

L'accès au marché remboursé pour les médicaments :
Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats

Gérard de Pouvourville, Professeur à l'ESSEC
Avec le concours de Louis Mongrédien, CES

Note de travail préparée à la demande du LEEM.

Résumé

1. Depuis plus de dix ans, les autorités de remboursement et de fixation du prix des médicaments de nombreux pays accordent une importance croissante à la production de données sur l'efficacité, la sécurité et l'efficience des nouveaux produits après leur accès aux marchés remboursés, afin de conforter leur décision initiale et de procéder éventuellement à un ajustement des conditions de leur diffusion. Ces études viennent en sus du dispositif habituel de pharmacovigilance et des essais cliniques post-AMM réalisés par les industriels ou des équipes cliniques indépendantes. Elles sont en général réalisées par les industriels eux-mêmes sur la base d'un cahier des charges établi par les autorités de remboursement.

2. En sus de ces études « post-inscription », de nouvelles modalités contractuelles sont apparues, qui lient explicitement l'atteinte ou la démonstration de résultats à des modifications des conditions financières d'accès au marché remboursé, notamment en termes de prix.

3. Ces contrats sont regroupés sous l'appellation « accords de partage des risques fondés sur les résultats ».

4. Il y a prise de risque par l'industriel du médicament, qui, alors qu'il est titulaire d'une AMM, accepte de soumettre son produit à l'épreuve d'une évaluation complémentaire de son efficacité, sa sécurité et son efficience, en échange d'un accès au marché et dans l'attente d'une confirmation de sa valeur. En règle générale, l'industriel finance la production d'éléments de preuves supplémentaires. L'industriel accepte de prendre ce risque s'il anticipe ou fait face à des réserves de la part des autorités de remboursement et de fixation des prix, ce malgré un avis positif des autorités d'enregistrement. Il n'est pas anodin que les premiers accords de ce type aient été signés pour des produits très coûteux issus des biotechnologies.

5. Il y a prise de risque par l'autorité de remboursement et de fixation des prix, qui accepte de mettre le traitement nouveau à disposition des professionnels de santé et des malades, alors même qu'il ne dispose pas dans le dossier d'AMM de tous les éléments qui confirmeraient la valeur du produit. Le risque est à la fois financier – accorder un prix trop élevé à un produit qui par la suite se révélerait moins efficace qu'attendu – économique, utiliser des ressources qui pourraient être employées à un autre usage avec un bénéfice en santé supérieur-, et de santé publique- faire courir des risques inutiles aux patients. Le payeur accepte de prendre ce risque s'il pense néanmoins que refuser l'accès au remboursement serait une perte de chance pour les patients éligibles.

6. Ces accords peuvent prendre une grande variété de formes, en fonction des indicateurs de résultats obtenus, des clauses financières, de l'accès pour les patients. On retiendra ici deux formes stylisées, qui sont les accords de type « satisfait ou remboursé » et de type « voir pour payer ». Comme son nom l'indique, un accord « satisfait ou remboursé » conditionne la prise en charge du traitement pour chaque patient à l'atteinte d'un indicateur de succès du traitement, comme un taux de réponse, un examen biologique, des événements morbides ou éventuellement l'atteinte d'un seuil de prolongation de survie. Dans ce cadre, l'industriel s'engage à rembourser le traitement pour chaque patient qui n'aurait pas atteint la cible fixée *a priori*. Ce type d'accord est considéré par certains auteurs comme une forme de rabais de prix, sans production de données nouvelles sur l'efficacité du traitement. Cependant, lorsqu'il est assorti de la tenue d'un registre des patients traités, l'analyse rétrospective des données

recueillies peut permettre d'affiner la connaissance de l'efficacité du traitement, par exemple en identifiant de façon plus précise qu'au moment de l'accès au remboursement les sous-groupes de patients répondeurs.

Les accords du type « Voir pour payer » sont fondés sur la réalisation d'une étude prospective, permettant de lever les incertitudes relevées par les autorités de remboursement. La méthodologie de ces études peut être variée : des essais cliniques randomisés, des essais pragmatiques, des études d'épidémiologie clinique, des études observationnelles. La différence principale avec les accords « satisfaits ou remboursés » est que le déclenchement d'une clause économique ne survient qu'après que les résultats de l'étude sont acquis, et non pas pour chaque patient traité. Pendant la durée de l'étude, l'accord peut prévoir que tous les patients éligibles ont accès au traitement, seulement un sous-ensemble étant inclus dans un dispositif contrôlé d'observation.

7. Les accords « voir pour payer » se différencient de la pratique actuelle française : en règle générale, les études post-inscription demandées ne sont pas assorties d'une définition préalable de résultats à démontrer et seraient plutôt du type « voir pour renégocier ». Elles sont également souvent des études observationnelles, dont le but est de connaître l'usage qui sera fait du produit par les prescripteurs. De ce fait, les demandes de la HAS insistent sur le fait que le dispositif de recueil de données doit le moins possible interférer avec les décisions des professionnels de santé et les comportements des patients. Dans ces conditions, il est effectivement difficile de fixer *a priori* des objectifs d'efficacité, de sécurité ou d'efficience à démontrer, même s'il existe des méthodes permettant de contrôler en partie les nombreux biais d'interprétation des résultats obtenus. Par rapport aux accords « voir pour payer », ce type d'accord laisse plus de marge de manœuvre aux autorités de remboursement pour discuter à nouveau des conditions d'accès au marché, et introduit une plus grande incertitude pour l'industriel.

8. Il existe plusieurs façons pour les autorités de remboursement et de fixation de prix de gérer les incertitudes existantes au moment de l'accès au remboursement, sans pour autant recueillir des données supplémentaires sur l'impact du traitement sur la santé des patients. Outre les études de post-inscription, on peut restreindre les indications, fixer des durées de traitement, contrôler les pratiques de prescription, ou, si le rapport bénéfice/risque et la valeur du produit sont jugés acceptables au vu du dossier soumis, mettre en place des accords prix/volume pour récupérer une partie de la rente d'innovation au cours du temps, avant l'expiration du brevet. Comment choisir ? Deux méthodes de la théorie de la décision proposent des règles pour choisir d'investir ou non dans la production de connaissances nouvelles en situation d'incertitude.

9. La théorie de la valeur de l'information propose une méthode pour donner une estimation du prix qu'un décideur peut accepter de payer pour passer d'une décision en incertitude totale (représentée par un pari de type pile ou face) à une décision partiellement informée.

10. La théorie de la valeur d'option, ou valeur de quasi-option, est utilisée en finance mais aussi dans les décisions d'environnement. Dans ce cas, elle propose également une méthode pour estimer la valeur de l'option « attendre et connaître » par rapport à l'option « agir maintenant ». Cette méthode est pertinente dans les cas où la décision « agir » peut créer des irréversibilités potentiellement négatives, comme la disparition d'espèces. En santé, un risque fort d'irréversibilité existe lorsqu'il y a incertitude sur la survenue d'évènements indésirables graves et potentiellement létaux. Il existe des applications de ces deux méthodes en santé, notamment pour le calcul de la valeur de l'information. Cependant, ces méthodes présentent

un cadre axiomatique et un degré de sophistication méthodologique qui restreignent leur potentiel d'application en routine.

11. En l'absence d'un cadre normatif clair pour adopter un accord de partage des risques au lieu des autres dispositifs possibles, les auteurs s'accordent pour dire que ceux-ci ne doivent pas être une réponse systématique pour gérer l'incertitude, mais qu'elles peuvent être une solution dans les cas suivants :

- Le traitement répond à un besoin médical important, ou bien à des situations où les alternatives thérapeutiques sont peu satisfaisantes ;
- La justification de la valeur du traitement repose sur des bases scientifiques solides, bien établies, mais le dossier clinique présente des lacunes ;
- La réalisation d'une étude complémentaire apparaît après évaluation comme étant la meilleure, voire la seule solution ;
- Corollairement, les autres méthodes ne sont pas adaptées pour répondre aux questions posées ;
- L'objectif principal est de réduire les incertitudes sur l'efficacité et la sécurité, et non pas des questions d'impact budgétaire ;
- Enfin, l'étude est faisable dans un horizon temporel raisonnable.

12. Ces critères laissent une large part à une évaluation subjective de l'utilité de tels accords, ce qui explique qu'ils se soient diffusés de façon très variée selon les pays. A première vue, les accords du type « satisfaits ou remboursés » seraient bien adaptés pour des traitements très coûteux, aux résultats prometteurs, mais pour lesquels il existe une incertitude forte sur les patients répondeurs en l'absence de facteurs prédictifs identifiables par les essais cliniques, ou en l'absence d'un marqueur. C'est le cas notamment quand il est difficile de réaliser un essai clinique avec une puissance et une durée suffisante, pour des questions de recrutement. Mais c'est aussi le cas lorsqu'un produit arrive dans une classe thérapeutique où les besoins sont bien couverts, et où la garantie d'un remboursement devient un avantage comparatif pour le payeur par rapport à des produits moins chers. Mais on est alors proche d'un rabais de prix pur et simple.

Les accords de type « voir pour payer » pourraient être considérés par les payeurs comme l'indice d'un développement insuffisant de l'industriel promoteur. Cependant, là encore, il existe des cas où la réalisation d'essais cliniques complémentaires conduirait à allonger considérablement le délai d'accès pour les patients, alors que les deux parties s'accorderaient sur la valeur des éléments de preuves déjà acquis. C'est sur la base de tels jugements que les ATU ont été mises en place en France.

13. En complément, le dernier critère cité est de première importance. La faisabilité de tels accords est un critère déterminant de leur adoption, du fait de leur caractère contractuel. La moindre ambiguïté dans la conception du dispositif proposé peut en effet conduire à des controverses et à contentieux. A nouveau, les accords du type « satisfaits ou remboursés » paraissent plus simples à mettre en œuvre. Ils requièrent néanmoins de disposer d'un marqueur incontestable du succès ou de l'échec de traitement, que l'on peut mesurer de façon fiable (reproductibilité de la mesure). Par ailleurs, il est nécessaire que le système d'information qui va du patient et du prescripteur vers l'industriel et le payeur fonctionne de façon parfaitement fluide. S'il y a constitution d'un registre, alimenté par plusieurs prescripteurs, celui-ci doit faire l'objet de procédures d'assurance qualité.

Les accords du type « voir pour payer » ont une mise en œuvre dont la complexité s'apparente à celle d'un essai clinique. Puisqu'ils font l'objet d'un contrat avec clauses financières définies *a priori*, leur réalisation ne doit pas donner prise à contestation. Le contrat doit spécifier les modalités de gestion des contentieux. Leur durée peut mal s'accommoder du temps de la décision. Ils bénéficient de l'existence d'un système d'information efficace. Leur gouvernance doit garantir l'impartialité de l'interprétation des résultats, ce qui plaide en faveur de la supervision de l'étude par un groupe d'experts dont l'indépendance doit être incontestable, vis-à-vis des deux parties engagées. Enfin, au cours de la réalisation de l'étude, des connaissances sur le traitement peuvent être produites par d'autres acteurs, non engagés par le contrat. Il paraît difficile d'exclure de les utiliser en complément, au risque de les voir infirmer les résultats de l'étude contractuelle. Dans ce cas, le respect du contrat à la lettre pourrait devenir difficile.

14. Pour conclure, la mise en œuvre de tels accords en France requière une coordination forte entre la HAS et le CEPS, puisqu'ils lient la mesure de l'efficacité et de la sécurité des traitements explicitement aux conditions de leur rémunération. La HAS doit intervenir sur la définition des protocoles d'observation et le CEPS adapter les décisions de prix. Enfin, dans la mesure où ces accords comportent des clauses formelles de prix, on a analysé dans cette note quels apports ils pouvaient avoir en fonction des ASMR, puisqu'ils introduisent en quelque sorte la notion d'ASMR conditionnel.

Sommaire

L'accès au marché remboursé pour les médicaments :

Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats

1. Introduction
2. Une définition générale des contrats de partage de risque fondé sur les résultats
3. Une typologie des contrats de partage des risques fondés sur les résultats

Gérer les incertitudes au niveau individuel

- 4.

Quelle justification économique des contrats de partage des risques fondés sur les résultats ?

Le point de vue de l'entreprise

Le point de vue de l'autorité de remboursement

5. Mise en œuvre des contrats de risque partagés fondés sur les résultats

Les contrats fondés sur des critères de succès/échec d'un traitement

Les contrats fondés sur la réalisation d'une étude post-inscription

La « gouvernance » du contrat

Les controverses autour de la méthode

Le calendrier de réalisation

Le recueil et le partage des données

Le financement de l'exécution du contrat

Un traitement équitable des produits concurrents

6. Quel apport informationnel des accords de risque partagé ?

« Satisfait ou remboursé »

« Voir pour payer »

7. L'insertion des accords de partage des risques en France

Quelle place pour les accords de risque partagé dans ce contexte ?

8. Conclusions

Annexe 1

1. La valeur de l'information

2. La théorie de la valeur d'option

L'accès au marché remboursé pour les médicaments :

Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats

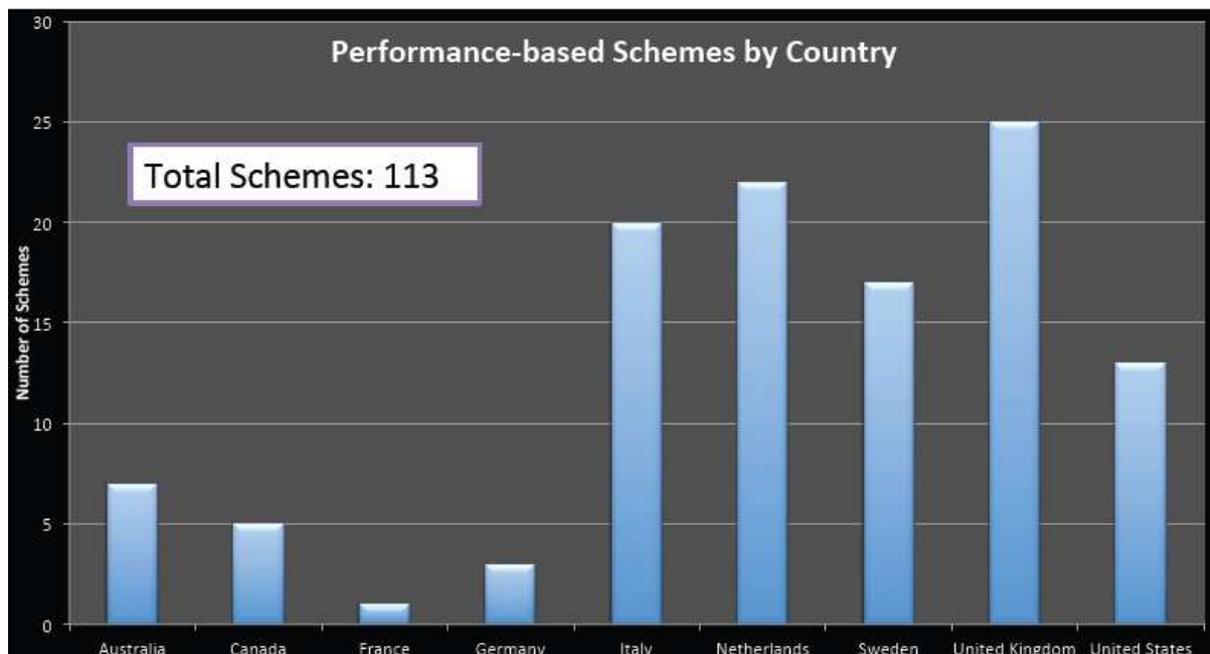
1. Introduction

Si la sécurité des produits de santé fait l'objet de longue date d'une surveillance des autorités sanitaires de tous les pays, on peut observer depuis plus de dix ans qu'elles portent également une attention croissante à leur efficacité en utilisation courante, ce que les anglo-saxons appellent « effectiveness », par opposition à l'« efficacy », qui définit l'effet d'un produit dans les conditions expérimentales des essais cliniques.

