



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

## « Performance et innovation thérapeutique »

### Séance thématique

**Mercredi 15 avril 2015**

*Salle des Actes*

*Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*

*Université Paris Descartes*

*4 avenue de l'Observatoire Paris 75006*

## Compte-rendu

**Accueil par Jean-Luc DELMAS, Président de l'Académie nationale de Pharmacie**

Au nom de notre Compagnie, le Président Jean-Luc DELMAS accueille aujourd'hui de nombreux participants présents dont certains n'ont peut-être pas encore assisté à l'une de nos séances publiques.

« C'est un honneur et une joie qu'ils nous honorent de leur présence.

Société savante composée de chercheurs et d'opérateurs de l'industrie et de la dispensation, l'Académie nationale de Pharmacie se préoccupe par essence de :

- l'aspect scientifique de l'innovation thérapeutique. En témoignent nos travaux partagés en 2012 avec les académies des sciences et des technologies sur ce thème,
- la sécurité du médicament dans sa mise au point avec la chasse aux intolérances individuelles et la bonne communication vers le public. Notre première séance de l'année, commune avec les académies de médecine et des sciences, a abordé cet aspect,
- la qualité de la production du médicament au niveau mondial revisitée lors de notre séance du 1<sup>er</sup> avril,
- et la protection du territoire contre les médicaments falsifiés dont un aspect sera évoqué en juin 2015.

Aujourd'hui, nous allons aborder avec « Performance et innovation thérapeutique », un sujet totalement nouveau dans une séance publique de l'Académie nationale de Pharmacie.

J'en suis très heureux car le patient est au centre de nos préoccupations de l'année. Or, le respect des chances pour ce patient d'accéder au bon traitement est une priorité, même si son coût peut sembler prohibitif.

Cependant, on le sait et cela va être traité par nos spécialistes du jour, chaque pays ne peut éviter des arbitrages. Nous allons essayer d'y voir un peu plus clair dans la façon dont la France pourrait s'y prendre au mieux pour résoudre cette équation compliquée.

Le Professeur Alain ASTIER, Président de notre 5<sup>ème</sup> section, est très concerné par cette problématique.

Je lui passe sans tarder la parole afin qu'il pilote la suite de la séance. »

### **Introduction sur le financement des innovations thérapeutiques coûteuses : un problème majeur pour la société**

**Alain ASTIER, Président de la 5<sup>ème</sup> section de l'Académie nationale de Pharmacie**

Les dépenses de santé en France s'élèvent à 11,6 % du PIB, ce qui les situe en 3<sup>ème</sup> position après les USA et les Pays-Bas. La consommation de biens médicaux quant à elle s'élève à 187 milliards d'euros et la dépense totale en médicaments à près de 27 milliards d'euros. L'hôpital représente environ un tiers de cette dépense

et globalement les postes de dépenses Médicaments et dispositifs médicaux stériles 25 % des dépenses de fonctionnement d'un hôpital.

De plus, les types de médicaments eux-mêmes ont fortement évolué au cours des années. Aujourd'hui l'explosion des médicaments biologiques pèse lourdement sur la dépense des produits pharmaceutiques.

Si la dépense des médicaments en ville s'involue, ce n'est pas le cas à l'hôpital où l'on observe une progression de plus de 4,3% en moyenne sur les dix dernières années. Cette progression s'explique essentiellement par le coût des innovations, en d'autres termes les médicaments de la liste en sus. Ainsi, la plupart des thérapeutiques utilisées dans le traitement des maladies orphelines représentent des coûts extrêmement élevés. Que faire ? Une des solutions est d'agir sur la dépense soit en l'évitant (prévention, amélioration de l'observance), soit en la réduisant (revoir les stratégies d'évaluation des médicaments et le paiement à la performance entre dans cette catégorie), soit en optimisant les ressources c'est-à-dire améliorer l'efficacité et repenser le paradigme « new is better ».

