues d'essais randomisés contrôlés (ERC). Adapté de : Kim, H. S. *et al.*, 2018 (257)

Avantages	Limitations
<ul style="list-style-type: none"> • Moins de temps et d'argent investis : <ul style="list-style-type: none"> ○ Possibilité de réduire la durée de la recherche clinique. ○ Recrutement/inclusion de patients non nécessaire. • Permet d'orienter un potentiel ERC futur. • Il est possible d'effectuer des recherches qui ne peuvent pas être réalisées avec un ERC : <ul style="list-style-type: none"> ○ P. ex., recherche sûre sur des groupes à haut risque. • Détection d'effets secondaires qui sont plus rares. • Accès rapide/facilité d'accès aux informations et aux données. • Modèle de prédiction ou sélection de groupes à haut risque. — • Établissement d'une base pour l'inférence par intelligence artificielle. — 	<ul style="list-style-type: none"> • Beaucoup de temps nécessaire pour la gestion de la qualité des données : <ul style="list-style-type: none"> ○ Manque de vie privée/confidentialité/données perdues. • Nécessité d'établir un protocole de recherche standardisé avant l'étude : <ul style="list-style-type: none"> ○ Risque élevé de biais ○ Possibilité d'interprétation biaisée ou incorrecte sur la base des résultats de l'étude • Pour une analyse correcte, une quantité massive de données doit être collectée : <ul style="list-style-type: none"> ○ Experts expérimentés nécessaires pour l'analyse de l'énorme quantité de données.

4.2.2.3.2. Modèles d'analyse décisionnel basés sur les arbres décisionnels

En économie de santé, les arbres décisionnels sont un type de modèle agrégé fréquemment utilisé qui sont une représentation visuelle de toutes les options envisageables ainsi que de leurs conséquences (269, 270). Ils sont caractérisés par un nœud de décision (□) d'où partent les alternatives, des nœuds aléatoires (○) desquels découlent les événements possibles représentés par des branches auxquelles sont associées des probabilités, et des nœuds terminaux (◁) attachés au résultat (symptômes, QALY, survie, etc.) (Figure 18) (252, 254). Chaque action alternative représente ainsi une séquence unique d'événements de gauche à droite où la valeur attendue du résultat est calculée comme une moyenne pondérée de tous les résultats possibles, les probabilités des chemins faisant office de pondération (269).

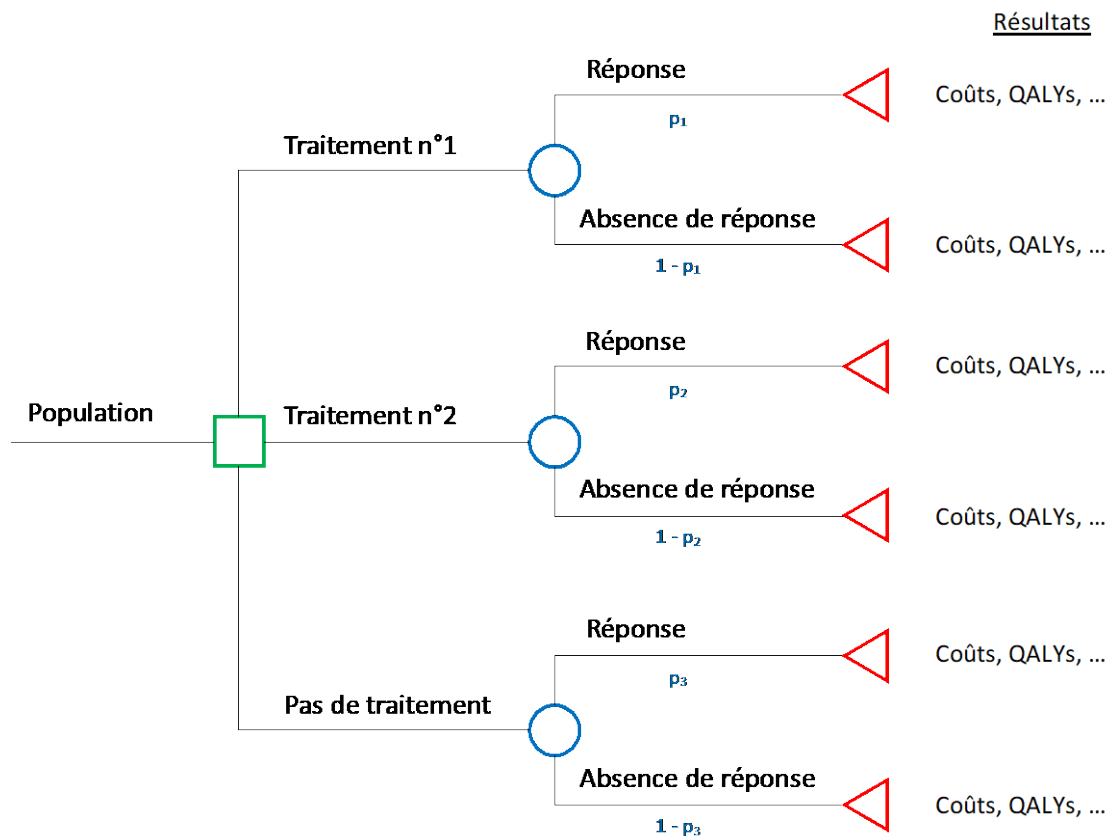


Figure 18 : Un modèle de décision analytique de type arbre décisionnel. p = Probabilité, QALYs = Années de vie pondérées par la qualité

Un arbre décisionnel est donc un choix approprié pour modéliser les problèmes qui possèdent des horizons temporels courts et fixes ou un nombre limité de résultats (*i.e.*, des problèmes relativement peu complexes), même s'ils peuvent être adaptés à presque toutes les situations (251, 252).

4.2.2.3.3. Modèles de chaînes de Markov

Lorsque le modèle d'analyse décisionnel nécessite de représenter une maladie chronique comme une série d'états de santé parmi lesquels les individus transitent, ce sont les modèles de transition d'état qui sont souvent les plus appropriés ; les modèles de Markov (251). Ces modèles sont adaptés à la représentation d'un risque qui se poursuit et qui change dans le temps, de coûts qui évoluent et d'un événement qui peut se produire plus d'une fois (271).

Un modèle de Markov se compose d'un ensemble d'états de santé appelés « états de Markov », d'un ensemble de transitions entre ces états et d'un ensemble de probabilités de transitions correspondantes (271). Ces modèles offrent ainsi une méthodologie qui permet de considérer des horizons temporels étendus où le temps est représenté par des cycles. Ces cycles peuvent endosser une valeur continue

(incréments de temps aléatoires et probabilité de transition variables) ou discrète (incréments de temps distincts et probabilité de transition constante au cours du temps) (271). En fonction des probabilités de transition, c'est au cours de ces cycles que les patients peuvent : rester dans le même état ; passer à un autre état de santé ; ou aboutir dans l'état dit « tampon » (généralement la mort) (271). Ces transitions sont représentées visuellement par des flèches (Figure 19).

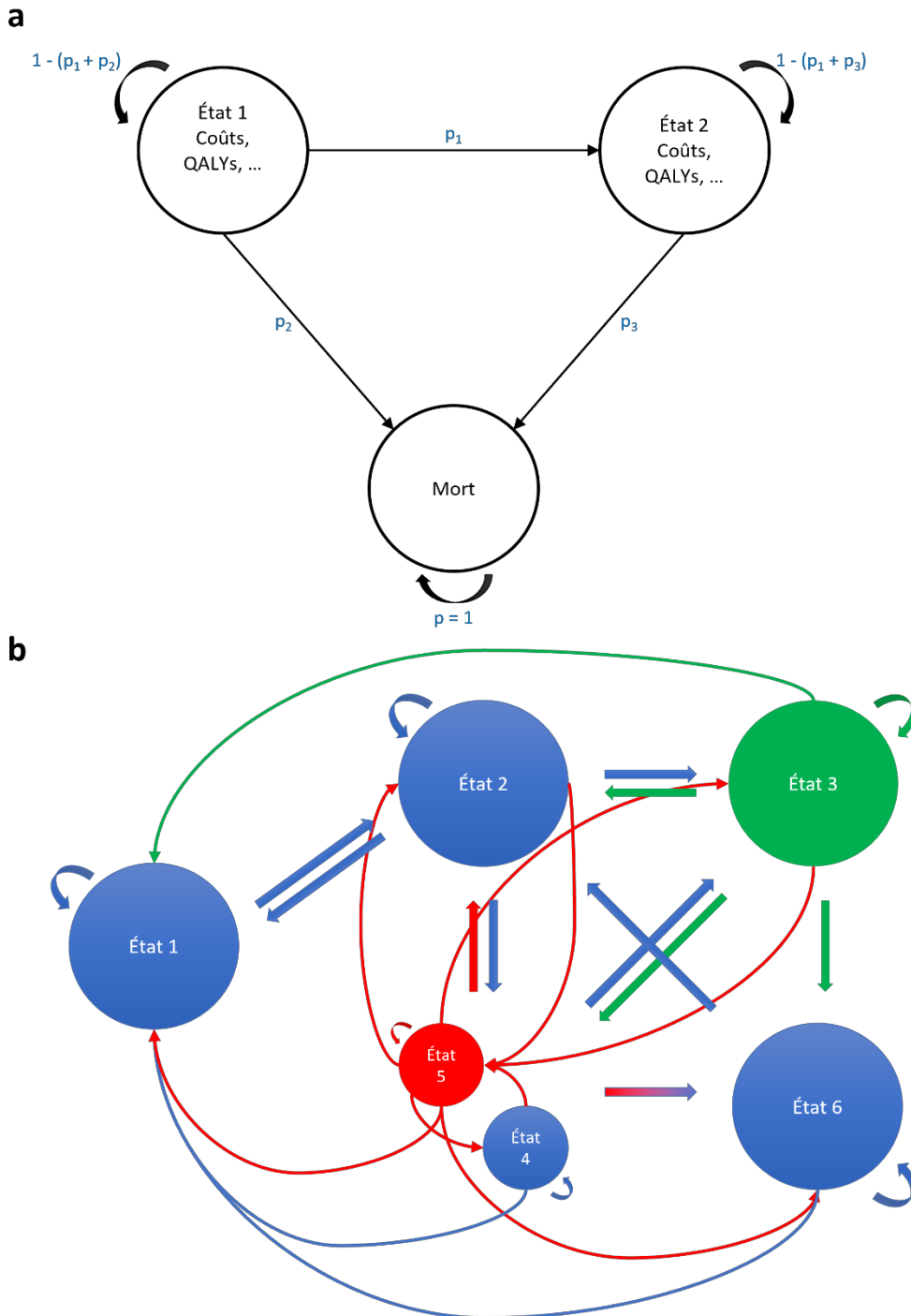


Figure 19 : Modèles de Markov : (a) les patients peuvent se trouver dans 3 états différents, la mort étant l'état final vers lequel tous les patients vont tendre ; (b) ici, le modèle se complexifie considérablement, avec des patients qui peuvent transiter entre 6 états différents, l'état 6 n'étant pas nécessairement la mort. $p = \text{probabilité}$

Au cours de ce processus que l'on dresse pour chacune des interventions à comparer, les résultats et les coûts peuvent être accumulés en vue d'une comparaison en supposant que : un patient ne peut effectuer qu'une seule transition d'état au cours d'un cycle ; et que les probabilités de transition entre les états de santé ne dépendent que de l'état dans lequel le patient se trouve à un moment donné, sans dépendre de ce qui s'est passé avant (hypothèse markovienne fondamentale) (218, 253, 271).

4.2.2.3.4. Analyse de l'incertitude et de la variabilité dans l'analyse décisionnelle par modélisation

Qu'il s'agisse d'arbres décisionnels ou de modèles de Markov, les résultats de tous les modèles possèdent une inhérente quantité d'incertitude, elle-même résultant de l'incertitude propre aux paramètres exploités dans le modèle. Les différents concepts et terminologies utilisés pour qualifier l'incertitude dans l'analyse décisionnelle par modélisation sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Incertitude pour la modélisation des décisions : Concepts et terminologie. Tiré de Briggs A. H. *et al.*, 2012 (272)

Terme préférentiel	Concept	Autres termes parfois employés	Concept analogue en régression
Incertitude stochastique	Variabilité aléatoire des résultats entre des patients identiques	Variabilité ; Erreur de Monte Carlo ; Incertitude de premier ordre	Erreur
Incertitude de paramètre	Incertitude de l'estimation du paramètre d'intérêt	Incertitude de second ordre	Erreur standard de l'estimation
Hétérogénéité	Variabilité entre les patients qui peut être attribuée aux caractéristiques de ces patients	Variabilité ; Hétérogénéité observée ou expliquée	Coefficients bêta
Incertitude structurelle	Les hypothèses inhérentes au modèle de décision	Incertitude du modèle	Le type de modèle de régression en lui-même

L'exploration de l'influence de la variabilité et de l'incertitude des modèles est effectuée à l'aide d'analyses de sensibilité : on distingue les analyses de sensibilité de type déterministe (DSA) des analyses de sensibilité de type probabiliste (PSA). Leur objectif primaire étant l'obtention d'un intervalle de mesure du résultat qui, avec une certaine probabilité, contient la vraie valeur (273) ; et l'objectif final étant de décider si les résultats du modèle sont adéquats en vue d'une prise de décision ou s'il est nécessaire d'obtenir davantage d'informations à l'aide de recherches supplémentaires (274).

Dans la présente thèse, et sans entrer dans un débat sur la philosophie de la probabilité, l'interprétation de la probabilité suivra une approche fréquentiste ; c'est-à-dire que l'on se concentre sur la probabilité des données observées compte tenu de l'hypothèse formulée et que l'on obtient un intervalle de mesure du résultat en fonction

de ces données. L'approche bayésienne, par opposition, se concentrant sur la probabilité de l'hypothèse étant donné les données observées (89). Par ailleurs, les diagrammes de probabilité de coût-efficacité en fonction du SCE, ainsi que le concept de valeur de l'information, ne seront pas abordés étant donné que la Suisse n'a pas défini de valeur explicite de SCE (272, 275).

En DSA, les valeurs des paramètres sont modulées manuellement en fonction de limites définies (comme les intervalles de confiance) afin de tester la sensibilité des résultats du modèle à des variations de paramètres spécifiques (253). Les résultats sont généralement présentés dans un tableau sous forme d'analyses de scénarios, ou sous la forme d'un diagramme de tornade (Figure 20). Dans celui-ci, l'axe horizontal représente le résultat calculé par le modèle, typiquement le RDCR. Sur l'axe vertical, on retrouve les paramètres classés en fonction de leur incertitude ; les barres horizontales représentant les variations du résultat du modèle associées à la plage de variation des paramètres (272). Chaque paramètre possède une valeur haute, et une valeur basse, en fonction de l'incertitude qui lui est associée.

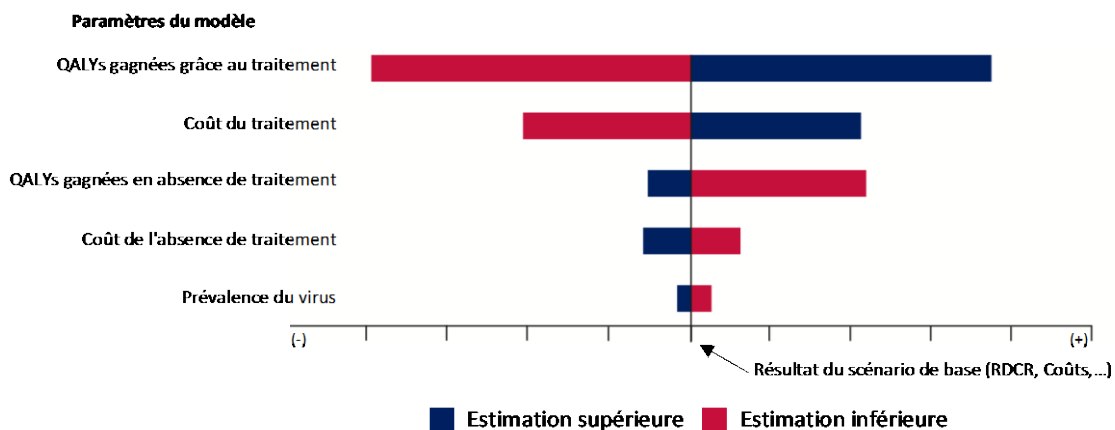


Figure 20 : Diagramme de tornade présentant les résultats d'une analyse de sensibilité déterministe. Dans cet exemple, 5 paramètres sont évalués en fonction de leurs estimations supérieures et inférieures. *RDCR* = *Ratio différentiel coût-résultat*. Adapté de : Girardin F. et al., 2019 (276)

En PSA, la sensibilité des résultats du modèle est soumise à une variation aléatoire de la totalité des paramètres, dont les ensembles de valeurs sont échantillonnés à partir de distributions de probabilités prédéfinies. Cette variation est généralement répétée 10'000 fois et prend ainsi la forme d'un nuage de points : c'est ce que l'on appelle la simulation de Monte Carlo (272, 273). Ce nuage de point peut être directement reporté sur un plan de coût-efficacité incrémental pour mettre en évidence la proportion de scénarios coût-efficaces parmi les 10'000 variations (Figure 21).

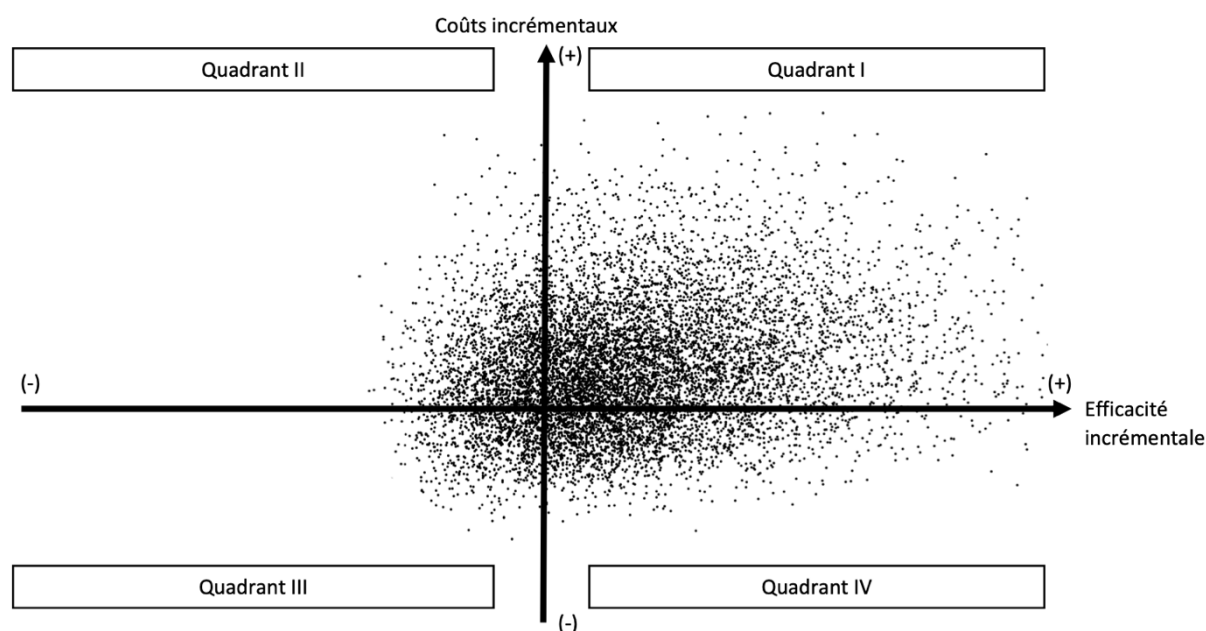


Figure 21 : Simulation de Monte Carlo des rapports coût-efficacité sur un plan coût-efficacité incrémental.

4.2.2.4. Particularités de l'analyse statistique des coûts en pharmacoéconomie

De manière générale, le but des analyses comparatives univariées est de déterminer si les différences observées entre deux groupes (ou plus) sont réelles, ou si elles sont dues au hasard. Pour ce faire, les analyses exploitent des tests statistiques qui reposent toujours sur 2 hypothèses : l'hypothèse nulle (H_0) qui suppose qu'il n'y a pas de différences significatives entre les groupes comparés ; et l'hypothèse alternative (H_1) qui suppose qu'il existe une différence significative entre les groupes comparés (277). Pour s'en tenir à l'essentiel, si le test statistique rejette H_0 , nous pouvons alors accepter H_1 et conclure que la différence observée entre les groupes n'est pas le fruit du hasard.

Les tests statistiques calculent une statistique de test qui leur est propre et déterminent la probabilité d'obtenir cette statistique de test, ou des valeurs plus extrêmes, si H_0 était vraie ; c'est la valeur p (Figure 22) (277). La valeur p est comparée à un niveau de signification (α) prédéterminé (souvent 0,05) ; si $p < \alpha$ alors H_0 est rejetée, car cela signifie que la probabilité que la différence observée entre les groupes soit due au hasard est inférieure à 0.05. En somme, plus la valeur p obtenue est faible, moins la probabilité de rejeter H_0 par erreur est élevée.

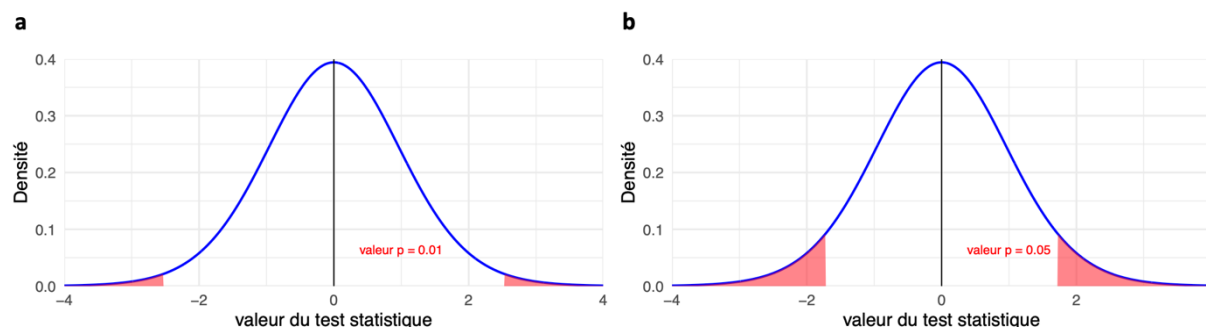


Figure 22 : Illustration de la valeur p le long d'une distribution de probabilité pour un test statistique donné : (a) valeur p de 0.01 ; (b) valeur p de 0.05.

Lorsque les échantillons des groupes se distribuent selon une loi normale, il est possible d'utiliser des tests paramétriques pour les comparer. Dans le cas contraire, il faut faire appel à des tests non-paramétriques (277).

4.2.2.4.1. Loi normale

La loi normale est l'une des plus importantes distributions de probabilité utilisée en statistiques. Elle se caractérise par deux paramètres : l'espérance (μ , que l'on simplifiera volontairement par le terme de moyenne¹ dans le texte) et l'écart-type (σ) (277). Ceux-ci définissent sa densité de probabilité et décrivent respectivement le centre de la distribution et sa dispersion (Équation 2) :

Équation 2 : Densité de probabilité de la loi normale

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}, \text{ où}$$

μ = espérance,
 σ = écart-type
 π = constante (3.141)² (278)

La courbe de cette densité de probabilité peut s'apparenter à une cloche que l'on appelle également communément courbe de Gauss (Figure 23). Elle est symétrique et continue, avec un seul pic à la moyenne. La caractéristique de la courbe de Gauss et des variables dont les distributions suivent celle-ci (Équation 3) est qu'environ 95 % des observations vont se trouver à 2σ autour de la moyenne.

¹ Dans le cas de la loi normale, la moyenne, la médiane, et le mode sont égaux à l'espérance.

² La constante π est utilisée dans le terme de normalisation, car elle apparaît naturellement dans l'intégrale de la fonction gaussienne, qui est la forme continue de la distribution normale. Le facteur de 2π provient de l'intégration de la fonction gaussienne sur toutes les valeurs possibles de la variable aléatoire continue x .

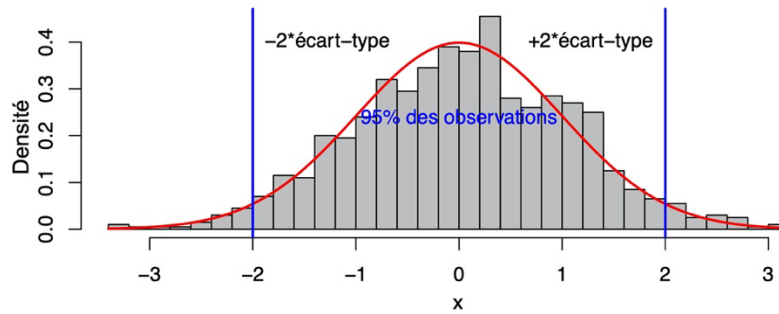


Figure 23 : En rouge : densité de probabilité avec moyenne $\mu = 0$ et écart-type $\sigma = 1$. 95 % des observations de la variable aléatoire x se trouvent à $\pm 2\sigma$ autour de la moyenne.

Équation 3 : Variable aléatoire suivant une loi normale

$$X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2), \text{ où}$$

- X = variable aléatoire,
- \mathcal{N} = loi Normale,
- μ = moyenne,
- σ^2 = variance (écart-type à la puissance de 2)

Le théorème central limite (TCL) explique l'omniprésence de la loi normale dans la nature où les valeurs des mesures d'une suite d'expériences aléatoires similaires et indépendantes convergeront vers une courbe de Gauss, en fonction du nombre d'expériences (Équation 4) (279). Le TCL explique ainsi l'usage répandu des lois normales dans divers domaines, notamment lors de tests d'hypothèse (278). Il est le fondement des tests paramétriques qui emploient les paramètres de moyenne et d'écart-type de la distribution normale pour la comparaison de groupes et en vue de l'inférence des paramètres à la population entière d'où provient l'échantillon.

Équation 4 : Approximation par la loi normale selon le théorème central limite. C. Laurendeau (Document non-publié [Support de cours], 22 novembre 2019)

$$\text{Pour } n \geq 30, \overline{X}_n \approx \mathcal{N}\left(m; \frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right), \text{ où}$$

- n = observations,
- \overline{X}_n = moyenne arithmétique,
- \mathcal{N} = loi Normale,
- m = moyenne,
- σ = écart-type

Lorsque que le nombre d'observations par groupe est trop faible, le TCL ne peut être appliqué et il est nécessaire de vérifier que la distribution des variables aléatoires des échantillons suit une distribution normale (p. ex., à l'aide d'un diagramme Quantile-Quantile (Figure 24) ou d'un test de Shapiro-Wilk¹).

¹ Pour les groupes avec un nombre d'échantillons inférieur à 50

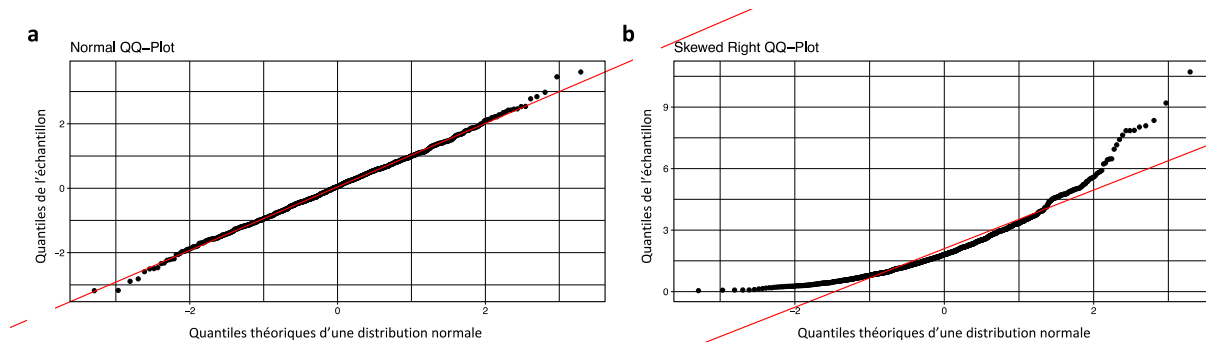


Figure 24 : Diagrammes Quantile-Quantile : (a) la distribution de l'échantillon suit une distribution normale ; (b) la distribution de l'échantillon dévie de la distribution normale

Le risque d'employer un test paramétrique lorsque la distribution des variables aléatoires des échantillons ne suit pas une distribution normale est d'inférer de manière erronée les paramètres de la population. Il faut donc avoir recours à des tests non-paramétriques qui ne nécessitent pas comme condition préalable le respect de cette distribution normale (277). Cependant, ces derniers ne comparent pas des paramètres, mais des rangs, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions sur la moyenne ou l'écart-type de la population. De manière générale, la comparaison de variables numériques continues se résume comme suit :

Tableau 10 : Règles d'utilisation des tests statistiques pour la comparaison de 2 ou plusieurs groupes

Distribution	<i>n</i> échantillons	Égalité des variances	Paramètre	Test pour comparaison univariée
Loi normale	—	Oui	Moyenne arithmétique	<ul style="list-style-type: none"> • Test T de Student* • ANOVA**
		Non	Moyenne arithmétique	<ul style="list-style-type: none"> • Test T Welch* • ANOVA**
Loi non-normale	> 30 dans chaque groupe	Voir « Distribution Loi Normale »		
	< 30 dans chaque groupe	NA	Médiane	<ul style="list-style-type: none"> • Test U de Mann-Whitney* • Test de Kruskal-Wallis**

ANOVA = *analysis of variance* (analyse de la variance)

* 2 groupes

** 3 groupes ou plus

4.2.2.4.2. Particularités des données de coûts

Les coûts sont un type de données particulier puisque les échantillons analysés présentent généralement un nombre important de valeurs nulles et plusieurs valeurs parfois très élevées (Figure 25).

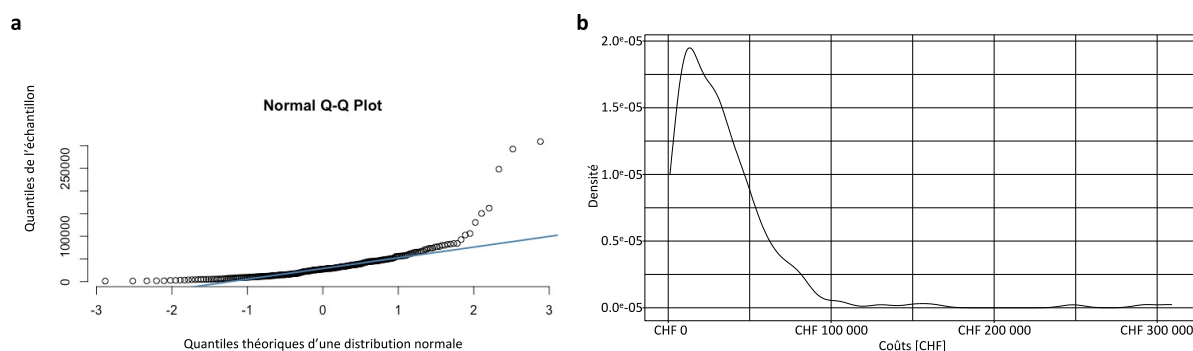


Figure 25 : Distribution asymétrique de données de coûts : (a) diagramme Quantile-Quantile d'un échantillon de coûts qui ne suit pas une distribution normale ; (b) exemple de diagramme de densité d'un échantillon de coûts biaisé sur la droite avec une forte densité de valeurs nulles et très faibles ainsi que quelques observations très élevées.

Leur distribution s'en retrouve asymétrique et s'apparente davantage à une distribution de type Gamma biaisée sur la droite ; ce qui ne permet pas d'employer les tests statistiques paramétriques sous couvert du TCL pour inférer les paramètres de population (280). Selon les recommandations en statistique conventionnelle, il faudrait donc utiliser la médiane pour comparer les observations de deux groupes (277). Cependant, ce qui est valable dans d'autres domaines ne l'est pas dans l'évaluation économique. En effet, la médiane ne permet pas aux décideurs en soins de santé de déterminer le coût total d'une TS ; c'est donc la moyenne, et par extension, le coût moyen par patient qui sera employé, car aucun paramètre de position (médiane, mode, moyenne géométrique) ne permet une estimation du coût total. Malheureusement, et comme expliqué plus haut, les tests paramétriques standards pour tester l'égalité de deux moyennes sont basés sur l'hypothèse que les observations sont tirées d'une distribution normale, ce qui n'est généralement pas le cas avec les coûts.

En résumé, nous avons d'une part le TCL, qui ne peut s'appliquer, car les données de coûts sont fortement biaisées sur la droite, et d'autre part l'impossibilité d'utiliser les paramètres de position pour comparer les groupes, car ils ne font aucun sens pour les décideurs en soins de santé. Pour remédier à ce problème, nous distinguons 2 possibilités : le test T de Student ; et le Bootstrap¹.

4.2.2.4.3. Comparaison des moyennes arithmétiques de données de coûts

Le test T de Student, le test de comparaison des variances (ANOVA), et par extension le test T de Welch pour la comparaison de groupes à variances inégales, sont construits sur la base de 3 hypothèses : l'échantillonnage aléatoire ; l'indépendance

¹ Bien que la transformation logarithmique soit un moyen d'obtenir une distribution proche de la loi normale, elle ne sera pas abordée ici, car elle ne permet que de comparer les moyennes géométriques des groupes étudiés.

des observations au sein de chaque groupe ; et la normalité de la distribution des échantillons de chaque groupe (277). La Figure 24 et la Figure 25 montrent que cette dernière hypothèse est violée dans le cas des données de coûts. Cependant, l'Équation 4 explique qu'au-delà d'environ 30 observations, le TCL s'applique et que la distribution des variables échantillonnées tend à suivre une courbe de Gauss. Dans le cas des données de coûts, et en fonction de la sévérité de l'asymétrie de la distribution, il est possible d'utiliser le test T de Student pour comparer les moyennes arithmétiques des coûts de deux groupes, car celui-ci est robuste à partir d'échantillons d'au moins 150 observations (Équation 5).

Équation 5 : Approximation par la loi normale selon le théorème central limite pour les données de coûts. C. Laurendeau (Document non-publié [Support de cours], 22 novembre 2019)

Soit une population d'effectif total N connu, on considère un échantillon d'effectif n :

Pour $n \geq 150$, $\bar{X}_n \approx \mathcal{N}\left(m; \frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right)$, où

n = observations,
 \bar{X}_n = moyenne arithmétique,
 \mathcal{N} = loi Normale,
 m = moyenne,
 σ = écart-type

Lorsqu'un des groupes possède moins de 150 observations, la violation de l'hypothèse de normalité est trop importante et il faut recourir au Bootstrap pour pouvoir comparer ces moyennes arithmétiques ; qui présente l'avantage de pouvoir s'affranchir de l'hypothèse de normalité. Parmi les techniques de rééchantillonnage, seul le Bootstrap sera brièvement décrit ; le *jackknife* n'ayant pas été mis à profit dans la présente thèse (281, 282).

Le Bootstrap est une technique non-paramétrique qui peut être utilisée pour estimer la distribution d'un paramètre comme la moyenne arithmétique, ou d'une statistique comme le coefficient de détermination R^2 , ou encore le RDCR, et fournir des intervalles de confiance (IC) (283). Il peut être défini comme un processus en 4 étapes : 1) tirage aléatoire de 1'000 à 5'000 échantillons avec un nombre d'observations identique au groupe initial, le tirage pouvant être avec ou sans remplacement (*i.e.*, la même valeur peut être respectivement tirée plus d'une fois ou non) ; 2) estimation de la moyenne arithmétique dans ces échantillons aléatoires ; 3) classement par ordre croissant de ces moyennes (généralement représenté sur un histogramme (Figure 26)) ; 4) estimation des percentiles 2.5 et 97.5 qui déterminent les IC à 95 % (l'ampleur des IC est dictée par la méthode de calcul de ceux-ci et peut être adaptée en fonction de la volonté de réduire les risques d'erreurs de type I [*i.e.*, faux positifs]) ou de type II [*i.e.*,

faux négatifs]]¹ (284). Ce processus est à répéter pour chaque groupe ; il suffit ensuite de comparer les IC de chaque groupe pour déterminer si les moyennes arithmétiques sont différentes ou non.

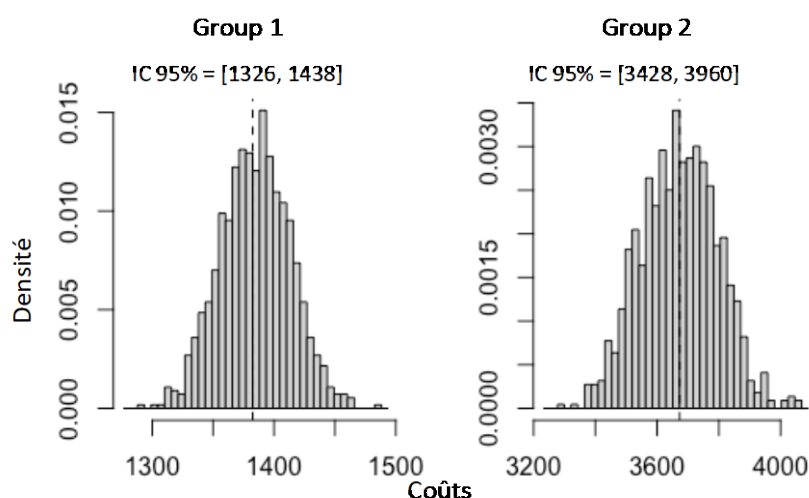


Figure 26 : Histogrammes des moyennes arithmétiques des coûts issues de 1'000 rééchantillonnages avec remplacement. IC = *intervalle de confiance*

4.3. Missions des agences d'évaluation des technologies de santé

Bien que toutes les agences d'ETS aient pour objectif d'informer et de conseiller les décideurs matière de soins de santé, elles se distinguent par les rôles qu'elles occupent au sein de leurs systèmes de soins de santé respectifs. Les agences de la Suisse, la France et du Royaume-Unis seront brièvement abordées ici. En Europe, 13 agences du réseau EUnetHTA sont actuellement en train d'évaluer la mise en place de procédures d'ETS conjointes dans le but d'améliorer l'efficacité et la consistance de l'ETS en Europe et de promouvoir un accès rapide des patients aux TS innovantes (202, 285).

4.3.1. *Swiss Network for Health Technology Assessment*

Les initiatives d'ETS en Suisse remontent au début des années 1980, principalement en réaction à l'augmentation des coûts de la santé. C'est en 1999 qu'a été créée l'association *Swiss Network for health Technology Assessment* (SNHTA) qui a pour but de regrouper les compétences nationales en matière d'ETS, partagées entre diverses institutions. L'objectif du SNHTA est la promotion des projets d'ETS, l'échange et la diffusion des informations, et la coopération au sein de projets

¹ Il existe 5 manières d'estimer les intervalles de confiance (approximation normale, basique, *studentized*, percentile, et biais-corrigé accéléré) en fonction des données à disposition et des hypothèses préalables sur les erreurs de type I et II.

internationaux dans le but d'améliorer l'efficacité, le rapport coût-efficacité et la responsabilité sociétale vis-à-vis des soins de santé en Suisse (286). Cependant, même si une telle association existe en Suisse, elle n'est de loin pas aussi active que ces homologues françaises ou anglaises. La SNHTA ne publie pas de rapports d'ETS à proprement parler et son activité est séparée du programme d'ETS de l'OFSP. En ce qui concerne ce dernier, le programme consiste à commanditer des rapports d'ETS à des mandataires externes en vue de réévaluer les prestations prises en charge par l'AOS qui pourraient ne plus remplir les critères EAE (201). Depuis 2017, une quarantaine de projets seulement ont été chaperonnés par le programme d'ETS de l'OFSP. Cependant, l'implication de leurs résultats dans les révisions des prestations prises en charge par l'AOS reste vague étant donné que ces rapports sont, au final, repris par des commissions extraparlimentaires chargées à leur tour de formuler des recommandations au Département fédéral de l'intérieur (DFI) ou à l'OFSP (Figure 27).

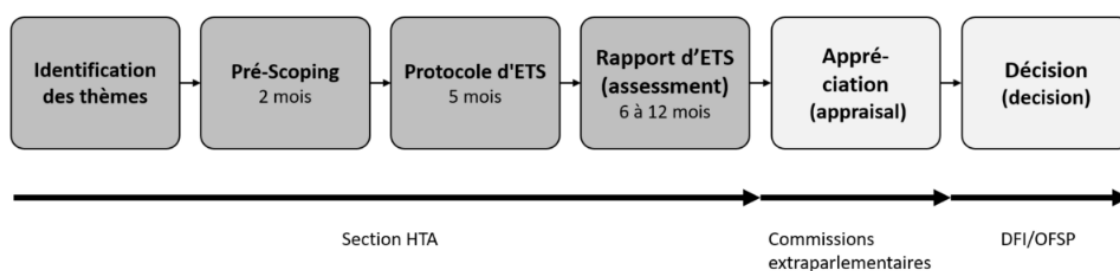


Figure 27 : Élaboration et utilisation des rapports d'ETS. *ETS = évaluation des technologies de santé (i.e., HTA en anglais)*. Tiré de : Office fédéral de la santé publique [OFSP], 2023 (201)

Bien que le processus du programme d'ETS de l'OFSP soit décrit comme systématique, et que tous les rapports soient disponibles à la consultation, l'absence de critères univoques pour déterminer si une prestation est coût-efficace ou non, ainsi que l'absence de critères méthodologiques et d'interprétabilité des résultats, peuvent entacher de subjectivité les conclusions des commissions extraparlimentaires et les décisions du DFI ou de l'OFSP.

Fin 2020, une motion adressée au CF demandait la modification des dispositions qui régissent l'ETS en Suisse afin d'accélérer leur processus, augmenter leur nombre et surtout faire en sorte que les résultats des évaluations aient des effets rapides et plus contraignants sur les décisions de remboursement des prestations par l'AOS (287). L'ETS n'en a donc qu'à ses débuts en Suisse et il faudra surveiller à quel point la stratégie Santé2030 du CF permettra d'exploiter le potentiel, à peine effleuré, de l'ETS en Suisse. Dans le futur, il est envisageable que l'ETS soit non seulement employée

pour réévaluer les prestations prises en charge par l'AOS, mais également pour leur évaluation initiale, par exemple avant leur inscription dans la LS.

4.3.2. Haute Autorité de Santé

La Haute Autorité de Santé (HAS) est l'équivalent en France de la SNHTA en Suisse, mais possède trois missions clairement définies : l'évaluation des médicaments, des dispositifs médicaux, et des actes professionnels en vue de leur remboursement ; la recommandation de bonnes pratiques professionnelles ainsi que l'élaboration de recommandations vaccinales et de santé publique ; la mesure et l'amélioration de la qualité dans les hôpitaux cliniques, des médecins de ville, et dans les structures sociales et médico-sociales (288).

La HAS est constituée de 5 commissions chargées de (ré)évaluer les TS et les actes en vue de leur remboursement (289). En ce qui concerne les médicaments, la HAS peut en plus être consultée lors de demandes d'accès précoce au marché (médicaments en essais cliniques de phase II). Ce sont les commissions de la transparence (CT) et d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS qui sont chargées de gérer les avis relatifs aux médicaments (290, 291). En 2021, ce sont plus de 281 médicaments qui ont été évalués ou réévalués et 385 avis en vue du remboursement qui ont été émis par la CT (292). De son côté, la CEESP a rendu 26 avis économiques et 5 publications de santé publique (293).

La HAS exploite explicitement des méthodes d'évaluation économique et d'analyse d'impact budgétaire comme outils d'aide à la décision ; elle compare ainsi les TS par rapport à leurs standards en vigueur respectifs et considère leurs impacts sur d'autres segments du système de santé financés par l'Assurance-maladie (293, 294). En France, il n'existe pas de valeur de référence (*i.e.*, SCE) pour déterminer si une TS est efficiente par rapport à ses comparateurs ; l'agence publie ainsi des avis qui déterminent le coût du gain en santé produit par les TS, mais ne détermine pas si ce coût est acceptable pour la collectivité (193, 243).

4.3.2.1. National Institute for Health and Care Excellence

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) est l'équivalent anglais (pour la Grande-Bretagne) de la SNHTA suisse et de la HAS française (210). Le NICE est un organisme public du ministère de la Santé et des affaires sociales au sein du *National Health Service* (NHS), le système de santé anglais financé par l'État (295).

Les activités principales du NICE regroupent : l'élaboration de recommandations fondées sur des données probantes ; l'évaluation des TS ; l'élaboration de normes de qualité ; ainsi que le soutien à l'éducation (296). Les activités du NICE dans le domaine de l'ETS, ainsi que ses guides méthodologiques, sont devenus des références internationales (297).

Contrairement à la SNHTA et la HAS, le NICE emploie un SCE et fixe ses recommandations sur des valeurs de RDCR comprises entre £ 20'000 et £ 30'000 par QALY (240). Les TS qui répondent à des critères de considérations spéciaux tels que les traitements prolongeant la fin de vie, ou qui répondent à des objectifs non-sanitaires du NHS, peuvent faire l'objet d'une recommandation de prise en charge du NICE, même s'ils dépassent un RDCR de £ 30'000 par QALY. Ainsi, même si le NICE explicite des valeurs de SCE, il se réserve le droit d'utiliser des considérations supplémentaires pour ses décisions, même s'il s'agit d'une irrégularité vis-à-vis de leur processus d'optimisation du gain de QALY (237).

Le NICE base ses recommandations dans le contexte d'un budget de santé fixe, et cherche donc à maximiser l'efficacité sanitaire. Son processus d'évaluation équitable et transparent pour allouer les RSS peut être considéré comme juste, mais peut ne pas toujours répondre aux besoins spécifiques de certains groupes de patients, et donc ne pas être équitable (298). De l'autre côté, la prise en considération des besoins spécifiques de certains groupes de patients peut poser des soucis d'égalité dans le sens où les ressources ne seront pas distribuées de manière uniforme. En pratique, les décisions du NICE impliquent donc souvent un compromis qui vise à équilibrer ces différents principes et tendent à ce que les RSS soient allouées de manière juste et équitable pour tous (Figure 28) (237, 299).

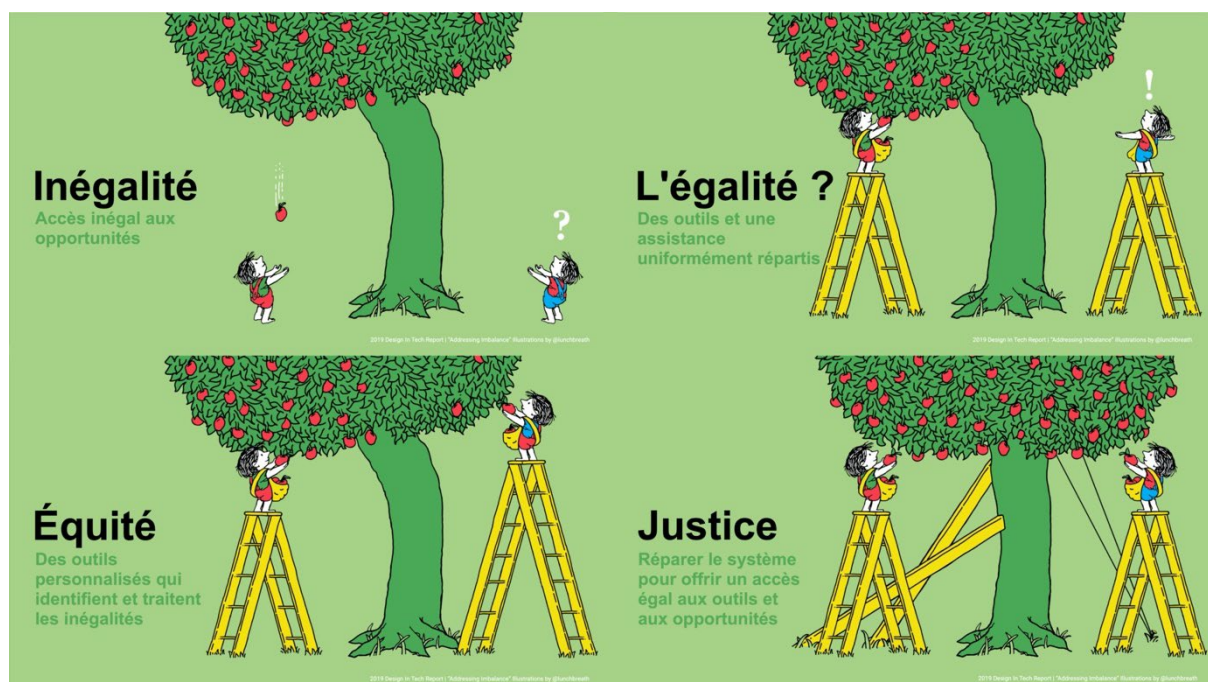


Figure 28 : Tony Ruth, *Corriger le déséquilibre* [Illustration], 2019 (300)

Ces dilemmes en matière d'allocation de RSS ont valu au NICE plusieurs polémiques, notamment vis-à-vis de ses recommandations de non prise en charge de traitements destinés à combattre le cancer du sein (trastuzumab et lapatinib), la mucoviscidose (lumacaftor/ivacaftor et tezacaftor/ivacaftor), ou encore la maladie d'Alzheimer (donepezil, galantamine, et rivastigmine) (301-304). Ces décisions sont régulièrement combattues par les associations de patients ou de professionnels de la santé afin que le NHS aille à l'encontre des recommandations du NICE, ou trouve un arrangement avec les industries pharmaceutiques dans le cas des médicaments (305).

5. Synthèse

Le financement de la santé est une question cruciale dans tout système de santé et induit la nécessité d'opérer des choix dans l'allocation des ressources. Le système de santé suisse, réputé comme l'un des meilleurs du monde, souffre de coûts trop élevés. Dans sa stratégie Santé2030, le Conseil fédéral trace des axes politiques clairs pour moderniser le système de santé et s'emparer des opportunités d'efficience inexploitées.

Les médicaments soumis à ordonnance, qui ont représenté à eux seuls 9 % des coûts de la santé en 2021 et qui ont été financés à 68 % par l'assurance obligatoire des soins (AOS), sont une prestation de santé fréquemment décriée et jugée trop coûteuse, notamment par rapport aux prix pratiqués dans le reste de l'Union européenne où la Suisse fait figure d'îlot de cherté. Les médicaments pris en charge par l'AOS et qui figurent sur la liste des spécialités se doivent d'être efficaces, adéquats, et économiques. Or, l'évaluation de cette dernière caractéristique est aujourd'hui remise en question au vu du recours croissant à des contrats d'accès au marché basés sur des modèles de prix. Ainsi, de nouvelles stratégies doivent être exploitées pour contrôler la hausse des coûts des médicaments en Suisse.

D'un côté, les génériques et la substitution des princeps chimiques offre déjà d'importantes opportunités d'économie. Malheureusement, l'utilisation des génériques peine à se généraliser en Suisse, qui est régulièrement classée dans les derniers pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques en termes de volumes de vente. De l'autre côté, la substitution non-médicale prévoit l'utilisation d'un médicament alternatif non-interchangeable plus économique. Si cette stratégie de maîtrise des coûts semble fortement limitée par les ressources nécessaires à sa mise en œuvre et ne promet finalement que de maigres économies, les biosimilaires et la substitution des médicaments biologiques princeps représentent aujourd'hui une opportunité de reconsidérer cette pratique et de réaliser des économies substantielles. L'évaluation des technologies de santé est une discipline encore discrète en Suisse, comparé à la France et à la Grande-Bretagne qui possèdent des agences dynamiques et vigoureusement impliquées dans les processus décisionnels relatifs à l'allocation de ressources de soins de santé. De manière similaire, l'évaluation économique appliquée aux médicaments (*i.e.*, la pharmacoéconomie) ne bénéficie pas encore d'une promotion active en Suisse, que ce soit au niveau fédéral, dans le cadre de

l'évaluation du caractère économique des médicaments, ou dans des structures locales, par exemple lors de l'introduction d'une nouvelle spécialité dans le formulaire de médicaments d'un hôpital. Outre l'évaluation du rapport coût-efficacité de stratégies médicamenteuses individuelles, la pharmacéconomie peut être utilisée pour fournir des informations sur l'efficacité de programmes thérapeutiques entiers. Elle est donc particulièrement bien adaptée au milieu hospitalier, où les pratiques d'utilisation des médicaments sont en constante évolution.

IV. RÉSUMÉ DE THÈSE

1. Précis

1.1. Contexte

Chaque automne, les Suisses ont l'occasion d'observer 2 phénomènes cycliques : la beauté rustique de la nature qui se pare de tons chauds et terreux, et l'augmentation de leurs primes d'assurance-maladie. Alors que le premier en émerveille certains, le deuxième laisse la majorité des assurés perplexes. Au milieu des comparaisons grossières avec l'étranger relayées par les médias et des discussions parlementaires réservées aux érudits, les citoyens ont retenu que les médicaments coûtent trop cher en Suisse.

Le système de santé suisse est réputé comme étant l'un des meilleurs du monde grâce à sa garantie d'accès aux soins, la large gamme de services pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (AOS) et une qualité élevée des soins. Ces caractéristiques honorables sont cependant financées par une hausse constante des coûts de la santé, dont les 2/3 sont supportés par les ménages privés. La collectivité soutient ainsi directement le fardeau du financement de la santé de ses individus, consommateurs au sein d'un marché de la santé imparfait qui ne tient pas compte des différences de revenus, et par le biais d'un système d'assurance-maladie privatisé.

Le maintien ou l'amélioration de la santé et du bien-être sont des missions nobles et éthiquement indiscutables, contrairement à la nécessité d'opérer des choix dans l'allocation des ressources de soins de santé (RSS), qui peut être considérée comme abjecte ou inacceptable. Même si la question du rationnement de l'offre de soins n'a jamais été explicitement décrite ou mise en pratique en Suisse, la limite des ressources en matière de financement de la santé induit indirectement la nécessité de recourir à l'examen systématique des technologies de santé (TS) en termes de résultats de coûts et de santé. D'une part, afin de garantir que celles-ci soient efficaces, adéquates et économiques, et d'autre part, afin de minimiser le coût d'opportunité des TS non prises en charge. Dans les grandes lignes, cet examen est l'évaluation des technologies de santé (ETS).

En termes de dépenses de santé, il y a d'un côté les hôpitaux qui sont les fournisseurs prestations les plus coûteux financés par l'AOS (*i.e.*, ~42 % des coûts en 2021). De l'autre, les biens de santé, dont font partie les médicaments, ont accaparé ~20 % des coûts de l'AOS la même année. Avec les prestataires de soins ambulatoires et de soins à domicile, les hôpitaux ont été responsables de la moitié des CHF 7.8 milliards

qu'ont coûtés les médicaments soumis à prescription en 2021, mettant en évidence l'importance et le potentiel d'efficacité exploitable à l'hôpital grâce à l'ETS. Au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), les médicaments ont représenté près de 5 % des charges opérationnelles totales et près de 30 % du budget alloué aux biens de santé en 2021.

De par son concept tangible, la notion de santé qu'il véhicule, et ses prix controversés, le médicament est une TS qui fait l'objet de débats fréquents, en relation avec sa valeur en termes de santé et les coûts qu'il engendre. À l'hôpital, le médicament se prête parfaitement au processus d'ETS, de par son rôle central dans de multiples stratégies de prise en charge thérapeutique. Au vu des dépenses hospitalières en médicaments et du prix des nouveaux traitements qui arrivent sur le marché, il est primordial de recenser, analyser et comparer les stratégies médicamenteuses avec une démarche systématique et transparente pour promouvoir leur utilisation coût-efficace.

1.2. Objectif et structure de la thèse

L'objectif de ce travail de doctorat est de valoriser les potentiels inexploités de stratégies de contrôle de la hausse des coûts des médicaments à l'hôpital en utilisant des outils empruntés à l'évaluation économique. À cette intention, cette thèse a été divisée en une partie consacrée à l'état de l'art de la substitution médicamenteuse à l'hôpital et une partie traitant de l'évaluation de la substitution biosimilaire à l'hôpital.

1.3. Méthodologie et résultats

1.3.1. *Première partie*

Les premiers travaux qui ont amorcé la réflexion sur les potentiels inexploités des stratégies de contrôle de la hausse des coûts des médicaments à l'hôpital étaient un état des lieux des retombées économiques issues des substitutions médicamenteuses pratiquées à l'hôpital. Plus précisément, cette partie avait pour but d'identifier les maladies et/ou les médicaments susceptibles de faire l'objet d'une substitution médicamenteuse établie au niveau institutionnel. Ces substitutions ayant pour but la standardisation de la dimension clinique de la prescription médicamenteuse et le contrôle et/ou la réduction des coûts inhérents à la prescription. Cette réflexion a donné lieu à une revue systématique de la littérature qui a recensé les initiatives de substitution non-médicale (SNM) à l'hôpital et les résultats en matière de santé et de

coûts associés. Dans le cadre de cette revue, les études traitant des biosimilaires ont été exclues de la stratégie de recherche.

Parmi les 72 études incluses, la plupart ont conclu qu'une SNM permettait de réaliser des économies de coûts sans nuire aux résultats de santé des patients. Cependant, la même proportion d'études a simplement basé ses résultats sur les coûts d'acquisition des médicaments et n'a pas explicitement évalué les résultats de santé des patients. Alors que la mise en place d'initiatives de SNM de médicaments qui ne nécessitent pas d'évaluation clinique approfondie peut être exécutée relativement facilement, les ressources nécessaires à l'exécution des initiatives de SNM de médicaments employés dans les traitements de maladies plus complexes semblent surpasser les économies de coûts et les gains de santé potentiels.

1.3.2. *Deuxième partie*

En raison des opportunités relativement limitées des initiatives de SNM de molécules chimiques, la deuxième partie de cette thèse s'est concentrée sur les médicaments biologiques et s'est construite autour de la substitution biosimilaire et des opportunités que représente celle-ci pour la pérennité des systèmes de santé. Dans la continuité de la volonté de la commission permanente du médicament (CPM) et de la direction médicale du CHUV pour la promotion des biosimilaires, le Service de pharmacie du CHUV a pris en stock fin 2017 l'Inflextra[®] (CT-P13) qui est le biosimilaire du Remicade[®] (infliximab). Le Remicade[®] était alors un des traitements biologiques les plus coûteux initiés et renouvelés en ambulatoire au CHUV. Il a ainsi été question dans la deuxième partie de cette thèse de la paire infliximab – CT-P13. Cette deuxième partie a été elle-même subdivisée en 3 parties afin de considérer pleinement les tenants et aboutissants de la substitution biosimilaire impliquant ces deux spécialités. La première de ces parties a analysé les raisons ayant mené aux interruptions de traitement des patients qui étaient sous CT-P13 au CHUV. Pour ce faire, une étude de cohorte rétrospective exploitant les dossiers médicaux des patients ayant commencé leur traitement sous CT-P13 et des patients ayant été substitué de l'infliximab au CT-P13 a été réalisée. L'étude s'est uniquement concentrée sur une appréciation qualitative de ces interruptions et a conclu que les principales raisons de ces interruptions à 12 mois étaient l'absence d'efficacité (36 %), la perte secondaire d'effets (28 %) et les effets indésirables (14 %). Les taux d'interruption de traitement (TIT) des patients substitués (27 %) et des patients initiateurs (49 %) étaient nettement

supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature, autant dans des essais randomisés contrôlés que dans des études observationnelles. L'absence de stratégie institutionnelle relative à la mise en œuvre de substitutions biosimilaires, ainsi que le manque relatif de communication et d'éducation des professionnels de santé et des patients, pourraient être à l'origine de ces TIT très élevés.

La deuxième partie a évalué l'expertise, l'opinion et l'attitude de prescripteurs de biosimilaires d'antagonistes du TNF- α ¹, tels que le CT-P13. Pour ce faire, une enquête a été réalisée avec l'aide de médecins-cadres, de chefs de cliniques, de médecins-assistants, et d'un épidémiologiste senior. L'enquête était auto-administrée, en ligne, et a été diffusée au CHUV et aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) par les médecins-cadres respectifs des Services de rhumatologie, de gastroentérologie et d'immunoallergologie.

Les connaissances et la confiance des 37 participants à l'égard de ces biosimilaires étaient élevées et conformes à la tendance positive actuelle rapportée dans la littérature. Les répondants étaient particulièrement à l'aise pour initier un traitement biosimilaire chez des patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique. Une proportion significative d'entre eux a également exprimé des inquiétudes quant à la substitution des patients recevant déjà un princeps. Au vu de ces résultats, et compte tenu des TIT observés dans l'étude précédente, il apparaît que la mise en place d'une évaluation prospective et d'un suivi proactif de ces politiques de substitution soient des prérequis à l'utilisation optimale des biosimilaires à l'hôpital.

Enfin, la troisième partie a visé à évaluer si la mise en place d'une politique de substitution biosimilaire à l'hôpital pouvait avoir comme conséquence des coûts supplémentaires ou un allongement de la durée d'hospitalisation. Cette question a été explorée dans le cadre de la paire infliximab – CT-P13, utilisés dans les plans de traitement de maladies auto-inflammatoires chroniques, et a donné lieu à une étude de description des coûts rétrospective exploitant des données réelles du CHUV. Pour les besoins de l'étude, 7 cohortes décrivant les parcours thérapeutiques principaux des patients sous infliximab et/ou CT-P13 ont été décrites.

L'analyse des données de ces 7 cohortes a montré que certaines d'entre-elles différaient en termes de dépenses associées aux examens médicaux, aux médicaments reçus, ou au personnel soignant sollicité, mais qu'aucune différence ne

¹ *Tumor necrosis factor* alpha en anglais (facteur de nécrose tumorale alpha)

subsistait lorsque les coûts des cohortes étaient considérés dans leur globalité. De même, aucune différence n'a été observée concernant la durée d'hospitalisation. En contraste aux résultats mixtes rapportés dans la littérature, l'étude suggère que l'introduction du CT-P13 et la perturbation de la gestion du traitement des patients n'étaient pas associées à une augmentation des coûts des médicaments ou de l'utilisation des RSS, et soutient l'introduction systématique des biosimilaires en milieu hospitalier.

1.4. Conclusions et perspectives

Les molécules biologiques représentent les biens de santé les plus coûteux à l'hôpital et pourraient devenir un véritable fardeau pour les systèmes de santé et les payeurs. Dans les hôpitaux, l'initiation des nouveaux patients aux biosimilaires, lorsqu'ils existent, et la substitution des patients déjà au bénéfice du princeps est, à l'heure actuelle, une des stratégies de contrôle des coûts liés aux médicaments les plus avantageuses, tant en termes de résultats de santé que d'économies de coûts. Ces stratégies, qu'elles soient destinées à un contrôle des coûts, ou à une amélioration des résultats de santé des patients, devraient faire l'objet d'une évaluation prospective, ou du moins d'un suivi et d'une évaluation économique rétrospective structurée lors de leur mise en œuvre.

L'utilisation coût-efficace des technologies de santé à l'hôpital est nécessaire à la préservation des RSS et l'évaluation économique dispose des outils pour informer, guider et aider les décideurs à allouer les ressources qu'ils ont à disposition de manière efficace. En ce qui concerne les médicaments, la pharmacoeconomie est une discipline qui devra se démocratiser dans le futur afin de soutenir les processus décisionnels dans les hôpitaux et au sein de comités de pilotage dans le domaine des soins de santé. La discipline est une indéniable occasion de promouvoir la collaboration et d'échange de connaissances entre administrateurs, professionnels de la santé et économistes qui devront unir leurs efforts pour assurer le bien-être des patients à un coût optimal.

2. Considérations des pharmaciens sur la substitution non-médicale à l'hôpital : une revue systématique des classes de médicaments permettant de réduire les coûts

2.1. Introduction

En Suisse, les hôpitaux et les prestataires de soins ambulatoires et de soins à domicile sont responsables de la moitié des dépenses en médicaments soumis à prescription. Dans les hôpitaux, les médicaments représentent environ 6 % du budget de fonctionnement (306). Plusieurs stratégies de contrôle de la hausse des coûts liés aux médicaments existent dans les hôpitaux, notamment, la mise en place d'un formulaire de médicaments (307). Ces formulaires prennent la forme de listes, généralement éditées par le comité de pharmacie et de thérapeutique¹ de l'hôpital (308). On en distingue principalement deux types : les listes ouvertes et les listes fermées ; les premières ne limitent pas les capacités de prescription des médecins, tandis que les secondes ne proposent qu'un ou deux médicaments par classe thérapeutique (309). La rigidité des listes fermées varie d'une institution à l'autre et peut être généralement outrepassée en cas de justification clinique. Elles prévoient également des équivalents ou des alternatives à substituer lorsqu'il y a prescription d'un médicament qui se trouve en dehors de la liste.