Cette attention n'est pas déconnectée de la préoccupation de sécurité des produits, puisqu'elle peut conduire à réévaluer le rapport bénéfice/risque de ceux-ci, mais elle a clairement une finalité économique. En effet, elle peut conduire également à modifier l'estimation de la valeur d'un produit et donc du prix qu'un payeur est prêt à payer pour le rendre disponible sur le marché.

En France, la réévaluation quinquennale des médicaments par la Commission de la Transparence (CT) s'appuie sur les données disponibles sur l'utilisation des médicaments pour confirmer ou infirmer les cotations antérieures du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), avec des conséquences sur le niveau ou même le principe d'un remboursement, ainsi que sur le prix des produits. Les études dites de post-inscription, demandées par soit par la Commission de la Transparence, soit par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), ont été initiées en 1997 et témoignent de l'importance accordée par les autorités sanitaires aux observations de la vie du médicament en vie réelle.

Cette évolution n'est pas propre à la France. Le Pharmaceutical Outcomes & Research Program de l'Université de l'Etat de Washington, USA, a constitué une base de données dont l'objectif est de recenser au niveau international les accords entre laboratoires, autorités d'accès au remboursement et payeur, dont la finalité est de conditionner le remboursement (*coverage*) à la production de données nouvelles (*coverage with evidence development*, ou CED). A ce jour, plus de 100 accords ont été identifiés depuis 1997 et renseignés dans cette base, qui se répartissent de la façon suivante entre les pays.



Parmi ces accords, une partie recouvre des contrats entre un laboratoire et une autorité de remboursement et de fixation des prix, liant explicitement une clause financière et la démonstration d'un résultat. L'accord de ce type le plus fréquemment cité est celui signé en 2002 par le NICE avec les laboratoires commercialisant des interférons β et le glatiramère pour le traitement de la sclérose en plaques. Le NICE avait refusé la prise en charge de ces nouveaux traitements, au titre d'un désaccord entre son estimation du ratio incrémentiel de coût par QALY et celui estimé par les laboratoires. Sous la pression des associations de patients, le NICE avait accepté de revoir son avis, en autorisant la prise en charge des patients dans le cadre d'un dispositif contrôlé dont le but était d'estimer, pour les patients traités, le ratio coût-efficacité, par comparaison avec un groupe bénéficiant des traitements préexistants, selon les recommandations de l'Association des Neurologues Britanniques. Le suivi devait durer 10 ans, avec des évaluations intermédiaires tous les deux ans. Les médecins anglais pouvaient également prescrire les traitements innovants en dehors de ces indications, mais les patients n'étaient pas inclus dans l'étude. Au cas où le ratio mesuré était supérieur au seuil de 36 000 £ par QALY, les laboratoires devaient rembourser les sommes trop perçues sur la base de la différence entre le prix initial accordé et le prix permettant d'atteindre le ratio seuil.

On reviendra dans la suite sur le bilan tiré de cette expérience. L'important, dans cet exemple, est l'illustration du terme de contrat de partage de risque fondé sur les résultats. Le risque économique accepté par le payeur est estimé par le bénéfice en termes de nombre de QALYs qui auraient pu être obtenus si le prix des produits avait effectivement été celui qui conduisait au ratio-seuil de 36 000 £ par QALY ; le risque financier est égal au nombre de patients effectivement traités multiplié par la différence de prix entre le prix de commercialisation et le prix conduisant effectivement au seuil retenu. Pour les laboratoires, le risque était financier et égal au versement de « trop perçu » calculé selon la méthode précédente. En l'occurrence, le contrat ne mentionnait pas le retrait de la prise en charge des traitements étudiés.

Il y a eu depuis d'autres exemples de ce type de contrats, tant en Angleterre que dans d'autres pays. La mise sur le marché de produits à prix très élevés, issus des biotechnologies et

destinés à des petites populations de patients, a sans nul doute joué un rôle important dans leur émergence. Dans ces cas de figures, plusieurs sources d'incertitudes peuvent expliquer les réticences d'une autorité de remboursement. La nouveauté du mécanisme d'action et l'incertitude résultante en termes à la fois de sécurité à long terme (exemple des immuno-modulateurs); l'hétérogénéité observable de l'efficacité, identifiée par des réponses différentes par sous-groupe; la difficulté de prévoir la durée de traitement ou de définir une règle d'arrêt de traitement, dans le cas d'un traitement d'entretien; l'absence d'essai contre comparateur, ou une durée d'essai jugée trop courte; enfin, de façon corollaire aux incertitudes précédentes, l'anticipation d'un impact budgétaire ou d'un ratio coût-efficacité élevé.

Dans ces cas, un contrat de partage des risques peut être une alternative à l'absence de prise en charge si l'autorité de remboursement a néanmoins un avis positif sur l'intérêt du traitement, particulièrement dans le cas d'une maladie grave et dans un domaine où il existe peu ou pas d'alternative efficace. Un laboratoire promoteur d'une innovation présentant ces caractéristiques peut anticiper une réponse négative à une demande de remboursement en proposant de tels contrats dès la première soumission. Ce type de contrat peut s'appliquer à des produits destinés à des maladies à forte prévalence, pour lesquelles le remboursement du traitement peut avoir un impact budgétaire important et lorsqu'il existe une incertitude sur son efficacité relative par rapport aux traitements existants.

Par exemple, Novartis a signé un accord avec deux caisses d'assurance maladie allemandes garantissant le remboursement du traitement de l'ostéoporose par Aclasta® en cas de fracture. Pour la même pathologie, Sanofi-Aventis et Procter&Gamble Pharmaceuticals ont signé un accord avec Health Alliance, une « managed care organisation », remboursant le traitement des fractures survenant chez les patientes traitées par Actonel¹.

2. Une définition générale des contrats de partage de risque fondé sur les résultats.

Défini de la façon la plus générale², il y a accord de partage de risque:

- Quand deux parties s'engagent dans une transaction où il subsiste des incertitudes importantes sur un ou plusieurs attributs de celle-ci;
- Quand l'accord prévoit explicitement un lien entre le niveau des résultats obtenus en vie réelle sur ces attributs et la rémunération de la transaction;
- Quand l'accord implique une prise de risque financier pour les deux parties:
 - Pour le promoteur du produit, une perte de revenus si le produit n'atteint pas sa cible; une valorisation positive et des conditions stables d'accès au marché en cas de succès;
 - Pour le payeur, le risque financier est celui du paiement du produit et des éventuels surcoûts non prévisibles; en cas de résultat positif, la certitude d'une valeur ajoutée pour la population;
 - Pour les deux, le coût de la production de l'information requise pour l'exécution du contrat.

¹ Carlson B. Satisfaction guaranteed or your money back. *Biotechnol Healthc.* 2009 October; 6(4): 14-16, 21-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799096/>

² de Pourvoirville G. Risk-sharing agreements for innovative drugs: a new solution to old problems? *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7(3):155-7.

- Enfin, par définition, un tel contrat n'exclut pas qu'en cas de résultats positifs, le promoteur du produit ne bénéficie pas d'une amélioration des conditions financières d'accès au marché, sous la forme d'un élargissement de la population traitée, d'une augmentation du prix unitaire, ou éventuellement lorsque c'est possible d'une extension de la protection brevetaire.

La Task Force d'ISPOR³ propose une définition plus détaillée de ces contrats, présentée au congrès de Madrid en novembre 2011. Selon ce groupe d'experts, un contrat de ce type présente les caractéristiques suivantes :

1. *Il comporte un programme de recueil de données nouvelles – soit par accord entre l'industriel et l'autorité de remboursement, soit à l'initiative de cette dernière – afin de réduire l'incertitude sur l'efficacité attendue (y compris sur la présence d'effets négatifs) et le ratio coût-efficacité du médicament (ou du dispositif médical, de la procédure diagnostique) ou sur toute autre résultat pertinent, ou de l'impact en coût sur les services de santé.*
2. *Le recueil de données est initié après l'admission au remboursement mais avant la diffusion complète du produit, c'est-à-dire dans le début du cycle de vie du produit.*
3. *Le prix ou le chiffre d'affaires du produit sont soit liés explicitement par une formule au résultat du programme de recueil de données, soit implicitement par le biais d'une clause assujettissant le remboursement, le prix et le chiffre d'affaires à révision future. La clause de performance porte sur la réduction de l'incertitude sur les résultats attendus (à savoir l'efficacité en pratique courante) qui va avoir un impact sur le ratio coût-efficacité et de l'incertitude sur l'utilisation du produit (la population éligible sera-t-elle atteinte ?)*
4. *Les incertitudes peuvent être de la nature suivante :*
 - a. *Les résultats attendus pour la population traitée, en comparaison à ceux obtenus par les principaux comparateurs ;*
 - b. *La taille et la valeur des atténuations de coût, par exemple comme le nombre d'admission à l'hôpital ;*
 - c. *La proportion de patients répondeurs, définis comme étant ceux pour lesquels les résultats du traitement atteignent un seuil donné, fixé a priori*
 - d. *Le nombre de patients éligibles et l'impact budgétaire qui en résulte ;*
 - e. *Le pourcentage de patients traités selon les indications remboursées*
5. *Ces accords conduisent à une distribution différente des risques entre les autorités de remboursement et l'entreprise de celle qui découle des arrangements habituels.*
6. *Ils ne sont pas non plus des accords déguisés (ou réels, note de l'auteur) de rabais de prix, même si dans certains cas ces derniers peuvent comporter des clauses qui se rapprochent des contrats de partage des risques.*

³ <http://www.ispor.org/taskForces/documents/ISPOR-PBRS-Task-Force-FINAL-11-7-2011%20.pdf>

Le point 5 appelle les commentaires suivants. Dans la pratique habituelle de fixation d'un prix, la distribution des risques est la suivante. Le payeur final prend le risque que le médicament soit moins efficace qu'attendu, ou que son rapport bénéfice/risque soit moins bon ; auquel cas il a accepté un prix trop élevé. *A contrario*, si le médicament est plus efficace que prévu, il est rare que le payeur accepte de revenir sur le prix initial et c'est l'entreprise qui est pénalisée. Mais dans les deux cas, en dehors des accords prix-volume qui peuvent accompagner les contrats traditionnels, le contrat ne donne pas lieu à des compensations financières *ex post*.

Dans un contrat fondé sur la mesure de résultats, le payeur limite son risque initial en ne s'engageant à payer que sur la base d'un service rendu et non pas attendu ; l'entreprise prend le risque que le service rendu soit inférieur au service attendu et d'être alors obligée de rembourser une partie des sommes perçues. En général, elle s'engage aussi à financer le dispositif d'observation permettant de constater le service rendu ; en cas d'échec elle doit verser une compensation financière. En principe, en cas de succès, elle devrait pouvoir compter aussi sur une compensation financière de la part du payeur, mais comme nous l'avons dit plus haut, ce cas est rare. La compensation la plus fréquente sera alors le maintien d'un prix ou des ajustements de reversement dans le cadre d'accords prix-volume.

Le point 6 distingue les accords de partages de risque fondés sur les résultats des accords de rabais. Ce point est important. Les accords de rabais sont en effet fondés sur deux logiques différentes. Ils peuvent traduire du pouvoir de marché différent d'un payeur à l'autre sur un territoire national. C'est le cas aux Etats-Unis, où des organismes d'assurance privée peuvent utiliser le pouvoir d'achat lié à leur taille pour obtenir d'un laboratoire un prix plus bas que le prix « officiel » qu'il demande au moment de la mise sur le marché.

Ils sont également le reflet de l'idée qu'il est légitime pour le payeur de demander un rabais si le volume des ventes d'un produit augmente au-delà des prévisions initiales, signalant en quelque sorte le succès du produit. Il ne s'agit pas là d'un partage des risques, mais bien d'un partage de la rente de l'innovation au cours du temps.

Enfin, ces contrats ne requièrent pas le recueil de données nouvelles sur la performance clinique des produits : ils ne sont pas fondés sur les résultats observés en termes de rapport bénéfice/risque.

3. Une typologie des contrats de partage des risques fondés sur les résultats

La définition ci-dessus décrit les caractéristiques générales des contrats à l'étude. L'observation des contrats existants recouvre néanmoins une grande variété d'arrangements, que plusieurs auteurs ont tenté de réduire en distinguant plusieurs types^{4,5,6}. Là encore, le

⁴ Carlson JJ, Garrison LP, Sullivan SD. Paying for Outcomes: Innovative Coverage and Reimbursement Schemes for Pharmaceuticals. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 15(8): 683-7, 2009

⁵ 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*. Mar 10, 2010

⁶ McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R, Menon D; Banff AEDSummit. Access with evidence development schemes: a framework for description and evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(2):143-52.

travail réalisé par la Task Force mandaté par l'ISPOR nous paraît être la forme la plus aboutie, en ce qu'elle repose d'une part, sur la nature des incertitudes gérées par les contrats, leurs conséquences financières, leurs conséquences en termes de diffusion des produits et d'accès pour les patients. Le diagramme page suivante présente cette typologie de façon synthétique.

Ce graphique recouvre l'ensemble des contrats envisageables, y compris, sur la gauche du diagramme, en grisé, les accords dits « financiers », non indexés sur la mesure de résultats d'efficacité ou de sécurité. On ne commentera que la partie non grisée du diagramme.

Gérer les incertitudes au niveau populationnel

Une première série de contrats repose sur la réalisation d'études populationnelles, au sens où la réduction de l'incertitude à l'origine du contrat passe par la réalisation de travaux visant à compléter le dossier clinique initial sur tout ou partie des patients éligibles au traitement, en utilisant les méthodes de la recherche clinique et de l'épidémiologie.

A l'extrême droite, les incertitudes principales au cœur des contrats sont d'abord celles liées à la perception par les autorités de remboursement d'un développement clinique encore incomplet :

- La durée des essais n'est pas assez importante
- La taille de la population incluse est insuffisante
- Les critères d'efficacité sont des critères intermédiaires
- Il n'y a pas de comparateur, ou le comparateur n'est pas adéquat
- La population des essais cliniques est hétérogène, ou les résultats laissent à penser que l'efficacité est différente selon des groupes de patients.