#### **« Médicaments innovants et prix conditionnels : le contrat de performance »**

**Francis MEGERLIN**, *Faculté de Pharmacie de Paris, Berkeley Center for Health Technology, membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Les innovations actuelles apportent des résultats cliniques remarquables, mais à des prix particulièrement élevés. Cela met en exergue la question de leur efficacité et sécurité à long terme en vie réelle, au-delà des essais protocolisés conçus pour démontrer en amont leur valeur thérapeutique. Cela met aussi en exergue la soutenabilité du système au plan national, compte tenu de la contrainte financière présente et à venir. L'incertitude sur la valeur thérapeutique et les pétitions de prix peuvent conduire à une paralysie du dialogue contractuel entre acheteur (en France, l'État pour les médicaments remboursables) et le producteur. Les politiques varient selon les pays, et les réponses des acheteurs se durcissent : parfois restriction d'usage clinique, parfois rationnement social selon des ratio coût-utilité, voire refus d'achat selon le prix demandé (ou refus de vente par le producteur).

Le problème se pose en France de façon particulière. La France est jusqu'à présent très favorable à l'accueil de l'innovation, et a posé le principe de l'accessibilité de tous aux meilleurs traitements grâce notamment au recours aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et au paiement en sus dans les hôpitaux. Il en résulte une pression forte sur le décideur public. Pour surmonter l'aversion au risque économique est apparue la notion de prix conditionnel. Ce mécanisme optionnel d'accès au marché vise à moduler le prix selon des études complémentaires, voire selon les résultats obtenus en vie réelle à l'échelle des individus (médicaments orphelins) ou des populations (% de succès sur la population traitée).

Sont notamment présentés les différents types de contrats de prix conditionnels combinés aux accords prix-volumes. Les contrats de partage des risques et les contrats de performance sont analysés. En ce qui concerne ce dernier type de contrats, plusieurs approches sont possibles : expliquer la performance du médicament par l'évaluation au long cours, déterminer le paiement selon un résultat constaté grâce à l'utilisation de KPI (Key Performance Indicators) cliniquement pertinents, engagements contractés à l'avance ou registres de résultats. Les champs d'application de cette voie optionnelle sont évoqués.

Enfin, il est rappelé la distinction entre prix facial et prix réel. Les prix publiés sont trompeurs car ils ne sont pas le reflet du prix réel (pratiqué après toutes remises) : la confidentialité joue un rôle important dans les pratiques commerciales internationales. En tant que source d'une garantie économique, les contrats de performance sont un outil pour restaurer le dialogue et la confiance. Il reste à déterminer un prix.

#### **« Bilan des premières expériences des contrats de performance en France : point de vue du Comité Économique des Produits de Santé »**

**Dominique GIORGI**, *Président du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)*

Après un rappel de la composition du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), son rôle dans l'élaboration de la politique économique du médicament est précisé. Sa vocation est de fixer le prix des médicaments et de réviser ces prix après réévaluation lorsqu'il y a des extensions d'indications. Le CEPS joue un rôle de régulateur des dépenses de médicaments dans un contexte de contrainte de l'ONDAM. La méthode traditionnelle de fixation des prix s'appuie sur des commissions. Elle repose par la négociation sur une base conventionnelle. Cependant, des situations complexes conduisent à mettre en œuvre des conditions contractuelles plus précises. En effet, comment s'assurer de la réalité de la performance économique du

produit ? Les principaux problèmes soulevés sont : la maîtrise des coûts, le traitement des incertitudes en matière d'efficacité, l'optimisation des performances du produit en termes d'indication, de population cible. Ces questions sont d'autant plus critiques aujourd'hui que les prix sont de plus en plus élevés pour les produits innovants, que les populations cible sont restreintes et le niveau de preuve de ces médicaments pas toujours optimal.

Les démarches contractuelles tendent à optimiser la performance économique et les résultats sont mieux démontrés dans les conditions de vie réelle des produits. C'est l'évaluation en vie réelle. L'objectif est de minimiser les risques. Pour le payeur, il y a différents éléments d'incertitudes : un pari sur le niveau d'ASMR, le prix fixé pourrait être trop élevé par rapport à l'apport réel du produit, l'argent qu'on met en plus sur le médicament aurait pu être mieux utilisé à prendre en charge toute autre stratégie thérapeutique. Pour l'entreprise, il en va de même. L'évaluation en vie réelle peut se révéler très coûteuse. Est-ce que les résultats thérapeutique et économique au bout de 3 ou 4 ans en vie réelle seront au rendez-vous ? La sanction pèsera sur l'entreprise si le résultat n'est pas prouvé. Ce sera une baisse de prix ou une remise sur le chiffre d'affaires réalisé lors de la première partie de commercialisation du médicament.