Dans la littérature, entre 2 et 3 types de substitutions médicamenteuses sont recensées : la substitution générique ; et la substitution non-médicale (SNM), qui peut ou non inclure la substitution biosimilaire (185, 310, 311). La SNM consiste à remplacer le médicament d'un patient par une alternative chimiquement différente, mais cliniquement comparable, pour des raisons non liées à l'efficacité, à la sécurité ou à l'observance du médicament. La motivation première de ces substitutions étant ainsi généralement d'ordre économique (312-316).

Même si la SNM affiche des possibilités d'économies substantielles, plusieurs organisations de médecins et de patients se sont opposées à ces stratégies de contrôle des coûts, ont dénoncé une pratique peu centrée sur le patient et ont exprimé leurs préoccupations concernant l'efficacité, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables et les erreurs de médication lors de l'instauration d'une SNM (127-130, 313, 314, 317-319).

¹ Commission permanente des médicaments (CPM) au CHUV ou Commission des médicaments (COMED) aux HUG. *Pharmacy and Therapeutics Committee* (en anglais)

2.2. Objectif

Au vu de l'essoufflement de la capacité de la substitution générique à contrôler la hausse des coûts liés à la prescription de médicaments dans les hôpitaux, et sur la base d'informations contradictoires concernant les résultats en matière de santé et de coûts associés à la mise en œuvre de stratégies de SNM dans les hôpitaux, les objectifs de cette revue systématique de la littérature étaient les suivants : fournir un résumé de l'état de l'art concernant les résultats issus des initiatives de SNM ; et déterminer si leur mise en œuvre dans les hôpitaux pourrait contribuer à réduire les coûts liés à la prescription de médicaments, tout en maintenant ou en améliorant les résultats en matière de santé.

2.3. Méthodologie

Cette revue systématique de la littérature a été conçue en reprenant la première version des lignes directrices PRISMA¹, prévues pour encadrer la révision de revues systématiques et de méta-analyses, afin d'assurer qu'elle soit transparente, complète et reproductible (Annexe 2.1) (320).

2.3.1. *Stratégie de recherche*

La revue de la littérature a exploité le moteur de recherche PubMed pour identifier tous les articles qui respectaient les critères d'inclusion et d'exclusion du Tableau 11, de janvier 1988 à juin 2018 (321). Les clés de recherche ont consisté en 62 associations différentes de 12 termes MeSH (*Medical Subject Heading*) disponibles à l'Annexe 2.2 (322). L'identification des études s'est déroulée en 3 étapes qui étaient l'examen du titre des articles, l'examen de leur abstract, et l'examen des articles complets.

Tableau 11 : Critères d'éligibilité des études spécifiés selon le cadre PICOS²

PICOS	Critères d'inclusion	Critère d'exclusion
Participants	Patients médicalisés	Individus en bonne santé
Interventions	Substitution non-médicale	Substitution générique, substitution biosimilaire ; Changement de dosage
Comparateurs	Aucun	Aucun
Résultats	Résultats de coûts	Aucune évaluation des coûts
Design d'étude	Évaluation économiques	Revue de la littérature ; Méta-analyses ; Évaluations non-économiques

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)

² Population, Intervention, Comparison, Outcome, and Study design (PICOS)

2.4. Résultats

La stratégie de recherche a identifié 17'170 études, dont 72 ont été incluses dans la revue systématique et classées par type d'étude : 8 (11 %) études prospectives ; 29 (40 %) analyses rétrospectives de dossiers médicaux ; 13 (18 %) analyses rétrospectives de demandes de remboursement ; et 22 (31 %) analyses rétrospectives de données (Figure 29). La majorité ($n = 50$, 69 %) des articles ont évalué une stratégie de NMS *per se*, les autres n'ayant comparé que deux stratégies médicamenteuses, sans substitution (Annexe 2.3). La classe de médicaments la plus étudiée appartenait à l'échelon *système cardiovasculaire* du système de classification ATC¹ ($n = 19$, 26 %), et plus précisément, à la classe des inhibiteurs de la HMG-CoA² réductase (Annexe 2.4).

La plupart des études qui ont évalué une SNM ont pris en compte des coûts de ressources de soins de santé en plus des coûts d'acquisition des médicaments dans leurs analyses, comme les coûts du personnel médico-soignant ou d'hospitalisation. Cependant, seules 15 (21 %) d'entre-elles ont effectué des analyses de sensibilité pour vérifier la robustesse des conclusions issues de leurs résultats. Quarante et une (82 %) des études qui ont évalué une SNM étaient axées uniquement sur les résultats en matière de coûts, au détriment des résultats de santé. Finalement, 36 (68 %) des études incluses ont conclu que la SNM permettait de réduire les coûts de prescription des médicaments à l'hôpital, sans modifier de manière significative les résultats en matière de santé.

¹ *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System* en anglais, ou *Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique* en français

² Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A

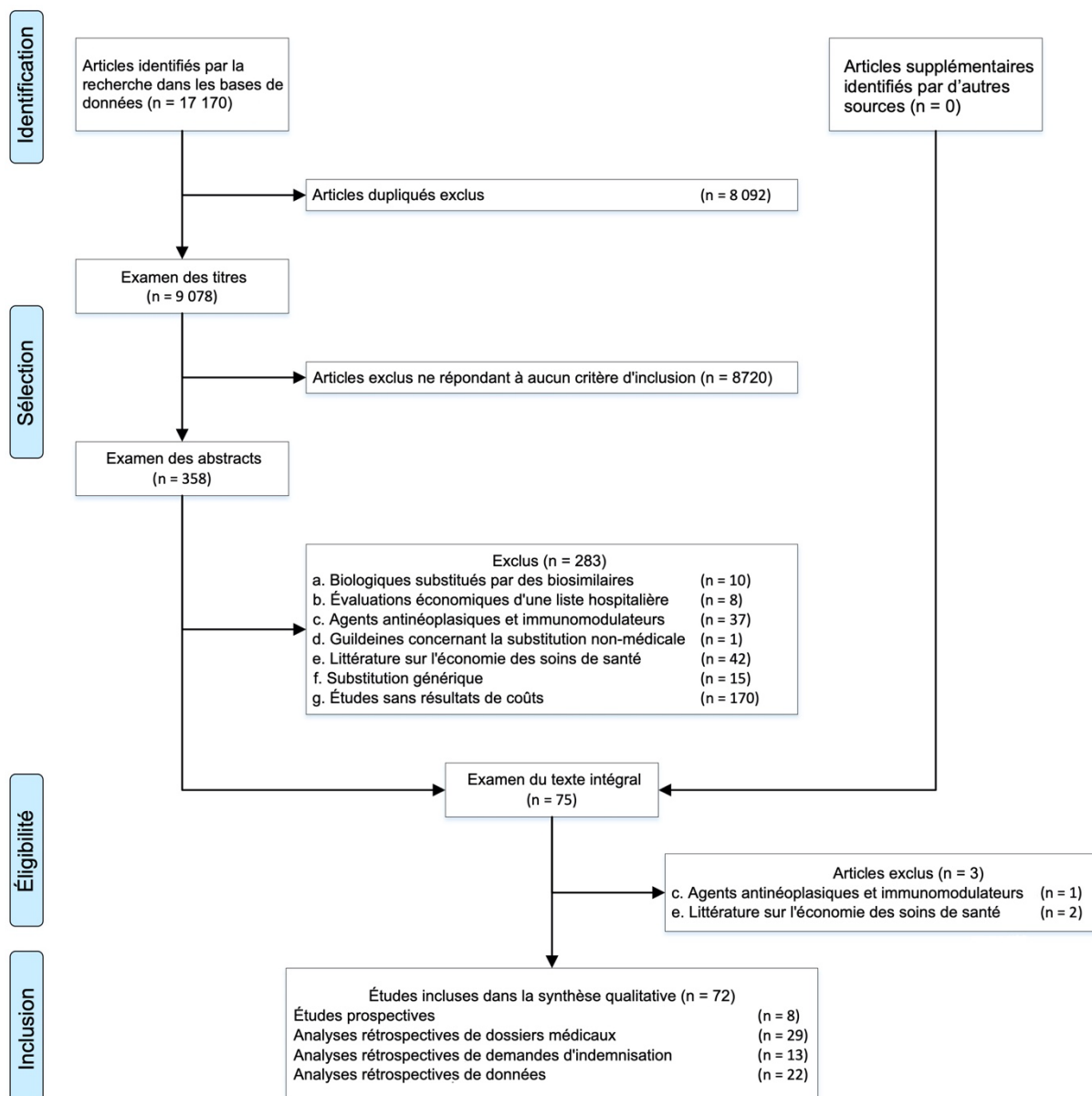


Figure 29 : Organigramme du processus de revue de la littérature

2.5. Discussion

Compte tenu de la variété des médicaments et des substitutions analysés, et de l'hétérogénéité des types d'étude, il paraît impossible de fournir une conclusion générale sur la pratique de la SNM dans les hôpitaux. Néanmoins, parmi les multiples classes médicamenteuses investiguées, les résultats de la présente revue suggèrent que certaines pathologies se prêtent plus facilement à la mise en pratique d'une SNM, comme l'hypercholestérolémie, l'ulcère gastroduodénal, et le reflux gastro-œsophagien.

Les études traitant de l'hypercholestérolémie, et en particulier des statines, ont décrit qu'une stratégie de SNM était, entre autres, l'occasion de réévaluer le traitement hypocholestérolémiant des patients et ont rapporté un contrôle du niveau de lipides améliorés (323-331). Plusieurs auteurs ont soutenu que la possibilité de contribuer à réduire le risque de maladie cardiovasculaire ultérieure compense une éventuelle augmentation des coûts immédiats, due par exemple à des visites médicales ou à des examens de laboratoire supplémentaires (331-336).

Les études sur le reflux gastro-œsophagien ont évalué les antagonistes des récepteurs H₂ (anti-H₂) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), et ont rapporté des résultats qui variaient en fonction des types coûts considérés dans les analyses. Les études qui ont considéré la résurgence des symptômes liés à la maladie, ou les visites médicales additionnelles, ont conclu que la SNM d'anti-H₂ et d'IPP n'était pas une stratégie coût-efficace (337-343). Les 4 études qui ont identifié ces dépenses supplémentaires les ont attribuées à la détérioration des résultats de santé des patients et à l'absence de suivi après la SNM (341, 344-347).

En ce qui concerne la SNM dans le cadre de la gestion de pathologies comme le diabète sucré et la thromboembolie veineuse, les résultats de la présente revue suggèrent que les ressources à mobiliser pour la mise en place, la conduite, et le suivi d'une SNM excèdent largement les éventuelles économies de coûts qui pourraient être estimées. Des conclusions similaires en termes de résultats de santé ont par ailleurs été rapportées dans une revue de la littérature datant de 2016 (311).

2.6. Conclusion et perspectives

Cette revue systématique a répertorié toutes les initiatives de substitution non-médicale (SNM) mises en place dans les hôpitaux et publiées dans la littérature jusqu'en 2018. Bien qu'en théorie certaines stratégies de SNM semblent être

accommodantes et implémentables dans des contextes stationnaires, voire ambulatoires, les résultats dans la littérature sont divergents. Les évaluations économiques qui ont pris en compte des coûts liés aux ressources de soins de santé et/ou qui ont considéré des résultats de santé ont conclu que la perturbation du plan de traitement des patients générerait plus de coûts que d'économies.

Dans le contexte actuel, où l'approvisionnement en médicaments souffre d'une triple crise liée aux restes de la pandémie de COVID-19, au conflit entre la Russie et l'Ukraine, et à l'augmentation des coûts de fabrication liée au renchérissement de l'énergie, la SNM pourrait s'avérer être une stratégie adéquate pour les traitements risquant d'être indisponibles. En plus d'être un outil potentiel de maîtrise des coûts liés aux médicaments, la SNM devrait être évaluée comme une stratégie à déclenchement rapide et proactif destinée à assurer la continuité de la prise en charge des patients.

3. Raisons expliquant le taux d'interruption de traitement élevé parmi les patients recevant du CT-P13 au CHUV

3.1. Introduction

Les biosimilaires représentent une opportunité d'assurer la prise en charge des patients souffrant de maladies auto-immunes invalidantes telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (162-164), tout en limitant la contribution de ces traitements onéreux à la hausse des coûts liés aux médicaments (172, 348, 349).

En 2015, le premier biosimilaire du Remicade® (infliximab) a été approuvé pour le marché suisse : Inflectra® (CT-P13). Ces deux médicaments biologiques sont des anticorps monoclonaux chimériques murins inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α (anti-TNF- α) employés pour le traitement de la PR, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante ou des MICI (350, 351). Malgré des économies potentielles de 20 millions de francs suisses en 2020, les biosimilaires d'anti-TNF- α ne représentaient que 16 % de la part de marché des anti-TNF- α en Suisse, soit la moitié de la moyenne européenne (170, 352).

Plusieurs raisons ont été avancées dans la littérature pour expliquer la sous-exploitation de l'opportunité que représentent ces biosimilaires. D'une part, le taux d'initiation par CT-P13 est faible, c'est-à-dire que les nouveaux patients commencent leur traitement par l'infliximab et refusent qu'il soit substitué par le CT-P13. D'autre part, les patients qui ont initié le CT-P13, ou qui ont été substitués, peuvent décider d'interrompre leur traitement pour diverses raisons (150, 172, 352). Ces deux phénomènes pourraient être expliqués par les raisons suivantes : des doutes résiduels concernant l'équivalence du CT-P13 en termes d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité par rapport à l'infliximab ; des informations biaisées négativement qui peuvent dissuader les fournisseurs prestations et les patients d'utiliser les biosimilaires ; et l'absence d'incitations en Suisse visant à promouvoir l'utilisation des biosimilaires (162, 172, 353).

Une récente revue systématique portant sur 90 études et plus de 14'000 patients a suggéré que la perte de réponse secondaire et les effets indésirables liés à l'utilisation du CT-P13 seraient les principales raisons des interruptions de traitement (164).

3.2. Objectif

La substitution biosimilaire est une indéniable opportunité pour contrôler la hausse des coûts liés à la prescription de médicaments biologiques à l'hôpital, notamment au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) où les coûts¹ liés à l'infliximab dépassaient le million de francs suisses. C'est dans ce contexte que le CT-P13 a été introduit dans le formulaire de médicaments du CHUV, à la fin du mois de septembre 2017. À notre connaissance, aucune formation active n'a été dispensée aux professionnels de santé avant, pendant ou après l'introduction du CT-P13 et aucun suivi formel n'a été mis en place, que les patients soient passés de l'infliximab au CT-P13 ou qu'ils aient été initiés au CT-P13.

Un suivi de la consommation des deux spécialités a montré que le biosimilaire avait des difficultés à dépasser les deux tiers de la consommation totale des deux spécialités. Ainsi, l'objectif de cette étude de cohorte rétrospective était d'explorer les raisons pour lesquelles il y avait encore tant de patients sous infliximab, et les causes des interruptions de traitement par le CT-P13.

3.3. Méthodologie

Cette étude de cohorte rétrospective qui exploite les données contenues dans les dossiers médicaux des patients a été conçue en suivant au plus près les recommandations des lignes directrices RECORD² de manière à contribuer à une analyse claire, précise, et standardisée des résultats (Annexe 3.1) (354).

3.3.1. *Cadre d'étude et patients*

Les patients ambulatoires et hospitalisés du CHUV ayant reçu un traitement par infliximab et/ou CT-P13 entre le 1^{er} septembre 2017 et le 31 décembre 2020 ont été inclus selon les critères détaillés dans le Tableau 12. Aucun patient n'a été exclu sur la base de l'âge, car le l'infliximab et le CT-P13 sont également utilisés lors de maladies juvéniles. Les patients du service d'oncologie ont été exclus, car l'infliximab leur était principalement administré pour des symptômes auto-immuns causés par leur traitement oncologique sous-jacent.

¹ En prix publics

² *RE*porting of studies *CO*nducted using *OB*servational *RU*tinely collected *DA*ta (RECORD)

Tableau 12 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Participants	Patients ayant reçu un traitement d'infliximab ou de CT-P13, quel que soit leur âge	Patients avec un diagnostic oncologique sous-jacent
Interventions	Au moins 2 perfusions de CT-P13	Patients avec < 3 mois de traitement d'infliximab avant la substitution par INF
Suivi	≥ 1 an avant et ≥ 6 mois après la 1 ^{re} perfusion de CT-P13	Suivi < 6 mois après la 1 ^{re} perfusion de CT-P13
Dossier médical	Dates de perfusion disponibles (début, fin, arrêt, changement)	Dossiers médicaux incomplets

Les patients *substitués* étaient ceux qui avaient reçu de l'infliximab pendant au moins 3 mois avant de passer au CT-P13. Les patients *initiateurs* étaient les patients qui n'avaient pas reçu d'infliximab avant le traitement par le CT-P13.

3.3.2. Résultats d'intérêt primaire

Les résultats d'intérêt primaire étaient les raisons de l'interruption du traitement (RIT). Lorsque la RIT n'était pas explicite, la durée d'exposition au traitement (DET) a été utilisée pour distinguer le manque d'efficacité (DET < 180 jours) de la perte de réponse secondaire (DET > 180 jours). Les autres RIT étaient les effets indésirables, le relais ambulatoire, les réactions systémiques aiguës, la grossesse, et la rémission des symptômes.

3.4. Résultats

Sur les 308 patients éligibles qui ont reçu une perfusion d'infliximab ou de CT-P13 entre le 01.09.2017 et le 31.12.2020, 156 ont été inclus dans l'étude (Annexe 3.4). Parmi ceux-ci, 85 (55 %) ont commencé leur traitement par l'infliximab et sont passés au CT-P13 (patients substitués) et 71 (45 %) n'avaient pas reçu d'infliximab avant leur traitement par le CT-P13 (patients initiateurs).

Les patients initiateurs étaient plus jeunes que les patients substitués ($p < 0.01$) et avaient une plus importante probabilité d'interrompre l'infliximab après 12 mois ($p < 0.01$, Figure 30, et Annexe 3.4). Les analyses multivariées ont conclu que cette probabilité d'interruption n'était significative que pour les patients de gastroentérologie lorsque le groupe de diagnostic était pris en compte (Annexe 3.5).

Tous groupes de diagnostic confondus, une proportion significative de patients substitués ($n = 23$, 27 %) et de patients initiateurs ($n = 35$, 49 %) ont interrompu le CT-P13 après 12 mois. Parmi eux, les patients substitués sont principalement revenus à l'infliximab ($n = 15$, 65 %), tandis que les patients initiateurs ont opté pour un autre traitement ($n = 32$, 91 %). Les principales raisons de l'arrêt du CT-P13 étaient

similaires dans les deux groupes : manque d'efficacité ($n = 8, 35\%$ et $n = 13, 37\%$), perte secondaire de réponse ($n = 8, 35\%$ et $n = 8, 23\%$) et événements indésirables ($n = 3, 23\%$ et $n = 5, 14\%$), respectivement (Tableau 13). Les types d'événements indésirables et leur fréquence correspondaient aux informations officielles du fabricant (355).

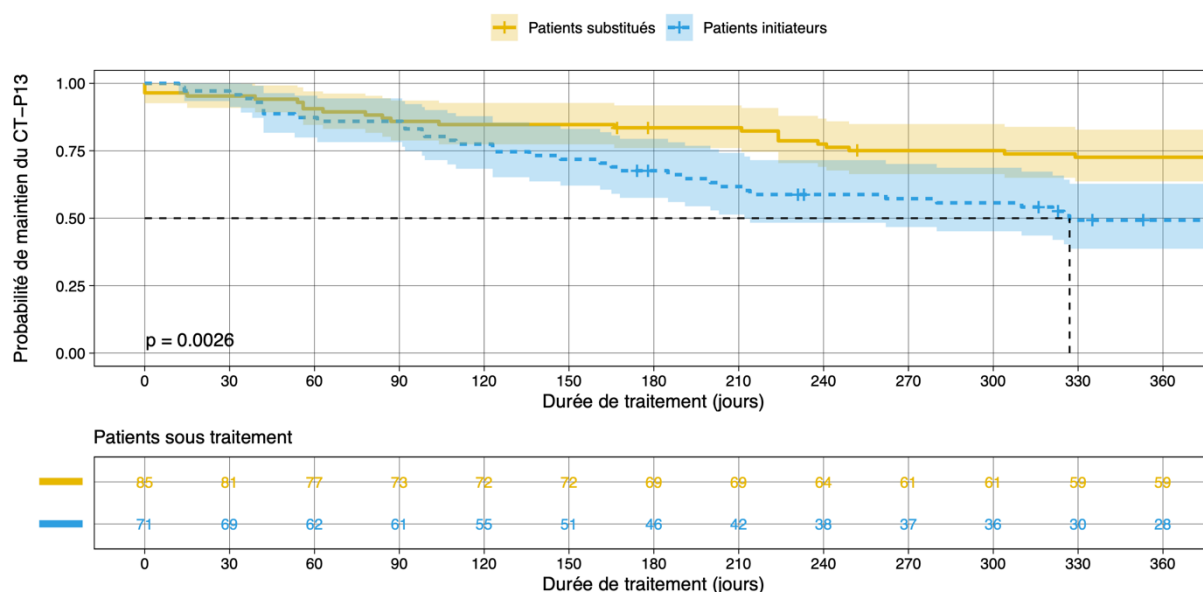


Figure 30 : Graphique de Kaplan-Meier montrant la probabilité de continuer le CT-P13 sur 360 jours, en fonction du statut des patients. Les lignes continues et pointillées représentent les courbes de la fonction médiane. Les deux zones ombrées représentent l'intervalle interquartile. La ligne noire en pointillé à 0.50 indique le moment où 50 % des patients initiateurs auront probablement interrompu le CT-P13 (~330 jours).

Tableau 13 : Raisons de l'arrêt du CT-P13 à 12 mois chez les patients substitués et initiateurs, qui sont revenus à l'infliximab® ou qui sont passés à un autre traitement. Les pourcentages ont été arrondis à la hausse et n'ont qu'une valeur indicative.

	Patients substitués			Patients initiateurs			Total		
	GAS	RHE	IMM	GAS	RHE	IMM	GAS	RHE	IMM
Revenus à l'infliximab	15 (65)			2 (6)			17 (29)		
Événements indésirables	1 (4)	1 (4)	1 (4)	–	–	–	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Manque d'efficacité	–	5 (22)	2 (9)	–	1 (3)	–	–	6 (10)	2 (3)
Perte secondaire de réponse	2 (9)	3 (13)	–	–	–	–	2 (3)	3 (5)	–
Inconnu	–	–	–	1 (3)	–	–	1 (2)	–	–
Passage à un autre traitement	8 (35)			32 (91)			40 (69)		
Événements indésirables	–	–	–	2 (6)	2 (6)	1 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (1)
Manque d'efficacité	1 (4)	–	–	8 (23)	2 (6)	2 (6)	9 (16)	2 (3)	2 (3)
Perte secondaire de réponse	1 (4)	1 (4)	1 (4)	5 (14)	2 (6)	1 (3)	6 (10)	3 (5)	2 (3)
Réaction systémique aigüe	–	1 (4)	–	3 (9)	2 (6)	–	3 (5)	3 (5)	–
Relai ambulatoire	–	1 (4)	–	1 (3)	–	1 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Grossesse	2 (9)	–	–	–	–	–	2 (3)	–	–
Autres raisons	–			1 (3)			1 (2)		
Rémission	–	–	–	–	–	1 (3)	–	–	1 (2)
Total des interruptions	23 (27)			35 (49)			58 (37)		

GAS = Patients de gastroentérologie, IMM = Patients d'immunoallergologie, RHE = patients de rhumatologie

3.5. Discussion

3.5.1. *Taux d'interruption de traitement*

Les études observationnelles font généralement état de taux d'interruption de traitement (TIT) plus élevés que les essais randomisés contrôlés (ERC) (177-182, 185, 186). Dans la présente étude, les TIT étaient encore plus élevés que ceux rapportés dans la littérature (177, 180, 181, 185). Le TIT des patients initiateurs (de CT-P13) (49 %) était bien supérieur aux valeurs décrites dans la littérature (178, 179, 356-362), mais aussi par rapport à la majorité des TIT des patients initiateurs d'infliximab (363-367).

3.5.2. *Raisons menant à une interruption de traitement*

Comme dans la littérature, les raisons les plus fréquentes menant à l'interruption du CT-P13 étaient les effets indésirables (EI) et l'absence d'efficacité (AE). Dans la présente étude, certains patients ont inexplicablement changé de traitement. Les exemples incluent l'utilisation de CT-P13 alors que le patient ne répondait déjà plus à l'infliximab, l'arrêt de CT-P13 jugé inefficace alors que le patient se plaignait déjà des effets d'un précédent anti-TNF- α , ou encore le refus d'attendre d'être stabilisé sous CT-P13 et une demande de retour à l'infliximab malgré une absence d'amélioration de l'efficacité ou de résolution des EIs sous celui-ci.

3.5.3. *Formation, éducation et coordination des patients et des professionnels de santé*

Il est possible que les patients ayant arrêté leur traitement aient subi un effet nocebo ou qu'ils aient faussement attribué leurs EI et leur AE au CT-P13, ce qui a été décrit dans des études observationnelles similaires (186, 188, 361, 368). Dans la présente étude, cela a principalement conduit les patients substitués à revenir à l'infliximab et les patients initiateurs à changer de traitement.

Des études antérieures ont montré que les professionnels de santé n'étaient pas à l'aise avec les biosimilaires, ce qui pouvait causer une augmentation de l'effet nocebo chez les patients, ou une attribution de cause incorrecte des EI et de l'AE à la fois par les patients et par les professionnels de santé (369-373). Une information organisée, cohérente et positive concernant l'utilisation des biosimilaires a été décrite comme un moyen contribuant à améliorer l'acceptation des biosimilaires par les patients, à atténuer l'effet nocebo et ainsi maximiser les résultats de santé (187, 353, 374-376).

3.6. Conclusion et perspectives

La présente étude remet en question le potentiel économique des biosimilaires utilisés dans des traitements chroniques lorsque leur mise en œuvre manque de planification et de coordination au sein d'un hôpital. Les économies étant le principal moteur de la prescription de biosimilaires et de stratégies de substitution, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour réaliser le véritable potentiel de contrôle des coûts grâce aux biosimilaires ou pour évaluer dans quelle mesure la mise en œuvre des biosimilaires à l'hôpital est rentable par rapport à l'absence d'intervention (377). Des recherches supplémentaires devraient être entreprises pour explorer les obstacles qui entravent l'utilisation des biosimilaires et les options disponibles pour promouvoir leur prescription.

À l'instar de la substitution non-médicale (SNM) qui pourrait s'avérer nécessaire dans le contexte actuel de la perturbation des chaînes d'approvisionnement mondiales, la substitution biosimilaire devrait faire partie d'une stratégie hospitalière globale garantissant la continuité de prise en charge des patients. De plus, la substitution biosimilaire aura l'avantage d'employer des alternatives quasi-interchangeables, contrairement à la SNM.

4. Expertise, opinion et attitude actuelles des médecins de Suisse occidentale envers les biosimilaires des inhibiteurs du TNF- α

4.1. Introduction

Au début des années 2010, seulement quatre médicaments biologiques se partageaient une dizaine de biosimilaires autorisés sur le marché (156). Dès lors, le manque de connaissances ainsi qu'une certaine incompréhension vis-à-vis des biosimilaires ont été identifiés comme des obstacles à leur prescription par les médecins (371, 373, 378, 379). Deux revues systématiques de la littérature ayant inclus des études réalisées entre 2014 et 2019 ont montré que l'expertise des professionnels de la santé avait depuis progressé, même si leurs connaissances mesurées objectivement étaient généralement plus limitées par rapport à leur auto-évaluation (380, 381). En substance, le scepticisme initial des professionnels de la santé concernant la prescription et/ou l'administration de biosimilaires a diminué grâce à leur expérience accrue, au nombre croissant de biosimilaires sur le marché, et à la multiplication des études observationnelles concluant à une non-infériorité des biosimilaires par rapport à leur princeps (153, 155). Cependant, les études les plus récentes soulignent que les connaissances des médecins sur les biosimilaires n'ont pas encore suffisamment progressé pour qu'ils puissent surmonter leurs inquiétudes concernant la sécurité, l'efficacité et l'extrapolation des indications des biosimilaires (153, 353, 382-390). L'ensemble de ces éléments contribue à limiter la capacité des biosimilaires à soulager les systèmes de santé des pressions financières exercées par les traitements basés sur des médicaments biologiques, voire à mettre en péril leur viabilité (353).

À ce jour, les raisons exactes expliquant la faible adoption des biosimilaires anti-TNF- α en Suisse ne sont toujours pas claires (391).

4.2. Objectif

Au vu de l'importance des biosimilaires pour le contrôle des coûts de prescription de médicaments biologiques, et au vu des résultats mitigés de l'introduction du CT-P13 au CHUV, l'objectif de la présente étude était de mieux comprendre les obstacles potentiels s'opposant à l'utilisation des biosimilaires anti-TNF- α , du point de vue des prescripteurs de Suisse occidentale.

4.3. Méthodologie

4.3.1. *Mise au point du questionnaire*

Le présente étude a été élaborée en suivant les recommandations CHERRIES¹ prévues pour améliorer la qualité, la transparence, la reproductibilité et la comparabilité des résultats issus d'enquêtes en ligne (392) (Annexe 4.1). Le questionnaire a été élaboré spécialement pour cette étude par trois pharmaciens et un économiste de la santé, sur la base d'enquêtes déjà publiées entre 2014 et 2020 (371, 378, 384, 393, 394). La première version a été revue et affinée par un épidémiologiste expérimenté dans le design d'enquêtes, puis implémentée sur SurveyMonkey, un site d'enquête en ligne (395).

Huit entretiens utilisant un protocole de réflexion à haute voix ont été menés avec un médecin senior de rhumatologie (RHU), d'immunoallergologie (IMM) et de gastroentérologie (GAS), et cinq médecins en formation postgraduée afin de recueillir les améliorations à implémenter pour optimiser le questionnaire. La version finale du questionnaire comprenait 13 questions : huit questions à choix discret, trois questions à échelle de Likert à 5 points et deux questions à échelle de Likert à 6 points. Un score de connaissance sur les biosimilaires allant de 0 à 100 % a par ailleurs été calculé (Annexe 4).

4.3.2. *Administration du questionnaire*

Les médecins-chefs des services de RHU, de GAS et d'IMM du CHUV et des HUG ont été contactés afin de diffuser les questionnaires à des médecins hospitaliers. En parallèle, les sociétés suisses de gastroentérologie (SSG), de rhumatologie (SSR) et d'immunoallergologie (SSAI) ont été contactées pour recruter les spécialistes exerçant dans leur cabinet ou dans d'autres structures médicales.

Le questionnaire a ainsi été envoyé aux médecins en formation postgraduée et aux spécialistes en RHU, GAS et IMM exerçant en Suisse occidentale, susceptibles de prescrire des inhibiteurs du TNF- α et leurs biosimilaires. Les médecins d'autres spécialités où les inhibiteurs du TNF- α ne sont utilisés qu'en réponse à des réactions auto-immunes dues à des thérapies concomitantes, comme l'oncologie ou l'hématologie, n'ont pas été inclus. La participation à l'enquête était volontaire, anonyme, et n'était possible que par le biais de liens envoyés aux parties qui ont

¹ Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES)

accepté de nous aider à recruter des participants. Aucune incitation n'a été proposée pour augmenter le taux de réponse.

4.4. Résultats

4.4.1. *Caractéristiques des médecins participants*

Au total, 37 médecins provenant exclusivement des cantons de Genève et de Vaud ont participé à l'enquête, représentant ainsi 10 % des spécialistes de ces cantons en mai 2022, selon le registre des professions médicales suisse : 4 (11 %) en GAS, 11 (30 %) en IMM et 22 (59 %) en RHU (396). Trente participants (81 %) exerçaient principalement en milieu hospitalier, les autres en cabinet privé.

4.4.2. *Expérience et connaissances concernant les biosimilaires des inhibiteurs du TNF- α*

La majorité des médecins interrogés ($n = 25$, 67 %) ont qualifié leur niveau de connaissance des biosimilaires de « bon ». De même, les participants étaient tout à fait/d'accord ($n = 26$, 70 %) pour dire qu'ils avaient suffisamment d'informations sur la sécurité d'utilisation ($n = 27$, 82 %) et l'efficacité thérapeutique ($n = 26$, 79 %) pour se sentir à l'aise avec leur prescription.

Vingt-huit médecins (84 %) étaient favorables à ce que les patients n'ayant jamais utilisé de médicaments biologiques commencent systématiquement leur traitement avec un biosimilaire, s'il existe et s'il est disponible. Au contraire, seuls 5 participants (15 %) étaient d'accord pour dire que leurs patients en rémission étaient prêts à remplacer leur princeps par un biosimilaire, et la majorité d'entre eux ($n = 17$, 51 %) ont déclaré ne pas disposer de suffisamment de temps pour proposer une substitution biosimilaire à leur patient et en expliquer le rationnel.

Le score de connaissance moyen de tous les participants était de 74 %. Les taux de réponses correctes pour les trois affirmations concernant la définition des biosimilaires étaient de 78 %, 68 % et 68 % (Figure 31). Une association positive significative entre le score de connaissance et l'accord avec l'affirmation « Le manque de systèmes d'incitation est un obstacle à la prescription de biosimilaires en Suisse » a été mise en évidence ($p = 0.02$).

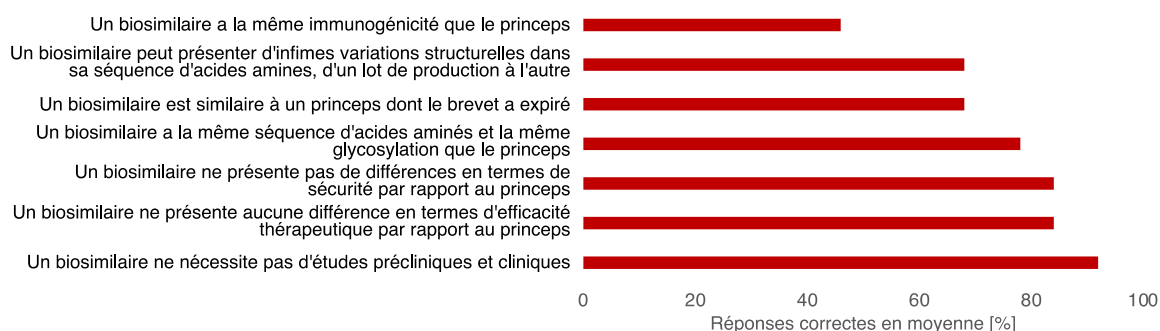


Figure 31 : Moyennes des réponses correctes pour chaque affirmation utilisée pour calculer le score de connaissance ($n = 37$)

4.4.3. Confiance et opinion envers les biosimilaires anti-TNF- α

Seuls quelques médecins étaient d'accord ($n = 4$, 11 %) ou tout à fait d'accord ($n = 1$, 3 %) pour dire qu'ils n'étaient pas à l'aise pour discuter des avantages des biosimilaires avec leurs patients ou leurs collègues et 11 participants (33 %) ont déclaré prescrire des biosimilaires en se basant principalement sur leur propre expérience clinique. La majorité d'entre eux ($n = 30$, 90 %) prescrivaient volontiers des biosimilaires aux patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques (BNP)¹ et se sont déclarés confiants dans leur prise en charge thérapeutique. Seize médecins (48 %) refusaient de proposer une substitution biosimilaire à leurs patients en rémission et déjà sous princeps. Trente-et-un (94 %) médecins étaient tout à fait d'accord pour dire que les biosimilaires représentent une opportunité pour réduire les coûts de la santé.

4.5. Discussion

4.5.1. Une progression lente mais positive de la connaissance et de la confiance envers les biosimilaires

Les résultats du questionnaire sont comparables à ceux d'une revue systématique de 2021, où les connaissances et la confiance vis-à-vis des biosimilaires semblent progresser (380). Cette méconnaissance, identifiée dans des enquêtes antérieures, pourrait s'expliquer par le faible nombre de biosimilaires sur le marché jusqu'en 2016 (époétines alfa et zêta, filgrastim, insuline glargine et somatropine) (397-401). Cependant, malgré l'approbation de plusieurs biosimilaires au cours des années qui ont suivies (anti-TNF- α : infliximab (2016), étanercept (2017) et adalimumab (2017) ; agents antinéoplasiques : rituximab (2018), trastuzumab (2018) et bevacizumab

¹ *Biologic-naïve patients* (BNP) en anglais

(2019)), l'expertise globale des médecins en matière de biosimilaires n'a pas progressé de manière proportionnelle, tandis que les préoccupations plus anciennes sur l'efficacité et la sécurité ont prospéré (380, 381) ; suggérant que la progression mentionnée ci-dessus pourrait prendre davantage de temps pour arriver à maturité (402-407).

4.5.2. *Comportement des prescripteurs*

Les médecins de notre étude ont préféré prescrire un biosimilaire aux BNP plutôt que de substituer le princeps d'un patient déjà stabilisé ; un phénomène décrit dans de nombreuses études de la littérature avec des participants de spécialités et contextes divers (382, 388, 408, 409). Une des explications provient de plusieurs études observationnelles qui ont rapporté une augmentation des symptômes, une perte d'efficacité du traitement ou même des effets indésirables chez des patients substitués (164).

4.6. Conclusion et perspectives

La présente étude fait état de l'expertise, des opinions et des attitudes actuelles à l'égard des biosimilaires anti-TNF- α des médecins en formation postgraduée et des spécialistes de Suisse occidentale. Les connaissances et la confiance des participants à l'égard de ces biosimilaires étaient élevées et conformes à la tendance actuelle rapportée dans la littérature. Les répondants semblaient particulièrement à l'aise pour initier un traitement biosimilaire chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques, alors qu'une proportion significative d'entre eux ont exprimé des inquiétudes quant au changement de traitement chez des patients recevant déjà un médicament d'origine. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le besoin de directives spécifiques concernant la substitution biosimilaire ou pour déterminer si des incitations au niveau national encourageraient la prescription de biosimilaires.

Même si la prescription de biosimilaires anti-TNF- α est connue pour être plébiscitée en Suisse occidentale, ce serait loin d'être le cas dans la partie centrale et orientale de la Suisse, comme le rapporte le Baromètre suisse des biosimilaires (BSB) (410, 411). En 2022, le rapport a noté que les disparités régionales en Suisse concernant la prescription de biosimilaires ont continué à se creuser et que les coûts des médicaments pour l'assurance-maladie obligatoire auraient pu être réduits d'environ

CHF 100 millions si les biosimilaires avaient été utilisés de manière cohérente (410, 412, 413). À l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de directives officielles pour la mise en œuvre, la gestion ou l'utilisation des biosimilaires en Suisse.

Les enquêtes futures sur l'utilisation des biosimilaires devraient inclure le reste des régions de Suisse, ou au moins les cantons ayant un hôpital universitaire (*i.e.*, Bâle, Berne et Zurich) afin de mieux caractériser les différences régionales identifiées dans le rapport BSB. Leurs résultats permettraient de comprendre et d'aborder les disparités régionales concernant l'utilisation des biosimilaires anti-TNF- α en Suisse et de poser des bases d'une action concrète pour exploiter ces potentiels inexploités de maîtrise de la hausse des coûts des médicaments.

5. L'introduction d'un biosimilaire de l'infliximab se traduit-elle toujours par des économies pour les hôpitaux ? Une étude descriptive utilisant des données réelles

5.1. Introduction

Dans la continuité de l'étude du chapitre 3 *Raisons expliquant le taux d'interruption de traitement élevé parmi les patients recevant du CT-P13 au CHUV*, la présente étude se concentre sur l'infliximab princeps et son biosimilaire, le CT-P13. Comme décrit dans la littérature citée au chapitre 3.1, le passage de l'infliximab au CT-P13 n'a pas posé de problèmes majeurs à ce jour. Bien qu'aucune incitation politique et/ou financière n'ait été mise en place en Suisse pour promouvoir l'utilisation des biosimilaires depuis leur première apparition en 2009, les hôpitaux ont progressivement introduit les biosimilaires dans leurs formulaires de médicaments en raison des économies potentielles qu'ils représentent (414).

Même si les médecins sont de plus en plus à l'aise avec l'utilisation des biosimilaires chez les patients qui n'ont jamais reçu de médicaments biologiques auparavant (BNP)¹, certaines inquiétudes subsistent quant à la substitution du traitement des patients stabilisés avec le princeps pour des raisons autres que l'efficacité ou les effets secondaires (*i.e.*, substitution non-médicale [SNM]) (363, 364, 415-420). Par ailleurs, l'impact économique d'une SNM d'un produit biologique d'origine par son biosimilaire est encore sujet à débat, et des études supplémentaires en situation réelle sont nécessaires (391). Deux revues systématiques ont identifié une poignée d'études sur la SNM de biosimilaires, dont la majorité était des résumés de conférences (162, 421). Les études de modélisation mises à part, les deux revues ont souligné que trop d'évaluations économiques étaient basées uniquement sur les prix d'achat des médicaments biologiques et que les évaluations futures devraient inclure l'utilisation des ressources de soins de santé (RSS) dans leur évaluation afin de pleinement considérer les implications économiques d'une SNM d'un princeps par son biosimilaire.

¹ *Biologic-naïve patients* (BNP) en anglais

5.2. Objectif

Déterminer et mieux comprendre les variations de coûts et de durée de séjour des patients ambulatoires et hospitalisés au CHUV, suite à l'introduction du CT-P13.

5.3. Méthodologie

Cette étude a été conçue en reprenant les points pertinents de la dernière déclaration CHEERS¹, de manière à assurer une analyse exhaustive, transparente, et standardisée des résultats (422) (Annexe 5.1).

5.3.1. *Population de l'étude, cadre et comparateurs*

Les mêmes patients que ceux décrits dans le chapitre 3.3.1 de l'étude *Raisons expliquant le taux d'interruption de traitement élevé parmi les patients recevant du CT-P13 au CHUV* ont été inclus. Les critères d'exclusion ont cependant été ajustés afin d'inclure davantage de patients. Ainsi, seuls les patients suivants n'ont pas été inclus : 1) infliximab ou CT-P13 reçu pour des symptômes auto-immuns causés par un traitement oncologique sous-jacent ; 2) une seule perfusion d'infliximab ou de CT-P13 reçue ; et 3) défaut de consentement à la réutilisation de leurs données. Deux auteurs ont inclus les patients de manière indépendante et deux auteurs différents les ont répartis dans les cohortes présentées à la Figure 32.

Cette étude a adopté une perspective hospitalière, car l'infliximab et le CT-P13 sont des médicaments biologiques qui sont principalement administrés dans les hôpitaux, que ce soit en ambulatoire ou en stationnaire.

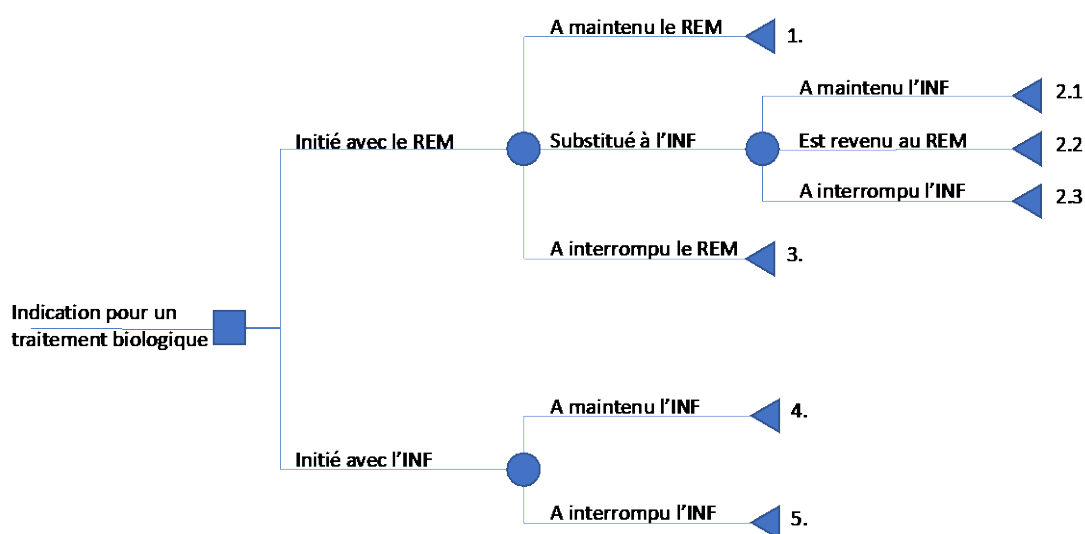


Figure 32 : Arbre de décision décrivant les sept cohortes comparées. INF = CT-P13; REM = Infliximab

¹ Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)

5.3.2. *Mesure et évaluation des ressources et des coûts*

Pour chaque année, les coûts réels ont été extraits par le service de comptabilité analytique. Les coûts de chaque patient ont été détaillés en 37 postes de dépenses, fournissant ainsi des informations étendues sur l'utilisation des RSS (Annexe 5.2).

La durée de séjour hospitalier (DSH) en jours des cohortes de patients hospitalisés a également été utilisée. Celle-ci a été calculée automatiquement à partir des données administratives des patients et n'a pas été valorisée dans une unité monétaire.

5.3.3. *Analyse et hypothèses*

Étant donné que les patients ont effectué plusieurs séjours ambulatoires et stationnaires, les coûts, le nombre de visites ambulatoires (*i.e.*, le nombre de perfusions) et la DSH ont été agrégés respectivement par addition. Le coût par journée d'hospitalisation (JH) et le coût par perfusion par patient ont été obtenus en divisant les coûts d'hospitalisation par la durée de séjour, et les coûts ambulatoires par le nombre de perfusions. Les variables continues (coûts, DDS, âge) et qualitatives (sexe, catégorie de maladie) ont été présentées à l'aide de statistiques descriptives : moyenne (écart-type), médiane (intervalle interquartile) et nombre (pourcentage).

Les comparaisons formelles des coûts et de la DSH entre les cohortes ont été effectuées par rééchantillonnage aléatoire avec remplacement (*i.e.*, analyse bootstrap) avec 5'000 répétitions et des intervalles de confiance (IC) percentiles à 2.5 % et 97.5 %. L'inspection visuelle des répliques issus de l'analyse bootstrap des coûts et de la DSH de chaque cohorte a été réalisée à l'aide d'histogrammes.

Des modèles linéaires généralisés (MLG) ont été utilisés pour estimer la variation des coûts et de la DSH en fonction de l'âge, du sexe et de la catégorie de maladie.

5.4. Résultats

5.4.1. *Caractéristiques des patients*

Sur les 320 patients éligibles, 258 (81 %) ont été inclus et répartis dans les sept cohortes. Les statistiques descriptives concernant l'âge, le sexe et la catégorie de maladie des patients sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Caractéristiques des patients inclus. Les pourcentages ont été arrondis et fournis à titre indicatif.

Cohorte	Sexe tot. (% F)	Âge médian année (IIQ)	Catégorie de maladie n (%)		
			GAS	IMM	RHU
<i>Patients hospitaliers et ambulatoires</i>	258 (54)	42 (28)	114 (44)	60 (23)	84 (33)
Initié avec le REM et a maintenu le REM	78 (52)	45 (30)	31 (40)	28 (36)	19 (25)
Initié avec l'INF et a maintenu l'INF	43 (51)	36 (25)	17 (40)	14 (33)	12 (28)
Initié avec le REM et a interrompu le REM	19 (79)	34 (25)	11 (58)	1 (5)	7 (37)
Initié avec l'INF et a interrompu l'INF	32 (56)	32 (19)	18 (56)	6 (19)	8 (25)
Substitué du REM à l'INF et a maintenu l'INF	54 (46)	48 (32)	25 (46)	6 (11)	23 (43)
Substitué du REM à l'INF et a interrompu l'INF	16 (50)	39 (28)	7 (44)	2 (13)	7 (44)
Substitué du REM à l'INF et est revenu au REM	16 (75)	54 (13)	5 (31)	3 (19)	8 (50)

% F = pourcentage de femmes ; GAS = Gastroentérologie ; IIQ = Intervalle interquartile ; IMM = Immunoallergologie ; INF = CT-P13 ; REM = Infliximab ; RHE = Rhumatologie ; tot = Nombre total de patient.e.s

5.4.2. Résultats de coûts

Les coûts ambulatoires se sont élevés en moyenne (écart-type) à CHF 4'991 (6'931) par perfusion, et les coûts hospitaliers à CHF 1 611 (1 020) par JH. Les cohortes qui étaient différentes en termes de coûts ambulatoires et/ou hospitaliers sont présentées dans la Figure 33 et décrites avec le reste des cohortes dans le Tableau 15.

Concernant les postes de dépenses, 4 postes ambulatoires étaient significativement différents en termes de coûts moyens par perfusion, le poste « Médicaments » étant le plus important (Figure 34). Du côté des patients hospitalisés, seul le poste « Corps médical (soins intermédiaires) » était significativement plus élevé pour la cohorte « Initié avec le REM et a maintenu le REM » par rapport à la cohorte « Initié avec l'INF et a interrompu l'INF ».

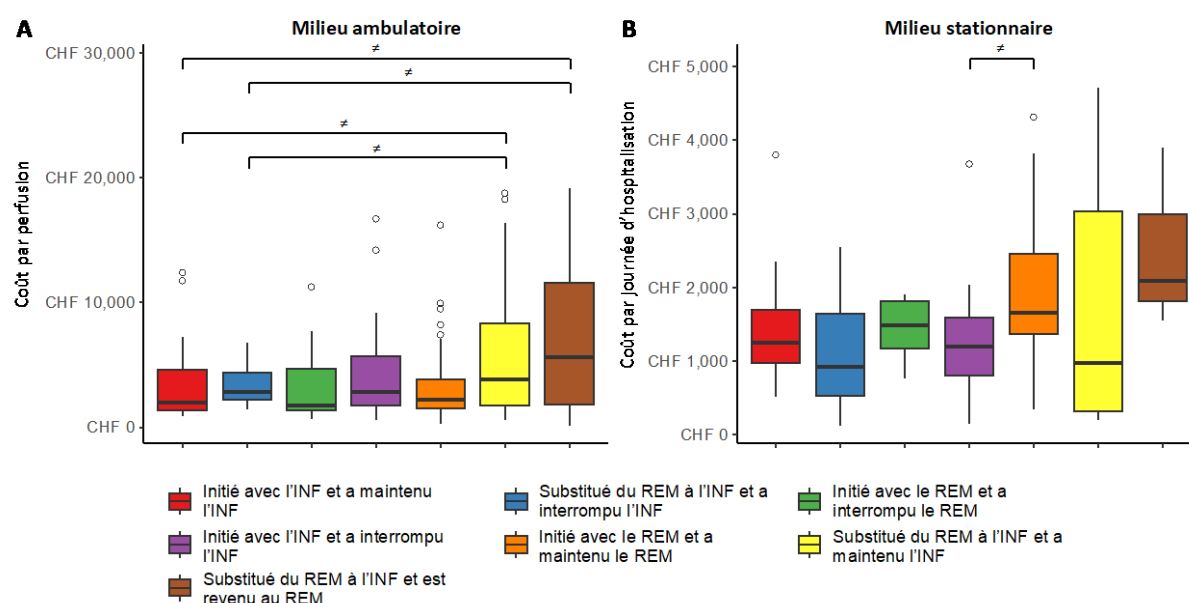


Figure 33 : Diagrammes en boîte des cohortes de patients ambulatoires (A) et hospitalisés (B), pour lesquelles les analyses bootstrap ont révélé des différences dans les coûts moyens. Les valeurs aberrantes sont représentées par des cercles vides. INF = CT-P13 ; JH = journée d'hospitalisation ; REM = Infliximab ; « ≠ » = les intervalles de confiance issus des analyses bootstrap ne se chevauchent pas

Tableau 15 : Détail des coûts moyens par perfusion et par journée d'hospitalisation, respectivement, pour les patients ambulatoires et les patients hospitalisés. Les pourcentages ont été arrondis et ne sont fournis qu'à titre indicatif.

Cohorte	Patients n (%)	Coûts moyens (sd) [CHF/perf./JH]	Coûts moyens (ICP) [CHF/perf./JH]
Patients ambulatoires	255 (100)	4,991 (6,931)	—
Initié avec le REM et a maintenu le REM	76 (30)	5,351 (10,225)	(3,458 ; 7,942)
Initié avec l'INF et a maintenu l'INF	43 (17)	3,317 (2,681)	(2,566 ; 4,135)
Initié avec le REM et a interrompu le REM	19 (7)	3,276 (3,083)	(2,044 ; 4,732)
Initié avec l'INF et a interrompu l'INF	31 (12)	5,379 (6,387)	(3,431 ; 7,839)
Substitué du REM à l'INF et a maintenu l'INF	54 (21)	5,966 (5,573)	(4,562 ; 7,489)
Substitué du REM à l'INF et a interrompu l'INF	16 (6)	3,407 (1,612)	(2,657 ; 4,205)
Substitué du REM à l'INF et est revenu au REM	16 (6)	7,359 (6,350)	(4,462 ; 10,413)
Patients hospitalisés	94 (100)	1,611 (1,020)	—
Initié avec le REM et a maintenu le REM	27 (29)	2,033 (1,096)	(1,641 ; 2,440)
Initié avec l'INF et a maintenu l'INF	22 (23)	1,457 (747)	(1,176 ; 1,781)
Initié avec le REM et a interrompu le REM	6 (6)	1,439 (453)	(1,088 ; 1,743)
Initié avec l'INF et a interrompu l'INF	21 (22)	1,267 (767)	(968 ; 1,612)
Substitué du REM à l'INF et a maintenu l'INF	8 (9)	1,727 (1,748)	(671 ; 2,917)
Substitué du REM à l'INF et a interrompu l'INF	7 (7)	1,134 (855)	(585 ; 1,764)
Substitué du REM à l'INF et est revenu au REM	3 (3)	2,513 (1,236)	(1,547 ; 3,905)

JH = Journée d'hospitalisation ; perf. = Perfusion ; INF = CT-P13 ; ICP = Intervalles de confiance de type percentile ; REM = Infliximab ; sd = écart-type

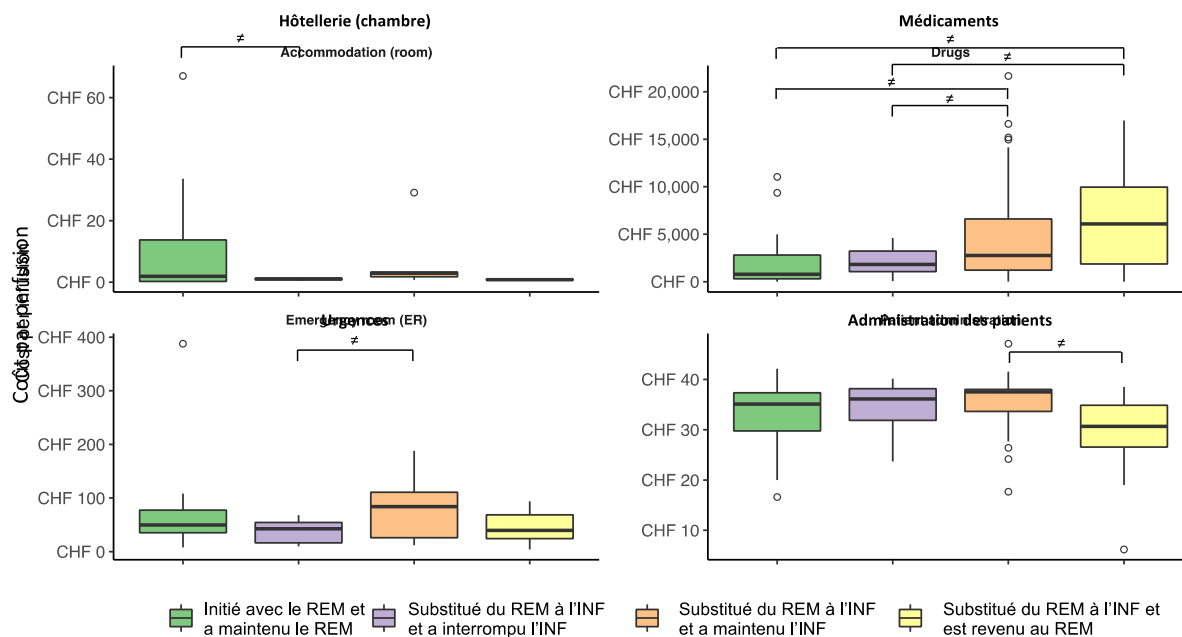


Figure 34 : Diagrammes en boîte des postes de dépenses ambulatoires pour lesquels les coûts étaient significativement différents d'après les analyses bootstrap. L'axe des coûts a été ajusté en fonction de chaque poste de dépenses. Les valeurs aberrantes sont représentées par des cercles vides. INF = CT-P13 ; REM = Infliximab ; « ≠ » = les intervalles de confiance issus des analyses bootstrap ne se chevauchent pas

L'analyse multivariable réalisée à l'aide de MLG imbriqués a montré que les coûts des patients ambulatoires et hospitalisés étaient influencés par les catégories de maladies ($p < 0.01$). En ambulatoire, les patients de rhumatologie (RHE) avaient des coûts moyens par perfusion plus élevés que les patients de gastroentérologie (GAS) et d'immunoallergologie (IMM), tandis qu'en stationnaire, les patients de RHE et d'IMM avaient des coûts moyens par JH plus élevés que les patients de GAS.

5.4.3. Durée de séjour hospitalier

La DSH moyenne (écart-type) par patient hospitalisé était de 20 jours (28). Les cohortes qui avaient des DSH significativement différentes sont présentées à la Figure 35 et décrites avec les autres cohortes dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Détails sur la durée de séjour des patients hospitalisés. Les pourcentages sont arrondis et ne sont donnés qu'à titre indicatif.

Cohorte	Patients <i>n</i> (%)	DSH moyenne (sd) [JH]	DSH moyenne (PCI) [JH]
<i>Patients hospitalisés</i>	94 (100)	20 (28)	—
Initié avec le REM et a maintenu le REM	27 (29)	12 (13)	(8 ; 18)
Initié avec l'INF et a maintenu l'INF	22 (23)	31 (41)	(17 ; 50)
Initié avec le REM et a interrompu le REM	6 (6)	8 (5)	(4 ; 12)
Initié avec l'INF et a interrompu l'INF	21 (22)	23 (26)	(13 ; 35)
Substitué du REM à l'INF et a maintenu l'INF	8 (9)	8 (13)	(2 ; 17)
Substitué du REM à l'INF et a interrompu l'INF	7 (7)	12 (12)	(4 ; 21)
Substitué du REM à l'INF et est revenu au REM	3 (3)	62 (42)	(15 ; 95)

JH = Journée d'hospitalisation ; DSH = Durée de séjour hospitalier ; REM = Infliximab ; PCI = Intervalles de confiance de type percentile ; INF = CT-P13 ; sd = écart-type

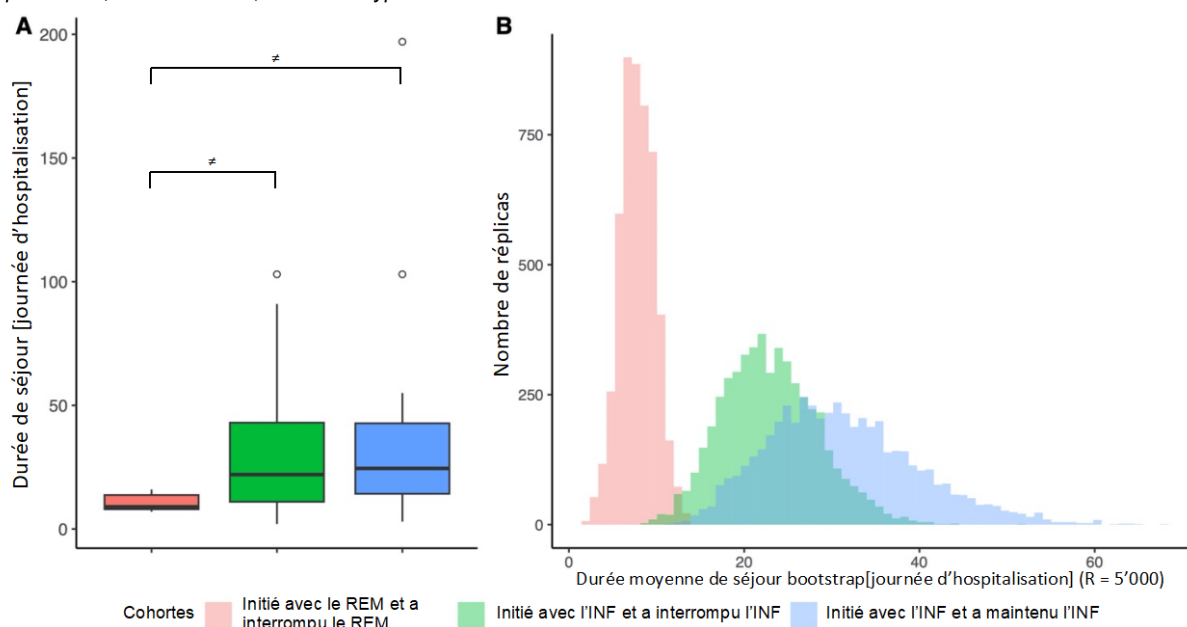


Figure 35 : (A) Diagramme en boîte de la durée de séjour hospitalier (DSH) des patients hospitalisés, par cohorte. (B) Histogramme des 5'000 répliques issus du bootstrap de la DSH moyenne des patients hospitalisés, par cohorte. INF = CT-P13 ; REM = infliximab ; « ≠ » = les intervalles de confiance issus des analyses bootstrap ne se chevauchent pas

5.5. Discussion

5.5.1. Coûts ambulatoires

En ce qui concerne les cohortes de patients ambulatoires, le poste de dépense « Médicaments » était la principale cause des différences de coûts, tandis que les différences dans l'utilisation de RSS étaient négligeables. Étant donné que « Médicaments » comprend tous les médicaments administrés aux patients, il n'est pas possible de relier les différences de coûts dans ce poste à l'utilisation d'infliximab

et/ou de CT-P13, ou d'affirmer que les différences de coûts observées sont uniquement dues aux prix de liste inférieurs du CT-P13 (-8,5 % en 2022 en Suisse) (423). Les différences observées dans les coûts ambulatoires totaux ne peuvent également être expliqués par une combinaison du prix d'achat plus élevé de l'infliximab et de dépenses supplémentaires causées par la perturbation de la gestion du traitement des patients.

Au vu des résultats de l'analyse multivariable, il semblerait que les différences de coût moyen par perfusion soient principalement dues aux maladies des patients, indépendamment de leur utilisation d'infliximab, de CT-P13, ou des changements dans la gestion de leur traitement biologique.

5.5.2. *Coûts hospitaliers*

Au vu de nos résultats, il est très peu probable que l'utilisation d'infliximab, de CT-P13 ou la gestion de ces médicaments biologiques ait pu entraîner une aggravation de l'état des patients, bien que cela ait pu contribuer aux coûts totaux générés pour les patients hospitalisés. Les résultats des analyses multivariable pour le domaine stationnaire ayant également mis en évidence la catégorie de maladie comme variable indépendante significative, il est probable que les différences de coûts et de DSH entre les cohortes ne soient pas dues à des différences de prise en charge des patients ou aux traitements biologiques.

5.6. Conclusion et perspectives

Cette étude descriptive des coûts est l'une des rares analyses de la littérature à utiliser des données réelles pour examiner les différences de coûts et de durée d'hospitalisation entre les patients traités par de l'infliximab et du CT-P13. Bien que le CT-P13 ait des prix de liste et de gros inférieurs à ceux de l'infliximab, ces différences n'ont pas été reflétées dans les coûts globaux ambulatoires ou stationnaires. De même, les changements dans la prise en charge thérapeutique provoqués par la mise en œuvre d'une stratégie de SNM de l'infliximab au CT-P13 n'ont pas été corrélés à une augmentation des coûts des médicaments ou de l'utilisation des RSS. Cette étude contraste avec les publications précédentes, qui ont rapporté des résultats mitigés concernant l'impact du CT-P13 sur les coûts dans les hôpitaux, et soutient l'introduction systématique de biosimilaires en milieu hospitalier.

