

du

LETTRE COLLÈGE

COLLÈGE DES ÉCONOMISTES DE LA SANTÉ

LE MOT DU PRÉSIDENT

Ceci est le dernier « Mot du président » que je signe, non sans quelque émotion, après 8 années d'exercice de la fonction. Chaque trimestre – au rythme de parutions dont nous avons toujours bien du mal à conserver la régularité ! – Je vous ai tenu au courant de la vie du CES, dans ce qu'elle a eu de meilleur – ses colloques et manifestations publiques, son rôle d'animation scientifique, ses publications, ses rencontres – et dans ce qu'elle a aussi eu de pire – les soucis financiers assez récurrents, l'escroquerie de l'été 2012. C'est la nouvelle Présidente, Sophie Béjean, que vous retrouverez ici même dès le prochain numéro. J'ai souhaité ce départ en milieu de mandature – en accord avec les membres du CA – pour des raisons personnelles de disponibilité décroissante mais aussi, et surtout, parce que je sentais venir un risque de sclérose qu'une trop longue présidence faisait courir à l'association. Il fallait du changement pour insuffler un nouveau dynamisme au Collège. C'est fait ! Un nouveau bureau et une nouvelle présidente ont été élus dans le climat habituel de convivialité et de consensus qui caractérise le CA. Je suis heureux de confier les « clés de la maison CES » à Sophie Béjean qui l'a connue bien, qui a suivi les étapes de sa construction et qui bénéficie de cette double caractéristique d'être à la fois une scientifique reconnue aux multiples publications et ouvrages et une animatrice d'équipe qui a exercé les fonctions importantes de Présidente de l'Université de Bourgogne. Sophie est dynamique, entreprenante et possède les qualités nécessaires pour que nous soyons assurés que le CES est entre de bonnes mains. Exercer cette fonction fut, en ce qui me concerne, une expérience exigeante mais riche. Ce ne fut pas une tâche solitaire et je ne redrai pas ici la dette que j'ai souscrite auprès des membres des trois CA que j'ai successivement présidés et, surtout, des secrétaires généraux – Philippe Ulmann, Thomas Barnay et, très récemment, Laurie Bréban – dont je ne cesse de répéter qu'ils constituent le rouage essentiel de l'organisation. Mais tout simplement parce que c'est vrai ! Philippe et Laurie ne n'en voudront pas si j'ai une reconnaissance particulière pour Thomas qui fut durant 6 années le Secrétaire Général parfait d'un président qui ne l'était pas ! Ce dont je resterai cependant le plus fier, c'est d'avoir réussi, avec l'aide des CA successifs, la transformation du CES qui a vu ses ressources financières fondre très soudainement quand les subventions publiques et privées dont il bénéficiait, au titre des bases de données médico-économiques, sont arrivées à leur terme.

Il a fallu trouver des ressources nouvelles à court terme pour faire face aux échéances tout en élaborant un « modèle économique » plus « soutenable » à long terme, ne reposant que sur nos ressources propres. Nous avons donc mis en place un plan de maîtrise de nos dépenses, avec moins de « permanents » et de nouveaux locaux prêtés par le CERMES (qu'il en soit remercié), sans pour autant sacrifier ni notre activité scientifique, ni nos activités de représentation insti-

tutionnelle de l'économie de la santé. Très actif malgré moins de moyens, tel fut le CES de ces dernières années ! Et tel sera certainement le CES des prochaines années avec notre soutien à tous ! Quant à moi, je resterai engagé au CES en supervisant le côté éditorial de la *Lettre du Collège*. Merci à tous. Merci pour tout. A bientôt.

Claude LE PEN
LeDa, LEGOS, Université Paris Dauphine

ÉDITORIAL :

Un marché du médicament en plein bouleversement...

L'année 2012 aura été pour l'économie du médicament une année tout à fait exceptionnelle, qui inaugure sans doute l'émergence d'un nouveau modèle et nous oblige à réviser nos « fondamentaux ». Le point le plus spectaculaire est, sans conteste, l'évolution du marché de prescription officinal qui, pour la première fois de son histoire, a connu une croissance négative : -2,9% en prix fabriquant hors taxes. Il n'y pas si longtemps, il caracolait encore à des taux positifs de 10% et plus ! Cette baisse résulte de la combinaison d'un tassement des prescriptions (-1% environ en 2012), d'une baisse administrative des prix de grande ampleur, d'une envolée des génériques et d'un décollage des produits d'automédication.

