



HAL
open science

L'accès au marché des médicaments en France au travers des contrats de paiement à la performance : solution crédible et extrapolable ?

Johann Forest

► To cite this version:

Johann Forest. L'accès au marché des médicaments en France au travers des contrats de paiement à la performance : solution crédible et extrapolable ?. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02470370

HAL Id: dumas-02470370

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02470370v1>

Submitted on 7 Feb 2020

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019 - 2020

**L'ACCES AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE AU TRAVERS DES CONTRATS DE
PAIEMENT À LA PERFORMANCE : SOLUTION CREDIBLE ET EXTRAPOLABLE ?**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Johann FOREST

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 31/01/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur ALLENET Benoît

Membres :

M. le Docteur DE CHALUS Thibault (directeur de thèse)

Mme la Docteur BELAIDI-CORSAT Elise (tuteur universitaire)

Mme la Docteur LOMBARDO-DURON Dorothée

Mme la Docteur MAURIN Jacqueline

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Point n'est besoin d'espérer pour entreprendre, ni de réussir pour persévérer.

Guillaume I^{er} d'Orange-Nassau

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Émérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Émérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	LAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Remerciements

A mon directeur de thèse, Thibault de Chalus, Innovation & Investment Program Lead – Amgen,
Un remerciement tout particulier pour avoir accepté d'encadrer ce travail. Un immense merci pour tout ce que tu m'as apporté durant cette année, pour ton partage d'expérience et de réflexions, pour les cours particuliers et nos multiples *one-one*. Merci d'avoir été, et ce malgré tes contraintes, le manager idoine que chaque alternant ne saurait espérer.

A ma tutrice universitaire, Elise Belaidi-Corsat, enseignant-chercheur de l'UFR de Pharmacie,
Pour avoir accepté d'accompagner ce travail et pour les conseils prodigués me permettant de le mener à bien.

Aux membres de mon jury, Jacqueline, Dr Lombardo-Duron, Pr Allenet,
Je suis honoré de pouvoir vous compter comme évaluateurs de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre présence.

A Monsieur Jean-Patrick Sales, Vice-Président du CEPS,
Pour toute la disponibilité, le partage et la bienveillance dont vous avez fait preuve. Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans votre participation si précieuse.

A Isabelle Borget, Pharmacien Economiste de la Santé et Directrice du Master MA&EME,
Pour ta bienveillance, ta disponibilité et ton dévouement à notre égard tout au long de cette année. Je souhaite t'adresser également, un sincère remerciement et énormément de gratitude pour m'avoir permis d'intégrer la promo 4 du Master MA&EME.

A l'ensemble de l'équipe Value & Access d'Amgen, Véronique, Margaux, Florence, Véronique, Juliette, Sarah, Julia, Cécile, Gaëlle, Capucine, Paul, Antoine, JV,

Pour votre aide et votre soutien précieux dès que nécessaire, pour l'ensemble de votre collaboration au travers de documents, discussions ou relectures. Je vous adresse par la même occasion ma gratitude pour cette année d'apprentissage si riche, grâce à vous.

Aux 23 p'tits Filous du Master MA&EME,
Pour cette année qui n'aurait pas été si belle sans vous, pour votre bonne humeur et pour toutes nos conversations et partages qui nous ont permis de tirer profit de cette diversité.

A mes pharmaciens, Aziza, Mélissa, Meriem, Valentine, Virginie, Ayoub, Nassim, Sabri, Sami,
Pour avoir rendu ces cinq années universitaires si plaisantes à vos côtés, pour votre soutien perpétuel et sans failles durant tout ce parcours, même si « *ce n'est pas le vrai prix* ».

A Clémence, Hanna, Julia, Lauren, Tute,

Vous avez été un soutien de taille durant cette nouvelle période parisienne. C'est grâce à vous et aux formidables moments passés ensemble que tout cela fut si précieux.

A Lahoua, Arnaud, Rom's, Nico et Jo,

Vous étiez les premiers et je vous sais être les derniers. Pour toute notre histoire, et pour tout ce qui est encore à venir, merci d'avoir été ce repère inchangé au fil des années.

A ma famille et belle-famille,

Puisque chacun à votre manière vous avez su sans cesse, m'accompagner, me soutenir et me conseiller tout au long de ce parcours.

A Estelle enfin,

Parce que c'est aussi et surtout grâce à toi que je suis pharmacien aujourd'hui, je n'aurais jamais connu la P2 sans tes précieux conseils. Tu es et a été la personnification d'un soutien pérenne et infailible, depuis toutes ces années et dans quelconque situation.

Résumé

Chaque année, nombreux sont les nouveaux médicaments qui requièrent un accès au marché et une prise en charge par la solidarité nationale, *a fortiori* en oncologie où le besoin médical demeure important. Les industriels revendiquent, pour ces innovations thérapeutiques, des prix qui sont en constante augmentation ces dernières années. En effet, les populations ciblées par ces innovations thérapeutiques étant de plus en plus spécifiques et restreintes, la logique industrielle veut que le prix revendiqué s'en trouve augmenté afin de garantir une certaine rentabilité. Ceci, couplé à l'incertitude grandissante des données cliniques sur lesquelles repose la demande de prise en charge, constitue un risque pour les payeurs. Une des alternatives existantes à cette problématique sont les contrats de partages de risques, et en particulier le sous type représenté par les contrats de paiement à la performance. Ces contrats, au sein desquels la valeur du produit est intrinsèquement liée à la démonstration en vie réelle de son efficacité, sont plus largement utilisés à l'étranger qu'en France. Dès lors la question qui se pose est la suivante : les contrats de paiement à la performance constituent-ils une solution crédible et extrapolable pour l'accès au marché des médicaments en France ?

Bien que ces contrats concernent majoritairement des molécules indiquées en oncologie et destinées à des petites populations cibles, les résultats ne suggèrent pas qu'ils ne soient, en France, réservés qu'à ce type de molécules. Malgré une généralisation de ces contrats semblant pour l'heure exclue, faute de ressources technologiques et humaines, le recours à de tels contrats relèvent d'un grand intérêt pour parvenir à faire converger les attentes des industriels et des payeurs. En effet, nombreux sont les leviers devant être mobilisés pour rendre cette généralisation concrète. Nul doute que l'intérêt de tels contrats sera grandissant dans les années à venir en France, et ce même si la problématique des incertitudes liées à la molécule puisse être levée par des développements cliniques qui se rallongent.

L'essor des thérapies géniques, ainsi que la tendance à la diminution des populations ciblées par ces molécules vont conduire à une augmentation des prix revendiqués, pouvant elle-même induire des réflexions quant à l'évolution à donner à un système, actuellement acheteur de boîtes. Ces contrats se dressent alors comme une alternative permettant de pérenniser les attentes de chacun, et débloquer l'accès du traitement au patient.

Sommaire

Résumé.....	8
Introduction.....	14
Partie I : Accès au marché et financement actuel des médicaments en France	16
1.1 Préambule.....	16
1.2 Du remboursement à la fixation des prix.....	16
1.2.1 La Haute Autorité de Santé	16
1.2.2 La Commission de la Transparence.....	17
1.2.2.1 Le Service Médical Rendu.....	18
1.2.2.2 L'Amélioration du Service Médical Rendu	19
1.2.3 La Commission Evaluation Economique et de Santé Publique	19
1.3 Le Comité Economique des produits de Santé et l'Accord Cadre.....	20
1.3.1 Le Comité Economique des produits de Santé	20
1.3.2 L'Accord Cadre.....	20
1.4 L'inscription sur listes	21
1.5 Résumé de la procédure d'accès au marché centralisée	23
1.6 Un contexte récent d'accroissement des coûts	23
1.7 Contrats de partage de risques : terminologie.....	29
Partie II : La mise en place des contrats à la performance à l'étranger.....	34
2.1 Tendances générales des contrats de partage de risques	35
2.1.1 Avant-propos : les limites de la confidentialité.....	35
2.1.2 Tendances générales des contrats de partage de risques	37
2.2 Quid des contrats de partage de risques au sein de l'EU5 ?.....	39
2.2.1 Le Royaume-Uni	39
2.2.2 L'Italie	42
2.2.3 L'Espagne.....	49
2.2.4 L'Allemagne	51
2.3 Quid dans le reste de l'Europe ?.....	52
2.4 La situation hors de l'Europe à travers quelques exemples.....	54
2.4.1 Les Etats-Unis.....	56
2.4.2 Le Canada	60

2.4.3	L’Australie.....	62
2.5	Enseignements de la situation à l’étranger	63
2.5.1	Méthodologie de l’analyse	63
2.5.2	Caractéristiques générales	66
2.5.3	Le quantité d’effets couplé au besoin médical	68
2.5.4	L’incertitude des données	69
2.5.5	L’interdépendance des facteurs prix et population cible.....	71
2.5.6	Extrapolation des résultats	73
Partie III : La question de la transposabilité des contrats de paiement à la performance en France.....		74
3.1	Préambule.....	75
3.2	Situation des contrats de paiement à la performance en France.....	77
3.3	Dichotomie de perspectives CEPS-Laboratoires	78
3.3.1	Dimension médicale	78
3.3.2	Dimension financière.....	80
3.3.3	Dimensions législative et budgétaire	82
3.3.4	Dimension matérielle	83
3.3.5	Dimensions légale et réglementaire.....	87
3.3.6	Dimension éthique	88
3.4	Mise en place, suivi et devenir des contrats conclus	90
3.5	Un moyen de dynamiser l’accès au marché ?.....	92
3.6	L’aube d’un changement de paradigme ?.....	94
Conclusion		98
Bibliographie		103

Table des Tableaux

Tableau 1 - Evolution des ASMR par cluster ces 5 dernières années	24
Tableau 2 - Contrats de partage de risques au Royaume-Uni	41
Tableau 3 - Contrats de partage de risques en Italie	47
Tableau 4 - Contrats de partages de risques implémentés en Allemagne	52
Tableau 5 - Revue des contrats à la performance aux Etats-Unis	58
Tableau 6 - Contrats de paiement à la performance au Canada	61
Tableau 7 - Résumé des contrats de paiement à la performance en Australie.....	63
Tableau 8 - Délais d'accès au marché Italie vs France	93

Table des Figures

Figure 1 - Résumé du processus d'accès au marché en France	23
Figure 2 - Evolution des niveaux d'ASMR ces 5 dernières années.....	24
Figure 3 - Evolution du prix par année de vie gagnée des anticancéreux à leur inscription (1995-2016).....	27
Figure 4 - Evolution du RDCR moyen des avis d'efficacité des médicaments en oncologie et maladies rares	28
Figure 5 - Taxonomie proposée des contrats de partage de risques.....	29
Figure 6 - Schématisation de la composition du prix d'un médicament.....	31
Figure 7 - Schématisation arbitraire d'un accord Prix/Volume.....	31
Figure 8 - Schématisation arbitraire d'un encadrement de marché par capping.....	32
Figure 9 - EU5 vs USA : Comparaison des contrats à la performance rendus publics	35
Figure 10 - Contrats de partage de risques en Europe (1997-2013).....	37
Figure 11 - Répartition des contrats de partage de risques selon la pathologie et le pays.....	38
Figure 12 - Evolution du nombre de contrats de partage de risques en Italie (2006-2015) ...	45
Figure 13 - Aires thérapeutiques concernées selon la typologie des contrats de partage de risques en Italie	45
Figure 14 - Dynamique et répartition des contrats de partage de risques en Suède.....	54
Figure 15 - Dynamique et répartition des contrats de partage de risques aux Pays-Bas.....	54
Figure 16 - Marché pharmaceutique mondial (2017)	55
Figure 17 - Démonstration de la valeur en fonction des essais	65
Figure 18 - Répartition des aires thérapeutiques concernées par des contrats de paiement à la performance à l'étranger	67
Figure 19 - Répartition des niveaux d'ASMR obtenus par les molécules bénéficiant de contrats de paiement à la performance à l'étranger	67
Figure 20 - Paiement à la performance : Méthodologie des essais des molécules éligibles... ..	70
Figure 21 - Efficacité démontrée par les molécules répondant à des contrats de paiement à la performance à l'étranger	70
Figure 22 - Interdépendance des facteurs de l'accès au marché.....	71

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
DM	Dispositif Médical
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
LEEM	Les Entreprises du Médicament
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ONDAM	Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie
OS	<i>Overall Survival</i> (Survie globale)
PFS	<i>Progression-free Survival</i> (Survie sans progression)
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
SMR	Service Médical Rendu

Introduction

Aussi vrai que l'innovation est attendue parmi les patients et professionnels de santé, elle est source de multiples interrogations pour ceux qui sont notamment en charge de la rendre disponible. L'innovation en Santé est une vague notion, à la définition plus complexe que « *introduire quelque chose de nouveau* ». Une segmentation tentée dans ce secteur est celle dissociant l'innovation incrémentale, définie comme l'apport d'un progrès jugé mineur ou modéré, de l'innovation de rupture définie quant à elle comme une avancée thérapeutique majeure, révolutionnant la prise en charge des patients. En outre, la perception de l'innovation peut s'avérer changeante entre un pouvoir public ou un acteur au plus proche de la maladie (patient ou médecin par exemple). Elle l'est également en fonction d'une perception de santé individuelle ou collective, qui renvoie notamment à une approche populationnelle dont les médecins sont dépourvus. Ceci est source d'incompréhensions, dans la mesure où l'on peut s'accorder sur la définition de l'innovation mais son évaluation demeure épineuse : là réside tout le bienfondé du processus d'évaluation des technologies de santé. Ainsi, nombreuses sont les questions qui peuvent être soulevées par l'innovation en Santé. Le caractère innovant d'un produit signifie-t-il que ce dernier doit être pris en charge par l'Assurance Maladie, et si oui, à quel prix ? Un produit innovant est-il, de facto, meilleur que ceux existants ? Si un produit innovant est jugé plus performant que ceux existants, doit-il nécessairement être plus cher ? Un produit relevant d'une innovation incrémentale doit-il être forcément financé pour les patients, et si oui lesquels ? Le financement de cette innovation incrémentale constitue-t-elle, ne serait-ce qu'en partie, un moyen de favoriser l'innovation de rupture à venir ?

La Santé dispose de ressources limitées mais relève de besoins qui sont eux, illimités. Bien que le budget de financement de la Santé augmente chaque année, sa croissance est moins rapide que celle des besoins. Dans cette perspective, une attention toute particulière est portée à l'innovation, qui plus est dans un contexte général d'augmentation des coûts du médicament (1).

Alliée à ce phénomène, la stratégie industrielle reposant souvent sur un séquençage d'indications accroît le coût global du produit : le lancement d'indications successives

augmente fortement la population cible éligible au traitement, sans forcément diminuer le prix en conséquence (en l'absence de possibilité actuelle de pouvoir séparer celui-ci suivant les indications). En effet, dans de nombreux cas, le médicament est dans un premier temps destiné à une petite population de patients, répondant à une indication très précise de la pathologie considérée. Puis, au fil des années, l'industriel opère diverses demandes d'extensions d'indications, toujours sur la base de données cliniques, pour élargir le spectre d'utilisation de son produit et, *in fine*, la population cible. L'efficacité thérapeutique démontrée et le bénéfice apporté ne sont pas forcément homogènes entre les indications, or seul un prix existe pour le produit. Dès lors, la question de la juste valeur des médicaments se pose.

Dans le cas de certains produits, et ce pour diverses raisons, il a été conclu en France entre les payeurs et les industriels, des contrats dits de performance. Le principe de ces contrats est relativement simple, puisqu'il convient de déterminer, entre ces deux acteurs, un prix au médicament et de faire varier celui-ci en fonction du bénéfice clinique apporté au patient. En effet, sont définis en même temps que le prix, un ou des critères que le médicament doit remplir auprès du patient pour justifier d'une valorisation complète à ce prix. Dans le cas d'une non satisfaction de ce(s) critère(s), le prix du médicament est alors adapté, pouvant être simplement réduit ou totalement annulé, pour tout ou partie de la population.

Au travers d'une conjoncture rationalisant toujours un peu plus les dépenses allouées à la Santé, dans une quête perpétuelle de la juste valeur des biens de santé, la question suivante se pose : les contrats dits de performance représentent-ils une solution de financement des médicaments qui se veut crédible et extrapolable en France ?

Pour répondre à cette interrogation, une démarche en trois temps sera suivie. Tout d'abord, un point sera fait, sur le processus d'accès au marché et de financement des médicaments tel qu'il existe en France actuellement. Par la suite, une considération toute particulière sera portée aux contrats dits de performance en Europe et dans le reste du monde, afin de saisir les rationnels et enjeux de ce recours. Enfin, fort de l'analyse de ces contrats à l'étranger, les questions d'une transposabilité et d'une généralisation en France seront discutées.

Partie I : Accès au marché et financement actuel des médicaments en France

1.1 Préambule

Pour être commercialisé et ainsi parvenir aux patients français, tout médicament doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Celle-ci peut être obtenue par le biais de diverses procédures : la procédure centralisée (européenne) et la procédure décentralisée (nationale) en sont des exemples. Pour la plupart des innovations récentes, d'origine biotechnologique, l'obtention de l'AMM passe très majoritairement par une procédure centralisée de la part des laboratoires. En effet, cette dernière est obligatoire pour tout médicament biologique (2).

Dans le cadre de cette procédure, un dossier d'évaluation doit être déposé auprès de l'*European Medicines Agency* (EMA). Celui-ci est préalablement étudié par une commission de l'EMA, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CMUH, CHMP en anglais) qui rend un avis, sur la base des données (efficacité et tolérance entre autres) présentées dans le dossier. Finalement, c'est la Commission Européenne qui délivre l'AMM, valable dans chaque pays de l'Union Européenne.

1.2 Du remboursement à la fixation des prix

1.2.1 La Haute Autorité de Santé

L'étape réglementaire de l'AMM passée, l'accès au marché n'est pas terminé, il peut, bien au contraire démarrer. En effet, on entend par le terme « accès au marché », la faculté pour le patient de pouvoir bénéficier dudit traitement au travers d'une prise en charge nationale de ce dernier. Si l'obtention d'une AMM suffit amplement à ce processus pour des médicaments dits non remboursables et pleinement à la charge du patient, ce n'est pas le cas pour les médicaments remboursables. En vue de ce remboursement, partiel ou total, ledit médicament doit passer par un nouveau processus d'évaluation et démontrer suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale. En effet, là où les autorités réglementaires internationales ou nationales évaluent le rapport bénéfice/risque du

médicament pour lui octroyer une AMM, la prise en charge de ce dernier repose sur une évaluation de sa valeur ajoutée par rapport à l'existant.

La Haute Autorité de Santé (HAS), autorité publique et indépendante à caractère scientifique, créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie, « *visée à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des personnes* ». Les trois missions principales de la HAS sont : évaluer les médicaments et les dispositifs médicaux (DM) en vue de leur remboursement, recommander les bonnes pratiques et émettre des recommandations de Santé Publique, et enfin mesurer et améliorer la qualité des établissements de soins (hôpitaux, cliniques, médecine de ville, ...). Composée d'un Collège de sept membres dont la Présidente, le Pr Dominique Le Guludec, la HAS s'appuie sur des commissions spécialisées pour mener à bien ses missions. Parmi elles, la Commission de la Transparence (CT) et la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) veillent respectivement, à l'évaluation des médicaments et DM, en vue de leur remboursement.

1.2.2 La Commission de la Transparence

Lorsqu'un laboratoire souhaite que son traitement bénéficie d'un remboursement, il doit adresser un dossier médico-technique, représenté par une Note d'intérêt thérapeutique (NIT), au service d'évaluation des médicaments (SEM) de la HAS. Ce dossier se trouve alors instruit par le service avant de passer devant la Commission de la Transparence, composée, en plus de son Président (Pr Christian Thuillez), de vingt et un membres titulaires (dont deux vice-présidents) et sept membres suppléants ayant une voix délibérative. Ils sont par exemple médecins, pharmaciens, ou biostatisticiens de formation, tous nommés pour leur expertise reconnue, pour un mandat de trois ans renouvelable deux fois. De plus, les patients sont représentés par un membre en sa qualité « *d'adhérent d'une association de malades et d'utilisateur du système de santé* ». L'évaluation par indication dudit médicament, rendue publique par le biais de l'avis de CT (3), se base sur deux éléments principaux : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). En outre, d'autres critères tels que l'intérêt de Santé Publique (ISP), la population cible du médicament ou sa place dans la stratégie thérapeutique sont évalués.

1.2.2.1 Le Service Médical Rendu

Selon l'article R 163-3 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), les déterminants du SMR sont au nombre de cinq :

- L'efficacité et les effets indésirables du médicament
- La place dans la stratégie thérapeutique, eu égard aux autres thérapies disponibles
- La gravité de l'affection
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament
- L'intérêt de santé publique du médicament

Fonction de ces déterminants, l'évaluation finale du SMR par la CT peut se définir selon quatre niveaux différents, du meilleur au moins bon : SMR important, SMR modéré, SMR faible et enfin SMR insuffisant.

Au travers du niveau du SMR, la CT rend son avis quant à la pertinence de proposer ce traitement au remboursement, accessible dès l'obtention d'un SMR suffisant, à savoir important, modéré ou faible. Cet avis est purement consultatif, en effet, même si les SMR important, modéré, faible ou insuffisant proposent respectivement une prise en charge par l'Assurance Maladie à hauteur de 65%, 30%, 15% ou 0% (le reste à charge incombant l'assurance maladie complémentaire (« mutuelles ») et/ou le patient), c'est bien l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui décide seule du taux de remboursement associé au médicament (4), en allant dans de rares cas, contre l'avis de la Commission de la Transparence. Deux exemples récents peuvent dès lors être cités :

- Les quatre molécules indiquées dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (donépézil, galantamine, mémantine et rivastigmine) se sont vues attribuer un SMR insuffisant, contre faible auparavant, dans l'avis de CT datant du 19 octobre 2016. Il a pourtant fallu attendre le 1^{er} août 2018 pour que leur déremboursement soit effectif.
- L'homéopathie a elle aussi vu son SMR être rétrogradé, passant de modéré à insuffisant dans l'avis de CT du 29 janvier 2014. Une réévaluation rendue publique au mois de juin 2019 maintient ce niveau de SMR. L'homéopathie sera finalement déremboursée progressivement jusqu'en 2021.

1.2.2.2 L'Amélioration du Service Médical Rendu

Selon l'article R 163-18 du CSS, la CT rend une appréciation de l'ASMR, basée sur les critères suivants, eu égard au besoin médical (5) :

- La qualité de la démonstration (choix du comparateur, critère de jugement et schéma de l'étude)
- Quantité d'effets supplémentaires en termes d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance
- La pertinence clinique par rapport au comparateur

Fonction de ces déterminants, l'évaluation finale de l'ASMR par la CT peut se définir selon cinq niveaux différents : progrès thérapeutique majeur (ASMR I), progrès thérapeutique important (ASMR II), progrès thérapeutique modéré (ASMR III), progrès thérapeutique mineur (ASMR IV) et enfin absence de progrès thérapeutique (ASMR V). Au travers du niveau de l'ASMR exprimé par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, la CT rend une évaluation qui servira de base quant à la fixation du prix du médicament.

1.2.3 La Commission Evaluation Economique et de Santé Publique

Le décret du 02 octobre 2012 fixe le cadre législatif et précise les missions médico-économiques relatives à la HAS (6). Par ailleurs l'Accord Cadre en vigueur impose que les médicaments prévoyant un chiffre d'affaires supérieur à 20 millions d'euros la deuxième année de commercialisation et revendiquant l'obtention d'une ASMR de niveau I à III (7), déposent un modèle médico-économique auprès de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP). Cette dernière, à l'instar de la Commission de la Transparence, est la seconde commission de la HAS impliquée dans le processus d'accès au marché. Elle a pour rôle d'émettre un avis dit d'efficience, après évaluation du modèle médico-économique déposé par l'industriel. La Commission se positionne vis-à-vis des informations et résultats énoncés dans le modèle et émet, en cas de désaccord, des réserves : mineures, importantes et/ou majeures. Les réserves majeures ont un impact direct et significatif puisque leurs présences privent le médicament doté d'une ASMR I à III, de la garantie de prix européen.

1.3 Le Comité Economique des Produits de Santé et l'Accord Cadre

1.3.1 Le Comité Economique des Produits de Santé

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est un organisme placé sous l'autorité conjointe du ministère des Solidarités et de la Santé, du ministère de l'Economie et du ministère de l'Action et des Comptes publics. Composé de deux sous-sections, l'une relative aux médicaments et l'autre aux dispositifs médicaux, le CEPS a pour missions principales de fixer les prix des tarifs des produits de santé pris en charge par l'Assurance Maladie obligatoire, et veiller à la régulation budgétaire des dépenses liées aux produits de santé.

Sous l'égide de son président (restant pour l'heure à nommer suite au départ de M Maurice-Pierre Planel), et de son vice-président, M Jean-Patrick Sales, la section médicament du CEPS est composé de trente-deux membres représentant divers organismes : la direction de la Sécurité Sociale (DSS), la direction générale de la Santé (DGS), la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), la direction générale des entreprises (DGE), la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM), l'union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire (UNOCAM) ayant tous voix délibérative, enfin la direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la direction de la recherche (DGR) ayant tous deux voix consultative.

Le prix d'un médicament résulte de discussions entre l'industriel et le CEPS. La fixation du prix est entérinée lorsqu'un accord satisfaisant les deux parties est signé. Pour parvenir à cet accord, il existe un texte établissant certaines règles : l'accord cadre.

1.3.2 L'Accord Cadre

Cet accord fixe le cadre conventionnel des relations entre le CEPS et les entreprises du médicament (LEEM). L'Accord Cadre est établi pour une durée de 3 ans, celui encore en vigueur date du 31 décembre 2015 et a vu récemment son autorité étendue, dans la mesure où les travaux concernant le nouvel accord cadre (initialement prévu pour entrer en application dès janvier 2019) ont démarré il y a peu. Nombreuses sont les problématiques apparues ces dernières années, soulevant ainsi de multiples discussions entre le CEPS et le LEEM, en vue de l'élaboration du nouvel accord cadre. L'accord cadre actuel, est un texte

composé de 36 articles, régissant entre autres, les relations entre les deux organismes à propos de la tarification des médicaments et la régulation financière.

L'article 9 de l'accord cadre précise que les médicaments s'étant vu octroyer une ASMR de niveau I à III, et ceux ayant obtenu une ASMR IV *versus* un comparateur ayant lui-même récemment obtenu une ASMR I à III, bénéficient de la garantie de prix européen. S'appliquant initialement sur une période de 5 ans, cette garantie assure à l'industriel, un prix facial de son produit en France, *a minima* non inférieur à celui le plus bas pratiqué dans les quatre marchés comparables en Europe, à savoir l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne.

Cette garantie peut se voir étendue d'une année supplémentaire au maximum en cas :

- D'extension d'indication évaluée par une ASMR de niveau I à III par la CT (ou *a minima* une ASMR IV *versus* un produit ayant été évalué par une ASMR I à III), sous réserve d'une nouvelle population cible significative.
- De médicaments à usage pédiatrique

A contrario, la durée de cette garantie peut être diminuée d'une année au maximum en cas :

- D'extension d'indication évaluée par une ASMR de niveau IV ou V par la CT, pour une population cible supérieure à celle ayant fait l'objet d'une ASMR initiale de niveau I à III

En ce qui concerne les médicaments ayant obtenu une ASMR de niveau IV ou V, leur tarification répond respectivement aux règles suivantes, à savoir ne pas induire de surcoût pour la collectivité par rapport au comparateur, ou induire des économies pour la collectivité par rapport au comparateur clinique et/ou économique pertinent.

1.4 L'inscription sur listes

Deux possibilités existent quant à la prise en charge des médicaments en France, fonction du circuit du médicament : destiné à être administré en ville ou bien à l'hôpital. Dès lors, en cas d'appartenance du médicament au marché de ville, pour être pris en charge par la solidarité nationale, celui-ci doit être inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (dite liste sécurité sociale) (8). Dans le cas d'une administration à l'hôpital, le médicament doit être inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et services publics (dite liste collectivité). L'inscription à l'une et/ou l'autre de ces deux listes constituent le point essentiel du processus d'accès au marché des médicaments. En effet et sauf cas d'une

inscription sur la seule liste collectivité, l'inscription sur liste intervient seulement une fois que l'avis de CT est disponible, et que sur la base de celui-ci, la négociation de prix entre le CEPS et le laboratoire s'est conclu par un accord. Le prix des médicaments destinés à être inscrit seulement à la liste collectivité n'est pas négocié entre le CEPS et l'industriel, mais directement entre ce dernier et l'établissement de soins.