Dans ce cas, du point de vue de l'autorité de remboursement, le contrat aura pour objectif principal de compléter ce développement. C'est le cas des décisions du NICE « Only for research », qui implique qu'un programme complémentaire de recherche clinique soit mis en place. Il peut être difficile dans ce cas de pré-spécifier un résultat attendu, par exemple en confirmation d'une quantité d'effet. La caractéristique de tels contrats est qu'ils limitent l'accès au produit aux seuls patients inclus dans les essais entrepris. Une variante est alors un contrat qui permet l'accès au produit à tous les patients éligibles, dès lors qu'il existe en parallèle un programme d'essai clinique « Only with research », « seulement avec un programme de recherche ».

Une deuxième source d'incertitude est relative à l'évaluation de la performance du produit en vie réelle. Dans ce cas, le produit est remboursé et accessible à tous les patients éligibles et satisfaisant les critères des indications remboursées. Mais le laboratoire doit financer une ou des études dont les résultats conditionneront ses conditions de prise en charge : couverture et prix. Dans ce cas, les questions que se pose l'autorité de remboursement peuvent être les suivantes :

- Quel est la durée optimale de traitement ?
- Comment le traitement est-il utilisé et quel est son impact sur les services de santé ?
- Quel est son efficacité (éventuellement sécurité) en vie réelle ?

Les études post-inscriptions à la française sont à ranger dans cette catégorie. La majorité d'entre elles ne spécifient pas un résultat attendu, qui serait lié formellement à une modification des conditions de prix et de remboursement.

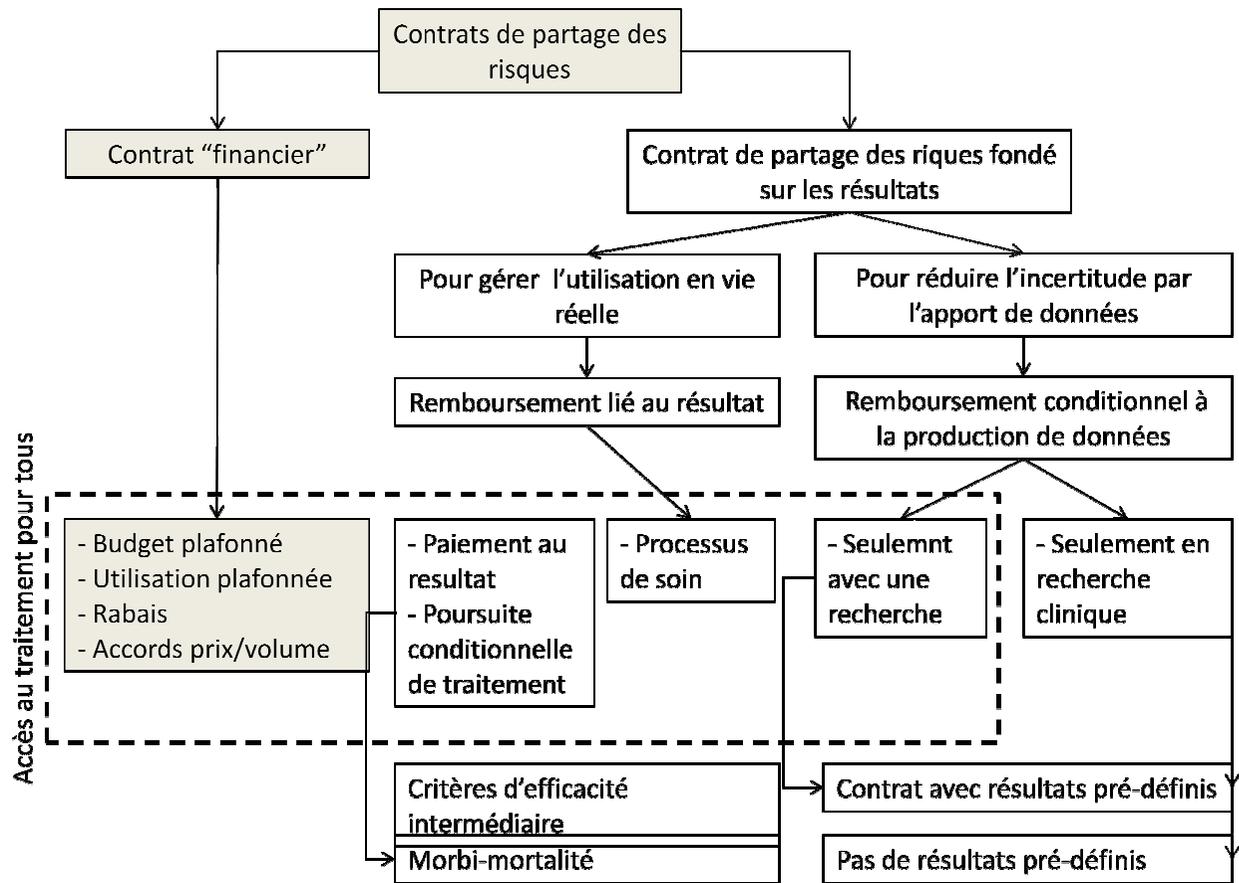
Il y a cependant un petit nombre d'exceptions. Au cours du congrès ISPOR d'octobre 2009 à Paris, Noël Renaudin, alors Président en titre du CEPS, a fait état de trois contrats qui prévoyaient un lien effectif entre un résultat attendu, à montrer au cours d'une étude post-inscription et le prix de la molécule.

Le premier contrat concernait une nouvelle forme à libération prolongée du Risperidone, un antipsychotique pour le traitement de la schizophrénie, dont le laboratoire attendait qu'il diminue de façon significative la fréquence et la sévérité des crises et partant, le nombre de recours à l'hôpital. L'accord conclu prévoyait d'une part, le versement par le laboratoire d'une provision ; une baisse de prix était également prévue si le résultat attendu n'était pas atteint (réduction significative du nombre d'hospitalisations). Dans le cas d'un résultat positif, la provision était remboursée et le prix maintenu. En l'occurrence, la démonstration a été positive.

Le deuxième exemple cité est celui d'un contrat portant sur les glitazones, l'objectif étant de vérifier sur la longue période si ces nouveaux anti-diabétiques oraux permettaient de retarder le passage à l'insuline en permettant un contrôle glycémique plus durable que les produits disponibles, tous génériques. L'étude a échoué à faire cette démonstration et les prix des produits concernés ont été baissés.

Le troisième contrat concerne également une nouvelle classe d'anti-diabétiques oraux, les gliptines. Comme pour les glitazones, le pari du contrat était celui d'un contrôle glycémique plus durable de l'association gliptine/merformine en comparaison avec l'association metformine/sulfamides. Dans ce cas encore, le contrat stipule que le prix facial accordé à la première inscription serait baissé au cas où le résultat ne serait pas atteint, avec un remboursement des sommes trop perçues au cours de la période d'étude. Les résultats de ces contrats ne sont pas encore connus.

Le contrat de partage des risques de NICE sur la sclérose en plaques, déjà mentionné, appartient également à cette classe de contrat où les clauses de partage de risque sont indexées sur un résultat attendu de l'étude mise en place.



Gérer les incertitudes au niveau individuel

En se déplaçant vers la gauche dans le diagramme, on regroupe des contrats dont l'esprit est assez différent des contrats précédents. Ce sont des contrats du type « satisfaits ou remboursés », par le biais desquels le laboratoire s'engage à rembourser les échecs de traitement. L'observation du résultat est donc faite patient par patient. Ces contrats peuvent comporter également des clauses de poursuite conditionnelle du traitement et s'insérer dans un processus de contrôle de l'utilisation des produits (comme les Protocoles Temporaires de Traitement en France). Ces contrats ne nécessitent pas la mise en place d'une étude populationnelle dont l'objectif est de confirmer les résultats du plan de développement clinique initial, en cela ils s'apparentent à des modalités spécifiques de rabais de prix.

Un premier exemple de tels contrats est celui signé entre le NICE et Janssen- Cilag en 2007 pour l'admission au remboursement de bortezomib (Velcade®) dans le traitement du myélome multiple. Le contrat stipule que le bortezomib est indiqué pour les patients après un premier échec de traitement ou après une greffe de moelle. Les patients reçoivent au plus quatre cycles de traitement, à la suite desquels un test sanguin ou urinaire est effectué, de façon à déterminer s'il y a réponse partielle ou totale. Le traitement ne peut être poursuivi qu'en présence d'une réponse. Les traitements administrés aux patients non répondeurs sont remboursés au NICE.

Le ranibizumab (Lucentis®) pour le traitement de la DMLA a fait l'objet d'un accord différent dans son esprit, puisqu'il n'est pas directement conditionné par la mesure d'un résultat. Le NICE estime qu'au-delà de 14 injections du produit, il n'y a pas d'efficacité démontrée du traitement, ou tout du moins, avec un ratio coût-efficacité trop élevé. Comme pour bortezomib, les injections au-delà du plafond de 14 devront être payées par le laboratoire.

AIFA, l'agence italienne homologue de la HAS, a généralisé le paiement au résultat pour un certain nombre de molécules onéreuses. Depuis 2006, ce serait 49 produits qui rentreraient dans un dispositif de paiement à la performance. Le système est fondé sur une demande d'autorisation de traitement en ligne auprès de l' AIFA, adressé par le pharmacien hospitalier. Pour chaque produit sous paiement à la performance, l'Agence peut ainsi constituer un registre exhaustif des patients traités. Si le patient ne répond pas au traitement, ou s'il subit un effet secondaire important, en général au cours une période de quatre à douze mois, le pharmacien hospitalier doit le signaler à son autorité régionale de santé et à l'AIFA, pour demander un rabais de prix de 50% sur le traitement déjà engagé. Ce type de contrat présente donc à la fois une clause de paiement à la performance, mais permettrait aussi éventuellement de mener une étude observationnelle (mais non contrôlée) de l'efficacité/toxicité du médicament.

Très récemment, la Catalogne a annoncé la signature d'un contrat de partage des risques fondé sur la performance avec Astra Zeneca, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules par gefinitib (Iressa®) pour les patients avec une mutation EGFR confirmé. Il est convenu que le laboratoire remboursera le traitement si des résultats attendus, prédéfinis dans l'accord, ne sont pas obtenus.

4. Quelle justification économique des contrats de partage des risques fondés sur les résultats ?

Cette question a déjà été abordée de façon générale dans la présentation de ce type d'accords. Depuis plus de dix ans, maintenant, les autorités de remboursement et de fixation de prix n'acceptent plus le pari traditionnel qui était fait par le passé, selon lequel il suffisait qu'un produit nouveau ait fait la preuve de son efficacité dans un programme de développement clinique bien conduit pour qu'il soit admis au remboursement. En l'occurrence, les prix élevés de produits issus des biotechnologies ont aussi eu un impact important, mais la problématique de la gestion de l'incertitude peut se retrouver aussi pour des produits traditionnels utilisés pour des maladies à forte prévalence, comme dans le cas du diabète de type 2. Ce qui déclenche une attitude prudentielle de la part des autorités de remboursement, c'est le prix absolu et comparatif d'un traitement nouveau, son impact budgétaire et le souci de payer pour un service effectif.

Le point de vue de l'entreprise

Du point de vue d'un laboratoire promoteur d'un produit nouveau, ces contrats sont alors perçus comme une des modalités possibles de diminuer l'aversion au risque des payeurs. En effet, ce qui compte du point de vue de l'industriel est d'accéder au marché remboursé le plus vite possible, compte tenu d'une protection brevetaire limitée dans le temps et de la concurrence d'autres firmes. L'arrivée rapide sur le marché présente aussi l'avantage de mettre le traitement à l'épreuve plus rapidement et donc de collecter des données pour affiner le message de la valeur créée. L'alternative serait d'anticiper les réactions des payeurs par rapport au dossier clinique et économique (lorsque celui-ci est requis) en prolongeant la phase de développement.

L'arbitrage entre ces deux solutions est simple dans son principe, mais le calcul peut être compliqué. L'allongement du développement clinique a un coût direct et un coût induit, celui du raccourcissement de la période d'exploitation du brevet. Ce coût peut être justifié si ce développement clinique donne les résultats attendus qui augmenteront l'acceptabilité du dossier par les autorités de remboursement, permettront de conforter un bon prix pour des indications peu restrictives.

Il doit être comparé avec les revenus tirés d'une mise sur le marché remboursé plus rapide mais conditionnelle, avec des restrictions d'indication, par exemple. Dans cette équation, le coût du dispositif de suivi doit être inclus car il est souvent à la charge du promoteur. On peut cependant raisonnablement penser que ce coût est faible par rapport aux sommes en jeu.

Dans le cas d'un paiement à la performance, ces revenus sont modélisables en partie : le promoteur peut faire un pari raisonné sur le taux de performance de son produit et prévoir le montant des reversements à faire en cas d'échec. Il peut aussi anticiper sur l'accord et ce taux d'échec en ajustant sa proposition initiale de prix à la hausse. *A contrario*, et ce point mérite d'être souligné, le payeur peut lui aussi anticiper ce comportement du laboratoire et exiger un prix facial initial plus bas, qui tienne compte du taux de succès ou d'échec attendu. Il proposera également de revaloriser le prix au cours du temps si la performance observée du produit est meilleure que prévue. Enfin, notons qu'il sera nécessaire au laboratoire de provisionner dans ces comptes des pertes de revenus potentiels liées aux reversements au payeur.

Ce calcul est plus complexe lorsque c'est le payeur qui impose une étude post-inscription, sans spécifier un résultat attendu (étude observationnelle pure) qui serait lié à une décision de

remboursement et de prix. En effet, il est dans cas difficile de prévoir quelles seront les conclusions de l'étude, ce qui ouvre une nouvelle incertitude pour les deux parties. En particulier, il est plus difficile pour l'entreprise de calculer une provision, en ne sachant pas quelles seront les décisions prises par le payeur au vu de résultats incertains.

Le point de vue de l'autorité de remboursement

Il est plus difficile à analyser. L'autorité de remboursement dispose en effet d'au moins deux solutions alternatives : le refus du remboursement ou le choix de restrictions d'accès, sans demande de données supplémentaires. Par ailleurs, dans le cas de contrats impliquant la production de données complémentaires, le choix d'une modalité d'étude dépend aussi de la nature de l'incertitude pertinente pour la décision.

Pour illustrer ce point, on citera la position prise par le CEPS avant son changement de Président en 2011. Cette position a été exprimée au cours du congrès de l'ISPOR à Paris, en 2009. Noël Renaudin considérait alors qu'il existait deux grandes classes d'incertitudes : celles qui peuvent être évitées avant la présentation au remboursement, celles qui sont irréductibles.

L'exemple d'une incertitude évitable est celle du développement clinique insuffisant d'un nouveau produit, en particulier l'absence d'études contre comparateurs actifs, ne permettant pas une évaluation de l'amélioration du service rendu. Citons : « *Des contrats de partage de risques n'ont pas vocation à se substituer à un développement clinique incomplet* ».