La baisse des prescriptions remonte en réalité à 2005. En 7 ans, le marché remboursable a perdu 10% en unités et le marché total (remboursable et non remboursable) 6%. En cause, essentiellement les mesures d'encadrement mises en œuvre par l'assurance-maladie au titre de la « maîtrise médicalisée » en exécution de la convention de 2005, mais aussi les

déremboursements qui ont encore été très nombreux, notamment en 2006. Le marché du non-remboursable a d'ailleurs bondi de 37% sur la même période.

Quant aux prix, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2012 (votée en Décembre 2011) a mis en place un programme de baisses sans précédent pour un montant d'environ 900 M€ (sur un marché de 20 Mds€ environ). La LFSS pour 2013 prévoit une nouvelle vague d'ampleur à peu près équivalente.

L'explosion des génériques dont le taux de pénétration au sein du marché des produits génériques (le « Répertoire ») a progressé de 10 points entre Décembre 2012 (78,1%) et Décembre 2011 (68,0%) constitue un autre événement de l'année. C'est le résultat spectaculaire (et inattendu à ce niveau !) de la nouvelle convention signée en Avril dernier entre l'assurance-maladie et les syndicats de pharmaciens qui, pour la première fois, mettait en place une « rémunération à la performance » avec des objectifs

quantifiés de substitution. Mais c'est aussi l'effet de la mesure dite « *tiers-payant contre générique* » qui contraint à l'avance de frais les patients refusant la substitution et qui s'avère très efficace. Au total, ces mesures ont enrayeré une érosion du marché des génériques, en partie due à une campagne de dénigrement, certaines institutions prestigieuses comme l'Académie de Médecine ayant émis des doutes sur la qualité des produits et leur équivalence thérapeutique (doutes dissipés par d'autres institutions, par exemple l'Académie de Pharmacie !)

Enfin, dernier point, alors qu'il était traditionnellement atone, le marché des médicaments « hors liste » (c'est-à-dire non soumis à une prescription médicale obligatoire) s'est accru en 2012 de 3,3% en valeur et de 2,2% en unités. La hausse est encore plus forte pour ce qu'on appelle parfois les médicaments d'« *automédication pure* » c'est-à-dire des médicaments à la fois « hors liste » et non remboursables¹ : +4,3% en valeur et +3,4% en unités. Ce changement de tendance est en partie imputable aux effets mécaniques des déremboursements, mais pas seulement. Il résulte aussi d'une hausse intrinsèque à périmètre constant. Les Français consomment de plus en plus de médicaments qu'ils payent de leur poche !

Toutes ces évolutions trouvent leur origine dans la combinaison de facteurs structurels et de facteurs conjoncturels. La généricisation du portefeuille de produits classiques « grand public » et le confinement des innovations à des marchés dits « de niche » changent structurellement le marché. Mais celui-ci subit également l'effet des politiques renforcées de maîtrise des déficits publics. L'image habituelle d'une industrie pharmaceutique contractuelle doit être révisée. La même raison qui en faisait une valeur refuge durant les périodes dépressionnaires – y compris en 2008 –, à savoir le financement public, la rend aujourd'hui vulnérable à la crise des dettes souveraines et aux politiques de « rigueur budgétaire », avouées ou non, en France comme dans le reste de l'Europe.

De quoi sera fait l'avenir ? Compte tenu des nouvelles baisses de prix adoptée en Décembre et qui porteront leurs effets sur 2013, il faut s'attendre à une deuxième année dépressive. Jusqu'où pourra-t-on aller dans cette direction, favorable aux finances publiques mais menaçante pour l'emploi et le développement industriel d'un secteur désigné par le rapport Gallois comme un secteur d'avenir ?

¹ Il existe en effet des médicaments hors liste et remboursable (l'aspirine ou le paracétamol par exemple). Mais ils ne sont remboursés que sur prescription. Ils peuvent être délivrés sans ordonnance mais pas remboursés !