Dans le cas où le médicament est destiné à l'usage hospitalier, des nuances sont à prendre en compte en ce qui concerne la prise en charge des médicaments. En effet, en l'état, une simple inscription sur la liste collectivité implique que le médicament rentre dans le processus de financement de base, à savoir la Tarification à l'Activité (TAA ou T2A). Dans le cadre d'une hospitalisation pour un cancer du sein par exemple, où la patiente reçoit une chimiothérapie à base de sels de platine ou de paclitaxel, l'établissement perçoit un montant censé couvrir l'ensemble des frais liés à la prise en charge de la patiente. Ce montant est calculé sur la base d'un groupe homogène de séjour (GHS) qui correspond au montant de frais engagés par un établissement pour la prise en charge complète d'un type de patient donné.

D'autres médicaments, notamment ceux dotés d'un caractère onéreux (9), sont inscrits en plus de la liste collectivités, sur une autre liste : la liste en sus (10). Cette liste est essentiellement composée de médicaments innovants et/ou onéreux. En effet, comme il s'agit de médicaments dont le tarif de responsabilité dépasse parfois, à lui seul, le montant d'un GHS donné, et qu'ils ne sont pas forcément administrés à chaque patient du GHS, l'idée était de les inscrire sur une liste à part pour qu'il soit remboursé « à l'euro l'euro » pour les établissements. Ainsi, la prise en charge d'un patient, se retrouve décorrélée de la dimension économique et de la probabilité que le patient puisse recevoir ou non un traitement onéreux. La liste en sus permet donc un accès des patients à l'innovation, tout en garantissant l'équité des soins.

La décision d'inscrire sur liste un médicament, quelle que soit la liste, incombe au ministre de la Santé (11).

1.5 Résumé de la procédure d'accès au marché centralisée

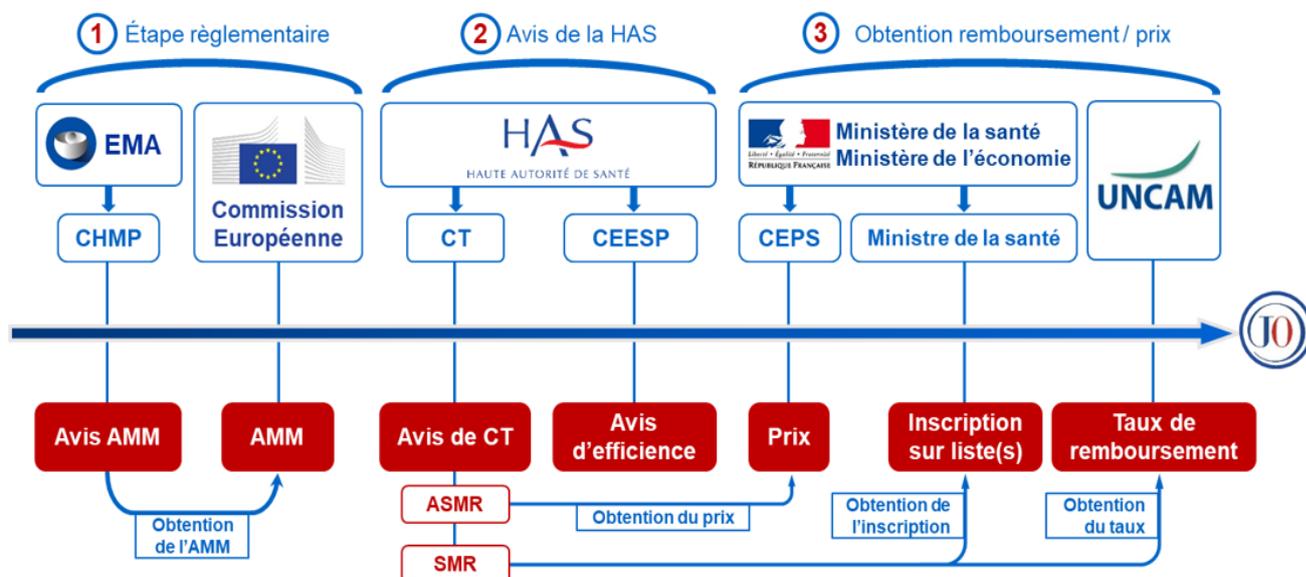


Figure 1 - Résumé du processus d'accès au marché en France

1.6 Un contexte récent d'accroissement des coûts

Le niveau moyen des ASMR octroyées par la CT s'est quelque peu modifié ces 5 dernières années. En effet, une tendance à la diminution des ASMR de hauts niveaux en faveur d'une transition vers des ASMR de niveau IV ou V (Figure 2, Tableau 1).

Les molécules évaluées par une ASMR comprise entre I et III, correspondent à des thérapies jugées innovantes et apportant un bénéfice clinique net, valorisées par un prix élevé, ou du moins supérieur à son comparateur, selon les règles du *Value-based pricing*. Leur part dans les médicaments accédant au marché français est passée de plus de 10% en 2013 à moins de 4% en 2018, et ce en faveur de molécules s'étant vues octroyer une ASMR V (respectivement légèrement inférieur à 90% en 2013 contre plus de 96% sur l'année 2018) (Tableau 1). Cette transition apparente des ASMR I-III vers des ASMR IV-V est-elle le signe d'une baisse de l'innovation ou, au contraire, d'une exigence supérieure de la part des évaluateurs ? Le nombre de dossiers évalués par la CT a doublé entre 2013 et 2018. Bien que certains d'entre eux relèvent de produits non innovants (génériques, association, ...), ils n'expliquent pas à eux seuls cette augmentation de volume. Il est également nécessaire de rappeler que le contexte fait partie intégrante de l'évaluation. En effet, il est plus difficile pour une molécule donnée

de montrer une différence quand des comparateurs efficaces sont déjà nombreux sur le marché. Aussi, l'innovation pouvant être logiquement qualifiée d'au moins stable dans le temps (12), ces résultats traduiraient une certaine hausse des exigences dans l'évaluation.

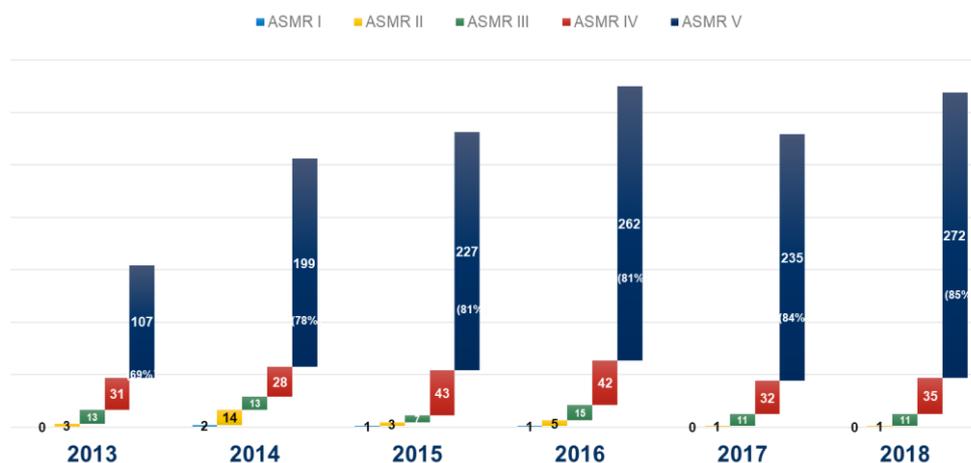


Figure 2 - Evolution des niveaux d'ASMR ces 5 dernières années

Tableau 1 - Evolution des ASMR par cluster ces 5 dernières années^a

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
ASMR I-III	16 (10,4%)	29 (11,3%)	11 (3,9%)	21 (6,5%)	12 (4%)	12 (3,8%)
ASMR IV-V	138 (89,6%)	227 (88,7%)	270 (95,1%)	304 (93,5%)	287 (96%)	307 (96,2%)

Bien que le chiffre d'affaires annuel remboursable des entreprises pharmaceutiques soit stable entre 2013 et 2017, la partie hospitalière a progressé sur la même période de près de 2 milliards d'euros (13,14). Ceci est en lien avec une augmentation constante des dépenses de la liste en sus depuis 2013. Elle s'établit à 3,6 milliards d'€ en 2017 (+25% par rapport à 2012) (15,16). Par ailleurs, en 2016, près de 55% de la dépense totale de médicaments de la liste en sus concerne des produits indiqués en oncologie (15,17). Ce phénomène est lié à l'accroissement récent des coûts de traitement par patient (18). Ceci s'applique notamment aux Etats-Unis où le prix moyen de lancement, rapporté à une année de vie gagnée, des

^a Toutes aires thérapeutiques confondues (inscription, extension d'indication, réévaluation)

médicaments anticancéreux a quadruplé entre 1993 et 2013 en passant de 54 100 à 207 000 dollars (19). On pourrait penser cette inflation isolée et cantonnée aux Etats-Unis, en partie due à l'absence de régulation financière du pays dans le domaine de la Santé. Cependant il n'en est rien, puisque cela est observé également en Europe, y compris en France. En effet, en utilisant sensiblement la même méthode, la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) a remarqué un décuplement du prix moyen des médicaments anticancéreux entre 1996 et 2016, passant de 15 877€ à près de 176 000€ par année de vie gagnée (20).

Cette dynamique de prix va à l'encontre du postulat selon lequel les nouveaux médicaments anticancéreux sont nécessairement gages d'efficacité. Une étude menée entre 2003 et 2013 établit que 24 des 68 indications (35%) approuvées par l'EMA en oncologie, démontraient une augmentation de la survie et seulement 7 d'entre elles (10%), apportaient une augmentation de la qualité de vie (21). Cela est témoin du gain d'efficacité, ou de tolérance, parfois absent parmi les nouvelles molécules. Néanmoins, et compte tenu des exigences des instances évaluatrices, il n'est absolument pas certain que ces indications, aux preuves cliniques minces, aient bénéficié d'un avis favorable à leur remboursement et *in fine*, d'un prix.

Outre la survie, qu'elle soit globale (*overall survival*, OS) ou sans progression (*progression free survival*, PFS), la qualité de vie est un critère de choix pour juger de l'efficacité des médicaments, très important dans le domaine de l'oncologie. Celle-ci peut, en autres, s'apprécier grâce à un indice mesurant les années de vies gagnées ajustée sur la qualité de vie (*quality-adjusted life year*, QALY). Le coût par QALY des médicaments anticancéreux aux Etats-Unis s'établissait à 138 000 dollars en moyenne sur la période 2003-2013 (22). A l'instar de la dynamique de prix, on pourrait penser que la fixation quasiment libre du prix du médicament par l'industriel aux Etats-Unis, explique ces valeurs de coût par QALY élevées. A titre de comparaison, en Angleterre, le *National Institute for Health and Care and Excellence* (NICE), l'équivalent outre-Manche de notre CEESP nationale, fixe une valeur seuil comprise entre £20 000 et £30 000/QALY pour la plupart des médicaments. Ainsi, là où la proportion des indications oncologiques non recommandées par le NICE était de 31% sur la période 2000-2006, elle est passée à 51 % pour la période suivante (23).

Pourtant cette valeur seuil fut par la suite étendue à une valeur comprise entre £30 000 et £70 000/QALY pour des médicaments destinés à des petites populations, ou des patients ayant moins de 24 mois d'espérance de vie dont les anticancéreux font partie (24,25). Malgré cet assouplissement récent, l'accès des patients britanniques aux médicaments anticancéreux demeurait inférieur à celui dont disposent ses voisins allemands ou français. Aussi, le système national de Santé britannique (*National Health System, NHS*) s'est vu doté d'un fonds pour le cancer dès 2010 évalué à 50 millions de livres afin de financer les médicaments non pris en charge en routine, initialement non recommandés par le NICE ou encore pour l'heure non évalués. Les dépenses de ce fonds ont augmenté régulièrement jusqu'en 2015 pour atteindre le montant de 400 millions de livres, preuve supplémentaire s'il en faut que l'accroissement des coûts liés aux médicaments, *a fortiori* en oncologie, est une tendance présente en Europe (21,26). Depuis 2015, une vague d'innovations, notamment en oncologie, est apparue tandis que les pouvoirs publics ne sont pas enclins à forcément vouloir payer plus cher.

D'une manière globale, le coût des médicaments, et *a fortiori* en oncologie (Figure 3), est en constante augmentation depuis deux décennies, quand les preuves cliniques démontrées pour certaines molécules sont quant à elles parfois limitées (essais de phase II, quantité d'effets modérée, absence de comparaison directe). En 2018, parmi les 55 médicaments ayant reçu un avis favorable au remboursement par la Commission de la Transparence, 34 (62%) se sont vu octroyer une ASMR V, témoin d'une absence d'amélioration du service médical rendu, et *in fine* d'absence de valeur ajoutée, par rapport à leur comparateur (27). A nouveau, cela doit être nuancé pour ne pas considérer l'ensemble de ces molécules comme étant sans intérêt pour le patient. Le contexte et les comparateurs efficaces disponibles rendent l'évaluation plus sévère pour un nouvel entrant.

Néanmoins, d'après une étude menée sur des molécules indiquées en onco-hématologie entre 2014 et 2018 (28), les incertitudes méthodologies soulevées par les études cliniques sont fréquentes. En effet, près d'un tiers des études ne sont pas des phase III. Par ailleurs, la comparaison active qui est le *gold standard* méthodologique, n'est réalisée que dans 41% des cas. Enfin en considérant les critères de jugement principaux, l'OS et la PFS, considérés comme critères de choix en Oncologie, ne sont utilisés respectivement que dans 20% et 40% des cas, au profit de critères comme le taux de réponse complète jugé moins pertinent.

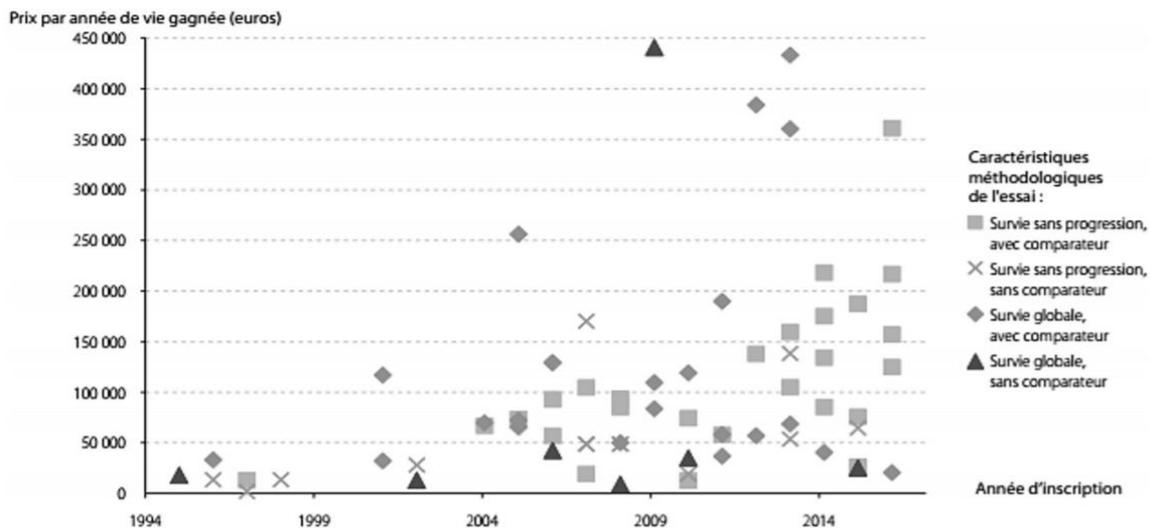


Figure 3 - Evolution du prix par année de vie gagnée des anticancéreux à leur inscription (1995-2016) (21)

Un autre élément à considérer est l'évolution des ratios différentiels coût/résultats (RDCR) se retrouvant dans les avis d'efficacité rendus par la CEESP. En effet, le RDCR est un critère d'objectivation de l'efficacité en représentant l'analyse comparative des coûts et des résultats. Il est calculé sur le prix revendiqué par l'industriel (parfois éloigné du prix obtenu). Ainsi, un RDCR en hausse peut trivialement s'expliquer par une augmentation du prix et/ou par une diminution de l'efficacité et du bénéfice apporté, à condition que le comparateur choisi soit le même. Pour une prise en charge thérapeutique donnée, de multiples comparateurs plus ou moins pertinents peuvent être sélectionnés par l'industriel. Dès lors, pour des alternatives thérapeutiques données, le prix et/ou l'efficacité sont des éléments pouvant expliquer des RDCR changeants, mais le comparateur choisi doit aussi être pris en considération.

Bien qu'il soit difficile d'établir une tendance générale, une certaine rupture apparaît lorsque l'on considère les médicaments indiqués dans des maladies rares ou en oncologie. Il est fréquent, dans ces aires thérapeutiques, de solliciter une ASMR I-III, notamment eu égard au besoin médical des pathologies considérées. Cette rupture apparaît vis-à-vis du RDCR moyen d'après une analyse menée sur les avis d'efficacité publiés entre 2014 et 2018. Le RDCR moyen est jusqu'à 2015 en deçà de 100 000€ par année de vie gagnée, alors qu'il culmine à presque 600 000€ par année de vie gagnée localement, notamment en 2016 et 2017 (Figure 4). Bien que le système de Santé français se soit toujours interdit de fixer quelconque seuil,

ces 100 000€ représentent une « frontière psychologique ». L'oncologie et les maladies rares sont des aires thérapeutiques particulièrement représentées dans les avis d'efficience publiés. Néanmoins cette cohorte reste relativement limitée en nombre et cela restreint la portée conclusive du phénomène, d'autant qu'il s'agit là de molécules dont on sait qu'il faut se montrer moins regardant avec le RDCR. En effet, aussi bien en oncologie que pour les maladies rares, les développements cliniques s'appuyant sur des phases IIb ne sont pas rares. Ainsi, le RDCR est calculé à partir de données immatures qui ont été extrapolées sur une plus ou moins grande période, générant donc des incertitudes importantes quant à la fiabilité de ce dernier. Néanmoins, jusqu'à un passé récent, certains cas demeuraient sans commune mesure. A titre d'exemple Spinraza® (nusinersen), un oligonucléotide antisens indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale, a transmis dans son avis d'efficience datant du 12 décembre 2017 (29), un RCDR allant de plus de 930 000€ par année de vie gagnée dans le type I de la maladie, à 2 660 000€ par QALY dans le type II, *versus* la prise en charge courante dans les deux cas. Spinraza® a obtenu, dans son avis CT du 31 janvier 2018, un SMR important dans le traitement de l'amyotrophie spinale de type I à III, ainsi qu'une ASMR modérée (ASMR III) et une ASMR inexistante (ASMR V) respectivement pour les types I-II et le type III (30).

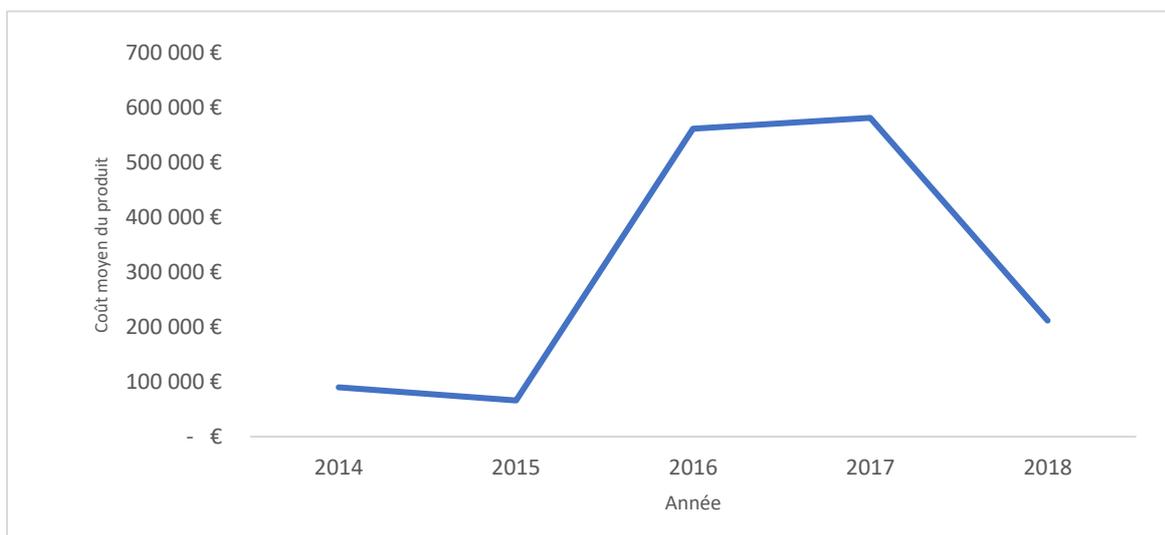


Figure 4 - Evolution du RDCR moyen des avis d'efficience des médicaments en oncologie et maladies rares (31)

1.7 Contrats de partage de risques : terminologie

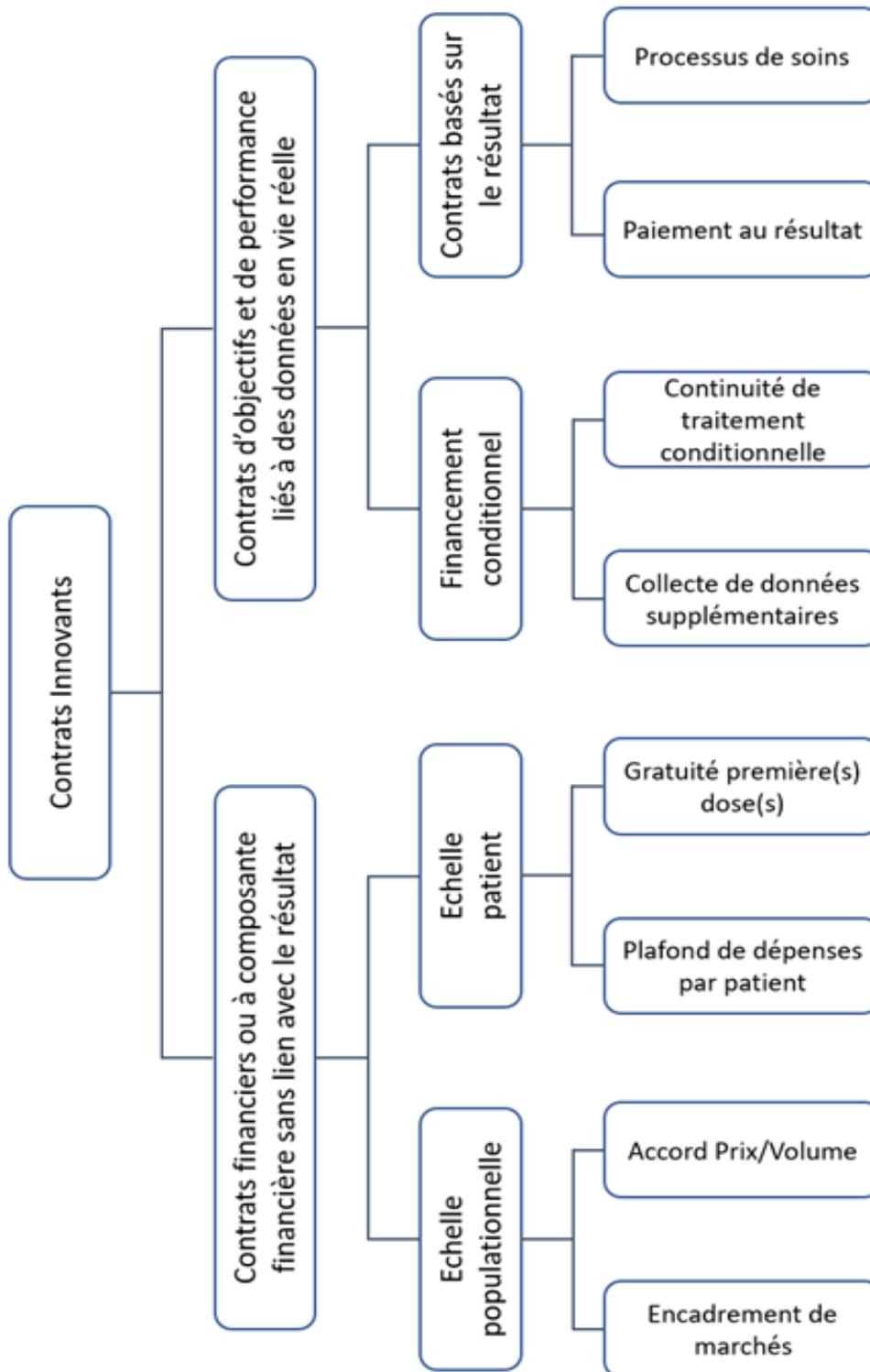


Figure 5 - Taxonomie proposée des contrats de partage de risques (32)

Le cas de médicaments avec des incertitudes et/ou des risques financiers liés à leur mise sur le marché (données immatures avec essais de phase II, absence de comparaison directe, thérapie de rupture particulièrement onéreuse) est de plus en plus fréquent. Dans cette perspective, payeurs et industriels ont dû développer une nouvelle approche de *contracting* afin de répondre à ces problématiques. Les contrats de partages de risques (*risk sharing agreements*, RSA) en sont le fruit et sont une dénomination commune regroupant toute une typologie de contrats. En effet, ce sont des contrats jugés innovants et pouvant être dénommés comme suit : « contrat de prix conditionnel », « contrat de paiement au résultat », « contrat d'accès encadré au marché », « contrat de paiement à la performance », ou encore de manière plus triviale dénommés comme des contrats « satisfait ou remboursé », « payer pour voir », ou « de coût partagé ».

L'appellation « contrats innovants » ou « contrats de partage de risques », désigne à la fois les contrats dont le risque est financier pour les payeurs, mais aussi des contrats dont le risque relève de la dimension médicale, lié à des incertitudes quant à l'efficacité réelle du produit.

Tout d'abord, les contrats répondant à un risque financier, sont à composante financière dominante et ne sont donc pas corrélés au résultat clinique du médicament sur le patient. Ils peuvent se décomposer selon deux échelles :

- A l'échelle de la population (32) :
 - Par une clause de remise à la première boîte : cela correspond à un différentiel entre le prix fabricant hors taxe (PFHT) aussi appelé prix « liste », et le prix net. Le PFHT est rendu public et correspond au prix de vente du médicament par l'industriel, cependant en cas de clause de remise dès la première boîte, le PFHT devient dès lors fictif, et ne correspond pas à la réalité du prix perçu *in fine* par l'industriel pour son médicament : on parle alors de prix net, intégrant la remise que l'industriel doit restituer à la fin de l'année pour chaque boîte, proportionnellement au volume vendu. Ce prix net est quant à lui, le prix réellement perçu par l'industriel.

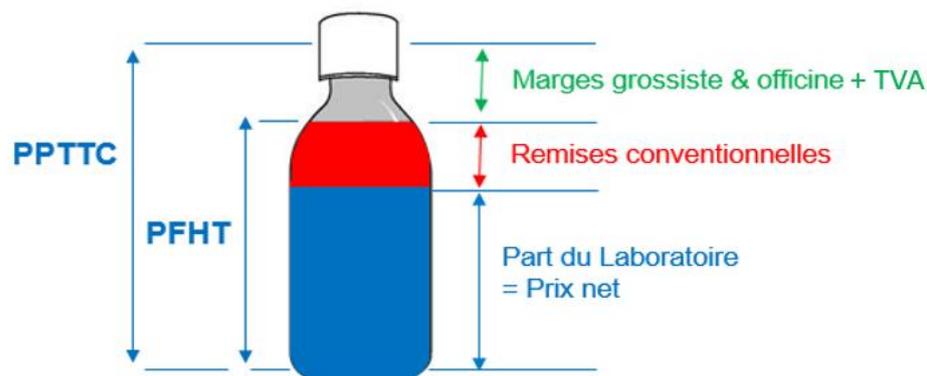


Figure 6 - Schématisation de la composition du prix d'un médicament

- Par un Accord Prix/Volume (33) : cela correspond par exemple à des remises graduées selon le volume ou chiffre d'affaires effectué par l'industriel. Par exemple, pour un médicament donné, le laboratoire doit s'acquitter d'une remise de 15% par boîte à partir d'un volume X, dite conventionnelle puisque déterminée par le contrat. Puis, on peut imaginer dans le cadre du même accord, une évolution de cette remise à hauteur de 30% en cas d'atteinte d'un volume égal ou supérieur à un volume Y (Figure 6).