Il devient évident que la perte d'exclusivité de molécules biologiques et la mise sur le marché de leurs biosimilaires doivent être considérées comme des opportunités financières pour les hôpitaux. Par exemple, l'ustekinumab et le tocilizumab perdront leur droit d'exclusivité d'ici fin 2023 ; des traitements administrés à l'hôpital, de manière chronique, dont l'impact des biosimilaires sur la santé des patients, et sur la santé financière de l'hôpital, mériteraient d'être évaluées (424). La mise en place d'un programme de surveillance de l'introduction de biosimilaires dans les hôpitaux permettrait de mettre à profit les informations de santé générées afin de réaliser des évaluations économiques exhaustives, et d'offrir des analyses qui ne se cantonnent pas qu'à une dimension de coût.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. IQVIA Institute for Human Data Science. The Global Use of Medicines 2022 Outlook to 2026. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicines-2022/global-use-of-medicines-2022-outlook-to-2026-12-21-forweb.pdf>. Publié en 2022. [Consulté le 10.01.2023].
2. Mikulic M. Global pharmaceutical industry - statistics & facts. statista. https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/#topicHeader_wrapper. Publié en 2022. [Consulté le 10.01.2023].
3. Research and Markets. Analyzing the Global Pharmaceutical Industry 2022. https://www.researchandmarkets.com/reports/5680874/analyzing-the-global-pharmaceutical-industry-2022?utm_source=BW&utm_medium=PressRelease&utm_code=k2zh89&utm_campaign=1782294+-Analyzing+the+%241.4+Trillion+Global+Pharmaceutical+Industry+2022&utm_exec=chdo54prd. Publié en 2022. [Consulté le 10.01.2023].
4. Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines. Paris, 2018.
5. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). Facts and Figures 2022: The Pharmaceutical Industry and Global Health. <https://ifpma.org/publications/facts-and-figures-2022-the-pharmaceutical-industry-and-global-health/>. Publié en 2022. [Consulté le 11.01.2023].
6. Association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche (Interpharma). Panorama de la santé 2021. https://www.interpharma.ch/wp-content/uploads/2021/09/iph_panorama_F_web3.pdf. Publié en 2021. [Consulté le 13.01.2023].
7. Interpharma/BAK Economics AG. Importance de l'industrie pharmaceutique pour la Suisse. https://www.interpharma.ch/wp-content/uploads/2020/02/bak_economics_interpharma_volkswirtschaftliche_bedeutung_pharmaindustrie_f-komprimiert.pdf. Publié en 2021. [Consulté le 10.01.2023].
8. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). The Pharmaceutical Industry in Figures. <https://www.efpia.eu/media/637143/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2022.pdf>. Publié en 2022. [Consulté le 10.01.2023].
9. Office Fédéral de la statistique (OFS). Commerce extérieur selon les marchandises. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/industrie-services/commerce-exterieur/bilan-commercial-importations-exportations.assetdetail.22745755.html>. Publié en 2022. [Consulté le 13.01.2023].
10. Office Fédéral de la Statistique (OFS). Compte de production par branches (59 branches). <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/themes-transversaux/mesure-bien-etre/conditions-cadre/economiques/structure-branche.assetdetail.23184146.html>. Publié en 2020. [Consulté le 13.01.2023].
11. Office Fédéral de la statistique (OFS). Petites et moyennes entreprises. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/industrie-services/entreprises-emplois/structure-economie-entreprises/pme.html>. Publié en 2022. [Consulté le 13.01.2023].
12. Office Fédéral de la statistique (OFS). Emplois en équivalent plein temps par division économique. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/industrie-services/entreprises-emplois/statistique-emploi.assetdetail.23747830.html>. Publié en 2022. [Consulté le 13.01.2023].
13. IMD. World Competitiveness Ranking (Switzerland). <https://worldcompetitiveness.imd.org/countryprofile/overview/CH>. Publié en 2023. [Consulté le 13.01.2023].
14. Tenni B, Moir HVJ, Townsend B, Kilic B, Farrell AM, Keegel T, et al. What is the impact of intellectual property rules on access to medicines? A systematic review. *Global Health*. 2022;18(1):40.
15. Organisation mondiale du commerce (OMC). Accord sur les ADPIC : Aperçu. https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/intel2_f.htm. Publié en 2023. [Consulté le 16.01.2023].
16. Hertig G. La pharma nous danse sur le ventre. *La Vie économique*. 2021 01.12.2021.
17. Public Eye. Big Pharma : le profit à tout prix. <https://www.publiceye.ch/fr/thematiques/medicaments/big-pharma-le-profit-a-tout-prix>. Publié en 2023. [Consulté le 14.01.2023].
18. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Maladies tropicales négligées. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>. Publié en 2021. [Consulté le 16.01.2023].
19. Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (OMPI). Patent Cooperation Treaty Yearly Review – The International Patent System. Geneva: World Intellectual Property Organization. https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_901_2021.pdf. Publié en 2021. [Consulté le 12.01.2023].
20. Waldrop T. Value-based Pricing of Prescription Drugs Benefits Patients and Promotes Innovation. <https://www.americanprogress.org/wp-content/uploads/2021/09/ValueDrugPricing-report-1.pdf>. Publié en 2021. [Consulté le 15.01.2023].
21. Garner S, Rintoul A, Hill SR. Value-Based Pricing: L'Enfant Terrible? *Pharmacoeconomics*. 2018;36(1):5-6.
22. Haque W, Ahmadzada M, Allahrakha H, Haque E, Hsiehchen D. Transparency, Accessibility, and Variability of US Hospital Price Data. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2110109.
23. Vernaz N, Girardin F, Goossens N, Brugger U, Riguzzi M, Perrier A, et al. Drug Pricing Evolution in Hepatitis C. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157098.
24. Attaran A, Gillespie-White L. Do patents for antiretroviral drugs constrain access to AIDS treatment in Africa? *Jama*. 2001;286(15):1886-92.
25. Hoehn E, Berger J, Calmy A, Moon S. Driving a decade of change: HIV/AIDS, patents and access to medicines for all. *J Int AIDS Soc*. 2011;14:15.

26. t Hoen EF, Veraldi J, Toebes B, Hogerzeil HV. Medicine procurement and the use of flexibilities in the Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, 2001-2016. *Bull World Health Organ.* 2018;96(3):185-93.
27. Organisation mondiale du commerce (OMC). ADPIC et santé publique. https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/pharmpatent_f.htm. Publié en 2023. [Consulté le 16.01.2023].
28. Sykes AO. TRIPs, Pharmaceuticals, Developing Countries, and the Doha "Solution". [Travail non publié]. In press 2002.
29. Wolff H, Gaspoz JM, Guessous I. Health care renunciation for economic reasons in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13165.
30. Guessous I, Gaspoz JM, Theler JM, Wolff H. High prevalence of forgoing healthcare for economic reasons in Switzerland: a population-based study in a region with universal health insurance coverage. *Prev Med.* 2012;55(5):521-7.
31. Dhiman RK. Future of therapy for Hepatitis C in India: A Matter of Accessibility and Affordability? *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(2):85-6.
32. Watal J. Le modèle d'affaires des grands groupes pharmaceutiques est-il en panne ? *La Vie économique.* 2021 29.11.2021.
33. Thomas Christen JI. Modèles de prix : un frein à la hausse des coûts des médicaments. *La Vie économique.* 2021 12/2021.
34. Robinson JC. Funding of Pharmaceutical Innovation During and After the COVID-19 Pandemic. *JAMA.* 2021;325(9):825-6.
35. Plüss JD. Les appels à la transparence du prix des médicaments irritent les pharmas. https://www.swissinfo.ch/fre/assemblée-mondiale-de-la-santé_les-appels-à-la-transparence-du-prix-des-médicaments-irritent-les-pharmas/44979176. Publié en 2019. [Consulté le 11.01.2023].
36. Vogler S, Zimmermann N, Habl C, Piessnegger J, Bucsecs A. Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. *South Med Rev.* 2012;5(1):38-46.
37. Carl DL, Vokinger KN. Patients' access to drugs with rebates in Switzerland - Empirical analysis and policy implications for drug pricing in Europe. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;3:100050.
38. Vogler S, Haasis MA, van den Ham R, Humbert T, Garner S, Suleman F. European collaborations on medicine and vaccine procurement. *Bull World Health Organ.* 2021;99(10):715-21.
39. Martin Wenzli SC. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states. 2019.
40. Ruth Lopert FC. Nouveaux médicaments : privilégier la vitesse à la certitude. *La Vie économique.* 2021 12/2021.
41. Jaroslowski S, Toumi M. Market Access Agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:259.
42. Health Consumer Powerhouse. Euro Health Consumer Index 2018. [Rapport non publié]. In press 2019.
43. Monod S, Grandchamp C. Système de santé suisse: aux origines de la machine. *Rev Med Suisse.* 2022;18(793):1617-20.
44. Massé R. Les sciences sociales au défi de la santé publique. *Sciences sociales et santé.* 2007;25(1):5-23.
45. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Constitution de l'organisation mondiale de la santé. https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1948/1015_1002_976/fr. Publié en 1946. [Consulté le 25.01.2023].
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Frequently Asked Questions : What are social determinants of health ? <https://www.cdc.gov/nchstp/socialdeterminants/faq.html>. Publié en 2019. [Consulté le 26.01.2023].
47. Broussard B. What can America learn from Sweden about healthcare? <https://www.weforum.org/agenda/2019/01/what-can-america-learn-from-sweden-about-healthcare/>. Publié en 2019. [Consulté le 25.01.2023].
48. OECD.Stat [Internet]. OCDE. 2023 [cited 17.01.2023]. Disponible à : <https://stats.oecd.org/Index.aspx?ThemeTreeld=9>.
49. Histoire de la sécurité sociale en Suisse. Administration du système de santé. <https://www.histoiredelasecuritesociale.ch/institutions/administration-de-la-securite-sociale/translate-to-francais-die-verwaltung-des-gesundheitssysteme>. Publié en 2022. [Consulté le 19.01.2023].
50. Office Fédéral des Assurances Sociales (OFAS). Page d'accueil. <https://www.bsv.admin.ch/bsv/fr/home.html>. Publié en 2023. [Consulté le 25.01.2023].
51. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Page d'accueil. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home.html>. Publié en 2023. [Consulté le 25.01.2023].
52. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health care systems: Getting more value for money. OECD Economics Department Policy Notes, No 2 Web site. <https://www.oecd.org/eco/growth/46508904.pdf>. Publié en 2010. [Consulté le 07.12.2018].
53. Indicateurs de la santé au cours du temps [Internet]. 2021 [cited 17.01.2023]. Disponible à : <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante.assetdetail.15324705.html>.
54. Office Fédéral de la Statistique (OFS). Santé – Statistique de poche 2022. Neuchâtel, 2022. 36 p.
55. Qualité de vie [Internet]. 2023 [cited 18.01.2023]. Disponible à : <https://ind.obsan.admin.ch/fr/indicator/obsan/qualite-de-vie>.
56. Coûts économiques directs des maladies non-transmissibles [Internet]. 2022 [cited 19.01.2023]. Disponible à : <https://ind.obsan.admin.ch/fr/indicator/monam/cots-economiques-des-mnt>.

57. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Politique de la santé : stratégie du Conseil fédéral 2020 - 2030. Berne, 2019.
58. Wieser S, Riguzzi M, Pletscher M, Huber CA, Telser H, Schwenkglenks M. How much does the treatment of each major disease cost? A decomposition of Swiss National Health Accounts. Eur J Health Econ. 2018;19(8):1149-61.
59. Office Fédéral de la Statistique (OFS). Évolution future de la population, Les scénarios de l'évolution de la population de la Suisse et des cantons, de 2020 à 2050. Neuchâtel2020. p. 16.
60. Office Fédéral de la Statistique (OFS). Hôpitaux. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/systeme-sante/hopitaux.html>. Publié en 2022. [Consulté le 26.01.2023].
61. Les médecins en milieu hospitalier [Internet]. 2022 [cited 18.01.2023]. Disponible à : <https://ind.obsan.admin.ch/fr/indicateur/obsan/les-medecins-en-milieu-hospitalier>.
62. Office Fédéral de la Statistique (OFS). Indicateur de la législature. Coût du système de santé, en pour-cent du PIB. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/themes-transversaux/monitoring-programme-legislature/tous-les-indicateurs/ligne-directrice-2-cohesion/couts-systeme-sante.html>. Publié en 2022. [Consulté le 26.01.2023].
63. Coûts du système de santé [Internet]. 2021 [cited 19.01.2023]. Disponible à : <https://ind.obsan.admin.ch/fr/indicateur/monam/cots-du-systeme-de-sante>.
64. Office Fédéral de la Statistique (OFS). Coûts et financement de santé selon le fournisseur de prestations, la prestation, le milieu de prise en charge et le régime de financement. Neuchâtel2023.
65. Office Fédéral de la Statistique (OFS). Coût et financement du système de santé, 2021. Berne, 2023.
66. Art. 25 de la loi vaudoise sur la planification et le financement des établissements sanitaires d'intérêt public du 05 décembre 1978 (LPFES ; RSV 810.01). <https://www.lexfind.ch/tolv/111650/fr>. Publié en 2023. [Consulté le 30.01.2023].
67. État de Vaud. Coûts engendrés par votre hospitalisation. <https://www.vd.ch/themes/sante-soins-et-handicap/assurance-maladie/couts-engendres-par-votre-hospitalisation>. Publié en 2023. [Consulté le 20.01.2023].
68. Art. 16 de la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 31.01.2023].
69. Art. 11 de l'Ordonnance sur la surveillance de l'assurance-maladie du 18 novembre 2015 (OSAMal ; RS 832.121). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2015/840/fr>. Publié en 2023. [Consulté le 31.01.2023].
70. Art. 43 de la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 31.01.2023].
71. Art. 59 de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie du 27 juin 1995 (OAMal ; RS 832.102). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/3867_3867_3867/fr. Publié en 2023. [Consulté le 31.01.2023].
72. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Structures tarifaires stationnaires. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Spitalbehandlung/Tarifsystem-SwissDRG.html>. Publié en 2021. Updated 02.12.2021. [Consulté le 31.01.2023].
73. Le Conseil fédéral approuve la nouvelle structure tarifaire national du secteur stationnaire [press release]. Berne, 09.12.2022 2022.
74. Art. 3 de la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 30.01.2023].
75. Coûts de l'assurance obligatoire des soins (AOS) [Internet]. 2022 [cited 19.01.2023]. Disponible à : <https://ind.obsan.admin.ch/fr/indicateur/obsan/cots-de-lassurance-obligatoire-des-soins-aos>.
76. Art. 32 de la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 31.01.2023].
77. Art. 61 de la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 26.01.2023].
78. Primes de l'assurance obligatoire des soins (AOS) [Internet]. 2022 [cited 19.01.2023]. Disponible à : <https://ind.obsan.admin.ch/fr/indicateur/obsan/primes-de-lassurance-obligatoire-des-soins-aos>.
79. Art. 65 de la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 26.01.2023].
80. Ecoplan. Wirksamkeit der Prämienverbilligung – Monitoring 2020. www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-aufsicht/bakv/pramienverbilligung/monitoring-2020-wirksamkeit-pv.pdf.download.pdf/monitoring-2020-wirksamkeit-pv.pdf. Publié en 2022. [Consulté le 30.01.2023].
81. Stalder H. Revue Médicale Suisse : Inégalités sociales et santé : l'expérience de l'Unité mobile de soins communautaires à Genève pratique. Revue Médicale Suisse. 2005;1(34):2218-22.
82. Manuela Spiess KS-W. Égalité des chances et santé – Chiffres et données pour la Suisse – Document de base. Berne: Socialdesign SA, sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP); 2018.
83. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Assurance-maladie: Participation aux coûts pour assurés domiciliés en Suisse. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-versicherte-mit-wohnsitz-in-der-schweiz/praemien-kostenbeteiligung/kostenbeteiligung.html>. Publié en 2020. [Consulté le 30.01.2023].

84. Art. 64 de la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 30.01.2023].
85. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Modification de la LAMal : 2e volet de mesures visant à maîtriser les coûts. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-revisionsprojekte/kvg-aenderung-massnahmen-zur-kostendaempfung-paket-2.html>. Publié en 2022. [Consulté le 03.02.2023].
86. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Modification de la LAMal : 1er volet de mesures visant à maîtriser les coûts. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-revisionsprojekte/kvg-revision-massnahmen-zur-kostendaempfung-Paket-1.html>. Publié en 2022. [Consulté le 03.02.2023].
87. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Modification de la LAMal : introduction d'objectifs en matière de coûts. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-revisionsprojekte/kvg-aenderung-vorgabe-von-konstenzielen.html>. Publié en 2022. [Consulté le 03.02.2023].
88. Département fédéral de l'intérieur (DFI). Rapport du groupe de travail « médecine personnalisée » sur l'Évolution dans le domaine de la médecine axée sur les données ; enjeux et tâches pour l'OFSP, Berne 2017, p. 35 ss. https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/biomed/Biomedizinische%20Forschung&Technologie/F_Rapport_Medecine-Personalisee_20180423.pdf.download.pdf/F_Rapport_Medecine-Personalisee_20180423.pdf. [Consulté le 02.03.2023].
89. Vayena E, Dzenowagis J, Brownstein JS, Sheikh A. Policy implications of big data in the health sector. Bull World Health Organ. 2018;96(1):66-8.
90. Rapport du Conseil fédéral concernant l'amélioration de la gestion des données dans le domaine de la santé du 12.01.2022. Berne, 2022. p. 26.
91. Merriam-Webstercom Dictionary. 2023. Digitalization.
92. Dahlweid F-M, Kämpf M, Leichtle A. Interoperability of laboratory data in Switzerland – a spotlight on Bern. Journal of Laboratory Medicine. 2018;42(6):251-8.
93. Art. 67 de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie du 27 juin 1995 (OAMal ; RS 832.102). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/3867_3867_3867/fr. Publié en 2023. [Consulté le 03.02.2023].
94. Swissmedic. Verkaufsabgabe 2017 – Selbstdeklaration. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/news/mitteilungen/verkaufsabgabe2017-selbstdeklaration.html>. Publié en 2017. [Consulté le 20.05.2023].
95. Art. 10 de la Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (LPT_H ; RS 812.21). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/fr>. Publié en 2023. [Consulté le 06.02.2023].
96. Art. 30 de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; RS 832.112.31). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/fr. Publié en 2023. [Consulté le 06.02.2023].
97. Art. 31 de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; RS 832.112.31). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/fr. Publié en 2023. [Consulté le 06.02.2023].
98. Swissmedic. Les attributions, Swissmedic et le parcours des produits thérapeutiques. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/notre-profil/swissmedic--institut-suisse-des-produits-therapeutiques/patients-et-utilisateurs.html>. Publié en 2019. [Consulté le 26.05.2023].
99. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Annexe 08 Procédure d'admission des médicaments dans la LS. <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/kuv-leistungen/bezeichnung-der-leistungen/antragsprozesse-arzneimittel/handbuch-anhang-08.pdf.download.pdf/Annexe%2008%20Procédure%20d'admission%20des%20médicaments%20dans%20a%20LS.pdf>. Publié en 2023. Updated 03.01.2023. [Consulté le 06.03.2023].
100. Art. 65b de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie du 27 juin 1995 (OAMal ; RO 832.102). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/3867_3867_3867/fr. Publié en 2023. [Consulté le 03.02.2023].
101. Art. 65c de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie du 27 juin 1995 (OAMal ; RO 832.102). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/3867_3867_3867/fr. Publié en 2023. [Consulté le 03.02.2023].
102. Postulat Verwmuth Cédric. Mesures contre les « prix de vitrine ». BO 2021 N 377 s. <https://www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/amtliches-bulletin/amtliches-bulletin-die-verhandlungen?SubjectId=52219>. Publié en 2023. [Consulté le 02.02.2023].
103. La pression de Roche sur Berne pour le prix de son anti-cancéreux Perjeta. RTS info. <https://www.rts.ch/info/economie/10183954-la-pression-de-roche-sur-berne-pour-le-prix-de-son-anticancereux-perjeta.html>. Publié en 2019. [Consulté le 06.02.2023].
104. Information sur le médicament, information professionnelle, Perjeta® [Internet]. 2022 [cited 06.02.2023]. Disponible à : <https://www.swissmedicin.ch/>.
105. Médicaments : fixation du prix des préparations originales [press release]. Berne, 01.02.2017 2017.
106. Thomas Christen JI. Modèles de Prix : un frein à la hausse des médicaments ? La vie économique. 2021.
107. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Modèles de prix pour médicaments. <https://www.newsd.admin.ch/newsd/message/attachments/62454.pdf>. Publié en 2020. [Consulté le 06.02.2023].
108. Public Eye. Prix des médicaments : le Conseil fédéral veut affaiblir la loi sur la transparence. <https://www.publiceye.ch/fr/coin-medias/communiqués-de-presse/detail/prix-des-médicaments-le-conseil-federal-veut-affaiblir-la-loi-sur-la-transparence>. Publié en 2022. [Consulté le 02.02.2023].

109. Assemblée mondiale de la Santé. Améliorer la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2019.
110. Dunlop WCN, Stauffer A, Levy P, Edwards GJ. Innovative pharmaceutical pricing agreements in five European markets: A survey of stakeholder attitudes and experience. *Health Policy*. 2018;122(5):528-32.
111. Thomas K. Rebates, a Low-Key Negotiating Tool, Become the Latest Villain Behind Drug Costs. *The New York Times*. 2018 30.07.2018.
112. Art. 65d de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie du 27 juin 1995 (OAMal ; RO 832.102). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/3867_3867_3867/fr. Publié en 2023. [Consulté le 03.02.2023].
113. Modifications de l'OAMal et de l'OPAS: mesures relatives aux médicaments. https://fedlex.data.admin.ch/eli/dl/proj/2021/74/cons_1. Publié en 2023. [Consulté le 07.02.2023].
114. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Économies de 190 millions de francs au niveau des médicaments. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/medienmitteilungen.msg-id-70192.html>. Publié en 2018. Updated 22.03.2018. [Consulté le 06.02.2023].
115. Baisse du prix des médicaments : économies d'au moins 250 millions de francs pour la période 2020 - 2022 [press release]. Berne, 03.11.2022 2022.
116. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Baisse du prix des médicaments : économies d'au moins 250 millions de francs pour la période 2020-2022. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/medienmitteilungen.msg-id-91129.html>. Publié en 2022. Updated 03.11.2022. [Consulté le 06.02.2023].
117. Motion Verena Herzog. Empêcher que des médicaments efficaces et peu coûteux ne soient retirés du marché. Renforcer la sécurité de l'approvisionnement. BO 2021. <https://www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaeft?AffairId=20213795>. Publié en 2021. [Consulté le 06.02.2023].
118. Art. 52a de la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 07.02.2023].
119. Vogler S, Schneider P, Zuba M, Busse R, Panteli D. Policies to Encourage the Use of Biosimilars in European Countries and Their Potential Impact on Pharmaceutical Expenditure. *Front Pharmacol*. 2021;12:625296.
120. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'ANSM publie son état des lieux des médicaments biosimilaires. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires>. Publié en 2022. [Consulté le 07.02.2023].
121. Loi N°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 64 (V). https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036408522. Publié en 2021. [Consulté le 07.02.2023].
122. European Medicines Agency (EMA). Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf. Publié en 2022. [Consulté le 07.02.2023].
123. European Medicines Agency (EMA). Les médicaments biosimilaires dans l'UE. Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. Amsterdam 2019. p. 34.
124. Tarallo M, Onishchenko K, Alexopoulos ST. Costs associated with non-medical switching from originator to biosimilar etanercept in patients with rheumatoid arthritis in the UK. *J Med Econ*. 2019;22(11):1162-70.
125. Dolinar R, Kohn CG, Lavernia F, Nguyen E. The non-medical switching of prescription medications. *Postgrad Med*. 2019;131(5):335-41.
126. Weeda ER, Nguyen E, Martin S, Ingham M, Sobieraj DM, Bookhart BK, et al. The impact of non-medical switching among ambulatory patients: an updated systematic literature review. *J Mark Access Health Policy*. 2019;7(1):1678563.
127. American Academy of Family Physicians (AAFP). Drugs - Therapeutic Substitution. <https://www.aafp.org/about/policies/all/drugs-therapeutic.html>. Publié en 2018. [Consulté le 09.01.2019].
128. American Medical Association (AMA). Drug Formularies and Therapeutic Interchange H-125.991. <https://policysearch.ama-assn.org/policyfinder/detail/Drug%20Formularies%20and%20Therapeutic%20Interchange%20H-125.991?uri=%2FAMADoc%2FHOD.xml-0-227.xml>. Publié en 2010. [Consulté le 09.01.2019].
129. Holmes DR, Jr., Becker JA, Granger CB, Limacher MC, Page RL, 2nd, Sila C. ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(12):1287-307.
130. Ballin JC. Therapeutic substitution--usurpation of the physician's prerogative. *Jama*. 1987;257(4):528-9.
131. Nathalie Vernaz-Hegi SZ, Maria Pineiro, Pascal Bonnabry. Benchmarking des listes des médicaments en Suisse. [Poster] présenté au congrès de l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA); Bienne, 2006.
132. Happe LE, Clark D, Holliday E, Young T. A systematic literature review assessing the directional impact of managed care formulary restrictions on medication adherence, clinical outcomes, economic outcomes, and health care resource utilization. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(7):677-84.
133. Park Y, Raza S, George A, Agrawal R, Ko J. The Effect of Formulary Restrictions on Patient and Payer Outcomes: A Systematic Literature Review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(8):893-901.

134. Pierre Voirol AG, Marko Krstic, Jean-Christophe Devaud, Farshid Sadeghipour. Liste des médicaments : quelle situation dans les hôpitaux suisses ? [Poster] présenté au congrès de l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA); Fribourg, 2018.
135. Art. 4 de la Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (LPTh ; RS 812.21). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/fr>. Publié en 2023. [Consulté le 07.02.2023].
136. OECD/UE. Share of generic market for pharmaceuticals. In: Publishing O, editor. Health at Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle. Paris2016.
137. OECD. Generics and biosimilars. In: Publishing O, editor. Health at a Glance 2021 : OECD Indicators. Paris2021.
138. Art. 4a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; RS 832.112.31). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/fr. Publié en 2023. [Consulté le 07.02.2023].
139. Art. 38a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; RS 832.112.31). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/fr. Publié en 2023. [Consulté le 07.02.2023].
140. Decollogny A, Egli Y, Halfon P, Lufkin TM. Determinants of generic drug substitution in Switzerland. BMC Health Serv Res. 2011;11:17.
141. Newton M. Auslandpreisvergleich: Patentabgelaufene Medikamente. 2022.
142. Système de prix de référence pour les médicaments [press release]. Berne, 15.10.2018 2018.
143. ATS Keystone-SDA-ATS AG. Le prix de référence des médicaments en verra pas le jour. Agence télégraphique suisse (ATS). 2020 29.10.2020.
144. ATS Keystone-SDA-ATS AG. Le prix de référence des médicaments en verra pas le jour. Agence télégraphique suisse (ATS). 2021 09.12.2021.
145. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Biological product definitions. <https://www.fda.gov/media/108557/download>. Publié en 2020. [Consulté le 06/02/2020].
146. Agence européenne des médicaments. Similar biological medicinal products (lignes directrices générales). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. Publié en 2015. [Consulté le 06/02/2020].
147. Agence européenne des médicaments. Les médicaments biosimilaires dans l'UE - Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf. Publié en 2017. Updated 25/10/19. [Consulté le 06/02/2020].
148. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Biosimilars. <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>. Publié en 2022. [Consulté le 18.03.2022].
149. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Les biosimilaires sont substituables aux originaux. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/news/news-22-06-2023.html>. Publié en 2023. [Consulté le 24.08.2023, 2023].
150. IQVIA Institute for Human Data Science. Advancing biosimilar sustainability in Europe: a multi-stakeholder assessment. https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe.pdf?_=1582559849932. Publié en 2018. [Consulté le 24.02.2020].
151. Generics and Biosimilar Initiative (GABI). Biosimilars approved in Europe. <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/biosimilars-approved-in-europe>. Publié en 2022. [Consulté le 18.03.2022].
152. European Medicine Agency (EMA). European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal_en-0.pdf. Publié en 2019. [Consulté le 18.03.2022].
153. Yang J, Blinzler K, Lankin J, Vijayakumar S, Maculaitis MC, Shelbaya A. Evolving Perceptions, Utilization, and Real-World Implementation Experiences of Oncology Monoclonal Antibody Biosimilars in the USA: Perspectives from Both Payers and Physicians. BioDrugs. 2022;36(1):71-83.
154. Lobo F, Río-Álvarez I. Barriers to Biosimilar Prescribing Incentives in the Context of Clinical Governance in Spain. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(3).
155. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines can be interchanged. <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>. Publié en 2022. [Consulté le 08.02.2023].
156. Troein P, Newton M, Scott K, Mulligan C. The impact of Biosimilar Competition in Europe. 2021.
157. Information sur le médicament, information professionnelle, Binocrit® [Internet]. 2022 [cited 08.02.2023]. Disponible à : <https://www.swissmedinfo.ch/>.
158. Generics and Biosimilars Initiative (GaBi). <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/biosimilars-approved-in-europe>. Publié en 2023. Updated 12.05.2023. [Consulté le 30.05.2023].
159. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). <http://www.listedesspecialites.ch/ShowPreparations.aspx>. Publié en 2023. [Consulté le 30.05.2023].
160. biosimilar.ch. Biosimilaires autorisés. <https://biosimilar.ch/fr/biosimilaires-autorises/>. Publié en 2023. [Consulté le 30.05.2023].
161. Irene Kobler GL, Florian Liberatore, Johannes Pöhlmann, Marion Schmidt, Simon Wieser. Biosimilars in der Schweiz – Ein Expertenbericht des Winterthurer Instituts für Gesundheitsökonomie (WIG). 2020.
162. Liu Y, Yang M, Garg V, Wu EQ, Wang J, Skup M. Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. Adv Ther. 2019;36(8):1851-77.

163. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*. 2016;44(4):257-66.
164. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.
165. Otto E. SA, Schrader U. Rapid growth in biopharma: Challenges and opportunities. <https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Industries/Healthcare%20Systems%20and%20Services/Our%20Insights/Rapid%20growth%20in%20biopharma/Rapid%20growth%20in%20biopharma%20Challenges%20and%20opportunities.ashx>. Publié en 2014. [Consulté le 06/02/2020].
166. Sensabaugh SM. Biological Generics: A Business Case. *Journal of Generic Medicines*. 2007;4(3):186-99.
167. BCC Research. Biologic Therapeutic Drugs: Technologies and Global Markets. <https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biologic-therapeutic-drugs-technologies-markets-report.html>. Publié en 2021. [Consulté le 14.09.2021].
168. Mikulic M. Global pharmaceutical industry - statistics & facts. <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/>. Publié en 2021. [Consulté le 14.09.2021].
169. Mordor Intelligence. Biologics Market - Growth, Trends, Covid-19 impact, and forecasts (2021 - 2026). <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/biologics-market#faqs>. Publié en 2021. [Consulté le 14.09.2021].
170. Curafutura. Baromètres des biosimilaires 2020. https://curafutura.ch/app/uploads/210408_Fakten_Biosimilar_Barometer_2020_FR.pdf. Publié en 2020. [Consulté le 21.03.2023].
171. Troein P, Newton M, Scott K, Mulligan C. The impact of Biosimilar Competition in Europe. IQVIA. <https://www.iqvia.com/~media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2021.pdf>. Publié en 2021. [Consulté le 20/12/2022, 2022].
172. IQVIA Institute for Human Data Science. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. https://www.iqvia.com/~media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_id=1580989922494. Publié en 2019. [Consulté le 06/02/2020].
173. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190147.
174. Biosimilar development. Biosimilars Pipeline Shows Remarkable, Sustained Growth. <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/biosimilars-pipeline-shows-remarkable-sustained-growth-0001>. Publié en 2019. [Consulté le 24.03.2022].
175. Sibylle Twerenbold NS, Tamino Zappalà, Stephan Gut, Sandro Stoffel, Paola Salari, Katya Galactionova, Matthias Schwenkgenks, Christoph R. Meier. *Helsana-Arzneimittelreport für die Schweiz 2021*. 2021.
176. Art. 38 de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; RS 832.112.31). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/fr. Publié en 2023. [Consulté le 09.02.2023].
177. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
178. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12.
179. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20.
180. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):346-54.
181. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355-63.
182. Ye BD, Kim YH, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, et al. Phase Iii Randomized Controlled Trial to Compare Biosimilar Infliximab (CT-P13) with Innovator Infliximab in Patients with Active Crohn's Disease: 1-Year Maintenance and Switching Results. *Gastroenterology*. 2018;154(6):S-167-S-8.
183. Shakeel S, Hassali MA, Rehman H, Rehman AU, Munesarao J. Knowledge, Attitude, and Practice Towards Biosimilars and Interchangeable Products: A Prescriptive Insight by the Pharmacists. *Int J Gen Med*. 2020;13:1075-82.
184. Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(5):829-34.
185. Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, Simoens S, Vulto AG, Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734-55.

186. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1426-31.
187. Gasteiger C, Jones ASK, Kleinstaub M, Lobo M, Horne R, Dalbeth N, et al. Effects of Message Framing on Patients' Perceptions and Willingness to Change to a Biosimilar in a Hypothetical Drug Switch. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(9):1323-30.
188. Tweehuysen L, van den Bemt B, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):60-8.
189. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, Danese S, Avedano L. Patient Perspectives on Biosimilars: A Survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):128-33.
190. Wilkins AR, Venkat MV, Brown AS, Dong JP, Ran NA, Hirsch JS, et al. Patient Perspectives on Biosimilar Insulin. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(1):23-5.
191. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Biosimilars. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf. Publié en 2021. [Consulté le 09.02.2023].
192. Plüss JD. How can a drug cost \$2.1 million ? swissinfoch. 2019 29.05.2019.
193. Haute autorité de santé (HAS). Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé. 2015.
194. Art. 73 de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie du 27 juin 1995 (OAMal ; RS 832.102). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/3867_3867_3867/fr. Publié en 2023. [Consulté le 21.02.2023].
195. Bork RH. *The Antitrust Paradox: A Policy at War with Itself*. Free Press; 1993.
196. Debreu G. *Theory of Value: An Axiomatic Analysis of Economic Equilibrium*. Yale University Press; 1959.
197. Roberts J. Primary care: core values. Primary care in an imperfect market. *Bmj.* 1998;317(7152):186-9.
198. Mwachofi A, Al-Assaf AF. Health care market deviations from the ideal market. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2011;11(3):328-37.
199. Postulat Ignazio Cassis. Combien doit payer la collectivité pour une année de vie ? BO 2021. <https://www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20113218>. Publié en 2011. [Consulté le 21.02.2023].
200. Braillard C. Pourquoi il est nécessaire de chiffrer la valeur d'une vie humaine. *RTS Info.* 2022 02.05.2022.
201. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Évaluation des technologies de la santé (ETS). <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta.html>. Publié en 2023. Updated 06.01.2023. [Consulté le].
202. World Health Organization (WHO). Institutionalizing health technology assessment mechanisms: a how to guide. WHO / Melanie Bertram GD, Tessa Tan-Torres Edejer, editor. Geneva 2021.
203. HTA Glossary.net. <http://htaglossary.net/List-all-terms>. Publié en 2023. [Consulté le 22.02.2023].
204. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T, International Joint Task G. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care.* 2020;36(3):187-90.
205. Battista RN, Hodge MJ. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *Cmaj.* 1999;160(10):1464-7.
206. Busse RD, Healy A, Krasnik J, León A, Paris S, Polton V, et al. Health care systems in eight countries: trends and challenges. 2002.
207. Brugger U, Horisberger B, Ruckstuhl A, Plessow R, Eichler K, Gratwohl A. Health technology assessment in Switzerland: a descriptive analysis of "Coverage with Evidence Development" decisions from 1996 to 2013. *BMJ Open.* 2015;5(3):e007021-e.
208. The European Patients' Academy (EUPATI). Health Technology Assessment process: Fundamentals. <https://toolbox.eupati.eu/resources/health-technology-assessment-process-fundamentals/>. Publié en 2023. [Consulté le 20.02.2023].
209. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA members list. https://www.inahta.org/members/members_list/. Publié en 2020. [Consulté le 22.02.2023].
210. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA Network. <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/eunethanetwork/>. Publié en 2021. [Consulté le 22.02.2023].
211. Pharmacoéconomie. <http://htaglossary.net/tiki-searchindex.php?filter%7Econtent=pharmacoéconomie&filter%7Etype%5B%5D=wiki+page&search=Recherche>. Publié en 2014. [Consulté le 20.02.2023].
212. Beresniak A, Taboulet F, Cros-Friedmann S. Comprendre la pharmacoéconomie: John Libbey Eurotext; 1996.
213. Walley T, Haycox A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;43(4):343-8.
214. Miller P. Role of pharmacoeconomic analysis in R&D decision making: when, where, how? *Pharmacoeconomics.* 2005;23(1):1-12.
215. Jonsson B. Bringing in health technology assessment and cost-effectiveness considerations at an early stage of drug development. *Mol Oncol.* 2015;9(5):1025-33.
216. Udeh BL. Economic Evaluation Studies. *Chest.* 2020;158(1S):S88-S96.
217. Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? *Health Econ.* 2001;10(2):179-84.

218. Drummond M, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
219. Laccourreye O, Rubin F. ONDAM, T2A, PMSI, SROS, MIGAC, MERRI, SIGAPS & IF: Highly linked French financial medical acronyms. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(1):1-2.
220. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*: OUP Oxford; 2010.
221. Turner HC, Archer RA, Downey LE, Isaranuwachai W, Chalkidou K, Jit M, et al. An Introduction to the Main Types of Economic Evaluations Used for Informing Priority Setting and Resource Allocation in Healthcare: Key Features, Uses, and Limitations. *Front Public Health*. 2021;9:722927.
222. von Neumann J, Morgenstern O, Kuhn HW, Rubinstein A. *Theory of Games and Economic Behavior*: 60th Anniversary Commemorative Edition: Princeton University Press; 2007.
223. Mandy van Reenen BJ, Ely Stolk, Kristina Secnik Boye, Mike Herdman, Matthew Kennedy-Martin, Tessa Kennedy-Martin, Bernhard Slaap. EQ-5D-5L User Guide. Foundation ER, editor. Rotterdam 2019.
224. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health*. 2016;19(6):704-19.
225. Hunter RM, Baio G, Butt T, Morris S, Round J, Freemantle N. An educational review of the statistical issues in analysing utility data for cost-utility analysis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(4):355-66.
226. Brazier J, Connell J, Papaioannou D, Mukuria C, Mulhern B, Peasgood T, et al. A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technol Assess*. 2014;18(34):vii-viii, xiii-xxv, 1-188.
227. Golicki D, Mlynczak K. Measurement Properties of the EQ-5D-Y: A Systematic Review. *Value Health*. 2022.
228. Arifin B, Purba FD, Herman H, Adam JMF, Atthobari J, Schuling-Veninga CCM, et al. Comparing the EQ-5D-3 L and EQ-5D-5 L: studying measurement and scores in Indonesian type 2 diabetes mellitus patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):22.
229. McDonough CM, Grove MR, Tosteson TD, Lurie JD, Hilibrand AS, Tosteson AN. Comparison of EQ-5D, HUI, and SF-36-derived societal health state values among spine patient outcomes research trial (SPORT) participants. *Qual Life Res*. 2005;14(5):1321-32.
230. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2119-26.
231. Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making*. 1990;10(3):212-4.
232. Paulden M. Why it's Time to Abandon the ICER. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(8):781-4.
233. Wie viel darf ein Leben kosten? *Neue Zürcher Zeitung*. 2011 06.02.2011.
234. Ryen L, Svensson M. The Willingness to Pay for a Quality Adjusted Life Year: A Review of the Empirical Literature. *Health Economics*. 2015;24(10):1289-301.
235. van Baal P, Perry-Duxbury M, Bakx P, Versteegh M, van Doorslaer E, Brouwer W. A cost-effectiveness threshold based on the marginal returns of cardiovascular hospital spending. *Health Economics*. 2019;28(1):87-100.
236. York Health Economics Consortium (YHEC). Cost-Effectiveness Threshold. <https://yhec.co.uk/glossary/cost-effectiveness-threshold/>. Publié en 2016. [Consulté le 27.02.2023].
237. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733-44.
238. Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neill P, Parkin D. The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions. *Health Econ*. 2015;24(10):1256-71.
239. Thokala P, Ochalek J, Leech AA, Tong T. Cost-Effectiveness Thresholds: the Past, the Present and the Future. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(5):509-22.
240. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Guide to the methods of technology appraisal 2013* 2013. 101 p.
241. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). *Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies*: Canada. 4th ed. Ottawa, Ontario 2017 03.2017. 76 p.
242. Health AGDo. *Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. 5th ed. Canberra 2016 09.2016. 76 p.
243. McDougall JA, Furnback WE, Wang BCM, Mahlich J. Understanding the global measurement of willingness to pay in health. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1):1717030.
244. Low V, Macaulay R. Accounting for inflation within NICE cost-effectiveness thresholds. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022;22(1):131-7.
245. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Seminars in Perinatology*. 1997;21(1):3-5.
246. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, Cook D, Haynes B, Hirsh J, et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5.
247. Sheridan DJ, Julian DG. Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):204-13.
248. The Cochrane Collaboration. About us. <https://www.cochrane.org/about-us>. Publié en 2023. [Consulté le 01.03.2023].
249. Bero L, Busuttill G, Farquhar C, Koehlmoos TP, Moher D, Nylenna M, et al. Measuring the performance of the Cochrane library. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:Ed000048.

250. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N, Evidence Based Medicine Renaissance G. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:g3725.
251. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. 2012;15(6):796-803.
252. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *The European Journal of Health Economics*. 2003;4(3):143-50.
253. Edlin R, McCabe C, Hulme C, Hall P, Wright J. *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course*: Springer International Publishing; 2016.
254. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. 2006;15(12):1295-310.
255. Garrison LP, Jr., Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007;10(5):326-35.
256. Klonoff DC. The Expanding Role of Real-World Evidence Trials in Health Care Decision Making. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(1):174-9.
257. Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci*. 2018;33(34):e213.
258. Organe de coordination de la recherche sur l'être humain (kofam). Législation. <https://www.kofam.ch/fr/recherche-sur-letre-humain/legislation>. Publié en 2023. [Consulté le 02.03.2023].
259. Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain du 30 septembre 2011 (LRH ; RS 810.30). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/fr>. Publié en 2022. [Consulté le 02.03.2023].
260. Art. 118b de la Constitution fédérale de la Confédération suisse (Cst. ; RS 101). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1999/404/fr>. Publié en 2022. [Consulté le 02.03.2023].
261. Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques du 20 septembre 2013 (ORH ; RS 810.301). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/fr>. Publié en 2022. [Consulté le 02.03.2023].
262. Loi fédérale sur la protection des données du 19 juin 1992 (LPD ; RS 235.1). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1993/1945_1945_1945/fr. Publié en 2019. [Consulté le 02.03.2023].
263. Convention du 4 avril 1997 pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine ; RS 0.810.2). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2008/718/fr>. Publié en 2012. [Consulté le 02.03.2023].
264. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(4):373-4.
265. Académies suisses des sciences médicales (ASSM). *L'intégrité dans la recherche scientifique, principes de base et procédures*. Berne, 2008.
266. US Food and Drug Administration (FDA). Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on FDA's new strategic framework to advance use of real-world evidence to support development of drugs and biologics. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-fdas-new-strategic-framework-advance-use-real-world>. Publié en 2018. [Consulté le 02.03.2023].
267. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *NICE real-world evidence framework 2022*. 104 p.
268. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, et al. Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. *Value Health*. 2017;20(8):1003-8.
269. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*: OUP Oxford; 2006.
270. McManus E, Sach TH, Levell NJ. An introduction to the methods of decision-analytic modelling used in economic evaluations for Dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1829-36.
271. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-38.
272. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making*. 2012;32(5):722-32.
273. Hunink MGM, Weinstein MC, Wittenberg E, Drummond MF, Pliskin JS, Wong JB, et al. *Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values*. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014.
274. Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *J Health Econ*. 1999;18(3):341-64.
275. Fenwick E, Steuten L, Knies S, Ghabri S, Basu A, Murray JF, et al. Value of Information Analysis for Research Decisions--An Introduction: Report 1 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2020;23(2):139-50.
276. Girardin F, Hearmon N, Negro F, Eddowes L, Bruggmann P, Castro E. Increasing hepatitis C virus screening in people who inject drugs in Switzerland using rapid antibody saliva and dried blood spot testing: A cost-effectiveness analysis. *J Viral Hepat*. 2019;26(2):236-45.
277. De Muth JE. *Basic Statistics and Pharmaceutical Statistical Applications, Second Edition*: Taylor & Francis; 2006.

278. Stigler SM. A Modest Proposal: A New Standard for the Normal. *The American Statistician*. 1982;36(2):137-8.
279. Fischer H. *A History of the Central Limit Theorem: From Classical to Modern Probability Theory*: Springer New York; 2012.
280. Mutubuki EN, El Alili M, Bosmans JE, Oosterhuis T, F JS, Ostelo R, et al. The statistical approach in trial-based economic evaluations matters: get your statistics together! *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):475.
281. Efron B, Gong G. A Leisurely Look at the Bootstrap, the Jackknife, and Cross-Validation. *The American Statistician*. 1983;37(1):36-48.
282. Laurent G. L'analyse exploratoire des données, les statistiques robustes, le jackknife et le bootstrap. *Recherche et Applications en Marketing (French Edition)*. 1986;1(4):57-70.
283. York Health Economics Consortium (YHEC). Bootstrapping. <https://yhec.co.uk/glossary/bootstrapping/>. Publié en 2023. [Consulté le 06.03.2023].
284. Jung K, Lee J, Gupta V, Cho G. Comparison of Bootstrap Confidence Interval Methods for GSCA Using a Monte Carlo Simulation. *Front Psychol*. 2019;10:2215.
285. Bluher M, Saunders SJ, Mittard V, Torrejon Torres R, Davis JA, Saunders R. Critical Review of European Health-Economic Guidelines for the Health Technology Assessment of Medical Devices. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:278.
286. Swiss Network for Health Technology Assessment (SNHTA). History. <http://www.snhta.ch/history.html#>. Publié en 2023. [Consulté le 22.02.2023].
287. Motion 20.4721 Ruth Humbel. Mise en oeuvre effective des évaluations ETS. BO 2020. <https://www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20204721>. Publié en 2020. [Consulté le 22.02.2023].
288. Haute autorité de santé (HAS). Missions de la HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has. Publié en 2018. [Consulté le 22.02.2023].
289. Haute autorité de santé (HAS). Comprendre l'évaluation des technologies de santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385205/fr/comprendre-l-evaluation-des-technologies-de-sante. Publié en 2022. [Consulté le 22.02.2023].
290. Haute autorité de santé (HAS). Commission de la Transparence. https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence. Publié en 2023. [Consulté le 22.02.2023].
291. Haute autorité de santé (HAS). Commission d'évaluation économique et de santé publique. https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/commission-evaluation-des-strategies-de-sante. Publié en 2023. [Consulté le 22.02.2023].
292. Haute autorité de santé (HAS). Commission de la Transparence, rapport d'activité 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/rapport_dactivite_2021_de_la_ct.pdf. Publié en 2023. [Consulté le 22.02.2023].
293. Haute autorité de santé (HAS). Commission de l'évaluation économique et de santé publique, rapport d'activité 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/rapport_dactivite_2021_de_la_ceesp.pdf. Publié en 2023. [Consulté le 22.02.2023].
294. Haute autorité de santé (HAS). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Haute autorité de santé (HAS), editor. Saint-Denis La Plaine 2020 02.07.2020. 118 p.
295. UK government. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.gov.uk/government/organisations/national-institute-for-clinical-excellence>. Publié en 2023. [Consulté le 27.02.2023].
296. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). What we do. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do>. Publié en 2023. [Consulté le 27.02.2023].
297. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE International. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/nice-international>. Publié en 2023. [Consulté le 27.02.2023].
298. Charlton V. Justice, Transparency and the Guiding Principles of the UK's National Institute for Health and Care Excellence. *Health Care Anal*. 2022;30(2):115-45.
299. Koonal K. Shah RC, Anthony J. Culyer, Peter Littlejohns. NICE's Social Value Judgements about Equity in Health and Health Care. York: Centre for Health Economics; 2011. 21 p.
300. Tony Ruth (@lunchbreath). Addressing Imbalance. : Design in Tech Report; 2019.
301. Pownall M. NICE rejects drug for metastatic breast cancer because of cost and poor efficacy. *Bmj*. 2010;340:c3145.
302. Kmietowicz Z. NICE rejects trastuzumab emtansine for use on NHS. *Bmj*. 2015;351:h6837.
303. Gulland A. Cystic fibrosis drug is not cost effective, says NICE. *Bmj*. 2016;353:i3409.
304. UK's NICE rejects Alzheimer's drugs appeal. *PharmaTimes Media Ltd*. 2006 11.10.2006.
305. Charlton V. NICE and Fair? Health Technology Assessment Policy Under the UK's National Institute for Health and Care Excellence, 1999-2018. *Health Care Anal*. 2020;28(3):193-227.
306. Office Fédéral de la Statistique (OFS). Coût du système de santé selon le fournisseur de biens et services et selon les prestations. <https://www.bfs.admin.ch/asset/fr/je-f-14.05.01.07>. Publié en 2022. [Consulté le 27.01.2023].
307. Pearce MJ, Begg EJ. A review of limited lists and formularies: are they cost-effective? *PharmacoEconomics*. 1992;1(3):191-202.
308. Ciccarello C, Leber MB, Leonard MC, Nesbit T, Petrovskis MG, Pherson E, et al. ASHP Guidelines on the Pharmacy and Therapeutics Committee and the Formulary System. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(10):907-18.

309. Chase KA BT, Holdford DA, . Medication management: Introduction to hospital and health-system pharmacy practice. Bethesda, MD, 2010.
310. Johnston A. Challenges of therapeutic substitution of drugs for economic reasons: Focus on CVD prevention. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(4):871-8.
311. Nguyen E, Weeda ER, Sobieraj DM, Bookhart BK, Piech CT, Coleman CI. Impact of non-medical switching on clinical and economic outcomes, resource utilization and medication-taking behavior: A systematic literature review. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(7):1281-90.
312. Stenner SP, Chakravarthy R, Johnson KB, Miller WL, Olson J, Wickizer M, et al. ePrescribing: Reducing Costs through In-Class Therapeutic Interchange. *Applied clinical informatics*. 2016;7(4):1168-81.
313. Schachtner JM, Guharoy R, Medicis JJ, Newman N, Speizer R. Prevalence and cost savings of therapeutic interchange among U.S. hospitals. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002;59(6):529-33.
314. Johansen ME, Richardson C. Estimation of potential savings through therapeutic substitution. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(6):769-75.
315. Schneeweiss S, Maclure M, Dormuth CR, Glynn RJ, Canning C, Avorn J. A therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors: clinical and economic consequences. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(4):379-88.
316. Kripalani S, Jackson AT, Schnipper JL, Coleman EA. Promoting effective transitions of care at hospital discharge: a review of key issues for hospitalists. *Journal of hospital medicine*. 2007;2(5):314-23.
317. Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, Marche SM. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(2):122-9.
318. Fischer MA, Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *Jama*. 2004;291(15):1850-6.
319. Wang JS, Ziaieian B, Abdelghany O, Fogerty RL, Jenq G, Kanade SV, et al. Effect of therapeutic substitution on medication reconciliation at hospital discharge. *Journal of General Internal Medicine*. 2014;29:S79.
320. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
321. National Library of Medicine (NIH). PubMed Overview. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Publié en 2023. [Consulté le 10.03.2023].
322. National Library of Medicine (NIH). MeSH. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>. Publié en 2023. [Consulté le 10.03.2023].
323. Hilleman DE, Wurdeman RL, Lenz TL. Therapeutic change of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with coronary artery disease. *Pharmacotherapy*. 2001;21(4):410-5.
324. Ito MK, Lin JC, Morreale AP, Marcus DB, Shabetai R, Dresselhaus TR, et al. Effect of pravastatin-to-simvastatin conversion on low-density-lipoprotein cholesterol. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001;58(18):1734-9.
325. Patel RJ, Gray DR, Pierce R, Jafari M. Impact of therapeutic interchange from pravastatin to lovastatin in a Veterans Affairs Medical Center. *Am J Manag Care*. 1999;5(4):465-74.
326. Taylor AJ, Grace K, Swiecki J, Hyatt R, Gibbs H, Sheikh M, et al. Lipid-lowering efficacy, safety, and costs of a large-scale therapeutic statin formulary conversion program. *Pharmacotherapy*. 2001;21(9):1130-9.
327. Mohammed K, Dib JG, Al Abdulmohsin SA, Farooki M, Dobayan ZAL. Therapeutic interchange: An effective strategy for statin cost containment at a Saudi medical centre. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2010;1(2):69-73.
328. Usher-Smith JA, Ramsbottom T, Pearmain H, Kirby M. Evaluation of the cost savings and clinical outcomes of switching patients from atorvastatin to simvastatin and losartan to candesartan in a Primary Care setting. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):15-23.
329. Willey VJ, Reinhold JA, Willey KH, Kelly BL, Cziraky MJ. Clinical and economic outcomes in patients switched to simvastatin in a community-based family medicine practice. *Int J Clin Pract*. 2010;64(9):1235-8.
330. Meissner B, Dickson M, Shinogle J, Reeder CE, Belazi D, Senevirante V. Drug and medical cost effects of a drug formulary change with therapeutic interchange for statin drugs in a multistate managed Medicaid organization. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(4):331-40.
331. Sakshaug S, Furu K, Karlstad Ø, Rønning M, Skurtveit S. Switching statins in Norway after new reimbursement policy - A nationwide prescription study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(4):476-81.
332. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60.
333. Group VPBMSh, and the Medical Advisory Panel. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibitors (statins). <https://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugclassreviews/HMGCoAReductaseInhibitorsStatinsDrugClassReviewandAppendices.pdf>. Publié en 2002. [Consulté le 11.06.2019].
334. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81(5):582-7.
335. Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Reviews. Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5. Portland (OR): Oregon Health & Science University

- Oregon Health & Science University, Portland, Oregon.; 2009.
336. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):139-51.
 337. Chase SL, Peterson AM, Wordell CJ. Therapeutic-interchange program for oral histamine H2-receptor antagonists. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1998;55(13):1382-6.
 338. Good CB, Fultz SL, Trilli L, Etchason J. Therapeutic substitution of cimetidine for nizatidine was not associated with an increase in healthcare utilization. *Am J Manag Care.* 2000;6(10):1141-6.
 339. Howard RT, Wilson JP, Smeeding JE. Therapeutic interchange of H2 antagonists: Cost savings and impact on outcomes. *Hospital Pharmacy.* 2000;35(4):387-92.
 340. Mouly S, Charlemagne A, Lejeunne P, Fagnani F. Therapeutic management of uncomplicated gastroesophageal reflux disease in france in 2005: Potential cost savings of omeprazole substitution. *Current Therapeutic Research.* 2009;70(4):282-98.
 341. Gaebel K, Toeg N, Levine M. Clinical and economic effects of a therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors in aboriginal patients in northern communities in Canada's Northwest Territories. *Disease Management and Health Outcomes.* 2008;16(3):175-82.
 342. Schneeweiss S, Maclure M, Dormuth CR, Glynn RJ, Canning C, Avorn J. A therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors: Clinical and economic consequences. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2006;79(4):379-88.
 343. van Hout BA, Klok RM, Brouwers JRB, Postma MJ. A pharmacoeconomic comparison of the efficacy and costs of pantoprazole and omeprazole for the treatment of peptic ulcer or gastroesophageal reflux disease in the Netherlands. *Clinical Therapeutics.* 2003;25(2):635-46.
 344. Ng DB, Espinosa R, Johnson SJ, Walker D, Gooch K. The impact of persistence with mirabegron usage vs switching to onabotulinumtoxinA on healthcare costs and resource utilization in patients with overactive bladder in the United States. *Journal of Medical Economics.* 2017;20(12):1272-80.
 345. Signorovitch J, Zhang J, Wu EQ, Latremouille-Viau D, Yu AP, Dastani HB, et al. Economic impact of switching from valsartan to other angiotensin receptor blockers in patients with hypertension. *Current medical research and opinion.* 2010;26(4):849-60.
 346. Wu EQ, Ben-Hamadi R, Yu AP, Tang J, Haim Erder M, Bose A. Healthcare utilization and costs incurred by patients with major depression after being switched from escitalopram to another SSRI for non-medical reasons. *Journal of Medical Economics.* 2010;13(2):314-23.
 347. Spinewine A, Claeys C, Foulon V, Chevalier P. Approaches for improving continuity of care in medication management: a systematic review. *Int J Qual Health Care.* 2013;25(4):403-17.
 348. Moorkens E, Meuwissen N, Huys I, Declerck P, Vulto AG, Simoons S. The Market of Biopharmaceutical Medicines: A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape. *Frontiers in Pharmacology.* 2017;8(314).
 349. QuintilesIMS. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf. Publié en 2017. [Consulté le 24.02.2020].
 350. MSD Merck Sharp & Dohme AG. Remicade®. <https://www.swissmedicinfo.ch/default.aspx#section4>. Publié en 2021. [Consulté le 11/04/2021, 2021].
 351. Federal Office of Public Health FOPH. Remicade®. <http://www.listedesspecialites.ch/ShowPreparations.aspx>. Publié en 2021. [Consulté le 11/04/2021].
 352. Troein P, Newton M, Scott K. The impact of Biosimilar Competition in Europe. IQVIA. <https://www.iqvia.com/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe>. Publié en 2020. [Consulté le 01/03/2021, 2021].
 353. Cohen HP, McCabe D. The Importance of Countering Biosimilar Disparagement and Misinformation. *BioDrugs.* 2020;34(4):407-14.
 354. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med.* 2015;12(10):e1001885.
 355. Pfizer AG. Inflectra® - information professionnelle. <https://www.swissmedicinfo.ch/#section11>. Publié en 2020. [Consulté le 15.09.2021].
 356. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Effectiveness and Safety of CT-P13 (Biosimilar Infliximab) in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Real Life at 6 Months. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1305-12.
 357. Armuzzi A, Fiorino G, Variola A, Manetti N, Fries W, Orlando A, et al. The PROSIT Cohort of Infliximab Biosimilar in IBD: A Prolonged Follow-up on the Effectiveness and Safety Across Italy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(3):568-79.
 358. Kim HA, Lee E, Lee SK, Park YB, Shin K. Retention Rate and Efficacy of the Biosimilar CT-P13 Versus Reference Infliximab in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Propensity Score-Matched Analysis from the Korean College of Rheumatology Biologics Registry. *BioDrugs.* 2020;34(4):529-39.
 359. Kim NH, Lee JH, Hong SN, Yoon H, Kang HW, Lee SH, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(9):1523-32.
 360. Kim TH, Lee SS, Park W, Song YW, Suh CH, Kim S, et al. A 5-year Retrospective Analysis of Drug Survival, Safety, and Effectiveness of the Infliximab Biosimilar CT-P13 in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Clin Drug Investig.* 2020;40(6):541-53.

361. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, Barnetche T, Truchetet M-E, Bannwarth B, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):561-7.
362. Kolar M, Duricova D, Bortlik M, Hruba V, Machkova N, Mitrova K, et al. Infliximab Biosimilar (Remsima™) in Therapy of Inflammatory Bowel Diseases Patients: Experience from One Tertiary Inflammatory Bowel Diseases Centre. *Dig Dis*. 2017;35(1-2):91-100.
363. Yu CL, Yang CH, Chi CC. Drug Survival of Biologics in Treating Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Evidence. *BioDrugs*. 2020;34(5):669-79.
364. Mourad AI, Gniadecki R. Biologic Drug Survival in Psoriasis: A Systematic Review & Comparative Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:625755.
365. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther*. 2011;33(7):901-13.
366. Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:764518.
367. Burri E, Juillerat P, Maillard MH, Manz M, Michetti P, Mottet C, et al. Position statement on the use of biosimilars in inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20148.
368. Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(10):952-9.
369. van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, Westhovens R, Huys I. Perception of Originator Biologics and Biosimilars: A Survey Among Belgian Rheumatoid Arthritis Patients and Rheumatologists. *BioDrugs*. 2017;31(5):447-59.
370. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(7):681-91.
371. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Leveque D, Sordet C, Sibilis J, et al. Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs*. 2016;30(6):585-92.
372. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(5):570-7.
373. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1548-50.
374. Haghnejad V, Le Berre C, Dominique Y, Zallot C, Guillemin F, Peyrin-Biroulet L. Impact of a medical interview on the decision to switch from originator infliximab to its biosimilar in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2020;52(3):281-8.
375. Bakalos G, Zintzaras E. Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2019;41(1):155-73 e13.
376. Kristensen LE, Alten R, Puig L, Philipp S, Kvien TK, Mangues MA, et al. Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar Agent. *BioDrugs*. 2018;32(5):397-404.
377. Rezk MF, Pieper B. Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):209-18.
378. Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM). ASBM Latin America Prescribers Survey. <https://safebiologics.org/wp-content/uploads/2015/06/ASBM-Latin-America-2015-FINAL.pdf>. Publié en 2015. [Consulté le 08.03.2022].
379. Tanabe K, Sugimoto N, Fujimoto Y. A Web-Based Survey to Investigate the Extent of Awareness and Understanding for Biosimilar among Japanese Physicians and Pharmacists. *Value in Health*. 2015;18(7).
380. Sarnola K, Merikoski M, Jyrkkä J, Hämeen-Anttila K. Physicians' perceptions of the uptake of biosimilars: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(5):e034183.
381. Leonard E, Wascovich M, Oskouei S, Gurz P, Carpenter D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(1):102-12.
382. Marín-Jiménez I, Carrascosa JM, Guigini MA, Monte-Boquet E. Knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars use across specialty physicians and hospital pharmacists: A national survey. *Farm Hosp*. 2021;45(5):240-6.
383. Hadoussa S, Bouhlef M, Soussi MA, Drira C, Hadoussa M, Khrouf MR. Perception of hematologists and oncologists about the biosimilars: A prospective Tunisian study based on a survey. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):124-32.
384. Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM). ASBM survey of European prescribers. Understanding and knowledge of biosimilar medicines. <https://safebiologics.org/wp-content/uploads/2020/06/EU-Survey-2019.pdf>. Publié en 2019. [Consulté le 08.03.2022].
385. Aoki Y, Sai K, Katsuta Y, Suzuki M, Suzuki Y, Ishii-Watabe A, et al. [Questionnaire Survey on Adoption and Prescription of Biosimilars (Antibody and Its-related Products) by Medical Doctors in Japan]. *Yakugaku Zasshi*. 2022.
386. Poon SY, Hsu JC, Ko Y, Chiang SC. Assessing Knowledge and Attitude of Healthcare Professionals on Biosimilars: A National Survey for Pharmacists and Physicians in Taiwan. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11).
387. Mhiri A, Khemakhem M, Kalboussi N, Kacem B. [Knowledge and perceptions of biosimilar medicines by health professionals in Tunisia]. *Ann Pharm Fr*. 2021.