Il y aurait trois types d'incertitudes irréductibles au moment de l'accès au remboursement. Le premier cas est celui de l'hétérogénéité de l'efficacité du traitement parmi les patients éligibles. Cette incertitude est intrinsèque au développement clinique d'un produit et il peut être difficile, voire impossible de construire un programme clinique permettant une analyse rigoureuse par sous-groupe. Dans ce cas de figure, un programme de paiement au résultat est envisageable, mais une autre solution est de demander un prix moins élevé au laboratoire.

Le deuxième cas est celui de la différence attendue entre l'effet du produit en vie réelle et les données des essais cliniques. Ces différences peuvent être attribuables au produit lui-même, mais également au fonctionnement des services de santé (qualité des prescriptions, observance des patients,...). Il peut être difficile de démêler les deux et la préconisation est l'étude post-inscription sans lien formelle entre un résultat attendu et une décision de prix/remboursement.

Le troisième cas qui est le seul, selon Noël Renaudin, qui justifierait un accord de partage des risques, est celui où il existe de bonnes raisons de penser que le produit peut apporter des bénéfices qu'on ne peut pas démontrer dans un essai clinique, comme une meilleure observance au traitement ou des coûts évités. Ce cas de figure est celui évoqué plus haut dans les trois exemples français. Dans ce cas, si le laboratoire réalise une bonne étude post-inscription pour démontrer son argument, il est possible d'engager un contrat fondé sur les résultats.

Les deux alternatives mentionnées comportent néanmoins le risque suivant pour l'autorité de remboursement : celui de priver des patients du bénéfice d'un traitement nouveau, soit

complètement, soit pour certains d'entre eux. La perception de ce risque n'est pas indépendante de la pression que peuvent exercer les associations de patients et les cliniciens, pression qui a souvent conduit le NICE à revenir sur des décisions négatives pour proposer un contrat de partage des risques. D'un point de vue économique, il est à mettre en balance avec les bénéfices potentiels de l'investissement des sommes non dépensées sur d'autres actions thérapeutique et le coût de l'acquisition de l'information permettant de lever l'incertitude sur le produit en discussion.

Ce calcul n'est jamais fait de façon formelle par les autorités de remboursement, même s'il existe un cadre théorique et des méthodes pour calculer la valeur attendue de l'information produite par des investigations complémentaires. C'est d'ailleurs rarement l'autorité de remboursement qui supporte le coût de celle-ci. Son risque est alors essentiellement de payer trop cher le service rendu par le produit pendant la période d'investigation, qui peut être compensé par des reversements à la production des résultats.

5. Mise en œuvre des contrats de risque partagés fondés sur les résultats

On mettra l'accent dans cette section sur des facteurs clés de la réussite de tels contrats, au sens de l'absence de contestations majeures qui pourraient survenir au cours de son déroulement ou à sa conclusion. On distinguera les contrats du type « satisfaits ou remboursés », des contrats fondés sur la mise en œuvre d'une étude.

Les contrats fondés sur des critères de succès/échec d'un traitement.

La bonne exécution de ce type de contrat dépend de deux facteurs. Le premier est la définition précise des critères qui définissent le succès ou l'échec du traitement, et qui déclenchent un paiement ou un remboursement. En général, il s'agit d'un critère intermédiaire, comme un taux de réponse, mesuré par un ou une série de tests diagnostiques. L'accord peut éventuellement inclure des clauses relatives à des effets indésirables du traitement. Par exemple, si un traitement requière une surveillance spécifique pour prévenir un évènement indésirable grave, le laboratoire peut s'engager à prendre en charge à la fois le coût de ce dispositif de surveillance et éventuellement de la prise en charge de l'évènement s'il survient. Du point de vue des obligations contractuelles, il est nécessaire que la vérification des clauses donne le moins possible prise à contestation et contentieux. Plus le schéma est simple (un seul critère), moins il sera contestable dans son application. Dans le cas de tests biologiques, ceci peut s'obtenir, entre autres, par un audit d'assurance qualité des équipes chargées de l'administrer et de le réaliser. Il convient également que les valeurs seuil de chaque critère soient définies sans ambiguïté.

Même si l'autorité de remboursement et le laboratoire se mettent d'accord sur ce critère intermédiaire, il peut toujours persister un doute sur sa pertinence, notamment sa relation avec des critères cliniques plus durs, comme des évènements cliniques significatifs ou la mortalité. Les contrats de cette catégorie comportent généralement la création d'un registre des patients traités, condition nécessaire à leur exécution. En sus de l'exécution du contrat, il est possible d'utiliser ces données pour conduire une évaluation plus complète de l'impact du traitement à terme.

Le deuxième facteur est la fiabilité du dispositif d'identification des patients traités et d'administration du ou des tests définissant le succès ou l'échec de traitement. L'organisation d'un tel dispositif n'est pas insurmontable, avec les outils de communication disponibles. Ils s'apparentent à la mise en œuvre d'une entente préalable, ce qui est le cas en Italie, par exemple. Pourtant, il convient de ne pas en sous-estimer les difficultés. Par exemple, on est encore loin en France d'un circuit parfaitement fluide de prescription informatisée au sein de chaque établissement ; le circuit de transmission des données des établissements vers les OMEDIT est de qualité hétérogène d'une région à l'autre. La transmission directe des données des prescripteurs vers l'Assurance Maladie, qui ferait office de « payeur direct » dans le cadre d'un dispositif d'entente préalable, doit aussi être fiabilisé.

Ce type de contrat peut également avoir un impact sur le circuit de distribution du produit, puisqu'il peut requérir un approvisionnement par petits lots, voire à la pièce, compte tenu d'éventuels durées limitées de conservation des produits. Le circuit serait encore plus compliqué s'il s'agit d'une forme orale, potentiellement disponibles en pharmacie d'officine.

Enfin, le circuit des flux financiers entre payeur et laboratoire doit faire l'objet d'un accord spécifique sur sa périodicité et ses modalités. Une question centrale est celle du bénéficiaire d'un éventuel remboursement, en cas d'échec de traitement. S'agit-il de l'établissement hospitalier dont le prescripteur a décidé du traitement ? Ceci serait logique, puisque c'est lui qui aura engagé la dépense au préalable en achetant le produit. Un autre circuit, au sein duquel le remboursement se ferait, en France, à l'Assurance Maladie, nécessiterait l'organisation d'une forme de compensation pour les établissements, à l'euro près.

Les contrats fondés sur la réalisation d'une étude post-inscription

Ces contrats présentent une différence majeure avec les contrats précédents : ils seront résolus lorsque l'étude négociée entre les deux partenaires aura produit ses résultats, même si les partenaires peuvent convenir d'étapes intermédiaires. Mais comme dans un essai clinique, les rendus intermédiaires ont plutôt une fonction de pharmacovigilance que de jugement porté sur l'efficacité et ne permettent en principe d'anticiper sur les résultats finaux, qui conditionnent l'exécution des clauses financières ou d'accès au remboursement de l'accord. On présentera dans un premier temps l'étude de cas de l'accord Sclérose en Plaques signé par le NICE en 2002. La publication des résultats sur deux ans de cet accord en 2009⁷ a en effet soulevé outre Manche une polémique riche d'enseignements quant aux difficultés liées à leur mise en œuvre.

Les principales caractéristiques en sont les suivantes⁸ :

- *Objectif de l'accord* : mesurer les résultats des traitements par interféron et glatiramer pour une cohorte de patients, afin d'ajuster leurs prix si les résultats sont moins bons que prévus par le modèle coût-efficacité initial développé par l'Université de Sheffield.
- *Critère d'inclusion* : tous les patients du Royaume-Uni remplissant les critères de l'Association Britannique de Neurologie définissant la forme RR de la sclérose en

⁷ Boggild M, Palace J, Barton P, Ben-Shlomo Y, Bregenzer T, Dobson C, Gray R. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator. *BMJ* 2009;339:b4677

⁸ Rafferty J. Costly failure of a risk sharing scheme. *BMJ* 2010;340:1282-1284.

plaques, ou la forme de progression secondaire pour lesquels la fréquence des poussées est le facteur clinique dominant.

- *Type d'étude* : Cohorte observationnelle prospective
- *Population d'étude* : un sous-ensemble des patients éligibles.
- *Résultats* : le score EDSS (score de handicap fonctionnel), mesuré une fois par an
- *Statistique de résultat* : évolution par rapport à la valeur à l'inclusion pour une moyenne pondérée de proportion de patients dont le score EDSS a évolué jusqu'à 4,6 et 7.
- *Résultat attendu* : l'évolution observée du score EDSS doit conduire à un ratio coût-efficacité calculé de 36,000 £ /QALY, sachant qu'un score QALY est attaché à chaque score EDSS.
- *Population contrôle* : contrôle historique à partir d'une base de données canadienne ayant inclus des patients suivis pendant 25 ans, comportant des patients n'ayant pas reçu de traitement immuno-modulateur.
- *Nombre de patients inclus* : de 7900 à 9000 patients éligibles, 5500 à 700 attendus pour l'analyse ;
- *Durée de l'accord* : 10 ans, avec une révision de prix tous les deux ans.
- *Règles d'arrêt* : arrêt de traitement en cas d'échec, d'évènement indésirable non toléré, ou grossesse.
- *Financement* : le NHS paie le traitement, le dispositif de suivi est financé par le Ministère de la Santé et les quatre laboratoires pharmaceutiques signataires.
- *Gouvernance* : un comité de pilotage comprenant des représentants des quatre laboratoires, la Multiple Sclerosis Society and Trust, l'Association Britannique de Neurologie, le Royal College of Nursing/Association of Multiple Sclerosis Nurses, et quatre directions du Ministère de la Santé. Un panel indépendant d'adjudication est composé d'un Président indépendant, d'un biostatisticien, les personnalités de l'industrie *intuitu personae*, plus un représentant des directions du Ministère de la Santé, de la Multiple Sclerosis Society et du Trust, enfin de l'Association Britannique de Neurologie.

L'inclusion a été close en 2005. En sus des évaluations intermédiaires, un premier rapport de synthèse a été publié en 2009, avec le détail des résultats pour les années 2005 à 2007. Ce rapport a montré que la progression de la maladie sous traitement a été beaucoup plus péjorative que celle prédite par le modèle initial, mais également moins bonne que dans la population contrôle, non traitée. En particulier, si le traitement avait un impact sur le nombre de poussées, en revanche, il ne paraissait pas ralentir la progression de la maladie, mesurée par la progression du handicap. Néanmoins, le groupe indépendant d'adjudication n'a pas recommandé de baisse de prix, au titre que la durée de suivi n'était pas suffisante, des analyses complémentaires étant requises pour conclure.

Plusieurs commentaires de cette décision⁹ ont été publiés dans le British Medical Journal, dont on retient les points suivants.

⁹ Raffery J. Costly failure of a risk sharing scheme. BMJ 2010;340:1282-1284.
Mc Cabe et coll. Continuing the scheme is unjustified. BMJ 2010; 340: 1285-1287

La « gouvernance » du contrat

Une analyse critique de l'accord de risque partagé mis en place par NICE sur le traitement de la sclérose en plaque met l'accent sur l'importance d'une gouvernance indépendante du dispositif d'évaluation en vie réelle de traitements. En l'occurrence, il existait bien une distinction entre un comité de pilotage, réunissant les deux principales parties, et un conseil dit « indépendant », devant prononcer une interprétation des résultats. Si l'on se réfère à la description qui précède, cependant, la critique principale qui a été faite au dispositif est la trop forte implication des professionnels de santé et des patients directement intéressés à l'accès aux thérapies innovantes, notamment le Multiple Sclerosis Trust, une association à but non lucratif qui avait été à l'origine de la contestation du NICE de ne pas rembourser les traitements, ainsi que l'Association Britannique de Neurologie. Il semble par ailleurs que le Comité de Pilotage lui-même n'ait pas eu le pouvoir ultime de décision en matière de révision de prix, cette décision appartenant au politique. Selon Raferty, auteur d'un article dévastateur sur l'accord, le conseil indépendant aurait dû être constitué comme un comité d'experts externes d'un essai clinique, totalement indépendants de toutes les parties prenantes. Raferty regrette également que les payeurs finals, les autorités régionales de santé, n'aient pas eu voix au chapitre au sein du comité de pilotage.

On serait alors dans une situation contractuelle ambiguë. D'une part, le décideur en dernier ressort, le politique, n'apparaît pas comme formellement tenu par les résultats observés de l'étude, bien qu'il soit représenté par des fonctionnaires au sein du Comité de pilotage. D'autre part, le conseil consultatif, qui aurait dû avoir un mandat purement scientifique, a eu une composition qui ne le met pas à l'abri de luttes d'influences.

Cet exemple met en avant l'importance de définir de façon non ambiguë les clauses d'exécution du contrat. Une fois un accord obtenu sur un protocole d'étude, il est nécessaire de s'assurer de l'indépendance de l'équipe qui est en charge de sa conduite et de l'analyse des résultats. Cette indépendance peut être renforcée par la présence d'un comité externe de contrôle des données, comme c'est le cas dans un essai clinique. Une deuxième recommandation est de s'assurer que, lorsque les résultats sont acquis et que le projet s'est déroulé conformément au protocole, le contrat signé engage les parties et les clauses financières s'appliquent sans discussion. Au regard des articles publiés, il semble en l'occurrence que le politique ait gardé un pouvoir discrétionnaire d'une décision éventuellement en contradiction avec les règles fixées *ex ante*.

Ce comité externe peut être également chargé de l'interprétation finale des résultats. Ce point est critique. Dans le fonctionnement actuel des études post-inscriptions en France, le laboratoire propose à la HAS un comité scientifique qui engage sa responsabilité en approuvant le protocole et le rapport final d'études. C'est ensuite à la HAS d'analyser les résultats et d'en tirer ses propres conclusions. Celles-ci peuvent être de deux natures. La HAS peut considérer que l'étude n'a pas été exécutée avec la rigueur requise et éventuellement sanctionner l'entreprise. Dans le cas où le cahier des charges initial a été respecté, la HAS a une indépendance totale dans l'interprétation des résultats et dans la rédaction d'un avis conduisant à une décision de réévaluation. Ceci est justifié dans la mesure où les études de post-inscription ne comportent pas à l'heure actuelle de clause formelle liant des niveaux de résultats attendus à une révision d'ASMR ou de prix. Si c'était le cas, et pour éviter des contentieux, il convient que le contrat spécifie l'entité indépendante des deux parties, définie d'un commun accord à la signature du contrat, qui va analyser le rapport d'étude et ses conclusions, de façon à réaliser les clauses du contrat.

Les controverses autour de la méthode.

Dans le cas anglais, le choix a été fait d'une analyse de cohorte avec un contrôle historique sur des données venant d'un autre pays. Ce choix aurait pu d'entrée de jeu donner lieu à discussion : il a été justifié principalement par l'absence d'alternatives thérapeutiques satisfaisantes, rendant éthiquement difficile la conduite d'un essai randomisé sur la longue durée, permettant de tester l'hypothèse d'un effet des traitements sur la progression de la maladie.