Figure 7 - Schématisation arbitraire d'un accord Prix/Volume

- Par un encadrement de marché : procédure de *capping*. Le *capping*, qu'il soit pensé en unités (volume) ou en chiffre d'affaires, correspond à une valeur limite au-dessus de laquelle le prix attribué jusque lors au médicament n'est plus valable, une remise conventionnelle supplémentaire s'applique. Cette remise peut être partielle (40%, 50%, etc) ou bien totale, ce qui implique dans cette hypothèse qu'au-delà du *capping*, le laboratoire s'engage à continuer à fournir aux patients le médicament contre lequel il ne tirera aucun revenu (remise égale à 100%).

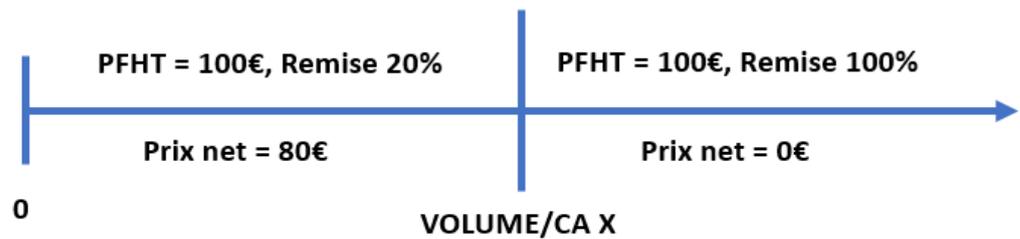


Figure 8 - Schématisation arbitraire d'un encadrement de marché par capping

- Ou à l'échelle du patient (32) :
 - Plafond de dépenses par patient donné : cela peut être entendu comme un processus de *capping*. A l'instar de ce qui est fait à l'échelle de la population, le montant de dépenses est désormais fixé par patient. La durée maximale de traitement ou le coût de traitement maximal par patient sont fixés, l'excédent étant supporté par le laboratoire.
 - Gratuité du/des première(s) dose(s) : ce schéma de contractualisation s'entend comme une remise à 100% pour un nombre défini de doses à l'initiation du traitement, la plupart du temps dans le cadre d'un traitement chronique. Le plus souvent, cela a pour but d'éliminer les non-réponses primaires au traitement.

Ensuite, le deuxième versant des contrats dits innovants est composé des contrats d'objectifs et/ou de performances liés à des observations en vie réelle, dont le but est de lever l'incertitude clinique liée au produit. Ils peuvent se décomposer comme suit :

- Les contrats de financement conditionnel
 - Selon la collecte ou non de nouvelles données : deux cas de figures se présentent. Le premier, où la spécialité est remboursée pour une période donnée sur la base des données cliniques fournies. La poursuite de cette période probatoire est conditionnée à la présentation de nouvelles données. Le second cas, davantage présent par le passé en France, correspond à l'attribution d'un prix qui n'est pas corrélé à l'évaluation rendue par la Commission de la Transparence. A titre d'exemple, l'attribution d'un prix d'une ASMR III pour un médicament évalué ASMR IV

par la CT, ou dans le même esprit, un prix correspondant à une ASMR IV pour un médicament évalué ASMR V par la CT. Ce contrat de financement conditionnel, aussi appelé « prix conditionnel » est soumis à la génération de nouvelles données en vie réelle et à une réévaluation dans un délai donné.

- Continuité de traitement conditionnelle : ce sont des cas de figures où la spécialité est remboursée et fournie au patient pour une période donnée, à la suite de laquelle la prise en charge prend fin si le patient est jugé comme étant non-répondeur au traitement. Dans le cas opposé, cette dernière perdure.
- Les contrats de performances conditionnés à l'observation en vie réelle d'un critère de jugement pouvant être clinique, biologique ou de substitution : la prise en charge du médicament est conditionnée à la satisfaction en vie réelle, du critère de jugement établi. Dans le cas contraire, l'industriel remboursera tout ou partie de la somme correspondant au traitement fourni au patient.

Dans la suite de ce travail, le sujet d'intérêt sera exclusivement les contrats de paiement à la performance, dans la perspective de leur application plus large en France. Néanmoins, dans l'analyse à venir de ce qui est établi à l'étranger, la terminologie contrats de « partage de risques » ne pourra être parfaitement exclue. En effet les contrats à la performance sont parfois désignés au travers de cette appellation à l'étranger.

Cette analyse de ce qui existe à l'étranger a pour but d'apporter des éléments de réponse à la problématique suivante : les contrats de paiement à la performance constituent-ils une solution crédible et extrapolable à un plus grand nombre de molécules, en vue de leur accès au marché en France ?

Partie II : La mise en place des contrats à la performance à l'étranger

L'objectif premier des contrats de partage de risques basés sur le résultat, est de lier la considération économique du médicament, et *in fine* la rémunération du laboratoire, à la performance réelle du produit en vraie vie. Durant son développement clinique, le médicament est testé sur une population précise, dûment sélectionnée, et restrictive par rapport à la population éligible en vraie vie.

De plus, le médicament peut connaître un développement clinique tronqué avant sa mise sur le marché, à savoir ne pas subir de phase III mais une phase IIb dans certaines pathologies. Le développement du médicament peut également être réalisé sur des petites cohortes de patients dans certaines maladies rares, dans le cadre d'essais non comparatifs ou encore *versus* cohortes historiques. Ce sont autant de raisons qui expliquent le potentiel décalage entre les résultats d'efficacité annoncés d'un médicament et son « efficacité pragmatique » en vraie vie (34), autant de raisons poussant à la mise en place de tels contrats, de surcroît pour des produits onéreux ou pour lesquels les systèmes de santé redoutent un fort impact budgétaire.

Les contrats de partage de risques, dits à la performance et donc basés sur le résultat sont d'ores et déjà relativement bien implantés dans les systèmes de Santé étrangers. En effet, dans un rayon proche, il est courant d'en trouver dans les pays de l'EU5^b (essentiellement Royaume-Uni et Italie) mais aussi parmi le reste de l'Europe (Pays-Bas, Danemark, Portugal). Ces pays sont d'ailleurs parfois semblables à la France concernant leur système de Santé car majoritairement basé sur un système assurantiel plutôt qu'assistanciel. Le système de Santé français étant d'inspiration mixte, à la fois d'inspiration Beveridgienne et Bismarckienne^c.

Dans l'observation de ce qui se fait à l'étranger, il peut s'avérer judicieux de prendre en compte la mise en place de tels contrats dans le système américain, bien que celui-ci ne soit

^b EU5 : Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne, France

^c Le système Bismarckien est dit assurantiel et est géré par le salarié et l'employeur, quand le système Beveridgien est dit assistanciel et répond aux règles d'universalité, d'unité et d'uniformité

pas directement comparable aux systèmes européens, et français particulièrement. En effet, il ne peut être considéré comme offrant une sécurité sociale universelle, contrairement aux autres. Une revue de la littérature a donc été conduite afin d'identifier la présence et les modalités desdits contrats à l'étranger.

2.1 Tendances générales des contrats de partage de risques

2.1.1 Avant-propos : les limites de la confidentialité

La principale difficulté lors de l'étude de contrats de partage de risques, est de passer outre la différence qui existe entre le nombre de contrats potentiellement conclus entre pouvoirs publics et laboratoires, et ceux effectivement rendus publics et connus. Bien que ce phénomène soit bien plus marqué pour les Etats-Unis que pour l'Europe (Figure 9), l'Espagne, l'Italie ou encore l'Allemagne n'y dérogent pas.

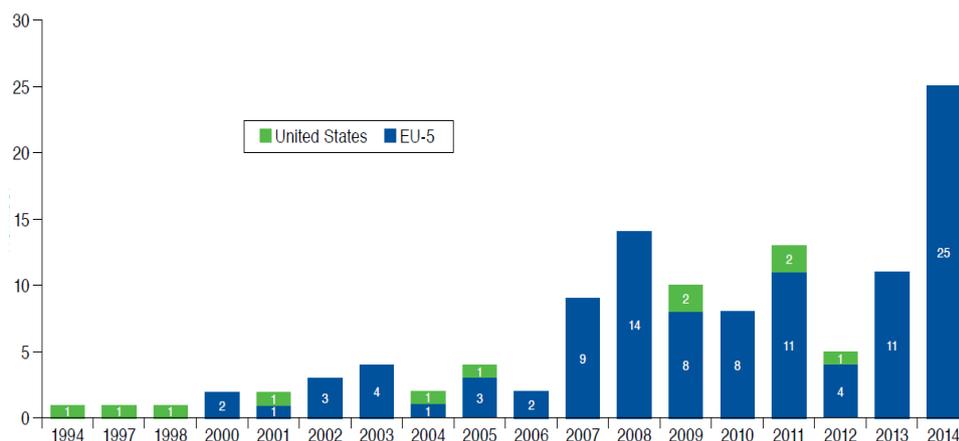


Figure 9 - EU5 vs USA : Comparaison des contrats à la performance rendus publics (35)

Aux Etats-Unis, les contrats de partage de risques sont passés directement entre les laboratoires et les PBM (*Pharmacy benefits manager*). Un PBM est un tiers dont le rôle est de gérer les bénéfices inhérents aux médicaments soumis à prescription, et ce pour le compte des assureurs privés ou autre payeur. Les PBM déterminent le coût total des médicaments pour les assureurs, l'accès des patients aux médicaments et le montant qui sera payé aux pharmacies. Ainsi, il est souvent complexe d'obtenir les conditions d'un contrat de partage de risques passé entre le laboratoire et un PBM. Par exemple, Anthem (PBM) ne dévoile publiquement aucun de ses contrats signés avec les laboratoires (36), et dans le même esprit,

deux contrats de partage de risques basés sur la performance ont été publiquement annoncés par Humana (PBM également), alors que quinze étaient en place en novembre 2016. Cette dichotomie entre la mise en place effective et la communication publique ne leur est pas réservée et est observée chez pléthores d'autres acteurs (UnitedHealth Group et Aetna, tous deux PBMs, en sont d'autres illustrations si besoin en est).

En Europe également, il demeure une incertitude sur la véracité de l'état des lieux desdits contrats, puisque ne sont publics seulement ceux à propos desquels les signataires ont bien voulu communiquer. Il est par ailleurs difficile d'obtenir une vision claire du recours aux contrats de partage de risques en Espagne, puisque l'immense majorité desdits contrats sont conclus directement entre les laboratoires et les hôpitaux. Certains d'entre eux, toujours dans une démarche de maîtrise des dépenses, décident d'engager de tels accords avec les laboratoires, puis de les rendre publics à leur convenance quand d'autres préfèrent les tenir confidentiels. Il est évident que cela n'est pas simplement le choix de l'hôpital, il est en effet relativement aisé d'imaginer qu'au cours des négociations du contour de l'accord, la confidentialité de celui-ci est une valeur chère au laboratoire. Dans l'hypothèse où un grand nombre de contrats est rendu public, cela est préjudiciable pour le laboratoire. Ce dernier perdrait quelque peu la capacité de sceller des accords différents entre les établissements, *in fine* plus profitable à certains qu'à d'autres. En d'autres termes, cela revient à préciser le prix net que le laboratoire perçoit. Cela est lié notamment à l'enjeu commercial de parvenir à référencer leur spécialité dans ces établissements importants. De plus, un tel scénario pourrait inciter d'autres établissements, n'utilisant pas jusque lors ces contrats, à se tourner vers cette procédure. Un essor non sollicité de ces contrats avec les hôpitaux relèverait-il d'une chance ou d'une certaine contrainte pour les laboratoires ? Nous pouvons supposer que la situation idéale pour ces derniers est d'orienter les discussions autour d'un tel accord lorsque celui-ci est évidemment pleinement souhaité. Il ne l'est certainement pas dans l'intégralité des cas, pour tout établissement. Cela présente *de facto* un risque, même modéré, de pouvoir inciter certains établissements à s'intéresser et se tourner vers cette pratique sans que cela ne soit la stratégie initiale du laboratoire.

2.1.2 Tendances générales des contrats de partage de risques

Ces dernières années, un recours plus fréquent et marqué aux contrats de partages de risques fut observé en Europe, bien que majoritairement orientés sur l'aspect financier (Figure 10). Ceci semble s'être accéléré aux alentours de la fin des années 2000, période correspondant à l'essor des biothérapies et thérapies ciblées. Ces innovations ont replacé l'aspect financier, de par leur prix et coût, au centre des débats autour du médicament. Ainsi, dans une quête perpétuelle de maîtrise des dépenses, les payeurs ont dû trouver des alternatives. Un accord de prix inférieur aurait été difficile à envisager, tant ces produits constituent des innovations majeures associées à un besoin médical important. Les contrats de partages de risques furent donc particulièrement utilisés afin, une fois le prix fixé, de s'assurer de l'efficacité de ces traitements et de lever les incertitudes associées. Ce sont autant d'hypothèses, non exhaustives, expliquant l'accroissement de ces contrats de partage de risques.

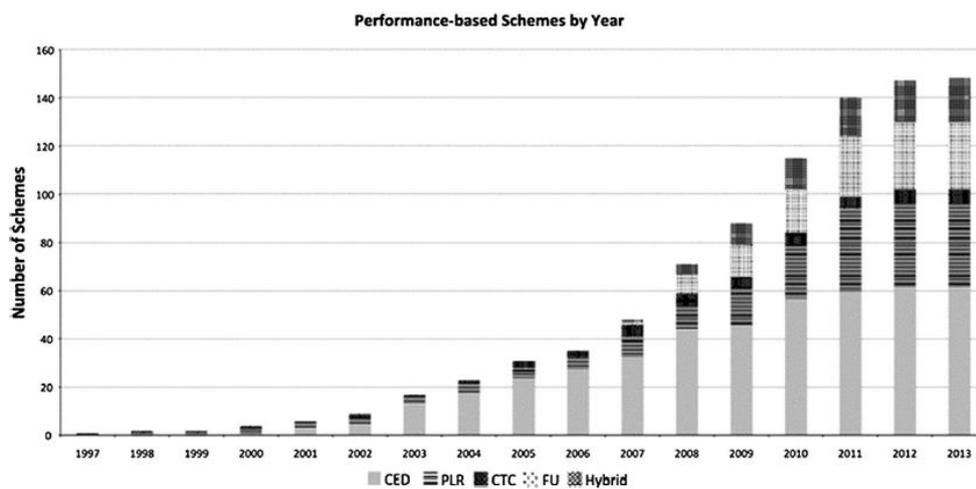


Figure 10 - Contrats de partage de risques en Europe (1997-2013) (36)

Légende : CED : Demande de données supplémentaires ; PLR : Remboursement lié à la performance ; CTC : poursuite du traitement conditionnée ; FU : Accord financier selon l'utilisation ; Hybrid : Hybride

En 2013, 148 contrats de partage de risques pouvaient être dénombrés en Europe, dont la majorité fut instaurée entre 2007 et 2011 (37). Un rapport de la société MORSE Consulting met également en lumière cette tendance à l'émergence des contrats de partage de risques (38). Un total de 106 contrats de partage de risques furent recensés entre 1994 et 2014 en considérant les 5 grands pays européens (EU5) et les Etats-Unis. Parmi eux, 60 furent conclus pendant la période 2010-2014 dont 25 pour la seule année 2014.

Lorsque l'on s'attarde à l'échelle d'un Etat et que l'on regarde la répartition des aires thérapeutiques dans lesquelles sont indiquées les molécules ayant fait l'objet de contrats de partage de risques selon les pays (Figure 11), l'oncologie apparaît comme étant l'élément prépondérant de manière globale, peu importe le pays considéré. De même, les troubles du métabolisme constituent un second réservoir important de molécules ayant bénéficié de contrats de partage de risques. Ces innovations sont particulièrement présentes dans le secteur de l'oncohématologie ou de l'immunologie. Elles correspondent à des molécules de plus en plus spécifiques destinées à une population cible toujours plus restreinte. En partant du postulat que les laboratoires souhaitent, malgré ces restrictions de populations, maintenir une rentabilité telle qu'auparavant, les coûts par patient s'en trouvent élevés d'autant. Dès lors, face à cette hausse du coût de traitement par patient, même s'ils sont moins nombreux, impose aux pouvoirs publics d'opérer une régulation financière. Un des moyens trouvés pour y parvenir, est le recours aux contrats de partage de risques (38).

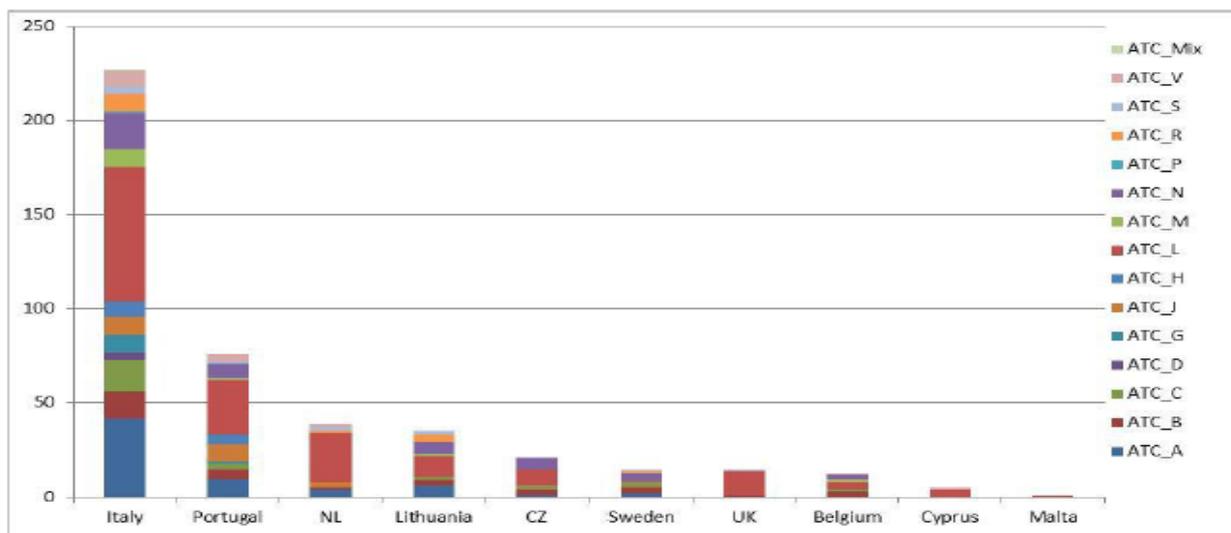


Figure 11 - Répartition des contrats de partage de risques selon la pathologie et le pays (39)

Légende : A: Troubles alimentaires & métabolisme, B: Hématologie; C: Système cardiovasculaire, D: Dermatologie, G: Gynécologie/Urologie & Hormones sexuelles, H: Endocrinologie (sauf diabète), J: Anti-infectieux, L: Antinéoplasiques et agent immunomodulateurs, M: Système musculosquelettique, N: Système nerveux, R: Pneumologie, S: Organes sensoriels, V: Divers

2.2 *Quid des contrats de partage de risques au sein de l'EU5 ?*

Avant de considérer la question des contrats de partage de risques en France, en particulier ceux basés sur la performance, il est important d'observer leurs situations dans des pays pouvant être jugés similaires, afin notamment d'en apprendre davantage sur les modalités de ces contrats, le contexte amenant à leurs utilisations, ainsi que les molécules y étant éligibles.

2.2.1 *Le Royaume-Uni*

De nombreux contrats de partage de risques à composante financière existent ou ont existé au Royaume-Uni. Il est plus rare de trouver traces de contrats de partage de risques basés sur la performance. Néanmoins un d'entre eux, de notoriété publique, est celui imaginé pour permettre en 2007, l'accès des patients au Velcade® (bortezomib, Janssen) dans le traitement du myélome multiple (40). Un an plus tôt, en 2006, une évaluation du NICE concluait à l'inefficacité de Velcade® et ne recommandait pas son inscription en faveur d'une prise en charge, sur la base d'un surcoût estimé à £3,000 par cycle et par patient, et près de £38,000 par QALY (40, 41). Pour pallier l'attribution du statut « non recommandé », point de départ d'une prescription de Velcade® absente ou limitée au Royaume-Uni et d'une réticence du payeur à financer cette molécule, le groupe Johnson & Johnson (dont Janssen est la division médicament) a proposé un contrat de partage de risques basé sur la performance de Velcade® en vie réelle, au sein duquel le système de Santé britannique ne paierait que lorsque la molécule serait efficace. Cette efficacité reposait sur un critère clinique, à savoir la réponse du patient au traitement par mesures régulières de la taille de la tumeur. Cette dernière est appréciée par une surveillance par des examens radiologiques du squelette mais aussi urinaires (protéinurie) et sanguins au travers d'une investigation de diverses constantes protéiques (hémogramme, calcémie, fonction rénale, chaînes légères libres, protéines sériques) (42).

En cas de réponse insuffisante du patient, définie comme étant une diminution inférieure à 50% des protéines citées, Johnson & Johnson s'engageait à rembourser en totalité le payeur pour le coût engendré par le traitement du patient. L'intégralité des coûts de traitement étaient perçus normalement par l'industriel dans le cas inverse, à savoir une diminution des protéines sériques de plus de 50%, témoin de la bonne réponse du patient au traitement (43).

Plus précocement encore, le contrat de partage de risques établi en 2002 dans le cadre de la sclérose en plaque (SEP), demeure l'un des premiers basés sur la performance au Royaume-Uni. En effet, après une évaluation du NICE concluant que quatre produits (Avonex® (interféron bêta 1-a), Betaferon® (interféron bêta 1-b), Rebif® ((interféron bêta 1-a) et Copaxone® (glatiramère)) ne pouvaient être recommandés en faveur d'une prise en charge par le système de Santé britannique, un tel contrat fut conduit entre les parties prenantes. Ces quatre options thérapeutiques jugées trop onéreuses, avec un coût par QALY supérieur aux standards tolérés par le NICE, furent donc incluses dans un contrat de partage de risques basé sur la performance dont l'objectif était de prendre en charge la thérapie en fonction de son impact sur la progression de la maladie (44).

Pour ce faire, une cohorte de près de 5 000 patients fut suivie pendant une dizaine d'années, le prix des différents médicaments était ajusté selon les résultats observés (45). Dans ce cas précis il s'agissait d'ajustement, de remises partielles, afin que ces thérapies ne dépassent pas un coût de £36,000 par QALY, et non de remboursement intégral comme précédemment abordé avec Velcade®(46).

En 2015, apparaît la révolution des nouveaux antiviraux capables de guérir de l'hépatite C. Cette nouvelle alternative constitue une thérapie de rupture en virologie, qui sollicite un prix très élevé sur la base d'un surcroît d'efficacité franc et massif par rapport aux comparateurs. Ainsi, le système de santé britannique a conclu un accord à la performance basé sur les résultats pour l'une de ces molécules : Olysio® (siméprévir) commercialisé par Janssen. Le traitement devait satisfaire la guérison totale du patient, et donc une clairance du virus de l'hépatite C (VHC) de son organisme, dans un délai de 12 semaines, sans quoi le laboratoire devait rembourser l'intégralité des frais engagés pour traiter le patient (47). Dans ce cas précis, les résultats étaient assez aisés à obtenir tant le critère de jugement clinique fut clair et binaire.

Tableau 2 - Contrats de partage de risques au Royaume-Uni (40, 43, 44, 47)

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR	Typologie
Iressa [®] (Gefitinib)	CBNPC avancé ou métastatique	Paiement d'une somme fixe par patient, quels que soient les coûts réels encourus	Partage de coûts - Plafond de dépenses par patient
Nexavar [®] (Sorafénib)	CCR avancé	Remboursement de la phase initiale de traitement	Partage de coûts – Gratuité des 1ères doses
Sutent [®] (Sunitinib)	CCR avancé ou métastatique Cancer gastro-duodéna non résecable ou métastatique		
Lucentis [®] (Ranibizumab)	DMLA	Remboursement des doses après les 14èmes	Partage de coûts – Plafond de dépenses par patient
Revlimid [®] (Lenalidomide)	Myélome multiple en rechute	Remboursement des doses après une période de traitement définie	
Tyverb [®] (Lapatinib)	Cancer du sein métastatique		
Yondelis [®] (Trabectedine)	Sarcome avancé des tissus mous		
Erbitux [®] (Cétuximab)	CCR métastatique	Remises sous formes de doses gratuites (1 flacons sur 8)	Partage de coûts –
Stelara [®] (Ustekinumab)	Psoriasis modéré à sévère	Remises sous formes de doses gratuites pour patients > 100 kg	Gratuité de doses
Votrient [®] (Pazopanib)	Carcinome rénal avancé	Remise pour alignement avec Sutent [®] + Remboursement partiel si résultats de l'étude COMPARZ non concluants	Partage de coûts
Velcade [®] (Bortézomib)	Myélome multiple	Remboursement si patient non répondeur (< 50% diminution protéines sériques)	Contrats à la performance

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR	Typologie
Avonex® (interféron 1-a)	Sclérose en plaque	Remises ajustées selon la réponse des patients, objectivée par la progression de la maladie	Contrats à la performance
Betaferon® (interféron bêta 1-b)			
Rebif® (interféron 1-a)			
Copaxone® (glatiramère)			

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules ; CCR : Cancer colorectal ; CPR : Contrats de partage de risques ;
DCI : Dénomination commune internationale ; DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Le tableau 2 ci-dessus résume les contrats de partage de risques connus au Royaume-Uni, sans néanmoins tenir compte des produits pour lesquels de simples accords de remises sont conclus. Au total, en 2015, 29 contrats de partage de risques pouvaient être dénombrés parmi lesquels, 3 impliquent des doses gratuites, 5 utilisent un *capping*, et enfin 6 peuvent être considérés comme des contrats de partage de risques basés sur la performance et les résultats (47, 48).

2.2.2 L'Italie

L'organisation du système de Santé italien est dotée d'une singularité, en ce sens qu'il renferme à la fois une dimension centralisée mais également une nette décentralisation au niveau régional. Bien que les contrats de partage de risques soient négociés et décidés au travers d'une procédure centralisée, les compétences en termes de Santé ont depuis longtemps été déléguées aux régions. Ainsi certaines disparités d'accès peuvent s'observer entre celles-ci. L'AIFA veille à évaluer l'impact économique et la disparité géographique des résultats, il a été observé que pour 14 produits oncologiques autorisés en Italie entre 2006 et 2007, le nombre de molécules disponibles en régions variait de 7 (Molise) à 12 (Lombardie & Piémont) (49). Malgré une certaine centralisation du système, la richesse d'une région serait-elle un facteur influençant l'accès au médicament ?

Lorsque l'on considère les contrats de partage de risques, et de surcroît, ceux basés sur le résultat et/ou la performance, l'Italie fait office de pays référent en Europe et *a fortiori* dans le monde, et ce même si le premier a été signé bien plus tardivement qu'ailleurs, en juillet 2006 (50). Cette modalité d'accès au marché est néanmoins rapidement devenue une référence et l'Italie a gagné énormément d'expérience à ce propos, puisqu'en octobre 2010, 18 contrats de partage de risques étaient déjà appliqués sur le territoire italien.

Deux tiers d'entre eux étaient organisés selon un paiement au résultat, contre un tiers de contrats de pur partage de coûts (composante financière stricte). Ce recours intense aux contrats de partage de risques est rendu possible par un système de collecte de données mis en place très tôt, dès 2005, par l'AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*).

En effet, le système « d'accords d'accès au marché contrôlés » (*managed entry agreements*), dont font partie les contrats de partage de risques, est soutenu par un système de trois registres : un registre de surveillance des produits, un registre de surveillance des indications thérapeutiques et enfin, un registre concernant la stratégie thérapeutique. L'ensemble de ces trois registres permet à l'AIFA, de disposer en permanence, d'informations complètes à propos de la situation du produit et de la pathologie, indispensable à la bonne mise en place et application de contrats de partages de risques basés sur le résultat. L'AIFA n'est plus tributaire des données mises à sa disposition, mais possède son propre système d'informations de données en vie réelle.