La taxonomie des contrats d'accès au marché est ensuite décrite. Il existe quatre catégories de contrats classiques : accords prix-volumes, enveloppes plafonnées notamment pour les médicaments orphelins, accords de posologie ou de coût de traitement journalier, accords relatifs à un accès encadré. De nouveaux types de contrats ont fait leur apparition ces dernières années tenant compte de la performance des produits avec des prix conditionnels (« payer pour voir ») et des contrats de paiement aux résultats (« satisfait ou remboursé »). Dans ce dernier cas, des KPI sont définis, des moyens de suivi individuel de résultats (registres) sont mis en œuvre et une sanction financière est prévue si le résultat n'est pas atteint.

Sont présentés des exemples de contrats de performance posant question en oncologie ou dans le traitement du diabète – un travail plus étroit avec la Commission de la Transparence s'avère indispensable - ou réussis avec Sovaldi. Dans ce dernier cas, le CEPS a innové dans la méthode avec consultation d'experts, consultation de patients et a négocié une clause de performance avec un indicateur simple : l'éradication de la charge virale, un suivi simple : la cohorte Hépater enrôlant plus de 12 000 patients et un paiement adapté en fonction du résultat positif ou négatif de l'éradication de la charge virale.

Les intérêts de cette démarche en vie réelle sont présentés. Cette approche permet de gérer l'incertitude des preuves cliniques et la pression pour l'accès précoce au marché. Néanmoins, il convient d'être vigilant pour ne pas aller vers un accès au marché trop précoce sur la base d'études de phase II par exemple qui pourraient conduire à des AMM précoces, en un mot attention aux incertitudes évitables ! La conclusion d'un contrat de performance ne doit pas conduire à l'arrivée sur le marché de produits avec preuves cliniques insuffisamment complètes. Le paiement par la valeur thérapeutique démontrée représente un second intérêt de ce type de contrat. Enfin, enclencher une dynamique de confiance entre pouvoirs publics et industriels représente un troisième type d'intérêt.

Les limites de ce type de contrat peuvent être résumées : ne pas avoir d'arrivées trop précoces avec des développements incomplets (voir supra), ne pas cautionner des prix trop élevés donc ne pas accepter n'importe quel prix à n'importe quelle condition, ne pas accepter des niveaux de preuve insuffisants, enfin, ne pas biaiser dans l'exécution des clauses – c'est une question de confiance dans la relation avec les industriels.

#### **« Conditionnalité du prix des médicaments : point de vue de l'industrie pharmaceutique »**

**Éric BASEILHAC**, *Directeur des affaires économiques et internationales, LEEM*

La conditionnalité du prix d'un médicament s'entend comme l'évolution du prix au cours du temps conditionnellement à l'évolution de la valeur du médicament. En effet, l'essor de la pharmaco-épidémiologie, ces dernières années, a permis d'objectiver le caractère évolutif de la valeur thérapeutique d'un médicament tout au long de son utilisation en « vie réelle ». Cette évolutivité confère à la fixation du prix en primo-inscription la dimension d'un pari. Entre la valeur promise par les résultats des études cliniques et la valeur constatée quelques années plus tard à partir d'études observationnelles existe un espace « contractuel » sur lequel peuvent s'engager industriel et régulateur.

Généraliser la pratique des « contrats de performance » nécessite une démarche pragmatique de questionnement (sur les variables d'incertitude), de recueil de données (à partir de toute source crédible, notamment les bases de données médico-administratives) ainsi qu'une analyse des risques.

La conditionnalité du prix du médicament à la valeur pourrait être regardée, de manière plus systémique, comme une approche rationnelle et prédictible de régulation du prix, déconnecté de son rôle délétère de variable d'ajustement budgétaire des comptes de l'Assurance Maladie.