388. Gibofsky A, McCabe D. US rheumatologists' beliefs and knowledge about biosimilars: a survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):896-901.
389. Karateev D, Belokoneva N. Evaluation of Physicians' Knowledge and Attitudes Towards Biosimilars in Russia and Issues Associated with Their Prescribing. *Biomolecules*. 2019;9(2).
390. Demir-Dora D, Aksoyalp Z. Medical students' knowledge and awareness levels about biologics and biosimilars: the earlier the better? *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(2):245-51.
391. Krstic M, Devaud JA, Marti J, Sadeghipour F. Exploring the reasons behind the substantial discontinuation rate among patients on CT-P13 in a large tertiary hospital in Western Switzerland: a retrospective cohort study using routinely collected medical data. *Drugs - Real World Outcomes*. 2022.
392. Eysenbach G. Improving the Quality of Web Surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J Med Internet Res*. 2004;6(3):e34.
393. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohns Colitis*. 2016;10(11):1362-5.
394. Cook JW, McGrath MK, Dixon MD, Switchenko JM, Harvey RD, Pentz RD. Academic oncology clinicians' understanding of biosimilars and information needed before prescribing. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835918818335.
395. Momentive. SurveyMonkey. <https://www.surveymonkey.com>. Publié en 2022. [Consulté le 16.03.2023].
396. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Registre des professions médicales. <https://www.medregom.admin.ch/medreg/search>. Publié en 2023. [Consulté le 17.03.2023].
397. European Medicines Agency (EMA). Abasaglar. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abasaglar-previously-abasria#authorisation-details-section>. Publié en 2020. [Consulté le 20.06.2022].
398. European Medicines Agency (EMA). Binocrit. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/binocrit#authorisation-details-section>. Publié en 2019. [Consulté le 20.06.2022].
399. European Medicines Agency (EMA). Tevagrastim. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tevagrastim#authorisation-details-section>. Publié en 2021. [Consulté le 20.06.2022].
400. European Medicines Agency (EMA). Zarzio. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zarzio#authorisation-details-section>. Publié en 2019. [Consulté le 20.06.2022].
401. European Medicines Agency (EMA). Omnitrope. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omnitrope#authorisation-details-section>. Publié en 2021. [Consulté le 20.06.2022].
402. European Medicines Agency (EMA). Inflectra. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>. Publié en 2013. [Consulté le 06.04.2021].
403. European Medicine Agency (EMA). Erelzi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erelzi>. Publié en 2021. [Consulté le 21.06.2022].
404. European Medicine Agency (EMA). Rixathon. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rixathon>. Publié en 2022. [Consulté le 21.06.2022].
405. European Medicine Agency (EMA). Amgevita. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>. Publié en 2017. [Consulté le 21.06.2022].
406. European Medicine Agency (EMA). Kanjinti. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanjinti#authorisation-details-section>. Publié en 2022. [Consulté le 21.06.2022].
407. European Medicine Agency (EMA). Zirabev. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zirabev>. Publié en 2020. [Consulté le 21.06.2022].
408. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U, et al. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:252-61.
409. Feldman M, Reilly MS. A white paper: US biosimilars market on pace with Europe. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2020;9(4):150-4.
410. Curafutura bc, Intergenerika. Baromètre des biosimilaires Suisse 2022: les biosimilaires encore trop peu utilisés en Suisse. <https://curafutura.ch/fr/barometre-des-biosimilaires-suisse-les-biosimilaires-encore-trop-peu-utilises-en-suisse/>. Publié en 2022. [Consulté le 23.06.2022].
411. Institute fo Human Data Science (IQVIA). Homepage. <https://www.iqvia.com>. Publié en 2022. [Consulté le 23.06.2022].
412. Curafutura bc, Intergenerika. Baromètre des biosimilaires Suisse 2020. https://biosimilar.ch/wp-content/uploads/simple-file-list/Biosimilar_Barometer_1_April-2021_FR.pdf. Publié en 2020. [Consulté le 23.06.2022].
413. Curafutura bc, Intergenerika. Baromètre des biosimilaires Suisse 2021. https://biosimilar.ch/wp-content/uploads/simple-file-list/Biosimilar_Barometer_2_September-2021_FR.pdf. Publié en 2021. [Consulté le 23.06.2022].
414. Aapro M, Krendyukov A, Hobel N, Seidl A, Gascon P. Development and 10-year history of a biosimilar: the example of Binocrit((R)). *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918768419.
415. Bernard EJ, Fedorak RN, Jairath V. Systematic Review: Non-medical Switching of Infliximab to CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2020;65(8):2354-72.

416. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):460-6.
417. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(6):389-405.
418. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin L, Didriksen Apol E, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(1):204-18.
419. Sachdeva M, Kim P, Mufti A, Maliyar K, Sibbald C, Alavi A. Biologic Use in Pediatric Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2021:12034754211049711.
420. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Liao W, Wu JJ. A systematic review of treatment strategies for erythrodermic psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(1):49-55.
421. Hillhouse E, Mathurin K, Bibeau J, Parison D, Rahal Y, Lachaine J, et al. The Economic Impact of Originator-to-Biosimilar Non-medical Switching in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2022;39(1):455-87.
422. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health.* 2022;25(1):3-9.
423. (FOPH) Federal Office of Public Health. List of specialties (LS). <https://www.listedesspecialites.ch/Default.aspx>. Publié en 2022. [Consulté le 20.12.2022].
424. IQVIA Institute for Human Data Science. Biosimilars in the United States 2023-2027 Competition, savings, and sustainability. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/biosimilars-in-the-united-states-2023-2027/iqvia-institute-biosimilars-in-the-united-states-2023-usl-orb3393.pdf>. Publié en 2022. [Consulté le 01.04.2023].
425. European Medicine Agency (EMA). Biological medicine. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biological-medicine>. Publié en 2022. [Consulté le 31.03.2022].
426. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, Malatestin WN, Larmore CJ, Muram TM, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1483-503.
427. Krendyukov A, Schiestl M. Extrapolation concept at work with biosimilar: a decade of experience in oncology. *ESMO Open.* 2018;3(2):e000319.
428. The Lancet. Improving access to biosimilars in low-income countries. *Lancet.* 2017;389(10082):1860.
429. European Medicine Agency (EMA). Biosimilars. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>. Publié en 2022. [Consulté le 18.03.2022].
430. Mehr SR, Brook RA. Factors influencing the economics of biosimilars in the US. *J Med Econ.* 2017;20(12):1268-71.
431. Institute fo Human Data Science (IQVIA). The Impact of Biosimilar Competition in Europe. [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_ =1580989922494](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_=1580989922494). Publié en 2021. [Consulté le 16.03.2022].
432. IQVIA Institute for Human Data Science. Spotlight on Biosimilars Optimising the Sustainability of Healthcare Systems. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/spotlight-on-biosimilars/iqvia-institute-spotlight-on-biosimilars.pdf>. Publié en 2021. [Consulté le 11.01.2023].
433. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gomez-Ulloa D, Garcia-Alvarez L, Lara N, Black CM, et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(1):25-36 e27.
434. MSD Merck Sharp & Dohme AG. Remicade®. <https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=EN#section4>. Publié en 2020. [Consulté le 18.03.2022].
435. European Medicines Agency. Inflectra. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>. Publié en 2013. [Consulté le 06.04.2021].
436. Administration FaD. Inflectra. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125544s000lbl.pdf. Publié en 2016. [Consulté le 17.06.2021].
437. Mattli R., Grobet C., Sharakin M., Pöhlmann J. VL, Syleouni MA., Carlander MJ., et al. Infiximab reference product versus biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis. 2021.
438. CHF/USD - Swiss Franc US Dollar. <https://www.investing.com/currencies/chf-usd-historical-data>. Publié en 2023. [Consulté le 04.02.2023].
439. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, . Vienna, Austria.2022.
440. Swiss DRG SA. Swiss DRG SA. <https://www.swissdrq.org/fr>. Publié en 2022. [Consulté le 20.07.2022].
441. Art. 65 of the Federal Law on Health Insurance of March 18th 1994 (LAMal; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 30.03.2023].
442. Zhou XH, Melfi CA, Hui SL. Methods for comparison of cost data. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 2):752-6.
443. Phillips K, Juday T, Zhang Q, Keshishian A. SAT0172 Economic outcomes, treatment patterns, and adverse events and reactions for patients prescribed infliximab or ct-p13 in the turkish population. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76(Suppl 2):835-.

444. Glintborg B, Sorensen J, Hetland ML. Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar infliximab lead to increased use of outpatient healthcare resources? A register-based study in patients with inflammatory arthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000710.
445. Gutermann L, Apparuit M, Boissinot L, Bruneau A, Zerhouni L, Conort O, et al. CP-150 Evaluation of infliximab (REMICADE) substitution by infliximab biosimilar (INFLECTRA): cost savings and therapeutic maintenance. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2017;24(Suppl 1):A67-A8.
446. Rahmany S, Cotton S, Garnish S, McCabe L, Brown M, Saich R, et al. PTH-157 The Introduction of Biosimilar Infliximab (CT-P13) through A Managed Switching Programme Generates Significant Cost Savings with High Levels of Patient Satisfaction. *Gut*. 2016;65(Suppl 1):A297-A.
447. Reichardt B, Reiter G, Stamm T, Nell-Duxneuner V. THU0770-HPR Cost savings by favouring infliximab biosimilars in the eastern region of austria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(Suppl 2):1494-.

VI. ARTICLES DE THÈSE

Pharmacists' Considerations on Non-Medical Switching at the Hospital: A Systematic Review of the Economic Outcomes of Cost-Saving Therapeutic Drug Classes

Krstic M^{1,2,3,4}, Devaud JC^{2,3}, Sadeghipour F^{1,2,3,4}

¹ Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, University of Lausanne, 1206 Geneva, Switzerland

² Service of Pharmacy, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

³ Center for Research and Innovation in Clinical Pharmaceutical Sciences, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

⁴ School of Pharmaceutical Sciences, Department of Hospital Pharmacy, University of Geneva, 1206 Geneva, Switzerland

Published in: *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(Suppl 2):e2-e7

doi: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002652>

Abstract

Objectives

Non-medical switching (NMS) strategies have the capacity to reduce overall costs in hospitals while maintaining a high level of care. However, the most appropriate diseases and/or medicines for NMS strategies are still vague. The aim of this review was to give a state of the art regarding the economic outcomes resulting from the use of NMS strategies and to discuss whether they would be implementable in a hospital inpatient setting.

Methods

A systematic literature search was conducted in Medline, Embase, and ScienceDirect. Studies published between 1988 and 2018 were included if they evaluated the economic impact of NMS strategies or if they performed an economic evaluation between two drugs. Studies regarding antineoplastic agents, endocrine therapies and immunostimulants or immunosuppressants and biosimilars were excluded.

Results

Fifty (69%) studies assessing an NMS strategy and 22 (31%) studies comparing two medicines were allocated to four categories: prospective studies (n = 8, 11%), retrospective chart reviews (n = 29, 40%), retrospective claims analysis (n = 13, 18%), and retrospective data analysis (n = 22, 31%). Hypercholesterolemia, peptic ulcer and gastroesophageal reflux diseases, diabetes mellitus and venous thromboembolism were the most prevalent diseases in studies evaluating an NMS strategy. Sixty-eight percent of the included papers reported a reduction in costs with no significant changes in health outcomes and eight percent reported a deterioration in health outcomes and/or increased costs.

Conclusion

Regardless of the exclusion of studies regarding biologics or medicines used in oncology, the review highlights that NMS strategies with medicines whose management do not require a thorough clinical assessment were associated with reduced costs and no significant changes in patients' health outcomes, in the inpatient setting. NMS strategies targeting medicines that require an extensive clinical assessment should be evaluated using hospital-specific effectiveness and/or utility data prior to their implementation.

Pharmacists' considerations on non-medical switching at the hospital: a systematic review of the economic outcomes of cost-saving therapeutic drug classes

Marko Krstic ,^{1,2} Jean-Christophe Alain Devaud,² Farshid Sadeghipour^{1,2}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002652>).

¹Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva Faculty of Science, Geneva, Switzerland

²Pharmacy, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Correspondence to

Marko Krstic, Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva Faculty of Science, Geneva 1205, Switzerland; komarkrstic@gmail.com

Received 10 December 2020

Revised 17 December 2020

Accepted 4 January 2021



To cite: Krstic M, Devaud J-CA, Sadeghipour F. *Eur J Hosp Pharm* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002652

Systematic review

strategy (table 1 and online supplemental table 1). The search was limited to papers in French, English, Spanish, and Italian and finalised on 3 July 2018.

Study selection

Study selection followed the study eligibility criteria defined by Participants, Interventions, Comparisons, Outcome(s), and Study design (PICOS) as recommended by the PRISMA statement (table 2).²¹

Studies were included in this review if: they evaluated the economic impact resulting from an NMS between at least two prescription drugs; or if they performed an economic evaluation between potentially switchable drugs. Regarding the definition of the economic evaluations performed in the included studies, we referred to Drummond et al.²² cost analysis (CAs) were deemed as partial economic evaluations because they only considered the compared strategies' costs without addressing their consequences. Cost-benefit analysis (CBAs), cost-effectiveness analysis (CEAs), and cost-utility analysis (CUAs) were considered as full economic evaluations because they identified and measured both strategies' input and outcomes in monetary, physical, or quality-adjusted life years (QALYs) units, respectively. Cost-minimisation analysis (CMAs) assumed that the evaluated strategies had an equivalent clinical effectiveness and were also beheld as full economic evaluations.

Study selection consisted of three main screening phases: title, abstract, and full-text screening. Study selection was carried out by two authors independently. When they could not reach an agreement for a particular paper, the third author acted as an arbitrator. Title screening withdrew studies that met no inclusion criteria. The following exclusion categories were applied during abstract screening: A. Biologics substituted with biosimilars. B. Economic evaluations regarding the use or the implementation of a hospital formulary. C. Generic substitution and NMS strategies regarding antineoplastic or immunomodulating agents. D. Guidelines regarding NMS strategies. E. Healthcare economics literature discussing NMS strategies. F. Prescription drugs being substituted with generics. and G. Studies without monetised results. Full-text screening applied the same exclusion categories.

Data abstraction

After a full-text review, we separated the included studies into four categories according to the type of data source used for the studies' evaluations (table 3). The following information was sought from each study: first author's last name, year of publication, number of patients and source of patient data, study perspective, evaluated medicines, type of economic evaluation (ie, CA, CEA, CUA, CBA, or CMA), type of sensitivity analysis (ie, deterministic and/or probabilistic), and costs considered in the evaluation (other than wholesale acquisition costs).

Table 1 Medical subject headings selected to build the search strategy

Medical subject headings	
Cost Control	Economics, Pharmaceutical
Cost-Benefit Analysis	Formularies, Hospital
Costs and Cost Analysis	Hospital Costs
Drug Costs	Hospitals, University
Drug Substitution	Pharmacy and Therapeutics Committee
Economics, Hospital	Pharmacy Service, Hospital

Table 2 Study eligibility criteria specified according to PICOS

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Participants	Patients on medication	Individuals with no health condition
Interventions	Non-medical switching	Generic substitution; biosimilar substitution; dosage change
Comparisons	None	None
Outcomes	Economic	No economic outcomes
Study design	Economic evaluation	Reviews; meta-analysis; non-economic evaluations

Data synthesis

The various NMS strategies were classified according to their Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code.²³ Each drug was assigned to one anatomical main group (AMG) and one therapeutic subgroup (TS). In general, each study evaluated medicines that belonged to the same AMGs and the same TSs. The final number of identified AMGs and TSs was adjusted for studies that evaluated multiple TSs.

RESULTS

Characteristics and outcomes of the included studies

The search strategy yielded 17 170 citations, and no additional records were identified through other sources (figure 1). Seventy-two articles were included in our review and allocated to the predefined categories (online supplemental table 2): eight (11%) prospective studies, 29 (40%) RCRs, 13 (18%) RCAs, and 22 (31%) RDAs. Fifty papers evaluated an NMS strategy and 22 compared two medication strategies without assessing a switch per se (figure 2, online supplemental table 2).

RCR was the primary type of data source for the evaluation of NMS strategies (n=23, 32%) whereas RDA was the preferred type of data source when the aim was to compare two medication strategies without assessing a switch per se (n=14, 19%). Before RCAs in 2003, RCRs and prospective studies were the primary sources of data for the evaluation of NMS strategies (online supplemental figure 1). In 2018, RCRs were the most frequent sources of data exploited to evaluate an NMS strategy, whereas prospective studies were gradually abandoned.

Over two-thirds (68%) of the included papers that evaluated an NMS strategy reported a reduction in costs without

Table 3 Description of the four classification categories

Classification category	Description
Prospective studies	Study patients were followed prospectively before and after the implementation of an NMS strategy.
Retrospective data analysis (RDAs)	NMS data for the analysis was mainly retrieved retrospectively from past trials or peer-reviewed literature.
Retrospective chart reviews (RCRs)	NMS data for the analysis was mainly retrieved retrospectively from medical records, regardless of the provider of healthcare services (ie, physician, pharmacist, hospital).
Retrospective claims analysis (RCAs)	NMS data for the analysis was mainly retrieved retrospectively from claims databases, regardless of the provider of healthcare services (ie, physician, pharmacist, hospital).

NMS, non-medical switch/switching.

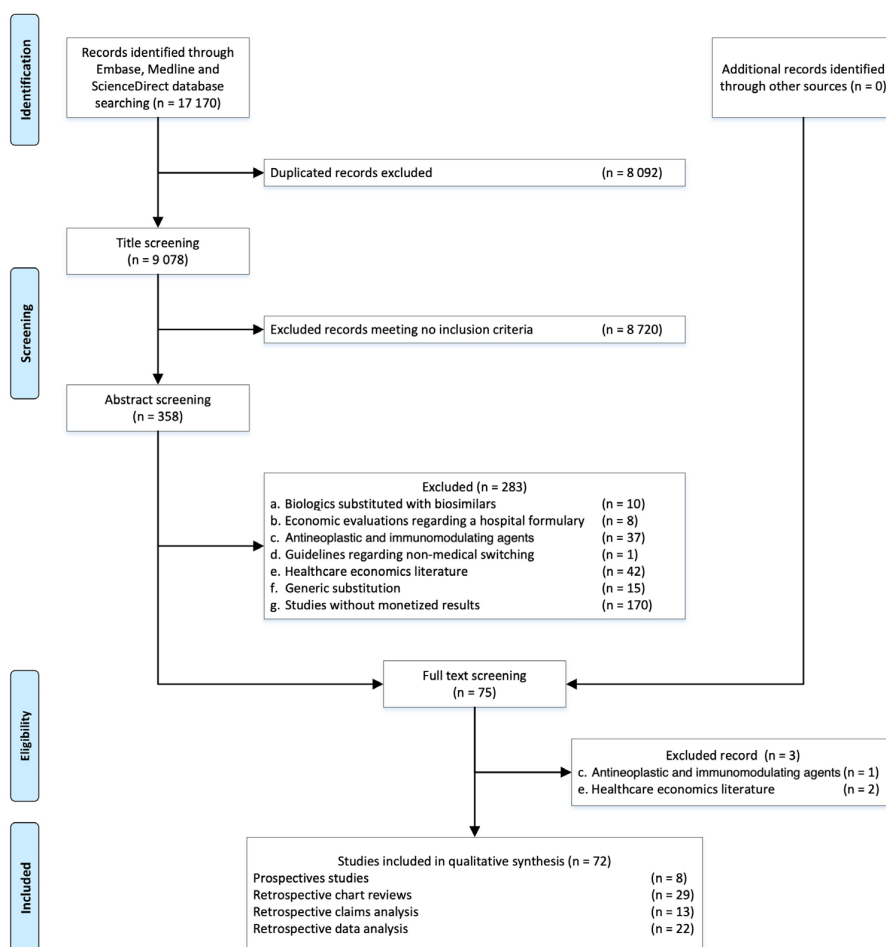


Figure 1 Flow chart of our review process. See online supplemental table 2 for details regarding the studies included in the qualitative synthesis.

a significant change in health outcomes. Only six studies reported a deterioration in health outcomes and/or increased costs (online supplemental table 3).

Eighty-two per cent (n=41) of the studies performed a partial economic evaluation (ie, cost analysis). In contrast, the

most used form of full economic evaluation was CEA with six studies (online supplemental table 4).

Regarding costs and sensitivity analysis, about two-thirds (62%) of the studies that evaluated an NMS strategy considered resource utilisation costs (eg, labour costs, hospitalisation

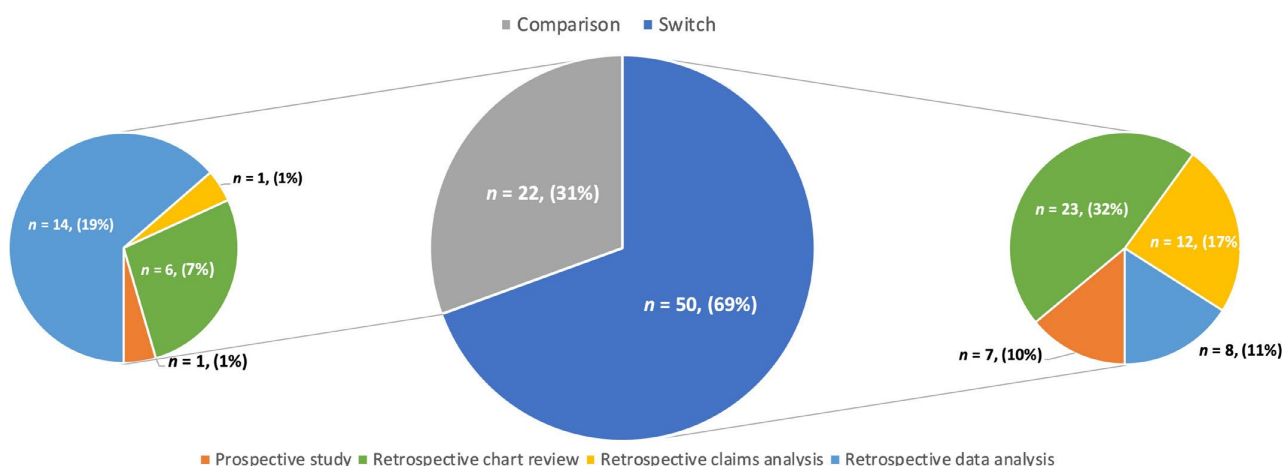


Figure 2 Details regarding the type of data sources used in the included studies that evaluated a non-medical switch and compared two medications strategies. Total number of studies = 72. Percentages have been rounded and are for information purposes only. Totals do not necessarily add up to 100%.

Systematic review

costs, emergency room visits, and so on) in addition to wholesale acquisition costs (online supplemental table 5). A higher proportion of studies (73%) did not perform any kind of sensitivity analysis (ie, deterministic sensitivity analysis or probabilistic sensitivity analysis) to straighten the robustness of their results (online supplemental table 6).

Most prevalent anatomical main groups and therapeutic subgroups for non-medical switching strategies

Based on the ATC classification system²³ seven AMGs were identified in the studies evaluating an NMS strategy. AMGs such as cardiovascular system, alimentary tract and metabolism, or blood and blood-forming organs were the most represented in this review with 19 (37%), 13 (25%), and seven (14%) studies, respectively (online supplemental table 7). Almost every AMG was evaluated at least once with studies using RCR as a data source (online supplemental figure 2).

Taken altogether, half of the studies that belong to the cardiovascular system evaluated antihyperlipidemic agents (ie, HMG-CoA reductase inhibitors [n=9, 17%]). In alimentary tract and metabolism, seven papers (13%) studied peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux diseases and five studies (10%) covered diabetes mellitus. Blood and blood-forming organs included four studies (8%) about antithrombotic agents and three (6%) studies regarding antianemic preparations (online supplemental table 7).

DISCUSSION

Easily implementable non-medical switchings in a hospital inpatient setting

Statins

NMS of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) should be an opportunity to reassess the patient's cholesterol-lowering treatment in order to improve their health outcomes. These NMS strategies may reduce overall costs in hospitals' inpatient settings and should be examined locally by means of full economic evaluations. Among the nine studies that evaluated statins in our review, two papers^{24 25} stand out. The first paper²⁴ considered resource utilisation costs (RUC) in addition to whole acquisition costs (WAC) and concluded that an NMS from pravastatin to simvastatin increased total costs but improved the lipid control of the switched patients. The other one²⁵ considered a broader panel of RUC and concluded that an NMS from atorvastatin, fluvastatin, or pravastatin to either cerivastatin or simvastatin not only improved lipid control in switched patients but also reduced costs. Furthermore, none of the seven other studies found lipid controls to be negatively impacted.

The collaboration between the key stakeholders surrounding the patient (ie, the pharmacy and therapeutic committee, the physicians, the pharmacists, and the nursing staff) will ensure safe NMS from a statin to another.²⁶ Combined with the opportunity to avoid the exorbitant costs of later coronary heart disease complications and statins' interchangeability at comparable dose, each institution should consider statins' NMS to improve patients' health outcomes.²⁶⁻³¹ Hence, even if NMS among statins do not guarantee immediate cost reductions, later savings are to be expected thanks to the improvement of the patients' health outcomes.

Peptic ulcer and gastroesophageal reflux diseases

Based on WAC alone, the NMS of medicines used for the prevention or the treatment of peptic ulcer and gastro-oesophageal

reflux diseases (ie, H₂-receptor antagonists [H2RAs] and proton pump inhibitors [PPIs]) may reduce overall costs without any impact on the patient's health outcomes. Among the seven studies in our review, three cost analyses evaluating the NMS of H2RAs concluded that their NMS reduced overall costs.³²⁻³⁴ Good et al,³³ bore the most robust results because the study included RUC and the largest number of patients (704). Four papers³⁵⁻³⁸ evaluated the NMS of PPIs but diverged in conclusions: three of them^{35 37 38} only considered WAC, performed no sensitivity analysis, and concluded that the studied NMS strategies reduced overall costs: the last one³⁶ stated that an NMS from omeprazole, lansoprazole, or pantoprazole to either omeprazole or rabeprazole was associated with higher costs and poorer health outcomes.

Gaebel et al,³⁶ highlighted a resumption of the patient's gastrointestinal symptoms as well as new symptoms following the NMS. This apparent loss of efficacy and emerging of adverse events led to an additional and unanticipated health-care service use (ie, ambulatory office visits and hospitalisations) and exceeded the forecasted savings based on WAC alone. However, because of the small sample size (40 patients), the outpatient setting, and the unique population of the study (ie, aboriginals living in remote and isolated areas of the Northwest territories of Canada), we think that their results should not invalidate the findings of the other studies. Instead, it should challenge the implementation of NMS strategies in the outpatient setting.

According to our review, the failure of proper patient follow-up seemed to be the main reason for NMS strategies to increase overall costs and/or deteriorate patients' health outcomes. It was highlighted in four of the six studies whose NMS strategies resulted in a deterioration of the patients' health outcomes and/or increased costs.^{36 39-41} Eventually, increased RUC resulting from hospitalisations, emergency room visits, and management of new adverse events exceeded the expected savings in WAC.

Intricate non-medical switchings in a hospital inpatient setting

The rest of the literature in our review concerned diseases whose management required a extensive clinical assessment. Hence, these diseases' medicines were used for specific clinical events rather than for general indications, as opposed to statins or PPIs. Thus, it was too difficult to estimate if the NMS of such medicines should be implemented in a hospital inpatient setting.

We will briefly discuss diabetes mellitus and venous thromboembolism (VTE) as they were the most prevalent diseases in the rest of our review's literature.

Diabetes mellitus

Economic models based on Markov cycles may be the best way to assess medications' strategies surrounding diabetes mellitus. Because of the complexity and the nature of diabetes mellitus, drug strategies surrounding this disease should be evaluated using full economic evaluations with a lifetime horizon. Interestingly, three studies⁴²⁻⁴⁴ used a validated computer simulation model to assess the NMS of insulins in South Korea, Thailand, and China, respectively. (This model was designed to convert short-term clinical effects into long-term economic outcomes and has been described elsewhere.)^{45 46} Hence, using RUC in addition to WAC, effectiveness data, and utilities values, they were able

to calculate incremental cost-effectiveness ratios and QALYs whose robustness were challenged using either deterministic (DSA) or probabilistic (PSA) sensitivity analysis. Nevertheless, their conclusions only apply to their very specific population and might be hardly generalisable.

Such economic models could be able to tackle issues that would otherwise be difficult to overcome in standard studies because of time or costs constraints. For example, another study,²⁵ that evaluated the same NMS strategy through an RCR, suffered from a small sample size, the absence of a control group, a limited time horizon, and only considered WAC. Depending on the availability of the data, such limitations may be overcome with the help of an appropriate economic model.

Venous thromboembolism

As with diabetes mellitus, our review could not safely indicate if the NMS of medicines used for VTE's prevention should be implemented in a hospital inpatient setting. Each included study was from a different perspective, considered an incomparable number of patients with different diagnostics, and evaluated unique NMS strategies that involved different therapeutic subgroups, making comparisons extremely difficult. Considering the delicate dosing required by the medicines used in VTE's prevention, the consequences associated with underdosing (ie, deep venous thrombosis and pulmonary embolism) or overdosing (ie, haemorrhages) and the myriad of clinical conditions that could lead to VTE: mere cost analysis, as the ones included in our review, were not sufficient to faithfully evaluate the NMS of these medicines. Hence, such complex diseases could also be better evaluated using an economic model.

Limitations

Several limitations are worth mentioning in our review. First, we did not look for additional papers in grey literature databases (eg, trial registries, conference abstracts, and so on) nor did we snowball additional results from the included studies. Grey literature databases might have contained pertinent papers to refine our conclusions. Nevertheless, such unpublished papers did not undergo any rigorous peer-review process and might have been detrimental to our review as well because of their potential unidentified bias.

Next, the therapeutic subgroups identified in our review represented only a fraction of the drug budget in hospitals. Even though hospitals' budgets are dominated by antineoplastic agents, endocrine therapies, and immunostimulants or immunosuppressants, we excluded such economic evaluations because we believe that such medicines should be reviewed independently, given their highly specific protocols. Also, we think that results regarding less complex or critical treatments such as statins, H₂-receptor antagonists, or PPIs might be more easily generalised to other settings. Furthermore, even though such medicines might not generate colossal savings after the implementation of an NMS strategy, they might still improve patients' health outcomes in the long term at the price of an adequate follow-up and deserved to be highlighted.

Finally, we did not perform any quality assessment regarding the included studies. The use of a scale for assessing the quality of the studies could have strengthened or qualified our conclusions, even if these scales come with their own limitations. This tool also could have been used to categorise the included studies differently. Hence, no weights or scoring methods were considered within the four categories. Instead, we used the studies'

perspective, number of patients, type of costs included, and type of sensitivity analysis performed to appraise their quality.

CONCLUSION

NMS strategies found in the literature were tested in various settings and with a multitude of medicines. Regarding hospitals' inpatient setting, the NMS of medicines that do not require a thorough clinical assessment can be safely achieved. Even though these medicines are no longer the major cost-drivers of the hospitals budgets, NMS of these drugs has the potential to improve patients' health outcomes, rationalise hospitals' therapeutic array, and can be easily implemented. The evaluation of the NMS of medicines used for the management of more intricate diseases is much more difficult and require additional studies. Furthermore, the results from such NMS strategies may be less or non-generalisable as they require population-specific effectiveness and/or utility data. Ideally, they should be evaluated prior to their implementation using hospitals' medical chart data.

Whether easily or hardly implementable, NMS strategies should be considered only if economic promises ensure equivalent or improved patients' health outcomes.

Twitter Marko Krstic @MarkoKr40136079

Acknowledgements We thank Valentin Decoppet (University of Bern, Switzerland) for his attentive proofreading.

Contributors MK and Dr. J-CAD designed the search strategy. MK and J-CAD selected studies for inclusion. When MK and J-CAD did not agree, Prof. FS acted as an arbitrator. MK extracted the data, MK analysed the data and wrote the first draft of the manuscript, which was critically revised for intellectual content by J-CAD and Prof. FS. MK, J-CAD, and Prof. FS contributed to the analysis and/or interpretation of the data, drafting, and critical revision of the manuscript, and they approved the final version submitted for publication.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

ORCID iD

Marko Krstic <http://orcid.org/0000-0002-4887-2452>

REFERENCES

- 1 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health care systems: getting more value for money. OECD economics department policy notes, no 2 web site, 2010. Available: <https://www.oecd.org/eco/growth/46508904.pdf> [Accessed 7 Dec 2018].
- 2 Office Fédéral de la Statistique (OFS). Dépenses de santé dans les pays de l'OCDE, 2018. Available: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/graphiques.assetdetail.6368414.html> [Accessed 7 Dec 2018].
- 3 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health statistics, 2018. Available: <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-data.htm> [Accessed 7 Dec 2018].
- 4 Office Fédéral de la Statistique (OFS). Financement des dépenses de santé selon la source. Office Fédéral de la Statistique, 2018. Available: <https://www.bfs.admin.ch>

Systematic review

- ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/publications.assetdetail.6368409.html [Accessed 7 Dec 2018].
- 5 Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Rapport Santé2020, 2013. Available: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/strategie-und-politik/gesundheit-2020/eine-umfassende-strategie-fuer-das-gesundheitswesen.html> [Accessed 10 Dec 2018].
 - 6 Office Fédéral de la Statistique (OFS). Dépenses de santé 2016: 80.7 milliards de francs au total, 2018. Available: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/communiqués-presse.assetdetail.5006749.html>
 - 7 Office Fédéral de la Statistique (OFS). Coût et financement du système de santé, 2018. Available: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/actualites/quoi-de-neuf.assetdetail.6307403.html> [Accessed 7 Dec 2018].
 - 8 Office Fédéral de la Statistique (OFS). Croissance des coûts freinée dans le domaine hospitalier stationnaire, 2017. Available: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/communiqués-presse.assetdetail.6406925.html> [Accessed 8 Dec 2018].
 - 9 Observatoire Suisse de la Santé (Obsan). Coûts bruts de l'AOS par groupes de prestations, 2019. Available: <https://www.obsan.admin.ch/fr/indicateurs/couts-de-lassurance-obligatoire-des-soins-aos> [Accessed 13 Dec 2018].
 - 10 Office Fédéral de la Statistique (OFS). Coût du système de santé selon le fournisseur de biens et services 1) et selon les prestations 2), 2018. Available: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/cout-financement/cout.html> [Accessed 15 Feb 2019].
 - 11 Pearce MJ, Begg EJ. A review of limited lists and formularies: are they cost-effective? *Pharmacoeconomics* 1992;1:191–202.
 - 12 Gray T, Bertch K, Galt K, et al. Guidelines for therapeutic Interchange—2004. *Pharmacotherapy* 2005;25:1666–80.
 - 13 Nguyen E, Weeda ER, Sobieraj DM, et al. Impact of non-medical switching on clinical and economic outcomes, resource utilization and medication-taking behavior: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin* 2016;32:1281–90.
 - 14 Duru OK, Ettner SL, Turk N. Potential savings associated with drug substitution in Medicare Part D: the translating research into action for diabetes (TRIAD) study. *J Gen Int Med* 2013;1–7.
 - 15 Johnston A. Challenges of therapeutic substitution of drugs for economic reasons: focus on CVD prevention. *Curr Med Res Opin* 2010;26:871–8.
 - 16 Schachtner JM, Guharoy R, Medicis JJ, et al. Prevalence and cost savings of therapeutic interchange among US hospitals. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59:529–33.
 - 17 Stenner S, Chakravarthy R, Johnson K, et al. ePrescribing: reducing costs through in-class therapeutic interchange. *Appl Clin Inform* 2016;07:1168–81.
 - 18 Johansen ME, Richardson C. Estimation of potential savings through therapeutic substitution. *JAMA Intern Med* 2016;176:769–75.
 - 19 Schneeweiss S, Maclure M, Dormuth CR, et al. A therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors: clinical and economic consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:379–88.
 - 20 Kripalani S, Jackson AT, Schnipper JL, et al. Promoting effective transitions of care at hospital discharge: a review of key issues for hospitalists. *J Hosp Med* 2007;2:314–23.
 - 21 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
 - 22 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press, 2005.
 - 23 World Health Organization (WHO). Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2018. Available: https://www.whooc.no/news/guidelines_for_atc_classification_and_ddd_assignment [Accessed 27 Mar 2019].
 - 24 Ito MK, Lin JC, Morreale AP, et al. Effect of pravastatin-to-simvastatin conversion on low-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1734–9.
 - 25 Asias BD, Stock EM, Small NL, et al. Clinical and financial outcomes of switching insulin glargine to insulin detemir in a veteran population with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14.
 - 26 Sakshaug S, Furu K, Karlstad Øystein, et al. Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:476–81.
 - 27 Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152–60.
 - 28 Group VPBMH, and the Medical Advisory Panel. Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitors (statins), 2002. Available: <https://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugclassreviews/HMGCoAReductaseInhibitorsStatinsDrugClassReviewandAppendices.pdf> [Accessed 11 Jun 2019].
 - 29 Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582–7.
 - 30 Smith MEB, Lee NJ, Haney E. *Drug class review: HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and fixed-dose combination products containing a statin: final report update 5*. Portland OR: Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, 2009.
 - 31 Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139–51.
 - 32 Chase SL, Peterson AM, Wordell CJ. Therapeutic-interchange program for oral histamine H2-receptor antagonists. *Amer J Health-Syst Pharm* 1998;55:1382–6.
 - 33 Good CB, Fultz SL, Trilli L, et al. Therapeutic substitution of cimetidine for nizatidine was not associated with an increase in healthcare utilization. *Am J Manag Care* 2000;6:1141–6.
 - 34 Howard RT, Wilson JP, Smeeding JE. Therapeutic Interchange of H2 antagonists: cost savings and impact on outcomes. *Hosp Pharm* 2000;35:387–93.
 - 35 Mouly S, Charlemagne A, Lejeune P, et al. Therapeutic management of uncomplicated gastroesophageal reflux disease in France in 2005: potential cost savings of omeprazole substitution. *Curr Ther Res* 2009;70:282–98.
 - 36 Gaebel K, Toeg N, Levine M. Clinical and economic effects of a therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors in Aboriginal patients in northern communities in Canada's Northwest Territories. *Dis Man Health Out* 2008;16:175–82.
 - 37 Schneeweiss S, Maclure M, Dormuth CR, et al. A therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors: Clinical and economic consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:379–88.
 - 38 van Hout BA, Klok RM, Brouwers JRB, et al. A pharmacoeconomic comparison of the efficacy and costs of pantoprazole and omeprazole for the treatment of peptic ulcer or gastroesophageal reflux disease in the Netherlands. *Clin Ther* 2003;25:635–46.
 - 39 Ng DB, Espinosa R, Johnson SJ, et al. The impact of persistence with mirabegron usage vs switching to onabotulinumtoxinA on healthcare costs and resource utilization in patients with overactive bladder in the United States. *J Med Econ* 2017;20:1272–80.
 - 40 Signorovitch J, Zhang J, Wu EQ, et al. Economic impact of switching from valsartan to other angiotensin receptor blockers in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2010;26:849–60.
 - 41 Wu EQ, Ben-Hamadi R, Yu AP, et al. Healthcare utilization and costs incurred by patients with major depression after being switched from escitalopram to another SSRI for non-medical reasons. *J Med Econ* 2010;13:314–23.
 - 42 Lee KH, Seo SJ, Smith-Palmer J, et al. Cost-Effectiveness of switching to biphasic insulin aspart 30 from human insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes in South Korea. *Val Health* 2009;12:555–61.
 - 43 Permsuwan U, Thavorn K, Dilokthornsakul P, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir versus insulin glargine for Thai type 2 diabetes from a payer's perspective. *J Med Econ* 2017;20:991–9.
 - 44 Yang L, Christensen T, Sun F, et al. Cost-effectiveness of switching patients with type 2 diabetes from insulin glargine to insulin detemir in Chinese setting: a health economic model based on the PREDICTIVE study. *Value Health* 2012;15:556–9.
 - 45 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. The CORE diabetes model: projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004;20:55–26.
 - 46 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. Validation of the core diabetes model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2004;20 Suppl 1:527–40.

Exploring the Reasons Behind the Substantial Discontinuation Rate Among Patients Taking CT-P13 in a Large Tertiary Hospital in Western Switzerland: A Retrospective Cohort Study Using Routinely Collected Medical Data

Krstic M^{1,2,3,4}, Devaud JC^{2,3}, Joachim M^{5,6}, Sadeghipour F^{1,2,3,4}

¹ Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, University of Lausanne, 1206 Geneva, Switzerland

² Service of Pharmacy, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

³ Center for Research and Innovation in Clinical Pharmaceutical Sciences, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

⁴ School of Pharmaceutical Sciences, Department of Hospital Pharmacy, University of Geneva, 1206 Geneva, Switzerland

⁵ Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, 1005 Lausanne, Switzerland

⁶ Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, DESS, Health Economics Unit, 1010 Lausanne, Switzerland

Published in: *Drugs Real World Outcomes*. 2022;9(3):425-36

doi: <https://doi.org/10.1007/s40801-022-00299-2>

Abstract

Background

CT-P13 is an infliximab biosimilar that was granted market authorization in Switzerland in 2016. Despite the growing literature supporting the equivalence of CT-P13 compared with originator infliximab regarding the efficacy, safety, and immunogenicity and the undeniable cost-saving opportunities, CT-P13 remains widely underused in Switzerland.

Objective

Leaving aside the phenomenon of a low initiation rate, this study aimed to explore the reasons behind the high discontinuation rate observed among the patients taking CT-P13 in a large tertiary hospital in Western Switzerland.

Methods

We performed a retrospective cohort study using routinely collected data. Patients were eligible if they received originator infliximab or CT-P13 between September 2017 and December 2020. They were included if they had received at least two CT-P13 infusions during the same period. Patients were excluded if the follow-up was incomplete prior to or 6 months after their first CT-P13 infusion and if they had an oncological main diagnosis. Primary outcomes were the reasons for treatment discontinuation.

Results


One hundred and fifty-six patients were included and classified into two groups: switchers who were treated with originator infliximab and were switched to CT-P13 ($n = 85$, 54%) and initiators who did not receive originator infliximab prior to CT-P13 treatment ($n = 71$, 46%). Included patients belonged to three different groups of diagnosis: gastroenterological (67, 43%), rheumatological (61, 39%), and immunological (28, 18%). Twenty-three (27%) switchers and 35 (49%) initiators discontinued CT-P13 after 12 months. Main reasons for CT-P13 discontinuation were lack of efficacy ($n = 21$, 36%) and secondary loss of response ($n = 16$, 28%); however, objective assessments were not available. Initiators' probability to discontinue CT-P13 at 12 months was significantly higher than switchers' ($p < 0.01$).

Conclusion

Lack of efficacy and secondary loss of response were the main reasons for the high CT-P13 discontinuation rate observed in a large tertiary hospital in Western Switzerland. Lack of active training and coordination among healthcare professionals and little education in patients may have exacerbated patients' subjective complaints and increased the CT-P13 discontinuation rate.



Exploring the Reasons Behind the Substantial Discontinuation Rate Among Patients Taking CT-P13 in a Large Tertiary Hospital in Western Switzerland: A Retrospective Cohort Study Using Routinely Collected Medical Data

Marko Krstic^{1,2,3,4} · Jean-Christophe Devaud^{2,3} · Joachim Marti^{5,6} · Farshid Sadeghipour^{1,2,3,4,7} 

Accepted: 9 March 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Background CT-P13 is an infliximab biosimilar that was granted market authorization in Switzerland in 2016. Despite the growing literature supporting the equivalence of CT-P13 compared with originator infliximab regarding the efficacy, safety, and immunogenicity and the undeniable cost-saving opportunities, CT-P13 remains widely underused in Switzerland.

Objective Leaving aside the phenomenon of a low initiation rate, this study aimed to explore the reasons behind the high discontinuation rate observed among the patients taking CT-P13 in a large tertiary hospital in Western Switzerland.

Methods We performed a retrospective cohort study using routinely collected data. Patients were eligible if they received originator infliximab or CT-P13 between September 2017 and December 2020. They were included if they had received at least two CT-P13 infusions during the same period. Patients were excluded if the follow-up was incomplete prior to or 6 months after their first CT-P13 infusion and if they had an oncological main diagnosis. Primary outcomes were the reasons for treatment discontinuation.

Results One hundred and fifty-six patients were included and classified into two groups: switchers who were treated with originator infliximab and were switched to CT-P13 ($n = 85$, 54%) and initiators who did not receive originator infliximab prior to CT-P13 treatment ($n = 71$, 46%). Included patients belonged to three different groups of diagnosis: gastroenterological (67, 43%), rheumatological (61, 39%), and immunological (28, 18%). Twenty-three (27%) switchers and 35 (49%) initiators discontinued CT-P13 after 12 months. Main reasons for CT-P13 discontinuation were lack of efficacy ($n = 21$, 36%) and secondary loss of response ($n = 16$, 28%); however, objective assessments were not available. Initiators' probability to discontinue CT-P13 at 12 months was significantly higher than switchers' ($p < 0.01$).

Conclusions Lack of efficacy and secondary loss of response were the main reasons for the high CT-P13 discontinuation rate observed in a large tertiary hospital in Western Switzerland. Lack of active training and coordination among healthcare professionals and little education in patients may have exacerbated patients' subjective complaints and increased the CT-P13 discontinuation rate.

such as rheumatoid

arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) [2–4]. Because of their effectiveness, the new opportunities for patients' management and their considerable development costs, pharmaceutical companies have been charging higher prices for biologics than for "traditional" drugs [5, 6].

The global biologics market in 2020 was estimated at ~ US\$302 billion, which represented around 24% of the world's pharmaceutical sales [7–9]. In Switzerland, biologics were also responsible for ~ 23% of overall drug sales [10]. In both cases, the market is projected to grow exponentially within the 5 following years [11–13].

This craze for biologics has been putting pressure on government health systems and has limited the accessibility of these innovative products to a large number of patients, particularly in emerging countries [3, 5]. The arrival of biosimilars has made it possible to considerably increase the number of patients benefiting from these innovative therapies while sparing the paying parties [12–14].

Biosimilars are biologics that are highly similar to a reference biologic (i.e., originator) already on the market, with whom they share no clinically significant differences [1, 15, 16]. Just like generics, biosimilars can only be registered on the market after the expiration of the originator's patent [1, 17]. In Switzerland, the price of a biosimilar has to be at least 25% lower than the originator's to be considered economical and therefore reimbursed by basic health insurance [18].

Infliximab is a murine chimeric monoclonal antibody that acts as a tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitor. Infliximab has been one of the first biologics approved for reimbursement for the treatment of RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis (AS), and IBD in Switzerland. It is administered via intravenous infusions, mainly in a hospital setting [19, 20]. As with other biologics in Switzerland, the initiation of treatment with infliximab is subject to a second opinion from the patient's insurance physician.

In 2016, CT-P13 entered the Swiss market as the first infliximab biosimilar, offering promising cost-saving opportunities [21]. Despite an average price per treatment day that is 33% lower, TNF α inhibitor biosimilars occupied only 16% of the TNF α inhibitor market in Switzerland in 2020, half the European market average [22].

To date, the exact reasons for the low market share of TNF α inhibitor biosimilars in Switzerland are still uncertain. On the one hand, there is a low initiation rate where new patients start their treatment with originator infliximab (OI) instead of CT-P13 and do not want to switch for CT-P13. On the other hand, patients who started with CT-P13, or were switched from OI, may decide to discontinue their treatment because of various reasons [11, 13, 22]. Both phenomena could be explained by: residual doubts regarding the equivalence of CT-P13 in terms of efficacy, security, and immunogenicity compared to OI;

negatively biased information that may deter providers and patients from biosimilar use; and the lack of Swiss economic incentives aimed at promoting biosimilar use [2, 13, 23]. In the literature, there have been no post-marketing surveillance trials that reported any safety issues with CT-P13 and a multitude of studies have been ensuring equity of CT-P13 for all indications in a multitude of patient populations, compared to OI [4, 24–29]. A recent systematic review with 90 studies and over 14,000 patients suggested that secondary loss of response and adverse events (AEs) linked to CT-P13 use were the main reasons for its discontinuation [4].

Differences regarding the safety, efficacy or immunogenicity between CT-P13 and OI will not be addressed in the present study as their equivalence was extensively demonstrated for all indications in rigorous randomized clinical trials [25–27, 30–32], assessed in a plethora of real-world studies [24, 33], and is supported by the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency [34, 35]. Hence, this retrospective cohort study aims to explore the reasons for CT-P13 discontinuation in patients who were treated with OI and were switched to CT-P13 (switchers), and in patients who did not receive OI prior to CT-P13 treatment (initiators) in a large tertiary hospital of western Switzerland. To our knowledge, this is the first retrospective study exploring the reasons for CT-P13 discontinuation in a large tertiary hospital of western Switzerland after a transition from OI to CT-P13.

2 Methods

This study was written in accordance with the REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement [36].

2.1 Study Design and Setting

CT-P13 was introduced into the drug formulary of a large tertiary care hospital in the canton of Vaud, Switzerland, at the end of September 2017. The introduction of CT-P13 into the hospital formulary was supervised by the hospital's Pharmaceutical and Therapeutic Committee. The Pharmaceutical and Therapeutic Committee oversaw the supply of CT-P13 through the hospital's pharmacy department, while instructing senior healthcare professionals (HCPs) to pass on information to their respective teams regarding the transition from OI to CT-P13 in daily care. Communication regarding CT-P13 took place orally during departmental colloquia without a formal and uniform protocol being established. To our knowledge, no active education has been provided to the

HCPs before, during, or after the introduction of CT-P13 and no official follow-up was implemented, whether patients were switched from OI to CT-P13 or initiated with CT-P13. In this context, we performed a retrospective cohort study using routinely collected medical data from inpatients and outpatients who received OI and/or CT-P13 between 1 September, 2017 and 31 December, 2020. Data of interest were extracted in January 2021 by the hospital's DataScience team after validation of our request by the hospital's good research practice department. Information strictly necessary for the study was then collected anonymously.

2.2 Participants

Eligible patients received at least one infusion of OI or CT-P13 between 1 September, 2017 and 31 December, 2020. Two authors independently included the patients in the study following the inclusion and exclusion criteria listed in Table 1. There were no age-based criteria as OI and CT-P13 treatments cover both juvenile and senior diseases. Patients from the oncology department were excluded because OI was administered primarily for autoimmune symptoms caused by their underlying oncology treatment.

2.3 Variables and Data Sources/Measurements

Each variable of interest was manually retrieved using a protocol for data collection available in Electronic Supplementary Material (ESM). Classifications of patients who initiated treatment with OI and were switched to CT-P13 (switchers) and patients who did not receive OI prior to CT-P13 treatment (initiators) were performed by two different sets of authors. When both authors could not reach an agreement for a particular patient, a third author acted as an arbitrator. Primary outcomes were the reasons for treatment discontinuation (RTDs). When the RTD was not explicit, or not objectively assessed, time of exposure (TOE) to a treatment was used to decide between lack of efficacy [LOE] (TOE < 180 days) and secondary loss of response (TOE > 180 days). Other RTDs involved AEs, ambulatory relay, acute systemic reaction, pregnancy, and remission.

When no information was available, the RTD was marked as unknown. The rest of the variables' definitions and methods of assessment are available in Table 1 of the ESM.

2.4 Statistical Methods

Median patient age and time to CT-P13 discontinuation were analyzed using non-parametric methods (i.e., Wilcoxon rank sum and Log-rank tests, respectively). Additional analyses, available in the ESM, assessed the association between the number of biologics tried prior to CT-P13 treatment and CT-P13 discontinuation, by diagnosis groups and patient status (i.e., initiator or switcher). This association was modeled using logistic regression analyses and analyzed using the non-parametric likelihood ratio, chi-square test, and Fisher's exact test. All analyses were performed using R [37].

Missing data occurred when the reasons for stopping CT-P13 treatment were not explicitly available. This problem was addressed by using the TOE to CT-P13 as explained above.

3 Results

3.1 Participants

A total of 308 patients either received an OI or CT-P13 infusion between 1 September, 2017 and 31 December, 2020 and were thus eligible for the study. One hundred and fifty-two patients (49%) were excluded following the inclusion and exclusion criteria listed in Table 1. Details regarding the excluded patients are listed in the flow diagram in Fig. 1. Among the 156 remaining patients who were included, 85 (55%) started their treatment with OI and switched to CT-P13 (switchers) and 71 (45%) were naive to OI before their treatment with CT-P13 (initiators). Their primary conditions are detailed in Table 2 below, by diagnosis group. Initiators were younger than switchers (age 36 vs 51 years, $p < 0.01$) and a majority

Table 1 Study inclusion and exclusion criteria

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Participants	Patients who received OI or CT-P13 treatment, regardless of age	Patients with an underlying oncology diagnosis
Interventions	At least two CT-P13 infusions	Switchers with < 3 months of OI treatment before switch to CT-P13
Follow-up	≥ 1 year prior to and ≥ 6 months after the first CT-P13 infusion	Follow-up < 6 months after the first CT-P13 infusion
Medical record	Available infusions dates (onset, end, discontinuation, switch)	Incomplete medical records

OI originator infliximab

Fig. 1 Flow diagram representing the distribution of the patients eligible or included in the study and the reasons for exclusion. *GAS* gastroenterological diagnosis group, *IMM* immunological diagnosis group, *RHE* rheumatological diagnosis group

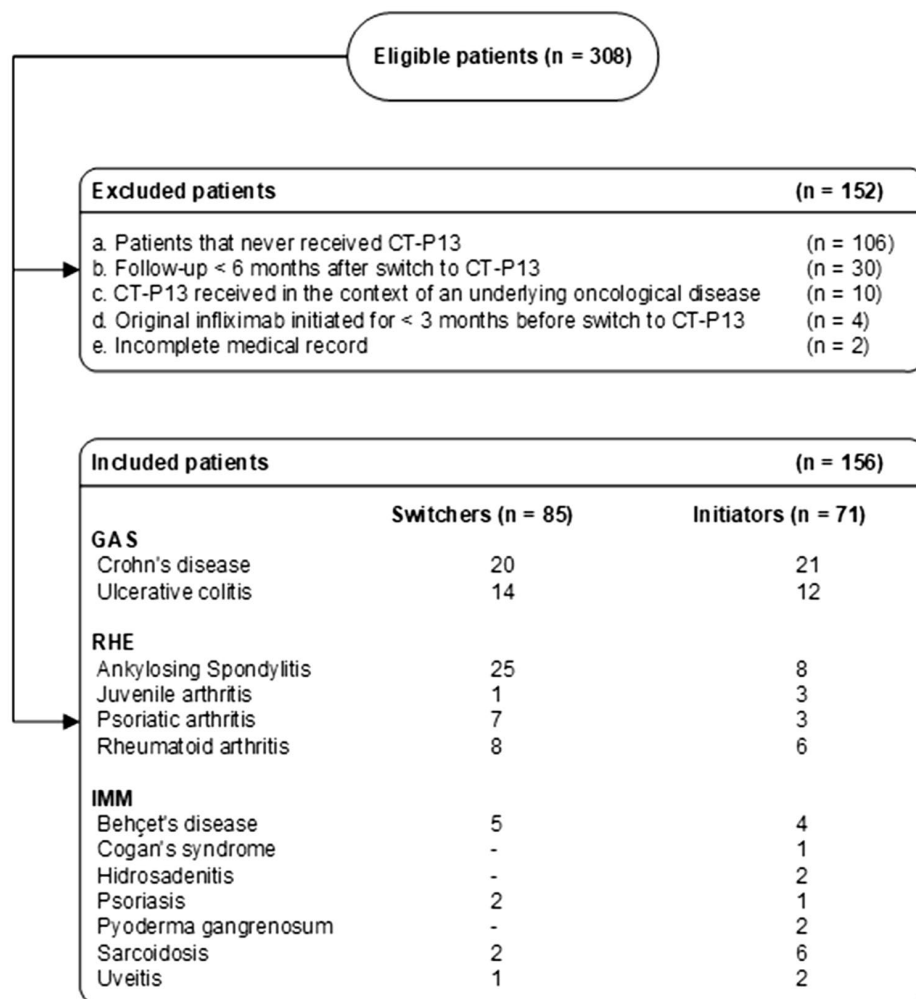


Table 2 Primary conditions of the included patients

Diagnosis group	Primary condition	Total (n, %)
Gastroenterological		67 (43)
	Crohn's disease	41 (26)
	Ulcerative colitis	26 (17)
Rheumatological		61 (39)
	Ankylosing spondylitis	33 (21)
	Rheumatoid arthritis	14 (9)
	Psoriatic arthritis	10 (6)
	Juvenile arthritis	4 (3)
Immunological		28 (18)
	Behçet's disease	9 (6)
	Psoriasis	3 (2)
	Sarcoidosis	8 (5)
	Uveitis	3 (2)
	Cogan's syndrome	1 (1)
	Hidradenitis	2 (1)
	Pyoderma gangrenosum	2 (1)

Percentages have been rounded upwards and are indicative only

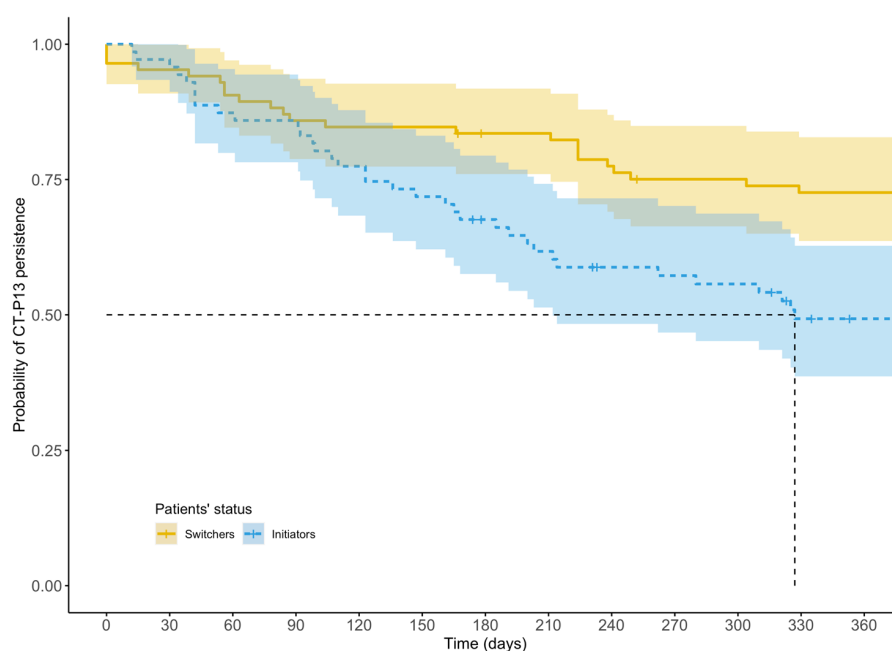
of the patients were female (51%). Additional analyses by diagnosis group are available in Chapter III of the ESM.

3.2 Main Results

All diagnoses included, a significant proportion of switchers ($n = 23, 27\%$) and initiators ($n = 35, 49\%$) discontinued CT-P13 at 12 months. Among them, switchers mainly reverted to OI ($n = 15, 65\%$) while initiators switched for a different treatment ($n = 32, 91\%$). Initiators' had a higher probability to discontinue CT-P13 at 12 months ($p < 0.01$, Fig. 2). The main reasons for discontinuing CT-P13 were similar in both groups: LOE ($n = 8, 35\%$ and $n = 13, 37\%$), secondary loss of response ($n = 8, 35\%$ and $n = 8, 23\%$), and AEs ($n = 3, 23\%$ and $n = 5, 14\%$), respectively. There were also five (14%) initiators who discontinued CT-P13 because of an acute systemic reaction occurring during one of the first CT-P13 infusions (Table 3). As expected, the types of AEs and their frequency were consistent with the manufacturer's official information [38].

Switching to an Infliximab Biosimilar

Fig. 2 Kaplan–Meier plot showing the proportion of patients who discontinued CT-P13 over 360 days, by status. Both continuous and dotted heavy lines represent the median function curves. Both shaded areas represent the interquartile range. The black dotted line at 0.50 indicates when 50% of the initiators discontinued CT-P13 (~ 330 days)



3.2.1 Switchers

Among the 15 switchers who reverted to OI, three experienced AEs while the rest felt a LOE or a loss of response after the switch to CT-P13. Regarding the three patients who experienced AEs, there was one gastroenterological (GAS) patient who had a highly itchy dermatitis after his first CT-P13 infusion, one rheumatological (RHE) patient who experienced migraine, asthenia, and dizziness after his third infusion, and one immunological (IMM) patient who had a chill syndrome, burning sensations on the skin, and asthenia after his fourth infusion. However, none of these patients experienced any of the symptoms caused by their respective disease after the switch to CT-P13. The 12 remaining switchers reverted to OI because they experienced a LOE or a secondary loss of response, which resulted in a flare, or a marked worsening of the symptoms linked to their disease after the switch to CT-P13. These changes in disease activity were not accompanied by any objective clinical assessment (e.g., diagnostic test results).

Eight other switchers discontinued CT-P13 but were switched to a different treatment. Two GAS patients became pregnant and were switched to certolizumab, one RHE patient had to suspend CT-P13 because of dental procedures and resumed his treatment with golimumab. Another RHE patient had a very strong immune response after the first CT-P13 infusion (hot flashes, difficulty in breathing, drop in systolic blood pressure, and anti-CT-P13 antibodies over

200 ng/mL) and was also switched to golimumab. The last four patients changed treatment because they expressed an early LOE after starting CT-P13 or a resurgence of their disease-related symptoms.

3.2.2 Initiators

Out of the 32 initiators who switched for a different treatment, one RHE and one GAS patient experienced AEs after the fourth and fifth CT-P13 infusions, respectively. The RHE patient had to switch to golimumab because of a CT-P13-induced hepatitis and the GAS patient stopped biologics altogether to remain only taking 5-aminosalicylic acid because of an uncontrolled dermatitis. Three additional patients (one from each diagnosis group) later discontinued CT-P13 after their sixth and eighth infusions because of non-specific allergic symptoms such as urticaria.

Five other patients discontinued CT-P13 because they experienced immunological reactions of various severity: one GAS and one RHE patient had facial edema, erythema, and pruritus after the second CT-P13 infusion; one GAS patient had a cutaneous flush-type reaction with respiratory distress after the third CT-P13 infusion; and one GAS and one RHE patient experienced an anaphylactic reaction with oxygen desaturation (down to 88%) after the fourth CT-P13 infusion.

Table 3 Reasons for CT-P13 discontinuation among patients who reverted to originator infliximab and who switched to a different treatment detailed by diagnosis group (RHE, GAS, and IMM) and by status (switcher or initiator)

	85 included switchers						71 included initiators						156 included switchers and initiators					
	6 months			12 months			6 months			12 months			6 months			12 months		
	GAS	RHE	IMM	GAS	RHE	IMM	GAS	RHE	IMM	GAS	RHE	IMM	GAS	RHE	IMM	GAS	RHE	IMM
Restarted originator infliximab	10 (71)			15 (65)			2 (9)			2 (6)			12 (32)			17 (29)		
Adverse events	1 (7)	1 (7)	1 (7)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	-	-	-	-	-	-	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Lack of efficacy	-	5 (36)	2 (14)	-	5 (22)	2 (9)	-	1 (4)	-	-	1 (3)	-	-	6 (16)	2 (5)	-	6 (10)	2 (3)
Secondary loss of response	-	-	-	2 (9)	3 (13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (3)	3 (5)	-
Unknown	-	-	-	-	-	-	1 (4)	-	-	1 (3)	-	-	1 (3)	-	-	1 (2)	-	-
Switched to a different treatment	4 (29)			8 (35)			20 (87)			32 (91)			24 (65)			40 (69)		
Adverse events	-	-	-	-	-	-	1 (4)	1 (4)	-	2 (6)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	-	2 (3)	2 (3)	1 (1)
Lack of efficacy	1 (7)	-	-	1 (4)	-	-	8 (35)	2 (9)	2 (9)	8 (23)	2 (6)	2 (6)	9 (24)	2 (5)	2 (5)	9 (16)	2 (3)	2 (3)
Secondary loss of response	-	-	-	1 (4)	1 (4)	1 (4)	-	-	-	5 (14)	2 (6)	1 (3)	-	-	-	6 (10)	3 (5)	2 (3)
Acute systemic reaction	-	1 (7)	-	-	1 (4)	-	3 (13)	2 (9)	-	3 (9)	2 (6)	-	3 (8)	3 (8)	-	3 (5)	3 (5)	-
Ambulatory relay	-	1 (7)	-	-	1 (4)	-	-	-	1 (4)	1 (3)	-	1 (3)	-	1 (3)	1 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Pregnancy	1 (7)	-	-	2 (9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3)	-	-	2 (3)	-	-
Other reasons	-	-	-	-	-	-	1 (4)	-	-	1 (3)	-	-	1 (3)	-	-	1 (2)	-	-
Remission	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total discontinued	14 (17)			23 (27)			23 (32)			35 (49)			37 (24)			58 (37)		

Percentages have been rounded upwards and are indicative only

GAS gastroenterological patients, IMM immunological patients, RHE rheumatological patients

4 Discussion

Lack of efficacy, secondary loss of response, and AEs were the three main reasons for CT-P13 discontinuation in switchers and initiators in this tertiary hospital of Western Switzerland. As stated before, differences regarding the safety, efficacy, or immunogenicity between CT-P13 and OI will not be addressed in the discussion.