A la fin de l'année 2011, 78 indications thérapeutiques (équivalent à un total de 66 molécules) entraient dans le système de registres italien. Parmi elles et de façon non exhaustive, 30 étaient relatives à un antinéoplasique, 14 à un médicament orphelin et 2 concernaient des molécules indiquées dans le traitement de la sclérose en plaque. Les 32 autres indications rassemblaient diverses aires thérapeutiques (cardiologie, inflammation, diabète, ...). Parmi ces 78 indications thérapeutiques, 28 (36%) faisaient partie intégrante d'un contrat de partage de risques, qu'il soit un simple partage de coût (N=12) ou basé sur la performance avec un paiement au résultat (N=14) (39). Le partage de coût correspond à un contrat de partage de risques à composante financière stricte, de simples remises sont appliquées au prix facial du produit pour réduire son prix net et l'impact budgétaire associée. Le coût est ainsi dit partagé entre le laboratoire et les payeurs.

Cette tendance s'est rapidement confirmée et accentuée puisque 59 nouveaux contrats de partage de risques ont vu le jour entre 2010 et 2015, portant ainsi, sur la période 2006-2015, à 77 le nombre de ces contrats (rappelons qu'ils sont conclus par indication et non par molécule) parmi les 82 nouvelles thérapies accédant au marché sur la même période (37) :

- 60% bénéficiaient d'un contrat de partage de risques basé sur le résultat
- 34% bénéficiaient d'un contrat de partage de risques à composante financière

Plus récemment, à la date du 2 octobre 2018, l'Agence Italienne du Médicament (AIFA) ne dénombrait pas moins de 143 contrats de partage de risques actifs répartis comme suivant :

- 74 portant sur des prescriptions appropriées
- 42 basés sur les résultats
- 24 à composante financière stricte
- 2 combinant les résultats et une composante financière
- 1 combinant une prescription appropriée et une composante financière

Parmi les contrats de partage de risques, ceux basés sur la performance ont progressivement remplacé ceux basés sur un simple partage de coût qui intègrent seulement une composante financière (Figure 12). En effet, les contrats de partage de risques étaient encore inexistant en 2007, quand les contrats à composante financière stricte étaient déjà légèrement utilisés (7%). Par la suite, le rapport de force entre ces deux typologies de contrats de partage de risques s'est considérablement modifié puisqu'il est aujourd'hui de 60%/40% en faveur de ceux basés sur le suivi et l'observation d'un résultat chez le patient (37, 38). Par ailleurs, les contrats de partage de risques concernent majoritairement quelques aires thérapeutiques dont en premier lieu l'oncologie. Si nous laissons de côté la classe thérapeutique des nouveaux anti-VHC avec en chef de file Sovaldi® (sofosbuvir), qui apparaissent surtout pour des contrats de type partage de coûts en Italie, ce sont les molécules indiquées dans les Maladies Inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et dans la DMLA qui font l'objet, le plus fréquemment après l'oncologie, des contrats de partage de risques basés sur la performance (51) (Figure 13).

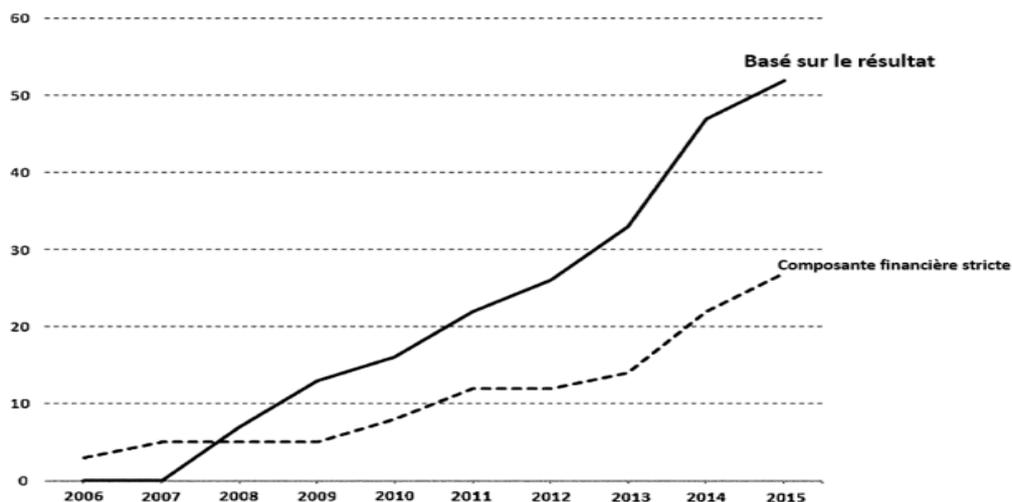


Figure 12 - Evolution du nombre de contrats de partage de risques en Italie (2006-2015) (51)

Sur l'année 2017, les contrats de partage de risques ont permis au système de Santé italien, d'économiser près de 532 millions d'euros, dont 35 millions d'euros pour les seuls contrats de partage de risques basé sur les résultats (38). Ces économies restent marginales par rapport à la vaste utilisation de tels contrats de paiement à la performance. Néanmoins, ce critère doit-il être considéré comme l'élément de jugement principal ? Il peut aussi paraître primordial de considérer ces contrats avant tout comme un moyen de faciliter l'accès au marché de certains produits, et dans un second temps de faire des économies.

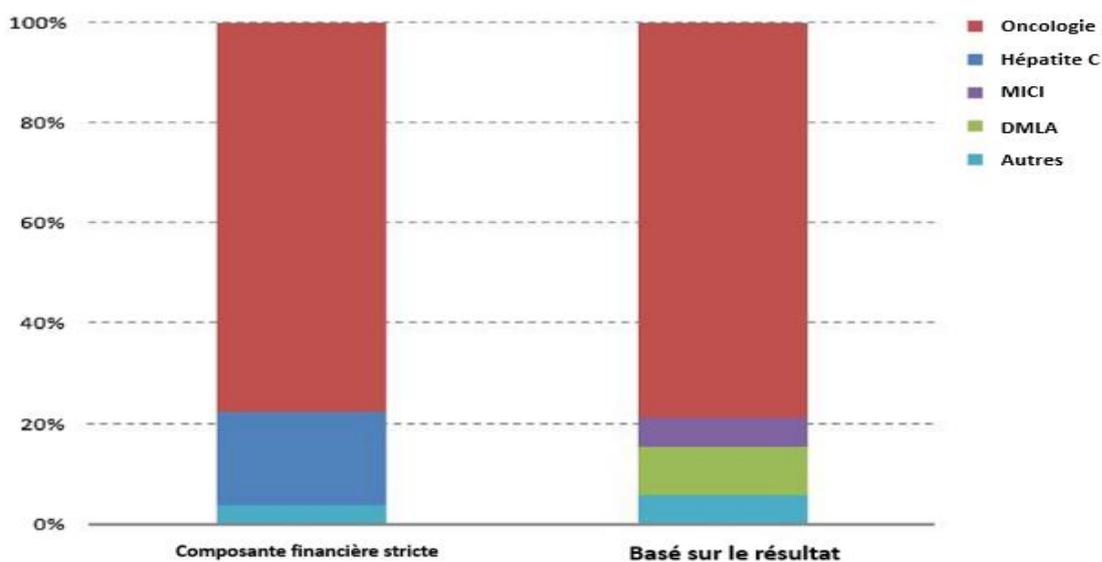


Figure 13 - Aires thérapeutiques concernées selon la typologie des contrats de partage de risques en Italie (51)

Dans le système italien, la terminologie des contrats de partage de risques est quelque peu singulière. Ainsi il est important de distinguer trois grands types de contrats de partage de risques, qui sont détaillés dans le Tableau 3 ci-après et qui sont : les contrats de partage de coûts, les contrats de partage de risques et enfin les contrats de performance basés sur le résultat (39). Le premier est doté d'une composante strictement financière, quand les deux autres sont basés sur le résultat et intègrent l'observation d'un critère en vraie vie. Ce sont ces types de contrats qui font l'objet de la problématique d'une potentielle généralisation en France.

- La procédure de partage de coûts : le traitement est proposé à l'ensemble des patients éligibles. Après une certaine durée de traitement, dépendant de la pathologie, une évaluation de l'efficacité est conduite. Le traitement est alors poursuivi seulement chez les patients répondeurs, tandis qu'il est stoppé chez les non répondeurs. Le partage de coût intervient par le fait qu'une remise sur les cycles initiaux de traitement est appliquée, *a priori*, pour tous les patients. Par la suite, lorsque le traitement est poursuivi seulement chez les répondeurs, cette remise n'a plus lieu d'être (Exemple : Sutent®)
- La procédure de partage de risques : le traitement est proposé à l'ensemble des patients éligibles. Après une certaine durée de traitement, dépendant de la pathologie, une évaluation de l'efficacité est conduite. Chez les patients répondeurs, le traitement est poursuivi et remboursé pleinement par le système de Santé nationale. Dans le cas contraire, le traitement est bien entendu stoppé pour les non répondeurs et un remboursement partiel de la part du laboratoire est effectué. Ce remboursement est conditionné à la remise partielle (<100 %) négociée entre les deux parties lors de la réalisation du contrat. (Exemple : Vectibix®)
- La procédure de paiement au résultat : elle est très proche de la procédure de partage de risques à la différence près que cette fois-ci la remise n'est plus partielle mais intégrale (100%). Le laboratoire est donc contraint de rembourser

l'intégralité des coûts engendrés par le traitement des patients non répondeurs.
(Exemple : Tassigna®)

Certains des contrats les plus connus et documentés, mis en place en Italie, sont détaillés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 - Contrats de partage de risques en Italie (43, 49, 52, 53, 54)

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR
Adcetris® (Brentuximab)	Lymphome de Hodgkin, Lymphome anaplasique	Paiement au résultat
Afinitor® (Everolimus)	Carcinome rénal	Paiement au résultat
Arzerra® (Ofatumumab)	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)	Partage de coûts
Avastin® (Bevacizumab)	CCR, Cancer du poumon, Cancer du sein, Cancer épidermoïde tête et cou, carcinome rénal	Partage de coûts
Erbix® (Cetuximab)	CCR Cancer épidermoïde tête et cou	Paiement au résultat Partage de risques
Halaven® (Eribuline)	Cancer du sein métastatique	Paiement au résultat
Herceptin® (Trastuzumab)	Cancer gastrique métastatique	Paiement au résultat
Iressa® (Gefitinib)	CBNPC	Paiement au résultat
Javlor® (Vinfluvine)	Carcinome urothélial	Paiement au résultat
Lucentis® (Ranibizumab)	DMLA	Paiement au résultat
Macugen® (Pegaptanib)	DMLA	Paiement au résultat

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR
Mozobil® (Plerixaflor)	Transplantation autologue CSH (lymphome et myélome)	Paiement au résultat
Nexavar® (Sorafenib)	Carcinome rénal Carcinome Hépatocellulaire (CHC)	Partage de coûts (Remboursement de 50% pour les 3ers mois de traitement) Paiement au résultat (Remboursement intégral des 2ers mois de traitement + Remboursement ultérieur pour les non répondeurs)
Removab® (Catumaxomab)	Ascite maligne	Partage de coûts
Revlimid® (Lenalidomide)	Myélome multiple, Lymphome diffus à cellules B, Lymphome du manteau	Partage de coûts
Sprycel® (Dasatinib)	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)	Paiement au résultat - Remise de 50% sur le 1 ^{er} cycle pour les non répondeurs
Sutent® (Sunitnib)	Carcinome rénal	Partage de coûts (Remise de 50% pour les 3ers mois)
Tarceva® (Erlotinib)	Cancer du poumon	Partage de coûts (Remise de 50% pour les 2ers cycles)
Tasigna® (Nilotinib)	Leucémie Myéloïde Chronique	Partage de coûts - Paiement au résultat (Remboursement intégral du 1 ^{er} mois de traitement des non répondeurs)
Torisel® (Temsirrolimus)	Carcinome rénal	Paiement au résultat (Traitement fourni gratuitement les 2ers mois pour les non répondeurs)
Tyverb® (Lapatinib)	Cancer du sein avancé ou métastatique	Paiement au résultat
Velcade® (Bortézomib)	Myélome Multiple	Partage de coûts (Remboursement de 50% des coûts de traitement du 1 ^{er} cycle (6 semaines) pour tous les patients éligibles)

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR
Vidaza® (Azacitidine)	Syndrome myélodysplasique, LAM, LMC	Partage de coûts
Votrient® (Pazopanib)	Carcinome rénal	Paiement au résultat
Vectibix® (Panitumumab)	CCR Carcinome rénal	Partage de risques (Remboursement de 50% du coût de traitement des non répondeurs évalués à 2 mois)
Yondélis® (Trabectedine)	Cancer ovarien, sarcome des tissus mous	Paiement au résultat
Aricept® Donepezil Ebixa® (Mémantine) Reminyl® (Galantamine) Exelon® (Rivastigmine)	Maladie d'Alzheimer	Paiement au résultat – 3 premiers mois de traitement en doses gratuites ; Si patient répondeur : remboursement par le système de Santé pendant 2 ans maximum

Légende : CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

2.2.3 L'Espagne

A l'instar de ce qui existe en Italie, le gouvernement espagnol s'est longtemps appuyé sur une décentralisation en ce qui concerne la Santé et en particulier en ce qui concerne les contrats de partage de risques. Le pouvoir est donné localement, aux régions, sous l'égide des 17 'communautés autonomes' (Andalousie, Galice, Castille, Madrid, ...). La Catalogne a longtemps été la communauté autonome la plus active (38).

Toute la spécificité de ce genre d'organisation réside dans le fait que le laboratoire est contraint de négocier des accords avec chaque communauté autonome ou avec chaque hôpital. Ces accords se trouvent ainsi potentiellement changés de l'un à l'autre en fonction des politiques locales rencontrées. Shire par exemple, laboratoire pharmaceutique spécialisé

dans les maladies rares, a négocié avec une centaine d'hôpitaux, plusieurs contrats de partage de risques concernant un total de plus de 20 molécules (38).

Bien que le premier accord de partage de risques en Espagne date de 2010, c'est Biogen qui, en 2013, est à l'initiative de ce qui sera le premier accord de partage de risques conclu à l'échelle nationale, pour son médicament Fampyra® (fampridine) indiqué dans le traitement de la sclérose en plaque. Ce partage de risques se dessinait autour d'un accord lié à la période d'initiation de traitement. Par la suite, Biogen a de nouveau entériné un accord de partage de risques avec le Ministère de la Santé espagnol, en février 2018 au sujet de Spinraza® (nusinersen) indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale.

Environ une quarantaine de contrats d'accès au marché (*managed-entry agreements, MEA*) étaient recensés en Espagne en 2016, majoritairement négociés parmi 10 communautés autonomes, au niveau hospitalier. Deux tiers de ces contrats (N=26) étaient en réalité des contrats de partage de risques, tandis qu'un tiers (N=13) était constitué de capping de dépenses.

Quatre contrats de partage de risques basés sur la performance sont détaillés dans la littérature. Cela concerne Iressa® en Catalogne tandis que les trois autres contrats impliquent un hôpital à Grenade (Andalousie), et concernent Neulasta® (pegfilgrastim), Volibis® (ambrisentan) et Genotonorm® (somatotropine). Dans l'intégralité de ces quatre cas, c'est le prix élevé de la spécialité qui a favorisé le recours par établissement à un contrat de partage de risques (39).

Parmi les contrats de partage de risques, la répartition selon les aires thérapeutiques est la suivante : 46% relatif à l'oncologie/oncohématologie, 12% concernent les pathologies inflammatoires et 8% les traitements indiqués dans l'hépatite C. A titre de comparaison, les contrats de capping de dépenses concernaient les traitements de l'hépatite C et l'oncologie/oncohématologie, dans respectivement 58% et 25% des cas (38).

2.2.4 L'Allemagne

L'Allemagne est un état fédéral. A ce titre, une certaine décentralisation s'opère et des compétences en matière de Santé (et en matière hospitalière surtout) sont conférées aux *Länder*. Ainsi concernant les contrats de partage de risques, le système de Santé allemand est tel qu'ils sont passés entre les laboratoires et les fonds d'assurances santé individuelles, ou a minima entre les laboratoires et l'association nationale des assurances individuelles de Santé (le *GKV-Spitzenverband*).

Loin d'être une référence en termes d'utilisation de contrats de partage de risques pour l'accès au marché des médicaments, l'Allemagne témoigne d'une certaine singularité dans les rares cas d'utilisation de ces derniers. En effet, contrairement à ce qui est observé dans nombre de pays, les contrats de partage de risques établis en Allemagne, le sont à propos de produits matures, ayant déjà accédé au marché et pénétré celui-ci, plutôt que pour des nouvelles molécules.

En effet, l'autorité évaluatrice (*Gemeinsamer Bundesausschuss, GBA*) a souvent recours à la demande de données en vie réelle pour confirmer l'évaluation. Le premier contrat de partage de risques publié, date de 2005 et concerne Aricept® (donépézil), indiqué dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer (38). Au fil des années, d'autres accords ont pu être recensés. Néanmoins le recours aux contrats de partages de risques sont restés extrêmement sporadiques dans le système allemand. Ce n'est clairement pas le pays en Europe ayant expérimenté et implémenté durablement les contrats de partage de risques. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce constat : la procédure HTA allemande laisse-t-elle moins de places aux incertitudes médicales des produits, réduisant le besoin de ce type de contrats ? Au contraire, la procédure HTA est-elle plus permissive en Allemagne face aux incertitudes, sachant qu'une réévaluation sur la base de données de vie réelle est fréquente ? L'Allemagne possède-t-elle davantage d'outils de régulation financière pour moins recourir à ces contrats ?

En tout état de cause, les contrats de partage de risques connus à ce jour en Allemagne sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 - Contrats de partages de risques implémentés en Allemagne (38)

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR	Année
Aricept® (Donépézil)	Maladie d'Alzheimer	Paiement au résultat	2005
Afinitor® (Everolimus)	Immunosuppression dans un contexte de transplantation	Paiement au résultat	2008
Cellcept® (Mycophénolate)		-	
Neoral® (Cyclosporine)		Remboursement intégral des coûts de traitement si rejet dans l'année suivant la transplantation	
Aclasta® (zolédrionate)	Ostéoporose	Paiement au résultat - Remboursement intégral des coûts de traitement si fracture pendant la première année de traitement	2007

2.3 Quid dans le reste de l'Europe ?

Il peut s'avérer judicieux, afin de rendre l'analyse des contrats de partages de risques exhaustive, de prendre en compte des pays comme les Pays-Bas, le Portugal ou encore la Suède. Evidemment, leur système de Santé n'est pas pleinement comparable au système français, notamment pour les Pays-Bas et la Suède. En effet, ces deux pays répondent par exemple, à une logique de capitation quand le modèle de la France est basé sur une tarification à l'acte^d. Néanmoins chaque pays doit répondre à des contraintes budgétaires en matière de Santé. Cela passe par exemple par le besoin de contrôler les dépenses tout en permettant l'arrivée de molécules innovantes sur le marché. La diversité de ces systèmes de Santé et des dimensions de ces pays sont, *in fine*, des arguments intéressants afin d'en

^d Deux modes de rémunération différents : basée sur un patient particulier et son accompagnement tout au long du parcours de soins (capitation), basée sur la prise en charge ponctuelle d'un patient et basée sur le volume

apprendre davantage à propos des contrats de partage de risques et de leur transposabilité au système français. Doit-on s'attendre à une révolution dans le contenu et la mise en place entre les pays de l'EU5 et des *mid-sized* ? N'y a-t-il au contraire, que relativement peu de différences démontrant une certaine universalité de ces contrats ?

Bien que le premier contrat d'accès au marché contrôlé fût introduit respectivement en 2003 pour la Suède et 2006 pour les Pays-Bas, leur nombre a régulièrement augmenté ces dernières années pour atteindre le nombre de 53 pour les seuls Pays-Bas en 2012. Comme cela a pu être observé dans d'autres pays, l'aire thérapeutique majoritairement concernée est l'oncologie. Cependant, si l'on considère la dynamique d'implémentation de nouveaux contrats, une légère dichotomie est présente entre la Suède et les Pays-Bas. Le nombre de nouveaux contrats néerlandais mis en place chaque année est en effet en baisse. (55) (Figure 14 et 15)

Tant la Suède que les Pays-Bas ne font pas office, en Europe, de pays ayant considérablement utilisé les contrats de partage de risques jusqu'à maintenant. Bien que leur utilisation se soit accrue au fil des dernières années, elle reste limitée aux contrats dont la composante est strictement financière. Aucun contrat de paiement à la performance basé sur le résultat n'est, pour l'heure, disponible dans la littérature. De plus, ces deux pays sont en matière de Santé, de nature décentralisée. La Suède a par exemple très majoritairement laissé le pouvoir et l'initiative aux conseils régionaux qui négocient donc directement avec les laboratoires. En effet, le premier contrat de partage de risques signé à l'échelle nationale date de 2014.

Le Portugal compte quant à lui des contrats de paiement à la performance basé sur le résultat. Une dizaine de ces contrats furent signés jusqu'à 2013. Davantage de détails sur les modalités de ces contrats ne sont en revanche pas disponibles. Dans un second temps, entre 2013 et 2018, ce type de contrat fut reconduit pour Zelboraf® (vemurafenib), Perjeta® (pertuzumab), Sovaldi® (sofosbuvir), Ilaris® (canacinumab) et Cimzia® (certolizumab pegol) (56). Au même titre précédemment abordée, l'oncologie est une aire thérapeutique privilégiée. Elle concerne en effet 40% des molécules bénéficiant de ces contrats.

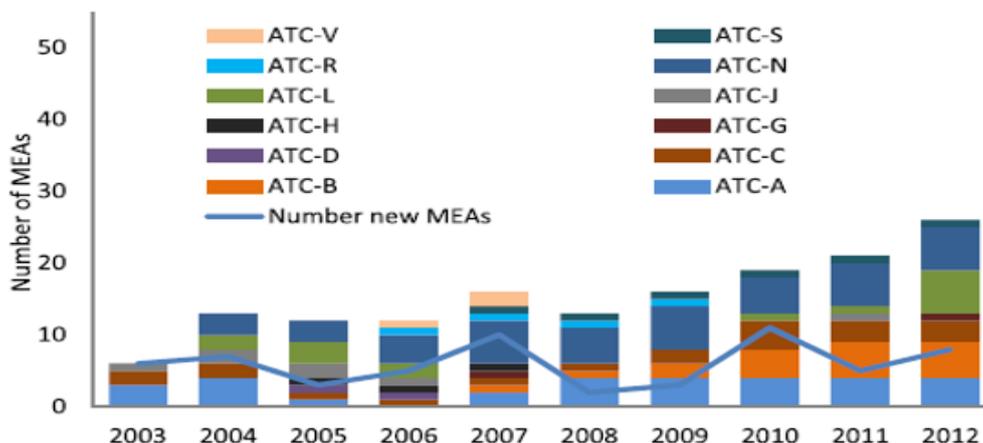


Figure 14 - Dynamique et répartition des contrats de partage de risques en Suède (55)

Légende : A: Troubles alimentaires & métabolisme, B: Hématologie; C: Système cardiovasculaire, D: Dermatologie, G: Gynécologie/Urologie & Hormones sexuelles, H: Endocrinologie (sauf diabète), J: Anti-infectieux, L: Antinéoplasiques et agent immunomodulateurs, M: Système musculosquelettique, N: Système nerveux, R: Pneumologie, S: Organes sensoriels, V: Divers

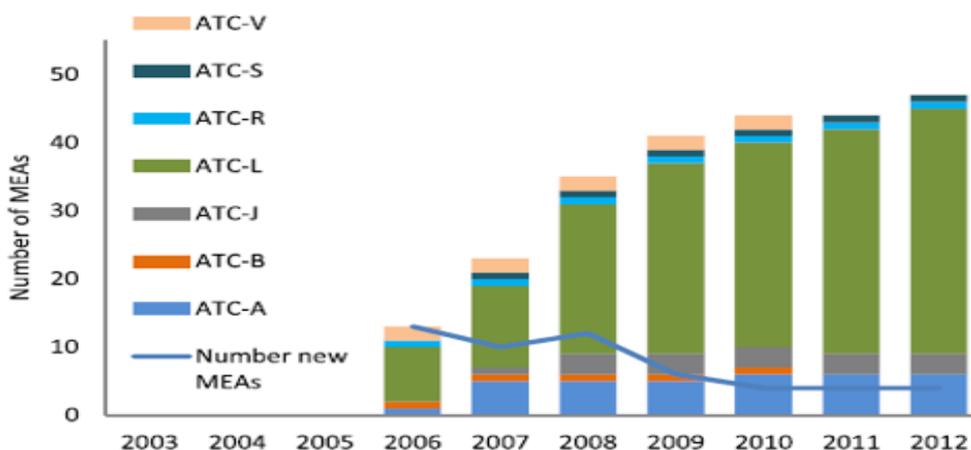


Figure 15 - Dynamique et répartition des contrats de partage de risques aux Pays-Bas (55)

Légende : A: Troubles alimentaires & métabolisme, B: Hématologie; J: Anti-infectieux, L: Antinéoplasiques et agent immunomodulateurs, R: Pneumologie, S: Organes sensoriels, V: Divers

2.4 La situation hors de l'Europe à travers quelques exemples

Dans un marché pharmaceutique mondial en expansion, dépassant la valeur seuil de 1000 milliards de dollars en 2017, l'Europe est certes un marché important à considérer dans une perspective française, notamment en raison de similitudes entre ses pays, mais il n'en reste pas moins indéniable que le vieux continent occupe une position minoritaire (environ 1/5^{ème}

du marché mondial). Sans surprise, l'Amérique du Nord constitue le premier marché pharmaceutique mondial. Ce dernier s'élève à près de la moitié du marché mondial (49,4%), dont 44,6% du chiffre d'affaires mondial pour les seuls Etats-Unis (Figure 16).

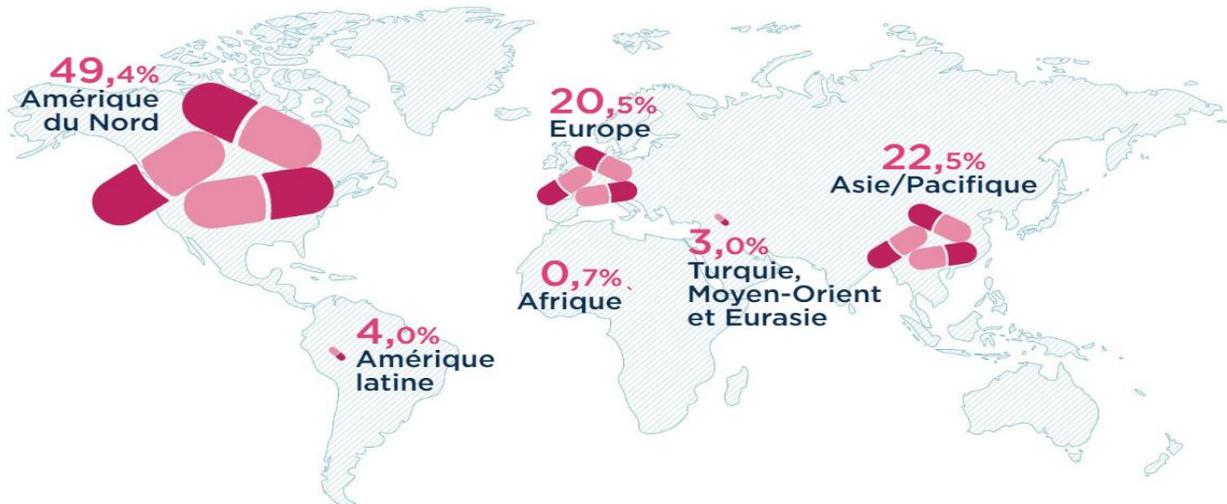


Figure 16 - Marché pharmaceutique mondial (2017) (14)

Le système de Santé américain est très éloigné de ce qui est implanté en Europe. En effet, deux différences fondamentales sont à rappeler : le fait qu'outre-Atlantique, le prix du médicament ne fasse pas l'objet d'une régulation particulière par un organisme, et le fait que le système de Santé américain ne puisse être défini par le terme « socialisé ». En effet aux Etats-Unis, le laboratoire est peu ou prou seul décideur de ce prix (équivalent du PFHT français). Par la suite, beaucoup de négociations s'opèrent entre les laboratoires et les *Pharmacy Benefits Manager* (PBM, dont le plus connu est *CVS Health*). Ces derniers font office d'intermédiaire entre les laboratoires et les pharmacies. La couverture médicale de la population est en effet étroitement conditionnée à la souscription d'assurances privées facultatives. Seulement deux américains sur trois disposaient d'une assurance privée, sous quelque forme, en 2017, même si ces chiffres ne tiennent pas compte de la couverture proposée par les réformes Medicare et Medicaid (38). Elles ont respectivement pour objectif de fournir un système d'assurance santé aux personnes de plus de 65 ans et aux individus et familles à faible ressource, et sont financés en très grande partie par le gouvernement.