Mais il s'est avéré que parmi les raisons évoqués par le conseil consultatif pour ne pas conclure à une révision des prix sur la base d'un résultat pourtant négatif, celui-ci a critiqué les choix initiaux du protocole : inadéquation d'un contrôle historique alors que l'épidémiologie clinique de la maladie a pu évoluer, inadéquation des mesures de coûts et d'utilité dans le modèle économique initial, inadéquation du score EDSS pour mesurer de façon fiable l'évolution de la maladie par le biais des handicaps qu'elle provoque. McCabe et al. suggèrent alors que la recommandation de ne pas réviser les prix s'expliquerait en partie par la crainte qu'en cas de recours en justice des industriels impliqués si les prix baissaient, les critiques portant sur les biais méthodologiques du dispositif auraient sans doute conduit à leur donner raison.

Ce point permet de mettre l'accent sur cinq précautions importantes à prendre dans le cas d'accord de partage de risque de ce type.

Premièrement, les objectifs du contrat doivent être définis de la façon la plus précise possible. Lorsque celui-ci inclut la réalisation d'une étude, à la demande de l'autorité de remboursement, celle-ci doit justifier le contenu de sa demande, de façon à adopter la méthode la plus adaptée à l'obtention de résultats probants. Il existe en effet plusieurs méthodes, avec des degrés divers de robustesse : la référence étant l'essai clinique randomisé, on peut également mettre en œuvre un essai randomisé pragmatique, une étude cas-témoins, une étude de cohorte ou un registre, une étude observationnelle simple ou recourir à une modélisation, dans le cas d'une étude coût-efficacité. Il convient alors qu'il y ait un accord complet sur les objectifs, la méthode, les données recueillies et le plan d'analyse, avec ses avantages mais aussi ses limites, et que cet accord soit formalisé, dans des délais prédéfinis qui engagent toutes les parties prenantes. En particulier, remettre en cause les limites du protocole au moment de la présentation des résultats pour les contester ne respecte pas la dimension contractuelle de ce type d'accord.

Deuxièmement, le contrat doit prévoir des règles d'arrêt de l'étude entreprise, par exemple dans le cas d'évènements indésirables imprévus et majeurs.

Troisièmement, il est éventuellement possible que les limites de la méthodologie, acceptées au départ, conduisent à des résultats non concluants, sans pour autant qu'il y ait eu déviation du protocole. Le contrat doit donc prévoir ce cas de figure en termes de conséquences financières.

Quatrièmement, l'accord initial doit prévoir le plan d'analyse complet des données, pour éviter des analyses *post hoc*, par exemple des analyses d'efficacité par sous-groupe. Si on reprend l'exemple de l'accord NICE sur la sclérose en plaque, le rapport intermédiaire a mis en évidence que pour environ un tiers des patients traités, il y avait stabilisation, voire amélioration du score EDSS. Dans ce cas, il est tentant de mener une analyse pour identifier des facteurs prédictifs des patients répondeurs. Les résultats de cette analyse pourraient alors

conduire à une renégociation ciblée des prix et des populations cibles. Si les deux parties estiment néanmoins que cette flexibilité est souhaitable, alors elle doit être prévue au moment de la signature de l'accord initial.

Enfin, deux situations problématiques peuvent survenir au cours et à la fin de la réalisation de l'étude. Des études indépendantes, réalisées par d'autres acteurs dans le temps du contrat, peuvent apporter des réponses partielles, confirmatoires ou infirmatives, que l'une ou l'autre des parties voudront utiliser pour renforcer leur prise de décision. De même, il n'est pas rare en recherche clinique, que la publication des résultats d'une étude donne lieu à discussion et à controverse, notamment quand d'autres résultats portant sur les mêmes traitements ont été publiés ailleurs. Dans le cadre d'un contrat avec des implications financières fortes, l'ouverture de telles controverses donnerait lieu à une forte incertitude pour les deux parties. Le contrat doit-il alors stipuler que l'application des clauses financières ne doit tenir compte que de l'étude prévue au protocole initial ? Il paraît difficile pour une autorité de remboursement publique de renoncer à utiliser toute la connaissance disponible au moment de la réévaluation du produit, prévue dans le contrat. Or, les implications financières sont telles pour l'industriel qu'il pourra difficilement accepter, sauf dans le cas d'évènements indésirables graves, que l'autorité de remboursement forme son jugement et sa décision sur d'autres informations obtenues en dehors du cadre contractuel.

La problématique est différente lorsqu'il y a seulement demande de données complémentaires sans lien formalisé entre le résultat final de l'étude demandé et la révision d'un prix ou de l'accès au remboursement. Mais dans ce cas, d'une part, il convient néanmoins que la partie demanderesse accepte de façon formelle le protocole proposé par l'industriel; d'autre part, que les modalités d'interprétation des résultats soient confiées à une instance indépendante des deux parties, ou fassent l'objet d'un débat contradictoire ouvert.

Le calendrier de réalisation.

En France, la réalisation des études post-inscription est en principe synchrone avec la périodicité prévue de réinscription au remboursement, ou avec le calendrier conventionnel dans le cas du CEPS. Or, en fonction des objectifs poursuivis, la durée requise pour une étude peut dépasser cette périodicité administrative, alors même que ses résultats doivent servir à instruire l'évaluation et préparer les décisions. Au-delà des spécificités françaises, cette synchronisation est nécessaire, alors même que parfois, les questions posées peuvent requérir un temps long d'observation. Une des principales critiques adressées au contrat pour la sclérose en plaque proposé par NICE est spécifiquement une durée trop longue (dix ans), durée qui se justifiait par le rythme d'évolution de la maladie. Plus la durée d'observation est importante, plus la réalisation complète de l'étude est sensible à des écarts de calendrier. Dans le cas de l'accord du NICE, c'est l'inclusion des patients dans la cohorte qui a été beaucoup plus longue que prévue. De ce fait, l'analyse publiée en 2009 ne pouvait porter que sur un recul de trois ans, justifiant alors la remarque du conseil consultatif de suivi et du comité de pilotage d'un suivi insuffisant pour conclure. De même, une des critiques faites au modèle italien est que pour certaines maladies, l'observation effective d'une réponse au traitement peut être sous-estimée, rendant ainsi inopérant l'accord financier.

Cette exigence d'une synchronisation peut alors conduire à revoir les objectifs de l'étude demandée, sauf à convenir d'une dérogation au calendrier réglementaire habituel. Par ailleurs, plus la durée du contrat est longue, plus il sera difficile de maintenir un degré de complétude et de qualité élevée des données, quelque soit la qualité des investigateurs : une variable

difficilement contrôlable est celle du comportement des patients inclus, mais aussi parfois celles des centres participant au recueil des données.

Le recueil et le partage des données

Tout contrat de partage des risques requière un dispositif spécifique de recueil de données. Lorsque l'accès à tout ou partie des données relève de l'autorité de remboursement, ou qu'elle a la possibilité d'y accéder, il convient de faciliter la réalisation de l'étude en les mettant à la disposition des investigateurs, dès lors que les exigences de protection du secret médical sont satisfaites. C'est le cas en particulier de données relatives au recours aux services de santé et éventuellement de données de facturation, dans le cas d'une étude économique. Cette exigence traduit le fait que les deux signataires d'un contrat de partage des risques ont un intérêt commun à produire des résultats en utilisant des données incontestables.

Par ailleurs, les données doivent être rendues accessibles aux deux parties, sous condition de respect de la protection de l'identité des patients inclus dans l'étude.

Le financement de l'exécution du contrat

Le financement de tels accords comprend le financement direct du traitement rendu accessible, à la charge de l'autorité de remboursement et des services de santé, et le financement proprement dit du monitoring du contrat. Du point de vue de l'autorité de remboursement, ce paiement représente le risque financier qu'il prend en acceptant un remboursement conditionnel du traitement. Sur le second point, on distinguera à nouveau le cas des contrats fondés sur le paiement au résultat par patient, des contrats fondés sur la production d'une étude, dont les résultats conditionnent la mise en œuvre des clauses financières, de façon explicite ou non.

Dans le premier cas, la responsabilité du succès ou de l'échec du traitement incombe à l'autorité de remboursement, qui délègue cette tâche aux services de santé. Le fait que l'observation du résultat génère éventuellement un surcoût (examen spécifique) fait partie de la négociation de l'accord. Ceci peut être requis par l'autorité de remboursement s'il s'agit d'utiliser un test diagnostique spécifique (biomarqueur) développé par le laboratoire.

Dans le second cas, la charge du financement du recueil d'observations et de leur analyse incombe généralement au laboratoire promoteur du traitement à l'étude.

Un traitement équitable des produits concurrents

La production de connaissances dans le cadre d'un tel contrat peut être également bénéfique aux concurrents, par exemple en suggérant des effets « classe » dont pourront se servir d'autres laboratoires en faisant l'économie de l'administration de la preuve. Il y a des externalités positives des connaissances produites. Ceci soulève la question des obligations à imposer aux « suiveurs ». Si l'on ne veut pas rompre une règle d'égalité de traitement de la concurrence, il convient le cas échéant, si les mêmes incertitudes se présentent pour des produits similaires, que l'autorité de remboursement leur impose le même type de contrat, même si les clauses financières ne sont pas exactement les mêmes. Dans certains cas, cela justifie, comme dans le cas de l'accord SEP avec le NICE, de monter une étude commune avec plusieurs partenaires.

La publicité des accords

Lorsqu'un accord prévoit la réalisation d'une étude permettant d'améliorer l'efficacité et la sécurité d'un produit, ainsi que sa place dans les stratégies thérapeutiques des prescripteurs, il est recommandé que ces résultats soient rendus publics. Cela afin de diffuser les connaissances auprès des professionnels de santé, mais aussi pour permettre d'ouvrir un débat pluraliste sur ces résultats. Cette recommandation s'applique aux études post-inscription en France, puisqu'elle permettrait à la HAS et à la CT d'argumenter de façon transparente ses décisions de réévaluation.

La divulgation des clauses financières fait l'objet de débats. Dans le cas de l'accord SEP du NICE, les résultats de l'analyse intermédiaire et la décision qui en découlé en termes de décision de prix ont été rendus publics et ceci a suscité la controverse que nous avons évoqué plus haut. A l'inverse, la règle acceptée par les deux parties dans le cadre d'un accord prix-volume, sans production de données supplémentaires, est la protection de la confidentialité des clauses. Ceci se justifie de deux façons.

D'une part, les accords prix-volume sont fondés en général sur des prévisions de vente et de parts de marché, données stratégiques pour l'entreprise et qu'elle ne souhaite pas faire connaître aux concurrents. D'autre part, en cas de publicité sur ces clauses, la pratique quasi-universelle de la fixation comparative des prix entre les pays conduirait les pays suivants à aligner leurs négociations de prix non plus sur le prix facial obtenu sur les premiers marchés, mais sur une anticipation de prix plus bas. Cet argument est d'autant plus sensible dans le cas de marchés concurrentiels ou pluralistes d'assureurs, comme aux Etats-Unis d'Amérique ou en Allemagne. Dans ce cas, la donnée « prix » est autant une variable stratégique pour les acheteurs que pour les fournisseurs. Danzon¹⁰ suggère même que le cloisonnement des marchés est une condition nécessaire à la pratique par les laboratoires d'une discrimination par les prix « à la Ramsey » garantissant aux laboratoires un profit suffisant pour couvrir les dépenses de R&D en les répartissant de façon optimale entre les acheteurs en fonction de l'élasticité de leur demande aux prix. Dans le cas contraire, les « acheteurs » des différents pays (ou assureurs) adopteraient un comportement de passager clandestin « free rider », en n'assumant pas leur part de financement des dépenses de R&D.

Les accords de partage de risque fondés sur les résultats justifient-ils un changement de règle du jeu ? Dans les deux modèles que nous avons étudiés plus en détail, le prix est garanti *ex ante* pendant toute la durée de l'accord. Si l'accord contient une clause de révision de prix à l'issue d'une étude, le nouveau prix sera rendu public. Au contraire d'un accord prix-volume, l'industriel a intérêt à rendre public les conditions de l'accord. Cela manifeste de sa volonté de prendre en compte des incertitudes importantes et de ne pas esquiver sa responsabilité. Cela témoigne aussi de sa confiance dans son produit. Il peut en attendre également, soit un traitement identique pour des concurrents réels ou potentiels, soit les inciter à adopter le même comportement. Par ailleurs, cela ouvre l'espace de débat autour des résultats de l'étude, dont l'interprétation ne pourra plus être faite dans un cadre bilatéral strict. L'accord engage aussi publiquement l'autorité de remboursement. Ces aspects positifs devraient compenser l'éventuelle appréciation négative d'un tel accord, qui pourrait semer les doutes sur les bénéfices réels du traitement. Enfin, dans un tel accord, la constitution de provision pour pertes est plus aisée, puisque le prix futur est connu.

¹⁰ Danzon P. Price discrimination for Pharmaceuticals : welfare effects in the US and the EU. Int J Econ Business 1997, 4:3; 301-321.

Le même raisonnement peut s'appliquer pour un accord du type « satisfait ou remboursé », notamment un prix facial garanti *ex ante* jusqu'à réévaluation en fonction de l'expérience accumulée. Par ailleurs, la mise en place de ce type d'accord requière la participation des prescripteurs, qui constateront le succès ou l'échec du traitement et déclencheront le remboursement. En revanche, les résultats (taux de succès ou d'échec) sont connus de façon continue, contrairement au cas des accords précédents. Cela nécessite donc la constitution de provisions annuelles variables et incertaines, qui peuvent avoir un impact aléatoire sur les résultats publiés de l'entreprise et sur les avis donnés par les analystes financiers. Cet aspect des accords de risque partagé est rarement évoqué dans les articles publiés, aussi cette hypothèse n'est pas pour l'instant étayée par les faits.

6. Quel apport informationnel des accords de risque partagé ?

On a analysé jusqu'à présent les différents types de contrats de partage des risques qui ont été mis en œuvre dans différents pays. Il convient maintenant, en discussion finale de cette nouvelle modalité d'accès au marché remboursé, de discuter de leur opportunité, en général et dans le contexte français. On se limitera dans cette discussion aux deux types de contrat qui, de notre point de vue, sont des contrats qui formalisent ce partage de risques, au sens où il y a un lien contractuel formel, établi *ex ante*, entre un ou des résultats portant sur l'efficacité, et partant, le rapport bénéfice/risque, et des conséquences financières, en termes de prix ou de versements financiers entre les deux parties contractantes.