Le financement de l'innovation thérapeutique impose la recherche de nouveaux mécanismes capables de capturer les économies générées par les innovations dans l'organisation du système de soins en abolissant deux barrières : temporelle en sortant de la régulation annuelle de la LFSS et spatiale en mettant en œuvre la fongibilité des enveloppes. Il convient d'innover dans la contractualisation de la contribution des industriels du médicament à la performance économique.

### **Table ronde sur « Comment envisager en pratique les contrats de performances ? »**

*Animateur : Alain ASTIER, avec la participation des conférenciers : Francis MEGERLIN, Dominique GIORGI, Éric BASEILHAC et de Gilles AULAGNER, PUPH, Pharmacien des Hôpitaux, Hospices civils de Lyon.*

Claude BOHUON (Q) : le CEPS détermine le prix du médicament en fonction des preuves de son efficacité. Comment alors déterminez-vous le prix d'un médicament homéopathique sachant qu'il n'existe pas de preuve de son efficacité ?

*Dominique GIORGI (R) : les médicaments homéopathiques sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables. Effectivement, ils sont dans une situation très particulière puisqu'ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité thérapeutique. Il n'y a pas d'avis de la Commission de Transparence sur ce sujet. C'est en fait une situation historique. Les prix des médicaments homéopathiques sont fixés à l'identique depuis 1988 et n'ont pas varié depuis. Je précise que le CEPS n'a pas répondu favorablement à une augmentation des prix réclamée à plusieurs reprises par les industriels du secteur. La question posée vise plutôt le maintien ou l'abandon de ces médicaments sur la liste des médicaments remboursables ce qui n'est pas dans les attributions du CEPS.*

Jean-Luc DELMAS (Q) : les approches entre les différents pays de l'Europe sont-elles si grandes qu'on ne puisse pas imaginer une convergence de négociation ? Par ailleurs, récemment, un laboratoire a lancé un remboursement personnalisé pour un médicament, le prix étant conditionné par des résultats consolidés et suivis sur registres. Ne peut-on pas imaginer ces négociations au niveau européen ?

*Dominique GIORGI (R) : en réponse à cette seconde question, il s'agit d'un médicament utilisé dans le traitement du myélome. C'est typiquement la mise en œuvre du contrat de performance. Les indicateurs ont été identifiés entre le CEPS et le laboratoire. L'entreprise assure le suivi des résultats via des registres et en fonction des résultats, le traitement sera payé de façon différenciée.*

*Votre première question est très pertinente. Aujourd'hui, pour parvenir à une convergence de négociation, il faut un rapprochement entre les différentes autorités européennes évaluant le médicament : NICE, HAS, ...*

*En ce qui concerne la tarification, cette convergence est tout à fait improbable car les systèmes de santé sont trop éloignés. Une initiative de rapprochement a cependant été initiée par la France à propos de Sovaldi.*

*Malheureusement la France n'a pas été suivie par ses partenaires car les systèmes de prise en charge sont trop différents entre états membres : prix libre au Royaume-Uni, prix libre temporaire en Allemagne, tarification à la française.*

*Eric BASEILHAC (R) : pour extrapoler votre question, il existe un système européen diabolique ; c'est le « reference pricing » utilisé en Europe et même au niveau mondial. Il consiste à fixer le prix d'un médicament sur l'arbitraire de la fixation des prix dans d'autres pays (exemple sur le prix grec). Ce système ignore une idée qui aurait pu être de favoriser un égal accès du médicament au citoyen européen. En revanche, le LEEM défend au niveau international l'idée de « clusterisation » c'est-à-dire un référencement des prix entre pays de PIB équivalents. Dans ce cas, on répond à l'objectif de qualité d'accès du citoyen européen au médicament sans pervertir le système. Le LEEM reste très attentif au mouvement des prix en France car on craint les conséquences à l'international.*

*Francis MEGERLIN (R) : il convient de distinguer la question de la perception d'un résultat en vie réelle de celle du prix. Dans le premier cas, il y a un intérêt évident à mutualiser au plan européen des résultats*