Pour autant, il apparaît primordial de considérer la position des Etats-Unis de par sa position de premier marché mondial. Les prix élevés qui y sont appliqués et les importants enjeux

financiers qui en découlent pour les assureurs privés, sont aussi des éléments de décision favorisant la prise en compte de ces contrats de partage de risques.

2.4.1 Les Etats-Unis

D'après les données disponibles dans la littérature, 26 contrats de partages de risques concernant le médicament (basés sur les résultats, ou de prix conditionné à la fourniture de nouvelles données), ont été signés entre les laboratoires pharmaceutiques mondiaux et tout ou partie des assureurs de Santé privés, puis rendus publics. Bien que le premier d'entre eux ait été initié dès 1997, la tendance de recours à ces contrats est récente puisque 38% d'entre eux sont antérieurs à 2012 tandis que 62% furent initiés à partir de 2015 (57). Ces contrats de partage de risques peuvent impliquer de nombreux acteurs : le laboratoire, mais aussi un assureur privé ou un PBM. A titre d'illustrations, 38% des contrats impliquaient des assureurs privés multi-états, 27% des assureurs à l'échelon régional, 19% des centres investis dans les programmes Medicare et Medicaid, et enfin 12% des PBMs.

Une certaine rupture est à observer, autour de l'année 2014, dans la typologie des contrats conclus. Jusqu'en 2013, ces contrats ne concernaient pas les médicaments mais plutôt les DM et actes médicaux, davantage axés sur la fourniture de nouvelles données censées venir confirmer le prix déjà attribué. En revanche, de 2015 à aujourd'hui, le médicament est redevenu le protagoniste principal de ces contrats de partage de risques, désormais nettement orientés sur la performance et les résultats, conditionnés avec l'observation en vie réelle d'un ou de critère(s) clinique(s) (57). Ceci est notamment la résultante de lancement de produits innovants aux prix élevés, avec une population cible large (par exemple Entresto®, sacubitril/valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque) ou au contraire plus restreinte conservant cependant un fort impact budgétaire potentiel (les cas Sovaldi® (sofosbuvir) et Harvoni® (ledipasvir, sofosbuvir)).

Contrairement aux conclusions faites à partir des observations dans les autres pays, les Etats-Unis font figure d'exception puisque parmi ces contrats de partage de risques, la moitié concernent des molécules indiquées dans le traitement de troubles cardiométaboliques (troubles cardiovasculaires, syndrome métabolique, diabète). L'oncologie, souvent citée comme aire thérapeutique renfermant les molécules éligibles à ces contrats, notamment de

par les incertitudes qu'elles renferment et leur prix élevé, arrive en seconde place des domaines renfermant des contrats de partages de risques aux Etats-Unis (19% des cas). Le tiers restant (31%) correspond à d'autres indications diverses (57).

Comment objectiver cette place prépondérante des médicaments indiqués pour le traitement des pathologies cardiovasculaires ou diabète, là où pratiquement partout ailleurs elle revient aux antinéoplasiques et immunomodulateurs ? Faut-il y voir le poids de la chronicisation qui impacterait davantage un système privé qu'un système mutualiste national ? Si le parallèle entre l'Europe et les Etats-Unis est permis sur ce point, rappelons que ce sont majoritairement le prix élevé de certains médicaments, le besoin médical les concernant et/ou les incertitudes quant à leur efficacité qui concourent à l'utilisation de contrats à la performance.

Les molécules étant les mêmes en Europe et aux Etats-Unis, sous réserve d'une perception égale des méthodologies d'évaluation, les incertitudes leur sont inhérentes. Il est donc nécessaire de se tourner vers une autre explication. Le besoin médical serait-il différent dans un sens ou dans un autre ? L'incidence du cancer est comparable entre la France par exemple (590 cas pour 100 000 personnes) et les Etats-Unis (530 cas pour 100 000 personnes) (58). Cependant la différence réside peut-être dans le fait qu'en France, les cancers demeurent la première cause de mortalité, devant les troubles cardiovasculaires, alors que la situation est l'inverse aux USA.

Le prix, quant à lui, est plus élevé outre-Atlantique qu'en Europe, rapport en partie aux systèmes de Santé fondamentalement différents. De plus, d'après un rapport de l'*American Heart Association* (59), le coût de traitement des pathologies cardiovasculaires est amené à tripler entre 2010 et 2030, notamment en raison du vieillissement de la population qui va amener le nombre de patients américains atteints de telles pathologies à 116 millions (40,5% de la population) en 2030. Dans ce contexte grandissant de premier poste des dépenses sanitaires du pays, le recours accentué aux contrats de partage de risques, notamment basés sur la performance, peut paraître légitime dans une quête de rationalisation des coûts.

Les contrats de partage de risques et basés sur la performance établis aux Etats-Unis sont résumés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 - Revue des contrats à la performance aux Etats-Unis (57)

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR
Actonel® (Risédronate)	Ostéoporose	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Remboursement des coûts de traitements des fractures non vertébrales chez les patients traités par Actonel®</p>
Rebif® (Interféron bêta 1-a)	Sclérose en plaque	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Cigna (assureur) suit les hospitalisations et passages aux urgences des patients traités pour savoir si cela est induit par une rechute. En parallèle, Cigna suit les données médicales, pharmaceutiques et de délivrance de médicament pour évaluer l'observance. Les remises seront ainsi calculées en fonction de l'observance des patients et du nombre d'entre eux restés sans rechutes</p>
Harvoni® (ledipasvir,sofosbuvir)	Hépatite C	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Remises conditionnées au nombre de patients présentant une réponse virologique soutenue</p>
Repatha® (Evolocumab)	Hypercholestérolémie	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>CVS Health lie le prix net à la réduction de LDL-c attendue ainsi qu'à l'usage approprié par le patient</p> <p>-</p> <p>Harvard Pilgrim conditionne les remises supplémentaires à une réduction du LDL-c inférieure à celle observée dans les essais cliniques et à l'observance du patient</p> <p>-</p> <p>Cigna conditionne les remises supplémentaires à une réduction du LDL-c inférieure à celle observée dans les essais cliniques</p>
Praluent® (Alirocumab)	Hypercholestérolémie	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Cigna conditionne les remises supplémentaires à une réduction du LDL-c inférieure à celle observée dans les essais cliniques</p>

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR
Entresto® (sacubitril/valsartan)	Insuffisance cardiaque	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Prix conditionné avec Cigna à l'amélioration de la santé des patients traités, mesurés par la fréquence des hospitalisations</p> <p>-</p> <p>Prix conditionné avec Aetna à la reproduction en vie réelle d'effets au moins égaux à ceux observés dans les essais cliniques (réductions hospitalisations et de décès cardiovasculaires)</p> <p>-</p> <p>Harvard Pilgrim appliquera des remises supplémentaires si le traitement ne réduit pas la fréquence des hospitalisations dues à l'IC en dessous d'un certain seuil</p>
Trulicity® (Dulaglutide)	Diabète	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Harvard Pilgrim paiera un prix inférieur au laboratoire si jamais le nombre de patients ayant un taux d'HbA1c < 8%, est inférieur à celui des patients traités par des médicaments concurrents. Il paiera un prix supérieur en cas de meilleurs résultats que les concurrents.</p>
Januvia® (Sitagliptine) - Janumet® (Sitagliptine, metformine)	Diabète	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Remises si les patients traités n'atteignent pas les objectifs de réponse établis et/ou s'ils recourent à d'autres thérapies</p>
Iressa® (Gefitinib)	Cancer du poumon	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Remboursement de l'intégralité des coûts de traitement pour les patients interrompant celui-ci avant le 3^{ème} cycle</p>
Effient® (Prasugrel)	Syndrome coronarien aigu	<p>Paiement au résultat</p> <p>-</p> <p>Remboursement lié au taux d'hospitalisations des patients traités</p>

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR
Brilique® (Ticagrelor)		Paiement au résultat - Remboursement partiel si les patients traités développent plus de malaises cardiaques qu'un seuil défini
Enbrel® (Etanercept)	Polyarthrite rhumatoïde	Paiement au résultat - Critère composite (observance, changement/nouveau traitement, augmentation de dose ou recours aux corticoïdes) dont dépend le remboursement

Force est de constater que les Etats-Unis représentent le pays utilisant le plus ces contrats de paiement à la performance en dehors de l'Europe. Les incertitudes sur l'efficacité du médicament par rapport au traitement de référence, combinées à des données de vie réelle parfois trop faibles pour compenser les doutes, expliquent le recours à de tels contrats. Près de 60% de ces contrats furent initiés dans les 5 années suivant l'autorisation de mise sur le marché délivrée par la *Food and Drug Administration* (FDA), tandis que l'importante quantité restante (40%) concernait des molécules déjà commercialisées depuis plus de 5 ans (57). Serait-ce le témoin de finalités recherchées différentes pour ces contrats aux Etats-Unis ?

2.4.2 Le Canada

Au Canada, à l'instar de certains pays européens, le remboursement est géré selon un mélange d'échelle fédérale, provinciale et territoriale, et ceci à la différence du prix qui est administré par un organisme fédéral strictement. En effet, le Conseil d'Examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB), comme son nom l'indique, fixe le prix maximal des médicaments brevetés (hors génériques et médicaments ayant perdu leur brevet), dans le but que celui-ci ne soit pas excessif (60).

Les contrats d'accès au marché au Canada furent dans un premier temps, essentiellement conduits en Ontario (plus large province canadienne) suite à l'adoption en 2006 de la loi *Transparent Drug System for patients Act*. Celle-ci a conféré à l'Ontario la capacité de négocier

des contrats d'accès au marché avec les laboratoires afin d'atteindre la « meilleure valeur du médicament pour le système public de financement ».

Aux alentours de cette période, d'autres provinces ont commencé, par d'autres recours, à initier des contrats d'accès au marché. Devant ces résultats encourageants et dans un contexte d'accès au marché de médicaments à prix très élevés, l'association pancanadienne pharmaceutique (pCPA), établie en 2010, a pour rôle d'obtenir « *la meilleure valeur (du médicament) pour les systèmes publics de financement et les patients* »^e, et ce aussi bien pour les génériques que pour les médicaments brevetés. Bien que le Canada ne déroge pas à la dichotomie entre le nombre de contrats négociés et ceux rendus publics, les statistiques de la pCPA au 31 octobre 2018 permettent d'objectiver la situation et l'état des contrats d'accès au marché au Canada. Près de 220 négociations communes ont été menées par la pCPA dont 57 étaient encore en cours à date (38). Parmi ce grand nombre de négociations, il est probable que davantage de contrats de paiement à la performance aient été négociés, par rapport à ceux rendus publics et listés dans le Tableau 6 ci-après.

Tableau 6 - Contrats de paiement à la performance au Canada (57)

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR
Clozapine Sandoz (Clozapine)	Schizophrénie	Paiement au résultat - Remboursement des coûts de traitement si arrêt de traitement dans les 6 mois après l'initiation
Taxotère® (Docétaxel)	Cancer du sein	Paiement au résultat - Remboursement des coûts de traitement si taux de réponse inférieur à celui convenu
Finastéride	Hypertrophie bénigne de la Prostate (HBP)	Paiement au résultat - Remboursement des coûts de traitement si traitement chirurgical pour l'HBP requis dans l'année suivant l'initiation de traitement

^e Pan-canadian Pharmaceutical Alliance

2.4.3 L'Australie

Dans la démarche d'observation de la situation à l'étranger en ce qui concerne les pays comparables à la France, l'Australie est le dernier élément à considérer. L'organisation de son système de Santé ainsi que la taille de la population rendent la comparaison pertinente. En effet, son système de santé est socialisé et la régulation est nationale à l'instar de ce que l'on connaît en France. Pour qu'une spécialité accède au marché, celle-ci doit au préalable être évaluée par la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) en vue de son inscription au registre (*Australian Registrar of Therapeutic Goods*, ARTG). En parallèle le prix est décidé entre le Ministère de la Santé et le laboratoire, en prenant en compte l'avis rendu par le *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (24).

L'Australie répond, en termes d'accès au marché des médicaments, à une logique semblable à celles des pays de l'EU5. Elle pratique le *reference pricing* en prenant le prix à l'étranger comme une certaine référence. Par ailleurs, l'évaluation médico-économique est un élément considéré dans le processus d'accès au marché, au même rang que ce que l'on peut observer au Royaume-Uni, ou dans une moindre mesure en France.

En 2010, le gouvernement australien a signé un protocole d'entente pour élargir leurs réformes en termes de politiques de prix des spécialités pharmaceutiques, et y inclure des dispositions concernant les contrats d'accès au marché. Gouvernement et industrie pharmaceutique concourent à améliorer la qualité et la robustesse des données fournies au PBAC. Ainsi, le contrat d'accès au marché est un moyen de lever les incertitudes liées aux nouvelles spécialités. Les propositions de contrats d'accès au marché basés sur le résultat sont dès lors considérées par le PBAC si elles remplissent les conditions suivantes (61) :

- Contexte de besoin médical non couvert
- Nouvelles données cliniques venant éliminer les incertitudes autour de l'efficacité,
- Accord confidentiel entre le gouvernement et le laboratoire, et enfin,
- Transparence de l'intégralité des nouvelles données disponibles lors des réévaluations.

Bien que les contrats de partages de risques non basés sur la performance, et donc à composante financière dominante et/ou stricte, soient les plus fréquents en Australie, le cas

opposé des contrats de paiement au résultat existe (62). En effet, sur la période 2012-2016, environ 170 contrats d'accès au marché ont été mis en place en Australie, parmi lesquels 5% étaient basés sur la performance (38). Le tableau 7 ci-dessous résume les contrats de paiement à la performance en Australie, disponibles dans la littérature.

Tableau 7 - Résumé des contrats de paiement à la performance en Australie (38)

Spécialité (DCI)	Indication thérapeutique	Conditions du CPR
Tracleer® (Bosentan)	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Paiement au résultat Remboursement partiel en cas de mortalité supérieure à celle dans les essais cliniques
Xalkori® (Crizotinib)	CBNPC	Paiement au résultat Remboursement partiel en cas d'absences de bénéfices attendus (survie)
Kalydeco® (Ivacaftor)	Mucoviscidose	Paiement au résultat Remboursement intégral des coûts de traitement des patients jugés non répondeurs
Yervoy® (Ipilimumab)	Mélanome	Paiement au résultat Remboursement des coûts liés à la différence de performance attendue/observée

2.5 Enseignements de la situation à l'étranger

La revue de littérature conduite permet d'obtenir une vision sur la situation des contrats de partage de risques à l'étranger, qui se veut la plus exhaustive possible. A partir de ces éléments et des molécules identifiées comme bénéficiant de ces contrats à l'étranger, une analyse a été faite afin de conclure aux principaux déterminants de ces contrats de paiement à la performance. Pour ce faire, plusieurs paramètres ont été étudiées sur la base de l'évaluation qu'a reçu la molécule donnée, en France, au travers de la Commission de la Transparence.

2.5.1 Méthodologie de l'analyse

A partir des molécules identifiées comme bénéficiant d'un contrat de paiement à la performance à l'étranger (Tableau 2 à 7), une base de données a été créée. Cette dernière est constituée à partir des 56 molécules différentes et regroupe pour chacune des molécules

et/ou indication considérée, les paramètres clés de l'évaluation rendue par la CT. Ces données sont issues des avis de CT, et concernent notamment les paramètres suivants : aire thérapeutique, population cible, niveau d'ASMR obtenue, besoin médical, méthodologie (design des études) et enfin quantités d'effets démontrées.

Les informations relatives au niveau d'ASMR obtenu et à la population cible de la molécule ont été extraites directement des avis CT. En ce qui concerne la répartition selon l'aire thérapeutique, les molécules furent classées parmi les options suivantes : Cardiologie, Endocrinologie, Immunologie, Inflammation, Ophtalmologie, Oncologie, et Maladies Rares. Ensuite, les éléments de décisions permettant de classer la méthodologie des études ayant supporté la demande de remboursement ont été extraits des avis de CT. Le but étant de fournir une réponse binaire concernant la méthodologie, à savoir conforme aux attentes possibles ou alors faisant preuve de réels manques de robustesse. Pour ce faire, les essais non comparatifs (de phase II et de phase III) ainsi que les essais comparatifs de phase II étaient considérés comme d'une preuve scientifique discutable rendant ainsi la méthodologie incertaine. De l'autre côté, étaient jugés comme de méthodologie acceptable les essais de phase III (*versus* placebo ou comparateur actif).

De plus, un paramètre supplémentaire étudié était celui concernant les incertitudes. La démonstration de la valeur du produit demeure aujourd'hui un point primordial et fondamental dans le processus d'accès au marché. Elle est conditionnée par les résultats obtenus durant le développement clinique de la molécule. De manière générale et cas mis à part de cancer extrêmement agressif au pronostic défavorable (pancréas par exemple), plus les essais cliniques sont courts, moins la démonstration de la valeur est robuste et fiable (Figure 17)

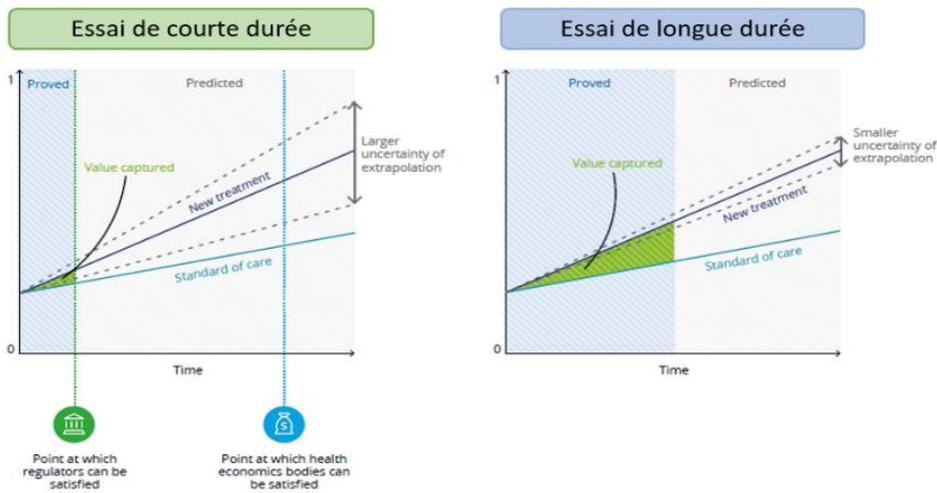


Figure 17 - Démonstration de la valeur en fonction des essais (63)

Les exigences demeurent cependant bien différentes en fonction de l'étape réglementaire (en vue d'obtenir une AMM) ou de l'étape HTA (cette fois-ci dans une démarche de remboursement et d'accès au marché). Pour rappel, les autorités réglementaires internationales ou nationales évaluent le rapport bénéfice/risque du médicament pour lui octroyer une AMM, tandis que la prise en charge de ce dernier repose sur une évaluation de sa valeur ajoutée par rapport à l'existant dans la stratégie thérapeutique. L'objectif étant de déterminer si le traitement, pour la population cible considérée, mérité d'être éligible au remboursement ou non.

La notion d'incertitude est donc un paramètre clé de l'analyse et elle n'est pas appréciée de la même façon par la Commission de la Transparence en fonction d'un besoin médical couvert, partiellement couvert ou non couvert. En ce sens, c'est aussi un paramètre influençant le potentiel recours aux contrats de paiement à la performance, puisque qu'en cas de besoin médical insuffisamment couvert ou non couvert, l'attente vis-à-vis d'une grande quantité d'effets et/ou d'une qualité méthodologique exemplaire est moins grande. Toute avancée thérapeutique, même mineure, sera bénéfique et constituera une option supplémentaire dans ce contexte.

Cette couverture du besoin médical, en plus des trois critères de base, est considérée au moment de l'évaluation et l'attribution de l'ASMR. La quantité d'effets par rapport au comparateur considéré demeure le déterminant principal de l'évaluation et de l'attribution

du niveau d'ASMR. La quantité d'effets désigne la démonstration de l'efficacité de la molécule, en y intégrant la notion de comparaison.

Pour finir, le dernier paramètre étudié était la quantité d'effets démontrée par les études fournies. Dans le but de juger si celle-ci pouvait être défini comme significative, plusieurs critères hiérarchisés ont été appliqués. Ainsi, dans le cas où la CT faisait preuve d'une prise de position exprimée dans son avis, au regard de la pertinence de la quantité d'effets, celle-ci faisait office de référence non discutable. En revanche l'absence d'une telle prise de position, deux cas de figures se présentent : la molécule considérée est indiquée en oncologie ou elle ne l'est pas. Dans le cadre des molécules indiquées en oncologie, la quantité d'effets était jugée significative si des données d'OS étaient présentes. A défaut, elle l'était aussi pour une PFS > 7 mois (si présence d'alternative thérapeutique)^f. En cas d'absence d'alternative thérapeutique et de données d'OS, quelconque donnée de PFS aurait été jugée significative. Ce dernier cas de figure ne concerne néanmoins aucune des molécules de l'étude.

Enfin, dans le cas des molécules hors oncologie, une efficacité significative était retenue en cas de delta d'efficacité $\geq 30\%$ par rapport au comparateur de l'étude. Dans les rares cas d'essais non comparatifs concernant des molécules non indiquées en oncologie (N=5), la CT a toujours conclu elle-même quant à l'efficacité.

Selon ces critères, la quantité d'effets fut dès lors jugée comme significativement franche, ayant donc un impact fort pour le patient, modérée ou alors légère.

2.5.2 Caractéristiques générales

Un total de 56 molécules différentes faisant l'objet de tels contrats à l'étranger a été dénombré. Parmi elles, 52% (N=29) sont indiquées en oncologie, autant de molécules (12,5%, N=7) sont indiquées en cardiologie ou en maladies rares, tandis que les 23% restants (N=13) concernent des aires thérapeutiques diverses (inflammation, endocrinologie, infectiologie, ophtalmologie et immunologie) (Figure 18).

^f Ces seuils de PFS/OS choisis ne renvoient à aucune recommandation établie. Ils ont été fixés arbitrairement sur la base d'observations en oncologie.

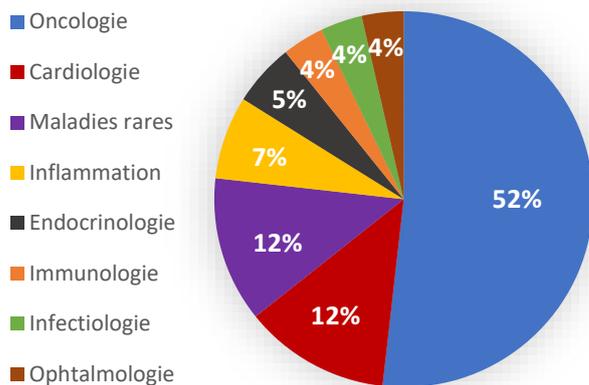


Figure 18 - Répartition des aires thérapeutiques concernées par des contrats de paiement à la performance à l'étranger

Parmi l'ensemble de des molécules étudiées et faisant l'objet d'un contrat de paiement à la performance à l'étranger (N=56), 9% (N=5) ont été évaluées, en France, par une ASMR majeure (ASMR I) dans l'indication concernée, 26,8% (N=15) se sont vues obtenir une ASMR importante (ASMR II), 17,9% (N=10) ont obtenu une ASMR modérée (ASMR III), tandis que respectivement 19,6% (N=11) et 25% (N=14) ont bénéficié d'une ASMR mineure (ASMR IV) et absente (ASMR V) (Figure 19).

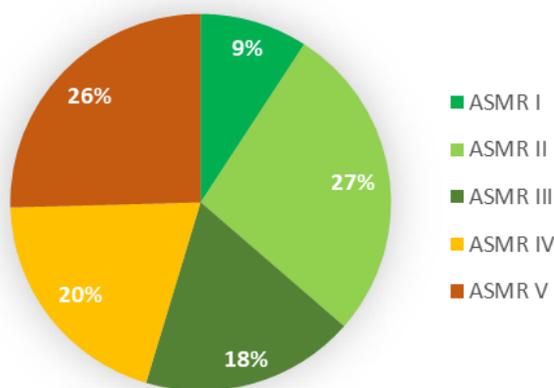


Figure 19 - Répartition des niveaux d'ASMR obtenus par les molécules bénéficiant de contrats de paiement à la performance à l'étranger

2.5.3 Le quantité d'effets couplé au besoin médical

Aussi, bien qu'aucun niveau d'ASMR ne soit exclu de contrats à la performance, nous pouvons remarquer un recours plus fréquent lorsque la molécule est évaluée au travers d'une ASMR entre I et III. Cette fréquence accrue ne s'apprécie pas forcément en valeur absolue mais elle est visible de manière proratisée. La fréquence moyenne des ASMR I-III est inférieure à 10% depuis 2013 (Tableau 1), quant au contraire, 54,5% de molécules bénéficiant de contrats de paiement à la performance à l'étranger ont été évaluées par une ASMR I-III.

En second lieu, le besoin médical est aussi un paramètre qui influence l'évaluation, notamment vis-à-vis des faiblesses méthodologiques qui pourraient dégrader le niveau final de l'évaluation rendue. En effet, en cas de besoin médical évident, une plus grande tolérance sera accordée quant à l'efficacité attendue et à la méthodologie présentée dans l'évaluation du médicament, en vue *in fine*, de son accès au marché. Dans le cas contraire, c'est-à-dire en cas de besoin médical partiellement couvert ou totalement couvert, le niveau d'exigence lié aux données et à la méthodologie présentées augmente. A l'instar d'une balance, l'ASMR étant composé de trois critères majeurs, si l'un perd en poids, les autres doivent compenser pour garantir le même niveau d'évaluation finale. C'est une des raisons pour laquelle, certaines innovations peuvent être jugées comme apportant une amélioration mineure ou absente (ASMR IV ou V) bien que revendiquant par la suite un prix (très) élevé, en oncologie notamment. Les contrats de paiement à la performance se dressent dans cette situation également, comme étant en théorie, une alternative afin de gérer l'impact budgétaire de tels produits.

Parmi les 24 molécules bénéficiant de contrats de paiement à la performance à l'étranger et dont les indications correspondantes ont été évaluées par une ASMR I-III par la CT, 54% (N=13) s'appuie sur des essais précoces (phase II) ou non comparatifs, jugés faibles méthodologiquement. Cette évaluation, eu égard à la méthodologie et à l'efficacité énoncées, n'est rendue possible que par la prise en compte d'une couverture insuffisante ou inexistante du besoin médical. Ce dernier est donc un élément clé quant au potentiel recours de contrats de paiement à la performance pour les molécules. Ainsi, ces faiblesses méthodologiques acceptées génèrent des incertitudes pour le(s) payeur(s), quant à l'efficacité pragmatique de

la molécule en vraie vie. Les contrats de paiement à la performance se positionnent comme potentiel élément de réponse à ces incertitudes.

2.5.4 L'incertitude des données

L'analyse de la base de données permet d'objectiver cette position centrale que prend l'incertitude dans le processus de décision de recours à de tels contrats. Dans le cadre de leur évaluation par la Commission de la Transparence, 28,6% (N=16) des NIT de ces molécules présentaient des données cliniques issues d'essais de phase II ou de phase III, non comparatifs dans les deux cas. De plus, ce manque de robustesse de la méthodologie clinique liée à l'absence de comparaison directe et tangible, est parfois couplée à une quantité d'effets démontrée restant limitée. En effet, à titre d'illustration, Yondélis® (Trabectedine) démontre dans un essai non comparatif de phase II, un gain absolu d'un mois en ce qui concerne la survie sans progression (64).