En effet, ces deux modalités sont celles qui présentent un caractère novateur par rapport aux autres solutions qui ont été mises en œuvre dans plusieurs pays pour gérer les incertitudes post-inscription, de par ce lien explicite entre résultat et clause financière. Rappelons les autres solutions disponibles, en sus du refus pur et simple de remboursement d'un traitement :

- La restriction des indications remboursées à un sous-groupe de patients, sur la base des données disponibles au moment du lancement ;
- La définition de règles d'arrêt de traitement, ou la limitation de sa durée ;
- La demande de réalisation d'un essai clinique complémentaire, par exemple par rapport à un comparateur actif, qui n'aurait pas été inclus dans le développement clinique initial ;
- L'instauration d'un dialogue en amont de l'accès au marché entre autorités de remboursement et industriels, de façon à optimiser le plan de développement clinique ;
- La demande d'une étude post-inscription, mais sans définition *ex ante* d'un résultat attendu qui conditionne l'issue de la renégociation des conditions d'accès au marché ;
- Pour mémoire, on rappellera aussi les Plans de Gestion des Risques, qui visent la sécurité des produits et peuvent également conduire à une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Parallèlement, le laboratoire peut prendre l'initiative de poursuivre le développement de son produit et utiliser les résultats obtenus dans le cadre d'une réévaluation de son produit. De la même manière, une fois un produit rendu accessible, les autorités de remboursement et les services de santé peuvent prendre l'initiative de conduire des essais cliniques indépendants ou des méta-analyses pour lever les incertitudes résiduelles au moment du lancement. **Ce n'est donc pas nécessairement sur la levée des incertitudes que les accords de partage des risques avec formalisation *ex ante* sont plus efficaces. On analysera néanmoins les deux principaux types d'accord sur cette dimension.**

« Satisfait ou remboursé »

Lorsqu'une innovation thérapeutique apparaît prometteuse et que l'on dispose d'une mesure objective de son effet, *le premier type d'accord* garantit à l'autorité de remboursement qu'elle ne paiera que les traitements utiles. Ceci limite son risque financier, notamment dans le cas de traitements très coûteux. Pour le laboratoire, on l'a dit, cette modalité permet de lever les réticences des payeurs et ouvre l'accès au marché remboursé. Mais ces accords sont souvent fondés sur des indicateurs de résultat intermédiaires (par exemple la réponse au traitement en cancérologie, ou la mesure d'un paramètre biologique), et ne permettent pas *a priori* de répondre à la question du lien entre ce résultat intermédiaire et des résultats en termes de morbi-mortalité. Néanmoins, lorsque de tels accords s'accompagnent généralement de la tenue d'un registre de patients traités, ils peuvent permettre à terme d'établir ce lien, et instruire une décision de réévaluation. Il importe alors que l'autorité de remboursement structure ce registre de telle façon qu'elle puisse l'exploiter pour répondre aux questions relatives à l'efficacité et la sécurité avec une robustesse méthodologique suffisante.

Dans le cas d'espèce, la participation du laboratoire au financement du registre est un élément de la négociation. Il est de l'intérêt du laboratoire qu'il soit associé à la définition du dispositif de mesure du succès du traitement ; on a déjà vu que dans le cas où cette mesure requière la réalisation d'un examen supplémentaire, original ou existant, la prise en charge du coût de celui-ci peut faire partie de l'accord. Si l'autorité de remboursement a l'intention d'utiliser un registre pour disposer d'une information contrôlée sur l'efficacité du médicament, l'intérêt du laboratoire est encore d'être associé à la définition du recueil de données, mais sa participation au financement peut être discutée, dans la mesure où il a déjà engagé une prise de risque dans l'accord.

Enfin, il importe de rappeler que dans ce type d'accord, une autorité de remboursement peut considérer que le laboratoire, quand il le propose d'entrée de jeu, peut anticiper son risque d'échec et proposer un prix d'entrée qui tienne compte de la probabilité estimée d'échec de traitement. Dans ce cas, l'autorité de remboursement peut faire une contre-proposition consistant à demander un prix plus bas, correspondant au prix proposé ajusté sur la probabilité estimée d'échec, et de réajuster ce prix si cette probabilité est plus faible que prévue. En revanche, quand un tel dispositif est présenté par le laboratoire pour proposer une alternative après une première réponse négative (stratégie réactive), ce comportement d'anticipation est moins probable.

Il existe un deuxième risque pour les laboratoires, qui serait celui de l'extension du principe « satisfait ou remboursé » à des traitements coûteux, non pas par leur prix unitaire, mais par l'importance de la population cible. En effet, une autorité de remboursement pourrait être tentée de ne payer tout nouveau traitement que si le patient atteint un résultat cible. Par exemple, si les essais cliniques pivot ont montré qu'un nouvel antidiabétique oral permet, sur une période donnée, de maintenir la glycémie des patients à un taux plus bas que les comparateurs (ou permet une réduction plus importante de l'HbA1c dans le sang), l'autorité de remboursement peut être tentée de ne payer que si la cible est atteinte ; ce principe pourrait alors s'appliquer en théorie à tout nouveau traitement. Une telle généralisation se heurterait néanmoins à deux difficultés : la disposition d'un système d'enregistrement du paramètre en routine dans un dossier médical informatisé et partagé, la prise en compte du comportement des patients, dont l'observance relative peut compromettre l'efficacité du produit.

« Voir pour payer »

Par rapport à une demande de réalisation d'une étude post-inscription sans engagement préalable liant résultat et paiement, *le deuxième type d'accord* repose en général sur une étude plus contrôlée, de façon à pouvoir interpréter les résultats de façon non ambiguë. Par exemple, une étude observationnelle « pure », c'est-à-dire avec le moins d'interférence possible avec l'usage du produit en temps réel, ne peut pas renseigner de façon satisfaisante l'efficacité comparative d'un produit. Si le protocole est bien conçu, la valeur de l'information produite sera meilleure que dans un accord « à la française ».

Dans les deux cas, cependant, le lancement d'une étude post-inscription pour renseigner une réévaluation garantit au laboratoire un accès large au marché remboursé à un prix stable, pendant la période d'étude. En France, le laboratoire ne serait sans doute pas exempté d'un accord prix-volume. En revanche, par rapport à un accord fondé sur la mesure de la performance du traitement pour chaque patient, les deux parties doivent attendre la réalisation de l'étude pour procéder à des révisions des conditions financières de l'accès au marché. Pour les autorités de remboursement, cela veut dire un engagement financier plus long que dans le cas du premier type d'accord, où la sanction est immédiate.

La publication des résultats de l'étude pourrait conduire à la fois à un réajustement du prix et à une redéfinition de la population cible, soit dans un sens positif, soit dans un sens négatif pour le laboratoire. Par rapport à un accord classique avec obligation de réaliser une étude post-inscription, mais sans clause spécifique de réajustement de prix fixé *ex ante*, ce type d'accord peut offrir une prévisibilité plus grande sur les conséquences financières sur le prix pour le laboratoire. *A contrario*, la production d'une étude post-inscription sans clause financière explicite (autre qu'une pénalité si l'étude n'est pas réalisée) laisse ouvert un espace de renégociation de l'ensemble des conditions d'accès au marché remboursé, ce qui peut-être moins contraignant pour les deux parties. Par ailleurs, ce type d'accord peut être l'occasion pour un laboratoire de mettre en évidence un bénéfice du traitement qui ne pourrait pas être démontrable dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé, comme cela a été le cas pour les deux accords signés en France et cités plus haut.

Une des difficultés du deuxième type d'accord liée à sa durée a été évoquée plus haut : il est probable que l'étude engagée ne sera pas le seul apport de données nouvelles sur le traitement. D'autres études, dans le pays ou dans d'autres pays, peuvent être réalisées à l'initiative du laboratoire, de l'autorité de remboursement ou des professionnels de santé. A nouveau, il faut insister sur la nécessité de définir *a priori* des règles du jeu sur l'utilisation *ex post* de données produites en dehors de l'étude projetée initialement.

7. L'insertion des accords de partage des risques en France

L'importance croissante accordée par les autorités de remboursement aux incertitudes, avec une insistance nouvelle sur la mesure de l'efficacité en vie réelle, s'est traduite par l'apparition de formes contractuelles variées avec les laboratoires pharmaceutiques. On s'est focalisé dans cette note sur les contrats liant explicitement l'observation du résultat d'un traitement aux conditions financières d'accès au marché. En France, ce type de contrats existe depuis plus de dix ans maintenant, mais il est encore exceptionnel que ce soit sous la forme d'un contrat de type « satisfait ou remboursé » ou de « payer pour voir » avec lien défini *ex ante* entre niveau de performance et clauses financières. Y-a-t'il une place pour ce type

d'accords dans notre pays ? Quels seraient les rôles respectifs de la Commission de la Transparence (CT) et du CEPS ?

Le processus actuel

Rappelons les principes de base de la convention cadre signée en 2008, dans l'attente de sa renégociation. Le rôle de la CT est de donner un avis sur le remboursement (SMR), l'Amélioration du Service Médical Rendu, la place du produit dans la stratégie thérapeutique, la population éligible au traitement. La CT ne prend pas en compte l'impact économique du médicament ; elle n'est pas partie prenante directe à la fixation du prix, mais ses avis déterminent la négociation avec le CEPS. Pour le moment, l'efficacité du produit mesurée par son ratio incrémentiel coût-efficacité n'est pas pris en compte dans l'avis d'admission au remboursement, ni dans la fixation du prix, même si la LFSS 2012 le prévoit et que la CEESP a produit un guide de référence.

Les produits obtenant un ASMR de I à III peuvent obtenir un prix européen en référence aux prix anglais, allemand, espagnol et italien. Les produits avec ASMR IV peuvent obtenir le prix demandé par le laboratoire s'ils démontrent qu'ils induisent une économie nette. Les produits à ASMR V ne peuvent bénéficier d'une prime d'innovation par rapport aux traitements alternatifs, auxquels ils sont réputés équivalents.

Puisqu'il y a une réévaluation de l'inscription au remboursement et de l'ASMR tous les cinq ans, on peut parler de décision conditionnelle. Lorsqu'il n'y a pas de demandes d'études post-inscription, la réévaluation est fondée sur les données nouvelles présentées par les laboratoires et les données publiées, colligées par la HAS. D'après la présentation faite par la HAS aux Rencontres de 2008¹¹, à l'époque, l'objectif le plus fréquemment cité de ces études porte sur les conditions de prescription et d'utilisation (présents dans 97% des études), le bénéfice pour le patient (80% des études), la tolérance en vie réelle (58% des études) et l'impact sur le système de santé (21% des études). Au vu de cette analyse, il semble que l'incertitude à laquelle la CT (et la HAS) soit la plus sensible porte sur l'utilisation du médicament en vie réelle, ce qui questionne la validité externe des données des essais, mais qui met en cause autant le médicament que le fonctionnement des services de santé (le comportement des prescripteurs). Cette focalisation conduit la CT à privilégier les études observationnelles « pures », de façon à ne pas interférer avec les pratiques de prise en charge, mais cela conduit à introduire de nombreux biais dès lors qu'il faut trancher sur les deuxième et troisième objectifs, le bénéfice pour le patient et la tolérance. De ce fait, sans préjuger de l'habileté des méthodologues à contrôler ces biais, ces études se prêtent mal à des accords de risque partagé fondés sur des résultats définis *ex ante* et dont le constat déclencherait des clauses financières de façon mécanique. Ceci présente l'avantage pour une autorité de remboursement, de préserver une marge de manœuvre d'interprétation et de décision au moment de la réévaluation, ce qui est contraire à l'esprit des accords de risque partagé avec engagement *ex ante*.

Ces demandes sont éventuellement complétées par celles du CEPS, pour lesquelles on ne dispose pas d'une statistique équivalente par motif. Les accords étant confidentiels, il n'est pas possible de savoir exactement combien il y a eu de demandes d'études coût-efficacité demandées depuis la mise en place du groupe d'Intérêt en Santé Publique et d'Etude Post-Inscriptions (ISPEP), mais la réalité de ces demandes est incontestable (même si l'on ne sait pas encore comment leurs résultats seront utilisés).

¹¹ Maugendre P. Les études post-inscription: état des lieux. Présentation aux Rencontres HAS 2008.

Les avis de la CT soulignent les incertitudes sur un dossier qui conditionnent leurs évaluations. Plusieurs attitudes vis-à-vis de ces incertitudes sont observables : elles peuvent conduire à une évaluation négative de remboursement et/ou en termes d'ASMR, elles peuvent conduire à minorer l'ASMR, elles peuvent conduire à assortir l'évaluation d'une étude de post-inscription, elles peuvent également conduire à donner différents niveaux d'ASMR en fonction de sous-groupes. La CT peut également indiquer le degré d'incertitude qui peut exister sur la taille de la population éligible au traitement (population cible). En présence d'incertitudes sur les bénéfices cliniques d'un traitement, la CT peut néanmoins trancher sur la base des données dont elle dispose, par exemple lorsqu'elle privilégie un sous-groupe de patients dans la stratégie thérapeutique, sur la base des analyses fournies par le laboratoire ou éventuellement par une analyse *post hoc* des données des essais cliniques.

Quelle place pour les accords de risque partagé dans ce contexte ?

Dans le cas d'un ASMR de I à III, le laboratoire a une bonne garantie d'obtenir le prix qu'il propose, qui a toutes les chances d'être élevé par rapport aux prix des traitements existants. La CT s'efforcera alors de définir les conditions d'utilisation qui garantissent le meilleur résultat, par exemple en restreignant les conditions d'utilisation (prescription hospitalière ou par un spécialiste), en confiant aux services de la HAS le soin de définir les bonnes pratiques (exemple des contrats de bon usage pour la liste en sus de la T2A) ou en définissant une population éligible au traitement de façon restrictive.

Une proposition d'accord « satisfait ou remboursé » par le laboratoire reviendrait dans ce cas à abandonner son avantage prix obtenu grâce à son ASMR en s'apparentant à une forme de rabais. En proposant ce type d'accord, le CEPS sortirait également de l'accord cadre. *A priori*, il n'y aurait donc pas de justification à ce type d'accord. Il existe cependant un cas de figure où il peut présenter un intérêt. Le CEPS peut aujourd'hui imposer des accords de plafonnement de la dépense annuelle pour le traitement, en nombre de patients traités par exemple, ou en dépense totale. Cette modalité lui permet en effet de limiter l'impact budgétaire du produit nouveau. Un accord « satisfait ou remboursé » permettrait alors de sortir de ce plafonnement en garantissant au payeur que le traitement est toujours utilisé à bon escient. Cet arrangement pourrait alors être complété par un accord prix-volume classique dont la logique est celle du partage dans le temps de la rente d'innovation, sans référence à des résultats.

Il existe une autre situation pour laquelle un accord de partage de risques peut être pertinent, alors que le produit a été bien évalué. Un laboratoire peut présenter un produit dans plusieurs indications. Une indication peut être très bien évaluée (ASMR I à III) et les autres (ou une autre) moins bien, par exemple obtenir un ASMR IV ou V. Dans ce cas, la pratique du CEPS est j'ajuster l'accord prix-volume sur les deux populations cibles, avec une remise plus élevée pour la deuxième population cible et la demande d'une étude de post-inscription pour vérifier les volumes dans chaque indication.