Il y aura-t-il, en 2014, une troisième année d'austérité ? La question est posée et les pouvoirs publics devront trancher cet été.

D'autres questions non moins importantes sur la table. Celle du prix des génériques, par exemple, dont le niveau fait polémique, l'assurance-maladie les trouvant trop élevés au regard des prix dans les autres pays européens, notamment en Allemagne et en Grande-Bretagne, et l'industrie du générique contestant ce jugement. Jean-Jacques Zambrowski revient plus en détail sur cette question des génériques, dans ce numéro.

Les critères de remboursement sont également sur la sellette. Il est question qu'un indice « d'intérêt thérapeutique relatif » (ITR) vienne remplacer le double critère SMR/ASMR² en vigueur depuis 1999. L'idée est de rendre plus simple, plus transparente, plus lisible la décision de remboursement. Mais derrière, se trouve la question implicite du périmètre de la prise en charge publique : Faut-il encore le réduire au risque d'aggraver des inégalités d'accès aux soins (et de nourrir le fameux « renoncement aux soins ») ? Faut-il encourager l'émergence en cours d'un marché libre et non régulé du médicament des soins courants ? La prise en charge publique doit-elle accentuer sa tendance actuelle à se concentrer sur les produits les plus efficaces pour les soins les plus lourds (ALD et hôpital) ?

Autre source d'interrogation, la tarification. L'Accord-cadre Etat-Industrie signé en Décembre dernier entre le LEEM et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) prévoit des formes innovantes de tarification « provisoire », avec des procédures permettant d'ajuster, à la hausse ou à la baisse, les prix de certains produits en fonction des résultats d'études dites « en vie réelle », montrant le bénéfice sanitaire et économique tiré de leur prescription. C'est sans doute une manière « française » d'entrer dans le monde complexe des « accords de partage du risque » qui se développe dans beaucoup de pays selon des modalités et sur lequel revient Gérard de Pourville dans ce numéro.

Last but not the least, c'est également en 2013 que devrait être formellement introduite l'évaluation médico-économique dans le processus de remboursement et de tarification, conformément aux dispositions de la LFSS 2012. La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP)

² Service médical rendu et Amélioration du service médical rendu. Le premier doit être jugé « suffisant » par la HAS (Commission de la transparence) pour qu'un produit soit admis au remboursement. Le second qui est comparatif mesure sur une échelle de 1 à 5, le degré d'innovation. Il sert surtout pour la tarification, une ASMR élevée (niveau 1 ou 2) donnant lieu à un prix plus élevé que celui des produits comparables, une ASMR faible (5) à un prix inférieur.

de la HAS, présidée par Lise ROCHAIX, est à la manœuvre. Elle devra gérer la demande ambiguë qui lui est faite de devoir mettre en place une évaluation médico-économique tout en empiétant pas sur le territoire des Commissions adjacentes qui remboursent et tarifient ; De devoir également inventer une manière « française » de conduire ces évaluations puisque le modèle britannique du NICE,

très précis et très formel, est récusé par une grande partie des acteurs publics et privés. L'année 2012 a été celle d'un choc quantitatif. L'année 2013 sera-t-elle celle d'un choc qualitatif, conséquence d'un bouleversement général des modalités de régulation économique ?

Claude LE PEN

LeDa, LEGOS, Université Paris Dauphine

GÉNÉRIQUES : ALLONS-NOUS AU BOUT DES EFFORTS NÉCESSAIRES ?

Il y a un an, nous avons montré, ici même, comment le potentiel d'économies lié aux génériques était apparemment méconnu, ou en tous cas, sous-évalué, et combien il serait souhaitable que les responsables de l'action publique en matière de protection sociale mettent en œuvre, à cet égard, une politique cohérente, lisible et suivie. Aujourd'hui, d'autres acteurs sont en place, au gouvernement comme au Parlement, et il n'est pas inutile de revenir sur les fondamentaux pour tirer pleinement le potentiel de cette poule aux œufs d'or que constituent les médicaments génériques. Ces derniers représentent à peine le quart des médicaments remboursables dispensés en France. C'est plus du double en Grande Bretagne, aux Pays-Bas ou en Allemagne, les antalgiques de palier I ne suffisant pas à tout expliquer. Même si l'on tient compte des différences de formes, de conditionnements etc., la pénétration des génériques en France demeure très en-deçà de celle observée chez ses grands voisins, de l'ordre de 15 points.