Dans le même temps, plus de la moitié de ces molécules (53,6%, N=30) ont présenté, dans le cadre de leur évaluation, des données cliniques reposant sur des essais comparatifs de phase II ou de phase III, *versus* placebo. Bien que la comparaison *versus* placebo soit d'un niveau de preuve supérieur à un essai non comparatif, les recommandations placent l'essai clinique randomisé *versus* comparateur actif au sommet de la pyramide de la méthodologie souhaitée (5). Néanmoins, cette comparaison *versus* placebo ne signifie pas nécessairement un manque de robustesse quant à la méthodologie utilisée puisque dans le cadre de certains développements, la comparaison directe (*versus* composé actif) peut s'avérer impossible. Cela en cas, par exemple, d'un besoin médical non couvert sans réelle alternative thérapeutique disponible. Certaines molécules de l'étude ont sollicité un accès au marché au début des années 2000, là où l'arsenal thérapeutique était, dans ces pathologies, moins fourni qu'aujourd'hui. Cependant les molécules à disposition étaient telles que les essais de phase III (ou *a minima* phase II) à comparaison directe auraient pu être plus nombreux que les 10,7% (N=6) de l'étude (Figure 20).

Aussi, sur la base de ces données issues d'essais cliniques dont la robustesse méthodologique est parfois limitée, plus de la moitié des molécules (53,6% ; N=30) démontrent une quantité d'effets, *versus* placebo ou comparateur actif dans le cadre des essais comparatifs, jugée

limitée par la commission de la Transparence (Figure 21). A contrario, un peu plus de 46% (N=26) démontrent une quantité d'effets nette et franche pouvant, dans le cas d'essais non comparatifs, au moins contrebalancer le manque de robustesse méthodologique.

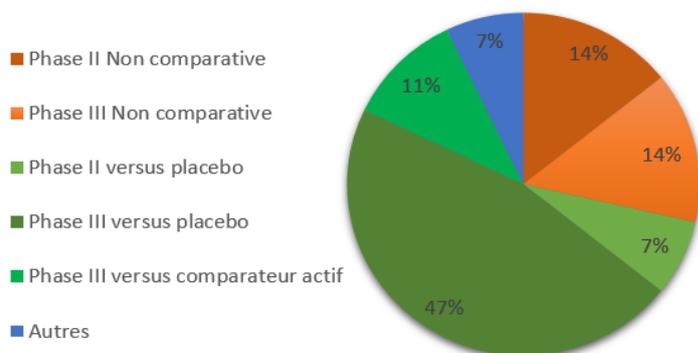


Figure 20 - Paiement à la performance : Méthodologie des essais des molécules éligibles^g

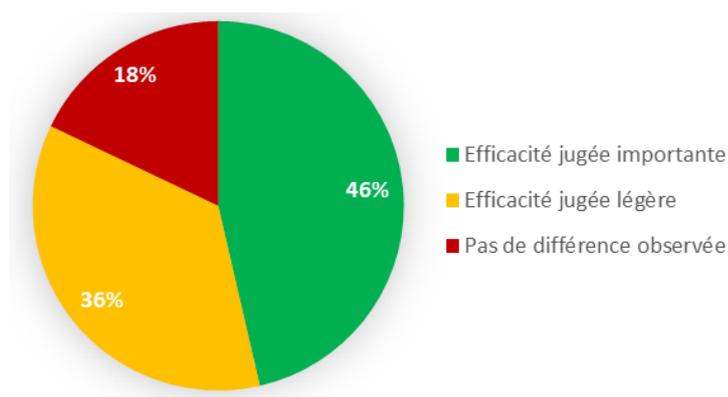


Figure 21 - Efficacité démontrée par les molécules répondant à des contrats de paiement à la performance à l'étranger

Le caractère incertain du bénéfice attendu du médicament est un élément déterminant dans le processus de recours aux contrats de paiement à la performance. Parmi les molécules constituant la base de données, moins d'un quart (23,2% ; N=13) d'entre elles présentent une combinaison méthodologie/quantités d'effets pouvant être jugée satisfaisante du point de vue de la Commission de la Transparence. L'intégralité de ces 13 molécules démontrent en effet une quantité d'effets largement significative, couplée à une méthodologie satisfaisante

^g Base de données constituée des différents avis de CT des molécules

puisque toutes issues d'essais de Phase III (ou Phase II en oncologie) comparatifs (*versus* placebo ou comparateur actif). Ainsi dans plus des $\frac{3}{4}$ des cas restants, au moins l'un des deux paramètres (quantités d'effets importante et méthodologie robuste) est absent. Dans l'intégralité de ces cas, le produit peut donc être considéré comme générant des incertitudes pour les payeurs, impactant *de facto* la question de sa valorisation. Cela a également un retentissement potentiel sur la complexité des négociations et l'accès au marché du médicament pour l'industriel.

Le système de contrats de partage de risques, et *a fortiori* de paiement à la performance se dresse comme un levier permettant de rapprocher ces positions parfois éloignées entre industriel et payeurs.

2.5.5 L'interdépendance des facteurs prix et population cible

Bien que le prix accordé à un médicament soit multifactoriel et conditionné entre autres par son efficacité thérapeutique (elle-même traduite dans le niveau d'ASMR, fondement du *Value-based pricing*), la population cible revendiquée est aussi un facteur influençant grandement, de manière inversement proportionnelle, le prix.

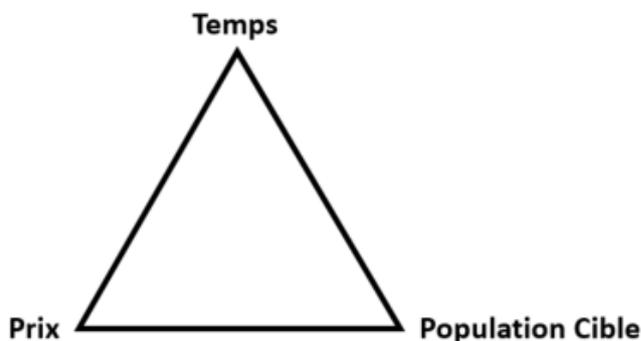


Figure 22 - Interdépendance des facteurs de l'accès au marché

Temps pour accéder au marché, Population cible et Prix sont les trois déterminants interdépendants pouvant résumer la procédure d'accès au marché. En effet dans une vision schématique, plus l'on tend à maximiser un paramètre, moins les deux autres seront satisfaits. Par exemple une exigence de prix élevé implique vraisemblablement une population cible réduite et des délais d'accès plus long. Dans le même esprit, des délais d'accès au marché

court ne conviennent généralement pas avec des exigences élevées concernant le prix et la population cible revendiquée.

Ainsi population cible et prix, intimement liés, sont autant d'éléments potentiels supplémentaires à considérer comme induisant le recours aux contrats de paiement à la performance. D'après les molécules considérées dans l'étude, puisqu'éligibles à ces contrats à l'étranger, plus de deux tiers des spécialités (67,3%) ont une population cible revendiquée inférieure à 10 000 patients par an, dont la moyenne est de 3100 patients. A contrario, le tiers restant revendique des populations cibles nettement plus élevées puisque la moyenne est, cette fois-ci, proche de 284 000 patients par an. Il semblerait donc qu'une population cible petite ou limitée soit plus propice à la mise en place de ces contrats.

Plus précisément, la menace d'un impact budgétaire important, reflet de la combinaison des paramètres prix et population cible, est un élément fondamental dans la perspective de recours aux contrats de paiement à la performance, de surcroît si les facteurs précédemment énoncés sont présents, tels que des incertitudes liées au médicament. L'impact budgétaire n'est pas à craindre simplement lorsque de grandes populations sont revendiquées comme éligibles au traitement par le médicament, cela est aussi une réalité pour des populations nettement plus restreintes associées à un coût de traitement élevé.

A titre d'exemple : Sovaldi® (sofosbuvir) revendiquait une population de 70 000 patients en France, population relativement large, associée à un coût de traitement s'élevant à 41 000€ par patient^h, la crainte d'un impact budgétaire est dès lors tangible. A l'opposé, les cellules CAR-T (*Chimeric Antigene Receptor*) anti CD-19, thérapies géniques indiqués pour l'instant dans le traitement de certains lymphomes ou leucémies aiguës lymphoblastiques, laissent présager d'un impact budgétaire, malgré une population cible restreinte. En effet, Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) est une de ces spécialités, indiquée dans les lymphomes diffus ou médiastinal primitif à grandes cellules B, qui a vu sa procédure d'accès au marché français devenir complète en juillet 2019, avec la publication de son prix unitaire de 327 000€ hors taxes pour une population cible estimée au maximum à 500 patients par an.

^h Une baisse de prix a ensuite eu lieu, réduisant ce coût à 28 700€

2.5.6 Extrapolation des résultats

D'après les données extraites de la base de données des molécules éligibles, quatre dimensions prioritaires semblent être inhérentes et presque indispensables dans la volonté de mise en place de paiement à la performance pour des molécules, à savoir en premier lieu, la dimension de l'incertitude liée aux résultats d'efficacité (et/ou de tolérance dans une moindre mesure) énoncés dans les essais cliniques. Dans un second temps, la question de la couverture du besoin médical semble être prépondérante, et enfin, la population cible est une dimension qui n'est pas à écarter. Pour être exhaustif, et même s'il ne figure pas stricto sensu dans l'analyse, il est important de noter le prix comme une dimension fondamentale dans la mise en place des contrats de paiement à la performance. En effet, comme énoncé précédemment, la majorité des molécules ont été considérées comme innovantes et se sont vues octroyées une ASMR I-III, étroitement liée avec des revendications de prix élevées.

Il apparaît que les contrats de paiement à la performance soient majoritairement mis en place dans un contexte d'incertitudes liées à la spécialité autour d'un besoin médical insuffisamment couvert ou non couvert, le tout couplé à un impact budgétaire important, préférentiellement lorsqu'il s'agit de petites populations. A cette description, répondent tout particulièrement les molécules indiquées en oncologie ou dans le traitement des maladies rares. En effet, environ deux tiers des molécules étudiées (64,3%, N=36) appartiennent à ces aires thérapeutiques.

Le but de l'analyse est d'identifier ce qui semble être les caractéristiques communes aux molécules bénéficiant de contrats de paiement à la performance à l'étranger et d'établir, à la fois leur crédibilité mais aussi leur potentiel d'extrapolation dans le système français. Ces conclusions ont une portée internationale mais *quid* lorsque l'on souhaite conclure au niveau national, en particulier celui de la France ? Seulement 3,5% (N=2) ont été concernées par des contrats de paiement à la performance à la fois à l'étranger et France. Cela n'est pas de nature à révoquer les conclusions énoncées, mais demande une étude approfondie pour conclure au sujet de la potentielle transposabilité et du rationnel de cette dichotomie d'utilisation.

Partie III : La question de la transposabilité des contrats de paiement à la performance en France

Les contrats de paiement à la performance semblent bien moins implantés en France (N=4) qu'à l'étranger, c'est un fait avéré lorsque l'on compare cela à la situation au sein des autres pays de l'EU5, l'Italie en tête (N=42). Néanmoins, certaines nuances et explicitations sont à apporter. La différence de terminologie entre la France et ses voisins explique une certaine partie du contraste observé. Cette dernière n'est pas de nature à renverser le postulat selon lequel le recours à ces contrats est plus limité en France. Il est vrai que la terminologie de contrats à la performance est plus large à l'étranger puisque les contrats dits de « prix conditionnel », de posologie, de CTJ ou encore de bon usage, peuvent tous être désignés par le terme de « contrats basés sur la performance ». Ce changement de périmètre des contrats de performance est donc une variable à prendre en compte au moment de poser la question de la transposabilité. Enfin un dernier point expliquant cette discordance, est que le système français contrairement à ses voisins, est basé sur une tarification à la valeur, elle-même fondée sur une évaluation *ex ante* et non sur l'observation d'un résultat individuel.

L'objectif de cette partie est de discuter de la question de la transposabilité des contrats de paiement à la performance en France, des contraintes associées et des potentiels leviers à actionner. En effet, dans un contexte actuel et à venir, préalablement défini, les interrogations suivantes se posent : Comment expliquer la dichotomie d'utilisation de ces contrats entre la France et l'étranger ? Quels sont les facteurs limitants son expansion en France, et pourquoi ? Serait-ce une option intéressante à considérer ?

Cette discussion sera basée sur plusieurs éléments. Tout d'abord ceux disponibles dans la littérature, mais aussi sur les échanges que j'ai pu avoir précisément à ce sujet avec des industriels et Monsieur Jean-Patrick Sales, Vice-Président du CEPS.

Dans cette optique, les contrats basés sur la posologie, le bon usage ou encore le coût de traitement journalier (CTJ) seront exclus puisque ne répondant pas à la définition de contrats de paiement à la performance étudiés dans ce travail.

3.1 Préambule

Avant d'aborder les contrats de paiement à la performance, qui seront le cœur de cette discussion, il convient d'aborder la position des contrats dits de « prix conditionnel » en France, qui répondent aussi à la définition de performance sans pour autant constituer un élément pris en compte dans la question de transposabilité de ces contrats en France. En effet, pour les raisons invoquées par la suite, ils ne sont désormais plus considérés comme envisageables par le CEPS. Ces contrats basés sur la performance en vie réelle mais dits de « prix conditionnel », reposent sur le fait d'accorder à un médicament donné, un prix ne correspondant pas à son évaluation par la commission de la Transparence. Par exemple, cela revient à donner un prix équivalent à une ASMR modérée (ASMR III) pour un produit évalué ASMR mineure (ASMR IV) par la CT. Ce prix est dit conditionnel puisqu'au terme d'un délai décidé entre le CEPS et le laboratoire, ce dernier se doit de fournir de nouvelles données, de vie réelle notamment, afin de maintenir un prix en lien avec une ASMR III. Or, ceci est pratiquement impossible sur la seule base de données de vie réelle. Ainsi, l'hypothèse de départ est souvent insatisfaisante, le prix est alors révisé et rétabli en l'occurrence, en lien avec une ASMR IV tel que défini dans l'Accord Cadre.

Il y a trois ans, lors de l'arrivée de Monsieur Jean-Patrick Sales au CEPS, il y avait 15 contrats de ce type en place. Les plus connus d'entre eux concernaient les NACO (Nouveaux Anti-Coagulants Oraux) : Eliquis® (apixaban), Xarelto® (rivaroxaban) et Pradaxa® (dabigatran). L'intégralité des hypothèses formulées dans ces contrats se sont trouvées infirmées, c'est-à-dire que les données fournies ultérieurement n'ont pas satisfait les exigences d'efficacité préalablement établies, à savoir un changement d'ASMR. Plusieurs raisons permettent d'expliquer la systématique non conversion de ces hypothèses. Tout d'abord, les données de vie réelle supplémentaires apportées lors de la réévaluation, sont jugées comme étant peu robustes et de moins haut niveau de preuve scientifique que des données issues d'essais cliniques randomisés. Ce manque de robustesse des données de vie réelle, comme seul nouvel élément de jugement, rend le passage définitif d'une ASMR mineure (ASMR IV) à modérée (ASMR III) extrêmement difficile tant encore une fois, la marche se veut grande entre ces deux niveaux.

De plus, à l'heure de la réévaluation, survenant souvent une année après le lancement ou plus encore, la stratégie thérapeutique peut dans certains cas, être modifiée. De nouveaux concurrents autant ou plus efficaces ont pu arriver sur le marché. Ce sont des paramètres additionnels qui biaisent le regard de l'évaluateur à ce moment précis, puisque ne comparant plus le produit de manière extemporanée comme lors de sa primo-évaluation. Il est déjà plus difficile de parvenir à modifier l'évaluation rendue initialement, sur ces nouvelles bases.

Enfin, la considération financière représentée par la conversion d'un prix relatif à ASMR mineure (ASMR IV) en faveur d'un prix en lien avec une ASMR modérée (ASMR III), est un élément supplémentaire à prendre en compte. Les conséquences économiques d'une telle conversion sont très grandes tant pour l'industriel que pour le CEPS. Aussi, doit-elle être supportée par des données cliniques d'une grande significativité. Cette marche financière entre une ASMR IV et une ASMR III impacte grandement l'industriel, notamment à l'heure de la potentielle non conversion de l'ASMR de son produit. De surcroit, l'équilibre des forces dans les négociations est quelque peu renversé une fois le produit sur le marché. Il s'avère plus difficile pour le CEPS de négocier à propos d'un produit lorsque celui-ci est déjà disponible. En effet, la pression que porte l'industriel, représentée par le besoin de lancer rapidement son médicament sur le marché a disparu. Celui-ci est désormais prescrit par les professionnels de santé et cela place le laboratoire dans une posture plus aisée.

Le fait d'attribuer à un produit un prix conditionnel correspondant à une ASMR III fut parfois à la genèse de certains contentieux. Une grande différence existe entre une ASMR IV et une ASMR III, tant concernant le prix pouvant être obtenu qu'en ce qui concerne la démonstration de valeur du produit. Cela rend la confirmation définitive d'une ASMR IV vers une ASMR III ardue. Cette situation peut générer, et l'a déjà fait par le passé, des trop-perçus en faveur de certains laboratoires. Ces situations de contentieux mettent en danger les fonds de la collectivité, et le CEPS, fort de ces expériences, ne veut désormais plus courir ce risque.

Bien que la transition vers l'ASMR modérée (ASMR III) ne s'opère que très rarement, les laboratoires sortent parfois gagnants de ce type de contrats. Dans le cadre des NACO toujours, une étude post-inscription (EPI) avait été demandée par la commission de la Transparence, une étude pharmaco-épidémiologique a donc été conduite. Celle-ci a démontré une efficacité significative des NACO par rapport aux antivitamine K (AVK). Néanmoins, cette dernière ne fut

pas suffisante pour convertir l'ASMR IV reçue préalablement en ASMR III. Ainsi, à défaut de permettre de changer le niveau d'ASMR, cela a au moins permis d'entériner une supériorité par rapport aux AVK. Le gain ne concerne donc pas la valeur en termes de prix du médicament, mais *in fine* un gain de volume évident rendu possible par la démonstration de la supériorité clinique *versus* AVK.

3.2 Situation des contrats de paiement à la performance en France

La possibilité de recours aux contrats de paiement à la performance est précisée dans l'article 12 de l'Accord Cadre (7) : « *Au cas où les modalités de fixation des prix de droit commun ne permettraient pas de trouver un accord, le prix de certains médicaments peut être fixé, à la demande du comité ou de l'entreprise, conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle.* ». De plus la lettre d'orientation aux ministres (LOM) de 2016 invite à y recourir pour des médicaments indiqués dans le traitement de pathologies pour lesquelles le besoin médical demeure non couvert, lorsque les garanties de bonne exécution paraissent réunies et « *sans faire porter le risque financier sur l'assurance maladie* » (65).

Historiquement, il existait trois contrats de paiement à la performance mis en place en France, qui concernaient Imnovid® (pomalidomide, Celgène), Cimzia® (certolizumab pegol, UCB Pharma), et enfin le duo Solvadi® (sofosbuvir, Gilead) et Harvoni® (sofosbuvir - ledipasvir, Gilead). Ils sont respectivement indiqués dans le traitement du myélome multiple, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite axiale, et enfin dans le traitement de l'hépatite C.

A ce jour le nombre de contrats de ce type est de quatre. En effet, le nombre de patients désormais traités par ces anti-VHC étant faible et devant la perte de pertinence de la cohorte HEPATER, sur laquelle se basait l'étude des résultats en vraie vie, les contrats relatifs à Solvadi® et Harvoni® ont été arrêtés. Ceux concernant Imnovid® et Cimzia® perdurent, et viennent s'ajouter à cela ceux de Tecentriq® (atézolizumab, Roche), anticorps anti-PD-L1 indiqué en deuxième ligne de traitement du cancer du poumon métastatique), et Yescarta® (axicabtagene ciloleucel, Gilead)

Le laboratoire Roche a communiqué, dans le cadre d'une conférence de presse en mars 2019, sur le fait d'avoir conclu avec le CEPS, un accord de prix pour Tecentriq® basé sur un « modèle

de remboursement personnalisé » (PRM) (66). Selon cet accord basé sur la performance, le laboratoire Roche « s'engage à rembourser l'ensemble des cycles de traitements des patients n'ayant pas bénéficié pleinement du traitement ». Afin de rendre plausible ce type d'accord, Roche a mis en place depuis 5 ans en France, une infrastructure de recueil de données dans des établissements français à partir de leur système d'informations.

De son côté, le Directeur général de Gilead France, Michel Joly, a annoncé suite à la publication au Journal officiel du prix de Yescarta® (PFHT de 327 000€), que celui-ci résultait d'un « accord de remises en partie basé sur la performance liée à la survie » (67).

3.3 Dichotomie de perspectives CEPS-Laboratoires

La difficulté de mise en place de contrats de paiement à la performance en France réside principalement au travers de multiples points de divergences entre le CEPS et les laboratoires. Avant d'aborder davantage les contraintes opérantes à ce type de contrats en France aujourd'hui, il convient de rappeler une spécificité française de l'accès au marché du médicament. La France est le seul pays pour lequel tous les médicaments, sauf ceux destinés à être inscrits sur la seule liste collectivité, doivent faire l'objet d'un accord de prix et donc d'un contrat entre le CEPS et l'industriel pour être inscrits sur listes et accéder au marché (10,11). En effet, il est impossible pour ces spécialités d'être inscrites sur les listes sécurité sociale, rétrocession ou liste en sus sans cet accord de prix préalable. En revanche à l'étranger, seulement certains médicaments, et ce pour diverses raisons (incertitudes, prix élevé, ...), sont sujets à un accord et à un contrat préalablement à leur accès au marché.

3.3.1 Dimension médicale

Comme évoqué précédemment, la problématique médicale au travers des incertitudes soulevées par le médicament, est le rationnel premier, en tout cas pour les laboratoires. Conscients dans certains cas de l'immaturation de leurs données, ces derniers voient parfois les contrats de paiement à la performance comme une substitution à un développement clinique imparfait et *in fine* un moyen de maximiser ce prix net.

La question qui se pose dès lors, est la capacité des industriels à lever ces incertitudes avec le temps, et quand le sujet existe, à bénéficier d'une comparaison méthodologiquement robuste

avec la prise en charge de référence. Nombreux sont les cas où la perspective de lever les incertitudes liées à la valeur est peu probable (notamment en oncologie où l'on note des absences de phase III, la présence de cross over dans les études).

De manière générale, la dimension médicale permet de décliner trois cas de figures dans lesquels l'utilisation de contrats de paiement à la performance peut être sollicité :

- Premièrement il s'agirait comme évoqué d'une spécialité pour laquelle le développement clinique génère une certaine immaturité des données et des incertitudes quant à la performance du médicament en vraie vie. Dans cette hypothèse, le produit serait destiné à une pathologie pour laquelle des alternatives thérapeutiques existent. Le produit en question ne constitue pas une révolution de la prise en charge, mais une option supplémentaire pouvant apporter un surcroît d'efficacité. Dans ce cas de figure les intérêts de l'industriel et du CEPS s'opposent. L'industriel souhaite que l'accès au marché soit le plus rapide possible, tout en obtenant un prix de son produit satisfaisant. Au contraire, dans un tel cas, le CEPS n'est pas prêt à accepter un prix qui conviendrait à l'industriel puisque le produit demeure incertain et ne constitue pas un besoin majeur certain pour les patients. En ce sens, et pour favoriser un accès au marché dans les meilleures conditions (temps et prix) ou dans une possible démarche de différenciation par rapport à ses concurrents, l'industriel peut recourir aux contrats de paiement à la performance pour tenter de conclure un accord avec le CEPS.
- Deuxièmement, il s'agit d'une spécialité dont le cas pourrait être qualifiable d'opposé, à savoir une molécule très performante durant le développement clinique et renfermant que très peu d'incertitudes sur sa performance en vie réelle. Dans ce cas précis, le laboratoire n'a pas de réel intérêt à accepter un contrat de paiement à la performance d'autant plus si la molécule est destinée à traiter une pathologie pour laquelle le besoin est peu couvert ou si la molécule constitue une révolution dans la prise en charge. Ce cas hypothétique renvoie par exemple à une spécialité répondant aux caractéristiques de Sovaldi® (sofosbuvir). L'industriel est dans une posture favorable : la valeur de son produit est démontrée et le besoin médical est grand. Il peut ainsi revendiquer un prix élevé, que le CEPS ne souhaite pas voir escalader pour autant. Dès lors l'intérêt de recourir à un

contrat de paiement à la performance se trouve plutôt du côté du CEPS pour tenter de réduire l'impact budgétaire engendré par le traitement de patients non répondeurs.

- Enfin, un dernier cas de figure se dressant est celui où le contrat de paiement à la performance revêt un intérêt partagé à la fois pour le CEPS et pour l'industriel. Il s'agit de spécialités à mi-chemin des deux cas exposés précédemment, à savoir répondant à un réel besoin médical et/ou constituant une révolution de la prise en charge, tout en présentant d'importantes incertitudes quant à leur performance en vraie vie. A cette définition répondent particulièrement les thérapies géniques qui viennent d'accéder au marché ou qui le feront à court terme. En effet, ces produits constituent une révolution thérapeutique dans diverses pathologies ou aires thérapeutiques, et revendiquent des coûts de traitements élevés. Ces derniers s'élèvent à plusieurs centaines de milliers voire plusieurs millions d'euros dans certains cas. Pour autant, ils ne sont pas exempts d'un certain nombre d'incertitudes notamment liées à un développement clinique court ou sans comparaison directe. Ainsi, les intérêts sont cette fois-ci partagés et raisonnés puisque l'industriel possède les arguments étayant un accès au marché dans de bonnes conditions, tandis que le CEPS possède ceux étayant un prix plus raisonnable tout en étant incité à permettre l'accès au marché dans un délai le plus court possible.

La question d'une extrapolation des contrats de paiement à la performance prend ainsi, dans ce dernier cas de figure, une importance toute particulière. Il s'agit, en ne considérant pour l'heure que la seule dimension médicale, d'une solution capable de pérenniser l'accès au marché de telles molécules, dont le nombre va être croissant au fil du temps (68).

3.3.2 Dimension financière

Les problématiques liées à l'aspect financier sont diverses et peuvent s'organiser autour de trois axes majeurs. Tout d'abord, la problématique liée à l'avance de fonds par les pouvoirs publics. A l'instar des craintes observées pour les contrats dits de « prix conditionnel », les contrats de paiement à la performance exposent également, dans une très moindre mesure, à un risque financier pour le(s) payeur(s). En cas de performance du médicament en vraie vie inférieure à celle prédéterminée et fixée, le laboratoire s'engage à rembourser tout ou partie du coût de traitement. Cette avance de fonds de la part des pouvoirs publics peut être à

certaines contentieux avec les laboratoires, mettant ainsi en danger les finances de la collectivité.

Ensuite, la problématique financière existe au travers des coûts de mise en place des contrats de paiement à la performance. L'exemple illustrant ce risque est le contrat d'accès au marché basé sur la performance, des quatre médicaments indiqués dans le traitement de la sclérose en plaque au Royaume-Uni (Avonex®, Rebif®, Betaferon®, Copaxone®) (explicité en partie 2.2.1). Ainsi, en plus de résultats cliniques en-deçà des exigences souhaitées, de nombreux coûts de mis en place de ce contrat sont à recenser. La progression de la maladie était plus rapide que prévue par le modèle du NICE, mais aussi plus fréquente que dans le groupe de patients non traités. Plus de trois années furent nécessaires au recrutement de la cohorte de 5000 patients (par rapport aux 18 mois initialement prévus), 120 infirmières spécialisées furent recrutées afin de rendre possible cette opération étendue sur 73 centres. Le coût annuel total de cette dernière est estimé à plus de £50M dont une partie non négligeable a impacté le budget du système national de Santé (NHS) (69). Si le nombre de patients effectivement traités au travers de cette opération est davantage voisin de 10 000 patients, contrairement aux 5 000 patients initialement prévus, le coût global serait augmenté d'autant, toujours au détriment du NHS (70).