Le laboratoire peut alors anticiper ces restrictions et proposer d'entrée de jeu la réalisation d'une étude contrôlée confirmatoire, par exemple pour les indications et les sous-groupes qui n'ont pas reçu un bon ASMR. L'étude prospective pourrait porter aussi sur la confirmation de résultats en termes de morbi-mortalité, dans la perspective de la réévaluation. Si la CT en accepte le principe, avec ou sans étude post-inscription qui aurait d'autres objectifs, le laboratoire peut alors proposer une étude prospective dont la valeur des résultats donnerait lieu à confirmation ou revalorisation de l'ASMR, et partant de l'accord financier (prix et

accords prix volume). En revanche, dans ce cas, il n'y a pas lieu d'impliquer la CT dans un accord « satisfait ou remboursé », sauf dans la définition des valeurs seuils des succès de traitement. Une alternative à la prise en charge de la deuxième indication moins bien valorisée pourrait être de limiter le remboursement aux patients inclus dans l'étude prospective proposé par le laboratoire.

Un autre cas de figure est celui où la CT a d'une part donné un avis favorable au remboursement, d'autre part a reconnu la valeur thérapeutique du produit (quantité d'effet suffisante par rapport aux alternatives existantes), mais elle souhaiterait pouvoir mieux cibler la thérapie. Le cas type est celui d'un produit agissant sur des mécanismes cellulaires, pour lequel la CT souhaiterait disposer d'un marqueur, qui serait en cours de développement.

Quelque soit l'accord obtenu, la CT, ou tout du moins les services de la HAS, seront impliqués dans l'élaboration de la méthodologie de l'étude prospective proposée.

Dans le cas d'un ASMR IV, la pratique française actuelle est une négociation du prix facial avec accord prix-volume. Des accords fondés sur une étude prospective avec clauses financières définies *ex ante* pourraient se justifier :

- dans les cas où le laboratoire revendique une neutralité budgétaire au prix proposé ou des économies (étude de minimisation des coûts),
- dans les cas où le laboratoire pense que son produit présente un avantage qu'il ne peut pas démontrer dans un essai clinique (voir les deux exemples français décrit plus haut)

Un accord « satisfait ou remboursé » fondé sur l'observation des résultats de chaque patient traité est également possible dans ce cas de figure, si le payeur peut être convaincu qu'il est plus favorable qu'un accord prix-volume en termes d'impact budgétaire.

Dans le cas d'un ASMR V, pour une seule indication, la logique de fixation du prix est telle qu'il semble qu'il y ait peu de place pour des accords de risque partagé. Si le CEPS avalise l'évaluation de la CT, il n'a aucune raison d'accorder une prime de prix sur la base d'un accord de type « satisfait ou remboursé » sans traiter les produits comparateurs de la même façon. Il n'y a que dans le cas déjà cité d'un avantage potentiel non pris en compte par la CT et non démontrable par un essai clinique, qu'il peut faire le pari d'une étude prospective visant à démontrer la réalité de cet avantage.

8. Conclusions

Il existe une large variété possible d'accords de risque partagé fondés sur les résultats, qui sont autant de réponses nouvelles au problème de la prise de décision de remboursement et de prix en situation d'incertitude. Si ces modèles nouveaux ont émergé en réponse à l'apparition de traitements innovants très coûteux issus de technologies complexes, pour lesquelles on ne dispose pas de l'expérience accumulée de la chimie classique, on a montré qu'ils pouvaient aussi s'appliquer à des molécules plus traditionnelles, pour des pathologies à forte prévalence. Lorsque l'on se concentre sur les accords pour lesquels le résultat attendu est un résultat clinique, on a plus particulièrement étudié les accords de type « satisfait ou remboursé » et les accords fondés sur la réalisation d'une étude prospective, avec une définition *ex ante* de la relation entre les résultats attendus et des clauses financières.

On a montré que les premiers pouvaient être considérés comme des accords déguisés de rabais de prix. Dès lors, les autorités de remboursement et de prix peuvent en comparer les

conséquences avec des modèles plus traditionnels de réduction du risque financier, comme les accords prix-volume, le plafonnement du nombre de patients traités, la définition *a priori* de règles d'arrêt de traitement. Dans cette comparaison, il faut non seulement considérer le risque financier, mais aussi les différences en termes d'accessibilité au traitement pour les patients. Ces accords ne sont d'ailleurs pas exclusifs d'accords prix-volume venant en complément. En revanche, ces accords n'apportent des données nouvelles sur l'efficacité des traitements que s'ils s'accompagnent du recueil systématique, pour chaque patient traité, de données permettant à terme d'en réévaluer l'efficacité et la sécurité.

Le deuxième type d'accord génère nécessairement la production de connaissances nouvelles sur l'efficacité et la sécurité des traitements, dès lors que leur méthodologie est rigoureuse. Néanmoins, ils sont plus difficiles à mettre en œuvre, car ils s'inscrivent en général dans la durée longue, parfois de façon non synchrone avec les processus de décision. Par ailleurs, la formalisation du contrat engage les deux parties de façon forte. Il faut donc limiter au mieux les sources potentielles d'ambiguïté dans l'interprétation des résultats. Or, au moment de la publication des résultats finaux, d'autres connaissances peuvent être disponibles et confirmer ou infirmer ceux-ci. Enfin, la structure de gouvernance de ce type d'accord est cruciale, pour s'assurer d'un dénouement incontestable. De ce point de vue, les demandes d'études post-inscription sans engagement préalable semblent présenter un avantage pour les autorités de remboursement, qu'elles engagent moins, mais il faut dans ce cas que la robustesse de leur méthodologie permette de conclure également de façon non ambiguë.

Il n'existe pas de consensus dans la littérature, pour recommander les cas où de tels accords seraient la meilleure solution pour permettre un accès à l'innovation sans pénaliser leurs promoteurs. Autrement dit, il n'existe pas d'études comparatives de la contribution à l'optimum social des différentes solutions possibles, en sus des accords de risque partagé. Trueman et coll.¹² ont fait la synthèse d'un atelier de l'association internationale de Health Technology Assessment, HTAi, en 2008. Le premier point d'accord a été de recommander de ne pas les généraliser et de les réserver aux cas où il y a une incertitude « matérielle » forte (sur l'efficacité, la sécurité et/ou le ratio coût-efficacité) et où la faisabilité d'une étude probante est bonne. Ils complètent ce premier jugement par une liste de critères identifiés par les participants à la conférence, dans le cas de situations à forte incertitude :

- l'existence d'un besoin non satisfait important, ou par l'absence d'alternatives thérapeutiques satisfaisantes ;
- la proposition de valeur du produit est logique et bien fondée scientifiquement, mais les confirmations cliniques sont insuffisantes ;
- la réalisation d'une étude complémentaire apparaît après évaluation comme étant la meilleure, voire la seule solution ;
- corollairement, les autres méthodes ne sont pas adaptées pour répondre aux questions posées ;
- l'objectif principal est de réduire les incertitudes sur l'efficacité et la sécurité, et non pas des questions d'impact budgétaire ;
- enfin, l'étude est faisable dans un horizon temporel raisonnable.

¹² Trueman P, Grainger DL, Downs KE. Coverage with Evidence Development: applications and issues. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Jan;26(1):79-85.

Enfin, on a analysé comment ce type d'accords pouvait s'inscrire dans le contexte français de l'évaluation par la Commission de la Transparence et de l'accord cadre entre l'industrie et le CEPS. Comme les accords « satisfait ou remboursé » peuvent s'apparenter à des rabais de prix, ils peuvent être en contradiction avec l'accord cadre pour les produits à ASMR de 1 à 3 ; en revanche, de tels produits pourraient se prêter à des accords fondés sur des études prospectives confirmatoires avec engagement, dans le cadre de la réévaluation quinquennale, ou lorsqu'un produit présente plusieurs indications avec des niveaux d'ASMR différents. Dans ce cas, ils pourraient être des alternatives différentes à des accords prix-volume portant sur des indications différentes, car ils permettraient de fonder la fixation d'un prix pondéré par la valeur sur chaque indication (du « evidence based value based pricing ») sur des connaissances robustes sur leur valeur. Dans le cas de produits à ASMR IV, soit des accords « satisfait ou remboursé », soit le deuxième type d'accord est envisageable. En revanche, leur apport semble limité dans le cas de produits à ASMR V, sauf si le promoteur peut convaincre le payeur que son produit a des dimensions positives de valeur qui ne peuvent pas être capturés par un essai clinique.

Dans tous les cas de figure, le choix de tels accords doit donner lieu, pour les deux partenaires, à une forme de calcul coût-avantage par rapport aux alternatives déjà utilisées. Il est donc difficile de définir *a priori* des règles de préconisation. Quel qu'ils soient, ils requièrent un dispositif d'observation performant permettant un monitoring rigoureux de leur application, de façon à éviter des contestations. La dimension de la faisabilité de leur mise en œuvre est donc essentielle.

Annexe 1

Les fondements économiques d'accord de risque partagé

Towse et Garrison¹³ ont proposé trois cadres de référence théoriques pour évaluer le bénéfice attendu d'un accord de partage des risques. Le premier est celui de la valeur de l'information, le deuxième est celui de la valeur d'option et le dernier celui des garanties de remboursement. On présentera schématiquement les deux premiers cadres théoriques, en soulignant leurs apports mais aussi les difficultés de leur mise en oeuvre.

1. La valeur de l'information

Ce cadre d'analyse est utilisé dans le cadre de la théorie de la décision, pour proposer une règle optimale de décision en cas d'incertitude. Dans de telles situations, le décideur peut soit décider d'appliquer la règle classique de maximisation de l'espérance du résultat (ou de l'utilité attachée au résultat), soit décider de payer pour obtenir une information plus certaine sur les estimations de probabilité dont il dispose au temps initial. Ceci correspond bien à la situation de décision d'accès au marché d'un nouveau produit, sur la base des données cliniques. L'incertitude peut porter sur l'écart entre l'efficacité expérimentale et l'efficacité en pratique réelle, sur une relation modélisée entre paramètres intermédiaires d'efficacité et morbi-mortalité, etc. Le prix à payer est celui de la réalisation d'une étude post-inscription, auquel il faudrait rajouter la perte ou le gain d'un bénéfice pour les patients à un prix donné.

On s'appuie ici sur la formalisation de cette situation de décision proposée par Bouyssou dans son cours du DEA 103 à l'Université Paris Dauphine¹⁴, en la simplifiant. Le décideur a le choix entre deux options (ici une décision de fixation d'un prixet/ou d'accès au remboursement), chacune d'entre elles présentant une incertitude sur les bénéfices qu'il peut en tirer (par exemple en termes d'optimisation des fonds publics). Il ne dispose d'aucune information sur la probabilité d'obtenir ces bénéfices.

Valeur espérée sans information (VESI)

L'exemple qui suit est fictif mais permet d'illustrer la démarche. Un laboratoire présente un produit en oncologie, pour lequel les résultats de l'essai clinique sont un gain de 6,3 mois supplémentaires de survie globale par rapport au traitement de référence. Les données de l'essai clinique suggèrent que pour 90% des patients, le gain de survie est de 6 mois et de 9 mois pour 10% des patients, mais qu'il n'est pas possible d'identifier sans ambiguïté le sous-groupe des patients qui répondent le mieux. Le traitement est de durée fixe et coûte 25 000 €. Le coût du traitement de référence est de 10 000 €. Le nombre annuel de patients éligibles est de 20 000. Le couple CT/CEPS a alors le choix entre deux décisions possibles, sans information supplémentaire :

¹³ Towse A, Garrison LP. Can't Get No Satisfaction? Will Pay for Performance Help? Toward an Economic Framework for Understanding Performance-Based Risk-Sharing Agreements for Innovative Medical Products. *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (2): 93-102

¹⁴ http://www.lamsade.dauphine.fr/dea103/ens/bouyssou/B4_Valeur%20de%20l'information.pdf

- **Option A : prendre en charge la totalité des patients.**

Comme l'efficacité en vie réelle est inférieure à celle démontrée dans l'essai clinique, la CT estime qu'il est probable que la moyenne de survie globale sera de 5 mois et non de 6,3 mois, mais en l'absence d'information, la probabilité de 6,3 mois et de 5 mois sont équiprobables.

La valeur espérée de l'option A est égale à $0,5 \cdot 6,3 \text{ mois} + 0,5 \cdot 5 \text{ mois} = 5,65 \text{ mois}$.

Le gain espéré en termes de nombre d'années de vie gagnées est de $(5,65 \cdot 20\,000) / 12 = 9417$ années.

La valeur espérée de la dépense annuelle totale est de $20\,000 \cdot (25\,000 \text{ €} - 10\,000 \text{ €}) = 300 \text{ M €}$.

La valeur espérée du coût incrémentiel par année de vie gagnée est de 31 858 €.

- **Option B : ne rembourser le produit que pour le sous-groupe de patients pour lesquels le bénéfice est le plus important.**

Pour ce sous-groupe, en l'absence de marqueur des patients répondants, la CT estime qu'il est probable que l'efficacité réelle sera largement incertaine et qu'elle pourrait être aussi basse qu'un mois. En l'absence d'information, 9 mois et 1 mois sont équiprobables.

La valeur espérée en gains de survie de l'option B est de $0,5 \cdot 9 + 0,5 \cdot 1 = 5$

Le gain espéré en nombre d'années de vie gagnées est de $(5 \cdot 2\,000) / 12 = 833$

La valeur espérée de la dépense annuelle totale est de $2\,000 \cdot (25\,000 \text{ €} - 10\,000 \text{ €}) = 30 \text{ M €}$

La valeur espérée du coût incrémentiel par année de vie gagnée est de 36 000 €.

En l'absence d'information, la décision rationnelle, sur la base du ratio coût-incrémentiel comparé des deux options, l'option A est la meilleure. **La règle de décision privilégie la meilleure valeur espérée sans information, notée VESI par Bouyssou.**

Valeur avec contrôle et valeur espérée en information parfaite

Supposons que le couple CT/CEPS se voit proposer un contrat lui permettant de choisir A ou B : le décideur est alors en mesure de **contrôler** totalement l'incertitude. Le contrat coûte x. L'utilisation du ratio incrémentiel coût-efficacité complique un peu l'interprétation des résultats, mais le raisonnement serait le suivant. Il doit maintenant choisir entre trois options ; acheter le contrat, choisir A ou B en situation d'incertitude totale.

S'il contrôle l'incertitude, il choisit B, qui a le meilleur rendement et de surcroît coûte moins cher en dépenses totales. Sa nouvelle dépense totale est de $30 \text{ M€} + x$. Le nombre d'années de vie gagnées est maintenant de $(9 \text{ mois} \cdot 2000) / 12 = 1500$. Le nouveau ratio incrémentiel coût-efficacité de B (rembourser uniquement le sous-groupe) est de $30 \text{ M€} / 1500 + x / 1500$, soit $20\,000 \text{ €} + x / 1500$. Notons cette valeur Valeur de B avec contrôle, soit VBC.