Le recours au générique, répétons-le, ne dépend pas simplement de la proposition de substitution faite par le pharmacien, ni de l'assentiment du patient, mais bien, en amont, *du choix du prescripteur*. Il ne peut y avoir de dispensation générique que si le médecin prescrit un médicament inscrit au Répertoire, donc existant en version générique et, partant, potentiellement substituable. Les accords conventionnels signés en 2012, entre l'Assurance maladie et les médecins, devraient améliorer la situation à cet égard.

Les termes de la Convention entre l'Uncam et les pharmaciens d'officine, qui prévoient une incitation financière si les objectifs de substitution sont atteints ou si les taux progressent significativement, devraient logiquement concourir à cette embellie, autant que la généralisation de la mesure « Tiers Payant contre Génériques » dont une large partie de l'industrie pharmaceutique – à commencer par le LEEM – reconnaît la légitimité. On doit également saluer le principe de convergence des prix au sein

du Répertoire, s'il est appliqué avec un discernement effectif, et l'engagement en faveur de la concertation conventionnelle.

D'autres mesures concernant le générique, en revanche, ont toutes chances de se révéler de terribles pièges, ou à tout le moins, source de graves fautes contre le bon usage. On peut citer ici l'indéfendable concept des *équivalents thérapeutiques*, qui revient à nier les différences entre principes actifs, quand bien même il s'agit de *me-too*, ainsi que la notion de progrès incrémental, chaque nouvelle molécule ou nouvelle formulation apportant une part de progrès qui, bien que n'étant pas une révolution thérapeutique, bénéficie cependant de manière spécifique à certains patients. De même, il convient de bien mesurer les limites et les risques des appels d'offres, une mauvaise méthode qui conduit nécessairement à tirer vers le bas la qualité. Il en est de même de l'application mécanique et aveugle des TFR, ces « tarifs forfaitaires de responsabilité » dont on comprend bien le fondement : assurer au payeur le plein des économies même si la substitution n'atteint pas le taux escompté. Mais cette mesure a des effets pervers, pour les producteurs comme pour les dispensateurs. Ici encore, c'est tout un compartiment de la thérapeutique que l'on tirerait inmanquablement vers le bas. Cette arme doit être employée avec discernement.

Il faut défendre les génériques *made in France*, bien sûr, et peut-être prioritairement, mais aussi les génériques fabriqués en Europe, comme ceux importés d'autres pays et scrupuleusement contrôlés, lot après lot, par les services de l'Etat. Il faut avoir le courage de condamner publiquement et sévèrement les propagateurs de rumeurs et d'amalgames sans fondement.

Certes les prix publics français des génériques ne sont pas les plus bas du marché européen, mais il faut observer que les firmes commercialisant ces produits en France sont tenues au respect des exigences nationales – au demeurant légitimes – en matière de qualité et de sécurité sanitaire, comme

en matière de continuité d’approvisionnement, qu’il s’agisse de génériques ou de princeps.

N’oublions pas que la production de médicaments, génériques ou non, est une activité industrielle dans laquelle la France a une expertise reconnue, qui crée de la valeur et bénéficie à notre balance commerciale, qui crée et sauvegarde des milliers d’emplois hautement qualifiés dans de nombreuses régions de notre pays, grâce notamment à un réseau de façonniers aux savoir-faire reconnus et qui savent préserver une compétitivité suffisante.