Enfin, bien que plus mesuré, un autre obstacle demeure : celui de s'accorder sur la notion de valeur du médicament dans le cadre d'un contrat de paiement à la performance. En effet, dans la perspective de mise en place de tels contrats, l'industriel possède une définition binaire de la valeur de son médicament, éloignée de celle du CEPS. De manière schématique dans le cadre d'un remboursement total, si le médicament n'atteint pas les objectifs de résultats fixés, sa valeur devient nulle, alors que dans le cas contraire elle est pleine et égale aux revendications initiales de l'industriel. Cette réflexion, portée par le risque encouru par l'industriel, est déconnectée du modèle *Value-based Pricing* auquel répond le CEPS.

Ces risques sont autant de dimensions à prendre en compte par les laboratoires lors de propositions de contrats de paiement à la performance au CEPS. Pour avoir une chance d'être mis en place, le risque financier encouru doit être le plus faible possible pour la collectivité, si tant est que le risque zéro n'existe pas. Est-ce crédible de faire encourir un risque minimal ? Dès lors, le refus du CEPS de prendre le risque est un frein majeur à quelque mise en place.

3.3.3 Dimensions législative et budgétaire

Introduit par les ordonnances du plan Juppé en 1996, l'ONDAM (Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie) est voté chaque année par le Parlement dans le cadre de la LFSS (Loi de Financement de la Sécurité Sociale). Il s'agit d'un outil ayant pour objectif de maîtriser les dépenses de l'Assurance Maladie en fixant une valeur de dépense totale. Il n'a en aucun cas valeur de seuil, au-delà duquel les soins ne seraient plus assurés. Bien que régulièrement dépassé entre 1997 et 2010, il a depuis cette date toujours été sous exécuté.

Pour 2020, l'ONDAM s'élève à 205,3 milliards d'euros, en progression de 2,3% par rapport à l'année précédente. La sous-section « soins de ville » dans laquelle sont compris les dépenses du médicament est fixée à 93,6 milliards d'euros pour 2019 (+2,4% par rapport à 2018) (71). Ainsi, chaque année une logique budgétaire, dont le CEPS est le garant, incombe les médicaments. Bien que régulé en partie grâce aux économies réalisées chaque année (objectif de 3,9Mds€ pour 2020), et ce en lien avec les baisses de prix de médicaments matures (objectif de 960M€ pour 2020), le prix des innovations pénétrant le marché est une considération de premier ordre pour continuer de veiller à la maîtrise des dépenses.

A ces fins, le leitmotiv du CEPS, et ce dans tous les contrats passés avec les laboratoires, est d'obtenir le maximum de prévisibilité concernant les dépenses qui vont être imputées à tel ou tel médicament. Pour ce faire, un prix net clair doit être déterminé, par opposition à la vision des laboratoires au sein de laquelle les contrats de paiement à la performance sont parfois vu comme un moyen de maximiser un prix facial et un prix net.

En effet, avec ces contrats tels qu'ils ont pu être mis en place à l'étranger, impliquant un remboursement partiel ou intégral en fonction de l'atteinte d'un paramètre (critère clinique ou biologique, durée de traitement, ...), la prévisibilité du coût total est extrêmement limitée pour le(s) payeur(s). En fonction des conditions négociées au sein dudit contrat, celui-ci peut varier du simple au double sans réel moyen d'anticipation. Ainsi du point de vue du CEPS, ce type de contrat est le moins souhaitable puisque s'opposant d'une certaine manière à la logique de prévisibilité. Par ailleurs, d'après le CEPS, il paraît « *illusoire* » d'attendre de ces contrats de paiement à la performance, qu'ils contribuent à une réduction de l'impact

budgétaire à hauteur des attentes des payeurs. De tels contrats ne permettent-ils pourtant pas de réduire (ou annuler) l'impact budgétaire du traitement des patients non répondeurs ? Existe-t-il dès lors un schéma capable de satisfaire ces deux visions semblant antagonistes ? La perspective d'un contrat dans lequel la performance ne serait plus tout mais partie de la rémunération, semble être un compromis davantage adapté, pour l'heure, aux exigences des payeurs et du système français. Ce contrat serait ainsi composé d'une remise fixe comme cela est le cas pour la majorité d'entre eux aujourd'hui, parmi laquelle une part serait indexée et conditionnée à la performance du médicament en vraie vie. Prenons par exemple un produit pour lequel une remise fixe de 35% s'applique : une part de celle-ci, disons 10%, peut être conditionnée à la performance. Ainsi, si le médicament répond aux exigences de performance souhaitées et fixées, la remise finale du produit ne serait plus que de 25%, contre 35% dans le cas inverse.

Cette indexation aurait le mérite à la fois de répondre à la logique du CEPS, à savoir sécuriser un prix net et acquérir de la visibilité, quitte à ce qu'en fin d'année la remise soit plus importante que prévue, mais aussi de répondre à celle du laboratoire pour laquelle elle constitue une possibilité de maximisation du prix net du produit. En outre, la notion de performance est parfois souhaitée par les laboratoires pour tout autre raison que le prix, c'est en effet un argument qui peut être avancé face aux professionnels de santé, médecins surtout, pour déconnecter l'usage du produit de sa dimension financière.

3.3.4 Dimension matérielle

Dans l'optique d'une mise en place de tels contrats basés sur le résultat, il apparaît comme primordial de considérer la position centrale qu'occupe la génération et l'analyse des données. Avant de penser à définir la valeur d'un médicament sur son résultat en vraie vie, ne faut-il pas s'assurer de pouvoir observer, mesurer et quantifier ledit résultat ? Cela passe bien évidemment par l'établissement de critère(s) de jugement clair(s) mais surtout par une infrastructure et des ressources rendant l'exploitation de ces données possible.

Aujourd'hui l'asymétrie d'informations relative aux données du médicament, *a fortiori* de ses performances en vraie vie, est indéniable et elle est en faveur de l'industriel. Elle est identifiée comme un frein de la part du CEPS pour le recours à des contrats basés sur le résultat,

simplement fondée sur la crainte que certaines données puissent sciemment ne pas être transmises. Ainsi, un nombre de patients plus important que prévu pourrait être traité sans que l'intégralité des informations ne soit partagée.

A titre de comparaison, le système de paiement à la performance italien semble donner certaines satisfactions, notamment parce qu'il s'appuie sur une infrastructure capable de générer et récolter cette donnée. L'AIFA a mis en place très tôt, dès 2005, un système de registres nationaux permettant un suivi et l'utilisation faite de ces contrats de paiement à la performance (38).

Bien que plusieurs bases de données médico-administratives (SNDS : SNIIRAM, PMSI) soient d'ores et déjà étayées en France, le rapport Villani a introduit la notion de *Health Data Hub* (HDH) qui sera définitivement reprise en octobre 2018 dans le rapport éponyme (72,73). La promesse est claire : une structure centrale appuyée par des pôles afin de permettre la consolidation et le renforcement du patrimoine de données, le tout dans une logique de transparence sécurisée pour comprendre la valeur du partage des données. Sur le papier et au travers d'une vision légèrement utopiste, cela laisse entrevoir une plateforme de récolte de données quasi en temps réel sur laquelle le CEPS pourrait compter pour lever certains freins et généraliser les contrats basés sur le résultat. En revanche, à l'heure actuelle, il est difficile d'entrevoir les rouages et prémices d'une telle mise en place.

En tout état de cause, la principale difficulté réside dans le fait que les bases de données actuelles ne sont pas assez descriptives et riches d'enseignements dans l'optique de mettre en place de contrats basé sur le résultat. En effet, ce sont des bases de données de remboursement sans données médicales. Une problématique soulevée par ces bases, dans la perspective de l'application de contrats de paiement à la performance, est de savoir quelle indication est concernée pour un patient donné. Lorsque le produit possède de multiples indications de traitement possibles, il est impossible de savoir précisément pour laquelle d'entre elles le patient est traité.

Comme vu précédemment, il semblerait que les molécules indiquées dans le traitement de cancers ou pathologies rares soient particulièrement éligibles à des contrats de paiement à la performance. Ainsi, ce qui semble problématique n'est pas la génération de données en tant

que telle, mais bien la génération de données suffisamment précises et capables de répondre à la question de la performance du médicament en vraie vie. Bien qu'il soit tout à fait envisageable d'imaginer, pour certaines pathologies et molécules, un critère simple d'objectivation de la performance en vraie vie du médicament, cela peut être plus complexe pour d'autres. Un critère basé sur l'arrêt du traitement ou le décès du patient semble parfaitement adapté aux données disponibles via les bases médico-administratives. En revanche, dans d'autres cas les critères choisis peuvent être plus complexes. Pour ne prendre l'exemple que de l'oncologie, et bien que cela ne se vérifie pas à propos d'autres aires thérapeutiques, cela peut renvoyer (dans le cas des thérapies ciblées ou immunothérapies) à des données comme « type histologique de la tumeur » ou encore « présence de tel biomarqueur, en telle quantité ». Ces données appartiennent à un niveau de détail et de finesse non supporté par les bases médico-administratives aujourd'hui. Ces données appartiennent à un niveau de détail et de finesse non supporté par les bases médico-administratives aujourd'hui. Pour ce faire, cela implique nécessairement des registres *ad hoc* par exemple, qui demandent beaucoup de temps et de moyens pour être mis en place. Cela représente donc un coût substantiel qui repose seulement sur l'industriel. Si tant est que l'aspect financier ne soit pas à lui seul dissuasif, pourquoi donc dénombre-t-on si peu de registres de la sorte ? Si l'on ose le parallèle avec la théorie de l'offre et la demande énoncée par Adam Smith, la théorie suivante peut être formulée, selon laquelle les dites données n'existent que modérément parce qu'elles demeurent, pour l'heure, insuffisamment valorisées et utiles aux industriels.

Enfin dans le but d'être exhaustif, les ressources humaines se doivent d'être abordées et ce à tous les niveaux car elles se dressent comme un frein matériel important. Aussi bien du côté du CEPS, où un accroissement de ces contrats de paiement à la performance, pour ne pas dire une généralisation, est exclu à périmètre constant, que des laboratoires qui n'ont pas forcément non plus les ressources dédiées. La gestion de tels contrats, d'autant plus dans la perspective actuelle où l'accès aux données en temps réel reste très difficile, demandent énormément de temps et de ressources, pour lesquels le CEPS ne dispose pas de réserves évidentes. De l'autre côté, cela pose aussi la question des ressources du point de vue hospitalier. En effet, comme énoncé précédemment, il semblerait que les bases médico-

administratives ne permettent pas le niveau de finesse requis pour une induction des contrats de paiement à la performance à davantage de molécules. Dès lors, ce sont les registres *ad hoc* mis en place par l'industriel qui sont censés supporter de telles initiatives. Ces registres requièrent des ressources humaines et du temps afin d'être complétés en bonne et due forme pour permettre une correcte exploitation des données, d'autant plus que pour certaines pathologies ou molécules très spécifiques, il est difficile d'imaginer une autre personne qu'un(e) médecin, infirmier(e) ou attaché(e) de recherche clinique (ARC) pour remplir ces registres. Le contexte hospitalier actuel est connu, tout comme les problématiques d'effectif. Ainsi il est déjà ardu d'imaginer pouvoir bénéficier durablement de temps du personnel soignant pour la gestion d'un tel registre, qu'en serait-il dans la perspective où ces contrats se diversifieraient impliquant la mise en place d'un registre pour chaque laboratoire, ou par extension, d'un registre par molécule impliquée dans un tel contrat ?

De plus, plusieurs registres existent et occupent d'ores et déjà le personnel soignant, en dehors de toute considération de contrat de paiement à la performance. Ce sont notamment ceux demandés par la CT pour certaines molécules, en vue de leur réévaluation à la lumière de nouvelles données, peu de temps après la primo-évaluation. A cela, se rajoutent les registres à l'initiative des sociétés savantes qui se télescopent avec ces-derniers. De manière générale, un caractère non-incitatif demeure au sujet de ces études à cause de leur faible rémunération mais aussi à cause du caractère non obligatoire de la génération de données pour avoir accès à la molécule. Dès lors et ce dans la perspective où recruter du personnel hospitalier dédié à cette tâche est proscrit, trois grands types d'aménagements possibles se posent.

Le premier consisterait à inciter (financièrement ?) le personnel soignant dans la réalisation de cette tâche, en partant du postulat que cela ne relève pas de leurs missions premières. Ainsi, le personnel soignant devrait donc trouver quelconque avantage de son travail supplémentaire.

Le second aménagement est cette fois dans la perspective où une incitation est à oublier, ou dans celle où l'incitation financière ne saurait combler le déficit de temps existant du personnel. Il consisterait à faire porter à l'industriel la responsabilité de la gestion de son/ses registre(s). Cela pourrait par exemple s'opérer au travers de la mise à disposition d'un salarié

de l'entreprise qui deviendrait donc dédié à cela. Un nouvel obstacle, d'ordre légal, se dresse alors avec cette éventualité. En effet, dans quelles mesures serait-il acceptable d'imaginer la gestion de données médicales et personnelles par un salarié ou un tiers (société de conseil), opérants au titre d'une société privée dont les intérêts sont directement corrélés au contenu de ces données ?

Enfin, une dernière option serait d'opérer un appariement entre les données cliniques issues des registres existants et le SNDS (Système National des Données de Santé). La démarche n'aurait pas pour but de s'assurer d'une exhaustivité des patients dont les données sont appariées, mais cela a au moins le mérite de présenter une alternative méthodologiquement fiable.

3.3.5 Dimensions légale et réglementaire

La problématique liée aux dimensions légale et réglementaire est double. Comme énoncé précédemment, une des solutions exposées en réponse à la problématique matérielle, à savoir l'intervention de ressources privées, soulève la problématique politique de l'accès aux données par l'industriel. La simple notion d'accès aux données est discutable, qu'en est-il si son rôle est plus étendu que cela ? Comment s'assurer que les intérêts privés ne surpassent pas la gestion de données, en ayant recours par exemple, à la sélection des seules données les plus bénéfiques pour l'industriel ? Est-ce que le recours à la technologie de la blockchain permettrait de jouer ce rôle de garde-fou ?

En effet, la blockchain est une technologie qui permet le stockage et la transmission d'informations, tout en garantissant transparence, intégrité et sécurité des données. A terme, cela constitue une base de données dont chaque utilisateur peut avoir accès à l'historique de tous les échanges depuis sa création. Chacun peut ainsi vérifier la validité des données intégrées, qui deviennent dès lors non modifiables pour qui le souhaiterait. Bien entendu dans le cadre de données médicales et personnelles, une blockchain privée, ouverte à seulement quelques acteurs, est nécessaire. Cela représente un coût supplémentaire dont l'industriel devra encore une fois vraisemblablement assumer le poids. Son potentiel est extrêmement important dans le domaine de la Santé. Dans la perspective de mise en place de contrats de paiement à la performance, la blockchain s'avère particulièrement novatrice puisqu'elle

permettrait un partage total des données entre industriels et pouvoir publics, ainsi que leur accès quasi en temps réel. De plus, elle se dresse comme une solution à la problématique majeure qu'est garantir la sécurité des données médicales et personnelles.

Dans un second temps, la question soulevée est celle du droit de regard de l'industriel quant à l'administration de la molécule au patient. A nouveau, dans de telles dispositions de contrats, les intérêts de ce dernier sont conditionnés à la performance de son médicament en vraie vie. Aussi, l'industriel est rendu responsable de la performance du médicament qui n'est pas totalement liée à la valeur de la molécule. Est-il légitime de considérer l'industriel comme financièrement responsable en cas d'insuffisances du système, de ruptures de parcours de soins ou encore de non-respect des recommandations ? L'industriel serait-il alors en droit d'outrepasser les règles établies jusque lors dans sa déconnexion avec le patient, afin de pouvoir s'il le souhaite, s'assurer des conditions d'administration ? Dans une dimension élargie, l'industriel serait-il également en droit d'émettre une réflexion quant au parcours de soins du patient et à la collecte de données (*Patient-Reported Outcomes*) en vue d'évaluer le résultat final ?

3.3.6 Dimension éthique

Bien que partielle, cette potentielle irruption des industriels auprès du patient et de l'administration de la molécule, met en exergue une dimension éthique associée. Dans une démarche extrapolative et pessimiste, et sans que cela ne soit énoncé par le CEPS, ne peut-on pas considérer cette situation comme faisant courir une potentielle perte de chance à certains patients ? En effet, grâce à ce droit de regard, la crainte pouvant être émise est la suivante, à savoir une possible incitation de certains industriels à sélectionner, de quelque manière, les patients à traiter. Le *machine learning*, champ d'étude de l'intelligence artificielle, est également un élément à prendre en compte en ce sens qu'il est un véritable outil de stratification selon deux niveaux. Le premier est la valeur pronostique afin de sélectionner par exemple les patients dont le pronostic est le plus sombre, avec dessein de maximiser la quantité d'effets démontrée. Le second niveau est celui d'une médecine personnalisée, à savoir optimiser la prise en charge d'un patient face à plusieurs alternatives thérapeutiques disponibles et lui proposer celle capable de lui offrir, selon l'algorithme, le meilleur résultat

clinique. L'utilisation potentielle du *machine learning* en ce sens soulève les problématiques associées que sont la validation des données utilisées, l'évaluation de l'algorithme, mais aussi l'égalité d'accès aux soins. Au sein de cette dernière, il peut être envisagé qu'un patient au pronostic sombre ne se voit pas nécessairement bénéficier de l'ultime innovation disponible, constituant une rupture par rapport à la conception éthique attachée à l'exercice médical.

Par ailleurs, la valeur du traitement étant corrélée à sa performance en vraie vie, il n'est pas à omettre en fonction des conditions du contrat, que la logique du prix puisse outrepasser celle du volume. La proportion du prix de la molécule indexée à la performance pourrait conduire le laboratoire à mener la réflexion suivante : serait-il préférable en ne considérant que le chiffre d'affaires, de traiter moins de patients mais qui répondent parfaitement au traitement ? Formulé différemment, la situation suivante pourrait-elle exister, à savoir : traiter un nombre X de patients pour lesquels la performance est atteinte (le prix du médicament est donc garanti) plutôt que de traiter un nombre de patients Y plus important, parmi lesquels certains ne répondraient pas favorablement et induiraient donc des remises à payer, conduisant elles-mêmes les revenus finaux de l'industriel à être inférieurs à ceux du traitement de la seule population X ?

Plus raisonnablement, la seconde dimension éthique qui se pose est celle du non achèvement du traitement. Dans les contrats de paiement à la performance mis en place aujourd'hui, un défaut d'observance ou une intolérance sont lus comme des échecs. La responsabilité d'un aléa ne relevant pas du produit en tant que tel, est donc portée sur l'industriel. Bien que contractualisé comme tel, cela demeure un point de discussions important des contrats de paiement à la performance entre le CEPS et les laboratoires. Aucune des deux parties n'est fondamentalement disposée à prendre en charge ce risque. Dans le cas des thérapies géniques type CAR-T, une fois la poche de cellules à injecter produite, celle-ci est cryoconservée jusqu'à administration au patient. S'agissant de produits valorisés à plusieurs centaines de milliers d'euros (327 000€ pour Yescarta®, 297 666€ pour Kymriah®), qui doit assumer le coût de quelconque imprévu rendant l'injection impossible et le produit inutile ? Est-il aussi acceptable pour l'industriel par rapport à d'autres molécules moins coûteuses et critiques, de supporter la responsabilité financière en cas de non administration au patient pour des raisons en dehors de son périmètre d'actions ? Par exemple en cas de rupture de la

chaîne du froid après la période de transport, une fois que le produit est arrivé à destination et pris en charge par l'établissement de soins, rendant le produit non administrable et non utilisable (60). La même problématique pourrait également se poser dans le cadre d'un défaut d'organisation du parcours de soins, notamment dans la communication ville/hôpital.

Dans le cas de médicaments aussi onéreux, destinés à un nombre si limité de patients (quelques centaines tout au plus), le poids d'un tel événement est *de facto* bien plus grand pour l'industriel, que pour des molécules aux coûts plus modestes et destinées à un nombre bien plus élevé de patients (dénombrés par milliers cette fois-ci). En effet, plus ce dernier est grand, plus un tel événement pourra être considéré comme sporadique parmi l'effectif total, avec des conséquences moins importantes que dans le cas opposé.

Les problématiques soulevées par la dimension éthique demeurent présentes et imposent une prise de position dans la perspective d'une généralisation des contrats de paiement à la performance. Aussi, c'est le *business model* de l'industrie pharmaceutique qui est à questionner face au virage de la médecine personnalisée : se dirige-t-on vers une pérennisation d'un système dans lequel seule une boîte de médicament est vendue ou, au contraire, vers un modèle où une prise en charge globale est assurée ? Dans une dimension politique cette fois, une multiplication des contrats de paiement à la performance ne serait-elle à considérer comme une première étape vers un changement de paradigme ? Donner accès aux données de santé aux industriels serait-il une forme de *lobbying* ?

3.4 Mise en place, suivi et devenir des contrats conclus

Les différents points de divergences entre les industriels et le CEPS énoncés précédemment font, de la mise en place ou de la diversification de ces contrats de paiement à la performance, une réelle difficulté. Cependant, ces contrats existent ou ont existé pour certains produits en France, ils sont donc envisageables, du moins sporadiquement.

Bien que l'analyse des contrats de paiement à la performance à l'étranger laisse supposer un certain tropisme pour les produits indiqués en oncologie et/ou maladies rares, le CEPS ne considère pas pour la France, que certaines molécules ne soient plus éligibles que d'autres à ces contrats. Le contexte général liées aux molécules fait que $\frac{3}{4}$ des molécules répondant à un

tel contrat en France aujourd'hui, soient indiquées en Oncologie, sans pour autant que le CEPS ne décide de réserver préférentiellement ces contrats à cette aire thérapeutique.

La mise en place des contrats existant ou ayant existés n'a jamais été orchestrée dans le but de générer des économies, mais toujours dans celui de débloquer des négociations faisant face à des fortes difficultés. Le rationnel de cette complexité est souvent multifactoriel et s'explique entre autres par les points de divergences déjà évoqués. Relativement à la question du devenir de tels contrats, il semble évident que lorsque l'incertitude liée au produit a motivé cet accord, celui-ci vient à se modifier dans le futur. Avec le temps les incertitudes en vie réelle sont, en effet, censées s'atténuer et permettre ainsi à la valeur du produit d'être précisée et consolidée. Au bout d'un certain temps d'observation en vie réelle, l'efficacité n'est pas supposée différer d'une année à l'autre. Dès lors un ajustement du prix au travers d'une remise fixe est possible, rendant caduque le contrat de paiement à la performance si celui-ci n'avait pour but que de lever l'incertitude. Cette transformation du paiement à la performance en remise fixe n'est en pratique pas nécessairement réalisée, certains contrats demeurent du paiement à la performance même au bout de plusieurs années. Ceci s'explique par le fait que les industriels ne sont pas forcément enclins à la conversion en remise fixe, puisque tenant particulièrement à la notion de performance. Celle-ci fait parfois partie intégrante d'un argumentaire auprès des professionnels de santé ou de l'histoire autour du produit voulant être racontée par le laboratoire. De plus, ces contrats sont souvent une alternative permettant à l'industriel de maximiser un prix facial, qui s'avère d'une importance primordiale en vue du référencement international. Le prix pratiqué en France sert de référentiel pour une vingtaine de pays à travers le monde (74).

Contrairement aux contrats dits de « prix conditionnel », le CEPS n'a jamais été déçu des contrats de paiement de performance qu'il a pu mettre en place avec les industriels. Ces derniers ont toujours donné satisfaction. Néanmoins, le CEPS a parfois du mal à saisir le bien-fondé de tels contrats. Ils sont en effet extrêmement coûteux, requièrent un temps considérable de mise en place, et posent le problème de la sincérité des données. Pourquoi certains établissements sont sélectionnés, au détriment d'autres ? Les données récoltées sont-elles forcément le reflet de la prise en charge globale, et généralisable à l'ensemble des établissements ? Enfin, ces contrats sont pour l'heure, condamnés au seul secteur de l'hôpital.

Il est en effet très complexe de concevoir aujourd'hui en France, des contrats de paiement à la performance concernant un marché de ville. Le seul contre-exemple connu à ce jour est Cimzia® (certolizumab pegol, UCB Pharma) pour lequel un critère simple existe et est observable en ville (arrêt du traitement avant 3 mois).

3.5 Un moyen de dynamiser l'accès au marché ?

Les délais d'accès au marché pour les produits innovants sont souvent décriés par les industriels en Europe et la France ne déroge pas cette tendance. La durée du processus d'accès au marché (jusqu'au remboursement) est fixée législativement à 180 jours (75), comprenant ainsi la période d'évaluation scientifique (dite HTA) et celle de négociations de prix (avec le CEPS). Ce délai de 180 jours était déjà largement allongé par le passé, mais cet écart s'accroît au fil des années. En ce qui concerne la France, le délai constaté de 289 jours, pour les produits accédant au marché sur la période 2007-2009, a pratiquement doublé pour atteindre 500 jours sur la période 2014-2016 (76). Le LEEM évoque sur la même période, un délai moyen égal à 530 jours. Cela place la France comme un des pays les plus lents en Europe et le plus lent de l'EU5, en ce qui concerne le processus d'accès au marché des médicaments.

Comme dit précédemment, les contrats de paiement à la performance sont toujours intervenus dans un contexte de négociations complexes et/ou bloquées, au délai irrémédiablement allongé. Dès lors, est-il réaliste d'envisager ces derniers comme un recours potentiel à ces négociations et par la même, un moyen permettant de réduire ces délais d'accès au marché ?

Pour tenter de répondre à cette question, une comparaison des délais d'accès au marché a été menée entre les produits faisant l'objet d'un contrat de paiement à la performance en Italie (Tableau 3) mais pas en France. Ainsi, même si cela s'avère difficilement comparable de par les stratégies d'accès au marché différentes entre les pays, une comparaison peut être menée concernant les délais d'accès d'un même produit, connu comme disposant d'un contrat de paiement à la performance en Italie mais pas en France. Un panel restreint de molécules a été sélectionné pour la comparaison (Tableau 8), en raison de plusieurs facteurs suivants la rendant parfois impossible. Tout d'abord la date d'obtention de l'AMM, point de départ pour le comptage, peut être différente, notamment pour des produits anciens. Ensuite,

lorsqu'elle fut identique, puisqu'issue d'une procédure centralisée auprès de l'EMA, la stratégie de l'industriel a parfois différé entre la France et l'Italie.

Nombreux sont les cas où la procédure d'accès au marché compte un décalage de plusieurs mois entre la France et l'Italie. Cela rend ainsi complexe la comparaison des délais. En tout état de cause, le tableau 8 ci-dessous détaille les délais entre l'obtention de l'AMM et du remboursement pour les produits dont la comparaison entre la France et l'Italie est possible et donc pertinente. La comparaison porte sur des molécules faisant l'objet d'un contrat de partage de risques en Italie (Tableau 3) et non en France, pour lesquelles la procédure d'accès au marché a été lancée en même temps entre les deux pays (un décalage inférieur à 4 mois étant accepté). Le choix d'opérer une simple comparaison entre la France et l'Italie, sans autres pays, s'expliquent par le fait que l'Italie est le pays en Europe ayant le plus d'expérience et de recul vis-à-vis des contrats de paiement à la performance.

Tableau 8 - Délais d'accès au marché Italie vs Franceⁱ

Spécialités	Adcetris® (Brentuximab)	Halaven® (Eribuline)	Tasigna® (Nilotinib)	Tyverb® (Lapatinib)	Votrient® (Pazopanib)
Délai Italie AMM-Remboursement (jours)	610	1189	429	337	341
Délai France AMM-Remboursement (jours)	252	809	456	147	1257

NB : les délais sont calculés entre l'obtention de l'AMM et l'inscription au remboursement de la spécialité dans l'indication considérée

Le cas de **Votrient®** mis à part, puisque ce dernier a connu une très longue période entre son obtention d'AMM et son évaluation (symbolisée par la publication de son avis de CT), il semblerait qu'aucune accélération ne puisse être constatée et imputée aux contrats de paiement à la performance. Le faible nombre de molécules étayant la comparaison ainsi que leur date de commercialisation restreignent la portée conclusive de cette analyse. En effet, il pourrait paraître intuitif de penser, que pris au cas par cas, pour un pays et un produit donné,

ⁱ Comparaison issue d'une base de données privée, Prismaccess (Prioritis)

le recours à cette typologie de contrats pour des molécules plus récentes, pourrait débloquer et accélérer *de facto*, certaines négociations et procédures d'accès au marché.