Par comparaison, la nouvelle dépense totale de l'option A devient $300 \text{ M€} + x$. Le nombre d'années de vie gagnées devient $(6,3 \text{ mois} \cdot 20\,000) / 12 = 10\,500$. Le nouveau ratio incrémentiel coût-efficacité de A (prendre en charge tous les patients) devient $300 \text{ M€} / 10\,500 + x / 10\,500$ soit $28\,571 \text{ €} + x / 10\,500$. Notons cette valeur Valeur de A avec contrôle, soit VAC.

Choisir le contrat x est intéressant tant que $VBC > VAC$, soit :

$$20000 + x/1500 > 28571 + x/10500$$

La résolution de cette équation conduit à une valeur maximale de x de 15 M €. Cette valeur est appelée **Valeur Espérée de l'Information Parfaite**. On pourrait l'interpréter de la façon suivante. Si un biomarqueur parfait était disponible, le payeur pourrait accepter de payer au maximum 15 M€ pour les 20 000 patients éligibles de façon à identifier ceux qui bénéficieront d'un gain de survie de 9 mois, soit 750 € par patient.

Valeur espérée avec information imparfaite.

Ce scénario de décision étant *a priori* impossible au moment de la décision, un scénario alternatif plus crédible est celui où le décideur se voit proposer un contrat au coût x , qui lui permet de réduire partiellement l'incertitude sur la probabilité de survenue de A par rapport à B. Par exemple, la firme dispose d'un marqueur indirect de l'efficacité du produit, qui a une sensibilité de 70% (il identifie 70% des patients potentiellement répondeurs) et une spécificité de 70% (30% des patients qui ont un test positif ne répondent pas au traitement). Le test s'applique à nouveau aux 20 000 patients éligibles. On peut donc à nouveau calculer la valeur de l'information apportée par le test, sachant que le coût du contrat est à nouveau le coût du test appliqué à tous les patients éligibles. On ne rentrera pas dans le détail de ce calcul ici, mais intuitivement on anticipe que la Valeur Espérée avec Information Imparfaite (VEAII) est inférieure à la valeur espérée en information parfaite (VEIP), mais supérieure à la valeur espérée sans information (VESI).

Application

En principe, ce cadre d'analyse peut servir de base de décision pour une autorité de remboursement soit pour demander une étude complémentaire à une firme, pour lever des incertitudes, soit pour évaluer une proposition de cette firme, au regard du coût attendu de sa réalisation. Une application courante de ce cadre théorique consiste en effet à évaluer l'intérêt de conduire un essai clinique complémentaire pour lever des incertitudes sur les résultats du dossier clinique qui a servi à l'enregistrement du médicament, quand ce dernier est insuffisant pour obtenir une estimation plausible (avec un intervalle de confiance réduit) d'un ratio coût-efficacité. Il convient de souligner que son application requière que l'autorité de paiement soit capable de valoriser monétairement les gains apportés par la diminution de l'incertitude initiale, ce que nous avons fait dans l'exemple précédent en utilisant un ratio de coût par année de vie gagnée. Par ailleurs, la présentation simplifiée qui a été faite présume que l'on soit capable d'estimer avec une robustesse raisonnable les probabilités de résultats des études envisagées pour réduire l'incertitude, de façon à en connaître la valeur pour le décideur. Les méthodes utilisées sont donc des méthodes sophistiquées de modélisation/simulation, dont la mise en œuvre en routine dans un processus de décision administratif n'est pas spontanée. Nous n'avons pas procédé à une revue complète de la littérature sur les applications déjà réalisées en santé, notamment autour des études coût-efficacité afin d'en améliorer la valeur décisionnelle. On renvoie à Yokota et Thompson¹⁵ pour une revue publiée en 2004.

¹⁵ Yokota F, Thompson KM. Value of Information Literature Analysis: A Review of Applications in Health Risk Management *Med Decis Making* 2004 24: 287-298

2. La théorie de la valeur d'option

Pour présenter ce cadre théorique, on s'appuie sur l'ouvrage de Pearce, Atkinson et Mourato¹⁶ publié par l'OCDE pour présenter les différentes méthodes d'analyse coût-bénéfices dans le domaine de l'environnement. Dans ce contexte, la notion de valeur de quasi-option est développée pour rendre compte de l'intérêt de retarder une décision dans le but de collecter des informations complémentaires permettant de mieux connaître les conséquences d'une des alternatives de la décision. L'exemple donné par les auteurs est celui de l'analyse coût-bénéfice de la conversion d'une surface forestière en terres agricoles. Supposons que l'on réalise cette étude sur deux périodes. On veut alors comparer le ratio coût-bénéfices d'une décision qui conduit à convertir la forêt à l'année 0 en terres agricoles, que l'on exploite à l'année 1. Cependant, si l'on sait raisonnablement calculer les bénéfices de la production agricole à venir, on connaît mal les conséquences, quasi-irréversibles à moyen terme, de la destruction de la forêt. L'alternative est alors de retarder la décision de conversion à l'année 1 en mettant à profit l'année 0 pour mieux connaître ces conséquences, de façon à les introduire dans l'analyse coût-bénéfices. La Valeur de Quasi-Option correspond à la valeur des informations requises au cours de la première année, qui est elle-même égale à la valeur des bénéfices nets entre décision de conversion immédiate et décision d'attendre.

Partons à nouveau d'un exemple fictif emprunté à l'accès au remboursement d'un produit de santé. Si l'approche peut sembler très similaire de la précédente, elle s'en distingue dans son application à l'environnement en introduisant la dimension de l'irréversibilité d'une décision. En matière de santé, l'irréversibilité principale proviendrait d'un effet indésirable grave provoquant soit une maladie très sévère avec un pronostic fatal à court terme, risque induit par le traitement et évitable en l'absence du traitement, ou le décès immédiat, ou un taux de décès en excès de ce qui est attendu. Si le risque zéro n'existe pas, en revanche il n'est généralement pas socialement accepté de faire courir un risque trop élevé de complications graves, voire de décès.

Supposons qu'un nouveau traitement d'une pathologie chronique grave présente des résultats très prometteurs dans son dossier d'enregistrement, mais est fondé sur un nouveau mécanisme d'action dont on ne connaît pas bien les effets à long terme. On peut cependant faire des hypothèses sur la survenue plausible d'évènements indésirables graves (EIG), voire mortels, qui ne sont pas connus pour les traitements de référence existants. Le médicament obtient néanmoins son AMM, mais l'autorité de remboursement peut choisir entre deux options.

L'option A consiste à refuser l'accès au remboursement tant qu'une étude de sécurité n'aura pas été réalisée par le laboratoire avec une durée suffisante pour mettre en évidence la réalité et la fréquence de ces évènements. Cette durée correspond à la période 0 du modèle présenté plus haut pour l'environnement. Supposons qu'elle dure deux ans. L'option B consiste à rembourser le traitement, avec la mise en place d'un programme de gestion des risques. De façon artificielle pour cette deuxième option, la deuxième période commence après deux ans. Le paramètre principal d'incertitude conditionnant la valeur du traitement est l'incertitude sur la sécurité. Les deux décisions ont à l'évidence des impacts financiers différents pour la firme qui commercialise le traitement.

La valeur de l'option « attendre » est liée aux résultats de l'étude de sécurité engagée par la firme : elle est liée au nombre et à la gravité des EIG mis en évidence. Par convention, elle

¹⁶ Pearce D, Atkinson G, Mourato S. Analyse coûts-bénéfices et environnement. Développements récents. Editions de l'OCDE, Paris, 2006. P 163-176.

sera élevée (Vélevée) si ces EIG sont nombreux (par exemple un excès important de mortalité par rapport aux traitements de référence), et faible dans le cas inverse (Vfaible), pour reprendre la terminologie des auteurs. Posons qu'il y a une probabilité p d'observer Vélevée et (1-p) d'observer Vfaible.

Dans le cas où le produit est remboursé d'entrée de jeu, la valeur du bénéfice attendu (Vr) pour les patients est calculée à partir des résultats des essais d'enregistrement, d'abord sur la période de deux ans, puis au-delà. A nouveau de façon artificielle, supposons qu'elle se résume en deux nombres V₀ et V₁. Ces deux valeurs reflètent le différentiel de traitement par rapport au traitement de référence. La valeur de l'option « remboursement immédiat » est alors

$$V_r = V_0 + V_1$$

La valeur calculée au moment de la décision pour l'option « attendre » (Va) est, pour la première année, nulle (pas de bénéfices supplémentaires pour les patients), puis est fonction de la valeur espérée de l'attente, soit Vélevée*p + Vfaible*(1-p).

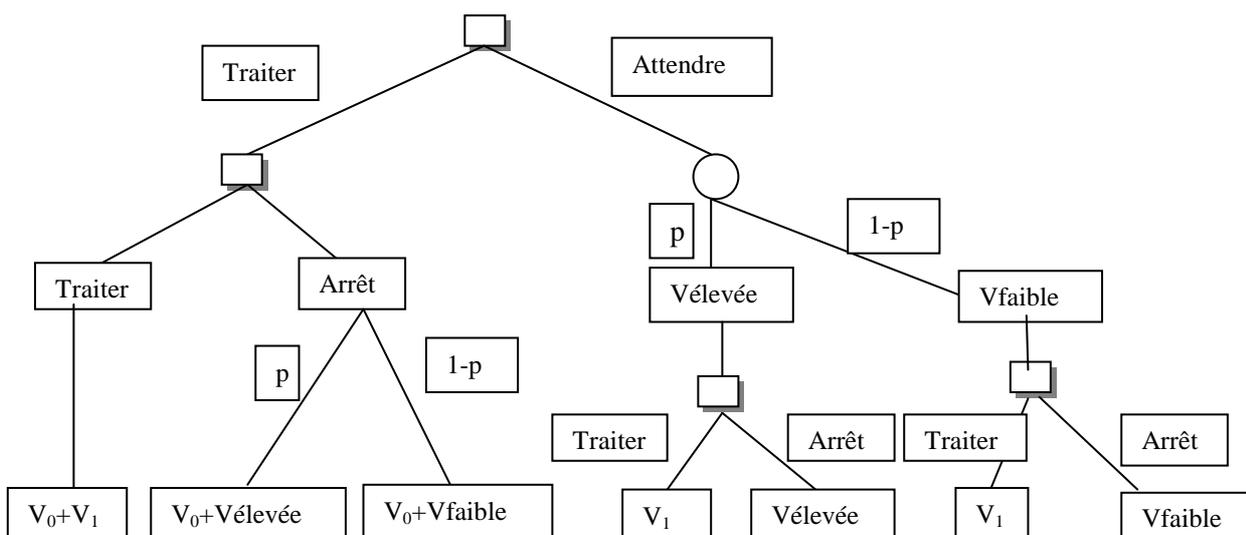
$$V_a = \text{Vélevée} * p + \text{Vfaible} * (1-p).$$

En première analyse, la différence entre les deux options s'écrit :

$$V_a - V_r = \text{Vélevée} * p + \text{Vfaible} * (1-p) - V_1 - V_0$$

L'option « attendre » est préférée si Vélevée et p sont élevés. Cependant, les valeurs de Vélevée et Vfaible ne sont connues qu'à l'issue de la première période, et déterminent aussi la valeur de V₁. Pour mener une analyse complète et réellement prendre en compte le bénéfice potentiel des EIG graves évités dans l'option « attendre », il faut représenter le choix sous la forme d'un arbre de décision qui tienne compte de la connaissance produite après la période d'attente.

Toujours en nous inspirant de Pearce et coll., on peut proposer l'arborescence suivante.



Par convention, les carrés représentent des nœuds de décision, les ronds des nœuds de probabilité. On peut maintenant calculer la valeur espérée de chaque branche finale de l'arbre.

On considère ici que les valeurs mesurées reflètent l'utilité retirée du traitement, par exemple en nombre de QALYs, mais qu'il y a une forte désutilité attachée aux décès dus aux EIG en excès. De ce fait, Vélevée est beaucoup plus importante que V_0 et que V_1 , traduisant l'aversion au risque du payeur et l'inversion du jugement sur le rapport bénéfice/risque. Les bénéfices attendus du traitement au cours de la première période sont inférieurs à ceux obtenus au cours de la deuxième période, car les bénéfices du traitement courent sur un temps plus long. Enfin, on rappelle que p n'est pas la probabilité de survenue des EIG, mais la probabilité de trouver des EIG graves et fréquents. On propose une application numérique pour faciliter le reste de l'analyse :

- $p= 0,3$ et $(1-p)=0,7$
- $V_0= 50$
- $V_1=150$
- Vélevée=1000
- Vfaible= 20

Les valeurs des conséquences de la branche « traiter » sont :

a) $V_0+V_1, = 200$, ou

b) $V_0+Vélevée= 1050$, ou

c) $V_0+Vfaible= 70$

Les valeurs des conséquences de la branche « attendre » sont :

d) $V_1= 150$, ou

e) Vélevée= 1000, ou

f) $V_1=150$, ou

g) Vfaible= 20.

Dans le cas de l'option « attendre », on ne traite pas à la première période, puis on choisit la meilleure option à la deuxième période, soit $p \cdot Vélevée$, puisque Vélevée est supérieure à V_1 . En pondérant par la probabilité on a bien :

Espérance de (d)= $0,3 \cdot 150=45$

Espérance de (e)= $0,3 \cdot 1000=300$

Espérance de (f)= $0,7 \cdot 150=105$

Espérance de (g)= $0,7 \cdot 20=14$

La valeur espérée maximale est obtenue avec la décision de ne pas adopter le traitement, avec une valeur espérée de 300.

Dans le cas de l'option « traiter » sans recueil d'information supplémentaire, la valeur espérée est le cas (a), soit 200. Dans ce cas, l'option attendre les résultats d'une étude complémentaire est supérieure à l'option rembourser tout de suite. On peut également dans cet exemple évaluer la décision « ne pas rembourser du tout », sans attendre les résultats de l'étude. Sur la base des probabilités estimées, on obtient alors une valeur espérée de :

$$0,3*1000 + 0,7*20= 314.$$

La Valeur de Qasi Option est ici égale à la différence de valeur entre la décision « ne pas rembourser », comparée à la meilleure des deux autres options, à savoir attendre et décider ensuite, soit $314-300=14$.

Commentaires

Dans l'exemple qui précède, les valeurs numériques ont été choisies de façon à mettre en évidence la logique de la théorie de la valeur option. L'exemple permet néanmoins d'illustrer la logique de la démarche et d'en montrer les conditions d'application. Premièrement, on peut considérer la Valeur de Quasi Option comme une manière indirecte d'évaluer la valeur du recueil d'information complémentaire. Sur la base de l'exemple choisi, la valeur de quasi-option de la décision « attendre pour décider » par rapport à « rembourser tout de suite » est en fait supérieure à celle de « ne rien faire » par rapport à « attendre et décider », ce qui est une indication importante pour le payeur. Deuxièmement, comme pour le premier cadre théorique, cette méthode requiert le choix d'une mesure de la valeur des conséquences des décisions à analyser. Enfin, elle requiert aussi une modélisation des bénéfices à attendre d'une étude supplémentaire.