4.1 Treatment Discontinuation Rate

Real-world observational studies and open-label extension studies tend to report increased discontinuation rates in both switchers and initiators compared with randomized clinical trials [24–27, 30–33]. In our study, discontinuation rates were even higher than most of the real-world observational studies reported in the literature.

Switchers' discontinuation rate in our study (27%) was above the values reported in the NOR-SWITCH trial, as well as in the PLANETAS and PLANETRA open-label extension studies, whose methodologies have been described elsewhere [25–27]. The trial and the open-label extension studies investigated the switch from OI to CT-P13 over 48–52 weeks among patients with AS, chronic plaque psoriasis, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriatic arthritis, RA, and spondyloarthritis. The reported discontinuation rates for switchers were 7.5%, 10.4%, and 11.1%, respectively [25–27]. Our switchers' discontinuation rate was also higher than almost every value reported in a systematic review of over 100 real-world observational studies assessing the switch from OI to CT-P13, across all above indications [33]. Overall, 3–260 switchers were included in the review, with a follow-up of 12–54 weeks. In a selection of IBD studies with 33–101 patients and 26–56 weeks of follow-up, only one study reported a switchers' discontinuation rate that reached 25% [39]. The remaining studies reported rates from 5.4 to 15% [40–46]. In another selection from the same systematic review, studies regarding AS, psoriatic arthritis, RA, and spondyloarthritis with 59–768 switchers and a follow-up between 26 and 56 weeks, reported discontinuation rates that ranged from 6.7% to 28% for patients switching from OI to CT-P13 [24, 47–52].

Regarding initiators, their discontinuation rate (49%) was well above the values reported for the initiators in the aforementioned trials and in most of the retrieved real-world observational studies found in the literature, but also when compared with the values reported for OI initiators. First, the PLANETAS and PLANETRA original trials assessed CT-P13 treatment in 125 AS and 302 RA initiators over 54 weeks and reported discontinuation rates of 15.2% and 22.8%, respectively [30, 31]. Then, regarding observational studies, only a handful of studies with disparate designs

could be retrieved. Hence, the use of CT-P13 in initiators was assessed in 22–204 patients with AS, IBD (Crohn's disease and/or ulcerative colitis), RA, and spondyloarthritis with follow-ups that ranged from 33 to 156 weeks. Reported discontinuation rates for initiators ranged from 4.2 to 62.8% [42, 49, 53–57]. As for a comparison with OI initiators, five major systematic reviews could be retrieved in the literature [58–62]. The reviews included tens to thousands of patients with AS, RA, psoriasis, and IBD in various settings, with a 12- to 60-month follow-up. The discontinuation rate of the initiators of the present study fell into the upper range of the reviews' reported results (from ~ 20% for clinical trials to ~ 50% for observational studies, at 12 months).

4.2 Reasons for Treatment Discontinuation

In the aforementioned randomized clinical trials and observational studies, AEs and LOE were the main reasons for switchers and initiators to discontinue CT-P13. Interestingly, the authors who reported the highest CT-P13 discontinuation rates in switchers and/or initiators suggested that the patients' reluctance towards the switch to CT-P13 and/or their negative perception toward biosimilars might have contributed to their high discontinuation rate and an overall nocebo effect [24, 47, 49, 63]. These authors noted that a part of the AEs and LOE reported by these patients matched no objective disease activity assessment (e.g., serum inflammatory markers, tender joint count, anti-drug antibodies) and therefore suggested that a part of the patients' reported AEs and LOE were purely subjective [39, 49, 64–66]. Furthermore, the authors of a prospective cohort study assessing the switch from OI to CT-P13 in RHE patients, reported that once the subjective outcomes were factored in the studies' analyses, there were no remaining statistical significance between the switchers and the control cohort [49].

Objective evaluations regarding AEs and LOE were not available in the present study, thus we could not differentiate subjective patient-reported outcomes from objective clinical assessments. However, we noticed that some patients have inexplicably changed their treatment; perhaps owing to a lack of confidence by HCPs in the biosimilar and certainly because of the absence of formal guidelines regarding the use of biosimilars in the hospital. For example, a GAS switcher who was not responding to OI, but was switched to CT-P13 nonetheless, only to later discontinue CT-P13 because of a LOE. Another example is an RHE initiator who discontinued CT-P13 after the second infusion to start OI because of an apparent LOE. Interestingly, this patient was taking golimumab prior to his first CT-P13 infusion and had been already complaining about lower limb pain. The patient's serum analyses returned a high concentration of anti-golimumab antibodies, explaining the marginal effect of golimumab and an incorrect inefficacy attribution to CT-P13. Hence, even though it was probably

a sound decision to switch for CT-P13, there seemed to have been a misinterpretation regarding which biologic was truly inefficient and a “wait-and-see” strategy could have prevented CT-P13 discontinuation. Furthermore, the patient should not have started OI if CT-P13 had been truly deemed ineffective. A third patient was reverted to OI after reporting a dermatitis-like skin reaction with CT-P13. However, not only did the dermatitis not improve under OI, but the patient was still taking OI at month 12. This same observation was reported in another study where some of the CT-P13 initiators and switchers were still treated with OI despite the lack of improvement in the patients’ conditions after they reverted back to OI [47]. In the same study, the patients agreed to a “wait-and-see” strategy with OI, but not with CT-P13, suggesting that despite similar disease activity scores with OI and its biosimilar, the patients and the physicians were prone to choose different treatment decisions [47].

4.3 Address Subjective Complaints Through Proper Training, Education, and Coordination

In light of all the aforementioned literature, and leaving aside patients who discontinued CT-P13 because of an acute systemic reaction, a remission, a request for ambulatory relay, or a pregnancy, an important portion of the discontinuers in our study reported subjective complaints (i.e., LOE or secondary loss of response), as suggested in similar observational studies [39, 49, 64–66]. Discontinuers might have either experienced a nocebo effect or falsely attributed their AEs and LOE to CT-P13 [24, 47, 49, 63]. In the present study, this mainly led switchers to return to OI and initiators to change their treatment. To address these subjective complaints, the authors of an open-label prospective cohort study that reported a 24% CT-P13 discontinuation rate suggested that communication was a key determinant for a successful biosimilar implementation in daily practice. Thus, improving the communication surrounding the transition to a biosimilar might temper the nocebo effect as well as an incorrect causal attribution [47]. Additional studies would be needed to confirm the same hypothesis in initiators.

The negative perceptions of patients and HCPs toward the safety and efficacy of biosimilars need to be actively addressed in order to optimize the communication surrounding biosimilars [47, 67–69]. Previous studies reported that HCPs were unsure about how they should explain biosimilars to the patients, which could lead to an increased nocebo effect in patients or an incorrect causal attribution in both patients and HCPs because of subjective perceptions [70–74]. In the case of the present study, the unease around biosimilars can be partly attributed to the lack of an institutional implementation strategy and the lack of communication/education.

In order to properly educate patients, HCPs must first receive adequate training to tackle disparagement and misinformation in biosimilar use and be able to inform patients in an evidence-based manner [23, 35]. Organized, consistent, and positive information regarding biosimilar use has been reported to be a contributive approach to enhance initiators and switchers acceptance of biosimilars and mitigate the nocebo effect [23, 67, 75–77].

4.4 Limitations and Future Studies

The first limitation of the study is the misclassification bias that is inevitable with retrospective designs. It might have impacted our results even though we took several precautions to minimize it, as explained in the methods section. This might have led to an overestimation of the number of initiators and switchers who discontinued CT-P13 because of a LOE or a secondary loss of response. Hence, CT-P13 discontinuation because of AEs might have been under-represented. However, our results did not differ from the literature as both clinical trials and real-world observation studies reported a LOE as the primary reason for OI and CT-P13 discontinuation.

The second limitation is the number of patients eligible for the study. Even though this tertiary hospital is one of the biggest outpatient centers in Switzerland, only 308 patients were receiving OI or CT-P13 treatment between September 2017 and December 2020. Because of the retrospective design of the study, we had to apply rigorous inclusion and exclusion criteria to avoid further bias that may have impaired our results, which shrunk the number of included patients by half. Nevertheless, this study’s number of included patients and results are consistent with the other real-world observational studies retrieved in the literature.

The third limitation of this retrospective cohort study is the unavailability of objective measurement tools for disease activity assessment (such as the Harvey–Bradshaw Index for Crohn’s disease or the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score for AS). Despite this, we were still able to compare the discontinuation rates in our study with the rest of the literature. Furthermore, we emitted a sound hypothesis regarding the subjective nature of patient-reported AEs or LOE and the crucial role of HCPs coordination and patients communication when transitioning to a biosimilar.

Further research should be undertaken to explore the possible barriers that prevent the biosimilars to reach full effectiveness and the available options to promote their prescription and use. Financial incentives for providers as well as shared-benefit programs for patients should be assessed in Switzerland, as they are in place in other European countries where the market share of biosimilars is much higher. As the expectation of cost savings is the main driver for prescribing biosimilars in clinical practice, further studies should assess

the extent to which biosimilars' implementation in hospital is cost effective compared with no intervention [78]. Given the high discontinuation rates reported in the present study and other real-world observational studies, the need for a monetary outcome becomes necessary to grasp the extent to which the failure of collaboration between patients and HCPs undermines the potential cost savings associated with biosimilars.

5 Conclusions

To our knowledge, this is the first retrospective cohort study that explores the reasons for CT-P13 discontinuation in a large tertiary care hospital in Western Switzerland, in patients initiating CT-P13 and patients who were switched from originator infliximab. The present study questions the potential of biosimilars when their implementation is not planned and carefully coordinated within an institution. With cost savings being the primary driver of biosimilar prescribing in clinical practice, additional efforts are needed to realize the true cost-saving potential of CT-P13 in real life.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40801-022-00299-2>.

Declarations

Funding No funding was received for this study.

Conflicts of Interest/Competing Interests MK, JCD, JM, and FS declare that they have no conflicts of interest.

Ethics Approval Use of routinely collected medical data was validated by the hospital's good research practice department and handled anonymously. The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Consent to Participate Not applicable.

Consent for Publication Not applicable.

Availability of Data and Material All data relevant to the study are included in the article and available upon further request to the authors.

Code Availability Not applicable.

Authors' Contributions MK and JCD designed the search strategy. MK and JCD selected the patients for inclusion. When MK and JCD did not agree, FS and JM acted as arbitrators. MK extracted the data. MK analyzed the data and wrote the first draft of the manuscript, which was critically revised for intellectual content by JCD, JM, and FS. MK, JCD, JM, and FS contributed to the analysis and/or interpretation of the data, drafting, and critical revision of the manuscript, and they approved the final version submitted for publication.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

References


1. US Food and Drug Administration. Biological product definitions. 2020. <https://www.fda.gov/media/108557/download>. Accessed 6 Feb 2020
2. Liu Y, Yang M, Garg V, Wu EQ, Wang J, Skup M. Economic impact of non-medical switching from originator biologics to biosimilars: a systematic literature review. *Adv Ther*. 2019;36(8):1851–77.
3. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologics*. 2016;44(4):257–66.
4. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463–78.
5. Otto ESA, Schrader U. Rapid growth in biopharma: challenges and opportunities. 2014. <https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Industries/Healthcare%20Systems%20and%20Services/Our%20Insights/Rapid%20growth%20in%20biopharma/Rapid%20growth%20in%20biopharma%20Challenges%20and%20opportunities.ashx>. Accessed 6 Feb 2020
6. Sensabaugh SM. Biological generics: a business case. *J Generic Med*. 2007;4(3):186–99.
7. BCC Research. Biologic therapeutic drugs: technologies and global markets. 2021. <https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biologic-therapeutic-drugs-technologies-markets-report.html>. Accessed 14 Sep 2021
8. Mikulic M. Global pharmaceutical industry: statistics and facts. 2021. <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/>. Accessed 14 Sep 2021
9. Mordor Intelligence. Biologics market: growth, trends, COVID-19 impact, and forecasts (2021–2026). 2021. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/biologics-market#faqs>. Accessed 14 Sep 2021
10. Curafutura. Baromètres des biosimilaires. 2020. https://curafutura.ch/uploads/tx_pmixmaplist/210408_Barometre_des_biosimilaires_2020_FR.pdf. Accessed 15 Sep 2021
11. IQVIA Institute for Human Data Science. Advancing biosimilar sustainability in Europe: a multi-stakeholder assessment. 2018. https://www.iqvia.com/~media/iqvia/pdfs/institute-reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe.pdf?_=1582559849932. Accessed 24 Feb 2020
12. Moorkens E, Meuwissen N, Huys I, Declerck P, Vulto AG, Simoons S. The market of biopharmaceutical medicines: a snapshot of a diverse industrial landscape. *Front Pharmacol*. 2017;8:314.
13. IQVIA Institute for Human Data Science. The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023. <https://www.iqvia.com/~media/>

- [iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_=1580989922494](https://www.iqvia.com/pdf/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_=1580989922494). Accessed 6 Feb 2020
14. QuintilesIMS. The impact of biosimilar competition in Europe. 2017. https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf. Accessed 24 Feb 2020
 15. Agence Européenne des Médicaments. Similar biological medicinal products (lignes directrices générales). 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. Accessed 6 Feb 2020
 16. Agence Européenne des Médicaments. Les médicaments biosimilaires dans l'UE: guide d'information destiné aux professionnels de la santé. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf. Accessed 6 Feb 2020
 17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Biosimilars: regulatory, health technology assessment, reimbursement trends, and market outlook. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
 18. Ordonnance du 27 juin 1995 sur l'assurance-maladie (OAMal). RS 832.102. In: Conseil fédéral suisse, editor. Art 65b1995
 19. MSD Merck Sharp and Dohme AG. Remicade®. 2021. <https://www.swissmedinfo.ch/default.aspx#section4>. Accessed 11 Apr 2021
 20. Federal Office of Public Health. Remicade®. 2021. <http://www.listedesspecialites.ch/ShowPreparations.aspx>. Accessed 11 Apr 2021
 21. Federal Office of Public Health. Inflectra®. 2021. <http://www.listedesspecialites.ch/ShowPreparations.aspx>. Accessed 11 Apr 2021
 22. Troein P, Newton M, Scott K. The impact of biosimilar competition in Europe. 2020. <https://www.iqvia.com/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe>. Accessed 1 Mar 2021
 23. Cohen HP, McCabe D. The importance of countering biosimilar disparagement and misinformation. *BioDrugs*. 2020;34(4):407–14.
 24. Glinborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DAN-BIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1426–31.
 25. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304–16.
 26. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):346–54.
 27. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355–63.
 28. Bernard EJ, Fedorak RN, Jairath V. Systematic review: non-medical switching of infliximab to CT-P13 in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2020;65(8):2354–72.
 29. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(6):389–405.
 30. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605–12.
 31. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613–20.
 32. Ye BD, Kim YH, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, et al. Phase III randomized controlled trial to compare biosimilar infliximab (CT-P13) with innovator infliximab in patients with active Crohn's disease: 1-year maintenance and switching results. *Gastroenterology*. 2018;154(6):S167–S168.
 33. Barbier L, Ebberts HC, Declerck P, Simoens S, Vulto AG, Huys I. The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734–55.
 34. European Medicines Agency. Inflectra. 2013. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>. Accessed 6 Apr 2021
 35. US Food and Drug Administration. Inflectra. 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125544s000lbl.pdf. Accessed 17 Jun 2021
 36. Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies conducted using observational routinely-collected health data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12(10): e1001885.
 37. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021. <https://www.R-project.org/>. Accessed 30 Mar 2022
 38. Pfizer AG. Inflectra®: information professionnelle. 2020. <https://www.swissmedinfo.ch/#section11>. Accessed 15 Sep 2021
 39. Schmitz EMH, Boekema PJ, Straathof JWA, van Renswouw DC, Brunsveld L, Scharnhorst V, et al. Switching from infliximab innovator to biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):356–63.
 40. Ratnakumaran R, To N, Gracie DJ, Selinger CP, O'Connor A, Clark T, et al. Efficacy and tolerability of initiating, or switching to, infliximab biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease (IBD): a large single-centre experience. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(6):700–7.
 41. Petitdidier N, Tannoury J, de'Angelis N, Gagniere C, Hulin A, Rotkopf H, et al. Patients' perspectives after switching from infliximab to biosimilar CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month prospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1652–60.
 42. Kolar M, Duricova D, Bortlik M, Hrubá V, Machkova N, Mitrova K, et al. Infliximab biosimilar (Remsima™) in therapy of inflammatory bowel diseases patients: experience from one tertiary inflammatory bowel diseases centre. *Dig Dis*. 2017;35(1–2):91–100.
 43. Glez GER, Hernández LD, Barrios JAM, González MV, Marín CAT, Romero MMV, et al. P629 Efficacy, safety and economic impact of the switch to biosimilar of infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical practice: results of one year. *J Crohns Colitis*. 2017;11(Suppl_1):S402.
 44. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients

- with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(12):1705–12.
45. Puente LG, Flores EI, Benítez JM, Medina RM, Rodríguez IS, Meler PA, et al. Evolution after switching to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical remission. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(9):595–604.
 46. Nugent S, Nugent M, Mullane D, Kelly C. P430 EirSwitch echoes of NorSwitch: switching biosimilar therapy in an IBD cohort an Irish experience. *J Crohns Colitis.* 2017;11(Suppl_1):S295.
 47. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):60–8.
 48. Akrouf W, Bosycot A, Levet-Labry R, Gazaix-Fontaine E, Paul M, Claudepierre P. AB0708 transition from ongoing infliximab reference product to its biosimilar: can we talk about a failure? *Ann Rheum Diss.* 2017;76(Suppl. 2):1301–2.
 49. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, Barnetche T, Truchetet M-E, Bannwarth B, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: the weight of patient acceptance. *Jt Bone Spine.* 2018;85(5):561–7.
 50. Presberg, Y. et al. THU0646 Interchangeability from infliximab originator to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a prospective observational study on 89 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:450. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.6586>.
 51. Valido A, Silva-Dinis J, Saavedra MJ, Iria I, Gonçalves J, Lopes JP, et al. Efficacy, immunogenicity and cost analysis of a systematic switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 of all patients with inflammatory arthritis from a single center. *Acta Reumatol Port.* 2019;44(4):303–11.
 52. Holroyd CR, Parker L, Bennett S, Zarroug J, Underhill C, Davidson B, et al. Switching to biosimilar infliximab: real world data in patients with severe inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):171–2.
 53. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Effectiveness and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with inflammatory bowel disease in real life at 6 months. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1305–12.
 54. Armuzzi A, Fiorino G, Variola A, Manetti N, Fries W, Orlando A, et al. The PROSIT cohort of infliximab biosimilar in IBD: a prolonged follow-up on the effectiveness and safety across Italy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(3):568–79.
 55. Kim HA, Lee E, Lee SK, Park YB, Shin K. Retention rate and efficacy of the biosimilar CT-P13 versus reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a propensity score-matched analysis from the Korean College of Rheumatology Biologics Registry. *BioDrugs.* 2020;34(4):529–39.
 56. Kim NH, Lee JH, Hong SN, Yoon H, Kang HW, Lee SH, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(9):1523–32.
 57. Kim TH, Lee SS, Park W, Song YW, Suh CH, Kim S, et al. A 5-year retrospective analysis of drug survival, safety, and effectiveness of the infliximab biosimilar CT-P13 in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Drug Investig.* 2020;40(6):541–53.
 58. Yu CL, Yang CH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of real-world evidence. *BioDrugs.* 2020;34(5):669–79.
 59. Mourad AI, Gniadecki R. Biologic drug survival in psoriasis: a systematic review and comparative meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7: 625755.
 60. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther.* 2011;33(7):901–13.
 61. Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-term drug survival of TNF inhibitor therapy in RA patients: a systematic review of European national drug registers. *Int J Rheumatol.* 2013;2013: 764518.
 62. Burri E, Juillerat P, Maillard MH, Manz M, Michetti P, Mottet C, et al. Position statement on the use of biosimilars in inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly.* 2019;149: w20148.
 63. Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The biosimilar placebo effect? A systematic review of double-blinded versus open-label studies. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(10):952–9.
 64. Avouac J, Molto A, Abitbol V, Etcheto A, Salcion A, Gutermann L, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: the experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(5):741–8.
 65. Gentileschi S, Barreca C, Bellisai F, Biasi G, Brizi MG, De Stefano R, et al. Switch from infliximab to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a cohort of patients with different rheumatic diseases. Response to: Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1677–1683. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(10):1311–2.
 66. Tweehuysen L vdB, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA. Clinical and immunogenicity outcomes after switching treatment from innovator in rheumatic diseases in daily clinical practice [abstract]. 2016. <https://acrabstracts.org/abstract/clinical-and-immunogenicity-outcomes-after-switching-treatment-from-innovator-in>. Accessed 17 Jun 2021
 67. Gasteiger C, Jones ASK, Kleinstaub M, Lobo M, Horne R, Dalbeth N, et al. Effects of message framing on patients' perceptions and willingness to change to a biosimilar in a hypothetical drug switch. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(9):1323–30.
 68. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, Danese S, Avedano L. Patient perspectives on biosimilars: a survey by the European Federation of Crohn's and ulcerative colitis associations. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):128–33.
 69. Wilkins AR, Venkat MV, Brown AS, Dong JP, Ran NA, Hirsch JS, et al. Patient perspectives on biosimilar insulin. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(1):23–5.
 70. van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, Westhovens R, Huys I. Perception of originator biologics and biosimilars: a survey among Belgian rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *BioDrugs.* 2017;31(5):447–59.
 71. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(7):681–91.
 72. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Leveque D, Sordet C, Sibilia J, et al. Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription: findings from a French web-based survey. *BioDrugs.* 2016;30(6):585–92.
 73. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(5):570–7.
 74. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis.* 2014;8(11):1548–50.
 75. Haghnejad V, Le Berre C, Dominique Y, Zallot C, Guillemin F, Peyrin-Biroulet L. Impact of a medical interview on the decision to switch from originator infliximab to its biosimilar

- in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2020;52(3):281–8.
76. Bakalos G, Zintzaras E. Drug discontinuation in studies including a switch from an originator to a biosimilar monoclonal antibody: a systematic literature review. *Clin Ther.* 2019;41(1):155–73.e13.
77. Kristensen LE, Alten R, Puig L, Philipp S, Kvien TK, Mangues MA, et al. Non-pharmacological effects in switching medication: the nocebo effect in switching from originator to biosimilar agent. *BioDrugs.* 2018;32(5):397–404.
78. Rezk MF, Pieper B. Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):209–18.

Authors and Affiliations

Marko Krstic^{1,2,3,4} · Jean-Christophe Devaud^{2,3} · Joachim Marti^{5,6} · Farshid Sadeghipour^{1,2,3,4,7} 

¹ Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

² Service of Pharmacy, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

³ Center for Research and Innovation in Clinical Pharmaceutical Sciences, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁴ School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland

⁵ Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁶ Centre for Primary Care and Public Health (Unisanté), Lausanne, Switzerland

⁷ Section de Pharmacie, UNIL-Sorge, Bâtiment Génopode, CH-1015 Lausanne, Quartier, Switzerland

Current Expertise, Opinions, and Attitude toward TNF- α Antagonist Biosimilars among Physicians: A Self-Administered Online Survey in Western Switzerland

Krstic M^{1,2,3,4}, Devaud JC^{2,3}, Sadeghipour F^{1,2,3,4}, Joachim M^{5,6}

¹ Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, University of Lausanne, 1206 Geneva, Switzerland

² Service of Pharmacy, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

³ Center for Research and Innovation in Clinical Pharmaceutical Sciences, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

⁴ School of Pharmaceutical Sciences, Department of Hospital Pharmacy, University of Geneva, 1206 Geneva, Switzerland

⁵ Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, 1005 Lausanne, Switzerland

⁶ Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, DESS, Health Economics Unit, 1010 Lausanne, Switzerland

Published in: *Healthcare*. 2022;10(11)

doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare10112152>

Abstract

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) antagonists are biological drugs with multiple authorized biosimilars. Biosimilars are becoming critical to the financial sustainability of health systems. Recent studies emphasize that physicians' knowledge regarding biosimilars has not yet progressed sufficiently to overcome their concerns regarding biosimilars' safety and efficacy. To assess the current knowledge, opinions, and attitudes toward TNF- α antagonist biosimilars among postgraduate physicians and specialists, an anonymous, self-administered survey was implemented on SurveyMonkey between February and May 2022. The survey was validated through think-aloud interviews with senior and postgraduate physicians in rheumatology, gastroenterology, and immunoallergology, and a senior epidemiologist. Participant recruitment was conducted with the help of the physicians' professional societies and departmental head physicians of two university hospitals in Western Switzerland. Most physicians felt more comfortable initiating a TNF- α antagonist biosimilar in biologic-naive patients (BNPs) than switching patients stabilized on the original biologic (originator). However, most participants agreed that BNPs should start treatment with the biosimilar rather than the originator when available. Postgraduate physicians and specialists in rheumatology, gastroenterology, and immunoallergology who participated in this survey were familiar with TNF- α antagonist biosimilars and were confident in prescribing them. Yet, they still preferred to avoid switching a patient already on the originator.



Citation: Krstic, M.; Devaud, J.-C.; Sadeghipour, F.; Marti, J. Current Expertise, Opinions, and Attitude toward TNF- α Antagonist Biosimilars among Physicians: A Self-Administered Online Survey in Western Switzerland. *Healthcare* **2022**, *10*, 2152. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112152>

Academic Editor: Sarfaraz K. Niazi

Received: 20 September 2022

Accepted: 25 October 2022

Published: 28 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

nimal

cells [7,8]. Biosimilars can only be registered on the market after the originator's patent has expired, at a price that is 10 to 30% lower than that of the originator [3,9].

In this study, we will focus on the biosimilars of three tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonists licensed in Switzerland: infliximab, etanercept, and adalimumab. These biologics are used to treat inflammatory autoimmune diseases and possess multiple authorized biosimilars [3,10–16]. Their first biosimilars were approved by the EU in September 2013, January 2016, and March 2017, respectively [3]. As of December 2021, Switzerland was still among the European countries with the lowest adoption of TNF- α antagonist biosimilars, with only a 27% market share in treatment days, compared with the European average of 60% [3].

A lack of knowledge and misunderstanding surrounding biosimilars have been highlighted in the early 2010's as barriers to biosimilars' acceptance by physicians, across multiple specialties [17–20]. Two systematic reviews that included studies from 2014 to 2019 reported that physicians' expertise have been progressing but that objectively-measured knowledge was generally more limited than their self-assessed knowledge [21,22]. Essentially, the early skepticism from healthcare professionals about prescribing and/or administering biosimilars has been decreasing thanks to their increased experience and ongoing education efforts [23]. However, the most recent studies emphasize that physicians' knowledge regarding biosimilars has not yet progressed enough for them to overcome their concerns regarding biosimilars' safety, efficacy, and extrapolation of indications [23–33]. Altogether, these elements contribute to limiting the potential savings mentioned above and putting the financial sustainability of healthcare systems at risk [25].

To date, the exact reasons explaining the low uptake of TNF- α antagonists biosimilars in Switzerland are still unclear [34]. The knowledge of Swiss prescribers regarding biosimilars has only been assessed in a 2019 survey, which reported that only 31% out of 93 Swiss specialists were very familiar with biosimilar medicines [27]. Hence, to better understand the potential barriers to the use of biosimilars in Switzerland, the present study aims to assess the current expertise, opinions, and attitude toward TNF- α antagonist biosimilars among postgraduate physicians and specialists in Western Switzerland.

2. Materials and Methods

The questionnaire was sent to postgraduate physicians and specialists in rheumatology, gastroenterology, and immunoallergology, practicing in Western Switzerland, likely to prescribe TNF- α antagonists and their biosimilars. Physicians from other specialties where TNF- α antagonists are used only in response to autoimmune reactions from concomitant therapies such as oncology or hematology were not included. The survey was self-administered on SurveyMonkey (Momentive Inc., San Mateo, CA, USA), an online survey site [35].

The head physicians of the rheumatology, gastroenterology, and immunoallergology departments at two university hospitals were contacted to recruit hospital-based physicians. In parallel, the Swiss societies of Gastroenterology (SSG), of Rheumatology (SSR) and immunoallergology (SSAI) were contacted to recruit the specialists practicing in their offices or in other medical structures. The project was accepted by all parties, with the exception of the SSAI, one of the head physicians of the immunoallergology department and one of the head physicians of the gastroenterology department. Participation in the survey was voluntary and was only possible through links sent to the parties who agreed to help us recruit participants. No incentives were offered to increase the response rate.

The questionnaire was developed especially for this study by three hospital pharmacists and one health economist, based on previously published surveys from 2014 to 2020 [17,18,27,36,37]. The questions were developed in French, as this is the official language used in Western Switzerland. The first version of the survey was reviewed and refined by a senior epidemiologist, with expertise in survey design. The updated survey was then implemented on SurveyMonkey and technical functionalities were reviewed on the desktop and mobile versions by two authors.

Eight interviews using a think-aloud protocol were conducted by one of the pharmacists responsible for developing the questionnaire, which led to further changes to the questionnaire. Questionnaires were administered on a desktop computer or a tablet to a senior physician from each specialty and five postgraduate physicians (one in rheumatology, one in immunoallergology, two in anesthesiology and one in internal medicine) to obtain feedback from specialists and junior physicians. The final version of the questionnaire consisted of 13 questions; eight discrete choice questions, three 5-Point Likert scale questions, and two 6-Point Likert scale questions. A knowledge score (KS) of 0 to 100% was calculated based on participants' agreement or disagreement with seven statements (available in the Supplementary Materials). The mean of correct statements was calculated for each participant as well as the maximum, minimum, standard deviation, and mean of correct answers for all participants.

The items in each of the 13 questions were randomized to avoid order bias and a completeness check was performed automatically by SurveyMonkey at the end of the survey, once respondents had clicked the "Submit" button. All items in each question were mandatory and no non-response options such as "not applicable" or "prefer not to say" were available. Respondents were able to review and edit their answers, provided they did not click on the "Submit" button to exit the survey. The answers were automatically captured by SurveyMonkey and then extracted onto a Microsoft Excel database (version 16, Microsoft Corporation, Redmond, USA). The data was collected between 25 January 2022 and 25 May 2022 and IP addresses and cookies were not recorded as the survey was guaranteed to be anonymous.

As our survey did not collect any personal or healthcare data, and was strictly anonymous, the local Ethics Committee (Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain) ruled that it did not require further approval (Req. n°2021–00773) [38]. Participants were informed of the terms of the study (i.e., anonymity, purpose, data processing, and identity of the investigator) through an informative introductory page at the beginning of the survey and by their respective head physicians. Rheumatologists and gastroenterologists were also informed by their professional association via e-mail. Furthermore, this study was written in accordance with the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES) statement [39].

Descriptive statistics were reported using numbers, means, and standard deviations. Analysis of the variance of the dependent variables was performed using Bartlett's and Levene's tests. Parametric and nonparametric methods were used to compare the participants' age, KS, and years of cumulative experience (CE). Age was assessed by specialty and place of practice. Years of CE were compared by specialty and place of practice, and KS was evaluated by specialty, years of CE and place of practice. Ordinal data issued from the 5 and 6-Point Likert scale questions were evaluated by specialty, years of CE, and place of practice using nonparametric methods. The association between the participants' answers to the 5 and 6-Point Likert scale questions and the KS was assessed using ordinal regression analysis. Statistical significance was considered at a $p < 0.05$ threshold. All analyses were performed using R (Version 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and are available in Supplementary information [40].

3. Results

3.1. Respondent's Characteristics

A total of 37 physicians exclusively from the cantons of Geneva and Vaud participated in the survey, representing 10% of the specialists in these cantons as of May 2022, according to the Swiss Medical Register: four (11%) in gastroenterology, 11 (30%) in immunoallergology and 22 (59%) in rheumatology [41]. Thirty (81%) participants were primarily in hospital practice, while the remainder were in office practice. The mean (sd) age was 44 (12) years, with rheumatologists being significantly older than gastroenterologists and immunoallergologists ($p < 0.01$). Office-based physicians were also significantly older than hospital-based physicians ($p < 0.01$). Eighteen participants (49%) reported having less than

10 years of cumulated experience (CE), eight had between 10 and 20 years of CE (22%) and 11 had more than 20 years of CE (30%).

The most frequently treated diseases were psoriatic arthritis ($n = 20$, 17%), rheumatoid arthritis ($n = 20$, 17%), and systemic inflammatory diseases ($n = 18$, 16%). Four physicians (11%) had not yet prescribed TNF- α antagonists biosimilars at the time of the survey. The reference TNF- α antagonists whose biosimilars were the most prescribed were: infliximab (22, 71%), etanercept (16, 52%), and adalimumab (15, 48%). The prescription frequency of TNF- α antagonist biosimilars is shown in Figure 1.

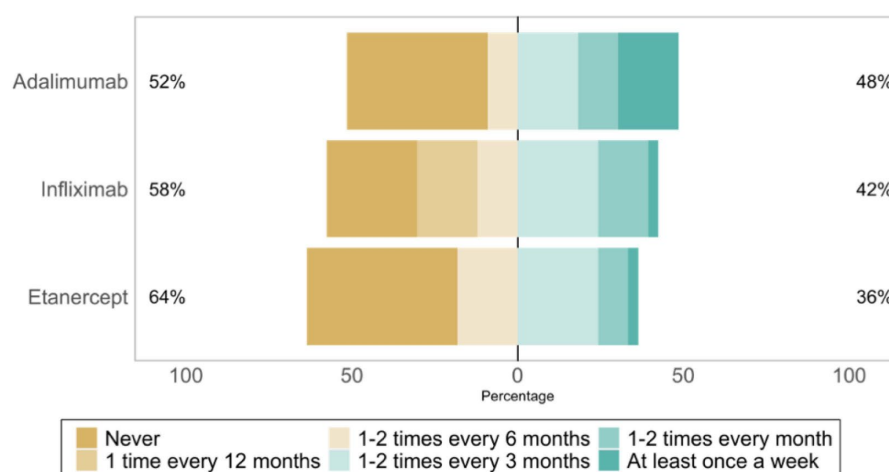


Figure 1. Prescribing frequency of reference TNF- α antagonists biosimilars, from most to least prescribed ($n = 33$).

3.2. Experience and Knowledge Regarding Biosimilars

A majority of respondents ($n = 25$, 67%) agreed or strongly agreed (strongly/agreed) that their level of knowledge regarding biosimilars was “good”. Similarly, participants strongly/agreed ($n = 26$, 70%) that they felt “well informed” about biosimilars, having enough information about safety of use (n strongly/agree = 27, 82%) and therapeutic efficacy (n strongly/agree = 26, 79%) to be comfortable with prescribing them. With respect to the level of knowledge and information, office-based physicians agreed significantly more than hospital-based practitioners ($p < 0.05$).

The most common sources of information used by participants were “the Swiss Compendium of Medicines website” and “self-study and scientific literature” (Figure 2) [42]. The least used source of information were “the media” and physicians’ “fellow pharmacists”. Rheumatologists received more visits from industry representatives than gastroenterologists and immunoallergologists ($p = 0.03$).

Twenty-eight (85%) participants strongly/agreed that they present information about biosimilars in a positive manner when discussing them with their patients. However, only a minority explicitly use the term “biosimilar” during consultations with their patients (n disagreed or strongly disagreed = 13 (39%), n neither disagreed nor agreed = 9 (27%), n strongly/agreed = 11 (33%)), with rheumatologists using the term “biosimilar” significantly more than gastroenterologists ($p < 0.05$).

Twenty-five participants (75%) strongly/agreed that their patients who have not yet started treatment with the reference biologic (i.e., originator) were willing to start treatment with the biosimilar. Twenty-three participants (69%) strongly/agreed that they had enough time to offer a biosimilar to their biologic-naïve patients (BNPs) and explain the reasons why. Furthermore, a majority ($n = 23$, 69%) of physicians strongly/agreed with routine prescribing of biosimilars instead of original biologics for BNPs. Additionally,

28 (84%) physicians strongly/agreed that patients who have never used biologics should start treatment with a biosimilar, if one exists and is available. On the contrary, only 5 (15%) participants agreed that their patients in remission were willing to substitute their originator with the biosimilar, and the majority ($n = 17$, 51%) disagreed or strongly disagreed (strongly/disagreed) with having enough time to propose a biosimilar substitution and explain the purpose.

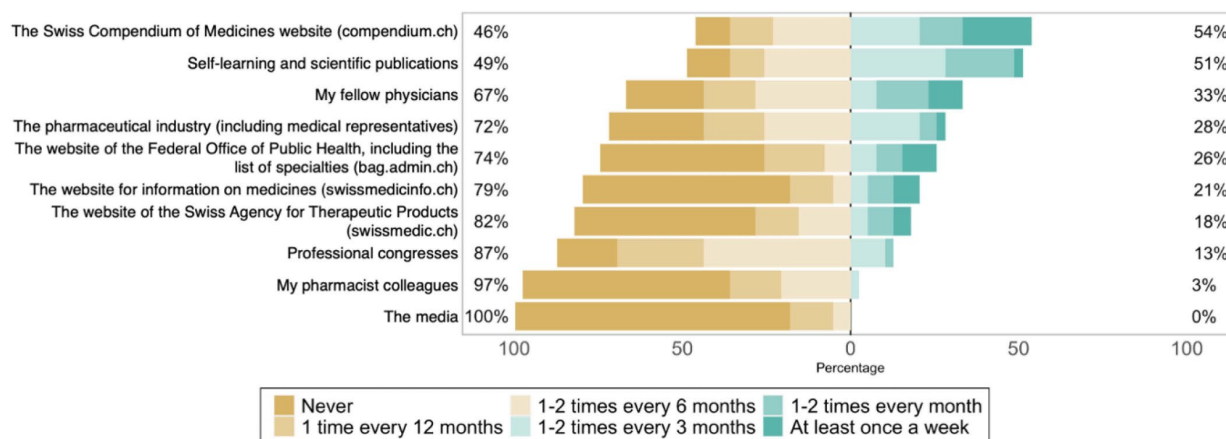


Figure 2. Participants’ answers to each item in the question “In the past 12 months, how often have you used the following sources of information regarding biosimilars?” ($n = 37$).

Knowledge Score (KS)

The average (sd, min, max) KS score of all participants was 74% (16, 29%, 100%). There were no significant differences in mean KS between gastroenterologists, immunoallergologists, and rheumatologists, but participants with more than 20 years of CE had a significantly lower KS than respondents with between 10 and 20 years of CE (64% vs. 84%, $p = 0.02$). The lowest rate of correct answers ($n = 17$, 46%) was for the statement “A biosimilar has the same immunogenicity as its originator”. The rate of correct answers for the three statements regarding the definition of biosimilars was 78%, 68%, and 68% (Figure 3).

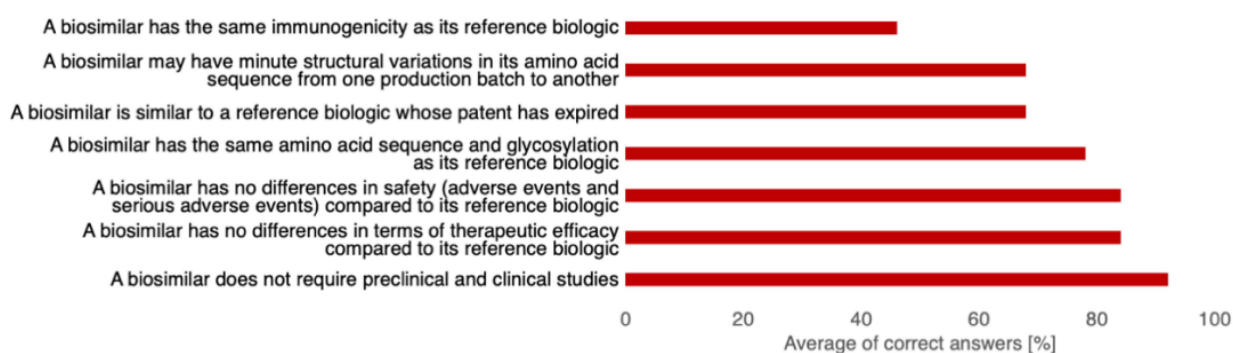


Figure 3. Averages of correct answers for each statement used to calculate the knowledge score. ($n = 37$).

In an ordinal regression model, there was a significant negative association between participants with higher KS and the statement “I prescribe a biosimilar in a patient based primarily on my clinical experience” ($p = 0.02$). In a second ordinal regression model, there was a significant negative association between KS and the statement “I explicitly use the

term “biosimilar” when talking to my patients who are going to start a biosimilar or to whom I want to suggest a biosimilar substitution” ($p = 0.02$). On the contrary, there was a significant positive association between KS and participants agreeing with the statement “The lack of incentive systems is a barrier to the prescription of biosimilars in Switzerland” ($p = 0.02$)

3.3. Confidence in TNF- α Antagonist Biosimilars

Only a few physicians disagreed ($n = 4$, 11%) or strongly disagreed ($n = 1$, 3%) with being comfortable talking about the benefits of biosimilars to their patients or colleagues. Rheumatologists felt more comfortable than immunoallergologists and gastroenterologists in both cases ($p < 0.01$), while immunoallergologists were more comfortable than gastroenterologists when discussing biosimilars with their patients ($p < 0.01$). A slight majority of participants ($n = 11$, 33%) strongly/agreed that they prescribed biosimilars based primarily on their own clinical experience. Similarly, a larger majority ($n = 19$, 57%) strongly/disagreed with the statement “When a biosimilar comes on the market, I prefer to wait for the results of substitution in my colleagues’ patients before proposing the substitution to my patients”. The majority of physicians ($n = 30$, 90%) readily prescribed biosimilars to BNPs using literature findings, with rheumatologists more likely than immunoallergologists and gastroenterologists ($p < 0.01$). Thirty (90%) participants expressed confidence in the therapeutic management of BNPs for whom they prescribed biosimilars. Furthermore, most participants ($n = 26$, 79%) strongly/agreed with initiating treatment with a biosimilar rather than substituting the originator in patients already in remission.

Sixteen (48%) physicians strongly/disagreed to offer a biosimilar substitution to their patients already on an originator and in remission. If participants relied solely on findings from the literature, the majority ($n = 19$, 57%) strongly/disagreed to switch patients who had difficulty achieving remission. Yet, seventeen (51%) participants strongly/agreed with the statement “Prescribing a biosimilar gives me confidence in the therapeutic management of my patients who have not yet started their treatment with the originator”.

3.4. Opinion Regarding Biosimilars of TNF- α Antagonists

Biosimilar prescribing was well promoted in the participant's institutions/office (n strongly/agreed = 22, 63%). However, when asked if biosimilar prescription was promoted by the Swiss Federal Office of Public Health, participants’ answers were mixed (n strongly/disagreed = 11 (33%), n neither disagreed nor agreed = 11 (33%), n strongly/agreed = 11 (33%). On another note, a minority ($n = 4$, 12%) acknowledged that they had refrained from prescribing biosimilars because health insurance companies routinely blocked their reimbursement for off-label use. Thirty-one (94%) physicians strongly/agreed that biosimilars represent an opportunity to reduce healthcare costs. Nevertheless, opinions were more mitigated regarding the statement “The lack of incentive systems is a barrier to the prescription of biosimilars in Switzerland” (n strongly/disagreed = 6 (18%), n neither disagreed nor agreed = 15 (39%), n strongly/agreed = 14 (42%). Answers were mixed when participants were asked if the success of a substitution of an originator by its biosimilar depended mainly on the physician-patient relationship (n strongly/disagreed = 6 (18%), n neither disagreed nor agreed = 10 (30%), n strongly/agreed = 17 (51%).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study assessing the expertise, experience, and opinion regarding TNF- α antagonist biosimilars of postgraduate physicians and specialists in rheumatology, gastroenterology, and immunoallergology in Western Switzerland. This study follows previous work undertaken in Western Switzerland, which reported a substantial discontinuation rate among patients treated with an infliximab biosimilar (i.e., CT-P13) [34]. Given the economic stakes associated with biosimilars, an evaluation of potential barriers to the use of biosimilars in Western Switzerland was required.

4.1. A Slow but Positive Trend in Knowledge and Confidence in Biosimilars

In general, the physicians in our study felt well-informed about biosimilars and agreed that their level of knowledge was “good”. They felt comfortable discussing biosimilars with their colleagues and patients, and reported positively presenting information about biosimilars, even if they did not explicitly use the term “biosimilar” during consultations with their patients. Their good level of knowledge was objectively confirmed with the calculation of a knowledge score (KS). However, questions regarding the technical definitions related to the structure of biosimilars (i.e., amino acid chain and glycosylation) or to their similarity to their respective original biologics (originators) were not answered correctly by a majority of our participants, reflecting the results reported by a 2021 systematic review in which physicians tended to have higher self-reported knowledge compared with their actual knowledge [21]. Furthermore, only 46% of our participants stated that biosimilars had the same immunogenicity as their originators, which is also consistent with the literature, where varying levels of surveyed physicians believe that a biosimilar and its originator do not have the same immunogenicity [19,36,43,44]. In addition, KS was negatively associated with using clinical experience alone to prescribe biosimilars, meaning that participants with higher KS relied on other sources of information to guide their decision (e.g., literature or fellow physicians).

Physicians practicing for more than 20 years had a significantly lower KS than those who had between 10 and 20 years of cumulated experience. Of course, this result alone does not suggest that younger generations of physicians are better trained and informed about biosimilars, but a trend may be emerging as new biosimilars are being approved. A comparison of the data from two studies from the Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM) that took place in 2013 and 2019 revealed a 76% to 90% increase in the level of knowledge about biosimilars in European prescribers [27]. This observation is consistent with the hypothesis that there is a positive trend in the positive evolution of knowledge about biosimilars over the past decade. Interestingly, the 2019 ASBM study also reported that 31% of Swiss physicians considered themselves “very familiar” with biosimilars, 51% had only a “basic understanding”, 14% “could not define them”, and 5% had “never heard of them”. It is worth noting that a higher proportion of physicians in our study agreed that they had a “good” level of knowledge regarding biosimilars, compared to the 2019 ASBM’s data.

Three older surveys conducted between 2014 and 2015 reported lower awareness of biosimilars and limited confidence in prescribing them, certainly due to the limited availability of biosimilars at that time [17,19,20]. The first study (2014) was conducted in Europe with 307 inflammatory bowel disease (IBD) specialists and reported that 61% felt “little or no confidence” in prescribing them [19]. The second one (2015) was led by the ASBM in South America with 399 prescribers from four countries and 10 specialties [17]. Again, only 53% of the participants considered themselves “familiar” with biosimilars. The third one (2015), with 220 Japanese rheumatologists and oncologists, reported that 35% of them had “never heard” of the term “biosimilar” [20]. This relative lack of awareness during these years may be explained by the fact that, until 2016, only four biologics (i.e., epoetin alfa, filgrastim, insulin glargine, and somatropin) had biosimilars approved by the European Medicines Agency (EMA), the world’s primary regulatory body for biosimilar drug approval [45–49]. However, despite multiple biosimilars being approved in the following years (TNF- α antagonists: infliximab (2016), etanercept (2017), and adalimumab (2017); antineoplastic agents: rituximab (2018), trastuzumab (2018), and bevacizumab (2019)), physicians’ global expertise in biosimilars remained low, while older concerns flourished, suggesting that the positive trend mentioned above may take more years to realize its potential [50–55].

Hence, following these European market authorizations, two systematic reviews (from 2019 and 2021) summarized the state of physicians’ knowledge and acceptance of biosimilars in multiple specialties. The first included three U.S.-based studies and 17 that originated in Europe (from 2014 to 2018) [22]. The second included 23 studies from 2014

to 2019, also primarily European [21]. Both reviews reported varying levels of familiarity with biosimilars (49% to 67%) and general concerns about the safety, efficacy, extrapolation, interchangeability, and immunogenicity of biosimilars. The second review also reported that physicians' objectively measured knowledge, was generally more limited compared to their self-reported knowledge, as mentioned before. In addition, the most recent studies from 2021 reported that efficacy and confidence in biosimilars were still the primary barriers to their prescribing, in multiple settings and specialties [24,29,31].

4.2. Physician's Prescription Behavior

Regarding their prescription behavior, physicians in our study preferred to prescribe a biosimilar to BNPs rather than substituting the originator for an already stabilized patient, which is also reported by multiple studies with participants from various specialties and settings in the literature [24,31,56,57]. Interestingly, participants in our study were less likely to switch stabilized patients than the 95 Swiss physicians in the 2019 ASBM study [27]. This may be because the physicians in our study reported not having enough time to manage biosimilar substitutions or because their patients, who were already taking the originator, were reluctant to consider a non-medical switch (i.e., a change of medication in a stable patient to another (non-generic) medication, for reasons other than side effects, poor adherence, or lack effectiveness) [58]. Another explanation comes from several observational studies in the literature which reported that patients who were switched from an originator to its biosimilar experienced an increase in their disease symptoms, a loss of treatment efficacy or even adverse effects [59]. In any case, this raises the question of the extent to which prescribers are aware of their contribution to healthcare costs, as biosimilars have to be at least 25% less expensive than their originators in Switzerland. In our study, the positive association between KS and the statement "*The lack of incentive systems is a barrier to the prescription of biosimilars in Switzerland*" suggests that physicians with greater knowledge regarding biosimilars are more sensitive to the economic implications of biosimilars and their prescription. This is not necessarily a given in Switzerland, as originator drugs and their biosimilars benefit from the same reimbursement rates and patients contribute only 10% of their outpatient treatment in direct payments.

In the rest of the literature, specialists' prescription behavior reported by studies from 2019 onward diverged by location. Indeed, European-based studies tended to report a greater proportion of physicians who are comfortable with biosimilar substitution or are likely to switch patients who are doing well on the originator, compared with countries outside EMA jurisdiction or under FDA regulations.

4.3. Opinion Regarding the Prescription of TNF- α Antagonists Biosimilars in Switzerland

Promoting the prescription of biosimilars at the national level, for example through incentives or national tenders, is complex because Switzerland is a federal state (confederation). Hence, each member state (cantons) retains its independence but is subject to the central authority, essentially consisting of a coordinating body whose decisions must be taken unanimously by the member states. In general, although the central authority coordinates health policy strategies (e.g., strategy "Health2030"), the cantons have the freedom to implement them as they see fit [60]. Hence, even though the prescription of TNF- α antagonist biosimilars is known to be well-promoted in Western Switzerland, it is not necessarily the case in the central and eastern part of Switzerland, as reported by the Swiss Biosimilars Barometer (SBB), an annual report published by a community of interest to promote biosimilars in Switzerland [61,62]. This year's report noted that regional disparities in Switzerland regarding the prescribing of biosimilars continued to widen and that drug costs for mandatory health insurance could have been reduced by about 100 million Swiss francs if biosimilars had been used consistently [61,63]. Although this amount of savings is based only on direct purchase prices and does not take into account discounts negotiated between hospitals and pharmaceutical industries or the full direct costs required to introduce a biosimilar in a hospital, it does highlight the political power

of cantons to operate as they see fit and to prioritize the use of more expensive originators in their hospitals [34]. Indeed, there were no official guidelines for the implementation, management, or use of biosimilars in Switzerland at the time of this study.

The main limitation of the present study is its relatively low response rate and thus its ability to infer to a larger population of rheumatologists, gastroenterologists, and immunoallergologists in the cantons of Vaud and Geneva. However, the majority of responses were rarely correlated with specialties (i.e., rheumatology, gastroenterology, or immunology), years of cumulative experience (i.e., <10 years, between 10 and 20 years, or >20 years), or place of practice (i.e., office or hospital), meaning that the overall results reported by our study might be generalized to all practitioners prescribing TNF- α antagonist biosimilars in Western Switzerland.

Future studies should include the rest of the regions of Switzerland, or at least the cantons with a university-level hospital (i.e., Basel, Bern, and Zurich) to better characterize the regional differences identified in the SBB report. Creating a questionnaire that would be fully understood by all prescribers of biosimilars in Switzerland is a complex task; not only would there be specificities with respect to the prescribers' specialties or place of practice, but also back-translation methodologies (two-way translations by two independent translators) would be required to ensure that the questionnaire is understood in French, German and Italian (the three official languages in Switzerland.). Nevertheless, such results would help to understand and address regional disparities regarding the use of TNF- α antagonist biosimilars in Switzerland and lay the groundwork for concrete actions to optimize our healthcare resources.

5. Conclusions

The present study reported current expertise, opinions, and attitudes toward TNF- α antagonist biosimilars among postgraduate physicians and specialists in Western Switzerland. Participants' knowledge and confidence in these biosimilars were high and consistent with the current trend reported in the literature. Respondents seemed particularly comfortable initiating biosimilar therapy in biologic-naïve patients, whereas a significant proportion expressed concerns about switching patients already receiving an originator. Further studies would be needed to assess the need for specific guidelines for biosimilar switching or whether national incentives should be established to facilitate the communication around these biosimilars and their prescription.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/healthcare10112152/s1>.

Author Contributions: M.K., J.-C.D., F.S. and J.M. participated in the development of the questionnaire. M.K. conducted the individual interviews for the development of the questionnaire, after which M.K. and J.-C.D. participated in the first revision of the questionnaire. F.S. and J.M. then independently validated it. F.S., J.-C.D. and M.K. met with the department heads to convince them to distribute the questionnaire in their departments. M.K. and J.-C.D. analyzed the results before a first revision by F.S. and J.M. The four authors participated in the writing and revision of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethical review and approval was waived for this study because no personal information or IP addresses were collected from participants.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived because the study did not collect personal data or IP addresses during survey administration.

Data Availability Statement: Dataset and questionnaire available upon request to the corresponding author.

Acknowledgments: The authors would like to thank the following people for their contribution to the development of the survey: Alexandre Dumusc, Benedict Fallet, Dimitri Horn, Sarah Henchoz,

Laura Moi and Federico Cathieni, Alex Kodiyan, Pedro Ming-Azevedo, and Mehdi Vollet. The authors would also like to express their gratitude to the Swiss Society of Rheumatology and the Swiss Society of Gastroenterology for their valuable assistance in the dissemination of the survey. Finally, a special thank you to the department heads who agreed to disseminate our survey in their respective departments: Axel Finckh, Thomas Hügler, Darius Moradpour, Giuseppe Pantaleo, and Alain Schoepfer.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. BCC Research. Biologic Therapeutic Drugs: Technologies and Global Markets. Available online: <https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biologic-therapeutic-drugs-technologies-markets-report.html> (accessed on 14 September 2021).
2. Mikulic, M. Global Pharmaceutical Industry—Statistics & Facts. Available online: <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/> (accessed on 14 September 2021).
3. Institute for Human Data Science (IQVIA). The Impact of Biosimilar Competition in Europe. Available online: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_=1580989922494 (accessed on 16 March 2022).
4. Institute for Human Data Science (IQVIA). Advancing Biosimilar Sustainability in Europe: A Multi-Stakeholder Assessment. Available online: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe.pdf?_=1582559849932 (accessed on 24 February 2020).
5. Institute for Human Data Science (IQVIA). The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. Available online: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_=1580989922494 (accessed on 6 February 2020).
6. Moorkens, E.; Vulto, A.G.; Huys, I.; Dylst, P.; Godman, B.; Keuerleber, S.; Claus, B.; Dimitrova, M.; Petrova, G.; Sović-Brkičić, L.; et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0190147. [CrossRef] [PubMed]
7. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Biological Product Definitions. Available online: <https://www.fda.gov/media/108557/download> (accessed on 6 February 2020).
8. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Biosimilars. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars> (accessed on 18 March 2022).
9. European Medicine Agency (EMA). Biosimilars. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar> (accessed on 18 March 2022).
10. Murage, M.J.; Tongbram, V.; Feldman, S.R.; Malatestinic, W.N.; Larmore, C.J.; Muram, T.M.; Burge, R.T.; Bay, C.; Johnson, N.; Clifford, S.; et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Patient Prefer. Adherence* **2018**, *12*, 1483–1503. [CrossRef]
11. Yasmeen, N.; Sawyer, L.M.; Malottki, K.; Levin, L.; Apol, E.D.; Jemec, G.B. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J. Dermatol. Treat.* **2020**, *33*, 204–218. [CrossRef]
12. Yu, C.L.; Yang, C.H.; Chi, C.C. Drug Survival of Biologics in Treating Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Evidence. *BioDrugs* **2020**, *34*, 669–679. [CrossRef] [PubMed]
13. Peyrin-Biroulet, L.; Van Assche, G.; Gómez-Ulloa, D.; García-Álvarez, L.; Lara, N.; Black, C.; Kachroo, S. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *15*, 25–36. [CrossRef] [PubMed]
14. MSD Merck Sharp & Dohme AG. Remicade®. Available online: <https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=EN#section4> (accessed on 18 March 2022).
15. AbbVie AG. Humira®, Solution Injectable. Available online: <https://www.swissmedicinfo.ch/#section4> (accessed on 18 March 2022).
16. Pfizer AG. Enbrel®/Enbrel MyClic®. Available online: <https://www.swissmedicinfo.ch/#section4> (accessed on 18 March 2022).
17. Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM). ASBM Latin America Prescribers Survey. Available online: <https://safebiologics.org/wp-content/uploads/2015/06/ASBM-Latin-America-2015-FINAL.pdf> (accessed on 8 March 2022).
18. Beck, M.; Rybarczyk-Vigouret, M.-C.; Levêque, D.; Sordet, C.; Sibilia, J.; Velten, M.; On behalf of the CRI (Club “Rhumatismes et Inflammations”). Rheumatologists’ Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs* **2016**, *30*, 585–592. [CrossRef]
19. Danese, S.; Fiorino, G.; Michetti, P. Viewpoint: Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn’s and Colitis Organization. *J. Crohns. Colitis.* **2014**, *8*, 1548–1550. [CrossRef]
20. Tanabe, K.; Sugimoto, N.; Fujimoto, Y. A Web-Based Survey to Investigate the Extent of Awareness and Understanding for Biosimilar among Japanese Physicians and Pharmacists. *Value Health* **2015**, *18*, A658. [CrossRef]
21. Sarnola, K.; Merikoski, M.; Jyrkkä, J.; Hämeen-Anttila, K. Physicians’ perceptions of the uptake of biosimilars: A systematic review. *BMJ Open* **2020**, *10*, e034183. [CrossRef]

22. Leonard, E.; Wascovich, M.; Oskouei, S.; Gurz, P.; Carpenter, D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **2019**, *25*, 102–112. [CrossRef]
23. Yang, J.; Blinzler, K.; Lankin, J.; Vijayakumar, S.; Maculaitis, M.C.; Shelbaya, A. Evolving Perceptions, Utilization, and Real-World Implementation Experiences of Oncology Monoclonal Antibody Biosimilars in the USA: Perspectives from Both Payers and Physicians. *BioDrugs* **2021**, *36*, 71–83. [CrossRef] [PubMed]
24. Marín-Jiménez, I.; Carrascosa, J.M.; Guigini, M.A.; Monte-Boquet, E. Knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars use across specialty physicians and hospital pharmacists: A national survey. *Farm. Hosp.* **2021**, *45*, 240–246. [PubMed]
25. Cohen, H.P.; McCabe, D. The Importance of Countering Biosimilar Disparagement and Misinformation. *BioDrugs* **2020**, *34*, 407–414. [CrossRef] [PubMed]
26. Hadoussa, S.; Bouhlel, M.; A Soussi, M.; Drira, C.; Hadoussa, M.; Khrouf, M.R. Perception of hematologists and oncologists about the biosimilars: A prospective Tunisian study based on a survey. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2019**, *26*, 124–132. [CrossRef] [PubMed]
27. Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM). ASBM Survey of European Prescribers. Understanding and Knowledge of Biosimilar Medicines. Available online: <https://safebiologics.org/wp-content/uploads/2020/06/EU-Survey-2019.pdf> (accessed on 8 March 2022).
28. Aoki, Y.; Sai, K.; Katsuta, Y.; Suzuki, M.; Suzuki, Y.; Ishii-Watabe, A.; Saito, Y. Questionnaire Survey on Adoption and Prescription of Biosimilars (Antibody and Its-related Products) by Medical Doctors in Japan. *YAKUGAKU ZASSHI* **2022**, *142*, 547–560. [CrossRef]
29. Poon, S.Y.-K.; Hsu, J.C.; Ko, Y.; Chiang, S.-C. Assessing Knowledge and Attitude of Healthcare Professionals on Biosimilars: A National Survey for Pharmacists and Physicians in Taiwan. *Healthcare* **2021**, *9*, 1600. [CrossRef]
30. Mhiri, A.; Khemakhem, M.; Kalboussi, N.; Kacem, B. Knowledge and perceptions of biosimilar medicines by health professionals in Tunisia. *Ann. Pharm. Fr.* **2021**, *80*, 327–339. [CrossRef] [PubMed]
31. Gibofsky, A.; McCabe, D. US rheumatologists' beliefs and knowledge about biosimilars: A survey. *Rheumatology* **2020**, *60*, 896–901. [CrossRef]
32. Karateev, D.; Belokoneva, N. Evaluation of Physicians' Knowledge and Attitudes Towards Biosimilars in Russia and Issues Associated with Their Prescribing. *Biomolecules* **2019**, *9*, 57. [CrossRef] [PubMed]
33. Demir-Dora, D.; Aksoyalp, Z. Medical students' knowledge and awareness levels about biologics and biosimilars: The earlier the better? *Expert Opin. Biol. Ther.* **2022**, *22*, 245–251. [CrossRef] [PubMed]
34. Krstic, M.; Devaud, J.-C.; Marti, J.; Sadeghipour, F. Exploring the Reasons Behind the Substantial Discontinuation Rate Among Patients Taking CT-P13 in a Large Tertiary Hospital in Western Switzerland: A Retrospective Cohort Study Using Routinely Collected Medical Data. *Drugs Real World Outcomes* **2022**, *9*, 425–436. [CrossRef]
35. Momentive. SurveyMonkey. Available online: <https://www.surveymonkey.com> (accessed on 1 April 2022).
36. Danese, S.; Fiorino, G.; Michetti, P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J. Crohn's Colitis* **2016**, *10*, 1362–1365. [CrossRef]
37. Cook, J.W.; McGrath, M.K.; Dixon, M.D.; Switchenko, J.M.; Harvey, R.D.; Pentz, R.D. Academic oncology clinicians' understanding of biosimilars and information needed before prescribing. *Ther. Adv. Med Oncol.* **2019**, *11*. [CrossRef]
38. The Federal Assembly of the Swiss Confederation. Federal Act on Research Involving Human Beings. Available online: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/en> (accessed on 1 April 2022).
39. Eysenbach, G. Improving the Quality of Web Surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J. Med Internet Res.* **2004**, *6*, e34. [CrossRef]
40. Computer Program. R: A language and environment for statistical computing. In *R Foundation for Statistical Computing*; Computer Program: Vienna, Austria, 2022.
41. Federal Office of Public Health (FOPH). Register of Medical Professions. Available online: <https://www.medregom.admin.ch/EN> (accessed on 31 May 2022).
42. HCI Solutions SA. Compendium.ch. Available online: <https://compendium.ch> (accessed on 28 July 2022).
43. Cohen, H.; Beydoun, D.; Chien, D.; Lessor, T.; McCabe, D.; Muenzberg, M.; Popovian, R.; Uy, J. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv. Ther.* **2016**, *33*, 2160–2172. [CrossRef] [PubMed]
44. Park, S.-K.; Moon, W.; Kim, E.S.; Park, S.H.; Park, D.I. Knowledge and Viewpoints on Biosimilar Monoclonal Antibodies among Asian Physicians: Comparison with European Physicians. *Korean J. Gastroenterol.* **2019**, *74*, 333–340. [CrossRef] [PubMed]
45. European Medicines Agency (EMA). Abasaglar. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abasaglar-previously-abasria#authorisation-details-section> (accessed on 20 June 2022).
46. European Medicines Agency (EMA). Binocrit. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/binocrit#authorisation-details-section> (accessed on 20 June 2022).
47. European Medicines Agency (EMA). Tevagrastim. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tevagrastim#authorisation-details-section> (accessed on 20 June 2022).
48. European Medicines Agency (EMA). Zarzio. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zarzio#authorisation-details-section> (accessed on 20 June 2022).
49. European Medicines Agency (EMA). Omnitrope. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omnitrope#authorisation-details-section> (accessed on 20 June 2022).