Une place particulière doit être faite au cas des biosimilaires, qui seront une préoccupation majeure des années 2013 - 2015. On sait que les biothérapies ne peuvent donner lieu à la réalisation de génériques à proprement parler, car l’obtention d’un principe actif biologique n’est pas reproductible comme celle d’un principe actif chimique. Le recours aux biosimilaires doit donc être entouré de règles adaptées, comme les diverses sociétés savantes concernées l’ont proposé. S’il est un cas où le principe de précaution doit s’appliquer, c’est

celui-ci. Entendons-nous bien : il ne s’agit nullement de mettre en cause la qualité de ces spécialités biosimilaires, d’autant qu’elles sont proposées par des firmes ayant largement pignon sur rue et ayant pleinement capacité à assurer une qualité égale à celle des biothérapies princeps. Il est question de ne pas prendre des mesures qui imposeraient aux prescripteurs de passer de la version d’origine à une version biosimilaire ou l’inverse, chez un même patient, au cours de deux séquences consécutives de traitement.

On le voit, la juste voie ne peut être que celle d’une concertation raisonnable. La situation des comptes de la protection sociale impose des mesures fortes, lisibles, pérennes, structurelles. Les Français sont en droit de se voir garanti un accès équitable à des soins de qualité. Le développement raisonnable des génériques et des biosimilaires est l’une des voies de ce challenge. Encore ne faut-il pas se tromper de stratégies.

Jean-Jacques ZAMBROWSKI
Université Paris Descartes

LES CONTRATS DE PARTAGE DE RISQUES FONDÉS SUR LES RÉSULTATS

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’efficacité 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 résés 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.

De nouvelles modtés contractuelles sont apparues, qui lient l’atteinte ou la démonstration de résultats à des modifications des conditions financières d’accès au marché remboursé, notamment en termes de prix. Ces contrats sont regroupés sous l’appellation « accords de partage des risques fondés sur les résultats ».

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 efficacité, 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 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 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.

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 tout ou partie du 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.

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.

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 d'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 de l'efficacité/toxicité du médicament.

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. 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.

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. Il existe néanmoins au moins trois exemples français qui ont connus de tels accords.

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 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 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 concernait 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.

Il existe d'autres 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 en théorie de la décision proposent des règles pour choisir d'investir ou non dans la production de connaissances nouvelles en situation d'incertitude.

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.

La théorie de la valeur d'option, ou valeur de quasi-option, est utilisée en finance mais aussi dans les décisions environnementales. 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'événements 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.

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'ils 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 ;
- 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.

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 le taux de patients répondeurs. C'est le cas notamment quand il est difficile de réaliser un essai clinique avec une puissance et une durée suffisante.

Les accords de type « voir pour payer » pourraient être considérés par les payeurs comme la contrepartie d'un développement insuffisant de l'industriel. 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.

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 fonc-

tionne 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 résation ne doit pas donner prise à contestation. Le contrat doit spécifier les modalités de gestion des contentieux. Leur durée peut mal s'accommoder au 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.

Compte tenu de ces exigences méthodologiques, il peut être difficile de réserver de telles études dans un délai compatible avec le calendrier de décision. Cette question est encore centrale dans le contrat de partage de risque signé par le NICE avec les industriels commercialisant les interférons et l'acétate de glatiramer dans le traitement de la sclérose en plaque, la durée totale du suivi des patients étant de dix ans !

Pour conclure, la mise en œuvre de tels accords en France requiert 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. Quant au CEPS, il doit adapter les décisions de prix. Mais ce faisant, elle doit garder à l'esprit l'objectif d'une faisabilité des études demandées dans le respect du calendrier des révisions des médicaments et donc de l'utilité des résultats dans la renégociation de prix. Enfin, il faudra, à l'avenir, intégrer les exigences nouvelles de production d'études coût-efficacité, au moment du lancement et au temps de la réévaluation.

Gérard DE POUVOURVILLE
Chaire ESSEC Santé



COLLÈGE DES ÉCONOMISTES DE LA SANTÉ

Les Coordonnées du Collège

Si vous souhaitez joindre le Collège des Économistes de la Santé,
adressez votre courrier au :
CES - Site CNRS - Bâtiment E - 7, rue Guy Môquet – 94802 Villejuif
Tél. : +33 (0)1 49 58 33 72 - Fax : +33 (0)1 43 45 75 67

E-mail : economistesdelasante@gmail.com

Site internet : <http://www.ces-asso.org>

La Lettre du Collège :

Directeur de rédaction : Claude Le Pen.
Secrétariat de rédaction : Laurie Bréban.
Réalisation : Louyot.
ISSN : 1953-6755