Pour preuve il s'est écoulé pour la récente spécialité Yescarta[®], une période de 325 jours entre l'obtention de son AMM et la publication au Journal Officiel de son inscription au remboursement. Cette durée, bien que supérieure au délai réglementaire, est hautement inférieure à la moyenne constatée en France de 530 jours. Cette différence est à considérer d'autant plus qu'il s'agit d'une primo-inscription au remboursement. Dès lors, il est légitime d'envisager des délais d'accès au marché potentiellement plus longs que constatés pour une thérapie comme Yescarta[®], sans le recours à un contrat de paiement à la performance. Les données cliniques, la méthodologie sur laquelle elles reposent ou encore le prix revendiqué pour cette thérapie de rupture sont autant de paramètres qui auraient pu influencer de manière négative les délais d'accès au marché.

3.6 L'aube d'un changement de paradigme ?

A l'heure actuelle et depuis de nombreuses années, le principe de notre système de santé est tel que si un médicament prouve son efficacité, il est remboursé selon sa valeur démontrée. Ainsi, l'antagonisme se veut grandissant entre les industriels répondant à une logique de marché, et les Etats répondant à une logique de Santé Publique et de rigueur budgétaire. Cette discordance est-elle irrémédiable ?

Ces cinq dernières années, de nombreuses thérapies dites de rupture ont quelque peu ébranlé ce mécanisme, notamment à cause de leur approche novatrice. Les thérapies de rupture, par opposition aux thérapies « conventionnelles », constituent une avancée majeure de par leur mécanisme d'action et/ou l'efficacité thérapeutique qu'elles apportent. Elles représentent *a minima*, une avancée significative et sont signe d'un nouvel espoir pour les patients. Opdivo[®] (nivolumab) et Keytruda[®] (pembrolizumab), deux anticorps monoclonaux anti PD- L1 ayant considérablement amélioré le pronostic de certains cancers, peuvent être désignées ainsi. Plus largement encore, les nouvelles thérapies à caractère curatif sont qualifiables de thérapie de rupture (Sovaldi[®] (sofosbuvir) dans le traitement de l'hépatite C). Ces thérapies curatives de l'hépatite C ont constitué une première révolution, à savoir une transition d'une gestion de stock à une gestion de flux. Le coût initial est en effet très élevé puisque tout le réservoir

de patients atteints de la maladie est à traiter, pour *in fine* ne traiter durablement que les patients incidents. Le coût associé à ce traitement du flux reste mineur dans la mesure où cela correspond à une population très restreinte.

La deuxième révolution est en cours, portée par les thérapies à administration unique. Sont qualifiées ainsi, les thérapies permettant de guérir le patient par le biais d'une administration unique du produit. Parmi elles, seulement Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) et Kymriah® (tisagenlecleucel), indiquées dans le traitement de certaines hémopathies malignes, sont commercialisées ou sur le point de l'être à très court terme. Plusieurs autres thérapies sont en cours de développement et amenées à accéder au marché à court terme, et pas seulement dans le domaine de l'oncologie puisque Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec-xioi) est indiquée dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale.

Ces deux révolutions bouleversent le modèle tel que connu jusque lors, à savoir celui de la fixation d'un prix pour une boîte de médicament, et soulèvent la question de la valeur de la guérison. Comment valoriser un traitement curatif administré une seule fois, par rapport à un traitement symptomatique chronique qui a pour rôle d'accompagner le patient dans la maladie ? Un premier axe concret de réflexion serait de renforcer le rôle des modèles médico-économiques. Bien qu'imparfaits, ils sont une des rares solutions permettant d'approcher l'efficacité et la valeur de tels produits. Aujourd'hui ces modèles ne sont pas suffisamment utilisés pour ces molécules dans le cadre des négociations de prix. C'est un axe que le CEPS pense pertinent et aimerait intégrer aux travaux de réflexion en cours autour de l'élaboration du nouvel accord cadre.

Un autre axe qui peut être abordé en lien avec ces thérapies de rupture parfois curatives, est celui d'un potentiel changement de *business model*. Cette évolution serait davantage structurelle et moins tangible que le recours aux modèles médico-économiques, puisque qu'elle reposerait sur une bascule du système actuel de fixation de prix vers un modèle d'achat de gain de santé. En effet le CEPS, dans son rôle trivialement défini, de coller un prix sur les boîtes de médicaments qui seront achetées, serait dorénavant en charge de valoriser un gain de santé. Cela est déconnecté et à ne pas confondre avec les réflexions actuelles autour du financement au parcours ou de la capitation. En préambule, il convient de préciser qu'une telle évolution impliquerait nécessairement au préalable la définition d'un référentiel. Bien

que le gain de santé soit valorisé, il se doit d'être défini par rapport à une prise en charge de référence, qui est optimale. Il est en effet inconcevable de construire le montant alloué, sur un référentiel qui ne soit pas le meilleur possible.

Ce changement de *business model* impliquerait désormais la seule valorisation des traitements selon le gain de santé qu'ils procurent aux patients. Si l'évolution peut paraître intéressante à investiguer, plusieurs problématiques resteraient néanmoins à solutionner.

La première chose à faire serait de définir la meilleure prise en charge possible par pathologie, sur la base de laquelle serait évalué le gain de santé. Cela s'avère difficile, eu égard notamment à la diversité des pratiques en fonction de l'établissement considéré et à l'hétérogénéité d'une population.

Dans un second temps, la problématique soulevée par une telle éventualité serait liée à la pluralité des acteurs (professionnels de santé) impliqués. En effet, il faudra les rémunérer pour leurs efforts/actes. Le montant total étant fixé, celui-ci devant être partagé d'autant. La part résiduelle revenant à l'industriel se trouverait dès lors réduite, ce qui paraît inenvisageable par rapport au système actuel. Par ailleurs, sur quelle répartition serait défini l'impact de chacun ?

Ainsi, cela s'avère-t-il plus aisé dans une démarche où non pas la prise en charge complète serait valorisée selon le gain de santé, mais seulement le traitement médicamenteux ? Dans le cas du cancer par exemple, la guérison est évidemment valorisable mais qu'en est-il si le patient développe une autre pathologie peu de temps après ? Devrait-on tenir compte de l'imprévu dans l'effort de valorisation ou au contraire ne s'en tenir qu'au gain de santé quasi immédiat ? La deuxième problématique qui se pose avec une telle évolution, est celle du partage de marché entre les laboratoires. Si en effet, seul le gain de santé du traitement devient valorisable, il n'existerait plus de différences de prix entre spécialités de tel ou tel laboratoire. Chaque industriel serait ainsi rémunéré de la même façon par patient à qui il procure un gain de santé donné. De manière simplifiée, cela correspondrait peu ou prou à un contrat mutualisé entre tous les industriels, chose qu'il est extrêmement complexe à considérer.

Bien qu'il soit pour l'heure difficile d'imaginer quelconque évolution tangible, ces thérapies de rupture vont nécessairement soulever la question d'adaptation ou de refonte en profondeur du système. Une potentielle évolution dans le rôle du CEPS est, dès lors, à considérer. En tout état de cause, dans quelles proportions une économie comme celle de la Pharmacie, répondant à une logique mondiale, serait amenée à intégrer un marché si singulier ?

Conclusion

Compte tenu des nombreuses contraintes opérantes énoncées, il est difficile pour l'heure d'envisager les contrats de paiement à la performance comme une solution crédible et extrapolable à la majorité des molécules accédant au marché. Bien qu'un intérêt de ces contrats ne soit leur faculté d'objectiver la valeur en vie réelle du produit, leur utilisation limitée à un type de molécules doit être soulevée. En effet, il semblerait que ces contrats de paiement à la performance soient capables de livrer tout leur potentiel et intérêts lorsqu'ils sont réservés à des molécules pour lesquelles, malgré des incertitudes subsistantes, un fort besoin médical persiste. A cette définition répondent particulièrement certaines innovations récentes, majoritairement en oncologie ou en maladies rares, qu'elles soient des thérapies géniques ou thérapies ciblées. De même, les contrats de paiement à la performance semblent en l'état particulièrement adapté à des molécules pour lesquelles il existe une grande variabilité de réponse au traitement. Cette variabilité peut s'opérer à l'initiation ou tout au long du traitement. A cette description répondent par exemple les immunothérapies anti PD-L1 dont le coût de traitement est particulièrement onéreux.

Bien que les contrats de paiement à la performance semblent en l'état applicables et généralisables à ce sous type de spécialités pharmaceutiques, il est envisageable que la question de leur usage plus fréquent soit soulevée. En effet, l'opposition est croissante entre l'efficacité thérapeutique démontrée par le produit, et la propension à payer dans les différents systèmes nationaux de Santé. La France, marché pourtant relativement singulier quant à l'organisation et la régulation du système de santé, ne déroge pas à la règle. Cette dichotomie entre efficacité démontrée et propension à payer est sans doute actuellement le plus étayé outre-Atlantique, précisément aux Etats-Unis. En effet, le système de fixation des prix aux Etats-Unis relève d'une certaine opacité, au travers notamment des intermédiaires méconnus, qui chaque année, appliquent des augmentations tarifaires (77). A cela s'ajoute, le rôle de l'industriel laissé libre de fixer le prix de son médicament. Deux exemples récents rendent difficile l'infirmerie de la théorie selon laquelle le prix des médicaments aux Etats-Unis est parfois abusif, ou du moins intégrant d'autres considérations que celles regardées au cours du processus HTA (valeur ajoutée, efficience). Il s'agit tout d'abord de l'annonce par le

laboratoire américain AMGEN, intervenue en octobre 2018, de réduire de 60% le prix de son médicament hypocholestérolémiant Repatha® (evolocumab). Le second exemple est l'augmentation du prix facial de certains médicaments à l'instar de Pfizer annonçant l'augmentation du prix de 41 de ses médicaments en janvier 2019, soit 10% de son portefeuille.

En tout état de cause, et comme le gouvernement américain l'a annoncé, un changement en la matière de fixation des prix des médicaments aux Etats-Unis semble inéluctable. En effet, le président des Etats-Unis, Donald Trump, s'est récemment lui-même insurgé des tarifs des médicaments qu'il juge beaucoup trop élevés, « *parfois 60 ou 70% plus cher qu'ailleurs* », en ne manquant pas de pointer du doigt son voisin canadien. Fort de son slogan électoral « *Make America Great Again* », il refuse de voir perdurer un modèle économique dans lequel il estime que l'industrie pharmaceutique a « *depuis longtemps tiré profit* » des Etats-Unis à l'instar d'un mécène du reste du monde. Aussi, a-t-il annoncé la prochaine élaboration d'un décret en ce sens.

Le météorologue Edward Lorenz a pour la première fois formulé la métaphore de « l'effet papillon » pour tenter de répondre à la question : « *Le battement d'aile d'un papillon au Brésil peut-il provoquer une tornade au Texas ?* ». Ainsi, en invoquant la nécessité pour l'industrie pharmaceutique de trouver un/des relai(s) de croissance, le battement d'aile du papillon représenté par une nouvelle politique de prix aux Etats-Unis peut-il engendrer une tornade économique en Europe ? Une diminution du chiffre d'affaire, liée à des baisses de prix sur son marché majeur, ne pousserait-elle pas les industriels à se tourner vers un nouveau marché, à savoir l'Europe, et à y être plus exigeant face aux prix pratiqués ? Cela renforcé par l'importance grandissante du *reference pricing*, qui consiste à maximiser le prix facial du médicament servant de référentiel pour nombre d'autres pays, ne laisse-t-il pas présager d'une tendance à la hausse des prix des médicaments en Europe ?

Ainsi, dans la perspective d'un accroissement des coûts en Europe couplée à une démonstration clinique fidèle aux standards actuels, la pression pourrait s'intensifier et forcer les payeurs à enrichir l'arsenal disponible au service de la régulation financière. Le recours aux contrats de paiement à la performance, représentant dans certains cas d'ores et déjà une alternative crédible, pourrait s'intensifier. Ils constituent en effet, un levier supplémentaire

dans la procédure d'accès au marché de certaines spécialités. Si tant est que les infrastructures nécessaires soient mises à disposition, ils pourraient combler une place laissée vacante dans les options à disposition pour accorder les intérêts divergents du CEPS et des laboratoires, et *in fine* maintenir un accès à l'innovation.

Nul doute que le système de santé français, devra se réinventer et trouver les ressources nécessaires, afin de savoir faire place à l'innovation pharmaceutique. « *La santé n'a pas de prix mais elle a un coût* » est une maxime qui prendra un sens encore plus certain à l'heure où certaines thérapies géniques sur le point de pénétrer le marché, revendiquent une valorisation à plusieurs millions d'euros (1,6 M€ pour Zynteglo® indiqué dans le traitement la bêta-thalassémie, tandis que l'indemnité ATU décidée par l'industriel pour Zolgensma® s'élève à 1 945 000€) (78). L'enjeu principal à considérer sera, malgré ces coûts parfois prohibitifs, de tenter de pérenniser l'accès au marché de ces innovations. Elles représentent souvent des avancées thérapeutiques majeures, qui se doivent d'être disponibles pour le bénéficiaire final dont l'attente est grande, à savoir le patient.

THÈSE SOUTENUE PAR : Johann FOREST

TITRE : LES CONTRATS DE PAIEMENT A LA PERFORMANCE POUR L'ACCES AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE : SOLUTION CREDIBLE ET EXTRAPOLABLE ?

CONCLUSION :

Compte tenu des nombreuses contraintes opérantes énoncées, il est difficile pour l'heure d'envisager les contrats de paiement à la performance comme une solution crédible et extrapolable à la majorité des molécules accédant au marché. Bien qu'un intérêt de ces contrats ne soit leur faculté d'objectiver la valeur en vie réelle du produit, leur utilisation limitée à un type de molécules doit être soulevée. En effet, il semblerait que ces contrats de paiement à la performance soient capables de livrer tout leur potentiel et intérêts lorsqu'ils sont réservés à des molécules pour lesquelles, malgré des incertitudes subsistantes, un fort besoin médical persiste. A cette définition répondent particulièrement certaines innovations récentes, majoritairement en oncologie ou en maladies rares, qu'elles soient des thérapies géniques ou thérapies ciblées. De même, les contrats de paiement à la performance semblent en l'état particulièrement adaptés à des molécules pour lesquelles il existe une grande variabilité de réponse au traitement. Cette variabilité peut s'opérer à l'initiation ou tout au long du traitement. A cette description répondent par exemple les immunothérapies anti PD-L1 dont le coût de traitement est particulièrement onéreux.

Bien que les contrats de paiement à la performance semblent en l'état applicables et généralisables à ce sous type de spécialités pharmaceutiques, il est envisageable que la question de leur usage plus fréquent soit soulevée. En effet, l'opposition est croissante entre l'efficacité thérapeutique démontrée par le produit, et la propension à payer dans les différents systèmes nationaux de Santé. La France, marché pourtant relativement singulier quant à l'organisation et la régulation du système de santé, ne déroge pas à la règle. Cette dichotomie entre efficacité démontrée et propension à payer est sans doute actuellement le plus étayé outre-Atlantique, précisément aux Etats-Unis. En effet, le système de fixation des prix aux Etats-Unis relève d'une certaine opacité, au travers notamment des intermédiaires méconnus, qui chaque année, appliquent des augmentations tarifaires¹. A cela s'ajoute, le rôle de l'industriel laissé libre de fixer le prix de son médicament. Deux exemples récents rendent difficile l'infirmerie de la théorie selon laquelle le prix des médicaments aux Etats Unis est parfois abusif. Il s'agit tout d'abord de l'annonce par le laboratoire américain AMGEN, intervenue en octobre 2018, de réduire de 60% le prix de son médicament hypocholestérolémiant Repatha® (evolocumab). Le second exemple est l'augmentation du prix facial de certains médicaments à l'instar de Pfizer annonçant l'augmentation du prix de 41 de ses médicaments en janvier 2019, soit 10% de son portefeuille.

En tout état de cause, et comme le gouvernement américain l'a annoncé, un changement en la matière de fixation des prix des médicaments aux Etats-Unis semble inéluctable. En effet, le président des Etats-Unis, Donald Trump, s'est récemment lui-même insurgé des tarifs des médicaments qu'il juge beaucoup trop élevés, « parfois 60 ou 70% plus cher qu'ailleurs », en ne manquant pas de pointer du doigt son voisin canadien. Fort de son slogan électoral « *Make America Great Again* », il refuse de voir perdurer un modèle économique dans lequel il estime que l'industrie pharmaceutique a « depuis longtemps tiré profit » des Etats-Unis à l'instar d'un mécène du reste du monde. Aussi, a-t-il annoncé la prochaine élaboration d'un décret en ce sens.

Le météorologue Edward Lorenz a pour la première fois formulé la métaphore de « l'effet papillon » pour tenter de répondre à la question : « *Le battement d'aile d'un papillon au Brésil peut-il provoquer une tornade au Texas ?* ». Ainsi, en invoquant la nécessité pour l'industrie pharmaceutique de trouver un/des relai(s) de croissance, le battement d'aile du papillon

¹ « L'insuline, un scandale américain » - www.france24.com, consulté en octobre 2019

représenté par une nouvelle politique de prix aux Etats-Unis peut-il engendrer une tornade économique en Europe ? Une diminution du chiffre d'affaire, liée à des baisses de prix sur son marché majeur, ne pousserait-elle pas les industriels à se tourner vers un nouveau marché, à savoir l'Europe, et à y être plus exigeant face aux prix pratiqués ? Cela renforcé par l'importance grandissante du *reference pricing*, qui consiste à maximiser le prix facial du médicament servant de référentiel pour nombre d'autres pays, ne laisse-t-il pas présager d'une tendance à la hausse des prix des médicaments en Europe ?

Ainsi, dans la perspective d'un accroissement des coûts en Europe couplée à une démonstration clinique fidèle aux standards actuels, la pression pourrait s'intensifier et forcer les payeurs à enrichir l'arsenal disponible au service de la régulation financière. Le recours aux contrats de paiement à la performance, représentant dans certains cas d'ores et déjà une alternative crédible, pourrait s'intensifier. Ils constituent en effet, un levier supplémentaire dans la procédure d'accès au marché de certaines spécialités. Si tant est que les infrastructures nécessaires soient mises à disposition, ils pourraient combler une place laissée vacante dans les options à disposition pour accorder les intérêts divergents du CEPS et des laboratoires, et *in fine* maintenir un accès à l'innovation.

Nul doute que le système de santé français, devra se réinventer et trouver les ressources nécessaires, afin de savoir faire place à l'innovation pharmaceutique. « *La santé n'a pas de prix mais elle a un coût* » est une maxime qui prendra un sens encore plus certain à l'heure où certaines thérapies géniques sur le point de pénétrer le marché, revendiquent une valorisation à plusieurs millions d'euros (1,6 M€ pour Zynteglo^{®2} indiqué dans le traitement la bêta-thalassémie, tandis que l'indemnité ATU décidée par l'industriel pour Zolgensma[®] s'élève à 2 145 000€). L'enjeu principal à considérer sera, malgré ces coûts parfois prohibitifs, de tenter de pérenniser l'accès au marché de ces innovations. Elles représentent souvent des avancées thérapeutiques majeures, qui se doivent d'être disponibles pour le bénéficiaire final dont l'attente est grande, à savoir le patient.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 13/01/2020

LE DOYEN



Michel SEVE

Pour le Président
et par délégation

Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

T de Chaluis


LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

E BEUMON


² Dépêche APMnews du 14/06/2019 – « Bluebird Bio vise un prix de 1,6 million d'euros pour son traitement de la bêta thalassémie »

Bibliographie

1. Le Galès C. Pourquoi les nouveaux médicaments sont-ils si chers ?. médecine/sciences. 2018;34(4):354-361.
2. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004
3. Article R 163-4 du Code de la Sécurité Sociale
4. Article L 322-2 du Code de la Sécurité Sociale
5. Doctrine de la Commission de la Transparence, HAS. Octobre 2018.
6. JORF du 04 octobre 2012
7. Accord cadre du 31 décembre 2015 entre le CEPS et le LEEM
8. Article L 162-7 du Code de la Sécurité Sociale
9. Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie
10. Article R 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale
11. Article R 162-19 du Code de la Sécurité Sociale
12. Armand J, Blanc P. Santé 2030, une analyse prospective de l'innovation en Santé. LEEM; 2019.
13. Les entreprises du médicament en France - Bilan économique 2014. LEEM; 2015.
14. Les entreprises du médicament en France - Bilan économique 2018. LEEM; 2019.
15. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
16. Rapport d'activité, Comité Economique des Produits de Santé. 2017.
17. Direction Générale de l'Offre de Soins
18. Saout C, Catherine P. Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants. Conseil économique, social et environnemental; 2017.
19. Howard D, Bach P, Berndt E, Conti R. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. National Bureau of Economic Research; 2015 janv.
20. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses – Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018. CNAMTS ; 2017

21. Paris V. Le coût des anti-cancéreux : un défi pour les systèmes de santé des pays de l'OCDE. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 202, n° 5-6 (mai 2018): 989-1002.
22. Bae YHJ, Mullins CD. Do Value Thresholds for Oncology Drugs Differ from Nononcology Drugs? *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2014 nov;20(11):1086-92.
23. Polton D. Rapport Polton sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. 2015
24. Paris V. Value in Pharmaceutical Pricing, Country Profile: Australia. OECD Health Working Papers, 11 juillet 2013.
25. Tubeuf S. Évaluation économique des technologies de santé du NICE : un regard expert . *Les Tribunes de la santé* 27, n° 2 (2010): 79.
26. NHS. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016; 8 juillet 2016
27. Haute Autorité de Santé. Rapport d'activité de la Commission de la Transparence ; 2018
28. Van Hinloopen O. Les anticancéreux qui accèdent au marché français apportent-ils une preuve significative de leur efficacité clinique ? [Thèse d'exercice] : Université de Paris Saclay, 2018
29. Spinraza, Avis CEESP du 12 décembre 2017
30. Spinraza, Avis de la Commission de la Transparence du 31 janvier 2018
31. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience publiés sur la période 2014-2018, CEESP
32. Launois R. Quel recours aux contrats de partage de risques ? REES France, 2018
33. Paris, « La régulation du prix du médicament en France ». *Regards croisés sur l'économie* 5, n° 1 (2009): 215.
34. Abenheim L. Le nouveau paradigme de l'évaluation des médicaments en vie réelle. LASER (2015)
35. Nazareth T, Ko JJ, Sasane R, Frois C, Carpenter S, Demean S, et al. Outcomes-Based Contracting Experience: Research Findings from U.S. and European Stakeholders. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017 oct;23(10):1018-26.
36. Kelly C. US outcomes-based contracts: big uptick in interest, but not execution. Informa, 2016
37. Piatkiewicz TJ, Traulsen JM, Holm-Larsen T. Risk-Sharing Agreements in the EU: A Systematic Review of Major Trends. *PharmacoEconomics - Open*. 2017 juill 18;2(2):109-23.
38. Grubert N, O'Quinn S, Mani A. Pharmaceutical Managed-Entry-Agreements, MORSE Consulting. 2018
39. Ferrario A, Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals, the European experience. EMI²Net, 2013

40. Hunter CA, Glasspool J, Cohen RS, Keskinaslan. A literature review of risk-sharing agreements. *J Korean Acad Managed Care*. 2010; 2: 1–9
41. Kelly C. Velcade Rebate Scheme in UK Sets Up Broader Cost-Effectiveness Review. 2007.
42. Haute Autorité de Santé. Guide Myélome Multiple, Décembre 2010
43. Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Osińska B, Herholz H, Wendykowska K, et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Services Research*. 2010 juin 7;10(1).
44. NICE. Beta-interferons and Glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. 2018
45. Pollack A. Pricing pills by the results, *The New York Times*, 14 juillet 2007.
46. Pickin et al. The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study – Early Results and Lessons for the Future. *BMC Neurology* 9, n° 1 (décembre 2009): 1.
47. Cole, A., Cubi-Molla, P., Pollard, J., Sim, D., Sullivan, R., Sussex, J. and Lorgelly, P., 2019. Making Outcome-Based Payment a Reality in the NHS. OHE, RAND Europe, KCL and Cancer Research UK Research Paper.
48. Garrison et al, « Performance-Based Risk-Sharing Arrangements - Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force ». *Value in Health* 16, n° 5 (juillet 2013): 703-19.
49. Espín J, Rovira J, Garcia L. Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines. *Eminet*. 2011
50. Garattini L, Casadei G. Risk sharing agreements: What lessons from Italy? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2011 mars 24;27(2):169-72.
51. Garattini L, Curto A. Performance-Based Agreements in Italy: ‘Trendy Outcomes’ or Mere Illusions? *PharmacoEconomics*. 2016 juin 3;34(10):967-9.
52. Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. 2010 août;96(3):179-90.
53. Garattini L, Curto A, van de Vooren K. Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? *The European Journal of Health Economics*. 2014 avr 12;16(1):1-3.
54. Toumi M, Zard J, Duvillard R, Jommi C. Médicaments innovants et contrats d’accès au marché. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2013 sept;71(5):302-25.
55. Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: A comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Social Science & Medicine*. 2015 janv;124:39-47
56. Gonçalves FR, Santos S, Silva C, Sousa G. Risk-sharing agreements, present and future. *ecancermedicalscience*. 2018 avr 10;12.

57. Yu JS, Chin L, Oh J, Farias J. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements for Pharmaceutical Products in the United States: A Systematic Review. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017 oct;23(10):1028-40.
58. Institut National du Cancer / *National Cancer Institute* (2018)
59. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States. *Circulation*. 2011 mars;123(8):933-44.
60. Husereau D, Cameron C. Value-Based Pricing of Pharmaceuticals in Canada: Opportunities to Expand the Role of Health Technology, Canadian Health Services Research Foundation, Paper No.5. 2011.
61. Wonder M, Backhouse ME, Sullivan SD. Australian Managed Entry Scheme: A New Manageable Process for the Reimbursement of New Medicines? *Value in Health*. 2012 mai;15(3):586-90.
62. Lu CY, Lupton C, Rakowsky S, Babar Z-U-D, Ross-Degnan D, Wagner AK. Patient access schemes in Asia-pacific markets: current experience and future potential. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2015 févr 16;8(1).
63. Deloitte. Patient access to innovative medicine in Europe – a collaborative and value based approach. Janvier 2019.
64. Yondélis®, Avis de la Commission de la Transparence en date du 2 avril 2008
65. Lettre d'orientation aux ministres, Août 2016
66. Dépêche APMnews du 20 mars 2019 – « Cancer du poumon : lancement de Tecentriq® en France, avec un accord de prix basé sur un 'modèle de remboursement personnalisé' »
67. Dépêche APMnews du 09 juillet 2019 – « Le prix de la thérapie CAR-T Yescarta® fixé à 327 000€ »
68. 'Six médicaments autorisés en Europe ou aux Etats-Unis en moins de trois ans, plus de 700 essais cliniques sont en cours', *L'Express* – « Les thérapies géniques », consulté en octobre 2019
69. Raftery J. Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure. *BMJ*. 2010 juin 3;340(jun03 1):c1672-c1672.
70. Multiple Sclerosis Society. Risk Sharing Scheme for modifying therapies in the MS. Department of Health and Social Care, 2011.
71. Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020
72. Villani C, Schoenauer M, Bonnet Y, Berthet C, Cornut A, Levin F, Rondepierre B. Donner un sens à l'intelligence artificielle : Pour une stratégie nationale et européenne. 2018.
73. Cuggia M, Polton D, Wainrib G, Combes S. Rapport Health Data Hub, Mission de refiguration. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018.

74. Toumi M, Rémuzat C, Vataire A, Urbinati D. External reference pricing of medical products simulation-based considerations for cross-country coordination. European Union. 2014.
75. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
76. Article R 163-9 du Code de la Sécurité Sociale
77. « L'insuline, un scandale américain » - www.france24.com, consulté en octobre 2019
78. Dépêche APMnews du 14 juin 2019 – « Bluebird Bio vise un prix de 1,6 million d'euros pour son traitement de la bêta thalassémie »



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».