50. European Medicines Agency (EMA). Inflectra. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra> (accessed on 6 April 2021).
51. European Medicine Agency (EMA). Erelzi. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erelzi> (accessed on 21 June 2022).
52. European Medicine Agency (EMA). Rixathon. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rixathon> (accessed on 21 June 2022).
53. European Medicine Agency (EMA). Amgevita. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita> (accessed on 21 June 2022).
54. European Medicine Agency (EMA). Kanjinti. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanjinti#authorisation-details-section> (accessed on 21 June 2022).
55. European Medicine Agency (EMA). Zirabev. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zirabev> (accessed on 21 June 2022).
56. O'Callaghan, J.; Bermingham, M.; Leonard, M.; Hallinan, F.; Morris, J.M.; Moore, U.; Griffin, B.T. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2017**, *88*, 252–261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Feldman, M.; Reilly, M.S. A white paper: US biosimilars market on pace with Europe. *Generics Biosimilars Initiat. J.* **2020**, *9*, 150–154. [[CrossRef](#)]
58. Krstic, M.; Devaud, J.-C.A.; Sadeghipour, F. Pharmacists' considerations on non-medical switching at the hospital: A systematic review of the economic outcomes of cost-saving therapeutic drug classes. *Eur. J. Hosp. Pharm.* **2021**, *28*, e2–e7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Federal Office of Public Health (FOPH). Health2030. Available online: <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/strategie-und-politik/gesundheit-2030.html> (accessed on 22 July 2022).
60. Curafutura bc, Intergenerika. Baromètre des biosimilaires Suisse 2022: Les Biosimilaires Encore Trop Peu Utilisés en Suisse. Available online: <https://curafutura.ch/fr/barometre-des-biosimilaires-suisse-les-biosimilaires-encore-trop-peu-utilises-en-suisse/> (accessed on 23 June 2022).
61. Institute fo Human Data Science (IQVIA). Homepage. Available online: <https://www.iqvia.com> (accessed on 23 June 2022).
62. Curafutura bc, Intergenerika. Baromètre des biosimilaires Suisse 2020. Available online: https://biosimilar.ch/wp-content/uploads/simple-file-list/Biosimilar_Barometer_1_April-2021_FR.pdf (accessed on 23 June 2022).
63. Curafutura bc, Intergenerika. Baromètre des biosimilaires Suisse 2021. Available online: https://biosimilar.ch/wp-content/uploads/simple-file-list/Biosimilar_Barometer_2_September-2021_FR.pdf (accessed on 23 June 2022).

Does the introduction of an infliximab biosimilar always result in savings for hospitals? A descriptive study using real-world healthcare resource utilization costs

Krstic M^{1,2,3,4}, Devaud JC^{2,3}, Sadeghipour F^{1,2,3,4}, Joachim M^{5,6}

¹ Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, University of Lausanne, 1206 Geneva, Switzerland

² Service of Pharmacy, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

³ Center for Research and Innovation in Clinical Pharmaceutical Sciences, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

⁴ School of Pharmaceutical Sciences, Department of Hospital Pharmacy, University of Geneva, 1206 Geneva, Switzerland

⁵ Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, 1005 Lausanne, Switzerland

⁶ Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, DESS, Health Economics Unit, 1010 Lausanne, Switzerland

Submitted to: *Health Economics Review* (02.06.2023)

Abstract

Objective

Non-medical switching (NMS) of biosimilars in hospitals may result in treatment discontinuation or increased health resource utilization (HRU). This retrospective cohort study aims to assess the impact of the introduction of CT-P13 on the healthcare expenditures of patients who were treated with originator infliximab (OI) or CT-P13.

Methods

Gastroenterology, immunoallergology (IMM) and rheumatology (RHE) patients treated between September 2017 and December 2020 at a university hospital in Western Switzerland were included and divided into seven cohorts, based on their treatment pathway (i.e., use and discontinuation of CT-P13 and/or OI). Costs in Swiss francs (CHF) were obtained from the hospital's cost accounting department and length of stay (LOS) was extracted from inpatient records. Comparisons of costs and LOS between cohorts were calculated by bootstrapping.

Results

Sixty IMM, 84 RHE and 114 GAS were included. Inpatient and outpatient costs averaged (sd) CHF 1,611 (1,020) per hospital day (HD) and CHF 4,991 (6,931) per infusion, respectively. The mean (sd) LOS was 20 (28) days. While the average costs of IMM and RHE were higher than those of GAS, differences in costs and LOS between certain cohorts could not be formally explained by treatment pathway. Differences in HRU were marginal.

Conclusion

The introduction of CT-P13 and the disruption of patient treatment management were not associated with differences in average outpatient and inpatient costs and LOS, in contrast to the results reported in the rest of the literature. Future research should focus on the cost-effectiveness of NMS policies and the potential benefits for patients.

INTRODUCTION

Biological drugs (i.e., biologics) are drugs composed of complex molecules usually produced by biotechnology using living organisms or their cells(145, 425). They have improved the treatment of common conditions such as diabetes or hemophilia, added new therapeutic options in oncology, and revolutionized the management of a wide range of autoimmune diseases for which therapeutic options were often limited in effectiveness or non-existent(164, 363, 418, 426, 427). Given the much higher costs of research and development, pharmaceutical companies have been charging higher prices for biologics than for chemical drugs(391). The craze for biologics has been putting pressure on government health systems and has limited the accessibility of these innovative products to a large number of patients, especially in emerging countries(172, 348, 428).

Biosimilars are biologics that are highly similar to their reference biologics (i.e., originators) with which they share few or no clinical differences(148, 429). Even though clinicians are increasingly comfortable with the use of biosimilars in biologic-naïve patients, some concerns remain about switching patients who are stable on the originator, for reasons other than efficacy or side effects (i.e., non-medical switching [NMS])(363, 364, 415-420).

Biosimilars can only be marketed after the originator's patent has expired and at purchase prices that are 10% to 40% lower than the originator's(429-431). Biosimilars thus ensure access to care for treated patients while sparing the paying parties(1, 173, 431, 432). The present study focuses on the case of infliximab and its biosimilar, CT-P13.

Infliximab and CT-P13 are murine chimeric monoclonal antibodies that act as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) antagonists, also known as biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). They are used to treat a wide range of inflammatory autoimmune diseases refractory to conventional immunosuppressive treatments(363, 418, 426, 433-435). To date, switching from OI to CT-P13 has not posed major issues. Indeed, their equivalence has been extensively demonstrated in rigorous randomized clinical trials(177-182), assessed in reviews that have gathered a plethora of real-world studies(185, 186) and is supported by the U. S. Food and Drug Administration and the European Medicines Agency(391, 435-437). CT-P13 was infliximab's first biosimilar approved by the EU in 2013 and was granted market access in Switzerland in 2016(355, 435). Although no political and/or financial incentives have emerged in Switzerland to promote biosimilars use since their first appearance in 2009, hospitals have been gradually introducing biosimilars into their formularies due to the expected savings on drug purchasing costs(414).

However, the economic impact of an NMS from an originator biologic to its biosimilar is still subject to debate and additional real-world studies are required(391). Two systematic reviews identified a handful of studies on biosimilar NMS, the majority of which were conference abstracts(162, 421). Modeling studies aside, both reviews emphasized that too many economic evaluations were based solely on drug purchase prices and that future evaluations should include health resource utilization (HRU) in their assessment to fully capture the economic implications of an originator-to-biosimilar NMS. At first sight, training of medical staff, laboratory tests or administrative procedures, for example, may seem marginal or non-existent compared to the savings made on the basis of the biosimilar price alone. Yet this may not be the case if other costs such as the cost of switching to a second or a third treatment, additional outpatient visits or the costs of additional hospital stays are considered. A recent real-world study in a large tertiary hospital in Western Switzerland reported an improperly

implemented NMS strategy from OI to CT-P13 and an exceptional CT-P13 treatment discontinuation rate, again raising the question of the economic impact of such a cost control strategy(391).

The aim of this retrospective cohort study is therefore to analyze differences in outpatient and inpatient costs and length of stay between patients who initiated CT-P13 or switched from OI, who discontinued treatment or who continued to take the same biologic, at the above-mentioned hospital.

METHODS

Study population, setting and comparators

The study population consisted of patients with various inflammatory autoimmune diseases who were part of a previous retrospective study examining the reasons for discontinuation of the infliximab biosimilar CT-P13 in a university hospital in Western Switzerland(391). In summary, CT-P13 was introduced in the hospital's formulary in late September 2017 with no formal communication or education protocol for healthcare professionals or patients, and the use of CT-P13 and OI was only passively monitored without analyzing individual cases, whether patients switched from OI to CT-P13, started CT-P13 treatment, or stopped their treatment. Out of 320 eligible patients, the previous study included 156 patients and found a 37% overall rate of CT-P13 discontinuation after one year. The present study adjusted the exclusion criteria to include a larger number of patients. Thus, were not included: 1) patients who received OI or CT-P13 primarily for autoimmune symptoms caused by their underlying oncology treatment; 2) patients who received only one infusion of either OI or CT-P13; and 3) patients who declined consent. Two authors independently included the patients, and two different authors allocated them in the cohorts presented on Fig. 36.

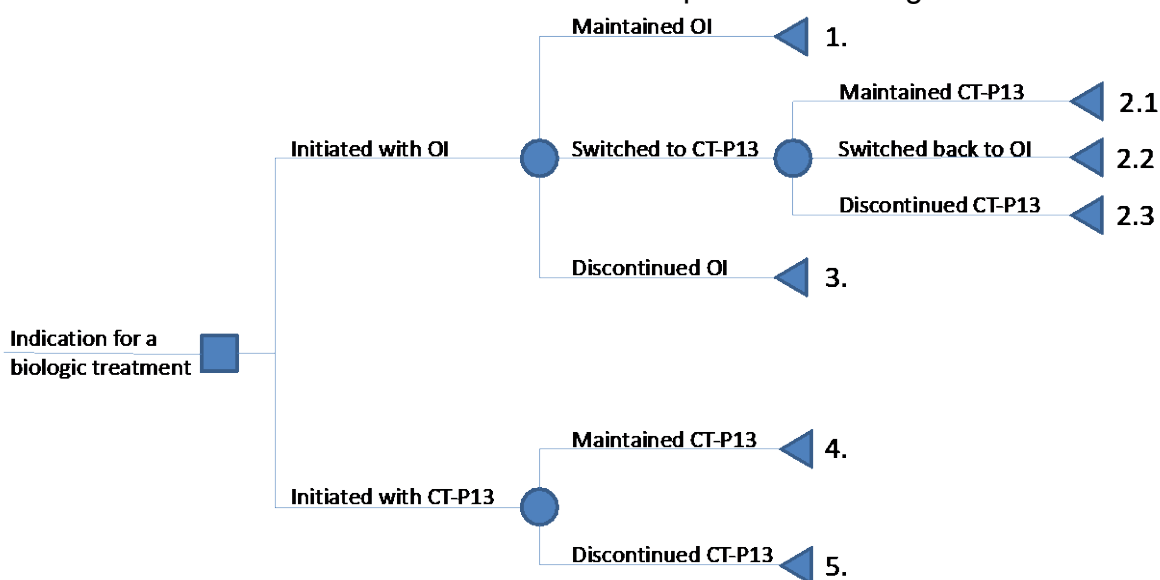


Fig. 36 Decision tree describing the seven cohorts compared. OI = originator infliximab

This study adopted a hospital perspective because OI and CT-P13 are biologic drugs that are primarily administered in the hospital, either in an outpatient or inpatient setting.

Measurement and valuation of resources and costs

For each year, actual costs were extracted by the cost accounting department at the closing of the accounts in March of the following year, in Swiss francs (CHF) (e.g., the final costs for the year 2017 were closed in March 2018). Each patient's costs were detailed into 37 expenditure items (available in Online Resource 1), providing information on HRU. Costs were not updated to 2022 or converted to U.S. dollars because exchange rates for CHF 1 varied on average between \$1.02 and \$1.07 from 2017 to 2020(438).

Regarding inpatients cohorts, length of stay (LOS) in days was used to refine the analysis. LOS was calculated automatically from inpatient administrative data and was not valued in a monetary unit.

Analytics and assumptions

As each patient had multiple outpatient and inpatient stays, their costs, number of outpatient visits (*i.e.*, number of infusions) and LOS were aggregated by the sum. Cost per hospital day (HD) and cost per infusion at the patient level were obtained by dividing inpatient costs by LOS, and outpatient costs by number of infusions. Continuous (*i.e.*, costs, LOS, age) and categorical (*i.e.*, sex, disease category) variables were reported using descriptive statistics: mean (standard deviation), median (interquartile range), and number (percentage).

A comprehensive examination of the data's distribution and dispersion was conducted prior to the main analysis. Pairwise comparisons were adjusted using the Holm-Bonferroni method. Formal comparisons of mean costs and LOS between cohorts were performed using random sampling with replacement (*i.e.*, bootstrapping) with 5,000 bootstrap replicates and percentile confidence intervals at 2.5% and 97.5%. Visual inspection of the bootstrap replicates from each cohort was conducted using histograms. Following a top-down approach, significant differences in mean costs per infusion or per HD between cohorts guided our analyses at the expenditure item level. Pairwise comparisons of expenditure items with fewer than 2 respective patients were dropped because bootstrap analyses could not be calculated. Bootstrap percentile analyses provide wide so-called "conservative" confidence intervals, which have the advantage of reducing type I error (*i.e.*, false positives), which was considered a priority in our analysis and thus takes into account the limited number of patients in the cohorts and the uncertainty surrounding our findings(284, 432).

General linear models (GLMs) were used to estimate how costs and LOS varied by age, sex and disease category and were compared using the Likelihood ratio test. GLMs were computed using a Gamma distribution and a log link to account for positive skewness of both cost and LOS data. The alpha significance level for all tests was set at 0.05, and all analyses were performed using R (version 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and are available in Online Resource 1 (439). This study was written using relevant points from the latest Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS) Statement (422).

RESULTS

Patients' characteristics

Out of 320 eligible patients, 258 (81%) were included and distributed in the seven cohorts. Sixty-two patients were not included: 28 (45%) received originator infliximab (OI) or CT-P13 as part of an underlying oncology treatment; 23 (37%) patients did not consent to the re-use of their data, 7 (11%) patients received only one OI infusion, and 4 (6%) patients received only one CT-P13 infusion. Descriptive statistics regarding patients' age, sex and disease category are reported in Table 1.

The cohort "switched from OI to CT-P13 and switched back to OI" (54 years old, 13) was older than both cohorts "started OI and discontinued OI" (34 years old, 25), and "started CT-P13 and discontinued CT-P13" (36 years old, 25) ($p < 0.01$). With regard to the sex ratio by cohort, there were more women in "started OI and discontinued OI" ($n = 15$, 79%) compared to "switched from OI to CT-P13 and maintained CT-P13" ($n = 25$, 46%) ($p < 0.03$).

Table 1 Characteristics of included patients. Percentages are rounded and are for guidance only.

Cohort	Sex <i>n</i> tot. (%F)	Median Age years (IQR)	Disease category <i>n</i> (%)		
			GAS	IMM	RHE
<i>Inpatients and outpatients</i>	258 (54)	42 (28)	114 (44)	60 (23)	84 (33)
Started OI and maintained OI	78 (52)	45 (30)	31 (40)	28 (36)	19 (25)
Started CT-P13 and maintained CT-P13	43 (51)	36 (25)	17 (40)	14 (33)	12 (28)
Started OI and discontinued OI	19 (79)	34 (25)	11 (58)	1 (5)	7 (37)
Started CT-P13 and discontinued CT-P13	32 (56)	32 (19)	18 (56)	6 (19)	8 (25)
Switched from OI to CT-P13 and maintained CT-P13	54 (46)	48 (32)	25 (46)	6 (11)	23 (43)
Switched from OI to CT-P13 and discontinued CT-P13	16 (50)	39 (28)	7 (44)	2 (13)	7 (44)
Switched from OI to CT-P13 and switched back to OI	16 (75)	54 (13)	5 (31)	3 (19)	8 (50)

%F = percentage of female patients; IQR = inter-quartile range; GAS = Gastroenterology; IMM = Immunoallergology; tot = total number of patients; OI = Originator infliximab; RHE = Rheumatology

Costs

Outpatient costs averaged (sd) CHF 4,991 (6,931) per infusion, and inpatient costs averaged CHF 1,611 (1,020) per hospital day (HD). Cohorts that differed in outpatient and/or inpatient costs are presented in Fig. 37 and described with the rest of the cohorts in Table 2. Pairwise bootstrap analyses of outpatient costs showed that both cohorts "Started CT-P13 and maintained CT-P13" and "Switched from OI to CT-P13 and discontinued CT-P13" had lower mean costs per infusion than cohorts "Switched from OI to CT-P13 and maintained CT-P13" and "Switched from OI to CT-P13 and switched back to OI". The same analysis for inpatient costs reported that cohort "Started CT-P13 and discontinued CT-P13" had a lower mean cost per HD than cohort "Started OI and maintained OI".

Table 2 Details on average costs per infusion and per hospital day, respectively, for outpatients and inpatients. Percentages are rounded and are for guidance only.

Cohort	Patients n (%)	Costs mean (sd) [CHF/inf./HD]	Costs mean (PCI) [CHF/inf./HD]
<i>Outpatients</i>	255 (100)	4,991 (6,931)	—
Started OI and maintained OI	76 (30)	5,351 (10,225)	(3,458 ; 7,942)
Started CT-P13 and maintained CT-P13	43 (17)	3,317 (2,681)	(2,566 ; 4,135)
Started OI and discontinued OI	19 (7)	3,276 (3,083)	(2,044 ; 4,732)
Started CT-P13 and discontinued CT-P13	31 (12)	5,379 (6,387)	(3,431 ; 7,839)
Switched from OI to CT-P13 and maintained CT-P13	54 (21)	5,966 (5,573)	(4,562 ; 7,489)
Switched from OI to CT-P13 and discontinued CT-P13	16 (6)	3,407 (1,612)	(2,657 ; 4,205)
Switched from OI to CT-P13 and switched back to OI	16 (6)	7,359 (6,350)	(4,462 ; 10,413)
<i>Inpatients</i>	94 (100)	1,611 (1,020)	—
Started OI and maintained OI	27 (29)	2,033 (1,096)	(1,641 ; 2,440)
Started CT-P13 and maintained CT-P13	22 (23)	1,457 (747)	(1,176 ; 1,781)
Started OI and discontinued OI	6 (6)	1,439 (453)	(1,088 ; 1,743)
Started CT-P13 and discontinued CT-P13	21 (22)	1,267 (767)	(968 ; 1,612)
Switched from OI to CT-P13 and maintained CT-P13	8 (9)	1,727 (1,748)	(671 ; 2,917)
Switched from OI to CT-P13 and discontinued CT-P13	7 (7)	1,134 (855)	(585 ; 1,764)
Switched from OI to CT-P13 and switched back to OI	3 (3)	2,513 (1,236)	(1,547 ; 3,905)

HD = Hospital day; inf. = infusion; OI = Originator infliximab; PCI = Percentile confidence intervals; sd = standard deviation

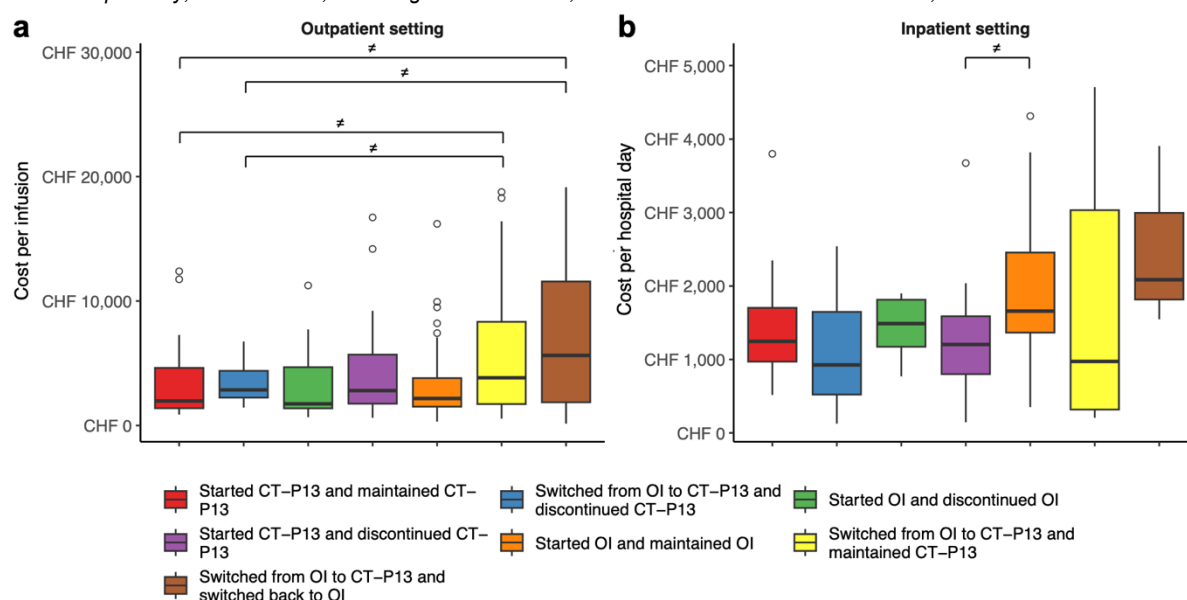


Fig. 37 Box plots of (a) outpatient and (b) inpatient costs, per cohort. Outliers were represented by empty circles and hidden over CHF 30,000. OI = originator infliximab; # significant difference in mean costs

In terms of expenditure items, 4 outpatient items differed in terms of average costs per infusion, with “Drugs” being the most important (Fig. 38). As for the inpatient setting, only item “Medical staff (intermediate care unit, *i.e.*, IMCU)” was significantly higher for cohort “Started OI and maintained OI” (CHF 11.34 – CHF 32.22 per HD vs CHF 32.41 – CHF 79.61 per HD). It should be noted that several expenditure items could not be compared because none of the patients in cohort “Started CT-P13 and discontinued CT-P13” received the corresponding benefits, including: “Blood and blood products”, “Intensive care units (ICU) and IMCU”, “Medical staff (ICU)”, and “Nuclear medicine and radiation oncology”.

Multivariable analysis suggested that both outpatient and inpatient cost were affected by disease categories ($p < 0.01$). In the outpatient setting, rheumatology (RHE) patients had higher mean costs per infusion than both gastroenterology (GAS) and immunoallergology (IMM) patients, while in the inpatient setting, both RHE and IMM patients had higher mean cost per HD than GAS patients. In the latter case, GLMs also reported that age was positively associated with costs ($p < 0.01$). However, there

was a small correlation between age and disease categories where the youngest patients associated with the lowest inpatient costs were predominantly GAS patients, thus isolating age as a confounder. The models' parameters and scatterplots are available in Online Resource 1.

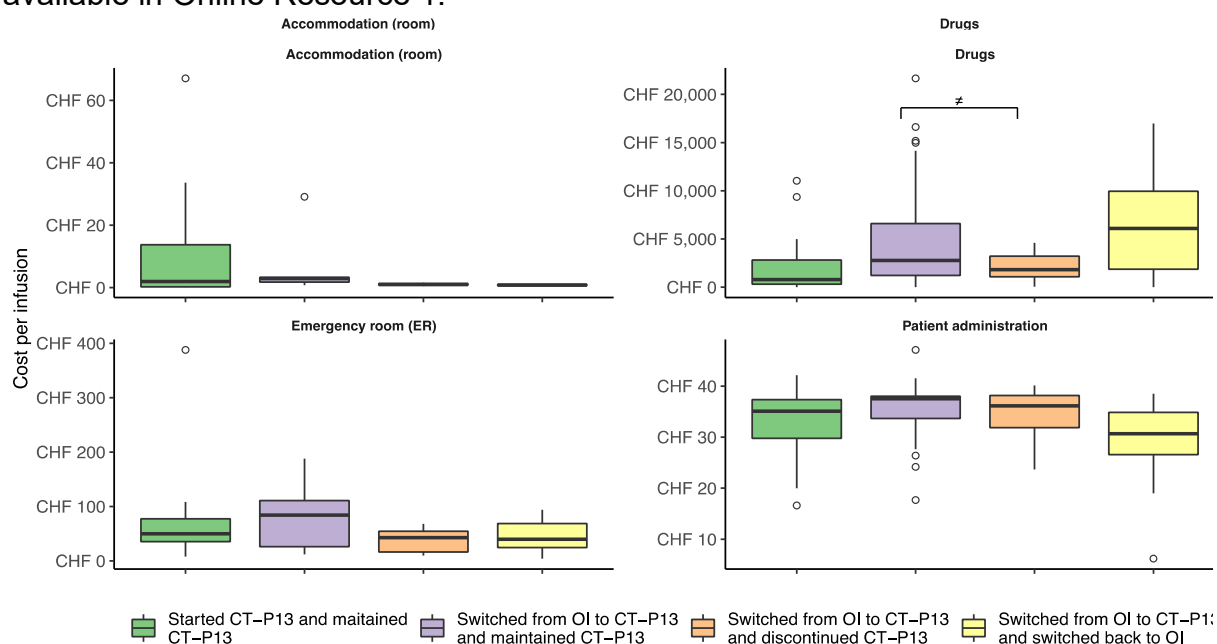


Fig. 38 Box plots of outpatient expenditure items for which costs differed significantly based on bootstrap analyses. The cost axis was adjusted according to each expenditure item. Outliers were represented by empty circles. *OI* = originator infliximab; # significant difference in mean costs

Length of inpatient stay

The mean (sd) LOS per inpatient was 20 days (28). Cohorts that differed significantly are presented in Fig. 39 and described with the rest of the cohorts in Table 3. Thus, cohort “Started CT-P13 and discontinued CT-P13” had significantly lower LOS than both cohorts “Started OI and discontinued OI” and “Started CT-P13 and maintained CT-P13”. Multivariable analysis suggested that neither sex, age nor disease categories affected inpatient LOS.

Table 3 Details on inpatients' length of stay. Percentages are rounded and are for guidance only.

Cohort	Patients <i>n</i> (%)	LOS mean (sd) [HD]	LOS mean (PCI) [HD]
<i>Inpatients</i>	94 (100)	20 (28)	—
Started OI and maintained OI	27 (29)	12 (13)	(8 ; 18)
Started CT-P13 and maintained CT-P13	22 (23)	31 (41)	(17 ; 50)
Started OI and discontinued OI	6 (6)	8 (5)	(4 ; 12)
Started CT-P13 and discontinued CT-P13	21 (22)	23 (26)	(13 ; 35)
Switched from OI to CT-P13 and maintained CT-P13	8 (9)	8 (13)	(2 ; 17)
Switched from OI to CT-P13 and discontinued CT-P13	7 (7)	12 (12)	(4 ; 21)
Switched from OI to CT-P13 and switched back to OI	3 (3)	62 (42)	(15 ; 95)

HD = Hospital day; *LOS* = length of stay; *OI* = originator infliximab; *PCI* = Percentile confidence intervals; *sd* = standard deviation

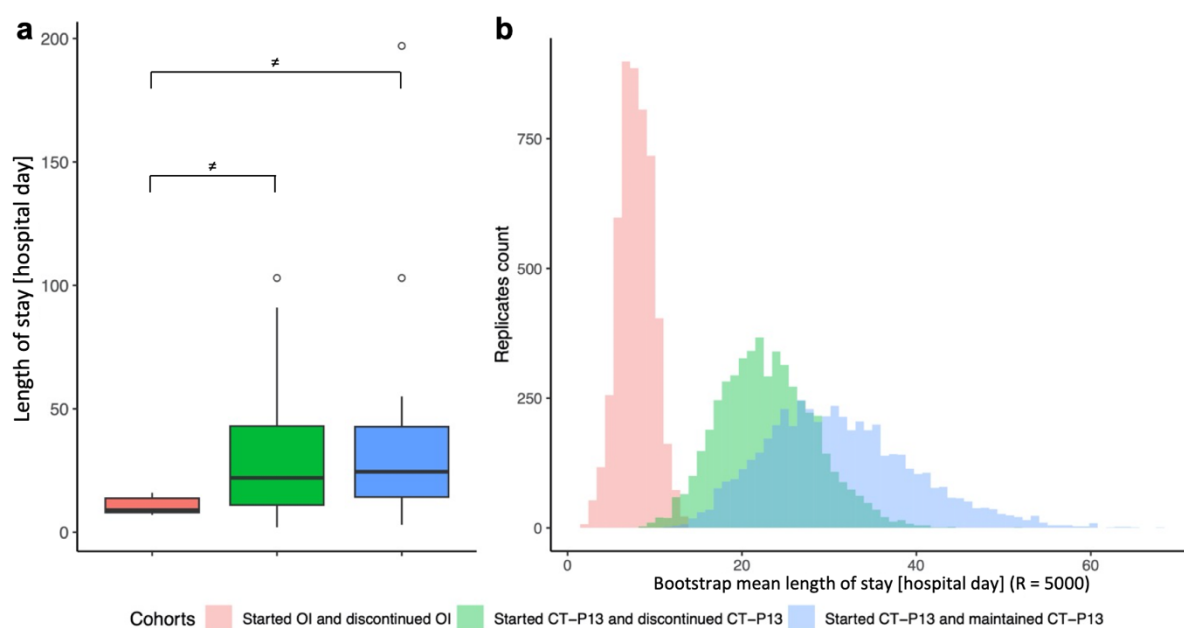


Fig. 39 (a) Boxplot of inpatients' length of stay, by cohort. (b) Histogram of the 5,000 bootstrap replicates of inpatients' mean LOS, by cohort. *OI* = *originator infliximab*; # *bootstrap percentile confidence intervals do not overlap*

DISCUSSION

From a hospital perspective, this study sought to determine and better understand whether the introduction of the CT-P13 biosimilar resulted in differences in outpatient and inpatient expenditures or LOS. As the equivalence of OI and CT-P13 has been well established in the literature, the discussion will not cover differences in terms of safety, efficacy, or immunogenicity.

Regarding outpatient cohorts, “Started-CT-P13 and maintained CT-P13” and “Switched from OI to CT-P13 and discontinued CT-P13” had a lower average cost per infusion than cohorts “Switched from OI to CT-P13 and maintained CT-P13” and “Switched from OI to CT-P13 and switched back to OI”. In terms of expenditure items, “Drugs” was the primary cause of cost differences, while differences in health resource utilization (HRU) were negligible (*i.e.*, “Accommodation (room)”, “Emergency room” and “Patient administration”). However, given that “Drugs” included all drugs administered to patients, it is not possible to relate the differences in costs in this item to the use of OI and/or CT-P13 or to argue that most of the observed cost differences are solely due to lower list prices of CT-P13 (-8.5% in 2022 in Switzerland) (423). Furthermore, our results do not allow us to explain the observed differences in outpatient costs by a combination of higher OI purchase prices and expenditures caused by disruption in patient treatment management. Indeed, although cohort “Started-CT-P13 and maintained CT-P13” had the lowest average cost per infusion and cohort “Switched from OI to CT-P13 and switched back to OI” had the highest average cost per infusion, the results from cohorts “Switched from OI to CT-P13 and discontinued CT-P13” and “Switched from OI to CT-P13 and maintained CT-P13” did not satisfy the hypothesis that cohorts that primarily used CT-P13 and/or did not switch would have a lower mean cost per infusion. Given that disease category was highlighted as a significant independent variable for outpatient costs, it appears that differences in average cost per infusion were primarily due to patients' disease, regardless of their use of OI or CT-P13 or changes in treatment management

Among the inpatient cohorts, only cohort “Started OI and maintained OI”, which used exclusively OI, had a significantly higher mean cost per HD than cohort “Started CT-P13 and discontinued CT-P13”, which initiated treatment with the biosimilar and subsequently discontinued it. Although there is a gap between the list prices of OI and CT-P13, this difference was not identified in the “Drugs” item, mainly because inpatient expenditures are compensated for by a Swiss Diagnostic Related Groups (SwissDRG), the Swiss hospital case classification and compensation system(440, 441). Therefore, only expenses outside the scope of the corresponding SwissDRGs would be eligible for additional compensation. No significant differences were identified among the other items, which would have corresponded to differences in HRU. Interestingly, some patients in the cohort “Started OI and maintained OI” were admitted to the ICU, which undoubtedly contributed to the overall costs of the cohort. Fortunately for the patients, but unfortunately for the analyses, no patients in cohort “Started CT-P13 and discontinued CT-P13” required ICU management, and thus it was not possible to identify a corresponding difference in HRU. Nevertheless, it is highly unlikely that the use of OI or CT-P13, or the initiation or discontinuation of these biologics, could have led to worsened patient outcomes, although it may have contributed to the total inpatient costs generated. Once again, in the GLMs that examined the relationship between costs and independent variables, disease category emerged as a significant variable. It is therefore likely, as was the case for the outpatient setting, that cost differences were due to patients' diseases rather than their therapeutic management and/or substitution with a biosimilar. In fact, cohort “Started OI and discontinued OI” was composed mostly of RHE and IMM patients, who were associated with higher costs than GAS patients, according to the GLMs.

Regarding LOS, which is inevitably a predictor of hospitalization costs and a variable of great interest to hospitals that are compensated by a DRG system, the GLMs revealed no variables that could explain the differences between the two pairs of cohorts identified as different. If one were only interested in the patients' treatment pathway, one would have to conclude that patients treated with CT-P13 had longer hospital stays than patients on OI, whether they continued their treatment or switched to another treatment. Although visual inspection of the histogram of the sampled replicates of hospital LOS for cohort “Started OI and discontinued OI” was satisfactory, this cohort included only 6 patients. Thus, the conclusions of the bootstrap analyses could be challenged to conclude that there were, in fact, no significant differences between the cohorts in LOS, which is consistent with the GLM analyses.

Impact of non-medical switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13

Although some cohorts had higher costs than others, these differences could only be identified using analyses based on bootstrap resampling. Indeed, given the relatively small number of patients, the right-skewed distribution of data, and the need to compare cost averages and not their medians, it was not possible to use “standard” statistical methods such as Student's *t*-test to determine whether two cohorts were different or not(442). This study used the percentile bootstrap method, which has the advantage of reducing the risk of Type I error (*i.e.*, false positives) by providing wide, and therefore, conservative confidence intervals (CIs) (284). However, by using this type of CIs we may have missed some differences in HRU reported in two recent systematic reviews on the non-medical switch (NMS) from biologics to biosimilars(162, 421). For example, several studies reported increased HRU after an NMS from OI to CT-P13 (443, 444). In our opinion, these differences did not elude us; we did not analyze them. This is due to our top-down approach that was different from these

studies that only compared expenditure items without consideration of total costs. If we had compared only the expenditure items, we would certainly have found additional differences in HRU between the seven cohorts. On a side note, the lack of difference in costs also contrasts with the savings reported by conference abstracts found in the literature (445-447). In this case, these pilot studies only considered the purchase prices of OI and CT-P13, which is insufficient for a comprehensive evaluation(162).

Based on our results, and given the statistical considerations mentioned, it is unlikely that the introduction of CT-P13 is the cause of the cost differences identified between the cohorts. Additionally, this means that even without rigorous implementation and monitoring, CT-P13 introduction did not result in a significant increase in HRU in both outpatient and inpatient settings. Therefore, prioritizing a biosimilar with a lower purchase price is a dominant strategy for the patient, the hospital, and the healthcare system. In the first case, in the outpatient setting, the patient will have a lower direct contribution to health care costs and thus reduce the total sum of his or her direct payments in the form of health premiums and co-payments, but will also reduce the costs borne by the community. In the second case, in the hospital, the risk of exceeding the allocated SwissDRG lump sums due to the use of an expensive specialty that does not have a special additional remuneration is reduced. Finally, from a health system perspective, the reduction in opportunity cost of biosimilar use frees up resources to be allocated to other services. Hence, our findings indicate that initiation or switching of patients to the CT-P13 biosimilar in the hospital setting should be given consideration, regardless of their medical history or future clinical course.

Limitations

Our results must be considered with two main limitations inherent to the study's design. Firstly, our results are subject to some selection bias since patients were not included in the different cohorts randomly, but on the basis of observable variables. It is therefore possible that unobservable elements explain the few differences in costs described above. In addition, there is a possible classification bias where a patient was allocated to the wrong cohort, thus reducing the robustness of our conclusions. However, this bias was sufficiently controlled by the separate allocation of patients by two authors. Secondly, the retrospective use of billing data may be hampered by some degree of data deficiency. Indeed, some services provided at the hospital are not necessarily billed, for e.g., when the industry provides the first months of treatment or when physicians obtain the drugs outside the usual hospital pharmacy circuit. Although we consider this data deficiency to be limited or negligible, its random occurrence prevented us from formally linking the outpatient visits and inpatient stays used by health staff to those used by cost accounting to bill them. In an ideal environment, each OI and CT-P13 infusion would have been captured and billed to a unique stay number, which would have allowed us to identify precisely when patients started, changed, or interrupted their treatment, and allowed us to further refine the construction of the patient cohorts.

CONCLUSIONS

This descriptive cost study is one of the few analyses in the literature to use real-world data to examine the differences in outpatient and inpatient costs and length of stay between patients treated with CT-P13 and original infliximab (OI). Although CT-P13 has lower list and wholesale prices than OI, these differences were not reflected in overall outpatient or inpatient costs. Similarly, changes in therapeutic management caused by the implementation of a non-medical substitution strategy from OI to CT-P13 were not related to increased drug costs or healthcare resource utilization. This study contrasts with previous publications, which have reported mixed results regarding the impact of CT-P13 on hospital costs, and supports the routine introduction of biosimilars in the hospital setting.

REFERENCES

1. European Medicine Agency (EMA). Biological medicine. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biological-medicine>. Publié en 2022. [Consulté le 31.03.2022].
2. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Biological product definitions. <https://www.fda.gov/media/108557/download>. Publié en 2020. [Consulté le 06/02/2020].
3. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin L, Didriksen Apol E, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):204-18.
4. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, Malatestinic WN, Larmore CJ, Muram TM, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1483-503.
5. Yu CL, Yang CH, Chi CC. Drug Survival of Biologics in Treating Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Evidence. *BioDrugs*. 2020;34(5):669-79.
6. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.
7. Krendyukov A, Schiestl M. Extrapolation concept at work with biosimilar: a decade of experience in oncology. *ESMO Open*. 2018;3(2):e000319.
8. Krstic M, Devaud JA, Marti J, Sadeghipour F. Exploring the reasons behind the substantial discontinuation rate among patients on CT-P13 in a large tertiary hospital in Western Switzerland: a retrospective cohort study using routinely collected medical data. *Drugs - Real World Outcomes*. 2022.
9. Moorkens E, Meuwissen N, Huys I, Declerck P, Vulto AG, Simoens S. The Market of Biopharmaceutical Medicines: A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8(314).
10. IQVIA Institute fo Human Data Science. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_=1580989922494. Publié en 2019. [Consulté le 06/02/2020].
11. The Lancet. Improving access to biosimilars in low-income countries. *Lancet*. 2017;389(10082):1860.
12. European Medicine Agency (EMA). Biosimilars. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>. Publié en 2022. [Consulté le 18.03.2022].
13. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Biosimilars. <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>. Publié en 2022. [Consulté le 18.03.2022].
14. Bernard EJ, Fedorak RN, Jairath V. Systematic Review: Non-medical Switching of Infliximab to CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2020;65(8):2354-72.
15. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):460-6.
16. Mourad AI, Gniadecki R. Biologic Drug Survival in Psoriasis: A Systematic Review & Comparative Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:625755.
17. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(6):389-405.
18. Sachdeva M, Kim P, Mufti A, Maliyar K, Sibbald C, Alavi A. Biologic Use in Pediatric Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2021;12034754211049711.
19. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Liao W, Wu JJ. A systematic review of treatment strategies for erythrodermic psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(1):49-55.
20. Mehr SR, Brook RA. Factors influencing the economics of biosimilars in the US. *J Med Econ*. 2017;20(12):1268-71.
21. IQVIA Institute fo Human Data Science. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_=1580989922494. Publié en 2021. [Consulté le 16.03.2022].
22. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190147.
23. IQVIA Institute for Human Data Science. The Global Use of Medicines 2022 Outlook to 2026. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicines-2022/global-use-of-medicines-2022-outlook-to-2026-12-21-forweb.pdf>. Publié en 2022. [Consulté le 10.01.2023].
24. IQVIA Institute for Human Data Science. Spotlight on Biosimilars Optimising the Sustainability of Healthcare Systems. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/spotlight-on-biosimilars/iqvia-institute-spotlight-on-biosimilars.pdf>. Publié en 2021. [Consulté le 11.01.2023].
25. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gomez-Ulloa D, Garcia-Alvarez L, Lara N, Black CM, et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):25-36 e27.
26. MSD MERCK SHARP & DOHME AG. Remicade®. <https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=EN#section4>. Publié en 2020. [Consulté le 18.03.2022].
27. European Medicines Agency. Inflectra. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>. Publié en 2013. [Consulté le 06.04.2021].
28. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.

29. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605-12.
30. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1613-20.
31. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):346-54.
32. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):355-63.
33. Ye BD, Kim YH, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, et al. Phase Iii Randomized Controlled Trial to Compare Biosimilar Infliximab (CT-P13) with Innovator Infliximab in Patients with Active Crohn's Disease: 1-Year Maintenance and Switching Results. *Gastroenterology.* 2018;154(6):S-167-S-8.
34. Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, Simoens S, Vulto AG, Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):734-55.
35. Glinborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1426-31.
36. Administration FaD. Inflectra. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125544s000lbl.pdf. Publié en 2016. [Consulté le 17.06.2021].
37. Mattli R., Grobet C., Sharakin M., Pöhlmann J. VL, Syleouni MA., Carlander MJ., et al. Infliximab reference product versus biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis. 2021.
38. Pfizer AG. Inflectra® - information professionnelle. <https://www.swissmedicinfo.ch/#section11>. Publié en 2020. [Consulté le 15.09.2021].
39. Aapro M, Krendyukov A, Hobel N, Seidl A, Gascon P. Development and 10-year history of a biosimilar: the example of Binocrit((R)). *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918768419.
40. Liu Y, Yang M, Garg V, Wu EQ, Wang J, Skup M. Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2019;36(8):1851-77.
41. Hillhouse E, Mathurin K, Bibeau J, Parison D, Rahal Y, Lachaine J, et al. The Economic Impact of Originator-to-Biosimilar Non-medical Switching in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2022;39(1):455-87.
42. CHF/USD - Swiss Franc US Dollar. <https://www.investing.com/currencies/chf-usd-historical-data>. Publié en 2023. [Consulté le 04.02.2023].
43. Jung K, Lee J, Gupta V, Cho G. Comparison of Bootstrap Confidence Interval Methods for GSCA Using a Monte Carlo Simulation. *Front Psychol.* 2019;10:2215.
44. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.2022.
45. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health.* 2022;25(1):3-9.
46. (FOPH) Federal Office of Public Health. List of specialties (LS). <https://www.listedesspecialites.ch/Default.aspx>. Publié en 2022. [Consulté le 20.12.2022].
47. Swiss DRG SA. Swiss DRG SA. <https://www.swissdrq.org/fr>. Publié en 2022. [Consulté le 20.07.2022].
48. Art. 65 of the Federal Law on Health Insurance of March 18th 1994 (LAMal; RS 832.10). https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/fr. Publié en 2023. [Consulté le 30.03.2023].
49. Zhou XH, Melfi CA, Hui SL. Methods for comparison of cost data. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 2):752-6.
50. Phillips K, Juday T, Zhang Q, Keshishian A. SAT0172 Economic outcomes, treatment patterns, and adverse events and reactions for patients prescribed infliximab or ct-p13 in the turkish population. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76(Suppl 2):835-.
51. Glinborg B, Sorensen J, Hetland ML. Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar infliximab lead to increased use of outpatient healthcare resources? A register-based study in patients with inflammatory arthritis. *RMD Open.* 2018;4(2):e000710.
52. Gutermann L, Apparuit M, Boissinot L, Bruneau A, Zerhouni L, Conort O, et al. CP-150 Evaluation of infliximab (REMICADE) substitution by infliximab biosimilar (INFLECTRA): cost savings and therapeutic maintenance. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2017;24(Suppl 1):A67-A8.
53. Rahmany S, Cotton S, Garnish S, McCabe L, Brown M, Saich R, et al. PTH-157 The Introduction of Biosimilar Infliximab (CT-P13) through A Managed Switching Programme Generates Significant Cost Savings with High Levels of Patient Satisfaction. *Gut.* 2016;65(Suppl 1):A297-A.
54. Reichardt B, Reiter G, Stamm T, Nell-Duxneuner V. THU0770-HPR Cost savings by favouring infliximab biosimilars in the eastern region of austria. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76(Suppl 2):1494-.

VII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ce travail de doctorat avait l'objectif de valoriser les potentiels inexploités de stratégies de contrôle de la hausse des coûts des médicaments à l'hôpital, en exploitant des outils empruntés à l'évaluation économique. Après avoir introduit la myriade de concepts hétérogènes qui constituent la problématique de l'augmentation des coûts de la santé, et en laissant délibérément de côté les aspects philosophiques liés à la valeur de la santé et la nécessité, ou non, de limiter l'allocation de ressources au financement des soins de santé, ce travail s'est orienté sur les pratiques en matière d'utilisation du médicament à l'hôpital. Ce dernier étant le fournisseur de prestations responsable de la moitié des dépenses en médicaments en Suisse, et où des stratégies médicamenteuses et thérapeutiques en constante évolution gagneraient à être systématiquement évaluées, tant en termes de résultats de santé que de coûts.

La première partie de la thèse a rassemblé de manière systématique les études qui ont évalué une substitution non-médicale (SNM) de médicaments chimiques dans les hôpitaux. Même si la majorité d'entre-elles ont conclu qu'il était possible de contrôler voire d'économiser sur les coûts des médicaments sans nuire aux patients, une proportion similaire des études n'a évalué que de manière lacunaire les coûts ou les résultats de santé des patients, traduisant une faible possibilité d'inférence à d'autres contextes et une robustesse limitée des conclusions. Bien que le comité en charge de la gestion du formulaire de médicaments au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ait certainement évalué les potentiels offerts par la SNM de médicaments chimiques, il a été nécessaire de clairement définir ses limitations et de répertorier les maladies et/ou classes thérapeutiques isolées où les ressources investies dans une telle stratégie ne surpasseraient par les gains attendus. Finalement, au-delà d'une stratégie de maîtrise de la hausse des coûts des médicaments, les stratégies de SNM de médicaments chimiques devraient être mise en œuvre dans les hôpitaux afin d'assurer la continuité de la prise en charge des patients, par exemple lors de ruptures d'approvisionnement prolongées en médicaments essentiels.

La deuxième partie de ce travail de doctorat s'est concentrée sur le potentiel offert par la SNM de médicaments biologiques, et plus spécifiquement sur celle du princeps Remicade® (infliximab) par son biosimilaire Inflectra® (CT-P13). Au CHUV, bien que l'utilisation de biosimilaires soit saluée par la Direction médicale et promue par la commission permanente du médicament, l'introduction du CT-P13 n'a pas été

optimale, tant en ce qui concerne la communication et l'éducation prodiguée aux professionnels de santé et aux patients, qu'au niveau du suivi des patients initiateurs et des patients substitués. Le suivi rétrospectif de l'utilisation du CT-P13 ayant révélé qu'un grand nombre de patients avaient arrêté leur traitement, la deuxième partie de ce travail a investigué les raisons pour lesquelles ces deux cohortes de patients ont interrompu le CT-P13. Il en est ressorti que les patients se sont plaints d'un manque d'efficacité, d'une perte secondaire d'effets ainsi que d'effets indésirables. Bien que les mêmes causes étaient rapportées dans la littérature, les taux d'interruption de traitement observés au CHUV se situaient dans les quartiles supérieurs de ceux observés dans des études observatoires similaires. En l'absence de résultats de santé objectifs pour confirmer les plaintes exprimées par les patients, il a été conclu que les lacunes observées dans le processus d'introduction du CT-P13 au CHUV ont favorisé un effet nocebo. Celui-ci aurait ainsi exacerbé les ressentis négatifs des patients vis-à-vis du CT-P13 ou du processus de substitution, et contribué à l'inhabituel taux d'interruption de CT-P13.

Dans cette perspective, la suite de cette deuxième partie a cherché : 1) à évaluer les biosimilaires des inhibiteurs du TNF- α du point de vue des prescripteurs afin d'identifier les barrières qui pourraient contribuer à entraver la propagation de leur utilisation ; et 2) à déterminer si l'introduction approximative du CT-P13 au CHUV avait provoqué des dépenses supplémentaires, notamment en termes d'utilisation des ressources de soins de santé (RSS). En ce qui concerne l'enquête auprès des prescripteurs, elle a révélé que les connaissances des prescripteurs étaient élevées, correspondaient à la l'évolution positive observée dans la littérature ces dernières années, et ne constituaient plus une barrière à la prescription de biosimilaires. Les répondants préféraient cependant toujours prescrire des biosimilaires à des patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques et éviter de substituer des patients stabilisés avec le princeps. Quant aux dépenses supplémentaires, l'analyse rétrospective des coûts et de la durée de séjour hospitalier (DSH) effectuée a révélé qu'il était peu probable que le CT-P13 et/ou la substitution biosimilaire furent responsables d'une augmentation de l'utilisation des RSS. En effet, que ce soit dans le contexte ambulatoire ou stationnaire, les catégories de maladies auxquelles appartenaient les patients étaient des variables indépendantes fortement prédictives des coûts et de la DSH, contrairement à l'utilisation de l'infliximab, du CT-P13 ou à un parcours

thérapeutique marqué par des substitutions biosimilaires et des interruptions de traitement.

L'introduction du CT-P13 dans le formulaire de médicaments du CHUV a ainsi été un exercice grandeur nature de mise en pratique des économies potentielles offertes par la substitution biosimilaire qui, sans ébranler l'institution, a bouleversé l'organisation de plusieurs services. Bien que des biosimilaires existaient déjà sur le marché et qu'ils étaient utilisés dans les hôpitaux, (notamment les biosimilaires des époétines alpha et zêta, du filgrastim et de la somatropine), le CT-P13 a été le premier biosimilaire qui a suscité un tel engouement en termes de réduction des coûts d'acquisition, et une telle opposition de la part de certains patients et soignants en ce qui concerne la substitution. Cette analyse de l'introduction du CT-P13 a cristallisé le cœur du problème à résoudre pour réaliser les pleins potentiels d'économies offerts par les biosimilaires utilisés dans le traitement de maladies chroniques : la substitution des patients déjà stabilisés par le princeps. La deuxième partie de ce travail de doctorat et les évaluations économiques partielles réalisées ont ainsi mis en évidence les points faibles d'une stratégie de substitution biosimilaire, son impact sur la gestion thérapeutique des patients dans un hôpital universitaire, et ses répercussions sur les dépenses en soins de santé. Compte tenu des opportunités qui se présenteront au cours des prochaines années, au rythme des pertes des droits d'exclusivité d'autres médicaments biologiques, les résultats et les conclusions des différentes évaluations menées sur l'infliximab et le CT-P13 plaident en faveur d'une planification proactive, d'un suivi rigoureux et d'une évaluation des résultats en termes de santé et de coûts des stratégies de substitution biosimilaire à l'hôpital ; des stratégies dominantes du point de vue du patient, de l'hôpital, et du système de santé.

La santé et l'économie, au sens large, sont des disciplines inhérentes à l'activité hospitalière. Si elles sont liées, elles ne sont pas systématiquement pratiquées de concert. Dans ce contexte, l'évaluation économique incarne un domaine d'étude qui lie ces deux disciplines et offre un soutien à la prise de décision, à l'allocation des ressources, et à l'exploitation rationnelle des technologies de santé. En ce qui concerne les médicaments, la pharmacoéconomie détient tous les outils nécessaires à leur utilisation coût-efficace, dans l'intérêt des patients, mais également du système de santé. Dans le futur, c'est dans cette optique que la discipline devrait être démocratisée au CHUV, non seulement pour évaluer des changements de stratégies

médicamenteuses, mais également des évolutions de pratiques thérapeutiques et cliniques. Employée comme outil dans les processus décisionnels dans les hôpitaux, ou du moins lors des évaluations rétrospectives, la discipline permettra d'apprécier la valeur de ces différentes interventions, en tenant compte à la fois des résultats cliniques et des coûts ; fournissant à la Direction médicale une quantification de l'impact des pratiques pharmaceutiques et des interventions thérapeutiques sur la santé des patients et sur les dépenses, et aux professionnels de la santé un indicateur supplémentaire pour la pratique efficiente de leur discipline. À l'échelle de la planification hospitalière du canton, qu'il s'agisse de la gestion des listes de médicaments ou de l'achat d'un nouvel appareil d'imagerie par résonance magnétique, l'identification des stratégies qui offrent la plus grande valeur aux patients et au système de santé contribuera à garantir l'allocation efficace de ressources aux interventions qui apportent les avantages cliniques les plus significatifs.

Les événements de ces dernières années ont bouleversé l'organisation des soins dans les hôpitaux, mettant à l'épreuve l'ensemble de ses employés. Sans revenir sur la crise liée à la pandémie de COVID-19, les multiples ruptures d'approvisionnement en médicaments ont poussé les professionnels de santé à prendre en charge leurs patients avec un nombre croissants d'incertitudes. Ainsi, dans le cadre de procédures d'évaluation proactives et de la mise en place de protocoles de prise en charge de 2^e voire, de 3^e ligne, la pharmacéconomie s'inscrit comme une discipline appropriée pour identifier des risques potentiels pouvant mettre en péril la prise en charge des patients, et pour proposer des plans d'urgence efficaces. Dans le futur, cette approche proactive permettra de s'assurer que les soins aux patients ne soient pas compromis en cas d'événements inattendus, que des stratégies alternatives puissent être mises en œuvre rapidement et que la qualité des soins soit maintenue dans l'ensemble des différents établissements. Dans ce lieu particulier qu'est l'hôpital, où fourmillent plusieurs milliers de personnes, la pratique de la pharmacéconomie représente une opportunité de forger des collaborations et de favoriser l'échange de connaissances entre administrateurs, professionnels de la santé et économistes. La discipline devra ainsi être popularisée auprès de toutes les instances dirigeantes en vue d'une coopération interdisciplinaire accrue qui contribuera à une meilleure compréhension de la valeur réelle des technologies de santé et à une organisation efficiente des soins de santé, avec un objectif commun : le bien-être du patient au meilleur coût.

VIII. ANNEXES

TABLE DES MATIÈRES

1. Éléments de théorie.....	IV
1.1. Détails des fournisseurs de prestations selon l'Office fédéral de la statistique (OFS) en 2023.....	IV
1.2. Détails des régimes de financement selon l'Office fédéral de la statistique (OFS) en 2023.....	V
1.3. Détails des prestations selon l'Office fédéral de la statistique (OFS) en 2023.....	VI
1.4. Stratégie du Conseil fédéral pour la vie la plus saine possible et l'accès aux soins : Santé2030.....	VII
1.4.1. Initiatives pour des systèmes de soins intégrés.....	VIII
1.4.2. Transformation technologique et numérique.....	IX
1.5. Évaluation du caractère économique.....	X
1.5.1. Comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger.....	XI
1.6. Seuils de coût-efficacité.....	XII
1.7. Médecine fondée sur les faits.....	XIV
1.8. Bibliographie.....	XV
2. Considérations des pharmaciens sur la substitution non-médicale à l'hôpital : une revue systématique des classes de médicaments permettant de réduire les coûts.....	XVI
2.1. Check-list PRIMSA.....	XVI
2.2. Stratégie de recherche de la revue systématique de la littérature.....	XVIII
2.3. Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique de la littérature.....	XX
2.3.1. Bibliographie.....	XXIX
2.4. Résultats concernant la fréquence des classes thérapeutiques étudiées.....	XXXIII
3. Raisons expliquant le taux d'interruption de traitement élevé parmi les patients recevant de l'Inflectra® au CHUV.....	XXXIV
3.1. Check-list RECORD.....	XXXIV
3.2. Variables et sources de données.....	XXXVI
3.3. Association entre le nombre de médicaments biologiques avant l'Inflectra® et son abandon.....	XXXVII
3.4. Caractéristiques des patients inclus dans le cadre de l'étude de cohorte rétrospective sur les raisons de l'interruption d'Inflectra®.....	XLI
3.5. Maintien de l'Inflectra® dans le temps, par groupe de diagnostic.....	XLII
4. Expertise, opinion et attitude actuelles des médecins de Suisse occidentale envers les biosimilaires des inhibiteurs du TNF- α	XLIII
4.1. Check-List CHERRIES.....	XLIII
4.2. Questionnaire sur la prescription de biosimilaires.....	XLV
5. L'introduction d'un biosimilaire de l'infliximab se traduit-elle toujours par des économies pour les hôpitaux ? Une étude descriptive utilisant des données réelles.....	XLVII
5.1. Check-list CHEERS.....	XLVII
5.2. Maladies des patients inclus.....	XLVIII
5.3. Changements dans les parcours de traitement des patients.....	XLIX
5.4. Méthodes statistiques.....	XLIX
5.4.1. Analyse multivariable des coûts par modèle linéaire généralisé (GLM).....	L
5.5. Postes de dépense utilisés dans le cadre de la comptabilité analytique au CHUV.....	LI

1. Éléments de théorie

1.1. Détails des fournisseurs de prestations selon l'Office fédéral de la statistique (OFS) en 2023

Tableau 17 : Fournisseurs de prestations utilisés par l'Office fédéral de la statistique 1/2

FOURNISSEUR DE PRESTATIONS
- P.1 Hôpitaux
>> P.1.1 Hôpitaux de soins généraux
>> P.1.2 Cliniques spécialisées
..... P.1.2.1 Cliniques psychiatriques
..... P.1.2.2 Cliniques de réadaptation
..... P.1.2.3 Maisons de naissances
..... P.1.2.4 Autres cliniques spécialisées
- P.2 Institutions médico-sociales
>> P.2.1 Homes médicalisés
>> P.2.2 Maisons pour personnes âgées
>> P.2.3 Institutions pour personnes en situation de handicap
>> P.2.4 Institutions pour personnes dépendantes
>> P.2.5 Etablissements pour personnes présentant des troubles psychosociaux
- P.3 Prestataires de soins ambulatoires et de soins à domicile
>> P.3.1 Cabinets médicaux
..... P.3.1.1 Cabinets médicaux, médecine de premier recours
..... P.3.1.2 Cabinets médicaux, psychiatrie
..... P.3.1.3 Cabinets médicaux, radiologie
..... P.3.1.4 Cabinets médicaux, médecine spécialisée sans activité chirurgicale
..... P.3.1.5 Cabinets médicaux, médecine spécialisée avec activité chirurgicale
>> P.3.2 Cabinets et cliniques dentaires
..... P.3.2.1 Cabinets dentaires
..... P.3.2.2 Cliniques dentaires universitaires
>> P.3.3 Psychothérapeutes
>> P.3.4 Physiothérapeutes
>> P.3.5 Ergothérapeutes
>> P.3.6 Logopédistes
>> P.3.7 Chiropraticiens/Chiropraticiennes
>> P.3.8 Consultation diététique
>> P.3.9 Sages-femmes
>> P.3.11 Services d'aide et de soins à domicile
>> P.3.12 Infirmiers indépendants/Infirmières indépendantes
>> P.3.13 Personnes assurant une prise en charge à domicile
>> P.3.14 Autres prestataires de services ambulatoires
- P.4 Prestataires de services auxiliaires
>> P.4.1 Laboratoires d'analyse
>> P.4.2 Services de transport et de sauvetage
- P.5 Commerce de détail
>> P.5.1 Pharmacies
>> P.5.2 Drogueries
>> P.5.3 Commerce de détail d'appareils médicaux et orthopédiques
>> P.5.4 Audioprothésistes, opticiens/opticiennes
- P.6 Organisations à but non lucratif, ONG

Tableau 18 : Fournisseurs de prestations utilisés par l'Office fédéral de la statistique 2/2

FOURNISSEUR DE PRESTATIONS

- P.7 État comme prestataire de services
 - >> P.7.1 Confédération comme prestataire de services
 - >> P.7.2 Cantons comme prestataires de services
 - >> P.7.3 Communes comme prestataires de services
- P.8 Assurances comme prestataires de services
 - >> P.8.1 AVS comme prestataire de services
 - >> P.8.2 AI comme prestataire de services
 - >> P.8.3 Assurance-accidents comme prestataire de services
 - >> P.8.4 Assurance-militaire comme prestataire de services
 - >> P.8.5 Assurance-maladie obligatoire comme prestataire de services
 - >> P.8.6 Assurance-maladie privée comme prestataire de services
- P.9 Reste du monde (importations)
 - >> P.9.1 Importations, hôpitaux
 - >> P.9.3 Importations, cabinets médicaux (excl. radiologie)
 - >> P.9.4 Importations, dentistes, cliniques dentaires
 - >> P.9.5 Importations, autres prestataires ambulatoires
 - >> P.9.6 Importations, prestataires de services auxiliaires
 - >> P.9.7 Importations, commerce de détail
 - >> P.9.8 Importations, services d'aide et de soins à domicile

1.2. Détails des régimes de financement selon l'Office fédéral de la statistique (OFS) en 2023

Tableau 19 : Régimes de financement utilisés par l'Office fédéral de la statistique

RÉGIMES DE FINANCEMENT

- F.1 Etat
 - >> F.1.1 Confédération
 - >> F.1.2 Cantons
 - >> F.1.3 Communes
- F.2 Assurances sociales
 - >> F.2.1 Assurance-maladie obligatoire (AOS)
 - >> F.2.2 Assurance-vieillesse et survivants (AVS)
 - >> F.2.3 Assurance-invalidité (AI)
 - >> F.2.4 Assurance-accidents (LAA)
 - >> F.2.5 Assurance-militaire (AM)
 - >> F.2.6 Prestations complémentaires AVS
 - >> F.2.7 Prestations complémentaires AI
- F.3 Financement privés
 - >> F.3.1 Assurances privées
 - >> F.3.2 Fondations, dons
 - >> F.3.3 Financement des fournisseurs de prestations
 - >> F.3.4 Financement par des tiers
- F.4 Versements directs des ménages
 - >> F.4.1 Participation des ménages aux frais, assurances sociales
 - >> F.4.2 Participation des ménages aux frais, assurances privées
 - >> F.4.3 Versements directs des ménages, sans participation aux frais
- F.5 Régime de financement inconnu

1.3. Détails des prestations selon l'Office fédéral de la statistique (OFS) en 2023

Tableau 20 : Prestations utilisées par l'Office fédéral de la statistique

PRESTATIONS
- S.1 Soins
>> S.1.1 Soins curatifs
..... S.1.1.1 Soins curatifs, somatiques
..... S.1.1.2 Soins curatifs, psychiatriques
>> S.1.2 Soins de réadaptation
..... S.1.2.1 Soins de réadaptation, somatiques
..... S.1.2.2 Soins de réadaptation, psychiatriques
>> S.1.3 Soins de longue durée
..... S.1.3.1 Soins de longue durée, somatiques
..... S.1.3.2 Soins de longue durée, psychiatriques
>> S.1.4 Soins aigus et de transition (SAT)
..... S.1.4.1 Soins aigus et de transition (SAT), somatiques
>> S.1.5 Autres soins
- S.2 Aide et accompagnement
>> S.2.1 Aide
- S.3 Services auxiliaires
>> S.3.1 Radiologie (imagerie médicale)
>> S.3.2 Analyses de laboratoire
>> S.3.3 Transport de patients et secours
>> S.3.4 Informations et conseils
- S.4 Biens de santé
>> S.4.1 Médicaments
..... S.4.1.1 Médicaments soumis à prescription
..... S.4.1.2 Médicaments en vente libre
>> S.4.2 Consommables
>> S.4.3 Appareils thérapeutiques
- S.5 Prévention
>> S.5.1 Prévention: Informations, éducation et conseils
..... S.5.1.1 Prévention: Dépendance
..... S.5.1.2 Prévention: Santé psychique, santé à l'école
..... S.5.1.3 Prévention: Accidents et blessures
..... S.5.1.4 Prévention: Sécurité alimentaire
..... S.5.1.5 Prévention: Sensibilisation de la population/groupes-cible
>> S.5.2 Prévention des maladies transmissibles
..... S.5.2.1 Prévention: Programmes de vaccination
..... S.5.2.3 Prévention: Tests
>> S.5.4 Autre prévention
- S.6 Mandats
>> S.6.3 Autres mandats
- S.7 Administration
>> S.7.1 Administration santé publique
>> S.7.2 Administration assurances sociales
>> S.7.3 Administration assurances privées

1.4. Stratégie du Conseil fédéral pour la vie la plus saine possible et l'accès aux soins : Santé2030

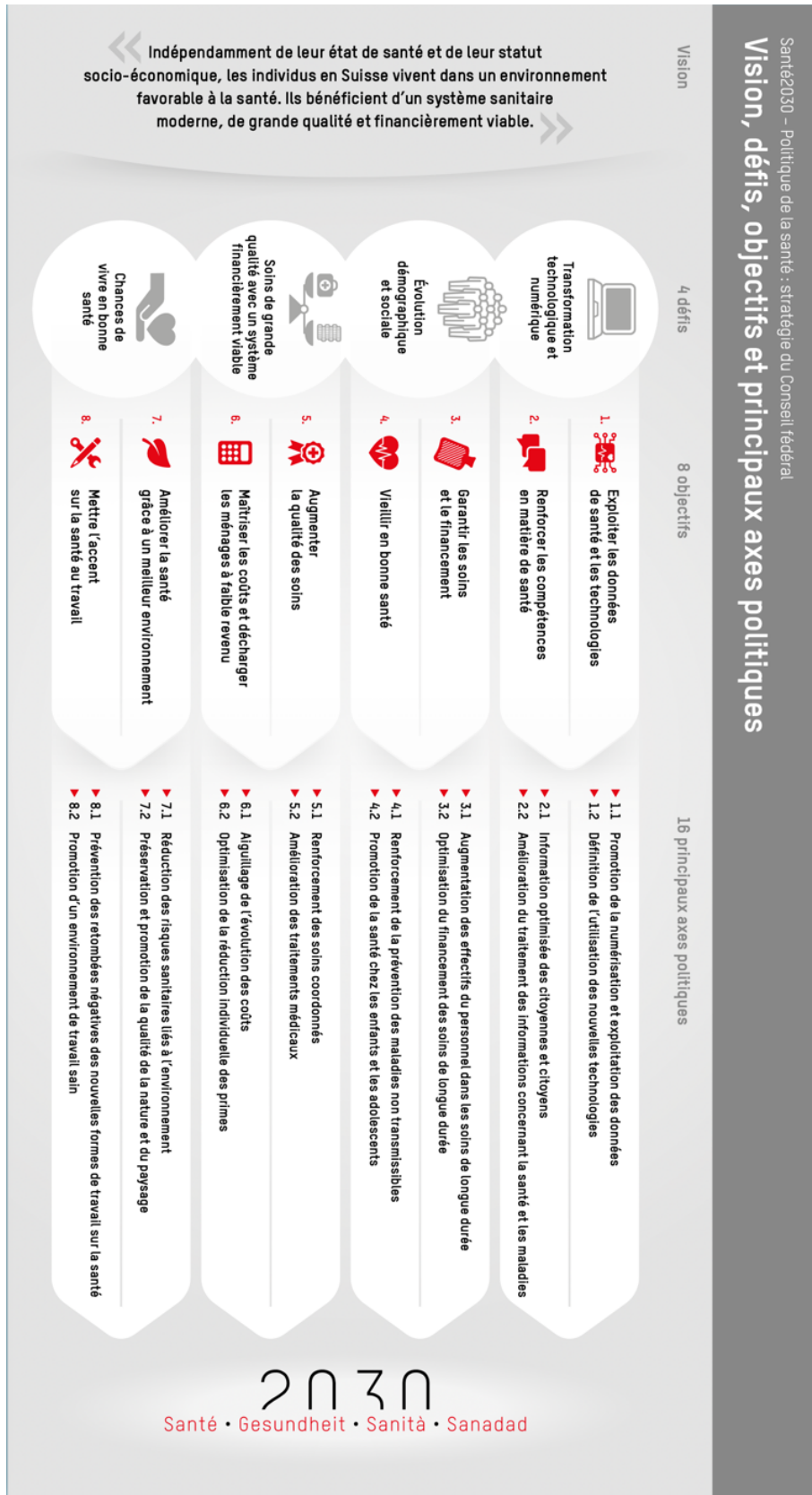


Figure 40 : Vue d'ensemble de la stratégie Santé2030. Tiré de : Office fédéral de la santé publique [OFSP] – Politique de la santé : stratégie du Conseil fédéral 2020 – 2030, 2019 (1)

1.4.1. *Initiatives pour des systèmes de soins intégrés*

Ces dernières années, de nombreuses initiatives pour des systèmes de soins intégrés sont apparues en Suisse. Celles-ci sont le plus souvent isolées, entre autres à cause du système helvétique fragmenté entre les niveaux fédéraux, cantonaux, voire communaux (2, 3). Dans ce contexte, et dans la trajectoire de l'axe politique (numéro 1.1) de la stratégie Santé2030 pour la promotion de la numérisation et de l'exploitation des données de santé, le secrétariat d'État à la formation, à la recherche et à l'innovation (SEFRI) a lancé en 2017 l'initiative *Swiss Personalized Health Network* (SPHN) visant à améliorer la gestion et l'utilisation des données de santé à des fins de recherche, sur un plan national (1, 4, 5). L'initiative SPHN aspire à créer une infrastructure de données de santé sécurisée, intégrée et interopérable afin de faciliter le développement de solutions de santé personnalisées pour les patients. De plus, le réseau a pour objectif d'améliorer la qualité et l'accessibilité des données, de garantir la confidentialité et la sécurité de celles-ci, et de promouvoir la conformité éthique et juridique ; principaux enjeux de la recherche biomédicale exploitant des données personnelles (6, 7). L'initiative SPHN s'inspire ainsi de structures similaires déjà présentes dans différents pays de l'OCDE et ses résultats stimuleront la poursuite de la mise en place de solutions digitales supplémentaires en Suisse, comme le dossier électronique du patient ou la mise en place de la prescription médicale électronique (8-10). Les enjeux éthiques et juridiques liés à la réutilisation des données et leur protection ont été redéfinis dans un rapport du CF : « Mieux utiliser les données médicales pour assurer l'efficacité et la qualité des soins » (Rapport Humbel) (11). Les autres initiatives à grande échelle en Suisse sont l'association MiData.coop, le *Human biomonitoring*, la *Swiss Biobanking Platform*, la Biobanque génomique du CHUV et *Health 2030* (12-17).