*d'études portant sur l'observation de cohortes ou sur des résultats individualisés. En ce qui concerne le prix, c'est beaucoup plus complexe car le « reference pricing » européen agrège des prix pratiqués sur différents marchés. Or, il est artificiel. Il agrège les prix publiés, et non les prix réels (pratiqués après remise selon les accords volume notamment) qui sont confidentiels. Néanmoins, cet agrégat de signaux de prix publiés pour les ASMR I à III permet une relative convergence des prix faciaux, et c'est le but. S'il y avait des divergences très fortes entre prix, il y aurait une déstabilisation du commerce international qui pourrait conduire à l'intérieur de l'Europe à des pénuries sur certains marchés nationaux.*

*L'idée d'un « cluster » représente une approche intéressante. L'intérêt de l'Europe est de conserver la maîtrise de la chimie de synthèse et de la bioproduction. Donc au-delà du commerce, c'est la question de l'attractivité nationale et continentale qui est en jeu : conserver notre capacité de recherche, d'innovation et de production qui en réduisant la dépendance garantit la souveraineté.*

Abdelmoula EL BOUHMADI (Q) : un contrat de performance basé sur la gravité de la maladie n'est-il pas discriminant vis-à-vis du patient ? Par exemple, en ce qui concerne Sovaldi, un patient en stade F2 devra attendre le stade F3 pour que la collectivité le prenne en charge.

Dominique GIORGI (R) : *en l'occurrence pour Sovaldi, ce choix ne résulte pas d'un contrat passé avec le CEPS. Il s'agit d'un aspect de la prise en charge déterminé par un arrêté d'inscription sur la liste de rétrocession pris par la Ministre de la Santé après avis du collège de la HAS. Le CEPS n'a pas été partie prenante dans cette décision.*

Robert LAUNOIS (Q) : je suis d'accord sur le principe de payer pour voir. Mais pour voir quoi ? En premier lieu, par rapport à quels critères de jugement ? Sont-ce des critères de jugement intermédiaires ou des critères de jugement finaux ? S'il s'agit de critères intermédiaires, la corrélation a-t-elle été démontrée par rapport aux critères finaux, ce qui semble être le cas dans le myélome ? Seconde remarque : payer pour voir dans quel contexte, dans quels schémas d'études ? Les études à un bras et sans comparateur sont inquiétantes et reposent sur des constats directs : le patient est décédé ou il ne l'est pas. Si le patient est décédé, le laboratoire doit rembourser, sinon l'industriel conserve l'intégralité du prix. De plus, l'observation directe ne tient pas compte des biais liés à l'observation. On est tous d'accord pour faire des études en vie réelle mais l'enjeu de ces études est tel que les biais liés à l'observation sont plus difficiles à maîtriser que les biais dans les essais cliniques. Avec les registres, faire des études avec comparateurs nécessitent des traitements statistiques de ces comparaisons. Le rapport Polton va insister sur l'importance des comparaisons et l'analyse statistique. Le contrat de performance utilise un vocabulaire laudatif mais il existe des inquiétudes méthodologiques qui me semblent profondes.

Francis MEGERLIN (R) : *N'y a-t-il pas lieu de se référer aux prétentions du producteur, pour déterminer ce que l'on devrait voir ? C'est en effet la prétention du producteur, la valeur perçue pour laquelle on paye, que l'on aimerait retrouver en vie réelle. C'est le producteur qui a fourni les critères de jugement initiaux, à l'origine du SMR/ASMR. Ces critères devraient-ils cesser d'être opérants en vie réelle ?*

*La différence entre les études observationnelles « en vie réelle » et les essais pré-inscription, est que les biais ne sont pas maîtrisables dans le premier cas, alors qu'ils le sont dans le second. En effet, le choix soigneux de critères d'inclusion, de non inclusion, etc. ne réduit pas les biais : il en permet une maîtrise ! On peut alors s'inquiéter du raffinement méthodologique résidant dans l'offre, par certains spécialistes des études, d'un formidable (et coûteux) éventail de schémas et critères d'études. Cela montre bien que les études ainsi « pilotées » sont orientables et cela conduira toujours à en discuter les conclusions.*