1.4.2. Transformation technologique et numérique



Figure 41 : La figure résume les trois principales caractéristiques de l'écosystème, à savoir l'expansion des sources de données sur la santé, l'augmentation des capacités permettant l'étude et l'utilisation des données et la diversité des parties prenantes, qui, ensemble, créent de nouvelles opportunités pour la santé. *TIC = technologies de l'information et des communications*. Adapté de : Vayena, E. et al., 2018 (18)

1.5. Évaluation du caractère économique

Tableau 21 : Évaluation du caractère économique des génériques et des biosimilaires au sens de l'art. 65c de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie du 27 juin 1995 (OAMal ; FF 2016 2663)

Évaluation du caractère économique des génériques	Évaluation du caractère économique des biosimilaires
« Est réputé économique si son prix ex-factory est inférieur dans les proportions suivantes à celui de la préparation de référence : »	
<ul style="list-style-type: none"> a. d'au moins 20 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation originale et de son médicament en co-marketing ne dépasse pas 4 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier générique; b. d'au moins 30 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation originale et de son médicament en co-marketing se situe entre 4 et 8 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier générique; c. d'au moins 50 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation originale et de son médicament en co-marketing se situe entre 8 et 16 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier générique; d. d'au moins 60 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation originale et de son médicament en co-marketing se situe entre 16 et 25 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier générique; e. d'au moins 70 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation originale et de son médicament en co-marketing se situe entre 25 et 40 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier générique; f. d'au moins 80 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation originale et de son médicament en co-marketing dépasse 40 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier générique. 	<ul style="list-style-type: none"> a. d'au moins 5 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation de référence ne dépasse pas 4 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier biosimilaire; b. d'au moins 10 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation de référence se situe entre 4 et 8 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier biosimilaire; c. d'au moins 20 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation de référence se situe entre 8 et 16 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier biosimilaire; d. d'au moins 30 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation de référence se situe entre 16 et 25 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier biosimilaire; e. d'au moins 40 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation de référence se situe entre 25 et 40 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier biosimilaire; f. d'au moins 60 %, lorsque le volume de marché en Suisse de la préparation de référence dépasse 40 millions de francs par an en moyenne durant les trois années précédant l'inscription du premier biosimilaire.

1.5.1. Comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger

Au niveau de la loi, les bases légales pour la mise en œuvre des modèles de prix dans une perspective de garantie de l'accès aux soins sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2023 (19). Il est ainsi prévu que les redistributions pourront se faire directement à l'assureur-maladie ou à travers l'institution commune LAMal au moyen d'un fond séparé. Dans le premier cas, la restitution à l'assureur maladie peut être exigée en fonction du prix du médicament ou si l'effet désiré par celui-ci ne se produit pas. Dans le deuxième, la restitution sera proportionnelle au chiffre d'affaire du médicament, ce dernier prenant ainsi en compte le nombre de traitement effectué (19, 20).

Les modèles de prix joueront un rôle de plus en plus important à l'avenir, même s'ils ne restent que des outils qui contribuent à établir un nouveau cadre de tarification. Il est probable que la loi continuera à évoluer de manière à ce que l'évaluation du caractère économique et de l'efficacité se fasse systématiquement de manière unie ; afin de promouvoir une utilisation rationnelle des médicaments et une prise en charge appropriée des coûts qui en résultent. Par ailleurs, ces modèles de prix devront faire leur preuve en matière d'accès aux médicaments innovants, ce qui constitue leur principale raison d'être. Une analyse préliminaire en Suisse et en Europe a déjà suggéré que ces modèles tendent à plutôt rallonger les délais d'inscription des médicaments sur la LS (21).

1.6. Seuils de coût-efficacité

Tableau 22 : Valeurs de référence de seuils de coût-efficacité établis ou proposés par des institutions. Adapté de : Haute Autorité de Santé [HAS], 2015

Pays, Auteur, Date, Unité	Valeurs	Méthode
OMS, 2001 DALY	1. RDCR < PIB/tête : → Très rentable 2. RDCR < 3 fois le PIB/tête : → Rentable	Pas de fondement explicite
Grande-Bretagne, NICE, 2004 QALY	1. RDCR < £ 20'000 : → Forte probabilité de recommandation 2. £ 20'000 < RDCR < £: → 30'000 Recommandation si argumentation 3. £ 30'000 > RDCR : → Forte probabilité de non-recommandation	Pas de fondement explicite
Grande-Bretagne, NICE, 2014 (22) QALY	1. RDCR < £ 20'000 : → Forte probabilité de recommandation 2. £ 20 000 < RDCR < £ 50 000 : → Recommandation si argumentation	Pas de fondement explicite
Oregon, USA, OHSC, 2005 AVG ou QALY	1. Dominante : → Élément irréfutable en faveur de l'adoption 2. : RDCR < \$ 25'000 : → Élément fort en faveur de l'adoption 3. \$ 25'000 < RDCR < \$ 125'000 : → Élément modérée en faveur de l'adoption 4. RDCR > \$ 125'000 : → Élément faible en faveur de l'adoption 5. Dominée : → Élément en faveur du rejet	Pas de fondement explicite
Pays-Bas, CPHHC, 2006 QALY	1. RDCR < € 80'000 : → Élément en faveur de l'adoption	Valeur arbitraire reposant sur plusieurs références

\$ = Dollar US,, £ = Livre sterling, CPHHC = Council for Public Health and Health Care, NICE = National Institute for Health and Care Excellence, OHSC = Oregon Health Sciences Center, OMS = Organisation mondiale de la santé, QALY = Année de vie pondérée par la santé (quality-adjusted life year), RDCR = Ratio différentiel coût-résultat,

Tableau 23 : Exemples de valeurs de référence de seuils de coût-efficacité issues de la littérature. Adapté de : Haute Autorité de Santé [HAS], 2015

Pays, Auteur, Date, Unité	Valeurs	Méthode
USA, Kaplan, 1982 QALY	1. < \$ 20'000 : → Acceptée 2. \$ 20'000 < RDCR < \$ 100'000 : → Controversée mais justifiable 3. > \$ 100'000: → Refus probable	Valeurs arbitraires reposant sur une revue des évaluations économiques disponibles
USA, 1992 Hirsh, 2000 Ubel, 2003 Lee, 2009 Lee QALY	1. \$ 50'000, 2. \$ 95'000, 3. \$ 121'000, 4. \$ 129'000	RDCR de la dialyse communément cité en référence dans les travaux américains, Actualisation 2000, Actualisation 2003, Actualisation 2009
USA, Grosse, 2008 QALY	1. < \$ 40'000 : → Efficiente 2. > \$ 200'000 : → Non efficiente	Actualisation 2008
USA, Braithwaite, 2008 AVG ou QALY	1. Borne basse : \$ 183'000/AVG \$ 109'000/QALY, 2. Borne haute : \$ 264'000/AVG \$ 297'000/QALY	Disposition à payer, déduite de l'évolution des taux de mortalité et des coûts (1950- 2003) Refus de payer, déduite de la quantité de santé perdue si refus d'assurance vs coût d'assurance
Canada, Laupacis, 1992 QALY	1. Dominante 2. < \$C 20 000 3. \$C 20 000 < RDCR < \$C 100 000 4. > \$C 100 000 5. Dominée	Valeurs arbitraires reposant sur une revue des évaluations économiques disponibles et des recommandations existantes
Canada Laupacis, 2002 QALY	1. > \$C 50'000 : → Relativement peu attractive	Position personnelle, sans fondement explicite
Canada Rocchi, 2008 QALY	1. Dominante 2. < \$C 24 000 3. \$C 24 000 < RDCR < \$C 122 000 4. > \$C 122 000 5. Dominée	Actualisation 2008
Grande-Bretagne Mason, 2009 QALY	1. £ 30'745 et £ 70 896	Modélisation à partir de la VVS
Grande-Bretagne, York University, 2013, QALY	1. £ 12 936	Étude économétrique, sur données de dépense et de mortalité
Europe Robinson, 2013 QALY	1. DAP moyenne entre \$ 18 247 et \$ 34'097	Approche chaînée (Étude EuroVaQ (23))

\$ = Dollar US, \$C = Dollar canadien, £ = Livre sterling, DALY = espérance de vie corrigée de l'incapacité (disability adjusted life year), QALY = Année de vie pondérée par la santé (quality-adjusted life year), RDCR = Ratio différentiel coût-résultat, VVS = Valeur de la vie statistique

1.7. Médecine fondée sur les faits

Tableau 24 : Système de notation révisé par le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) concernant les recommandations dans les directives de médecine fondée sur les faits. Adapté de : Harbour, R., Miller, J., 2001 (24)

Niveaux de preuves		Niveaux des recommandations	
1++	Méta-analyses de haute qualité, revues systématiques d'ERC ou ERC avec un très faible risque de biais.	A	Au moins une méta-analyse, une revue systématique ou un ERC évalué à 1++ et directement applicable à la population cible ; ou une revue systématique d'ERC ; ou un ensemble de données probantes constitué principalement d'études cotées 1+ directement applicables à la population cible et démontrant une cohérence globale des résultats.
1+	Méta-analyses, revues systématiques d'ERC ou ERC avec un faible risque de biais, bien menées.		
1-	Méta-analyses, revues systématiques ou ERC, ou ERC avec un risque élevé de biais.		
2++	Revue systématique de haute qualité d'études cas-témoins ou de cohortes ou Études cas-témoins ou de cohortes de haute qualité avec un très faible risque de confusion, de biais ou de hasard et une forte probabilité que la relation soit causale.	B	Un ensemble de preuves comprenant des études notées 2++ directement applicables à la population cible et démontrant la cohérence globale des résultats ou preuves extrapolées à partir d'études cotées 1++ ou 1+.
2+	Études cas-témoins ou de cohortes bien menées avec un faible risque de confusion, de biais ou de hasard et une probabilité modérée que la relation soit causale.		
2-	Études cas-témoins ou de cohortes avec un risque élevé de confusion, de biais ou de hasard et un risque significatif que la relation ne soit pas causale.		
3	Études non analytiques, par exemple rapports de cas, séries de cas.	C	Un ensemble de preuves comprenant des études notées 2+ directement applicables à la population cible et démontrant la cohérence globale des résultats ou des preuves extrapolées à partir d'études notées 2++.
4	Avis d'experts.	D	Preuves de niveau 3 ou 4 ou preuves extrapolées à partir d'études notées 2++.

ERC = Essai randomisé contrôlé

1.8. Bibliographie

1. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Politique de la santé : stratégie du Conseil fédéral 2020 - 2030. Berne, 2019.
2. Schusselé Fillietaz S, Berchtold P, Kohler D, Peytremann-Bridevaux I. Integrated care in Switzerland: Results from the first nationwide survey. Health Policy. 2018;122(6):568-76.
3. Fillietaz SS, Berchtold P, Koch U, Peytremann-Bridevaux I. Integrated Care in Switzerland: Strengths and Weaknesses of a Federal System. Int J Integr Care. 2021;21(4):10.
4. Swiss Personalized Health Network (SPHN). À Propos du SPHN. <https://sphn.ch/fr/organization/about-sphn/>. Publié en 2023. [Consulté le 31.01.2023].
5. Département fédéral de l'intérieur (DFI). Rapport du groupe de travail « médecine personnalisée » sur l'Évolution dans le domaine de la médecine axée sur les données ; enjeux et tâches pour l'OFSP, Berne 2017, p. 35 ss. https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/biomed/Biomediznische%20Forschung&Technologie/F_Rapport_Medecine-Personalisee_20180423.pdf.download.pdf/F_Rapport_Medecine-Personalisee_20180423.pdf. [Consulté le 02.03.2023].
6. Dahlweid F-M, Kämpf M, Leichtle A. Interoperability of laboratory data in Switzerland – a spotlight on Bern. Journal of Laboratory Medicine. 2018;42(6):251-8.
7. Frédéric Erard MH, Clément Parisato,. Recherche biomédicale et Open Data. Jusletter. 2023.
8. Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Towards an Integrated Health Information System in the Netherlands2022.
9. ehealthsuisse. Dossier électronique du patient : La phase d'introduction est en cours. https://www.e-health-suisse.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/F/fiche-dinformation-introduction-dep.pdf. Publié en 2022. [Consulté le 01.02.2023].
10. Motion 20.3209 Damian Müller. Mettre en place la prescription médicale électronique, pour le plus grand bénéfice des patients. BO 2022 278 s. <https://www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/amtliches-bulletin/amtliches-bulletin-die-verhandlungen?SubjectId=56996>. Publié en 2023. [Consulté le 06.02.2023].
11. Rapport du Conseil fédéral donnant suite au postulat 15.4225 Humbel du 18 décembre 2015, Mieux utiliser les données médicales pour assurer l'efficacité et la qualité des soins. Berne, 2022. p. 72.
12. Platform SB. Swiss Biobanking Platform. Swiss Biobanking Platform. <https://swissbiobanking.ch>. Publié en 2023. [Consulté le 02.03.2023].
13. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Projets de biosurveillance humaine en Suisse. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP),. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/chemikalien/chemikalien-im-alltag/human-biomonitoring/human-biomonitoring-projekte-in-der-schweiz.html>. Publié en 2023. [Consulté le 02.03.2023].
14. MIDATA Société Coopérative. Mission. EvaluateScience AG <https://www.midata.coop/fr/accueil/>. Publié en 2023. [Consulté le 02.03.2023].
15. Health 2030. Health 2030. Health 2030. <https://health2030.ch>. Publié en 2023. [Consulté le 02.03.2023].
16. Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV). La Biobanque génomique du CHUV. épartement de la santé et de l'action sociale (DSAS). <https://www.chuv.ch/fr/consentement-general/cg-home/comprendre/la-biobanque-genomique-du-chuv-bgc>. Publié en 2020. [Consulté le 02.03.2023].
17. Art. 13 de la Constitution fédérale de la Confédération suisse (Cst. ; RS 101). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1999/404/fr>. Publié en 2022. [Consulté le 02.03.2023].
18. Vayena E, Dzenowagis J, Brownstein JS, Sheikh A. Policy implications of big data in the health sector. Bull World Health Organ. 2018;96(1):66-8.
19. Message concernant la modification de la loi fédérale sur l'assurance-maladie (Mesures visant à freiner la hausse des coûts, 2e volet), FF 2022 2427. Publié en 2022. [Consulté le].
20. Fiche d'information. Modèles de prix pour médicaments [press release]. Berne, 19.08.2020 2022.
21. Carl DL, Vokinger KN. Patients' access to drugs with rebates in Switzerland - Empirical analysis and policy implications for drug pricing in Europe. Lancet Reg Health Eur. 2021;3:100050.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 20132013. 101 p.
23. Robinson A, Gyrd-Hansen D, Bacon P, Baker R, Pennington M, Donaldson C. Estimating a WTP-based value of a QALY: the 'chained' approach. Soc Sci Med. 2013;92:92-104.
24. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. Bmj. 2001;323(7308):334-6.

2. Considérations des pharmaciens sur la substitution non-médicale à l'hôpital : une revue systématique des classes de médicaments permettant de réduire les coûts

2.1. Check-list PRIMSA

Tableau 25 : Check-list des lignes directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 1/2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	p. 1, lls. 1-3
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	p. 2, lls. 20-43
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	p. 3, lls. 56-66
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	p. 3, lls. 67-70
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Not applicable
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	p. 4, lls. 82-95
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	p. 3, lls. 73-79
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Supplementary table 1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	p. 5, lls. 97-106
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	p. 4, lls. 108-109
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	p. 4, lls. 109-113
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	p. 8, lls. 262-268
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	p. 5, lls. 116-120

Tableau 26 : Check-list des lignes directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2/2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	p. 5, lls. 116-120
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Not applicable
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	Not applicable
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	p. 5, lls. 123-134, fig. 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Supplementary table 7
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Not applicable
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Supplementary table 7
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Not applicable
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Not applicable
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Not applicable
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	p.6 lls. 162 and 209
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	p. 8, lls. 247-268
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	p. 8, lls. 270-281
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	p. 9, ll. 288

2.2. Stratégie de recherche de la revue systématique de la littérature

Tableau 27 : Combinaisons de termes MeSH pour l'élaboration de la stratégie de recherche (1/2)

#	Combinaison
1	((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND drug substitution[MeSH Terms]
2	((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
3	((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
4	(cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
5	(cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
6	(cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
7	(cost control[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
8	(cost control[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
9	(cost control[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
10	(cost control[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]
11	(hospitals, university[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]
12	(hospitals, university[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
13	(hospitals, university[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
14	(hospitals, university[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
15	(economics, hospital[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
16	(economics, hospital[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
17	(economics, hospital[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
18	(hospitals, university[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]
19	(drug costs[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
20	(drug costs[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
21	(drug costs[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
22	(pharmacy service, hospital[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
23	(pharmacy service, hospital[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]
24	(pharmacy service, hospital[MeSH Terms]) AND hospital costs[MeSH Terms]
25	(pharmacy service, hospital[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
26	(pharmacy service, hospital[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
27	(((((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])) AND formularies, hospital[MeSH Terms])
28	(((((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
29	(((((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])) AND drug substitution[MeSH Terms])
30	(((((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])) AND hospital costs[MeSH Terms])
31	(((((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND formularies, hospital[MeSH Terms])
32	(((((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
33	(((((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND drug substitution[MeSH Terms])
34	(((((costs and cost analyses[MeSH Terms])) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])
35	((((cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])) AND formularies, hospital[MeSH Terms])
36	((((cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
37	((((cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])) AND drug substitution[MeSH Terms])
38	((((cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])) AND hospital costs[MeSH Terms])
39	((((cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND formularies, hospital[MeSH Terms])
40	((((cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
41	((((cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND drug substitution[MeSH Terms])
42	((((cost benefit analysis[MeSH Terms]) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms])
43	((((cost control[MeSH Terms]) AND hospital costs[MeSH Terms])) AND ((cost control[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms])

Tableau 28 : Combinaisons de termes MeSH pour l'élaboration de la stratégie de recherche (2/2)

#	Combinaison
44	((cost control[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
45	((cost control[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
46	((cost control[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]
47	((hospitals, university[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
48	((hospitals, university[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
49	((hospitals, university[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
50	((hospitals, university[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]
51	((economics, hospital[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
52	((economics, hospital[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
53	((economics, hospital[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
54	((economics, hospital[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]
55	((drug costs[MeSH Terms] AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
56	((drug costs[MeSH Terms] AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
57	((drug costs[MeSH Terms] AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
58	((drug costs[MeSH Terms] AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]) AND hospital costs[MeSH Terms]
59	((drug costs[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND formularies, hospital[MeSH Terms]
60	((drug costs[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND ((pharmacy and therapeutics committee[MeSH Terms]))
61	((drug costs[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND drug substitution[MeSH Terms]
62	((drug costs[MeSH Terms] AND hospital costs[MeSH Terms]) AND economics, pharmaceutical[MeSH Terms]

2.3. Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique de la littérature

Tableau 29 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (1/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
<u>Études qui ont évalué une stratégie de substitution non-médicale (n = 50)</u>					
<i>Études prospectives (n = 7)</i>					
Hilleman, D. E. <i>et al.</i> (1), 2001 (80)	Hôpital universitaire (USA)	Pravastatine/Simvastatine → Atorvastatine	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différences cliniques significatives.
Ito, M. K. <i>et al.</i> (2), 2001 (1,032)	Hôpital de soins tertiaire (USA)	Pravastatine → Simvastatine	CA, Aucune	Laboratoire, Travail	Amélioration du contrôle des lipides à un coût plus élevé.
McDonough, K. P. <i>et al.</i> (3), 1992 (75 patients substitués + 50 non substitués)	HMO (USA)	Enalapril → Lisinopril	CA, Aucune	Pharmacie, Administration, Effets indésirables, Visites au GP, Laboratoire	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Oostenbrink, J. B.(4), 2004 (353 tiotropium, 179 ipratropium)	Tiers payant (NL, BE)	Ipratropium → Tiotropium	CEA, données de l'étude de Vincken, W. <i>et al.</i> (5), DSA	Effets indésirables, Effets secondaires	Amélioration des résultats en matière de santé avec une augmentation des coûts.
Patel, R. J. <i>et al.</i> (6), 1999 (170)	Hôpital de soins tertiaire (USA)	Pravastatine → Lovastatine	CMA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différences cliniques significatives.
Steiner, M <i>et al.</i> (7), 2003 (42 on Granisetron, 20 on Dolasetron)	Hôpital universitaire (USA)	Granisetron → Dolasetron	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différences cliniques significatives.
Taylor, A. J. <i>et al.</i> (8), 2001 (942)	Hôpital universitaire (USA)	Atorvastatine/Fluvastatine/Pravastatine → Cérivastatine/Simvastatine	CA, Aucune	Administration de médicaments, Laboratoire, Effets indésirables	Amélioration du contrôle des lipides à des coûts réduits sans différence significative en termes d'événements indésirables.
<i>Analyses rétrospectives de dossiers médicaux (n = 23)</i>					
Asias, B. D. <i>et al.</i> (9), 2015 (133)	Hôpital de soins tertiaire (USA)	Insuline glargine → Insuline detemir	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différences cliniques significatives.
Atay, J. K. <i>et al.</i> (10), 2012 (1,774)	Hospital (?) (USA)	Warfarin → Dabigatran	CA, Aucune	Travail, Laboratoire	Augmentation des dépenses en raison du coût des médicaments.
Baker, T. M. <i>et al.</i> (11), 2012 (N.A.)	Tiers payant (USA)	Valsartan → Losartan	CEA, Modèle de Markov basé sur les données NHANES (12), DSA	Événements CV, Suivi médical	ICER de 25 460 \$ par année gagnée et ICER de 30 170 \$ par QALY gagnée.
Bonet Pla, A. <i>et al.</i> (13), 2013 (5,889)	Tiers payant (ESP)	Acenocoumarol → Dabigatran	CA, BIM, Aucune	Accidents vasculaires cérébraux, Complications, Coûts de main-d'œuvre	Augmentation des dépenses en raison du coût des médicaments.

Tableau 30 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (2/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
Brophy, D. F. <i>et al.</i> (14), 2005 (47, Érythropoïétine α + 29, Darbépoétine α)	Hôpital universitaire (USA)	Érythropoïétine α → Darbépoétine α	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts suite à la mise en place d'un protocole de dosage.
Chase, S. L. <i>et al.</i> (15), 1998 (131)	Hôpital universitaire (USA)	Antagonistes H ₂ → Nizatidine	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Esposti, L. D. <i>et al.</i> (16), 2012 (157)	Unités de soins locales (ITA)	Antipsychotiques oraux → LA-risperidone	CA, Aucune	Tests de diagnostic, visites de spécialistes, hospitalisations	L'augmentation de l'observance a permis de réduire les coûts d'hospitalisation.
Goldwater, S. H. <i>et al.</i> (17), 2001 (1,323)	Hôpital de soins tertiaire (USA)	Ciprofloxacine → Levofloxacine	CA, DSA	Aucun	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Good, C. B. <i>et al.</i> (18), 2000 (704)	Hôpital de soins tertiaire (USA)	Nizatidine → Cimetidine	CA, Aucune	Visites totales, en soins primaires, aux urgences, études radiologiques de l'appareil digestif, procédures gastro-intestinales	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Hilleman, D. E. <i>et al.</i> (19), 2001 (75)	Hôpital (USA)	Amlodipine/Felodipine/ Nifedipine → Amlodipine + Benazepril	CA, Aucune	Clinique et urgences, Tests de laboratoire et de diagnostic	Réduction des coûts grâce à la diminution de la fréquence des effets secondaires
Howard, R. T. <i>et al.</i> (20), 2000 (142, préimplémentation + 224, postimplémentation)	Hôpital de soins aigus (USA)	Ranitidine/Nizatidine/Cimetidine → Famotidine	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Hymes, J. <i>et al.</i> (21), 2007 (153)	Clinique de néphrologie (USA)	Darbépoétine α → Epoétin α	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Jordan, J. <i>et al.</i> (22), 2012 (442)	Centre de traitement par hémodialyse (CAN)	Epoétin α → Darbépoétine α	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Kossovsky, M. P. <i>et al.</i> (23), 2012 (281)	Hôpital universitaire (CH)	Enoxaparine → Fondaparinux	CA, Aucune	Complications	La réduction du nombre de complications hémorragiques coûteuses permettrait de réduire les coûts au niveau national
Lee, Y. Y., <i>et al.</i> (24), 2012 (444)	Hôpital universitaire (ROC)	ARBs → Candesartan	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Martinussen, S. <i>et al.</i> (25), 1993 (200)	Hôpital universitaire (CAN)	Cefoxitine → Ceftizoxime	CA, Aucune	Préparation des médicaments, Travail, Programme d'intervention	Réduction des coûts sans différence clinique significative

Tableau 31 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (3/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
Mohammed, K.(26), 2010 (N.A.)	Système hospitalier (AUS)	Atorvastatine → Simvastatine	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts
Mouly, S. <i>et al.</i> (27), 2009 (extrapolation to 5.7 mio.)	Tiers payant (FR)	Omeprazole → Other PPIs	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts
Price, D. <i>et al.</i> (28), 2013 (382 patients substitués, 1,146 non substitués)	Tiers payant (ITA)	Fluticasone-salmeterol → Beclometasone-Formoterol	CA, DSA & PSA	Médecin généraliste, Hospitalisation, Urgences	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Smith, K. S. <i>et al.</i> (29), 1989 (960)	Hôpital universitaire (USA)	Cefoxitin → Cefotetan	CA, Aucune	Fournitures diverses, Travail	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Tan, D. S. <i>et al.</i> (30), 2012 (85 substitués, 50 remainers)	Secondary care hospital (SGP)	Carvedilol → Bisoprolol	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Usher-Smith, J. A. <i>et al.</i> (31), 2007 (69 Atorvastatine → Simvastatine, 108 Losartan → Candesartan)	Primary care hospital (UK)	Atorvastatine → Simvastatine Losartan → Candesartan	CA, Aucune	Travail, Administration, Laboratoire	Les deux changements ont permis de réduire les coûts sans différences cliniques significatives
Willey, V. J. <i>et al.</i> (32), 2010 (78)	Cabinet médical communautaire (USA)	HMG CoA reductase inhibitors → Simvastatine	CA, Aucune	Visites de médecins, Laboratoire	Réduction des coûts sans différence clinique significative
<i>Analyses retrospectives de demandes de remboursement (n = 12)</i>					
Chen, S. <i>et al.</i> (33), 2014 (2,259)	Tiers payant (USA)	Metoprolol → Nebivolol	CA, DSA	Hospitalisation, urgences, consultations externes	Effet globalement neutre sur les coûts des soins de santé en raison de l'augmentation des coûts des médicaments et de la réduction des hospitalisations et des consultations externes.
Chen, S. <i>et al.</i> (34), 2015 (765)	Tiers payant (USA)	Metoprolol → Nebivolol	CA, DSA	Utilisation des ressources de santé, événements CV spécifiques	Réduction des coûts grâce à la diminution des RSS et des coûts médicaux liés à la maladie cardiovasculaire.
Chen, S. <i>et al.</i> (35), 2016 (1,046)	Tiers payant (USA)	Metoprolol → Nebivolol	CA, DSA	Utilisation des ressources de santé, Services médicaux, Hospitalisation, Consultations externes, Urgences, Médicaments concomitants,	Effet globalement neutre sur les coûts des soins de santé en raison de l'augmentation des coûts de prescription et de la diminution des coûts médicaux.

Tableau 32 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (4/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
Gaebel, K. <i>et al.</i> (36), 2008 (40)	Community pharmacies (CAN)	Omeprazole/Lansoprazole/Pantoprazole → Omeprazole/Rabeprazole	CA, Aucune	Consultations, Hospitalisations, Urgences, Frais de déplacement	Augmentation des coûts avec une augmentation des problèmes de santé perçus.
Khandker, R. K. <i>et al.</i> (37), 2008 (733 Venlafaxine → SSRI, 1,645 SSRI → Venlafaxine)	Tiers payant (USA)	SSRIs → Venlafaxine, Venlafaxine → SSRIs	CA, DSA	Patients hospitalisés, patients externes, médecins, pharmacies	SSRI → Venlafaxine : la réduction des coûts médicaux a compensé l'augmentation des coûts pharmaceutiques. Venlafaxine → SSRI : la réduction des coûts médicaux et pharmaceutiques.
Meissner, B. <i>et al.</i> (38), 2006 (3,636)	Hôpital de premier recours (UK)	Atorvastatine → Autres HMG CoA reductase inhibitors	CA, Aucune	Laboratoire, Visites de médecins, Gestion médicale	Réduction des coûts sans différence clinique significative
Ng, D. B. <i>et al.</i> (39), 2017 (395 substitués, 54 non substitués)	Tiers payant (USA)	Mirabegron → Onabotulinumtoxin A	CA, DSA	Coûts des soins de santé et utilisation des ressources	Augmentation des coûts des soins de santé et de l'utilisation des ressources
Sakshaug, S. <i>et al.</i> (40), 2007 (316,593 before, 344,917 after)	Tiers payant (NOR)	HMG CoA reductase inhibitors → Simvastatine	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts
Schneeweiss, S. <i>et al.</i> (41), 2006 (38,436)	Tiers payant (CAN)	PPIs → Rabeprazole	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts
Signorovitch, J. <i>et al.</i> (42), 2010 (99,926 substitués, 2,150 non substitués)	Tiers payant (USA)	Valsartan → Autres ARBs	CA, DSA	Patients hospitalisés, patients externes, ER, médicaments concomitants	Augmentation des coûts médicaux en raison de l'augmentation des coûts des services médicaux liés à l'hypertension.
Van Hout, B. A. <i>et al.</i> (43), 2003 (N.A.)	Pharmacies d'officine (NL)	Omeprazole → Pantoprazole	CA, Aucune	Aucun	Réduction des coûts
Wu, E. Q. <i>et al.</i> (44), 2010 (32,689 substitués, 2,805 non substitués)	MCO (USA)	Escitalopram → Autres SSRIs	CA, DSA	Hospitalisation, Consultation externe, ER, Services professionnels, Services médicaux	Augmentation des coûts totaux des soins de santé en raison de l'augmentation des coûts médicaux et des coûts des médicaments.
<i>Analyses rétrospectives de données (n = 8)</i>					
Ferrario, M. G. <i>et al.</i> (45), 2016 (225 patients sous 1.8 mg liraglutide, 219 patients sous 100 mg sitagliptine)	Tiers payant (ITA)	Sitagliptin + Metformin → Liraglutide + Metformin	CBA, based on Pratley, R.E. <i>et al.</i> (46), DSA	Aucune	La stratégie basée sur le liraglutide a permis de réduire le coût par patient contrôlé en raison d'une plus grande efficacité.

Tableau 33 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (5/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
Lee, K. H. <i>et al.</i> (24), 2009 (1,000)	Tiers payant (KOR)	Insuline → Insuline aspart	CEA, IMS CORE Diabetes Model (47, 48) sur la base du sous-groupe sud-coréen des études de Clarke, P.M. <i>et al.</i> (49) and Khutsoane, D. <i>et al.</i> (50), DSA & PSA CA, base sur Navarro, A. <i>et al.</i> (52), Aucune	Prise en charge, Complications	La stratégie basée sur l'insuline aspartate a été associée à un ICER de 5 916 758 KRW par QALY gagnée.
Navarro, A. <i>et al.</i> (51), 2012 (174)	Médecins de premier recours (ESP)	Gabapentin → Pregabalin	CEA, basé sur l'étude e-STAR, Aucune	Traitement non pharmacologique, Examens auxiliaires, Hospitalisations liées à la douleur Soins hospitaliers	L'amélioration de la productivité et la réduction de l'intensité de la douleur ont permis de réduire le coût des soins.
Olivares, J. M. <i>et al.</i> (53), 2008 (788, 12 mois ; 757, 24 mois)	Tiers payant (ESP)	Antipsychotiques oraux → LA-Risperidone	CA, DAM base sur de multiples sources, Aucune	Coût direct des soins de santé et de l'anticoagulation	L'augmentation du nombre de patients ne nécessitant pas d'hospitalisation et/ou ne rechutant pas a permis de réduire le coût des soins.
Patel, A. A. <i>et al.</i> (54), 2015 (2,110 DVT patients and 1,000 PE patients)	Tiers payant (USA)	Enoxaparine + VKA → Rivaroxaban	CUA, Modèle IMS CORE pour le diabète (47, 48) sur la base du registre thaïlandais du diabète, DSA	Prise en charge, Maladie CV, Complications, Traitement antidépresseur Hospitalisation	La réduction des coûts est due à la diminution des frais d'hospitalisation, des récurrences de TEV et des hémorragies majeures. La stratégie de l'insuline detemir a été associée à un ICER de 1,7 million USD par QALY.
Permsuwan, U. <i>et al.</i> (55), 2017 (N.A.)	Tiers payant (THA)	Insuline glargine → Insuline detemir	CEA, DAM basé sur Kane, J.M. <i>et al.</i> (57), DSA & PSA	Prise en charge du diabète, Complications	Réduction des coûts grâce à une réduction des coûts d'hospitalisation psychiatrique.
Wilson, M. <i>et al.</i> (56), 2016 (433)	Cadre communautaire (USA)	Antipsychotiques oraux → Aripiprazole OM	CEA, Modèle IMS CORE pour le diabète (47, 48) sur la base du sous-groupe coréen de l'étude from Luddeke, H.J. <i>et al.</i> (59), DSA		Réduction des coûts grâce à la réduction des coûts liés aux complications.
Yang, L. <i>et al.</i> (58), 2012 (875)	Societal perspective (ROC)	Insulin glargine → Insulin detemir			

Tableau 34 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (6/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
<i>Études qui ont comparé deux stratégies médicamenteuses (n = 22)</i>					
<i>Études prospectives (n = 1)</i>					
Angeli, P. <i>et al.</i> (60), 2006 (116)	Hôpital universitaire (ITA)	Oral Ciprofloxacine vs i.v. Ceftazidime	CA, DSA	Hospitalisation, complications, soins intensifs	La stratégie de la ciprofloxacine a été associée à une réduction de la durée d'hospitalisation, ce qui a permis de réduire les coûts.
<i>Analyses rétrospectives des dossiers (n = 6)</i>					
Al-Badriyeh, D. <i>et al.</i> (61), 2010 (56 voriconazole, 38 posaconazole)	Hôpital de soins tertiaire (AUS)	Voriconazole vs Posaconazole	CBA, DAM, DSA & PSA	Hospitalisation	La stratégie du posaconazole a été associée à un taux plus faible d'arrêt de traitement, de décès et de coûts médicaux directs.
Amin, A. P. <i>et al.</i> (62), 2010 (81,628)	Hôpital de soins tertiaire (USA)	Heparin vs Bivalirudin	CEA, DAM basé sur le registre CathPCI (63), DSA	Coût total de l'hospitalisation	Les ratios coût-efficacité sont de 287 473 dollars par événement hémorragique évité et de 1 173 360 dollars par année de vie gagnée ajustée sur la qualité.
Collins, C. D. <i>et al.</i> (64), 2007 (63)	Hôpital de soins tertiaire (USA)	Amphotericin B vs Voriconazole	CA, DAM, DSA & PSA	Néphrotoxicité	La stratégie du voriconazole a été associée à des coûts de traitement global inférieurs.
Joosub, Imraan <i>et al.</i> (65), 2015 (88)	Secondary care hospital (SAU)	Imipenem and Cilastin vs Meropenem	CMA, DSA	Laboratoire, Fournisseur de soins de santé, Hospitalisation, Consommables, Administration Hospitalisation	Pas de différence dans les coûts quotidiens totaux moyens.
Komamura, K. <i>et al.</i> (66), 2008 (97)	Hôpital universitaire (JPN)	Dobutamine vs Amrinone	CA, Aucune		La stratégie de l'amrinone a été associée à une réduction de la durée de séjour, de l'hospitalisation et des coûts des médicaments.
Onukwugha, E. <i>et al.</i> (67), 2008 (702)	Hôpital universitaire (USA)	Ipratropium vs Tiotropium	CEA, DSA & PSA	ER	La stratégie du tiotropium a permis d'améliorer les résultats en matière de santé tout en augmentant les coûts.
<i>Retrospective claims analysis (n = 1)</i>					
Wu, E. <i>et al.</i> (68), 2008 (459 escitalopram, 232 citalopram)	MCO (USA)	Escitalopram vs Citalopram	CA, DSA	Hospitalisation, services professionnels, ambulatoires, ER	La stratégie de l'escitalopram a été associée à une réduction des coûts en raison de la diminution du nombre d'hospitalisations et des coûts médicaux totaux.

Tableau 35 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (7/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
<i>Analyses rétrospectives de données (n = 14)</i>					
Al-Badriyeh, D. <i>et al.</i> (69), 2009 (1,095)	Hospital system (AUS)	Caspofungin vs Amphotericin B	CA, DAM based on Walsh, T. J, <i>et al.</i> (70), Aucune	Diagnostic, Tests de surveillance, Médicaments concomitants, Hospitalisation	La stratégie de la caspofungine a été associée à une plus grande efficacité et à des coûts médicaux directs plus faibles.
Chen, D. <i>et al.</i> (71), 2018 (N.A.)	Tiers payant (ROC)	Micafungin vs Fluconazole	CEA, DAM base sur de multiples sources, DSA & PSA	Hospitalisation	La stratégie de la micafungine a été associée à une survie plus longue, à des taux de réussite du traitement plus élevés ainsi qu'à un plus grand nombre d'années de vie et d'années de vie corrigées de l'incapacité (QALY) gagnées à un coût global plus faible.
Dranitsaris, G. <i>et al.</i> (72), 2004 (N.A.)	Hôpital de soins aigus (CAN)	Fondaparinux vs Enoxaparine	CEA, Modèle de cohorte déterministe basé sur la littérature canadienne, DSA	Tests diagnostiques, Visites chez le médecin, Soins infirmiers, Effets indésirables, Hospitalisation	La stratégie du fondaparinux prophylactique a été associée à des coûts moindres en raison des TEV évitées.
Dranitsaris, G. <i>et al.</i> (73), 2011 (304 posaconazole, 240 fluconazole, 58 itraconazole)	Tiers payant (CAN)	Posaconazole vs Fluconazole/Itraconazole	CA, DAM base sur un essai clinique de Cornely, O. A. <i>et al.</i> (74), DSA	ECG de base, Traitement systémique en cas d'infections fongiques invasives	La stratégie du posaconazole a été associée à des coûts inférieurs en raison de sa capacité à éviter les infections à <i>Aspergillus</i> , qui nécessitent davantage de ressources.
Elsisi, G. H. <i>et al.</i> (75), 2014 (N.A.)	Hôpital de soins tertiaire (EGY)	Warfarin vs Warfarin + ASA	CUA, Modèle de Markov base sur Birkmeyer, N. J. <i>et al.</i> (76) et Piazza N. <i>et al.</i> (77), DSA	Réopération, Complications	La stratégie warfarine + AAS a été associée à un ICER de - 190,38 \$ par QALY.
Hakimi, Z. <i>et al.</i> (78), 2017 (N.A.)	Tiers payant (CAN)	Muscarinic antagonists vs Mirabegron	CA, Modèle de Markov basé sur des sources multiples, DSA	GP, Visites de spécialistes pour changement de traitement, Tampons d'incontinence Comorbidités, Procédures mini-invasives, Perte de productivité	La stratégie du mirabegron a été associée à des coûts directs et indirects inférieurs en raison d'une meilleure persistance et d'un nombre inférieur de visites médicales, de plaquettes utilisées et d'heures de travail perdues.

Tableau 36 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (8/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
Langer, J. <i>et al.</i> (79), 2013 (225 patients on 1.2 mg liraglutide, 221 patients on 1.8 mg liraglutide, 219 patients on 100 mg sitagliptine)	Tiers payant (USA)	Metformin + Liraglutide vs Metformin + Sitagliptin	CEA, based on a trial from Pratlley, R.E. <i>et al.</i> (46), DSA	Aucune	La stratégie du liraglutide a été associée à un coût moyen inférieur par patient atteignant l'objectif d'HbA1c sans hypoglycémie ni prise de poids.
Leelahanj, T. (80), 2010 (N.A.)	Direct payer (THA)	SSRIs → Bupropion vs SSRIs → Bupropion + Citalopram	CEA, DAM based on Rush, A.J. <i>et al.</i> (81) and Trivedi, M.H. <i>et al.</i> (82), DSA	Hospitalisation, Électroconvulsivothérapie	Le passage au bupropion seul a été associé à des coûts plus faibles et à des gains de QALY plus élevés.
Maas, Jim <i>et al.</i> (83), 2013 (methadone 227, buprenorphine 134)	Drug treatment clinic (UK)	Methadone vs Buprenorphine	CEA, based on Pinto, H. <i>et al.</i> (84), Aucune	Supervision et dispensation en pharmacie, Travail, Dépistage urinaire de drogues	La stratégie de la méthadone a été associée à des taux de rétention plus élevés, sans différence significative en termes de coûts. La stratégie de la buprénorphine était associée à un coût plus élevé, mais à une efficacité supérieure lorsque la capacité à arrêter de prendre des opiacés illicites était prise en compte.
McGarry, L. J. <i>et al.</i> (85), 2010 (264 doripenem, 267 imipenem)	Tiers payant(multiple)	Imipenem vs Doripenem	CA, DAM based on a phase III trial from Merchant, S. <i>et al.</i> (86), DSA & PSA	Thérapie concomitante, Hospitalisation	La stratégie du doripénème a été associée à des coûts inférieurs, principalement en raison de la diminution des dépenses liées à la ventilation mécanique.
Olchanski, N. <i>et al.</i> (87), 2010 (3,602)	Hôpital de soins tertiaire (USA)	UFH + GPIs vs Bivalirudin	CA, BIM based on a trial from Mehran, R. <i>et al.</i> (88), PSA	PCI, Main-d'œuvre, Équipement, Laboratoire, Séjour en salle, Complications	La stratégie de la bivalirudine a été associée à des coûts inférieurs en raison d'un nombre moindre d'événements hémorragiques.
Permsuwan, U. <i>et al.</i> (89), 2017 (N.A.)	Tiers payant (THA)	DPP-4 inhibitors vs Sulfonylurea	CUA, IMS CORE Diabetes Model (47, 48) based on Ngarmukos, C. <i>et al.</i> (90), DSA	Intervention, Médication concomitante, Dépistage du diabète, Prise en charge, Complications	La stratégie des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un ICER de >2,7 millions THB/QALY, en raison d'un taux plus élevé d'événements hypoglycémiques et d'un WAC plus élevé.

Tableau 37 : Caractéristiques des 72 études incluses, du type d'étude et de l'évaluation ou non d'une stratégie de substitution non-médicale (9/9)

Étude (n patients)	Perspective	Médicaments	Évaluation, analyse de sensibilité	Coûts considérés	Résultats
Van der Nelson, Helen A. <i>et al.</i> (91), 2017 (N.A.)	Tiers payant (UK)	Carbetocin vs Oxytocin	CEA, DAM basé sur Su, LL. <i>et al.</i> (92), PSA	Gestion clinique et utilisation des ressources	La carbétocine a été associée à des coûts moindres en raison d'une réduction des hémorragies du post-partum.
Woehl, A. <i>et al.</i> (93), 2008 (1,000)	Tiers payant (UK)	Insulin glargine vs Exenatide	CUA, Discrete event simulation model, DSA	Médicaments concomitants, Événements indésirables	L'insuline glargine a été associée à un ICER de -29 149 £/QALY.

ARBs = Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ASA = Acide acétylsalicylique, AUS = Australie, BE = Belgique, BIM = Modèle d'impact budgétaire, CA = Analyse des coûts, CAN = Canada, CBA = Analyse coût-bénéfice, CEA = Analyse coût-efficacité, CH = Suisse, CMA = Analyse de minimisation des coûts, CUA = Analyse coût-utilité, CV = Cardiovasculaire, DAM = Modèle d'analyse de décision, DSA = Analyse de sensibilité déterministe, DVT = Thrombose veineuse profonde, ECG = Électrocardiogramme, EGY = Égypte, ER = Salle d'urgence, ESP = Espagne, FR = France, GI = Gastro-intestinal, GP = Médecin généraliste, GPs = Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, HbA1c = Hémoglobine glyquée, HMO = Organisation de gestion des soins de santé, ICER = Ratio différentiel coût-résultat, ITA = Italie, KOR = Corée du Sud, KRW = Won coréen, LA = Longue durée d'action, Lys = Années de vie, MCO = Organisation de soins intégrés, N.A. = Non disponible, NL = Pays-Bas, NOR = Norvège, OM = Une fois par mois, PCI = Intervention coronarienne percutanée, PE = Embolie pulmonaire, PPIs = Inhibiteurs de la pompe à protons, PSA = Analyse de sensibilité probabiliste, QALYs = Années de vie ajustées sur la qualité, ROC = République de Chine., RSS = Ressources de soins de santé, SAU = Arabie Saoudite, SGP = République de Chine, SSRIs = Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, THA = Thaïlande, THB = Baht thaïlandais, UFH = Héparine non fractionnée, UK = Royaume-Uni, USA = États-Unis d'Amérique, VKA = Antagoniste de la vitamine K, VTEs = Thromboembolies veineuses

2.3.1. Bibliographie

1. Hilleman DE, Wurdeman RL, Lenz TL. Therapeutic change of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with coronary artery disease. *Pharmacotherapy*. 2001;21(4):410-5.
2. Ito MK, Lin JC, Morreale AP, Marcus DB, Shabetai R, Dresselhaus TR, et al. Effect of pravastatin-to-simvastatin conversion on low-density-lipoprotein cholesterol. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001;58(18):1734-9.
3. McDonough KP, Weaver RH, Viall GD. Enalapril to lisinopril: Economic impact of a voluntary angiotensin-converting enzyme-inhibitor substitution program in a staff-model health maintenance organization. *Annals of Pharmacotherapy*. 1992;26(3):399-404.
4. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;23(2):241-9.
5. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19(2):209-16.
6. Patel RJ, Gray DR, Pierce R, Jafari M. Impact of therapeutic interchange from pravastatin to lovastatin in a Veterans Affairs Medical Center. *Am J Manag Care*. 1999;5(4):465-74.
7. Steiner M, Yorgason RZ, Vermeulen LC, Theisen J. Patient outcomes after therapeutic interchange of dolasetron for granisetron. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2003;60(10):1023-8.
8. Taylor AJ, Grace K, Swiecki J, Hyatt R, Gibbs H, Sheikh M, et al. Lipid-lowering efficacy, safety, and costs of a large-scale therapeutic statin formulary conversion program. *Pharmacotherapy*. 2001;21(9):1130-9.
9. Asias BD, Stock EM, Small NL, Getchell KE, Patel JR, Krause JD, et al. Clinical and financial outcomes of switching insulin glargine to insulin detemir in a veteran population with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2015;14(1).
10. Atay JK, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber SZ. Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(2):181-4.
11. Baker TM, Goh J, Johnston A, Falvey H, Brede Y, Brown RE. Cost-effectiveness analysis of valsartan versus losartan and the effect of switching. *J Med Econ*. 2012;15(2):253-60.
12. (CDC). CfDcAP. National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data (NHANES). U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2005-2006/nhanes05_06.htm. [Consulté le January 15, 2009].
13. Bonet Pla A, Gosalbes Soler V, Ridao-Lopez M, Navarro Perez J, Navarro Cubells B, Peiro S. [Dabigatran versus acenocumarol for the prevention of stroke in atrial fibrillation: budget impact analysis in one health department in Spain]. *Revista espanola de salud publica*. 2013;87(4):331-42.
14. Brophy DF, Ripley EBD, Kockler DR, Lee S, Proeschel LA. Darbeoetin alfa therapeutic interchange protocol for anemia in dialysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(11):1808-11.
15. Chase SL, Peterson AM, Wordell CJ. Therapeutic-interchange program for oral histamine H2-receptor antagonists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1998;55(13):1382-6.
16. Esposti LD, Sangiorgi D, Ferrannini L, Spandonaro F, Di Turi R, Cesari G, et al. Cost-consequences analysis of switching from oral antipsychotics to long-acting risperidone in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopathology*. 2012;18(2):170-6.
17. Goldwater SH, Milkovich G, Morrison AJ, Jr., Lindgren B. Comparison of therapeutic interchange with standard educational tools for influencing fluoroquinolone prescribing. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001;58(18):1740-5.
18. Good CB, Fultz SL, Trilli L, Etchason J. Therapeutic substitution of cimetidine for nizatidine was not associated with an increase in healthcare utilization. *Am J Manag Care*. 2000;6(10):1141-6.
19. Hilleman DE, Reyes AP, Wurdeman RL, Faulkner M. Efficacy and safety of a therapeutic interchange from high-dose calcium channel blockers to a fixed-dose combination of amlodipine/benazepril in patients with moderate-to-severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2001;15(8):559-65.
20. Howard RT, Wilson JP, Smeeding JE. Therapeutic interchange of H2 antagonists: Cost savings and impact on outcomes. *Hospital Pharmacy*. 2000;35(4):387-92.
21. Hymes J, Bickimer T, Jackson JH, Bookhart BK, Mody SH, Piech CT. Dosing patterns, drug costs, and hematologic outcome in anemic patients with chronic kidney disease switching from darbepoetin alfa to epoetin alfa. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(8):1931-7.
22. Jordan J, Breckles J, Leung V, Hopkins M, Battistella M. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa: Effects on patients' hemoglobin and costs to Canadian Dialysis Centres. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2012;65(6):443-9.
23. Kossovsky MP, Keller PF, Mach F, Gaspoz JM. Fondaparinux versus enoxaparin in the management of acute coronary syndromes in Switzerland: A cost comparison analysis. *Swiss Medical Weekly*. 2012;142(MARCH).
24. Lee KH, Seo SJ, Smith-Palmer J, Palmer JL, White J, Valentine WJ. Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart 30 from human insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes in South Korea. *Value in Health*. 2009;12(SUPPL. 3):S55-S61.
25. Martinusen S, Chen D, Frighetto L, Bunz D, Stiver HG, Jewesson PJ. Comparison of cefoxitin and ceftizoxime in a hospital therapeutic interchange program. *Cmaj*. 1993;148(7):1161-9.

26. Mohammed K, Dib JG, Al Abdulmohsin SA, Farooki M, Dobayan ZAL. Therapeutic interchange: An effective strategy for statin cost containment at a Saudi medical centre. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2010;1(2):69-73.
27. Mouly S, Charlemagne A, Lejeunne P, Fagnani F. Therapeutic management of uncomplicated gastroesophageal reflux disease in France in 2005: Potential cost savings of omeprazole substitution. *Current Therapeutic Research*. 2009;70(4):282-98.
28. Price D, Small I, Haughney J, Ryan D, Gruffydd-Jones K, Lavorini F, et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle beclometasone-formoterol: A retrospective matched observational study of real-world patients. *Primary Care Respiratory Journal*. 2013;22(4):439-48.
29. Smith KS, Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R. Formulary conversion of cefoxitin usage to cefotetan: experience at a large teaching hospital. *DICP: the annals of pharmacotherapy*. 1989;23(12):1024-30.
30. Tan DS, Ng YR, Ong HY. Therapeutic interchange of carvedilol to bisoprolol for chronic heart failure: The Singapore experience. *American Journal of Pharmacy Benefits*. 2012;4(3):109-13.
31. Usher-Smith JA, Ramsbottom T, Pearmain H, Kirby M. Evaluation of the cost savings and clinical outcomes of switching patients from atorvastatin to simvastatin and losartan to candesartan in a Primary Care setting. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):15-23.
32. Willey VJ, Reinhold JA, Willey KH, Kelly BL, Cziraky MJ. Clinical and economic outcomes in patients switched to simvastatin in a community-based family medicine practice. *Int J Clin Pract*. 2010;64(9):1235-8.
33. Chen S, Tourkodimitris S, Lukic T. Economic impact of switching from metoprolol to nebivolol for hypertension treatment: A retrospective database analysis. *Journal of Medical Economics*. 2014;17(10):685-90.
34. Chen S, Fu AC, Jain R, Tan H. Cardiovascular-related healthcare resource utilization and costs in patients with hypertension switching from metoprolol to nebivolol. *American Health and Drug Benefits*. 2015;8(2):71-9.
35. Chen S, Swallow E, Jarvis J, Ohashi E, Kelley C, Xie J, et al. Cost impact of switching from metoprolol to nebivolol for hypertension. *American Journal of Pharmacy Benefits*. 2016;8(3):e48-e54, 15-6.
36. Gaebel K, Toeg N, Levine M. Clinical and economic effects of a therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors in aboriginal patients in northern communities in Canada's Northwest Territories. *Disease Management and Health Outcomes*. 2008;16(3):175-82.
37. Khandker RK, Kruzikas DT, McLaughlin TP. Pharmacy and medical costs associated with switching between venlafaxine and SSRI antidepressant therapy for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2008;14(5):426-41.
38. Meissner B, Dickson M, Shinogle J, Reeder CE, Belazi D, Senevirante V. Drug and medical cost effects of a drug formulary change with therapeutic interchange for statin drugs in a multistate managed Medicaid organization. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(4):331-40.
39. Ng DB, Espinosa R, Johnson SJ, Walker D, Gooch K. The impact of persistence with mirabegron usage vs switching to onabotulinumtoxinA on healthcare costs and resource utilization in patients with overactive bladder in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2017;20(12):1272-80.
40. Sakshaug S, Furu K, Karlstad Ø, Rønning M, Skurtveit S. Switching statins in Norway after new reimbursement policy - A nationwide prescription study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(4):476-81.
41. Schneeweiss S, Maclure M, Dormuth CR, Glynn RJ, Canning C, Avorn J. A therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors: Clinical and economic consequences. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006;79(4):379-88.
42. Signorovitch J, Zhang J, Wu EQ, Latremouille-Viau D, Yu AP, Dastani HB, et al. Economic impact of switching from valsartan to other angiotensin receptor blockers in patients with hypertension. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(4):849-60.
43. van Hout BA, Klok RM, Brouwers JRB, Postma MJ. A pharmacoeconomic comparison of the efficacy and costs of pantoprazole and omeprazole for the treatment of peptic ulcer or gastroesophageal reflux disease in the Netherlands. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(2):635-46.
44. Wu EQ, Ben-Hamadi R, Yu AP, Tang J, Haim Erder M, Bose A. Healthcare utilization and costs incurred by patients with major depression after being switched from escitalopram to another SSRI for non-medical reasons. *Journal of Medical Economics*. 2010;13(2):314-23.
45. Ferrario MG, Lizan L, Montagnoli R, Ramirez de Arellano A. Liraglutide vs. sitagliptin add-on to metformin treatment for type 2 diabetes mellitus: Short-term cost-per-controlled patient in Italy. *Primary care diabetes*. 2016;10(3):220-6.
46. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9724):1447-56.
47. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 1:S5-26.
48. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 1:S27-40.
49. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747-59.

50. Khutsoane D, Sharma SK, Almustafa M, Jang HC, Azar ST, Danciulescu R, et al. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(3):212-22.
51. Navarro A, Saldaña MT, Pérez C, Masramón X, Rejas J. Costs and Health Resources Utilization Following Switching to Pregabalin in Individuals with Gabapentin-Refractory Neuropathic Pain: A post hoc Analysis. *Pain Practice*. 2012;12(5):382-93.
52. Navarro A, Saldana MT, Perez C, Torrades S, Rejas J. Patient-reported outcomes in subjects with neuropathic pain receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Pain Med*. 2010;11(5):719-31.
53. Olivares JM, Rodriguez-Martinez A, Burón JA, Alonso-Escolano D, Rodriguez-Morales A. Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: A 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2008;6(1):41-53.
54. Patel AA, Ogden K, Mody SH, Bookhart B. The economic implications of switching to rivaroxaban from enoxaparin plus vitamin K antagonist in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of Medical Economics*. 2015;18(5):323-32.
55. Permsuwan U, Thavorn K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness of insulin detemir versus insulin glargine for Thai type 2 diabetes from a payer's perspective. *Journal of Medical Economics*. 2017;20(9):991-9.
56. Wilson M, Gutierrez B, Offord SJ, Blanchette CM, Eramo A, Earnshaw S, et al. Inpatient resource use and costs associated with switching from oral antipsychotics to aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia. *Drugs in Context*. 2016;5.
57. Kane JM, Zhao C, Johnson BR, Baker RA, Eramo A, McQuade RD, et al. Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly: final efficacy analysis. *J Med Econ*. 2015;18(2):145-54.
58. Yang L, Christensen T, Sun F, Chang J. Cost-effectiveness of switching patients with type 2 diabetes from insulin glargine to insulin detemir in Chinese setting: a health economic model based on the PREDICTIVE study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15(1 Suppl):S56-9.
59. Luddeke HJ, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, et al. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):428-34.
60. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Del Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: Similar efficacy at lower cost. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;23(1):75-84.
61. Al-Badriyeh D, Slavin M, Liew D, Thursky K, Downey M, Grigg A, et al. Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole versus posaconazole for antifungal prophylaxis in acute myeloid leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(5):1052-61.
62. Amin AP, Marso SP, Rao SV, Messenger J, Chan PS, House J, et al. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing percutaneous coronary intervention for therapy with bivalirudin versus heparin monotherapy according to predicted risk of bleeding. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(4):358-65.
63. Harolds JA. Quality and Safety in Health Care, Part XXXVIII: The CathPCI Registry. *Clin Nucl Med*. 2018;43(8):586-8.
64. Collins CD, Stuntebeck ER, DePestel DD, Stevenson JG. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus voriconazole for empirical treatment of febrile neutropenia. *Clinical Drug Investigation*. 2007;27(4):233-41.
65. Joosub I, Gray A, Crisostomo A, Salam A. Cost-minimization analysis of imipenem/cilastatin versus meropenem in moderate to severe infections at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015;23(6):626-34.
66. Komamura K, Matsuo H, Sasaki T. Comparison of the initial hospitalization costs between the patients treated with dobutamine and the patients treated with amrinone for acute decompensated heart failure in a Japanese institute. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11 Suppl 1:S39-42.
67. Onukwughu E, Mullins CD, DeLisle S. Using cost-effectiveness analysis to sharpen formulary decision-making: the example of tiotropium at the Veterans Affairs health care system. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(5):980-8.
68. Wu E, Greenberg PE, Yang E, Yu A, Erder MH. Comparison of escitalopram versus citalopram for the treatment of major depressive disorder in a geriatric population. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(9):2587-95.
69. Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DCM. Economic impact of caspofungin as compared with liposomal amphotericin B for empirical therapy in febrile neutropenia in Australia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63(6):1276-85.
70. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1391-402.

71. Chen D, Wan X, Kruger E, Chen C, Yue X, Wang L, et al. Cost-effectiveness of de-escalation from micafungin versus escalation from fluconazole for invasive candidiasis in China. *Journal of Medical Economics*. 2018;21(3):301-7.
72. Dranitsaris G, Kahn SR, Stumpo C, Paton TW, Martineau J, Smith R, et al. Pharmacoeconomic analysis of fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of thromboembolic events in orthopedic surgery patients. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2004;4(5):325-33.
73. Dranitsaris G, Khoury H. Posaconazole versus fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal infections in patients undergoing intensive cytotoxic therapy for acute myeloid leukemia or myelodysplasia: A cost effectiveness analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(11):1807-13.
74. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-59.
75. Elsisy GH, Eldessouki R, Kalo Z, Elmazar MM, Taha AS, Awad BF, et al. Cost-Effectiveness of the Combined Use of Warfarin and Low-Dose Aspirin versus Warfarin Alone in Egyptian Patients with Aortic Valve Replacements: A Markov Model. *Value in Health Regional Issues*. 2014;4:24-30.
76. Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD, Tosteson AN, Grunkemeier GL, Marrin CA, O'Connor GT. Prosthetic valve type for patients undergoing aortic valve replacement: a decision analysis. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(6):1946-52.
77. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):443-51.
78. Hakimi Z, Nazir J, McCrean C, Berling M, Fatoye F, Ramos B, et al. Clinical and economic impact of mirabegron compared with antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in Canada. *Journal of Medical Economics*. 2017;20(6):614-22.
79. Langer J, Hunt B, Valentine WJ. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes failing metformin monotherapy in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(3):237-46.
80. Leelahanaaj T. Developing thai economic model to study cost-effectiveness of switching to bupropion compared to combination with bupropion after the failure of an SSRI for major depressive disorder. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2010;93 Suppl 6:S35-42.
81. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1231-42.
82. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1243-52.
83. Maas J, Barton G, Maskrey V, Pinto H, Holland R. Economic evaluation: A comparison of methadone versus buprenorphine for opiate substitution treatment. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;133(2):494-501.
84. Pinto H, Maskrey V, Swift L, Rumball D, Wagle A, Holland R. The SUMMIT trial: a field comparison of buprenorphine versus methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2010;39(4):340-52.
85. McGarry LJ, Merchant S, Nathwani D, Pawar V, Delong K, Thompson D, et al. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Journal of Medical Economics*. 2010;13(1):142-7.
86. Merchant S, Gast C, Nathwani D, Lee M, Quintana A, Ketter N, et al. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther*. 2008;30(4):717-33.
87. Olchanski N, Slawsky KA, Plent S, Kado C, Cyr PL. Economic impact of switching to bivalirudin for a primary percutaneous coronary intervention in a US hospital. *Hospital practice (1995)*. 2010;38(4):138-46.
88. Mehran R, Lansky AJ, Witzembichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1149-59.
89. Permsuwan U, Dilokthornsakul P, Thavorn K, Saokaew S, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor monotherapy versus sulfonylurea monotherapy for people with type 2 diabetes and chronic kidney disease in Thailand. *Journal of Medical Economics*. 2017;20(2):171-81.
90. Ngarmukos C, Bunnag P, Kosachunhanun N, Krittiyawong S, Leelawatana R, Prathipanawat T, et al. Thailand diabetes registry project: prevalence, characteristics and treatment of patients with diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai*. 2006;89 Suppl 1:S37-42.
91. van der Nelson HA, Draycott T, Siassakos D, Yau CWH, Hatswell AJ. Carbetocin versus oxytocin for prevention of post-partum haemorrhage at caesarean section in the United Kingdom: An economic impact analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;210:286-91.
92. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(2).
93. Woehl A, Evans M, Tetlow AP, McEwan P. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled Type 2 diabetes in the United Kingdom. *Cardiovascular Diabetology*. 2008;7.

2.4. Résultats concernant la fréquence des classes thérapeutiques étudiées

Tableau 38 : Classement des classes thérapeutiques les plus représentées dans les études incluses. Les pourcentages ont été arrondis et n'ont qu'une valeur indicative.

Niveau 1 et niveau 2 du système de classification ATC	n (%)
Système cardiovasculaire	18 (36 %)
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	9 (18 %)
Antagonistes de l'angiotensine II, simples	4 (8 %)
Bêta-bloquants sélectifs	3 (6 %)
Dérivés de la dihydropyridine	1 (2 %)
Inhibiteurs de l'ECA, simples	1 (2 %)
Tube digestif et métabolisme	13 (26 %)
Inhibiteurs de la pompe à protons	4 (8 %)
Antagonistes des récepteurs H2	3 (6 %)
Insulines et analogues injectables à action prolongée	2 (4 %)
Médicaments hypoglycémiant, à l'exclusion des insulines	2 (4 %)
Antagonistes de la sérotonine (5-HT3)	1 (2 %)
Insulines et analogues	1 (2 %)
Sang et organes hématopoïétiques	8 (16 %)
Agents antithrombotiques	5 (10 %)
Autres préparations antianémiques	3 (6 %)
Système nerveux	6 (12 %)
Autres antipsychotiques	3 (6 %)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	1 (2 %)
Antidépresseurs	1 (2 %)
Autres antiépileptiques	1 (2 %)
Anti-infectieux à usage systémique	3 (6 %)
Fluoroquinolones	1 (2 %)
Autres bêtalactamines antibactériennes	1 (2 %)
Céphalosporines de deuxième génération	1 (2 %)
Appareil respiratoire	2 (4 %)
Adrénergiques en association avec des corticostéroïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques	1 (2 %)
Anticholinergiques	1 (2 %)

ATC = *Anatomical Therapeutic Chemical*

3. Raisons expliquant le taux d'interruption de traitement élevé parmi les patients recevant de l'Inflextra® au CHUV

3.1. Check-list RECORD

Tableau 39 : La déclaration RECORD - liste d'éléments, issue de la déclaration STROBE, qui devraient être rapportés dans les études d'observation utilisant des données de santé collectées de manière routinière (1/3)

	Item No.	STROBE items	RECORD items
Title and abstract			
	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	RECORD 1.1: The type of data used should be specified in the title or abstract. When possible, the name of the databases used should be included. RECORD 1.2: If applicable, the geographic region and timeframe within which the study took place should be reported in the title or abstract. RECORD 1.3: If linkage between databases was conducted for the study, this should be clearly stated in the title or abstract.
Introduction			
Background rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	
Methods			
Study Design	4	Present key elements of study design early in the paper	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> - For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> - For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	RECORD 6.1: The methods of study population selection (such as codes or algorithms used to identify subjects) should be listed in detail. If this is not possible, an explanation should be provided. RECORD 6.2: Any validation studies of the codes or algorithms used to select the population should be referenced. If validation was conducted for this study and not published elsewhere, detailed methods and results should be provided. RECORD 6.3: If the study involved linkage of databases, consider use of a flow diagram or other graphical display to demonstrate the data linkage process, including the number of individuals with linked data at each stage.
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable.	RECORD 7.1: A complete list of codes and algorithms used to classify exposures, outcomes, confounders, and effect modifiers should be provided. If these cannot be reported, an explanation should be provided.
Data sources/ measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why	
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> - If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> - If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> - If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses	

Tableau 40 : La déclaration RECORD - liste d'éléments, issue de la déclaration STROBE, qui devraient être rapportés dans les études d'observation utilisant des données de santé collectées de manière routinière (2/3)

	Item No.	STROBE items	RECORD items
Methods			
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> - If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> - If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> - If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses	
Data access and cleaning methods	RECORD 12.1: Authors should describe the extent to which the investigators had access to the database population used to create the study population. RECORD 12.2: Authors should provide information on the data cleaning methods used in the study.
Linkage	RECORD 12.3: State whether the study included person-level, institutional-level, or other data linkage across two or more databases. The methods of linkage and methods of linkage quality evaluation should be provided.
Results			
Participants	13	(a) Report the numbers of individuals at each stage of the study (e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed) (b) Give reasons for non-participation at each stage. (c) Consider use of a flow diagram	RECORD 13.1: Describe in detail the selection of the persons included in the study (i.e., study population selection) including filtering based on data quality, data availability and linkage. The selection of included persons can be described in the text and/or by means of the study flow diagram.
Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> - summarise follow-up time (e.g., average and total amount)	
Outcome data	15	<i>Cohort study</i> - Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> - Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> - Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	17	Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	RECORD 19.1: Discuss the implications of using data that were not created or collected to answer the specific research question(s). Include discussion of misclassification bias, unmeasured confounding, missing data, and changing eligibility over time, as they pertain to the study being reported.
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	

Tableau 41 : La déclaration RECORD - liste d'éléments, issue de la déclaration STROBE, qui devraient être rapportés dans les études d'observation utilisant des données de santé collectées de manière routinière (3/3)

	Item No.	STROBE items	RECORD items
Other Information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	
Accessibility of protocol, raw data, and programming code		..	RECORD 22.1: Authors should provide information on how to access any supplemental information such as the study protocol, raw data, or programming code.

3.2. Variables et sources de données

Tableau 42 : Sources de données, définitions et méthodes d'évaluation/de mesure des variables.

Variable	Source	Définition et évaluation
Date de naissance	1, 2, 5	Année de naissance des patients. L'âge a été calculé au 31 décembre 2020 et analysé à l'aide du test de la somme des rangs de Wilcoxon pour les données distribuées de manière non normale.
Sexe	1, 2, 5	Le sexe du patient, soit "homme", soit "femme".
Date de passage à un autre traitement	1, 2, 3, 4, 5	La date de passage à un autre traitement a été considérée comme le premier jour d'administration du nouveau traitement. Lorsqu'elle n'était pas disponible, la date de changement de traitement a été fixée au 15 ^e jour du mois de traitement.
Diagnostic	1, 2, 5	Les diagnostics ont été classés en trois catégories : rhumatologique (spondylarthrite ankylosante, arthrite juvénile, arthrite psoriasique et arthrite rhumatoïde), gastro-entérologique (maladie de Crohn et colite ulcéreuse) et immunologique (maladie de Behçet, syndrome de Cogan, hidradénite, psoriasis, pyoderma gangrenosum, sarcoïdose et uvéite). Les diagnostics ont été repris tels quels à partir des différentes sources de données disponibles.
Fin du traitement	1, 2, 3, 5	Le dernier jour d'administration a été considéré comme la fin du traitement. Lorsqu'il n'était pas disponible, le dernier jour d'administration a été fixé au 15 ^e jour du dernier mois d'administration du traitement.
Nombre de produits biologiques avant/après les traitements de REM/INF	1, 2, 3, 5	Tout traitement biologique utilisé pour traiter le patient avant/après le traitement REM/INF, y compris : Les inhibiteurs du TNF- α (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab), les inhibiteurs de l'interleukine (guselkumab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab, tocilizumab, ustekinumab) et les immunosuppresseurs sélectifs (védolizumab). L'association entre le nombre de médicaments biologiques essayés avant le traitement par INF et l'abandon de l'INF a été analysée à l'aide de modèles de régression logistique (Annexe 3.3)
Durée d'exposition (DET) à un traitement	1, 2, 3, 4	Pour un traitement donné, la durée d'exposition a été calculée comme la différence entre la fin du traitement et le début du traitement. La persistance du traitement INF a été représentée par des diagrammes de Kaplan-Meier et analysée à l'aide du test non paramétrique de log-rank (Annexe 3.5).
Raisons de l'arrêt du traitement (RDT)	1, 2, 3, 4, 5	Lorsque les motifs d'arrêt du traitement n'étaient pas explicites ou n'étaient pas évalués cliniquement, le DET a été utilisé pour trancher entre le manque d'efficacité (DET < 180 jours) et la perte de réponse secondaire (DET > 180 jours). Les autres RDT étaient <i>les effets indésirables</i> , <i>le relais ambulatoire</i> (en raison du désir d'autonomie du patient), <i>la réaction systémique aiguë</i> , <i>la grossesse</i> et <i>la rémission</i> . Lorsqu'aucune information n'était disponible, la RDT était <i>inconnue</i> .
Statut	1, 2, 3, 4	Les patients <i>substitués</i> étaient ceux qui avaient reçu du REM pendant ≥ 3 mois avant de passer à l'INF. Les patients <i>initiateurs</i> étaient les patients qui n'avaient pas reçu de REM avant le traitement d'INF.
Exposition au traitement	1, 2, 3, 4	Lorsqu'elle n'était pas explicite (p. ex., protocoles de perfusion non disponibles), l'exposition antérieure aux médicaments a été supposée sur la base des informations disponibles dans les dossiers médicaux des patients.
Début du traitement	1, 2, 3, 4	Le premier jour d'administration a été considéré comme le début du traitement. Lorsqu'il n'était pas disponible, le premier jour d'administration a été fixé au 15 ^e jour du premier mois d'administration du traitement.

¹ correspondance entre les médecins et spécialistes

² lettres de sortie

³ protocoles de perfusion réalisés lors de l'administration de médicaments biologiques

⁴ résultats laboratoires

⁵ notes de l'équipe médico-soignante

INF = Inflectra® ; REM = Remicade®

3.3. Association entre le nombre de médicaments biologiques avant l'Inflectra® et son abandon

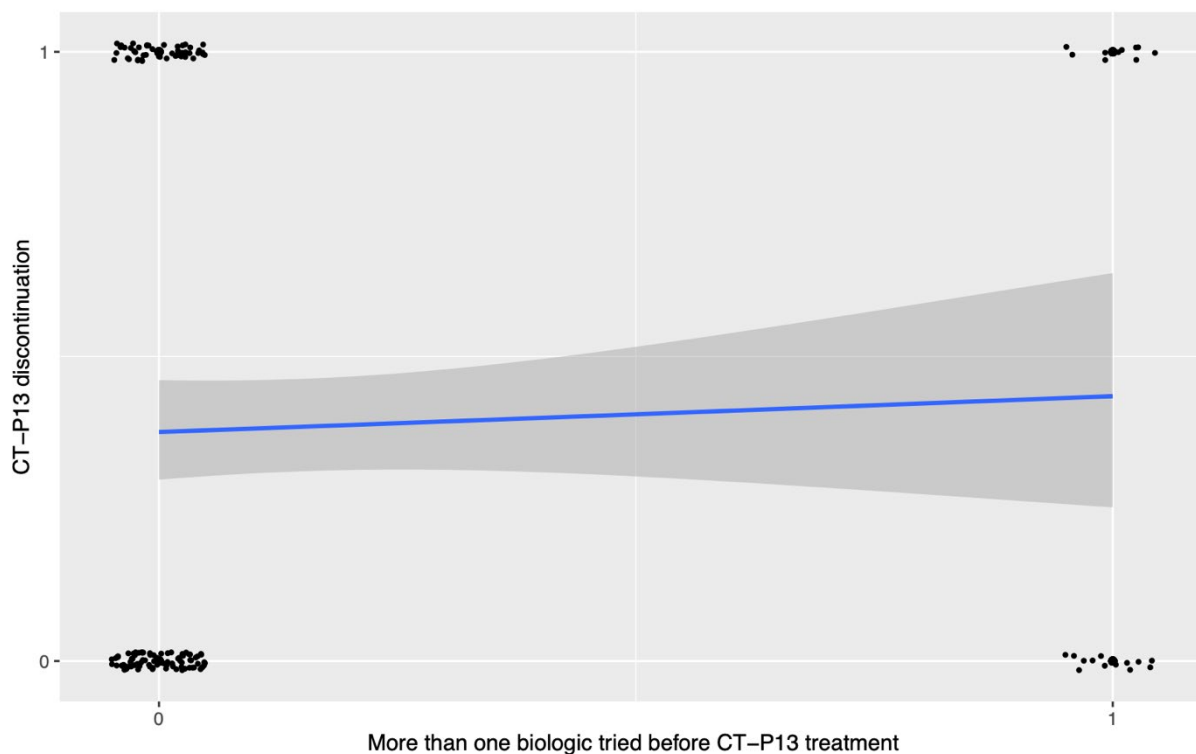


Figure 42 : Évaluation visuelle de l'association entre l'événement « arrêt de l'Inflectra® » (0 = pas d'arrêt, 1 = arrêt) et la variable « plus d'un produit biologique avant le traitement par le Inflectra® » (0 = 0 ou 1 produit biologique avant le traitement par le Inflectra®, 1 = plus d'un produit biologique avant le traitement par le Inflectra®). La ligne de régression est ajustée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé avec une distribution d'erreur binomiale et n'a qu'une fonction esthétique. La gigue a été ajoutée au diagramme de dispersion afin d'éviter la surreprésentation et n'a qu'un but esthétique.

Tableau 43 : Risques d'arrêt de l'Inflectra®.

	1 biologique ou moins avant l'Inflectra®	2 biologiques or plus avant l'Inflectra®	Total
Pas d'interruption de l'Inflectra®	83	13	96
Interruption de l'Inflectra®	50	10	60
Total	133	23	156
Risk	0.38	0.43	0.38
	Estimate	Lower 95 CI	Upper 95 CI
Risk difference (attributable risk)	0.06	-0.16	0.25
Risk ratio	1.16	0.44	3.02
Chi-squared (d.f. = 1)	p-value = 0.5922		
Fisher's exact test (2-sided)	p-value = 0.6457		

CI = Confidence interval, d.f. = degrees of freedom

Tableau 44 : Modèle de régression logistique utilisant la variable « More_than_1 » et comparaison avec le modèle nul.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-0.5068	0.179	-2.831	0.00464	
More_than_1TRUE	0.2445	0.4571	0.535	0.59282	
	Df	Deviance Resid.	Df	Resid. Dev	Pr(>Chi)
NULL			155	207.88	
More than 1	1	0.2835	154	207.59	0.5944

$Pr(>Chi)$ = p-value of the Likelihood-ratio test used to test the null hypothesis (H_0) that both models have the same performance for predicting CT-P13 discontinuation,

$Pr(>|z|)$ = p-value used to test the null hypothesis (H_0) that the corresponding parameter is zero,

z value = Wald statistic

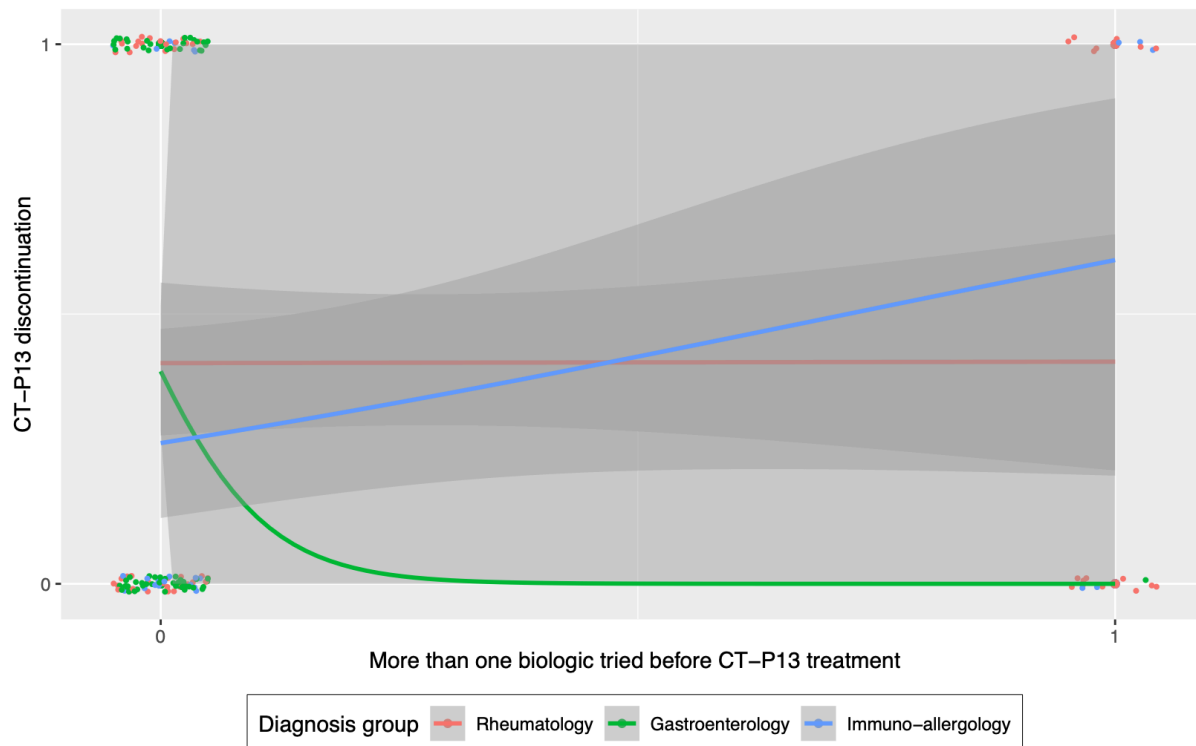


Figure 43 : Évaluation visuelle de l'association entre l'abandon d'Inflectra® (0 = pas d'abandon, 1 = abandon) et le nombre de médicaments biologiques essayés avant le Remicade® ou l'Inflectra®, stratifié par groupes de diagnostic. Les lignes de régression sont ajustées à l'aide d'un modèle linéaire généralisé avec une distribution d'erreur binomiale et ne servent qu'à des fins esthétiques. La gigue a été ajoutée au diagramme de dispersion afin d'éviter la surreprésentation et ne sert qu'à des fins esthétiques.

Tableau 45 : Risques d'abandon de l'Inflectra®, en fonction du nombre de médicaments biologiques essayés avant le Remicade® ou l'Inflectra® pour les patients de rhumatologie.

	1 biologique ou moins avant l'Inflectra®	2 biologiques or plus avant l'Inflectra®	Total
Pas d'interruption de l'Inflectra®	26	10	36
Interruption de l'Inflectra®	18	7	25
Total	44	17	61
Risk	0.41	0.41	0.41
	Estimate	Lower 95 CI	Upper 95 CI
Différence de risque (risque attribuable)	0	-0.26	0.25
Rapport de risque	1.01	0	Inf
Chi-carré (d.f. = 1)	<i>p</i> -value = 0.9848		
Test exact de Fisher (bilatéral)	<i>p</i> -value = 1		

CI = Confidence interval, d.f. = degrees of freedom

Tableau 46 : Modèle de régression logistique utilisant la variable "More_than_1" et comparaison avec le modèle nul, pour les patients de rhumatologie.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	0.36772	0.30662	-1.199	0.230	
More_than_1TRUE	0.01105	0.58041	0.019	0.985	
	Df	Deviance Resid.	Df	Resid. Dev	Pr(>Chi)
NULL			60	82.569	
More_than_1	1	0.00036234	59	82.569	0.9848

Pr(>Chi) = p-value of the Likelihood-ratio test used to test the null hypothesis (H₀) that both models have the same performance for predicting CT-P13 discontinuation,

*Pr(>|z|) = p-value used to test the null hypothesis (H₀) that the corresponding parameter is zero,
z value = Wald statistic*

Tableau 47 : Risques d'abandon du CT-P13, en fonction du nombre de médicaments biologiques essayés avant le Remicade® ou l'Inflectra® pour les patients de gastroentérologie.

	1 biologique ou moins avant l'Inflectra®	2 biologiques or plus avant l'Inflectra®	Total
Pas d'interruption de l'Inflectra®	40	1	41
Interruption de l'Inflectra®	26	0	26
Total	66	1	67
Risk	0.39	0	0.39
	Estimate	Lower 95 CI	Upper 95 CI
Différence de risque (risque attribuable)	-0.39	-0.92	-0.03
Rapport de risque	0	0	Inf
Chi-carré (d.f. = 1)	<i>p</i> -value = 0.4224*		
Test exact de Fisher (bilatéral)	<i>p</i> -value = 1		

CI = Confidence interval, d.f. = degrees of freedom

Tableau 48 : Modèle de régression logistique utilisant la variable "More_than_1" et comparaison avec le modèle nul, pour les patients de gastroentérologie.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-0.4308	0.2519	-1.71	0.0873	
More_than_1TRUE	-15.1353	1455.3976	-0.01	0.9917	
	Df	Deviance Resid.	Df	Resid. Dev	Pr(>Chi)
NULL			66	89.495	
More_than_1	1	0.99183	65	88.503	0.3193

Pr(>Chi) = p-value of the Likelihood-ratio test used to test the null hypothesis (H_0) that both models have the same performance for predicting CT-P13 discontinuation,

Pr(>|z|) = p-value used to test the null hypothesis (H_0) that the corresponding parameter is zero,
z value = Wald statistic

Tableau 49 : Risques d'abandon du CT-P13, en fonction du nombre de produits biologiques essayés avant l'IO ou le CT-P13 pour les patients d'immunoallergologie.

	1 biologique ou moins avant l'Inflectra®	2 biologiques or plus avant l'Inflectra®	Total
Pas d'interruption de l'Inflectra®	17	2	19
Interruption de l'Inflectra®	6	3	9
Total	23	5	28
Risk	0.26	0.6	0.32
	Estimate	Lower 95 CI	Upper 95 CI
Différence de risque (risque attribuable)	0.34	-0.12	0.61
Rapport de risque	2.3	0.41	12.98
Chi-carré (d.f. = 1)	p-value = 0.1411*		
Test exact de Fisher (bilatéral)	p-value = 0.2901		

CI = Confidence interval, d.f. = degrees of freedom

Tableau 50 : Modèle de régression logistique utilisant la variable "More_than_1" et comparaison avec le modèle nul, pour les patients d'immunoallergologie.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-1.0415	0.4749	-2.193	0.0283	
More_than_1TRUE	1.4469	1.029	1.406	0.1597	
	Df	Deviance Resid.	Df	Resid. Dev	Pr(>Chi)
NULL			27	35.165	
More_than_1	1	2.0322	26	33.132	0.154

Pr(>Chi) = p-value of the Likelihood-ratio test used to test the null hypothesis (H_0) that both models have the same performance for predicting CT-P13 discontinuation,

Pr(>|z|) = p-value used to test the null hypothesis (H_0) that the corresponding parameter is zero,
z value = Wald statistic

3.4. Caractéristiques des patients inclus dans le cadre de l'étude de cohorte rétrospective sur les raisons de l'interruption d'Inflectra®

Tableau 51 : Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude, détaillées par groupe de diagnostic (rhumatologique, gastroentérologique ou immunoallergologique) et par statut (patient substitué ou initiateurs). Les pourcentages ont été arrondis et n'ont qu'une valeur indicative.

		GAS (n = 67)	RHE (n = 61)	IMM (n = 28)	Total (n = 156)
Tous les patients inclus					
Femmes	<i>n</i> (%)	34 (51)	28 (46)	17 (61)	79 (51)
<i>n</i> de patients qui ont interrompu l'Inflectra® à 12 mois	<i>n</i> (%)	27 (40)	25 (41)	6 (21)	58 (37)
Patients substitués					
(n = 34) (n = 41) (n = 10) (n = 85)					
Femmes	<i>n</i> (%)	21 (62)	17 (41)	5 (50)	43 (51)
<i>n</i> de médicament biologiques avant Inflectra®/Remicade®	Min.-Max.	0-2	0-3	0-2	0-3
<i>n</i> de médicament biologiques après Inflectra®/Remicade®	Min.-Max.	0-1	0-1	0-2	0-2
Durée de traitement Remicade® avant Inflectra®	médiane (IIQ) années	3 (2-5)	8 (4-12)	6 (5-9)	5 (3-10)
<i>n</i> de patients qui ont interrompu l'Inflectra® à 12 mois	<i>n</i> (%)	7 (21)	14 (34)	2 (20)	23 (27)
Durée de traitement Inflectra® avant interruption à 12 mois	médiane(IIQ) jours	211 (28-237)	81 (50-228)	135 (94-181)	117 (55-214)
Patients initiateurs					
(n = 33) (n = 20) (n = 18) (n = 71)					
Femmes	<i>n</i> (%)	18 (55)	10 (50)	8 (44)	36 (51)
<i>n</i> de médicament biologiques avant Inflectra®/Remicade®	Min.-Max.	0-1	0-5	0-4	0-5
<i>n</i> de médicament biologiques après Inflectra®/Remicade®	Min.-Max.	0-3	0-2	0-2	0-3
<i>n</i> de patients qui ont interrompu l'Inflectra® à 12 mois	<i>n</i> (%)	20 (61)	11 (55)	4 (22)	35 (49)
Durée de traitement Inflectra® avant interruption à 12 mois®	médiane (IIQ) jours	142 (42-194)	99 (91-200)	142 (123-199)	123 (57-202)

GAS = patients de gastroentérologie, IMM = patients d'immunoallergologie, IIQ = intervalle interquartile, n = nombre, RHE = patients de rhumatologie

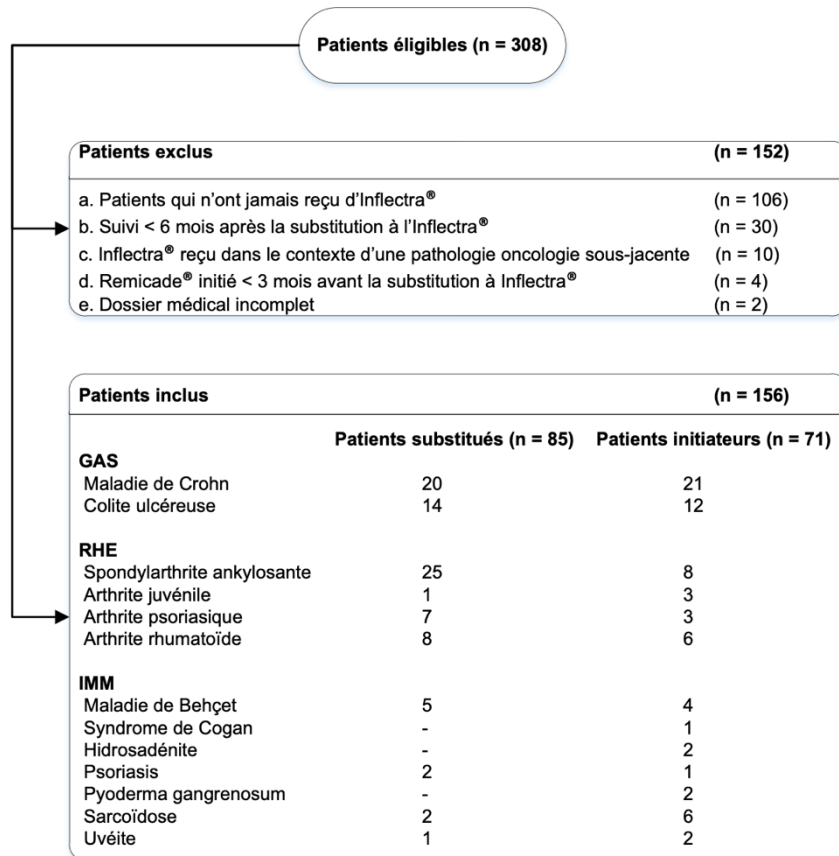


Figure 44 : Organigramme représentant la répartition des patients éligibles ou inclus dans l'étude et les motifs d'exclusion. GAS = patients de gastroentérologie, IMM = patients d'immunoallergologie, RHE = patients de rhumatologie.

3.5. Maintien de l'Inflectra® dans le temps, par groupe de diagnostic

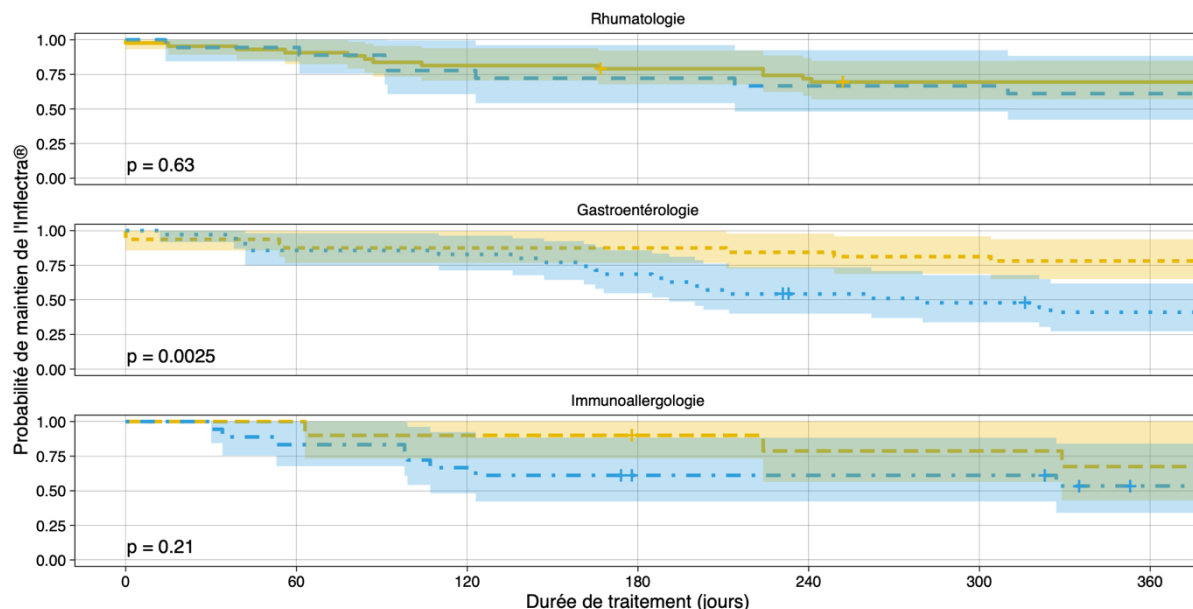


Figure 45 : Graphique de Kaplan-Meier montrant la probabilité d'arrêter l'Inflectra® sur 360 jours, en fonction du statut des patients. Les lignes continues et pointillées représentent les courbes de la fonction médiane. Les deux zones ombrées représentent l'intervalle interquartile. Les valeurs p ont été obtenues à l'aide d'un test de log-rang non paramétrique pour comparer les courbes des patients substitués et des patients initiateurs.

4. Expertise, opinion et attitude actuelles des médecins de Suisse occidentale envers les biosimilaires des inhibiteurs du TNF- α

4.1. Check-List CHERRIES

Tableau 52 Check-list des lignes directrices *Reporting Results of Internet E-Surveys* (CHERRIES) (1/2)

Checklist Item	Explanation
Describe survey design	Describe target population, sample frame. Is the sample a convenience sample? (In "open" surveys this is most likely.)
IRB approval	Mention whether the study has been approved by an IRB.
Informed consent	Describe the informed consent process. Where were the participants told the length of time of the survey, which data were stored and where and for how long, who the investigator was, and the purpose of the study?
Data protection	If any personal information was collected or stored, describe what mechanisms were used to protect unauthorized access.
Development and testing	State how the survey was developed, including whether the usability and technical functionality of the electronic questionnaire had been tested before fielding the questionnaire.
Open survey versus closed survey	An "open survey" is a survey open for each visitor of a site, while a closed survey is only open to a sample which the investigator knows (password-protected survey).
Contact mode	Indicate whether or not the initial contact with the potential participants was made on the Internet. (Investigators may also send out questionnaires by mail and allow for Web-based data entry.)
Advertising the survey	How/where was the survey announced or advertised? Some examples are offline media (newspapers), or online (mailing lists – If yes, which ones?) or banner ads (Where were these banner ads posted and what did they look like?). It is important to know the wording of the announcement as it will heavily influence who chooses to participate. Ideally the survey announcement should be published as an appendix.
Web/E-mail	State the type of e-survey (eg, one posted on a Web site, or one sent out through e-mail). If it is an e-mail survey, were the responses entered manually into a database, or was there an automatic method for capturing responses?
Context	Describe the Web site (for mailing list/newsgroup) in which the survey was posted. What is the Web site about, who is visiting it, what are visitors normally looking for? Discuss to what degree the content of the Web site could pre-select the sample or influence the results. For example, a survey about vaccination on an anti-immunization Web site will have different results from a Web survey conducted on a government Web site
Mandatory/voluntary	Was it a mandatory survey to be filled in by every visitor who wanted to enter the Web site, or was it a voluntary survey?
Incentives	Were any incentives offered (eg, monetary, prizes, or non-monetary incentives such as an offer to provide the survey results)?
Time/Date	In what timeframe were the data collected?
Randomization of items or questionnaires	To prevent biases items can be randomized or alternated.
Adaptive questioning	Use adaptive questioning (certain items, or only conditionally displayed based on responses to other items) to reduce number and complexity of the questions.
Number of Items	What was the number of questionnaire items per page? The number of items is an important factor for the completion rate.
Number of screens (pages)	Over how many pages was the questionnaire distributed? The number of items is an important factor for the completion rate.
Completeness check	It is technically possible to do consistency or completeness checks before the questionnaire is submitted. Was this done, and if "yes", how (usually JavaScript)? An alternative is to check for completeness after the questionnaire has been submitted (and highlight mandatory items). If this has been done, it should be reported. All items should provide a non-response option such as "not applicable" or "rather not say", and selection of one response option should be enforced.
Review step	State whether respondents were able to review and change their answers (eg, through a Back button or a Review step which displays a summary of the responses and asks the respondents if they are correct).
Unique site visitor	If you provide view rates or participation rates, you need to define how you determined a unique visitor. There are different techniques available, based on IP addresses or cookies or both.
View rate (Ratio of unique survey visitors/unique site visitors)	Requires counting unique visitors to the first page of the survey, divided by the number of unique site visitors (not page views!). It is not unusual to have view rates of less than 0.1 % if the survey is voluntary.
Participation rate (Ratio of unique visitors who agreed to participate/unique first survey page visitors)	Count the unique number of people who filled in the first survey page (or agreed to participate, for example by checking a checkbox), divided by visitors who visit the first page of the survey (or the informed consents page, if present). This can also be called "recruitment" rate.
Completion rate (Ratio of users who finished the survey/users who agreed to participate)	The number of people submitting the last questionnaire page, divided by the number of people who agreed to participate (or submitted the first survey page). This is only relevant if there is a separate "informed consent" page or if the survey goes over several pages. This is a measure for attrition. Note that "completion" can involve leaving questionnaire items blank. This is not a measure for how completely questionnaires were filled in. (If you need a measure for this, use the word "completeness rate".)

Tableau 53 Check-list des lignes directrices *Reporting Results of Internet E-Surveys* (CHERRIES) (2/2)

Checklist Item	Explanation
Review step	State whether respondents were able to review and change their answers (eg, through a Back button or a Review step which displays a summary of the responses and asks the respondents if they are correct).
Unique site visitor	If you provide view rates or participation rates, you need to define how you determined a unique visitor. There are different techniques available, based on IP addresses or cookies or both.
View rate (Ratio of unique survey visitors/unique site visitors)	Requires counting unique visitors to the first page of the survey, divided by the number of unique site visitors (not page views!). It is not unusual to have view rates of less than 0.1 % if the survey is voluntary.
Participation rate (Ratio of unique visitors who agreed to participate/unique first survey page visitors)	Count the unique number of people who filled in the first survey page (or agreed to participate, for example by checking a checkbox), divided by visitors who visit the first page of the survey (or the informed consents page, if present). This can also be called "recruitment" rate.
Completion rate (Ratio of users who finished the survey/users who agreed to participate)	The number of people submitting the last questionnaire page, divided by the number of people who agreed to participate (or submitted the first survey page). This is only relevant if there is a separate "informed consent" page or if the survey goes over several pages. This is a measure for attrition. Note that "completion" can involve leaving questionnaire items blank. This is not a measure for how completely questionnaires were filled in. (If you need a measure for this, use the word "completeness rate".)
Cookies used	Indicate whether cookies were used to assign a unique user identifier to each client computer. If so, mention the page on which the cookie was set and read, and how long the cookie was valid. Were duplicate entries avoided by preventing users access to the survey twice; or were duplicate database entries having the same user ID eliminated before analysis? In the latter case, which entries were kept for analysis (eg, the first entry or the most recent)?
IP check	Indicate whether the IP address of the client computer was used to identify potential duplicate entries from the same user. If so, mention the period of time for which no two entries from the same IP address were allowed (eg, 24 hours). Were duplicate entries avoided by preventing users with the same IP address access to the survey twice; or were duplicate database entries having the same IP address within a given period of time eliminated before analysis? If the latter, which entries were kept for analysis (eg, the first entry or the most recent)?
Log file analysis	Indicate whether other techniques to analyze the log file for identification of multiple entries were used. If so, please describe.
Registration	In "closed" (non-open) surveys, users need to login first and it is easier to prevent duplicate entries from the same user. Describe how this was done. For example, was the survey never displayed a second time once the user had filled it in, or was the username stored together with the survey results and later eliminated? If the latter, which entries were kept for analysis (eg, the first entry or the most recent)?
Handling of incomplete questionnaires	Were only completed questionnaires analyzed? Were questionnaires which terminated early (where, for example, users did not go through all questionnaire pages) also analyzed?
Questionnaires submitted with an atypical timestamp	Some investigators may measure the time people needed to fill in a questionnaire and exclude questionnaires that were submitted too soon. Specify the timeframe that was used as a cut-off point, and describe how this point was determined.
Statistical correction	Indicate whether any methods such as weighting of items or propensity scores have been used to adjust for the non-representative sample; if so, please describe the methods.

4.2. Questionnaire sur la prescription de biosimilaires

1. Dans quelle mesure êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes ? (*pas du tout d'accord, pas d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, d'accord, tout à fait d'accord*)
 1. « De manière générale, mon niveau de connaissance sur les biosimilaires est bon »
 2. « De manière générale, je me sens bien informé sur les biosimilaires »
 3. « Je me sens à l'aise pour parler à mes patients des avantages des biosimilaires »
 4. « Je me sens à l'aise pour parler à mes collègues des avantages des biosimilaires »
2. Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous utilisé les sources d'information suivantes sur les biosimilaires (*jamais, une fois tous les 12 mois, 1 à 2 fois tous les 6 mois, 1 à 2 fois tous les 3 mois, 1 à 2 fois tous les mois, au moins une fois par semaine*) ?
 1. Auto-apprentissage et publications scientifiques
 2. L'industrie pharmaceutique (y compris les représentants médicaux)
 3. Le site de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (swissmedic.ch)
 4. Le site de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), y compris la liste des spécialités (LS) (bag.admin.ch)
 5. Le site d'information sur les médicaments (swissmedicinfo.ch)
 6. Le site du Compendium suisse des médicaments (compendium.ch)
 7. Les congrès professionnels
 8. Les médias
 9. Mes collègues médecins
 10. Mes collègues pharmaciens
3. Quelles sont les affirmations sur les biosimilaires qui vous semblent correctes ? (*Cochez toutes les réponses qui s'appliquent*)
 1. Un biosimilaire a une séquence d'acides aminés et une glycosylation identiques à celles de son produit biologique de référence. (*FAUX*)
 2. Un biosimilaire est similaire à un produit biologique de référence dont le brevet a expiré. (*VRAI*)
 3. Un biosimilaire ne présente aucune différence d'efficacité thérapeutique par rapport à son produit biologique de référence. (*VRAI*)
 4. Un biosimilaire ne présente pas de différences en termes de sécurité (effets indésirables et effets indésirables graves) par rapport à son produit biologique de référence. (*VRAI*)
 5. Un biosimilaire ne nécessite pas d'études précliniques et cliniques. (*FAUX*)
 6. Un biosimilaire a la même immunogénicité que son produit biologique de référence. (*VRAI*)
 7. Un biosimilaire peut présenter des variations structurelles mineures dans sa séquence d'acides aminés, d'un lot de production à l'autre. (*FAUX*)
4. Pour lequel des médicaments biologiques de référence suivants (**en gras**) avez-vous déjà prescrit un biosimilaire (*en italique*) ? (*Cochez toutes les cases qui s'appliquent*)
 1. Aucun de ces médicaments
 2. Amgevita[®] ou Hulio[®] ou Hyrimoz[®] ou Imraldi[®] ou Idacio[®] → (princeps : **Humira[®]**)
 3. Benepali[®] ou Erelzi[®] → (princeps : **Enbrel[®]**)
 4. Inflectra[®] ou Remsima[®] → (princeps : **Remicade[®]**)
5. Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous prescrit ou renouvelé une ordonnance pour l'un des biosimilaires ci-dessous ? (*jamais, une fois tous les 12 mois, 1 à 2 fois tous les 6 mois, 1 à 2 fois tous les 3 mois, 1 à 2 fois tous les mois, au moins une fois par semaine*)
 1. Amgevita[®] ou Hulio[®] ou Hyrimoz[®] ou Imraldi[®] ou Idacio[®]
 2. Benepali[®] ou Erelzi[®]
 3. Inflectra[®] ou Remsima[®]

6. Dans quelle mesure êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes ? (*pas du tout d'accord, pas d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, d'accord, tout à fait d'accord*)
 1. « Je prescris un biosimilaire à un patient en me basant principalement sur mon expérience clinique »
 2. « Sur la base de la littérature, je prescris volontiers un biosimilaire aux patients qui n'ont pas encore commencé le traitement avec le produit biologique de référence »
 3. « En m'appuyant sur la littérature, je discute volontiers avec mes patients en rémission et sous traitement avec un produit biologique de référence pour leur proposer une substitution par le biosimilaire »
 4. « Je présente les informations sur les biosimilaires de manière positive lors des discussions avec mes patients »
 5. « Lorsqu'un biosimilaire arrive sur le marché, je préfère attendre les résultats de la substitution chez les patients de mes collègues avant de proposer la substitution à mes patients »
 6. « Je préfère initier le traitement par le biosimilaire chez les patients qui n'ont pas encore commencé le traitement par le biologique de référence, plutôt que de substituer mes patients qui sont déjà en rémission avec le biologique de référence »
 7. « Je refuse de substituer un biosimilaire au produit biologique de référence chez un patient qui a eu des difficultés à atteindre une rémission »
 8. « Je ne prescris pas de biosimilaires parce qu'ils ne sont pas disponibles dans mon établissement »
 9. « J'utilise explicitement le terme « biosimilaire » lorsque je m'entretiens avec mes patients qui vont commencer un biosimilaire ou à qui je veux suggérer une substitution biosimilaire »
 10. « Mes patients en rémission sont prêts à remplacer leur médicament biologique de référence par un biosimilaire »
 11. « Les patients qui n'ont pas encore commencé le traitement avec le produit biologique de référence sont prêts à commencer le traitement avec le biosimilaire »
 12. « J'ai renoncé à prescrire des biosimilaires parce que les compagnies d'assurance-maladie empêchent régulièrement leur remboursement en cas d'utilisation *off-label* »
7. Dans quelle mesure êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes ? (*pas du tout d'accord, pas d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, d'accord, tout à fait d'accord*)
 1. « La prescription de biosimilaires est encouragée par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) »
 2. « La prescription de biosimilaires est encouragée par mon institution/cabinet »
 3. « Les biosimilaires sont une opportunité pour réduire les coûts de la santé »
 4. « L'absence de systèmes d'incitation est un obstacle à la prescription de biosimilaires en Suisse »
 5. « Je suis favorable à la prescription systématique de biosimilaires à la place des produits biologiques originaux chez les patients qui n'ont pas encore commencé le traitement avec le produit biologique de référence »
 6. « Je dispose de suffisamment d'informations sur la sécurité d'emploi (effets indésirables et effets indésirables graves) des biosimilaires pour être à l'aise avec leur prescription »
 7. « Je dispose de suffisamment d'informations sur l'efficacité thérapeutique des biosimilaires pour être à l'aise avec leur prescription »
 8. « Les patients qui n'ont pas encore commencé le traitement avec le produit biologique de référence devraient commencer le traitement avec un biosimilaire, s'il en existe un »
 9. « J'ai suffisamment de temps pour proposer un biosimilaire à mes patients qui n'ont pas encore commencé le traitement avec le produit biologique de référence et pour leur expliquer les raisons de cette proposition »
 10. « J'ai suffisamment de temps pour proposer une substitution biosimilaire à mes patients qui sont déjà traités par un produit biologique de référence et qui sont en rémission, et pour expliquer les raisons de cette substitution »
 11. « La prescription d'un biosimilaire me donne confiance dans la prise en charge thérapeutique de mes patients qui sont déjà sous un médicament biologique de référence et qui sont en rémission »
 12. « La prescription d'un biosimilaire me donne confiance dans la prise en charge thérapeutique de mes patients qui n'ont pas encore commencé leur traitement par le médicament biologique de référence »
 13. « Le succès de la substitution d'un produit biologique par son biosimilaire dépend principalement de la relation médecin-patient »
8. Quel est votre âge ?
9. Dans quel canton exercez-vous actuellement votre spécialité principale ? (*Berne, Fribourg, Genève, Jura, Neuchâtel, Valais, Vaud*)
10. Dans quel cadre exercez-vous actuellement (*cochez toutes les cases correspondantes*) ?
 1. Cabinet
 2. Hospitalier
 3. Clinique
 4. Établissement médico-social (EMS)
 5. Autre (préciser)
11. Combien d'années d'expérience active cumulée avez-vous dans votre (vos) spécialité(s) ?
12. Pratiquez-vous la propharmacie (délivrance directe de médicaments par le médecin prescripteur) ? (*Oui, Non*)
13. Quelles sont les principales maladies des patients que vous prenez en charge ? (*Cochez toutes les cases qui s'appliquent*)

5. L'introduction d'un biosimilaire de l'infliximab se traduit-elle toujours par des économies pour les hôpitaux ? Une étude descriptive utilisant des données réelles

5.1. Check-list CHEERS

Tableau 54 : Check-list des lignes directrices *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (1/2)

	Item	Guidance for Reporting	Reported in section
TITLE			
Title	1	Identify the study as an economic evaluation and specify the interventions being compared.	Page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	Provide a structured summary that highlights context, key methods, results and alternative analyses.	Page 2
INTRODUCTION			
Background and objectives	3	Give the context for the study, the study question and its practical relevance for decision making in policy or practice.	Page 4, section 1
METHODS			
Health economic analysis plan	4	Indicate whether a health economic analysis plan was developed and where available.	Not applicable
Study population	5	Describe characteristics of the study population (such as age range, demographics, socioeconomic, or clinical characteristics).	Page 5, section 2.1
Setting and location	6	Provide relevant contextual information that may influence findings.	<i>ibid</i>
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and why chosen.	<i>ibid</i>
Perspective	8	State the perspective(s) adopted by the study and why chosen.	<i>ibid</i>
Time horizon	9	State the time horizon for the study and why appropriate.	Not applicable
Discount rate	10	Report the discount rate(s) and reason chosen.	Not applicable
Selection of outcomes	11	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit(s) and harm(s).	Not applicable
Measurement of outcomes	12	Describe how outcomes used to capture benefit(s) and harm(s) were measured.	Not applicable
Valuation of outcomes	13	Describe the population and methods used to measure and value outcomes.	<i>ibid</i>
Measurement and valuation of resources and costs	14	Describe how costs were valued.	Page 5, section 2.2
Currency, price date, and conversion	15	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs, plus the currency and year of conversion.	<i>ibid</i>
Rationale and description of model	16	If modelling is used, describe in detail and why used. Report if the model is publicly available and where it can be accessed.	Not applicable
Analytics and assumptions	17	Describe any methods for analysing or statistically transforming data, any extrapolation methods, and approaches for validating any model used.	Page 6, section 2.3
Characterizing heterogeneity	18	Describe any methods used for estimating how the results of the study vary for sub-groups.	<i>ibid</i>
Characterizing distributional effects	19	Describe how impacts are distributed across different individuals or adjustments made to reflect priority populations.	<i>ibid</i>
Characterizing uncertainty	20	Describe methods to characterize any sources of uncertainty in the analysis.	<i>ibid</i>
Approach to engagement with patients and others affected by the study	21	Describe any approaches to engage patients or service recipients, the general public, communities, or stakeholders (e.g., clinicians or payers) in the design of the study.	Not applicable
RESULTS			
Study parameters	22	Report all analytic inputs (e.g., values, ranges, references) including uncertainty or distributional assumptions.	Not applicable
Summary of main results	23	Report the mean values for the main categories of costs and outcomes of interest and summarise them in the most appropriate overall measure.	Pages 8-10, sections 3.2 & 3.3
Effect of uncertainty	24	Describe how uncertainty about analytic judgments, inputs, or projections affect findings. Report the effect of choice of discount rate and time horizon, if applicable.	Page 9, section 3.2

Tableau 55 : Check-list des lignes directrices *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (2/2)

	Item	Guidance for Reporting	Reported in section
RESULTS			
Study parameters	22	Report all analytic inputs (e.g., values, ranges, references) including uncertainty or distributional assumptions.	Not applicable
Summary of main results	23	Report the mean values for the main categories of costs and outcomes of interest and summarise them in the most appropriate overall measure.	Pages 8-10, sections 3.2 & 3.3
Effect of uncertainty	24	Describe how uncertainty about analytic judgments, inputs, or projections affect findings. Report the effect of choice of discount rate and time horizon, if applicable.	Page 9, section 3.2
Effect of engagement with patients and others affected by the study	25	Report on any difference patient/service recipient, general public, community, or stakeholder involvement made to the approach or findings of the study	Not applicable
DISCUSSION			
Study findings, limitations, generalizability, and current knowledge	26	Report key findings, limitations, ethical or equity considerations not captured, and how these could impact patients, policy, or practice.	Pages 11-14, sections 4, 4.1 & 4.2
OTHER RELEVANT INFORMATION			
Source of funding	27	Describe how the study was funded and any role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis	Page 14
Conflicts of interest	28	Report authors conflicts of interest according to journal or International Committee of Medical Journal Editors requirements.	<i>ibid</i>

5.2. Maladies des patients inclus

Tableau 56 : Détails sur les maladies des patients inclus

Catégorie de maladie	Maladie	Patients <i>n</i> (%)
Gastroentérologie	Maladie de Crohn	72 (28 %)
	Colite ulcéreuse	42 (16 %)
Immunoallergologie	Maladie de Behçet	17 (7 %)
	Maladie cœliaque	1 (0.4 %)
	Syndrome de Cogan	2 (1 %)
	Hidrosadénite	6 (2 %)
	Déficit en récepteur A de l'IL-17 et en adénosine désaminase 2	1 (0.4 %)
	Polychondrite	3 (1 %)
	Psoriasis	4 (2 %)
	Pyoderma gangrenosum	2 (1 %)
	sarcoïdose	19 (7 %)
	Maladie de Takayasu	2 (1 %)
Uvéite	3 (1 %)	
Rhumatologie	Spondylarthrite ankylosante	38 (15 %)
	Arthrite juvénile	11 (4 %)
	Arthrite psoriasique	13 (5 %)
	Polyarthrite rhumatoïde	22 (9 %)

5.3. Changements dans les parcours de traitement des patients

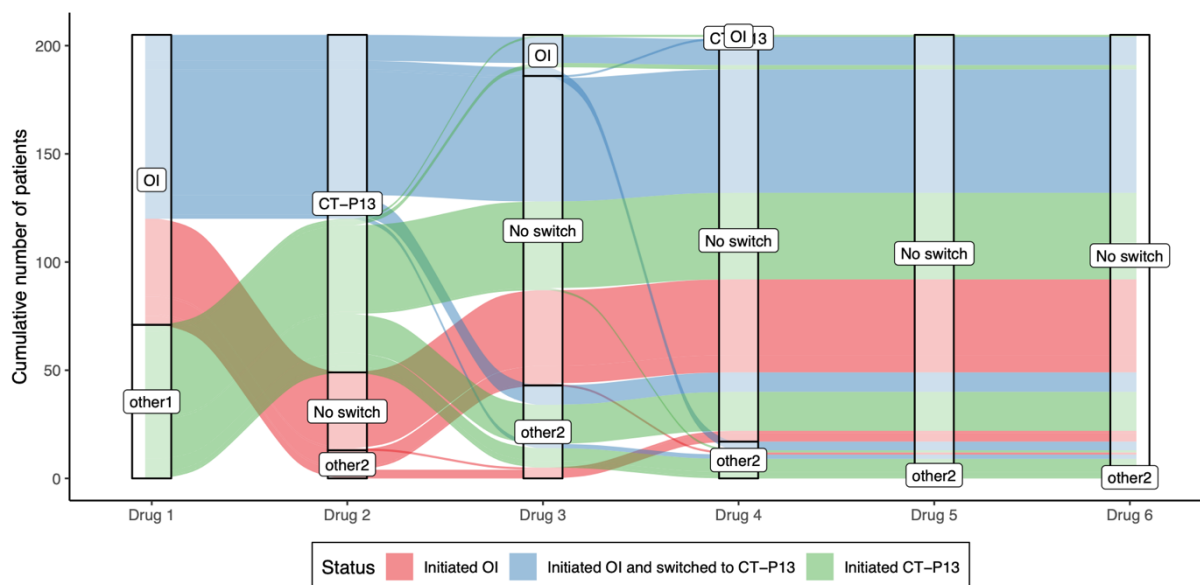


Figure 46 : Changements dans le parcours de traitement des patients après l’instauration de l’infliximab (OI) ou du CT-P13

5.4. Méthodes statistiques

Tableau 57 : Informations sur les tests statistiques utilisés pour comparer les variables d’intérêt

Statistic	Purpose	Type	Variable	Additional information
Analyse de la variance (ANOVA)	Égalité des moyens	Paramétrique	Coûts, âge, durée de vie	-
Rééchantillonnage Bootstrap	Égalité des moyens	Non-paramétrique	Coûts, âge, LOS	Pour cette étude, des intervalles de confiance par centile ont été calculés.
ANOVA à une voie	Égalité de moyens	Paramétrique	Coûts, âge, LOS	-
Test t de Student	Égalité des moyennes	Paramétrique	Coûts, âge, LOS	Ajustement post-hoc de Holm-Bonferroni pour les comparaisons multiples par paires.
Test de Kruskal-Wallis par rangs	Égalité des médianes	Non-paramétrique	Coûts, âge, LOS	-
Test de somme des rangs de Wilcoxon	Égalité des médianes	Non-paramétrique	Coûts, âge, LOS	Ajustement post-hoc de Holm-Bonferroni pour les comparaisons multiples par paires - Ajustement post-hoc de Holm-Bonferroni pour les comparaisons multiples par paires
Test à 2 échantillons	Égalité des proportions	Non-paramétrique	Sexe	-
Test exact de Fisher	Égalité des proportions	Non-paramétrique	Sexe	Utilisé pour les échantillons de petite taille
Test de Bartlett	Égalité des variances	Paramétrique	Coûts, âge, LOS	Très sensible aux écarts par rapport à la normalité.
Test de Fligner-Killeen	Égalité des variances	Non-paramétrique	Coûts, âge, LOS	Une alternative très robuste aux écarts par rapport à la normalité.
Test de Levene	Égalité des variances	Paramétrique	Coûts, âge, LOS	Une alternative robuste au test de Bartlett, moins sensible aux écarts de normalité.
Test du rapport de vraisemblance	Qualité de l'ajustement	-	Coûts, LOS	-
Test de Kolmogorov-Smirnov	Normalité de la distribution	Non-paramétrique	Coûts, âge, LOS	-
Test de normalité de Shapiro-Wilk	Normalité de la distribution	Non-paramétrique	Coûts, âge, LOS	-

LOS = Length of inpatient stay

5.4.1. Analyse multivariable des coûts par modèle linéaire généralisé (GLM)

Tableau 58 : Modèles linéaires généralisés imbriqués et leurs paramètres

	Df.res	Dev	Df	Δ Déviance	Pr(>Chi)	AIC	BIC
cost ~ 1	93	41				1 547	1 552
cost ~ 1 + genre	92	41	1	0.15	0.54	1 549	1 556
cost ~ 1 + age	92	37	1	4.19	6.56E-04	1 538	1 546
cost ~ 1 + disease_cat	91	32	2	9.45	5.68E-07	1 525	1 535

AIC = critère d'information d'Akaike ; BIC = critère d'information bayésien ; Dev = déviance ; Δ Déviance = différence de déviance ; Df = degrés de liberté ; Df.res = degrés de liberté résiduels ; Pr(>Chi) = valeur p du test du rapport de vraisemblance

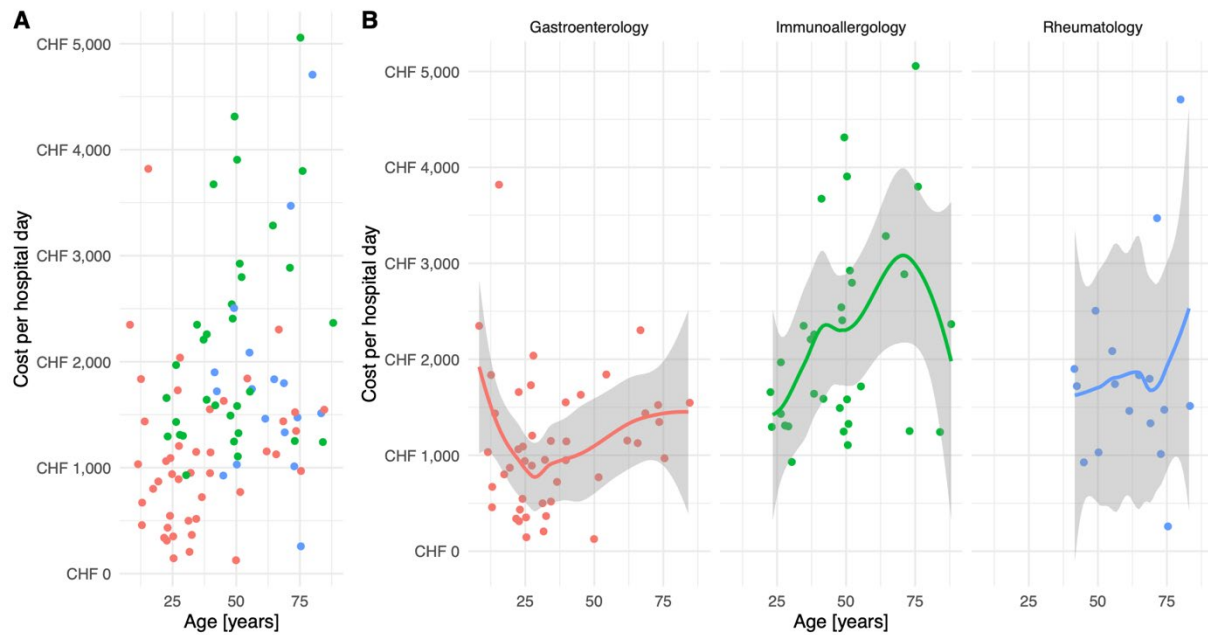


Figure 47 : (A) Diagramme de dispersion du coût des patients hospitalisés par jour d'hospitalisation en fonction de l'âge et (B) en fonction des catégories de maladies

5.5. Postes de dépense utilisés dans le cadre de la comptabilité analytique au CHUV

Tableau 59 : Postes de dépenses codés par la comptabilité analytique du CHUV

Libellé	N° poste de dépense
Administration des patients	10
Anesthésie	23
Autres fournisseurs de prestations	44
Corps médical	31
Corps médical (bloc opératoire)	311
Corps médical (cardiologie)	312
Corps médical (salle d'accouchement)	316
Corps médical (salle d'endoscopie et d'exploration fonctionnelle)	317
Corps médical (SI)	313
Corps médical (soins intermédiaires)	314
Corps médical (urgences)	315
Diagnostic médical et thérapeutique	36
Ergothérapie	33
Honoraires de médecins, médecins hospitaliers	380
Hôtellerie chambre	41
Hôtellerie cuisine	42
Laboratoire	29
Laboratoire cardiaque de cathétérisme	21
Logopédie	34
Matériel, instruments, ustensiles, textiles	401
Matériel, instruments, ustensiles, textiles	404
Médecine nucléaire et radiooncologie	28
Médicaments (y compris sang et produits sanguins)	400
Médicaments (y compris sang et produits sanguins)	402
Pathologie	45
Physiothérapie	32
Prestations médicales, diagnostiques et thérapeutiques de tiers	405
Procédé d'imagerie médicale	26
Psychologie	40
Salle d'accouchement	27
Salles d'opérations	20
Soins	39
Thérapies non médicales et conseils	35
Transports de patients fournis par des tiers	480
Unités de soins intensifs (SI) et soins intermédiaires	24
Unités de soins intermédiaires	38
Urgences	25