*Dans le cas d'usage de registres de résultats au fil de l'eau, il ne semble pas qu'il y ait besoin d'un comparateur, si l'on a contracté sur des KPI individuels ou populationnels. Par ailleurs, ne revient-il pas au producteur, qui a développé le médicament, de proposer ces indicateurs intermédiaire et final ? Encore faut-il que les KPI proposés comme attestant d'un succès (biomarqueurs, imagerie, score, etc.) soient cliniquement pertinents. Les indicateurs proposés par le producteur devraient alors être agréés par la HAS, avant d'être présentés dans un dialogue contractuel avec le CEPS.*

Eric BASEILHAC (R) : *je comprends ce type de contrat comme un contrat fondé sur une perspective comparative de la valeur d'engagement versus la valeur constatée. La comparaison peut se porter à un second niveau quand on parle de la valeur. Est-elle une valeur absolue ou non ? Par exemple, si le contrat porte sur un pourcentage de patients dans une population ayant une charge virale nulle, on compare alors ce pourcentage constaté à celui promis dans les études cliniques. En revanche, si la valeur porte sur la*

*diminution d'un risque d'hospitalisation, cela s'évalue par rapport à une population témoin. On compare alors un diagnostic constaté à un diagnostic d'engagement. Il faut donc être capable de définir un diagnostic constaté. À partir des données observationnelles, il existe des techniques qui permettent de dégager des comparaisons.*

Gilles AULAGNER (Q) : les questions qui viennent d'être évoquées sont partagées par de nombreux hospitaliers. Elles se posent sur le médicament mais sont encore plus vraies pour le dispositif médical et notamment sur l'évaluation de leur performance.

Francis MEGERLIN (R) : *si on ne sait pas comment évaluer, la question se pose alors de la fixation du prix. L'approche par prix conditionnel voire contrat de performance apparaît d'autant plus pertinente.*

Bernard VEZINET (Q) : dans un pays qui n'a pas breveté de médicaments depuis de nombreuses années pour des raisons de protection de la santé publique, il convient dans l'avenir de faire très attention, en matière d'innovation thérapeutique à l'évolution de la brevetabilité du médicament.

Francis MEGERLIN (R) : *la structure du droit des brevets n'est pas la même entre les USA et l'Europe. Par ailleurs, que dire pour une solution de prix qui s'applique à une solution thérapeutique complexe associant par exemple molécule et biomarqueur prédictif protégés par des brevets de propriétaires différents ? L'industrie dans le champ de l'innovation génère une valeur d'un type nouveau qui n'est pas qu'un produit mais devient une solution associant du service. Alors la question des brevets se pose d'une manière totalement nouvelle avec l'articulation molécule-biomarqueur mais aussi l'importance relative prise par la biologie médicale dans l'élaboration de solutions. La répartition de la valeur dans un tel système peut conduire à une évolution des stratégies industrielles.*

Serge KIRKACHARIAN (Q) : le prix d'un médicament prend-il en considération le facteur dépendant de la génétique du patient ?

Alain ASTIER (R) : *les aspects génétiques sont analysés en amont du prix. C'est au moment de l'AMM qu'on peut dire si le produit est réservé à tel ou tel patient avec profil génétique défini ou au contraire est exclu de l'utilisation. Par exemple, Herceptin n'est autorisé dans l'AMM qu'à une administration chez les femmes ayant une sur-expression tumorale HER 2.*

Gilles AULAGNER (C) présente les différentes problématiques du prix des produits de santé « innovants » à l'hôpital public en indiquant qu'il est le porte-parole d'un groupe de collègues hospitaliers qui partagent complètement ses propos. L'hôpital ordonne 40 % de la dépense en médicaments et les dispositifs médicaux peuvent représenter une dépense supérieure à celle du médicament. Le financement de l'hôpital est basé sur l'activité avec remboursement des groupes homogènes de séjour (GHS) et des produits remboursés en sus de la tarification à l'activité et ce dans un ONDAM fermé. Donc si les dépenses sont trop fortes, les tarifs des GHS diminuent et l'hôpital doit faire des économies ailleurs en limitant notamment ses investissements et en réduisant le nombre de postes médicaux ou non médicaux. On note par ailleurs que les prix à l'hôpital sont libres.

Un autre problème est soulevé. Il s'agit de l'absence de définition réglementaire de l'innovation. L'Académie nationale de Pharmacie pourrait d'ailleurs faire des propositions. Ainsi l'accès aux innovations est grandement facilité en France ce qui conduit malheureusement à de nombreux dysfonctionnements à l'hôpital. Quelques exemples sont abordés : mise à disposition rapide de l'ipilimumab dès 2011 avec une ATU de cohorte puis un prix très élevé, mise sur le marché de nombreux produits identiques avec des différences de prix très importantes variant de 1 à 30, l'affaire Lucentis *versus* Avastin qui représente une dépense de 400 millions euros par an pour l'Assurance Maladie. Le système des ATU a été mis au point pour théoriquement faciliter l'accès aux médicaments dans la prise en charge des maladies graves ou rares. Aujourd'hui, malheureusement, beaucoup de médicaments pas ou peu évalués sortent en ATU. Il est dommage de pervertir ce dispositif. Plus des deux tiers des ATU auront une ASMR V.

La différence prix facial – prix réel portée par l'ONDAM hospitalier est inique. Ce n'est pas à l'hôpital de payer cette différence.

Le médicament remboursé en sus des GHS avait pour finalité l'évaluation de la structure de consommation de produits innovants dans les GHS. Ce n'est pas un droit pour un produit nouveau d'être remboursé en sus mais ça le devient au fil du temps pour les industriels. Tout ceci aboutit à s'interroger sur l'absence de transparence dans la construction des prix aussi bien valable pour le médicament que pour le dispositif

médical : les études médico-économiques ne répondent pas à la question, les avis d'efficience de l'HAS sont balbutiants et non opérationnels à ce jour, les opérations financières ne sont pas toujours réussies, la différence prix facial / prix réel ne bénéficie pas à l'hôpital, avec les thérapies ciblées tentation de transformer des pathologies courantes en pathologies orphelines au détriment de la recherche sur ces pathologies, ... Le rôle du CEPS n'est malheureusement pas toujours clair. Enfin, les mondes de la finance et de la santé s'opposent ce qui laisse apparaître des bénéfices importants pour les multinationales.

Pour les dispositifs médicaux, les problématiques sont identiques. Le point faible ici est le nombre très réduit d'essais cliniques et l'absence d'évaluation thérapeutique. Quand on est en face d'une « innovation » on n'a aujourd'hui quasiment pas d'essai clinique. Il faut donc renforcer l'évaluation de l'innovation au travers de registres ou dans le cadre d'essais. Les dispositifs médicaux sont extrêmement coûteux et l'évaluation médico-économique devrait être importante. Malheureusement, on n'en dispose pas.

Quelques pistes d'amélioration sont proposées : effectuer des évaluations cliniques obligatoires des dispositifs médicaux à fonction thérapeutique (classe IIb et III), protéger la recherche sur les maladies orphelines, développer les évaluations médico-économiques, encadrer le prix des ATU, rendre transparente la construction des prix, supprimer les distorsions prix facial / prix réel, ne rembourser les traitements que s'ils ont fait la preuve de leur efficacité dans le cadre des contrats de performance ...

Alain ASTIER (C) : effectivement à l'hôpital Henri Mondor pour les dispositifs médicaux où la dépense est supérieure aux médicaments ou n'a quasiment pas d'évaluation. Autres points évoqués : qu'est-ce qu'une innovation et un produit innovant ? Enfin, la discussion sur la fixation des prix à l'hôpital et la distorsion entre prix facial et prix réel, dans lequel l'hôpital paie le prix facial ce qui le pénalise alors que les ristournes sont reversées à l'Assurance Maladie.

*Dominique GIORGI (R) : le manque de transparence dénoncé dans la construction des prix n'est pas exact. Le rapport annuel du CEPS explique en détail comment sont fixés les prix du médicament. Tout est clair et limpide sur la technique et la méthode mais tout n'est pas public car il existe des clauses qui ne peuvent pas être divulguées. Il est exact que les remises sur produits sont versées à l'Assurance Maladie et non aux hôpitaux pour les produits de la liste en sus. Mais, c'est la loi qui en a décidé ainsi.*

*Eric BAZEILHAC (R) : les déterminants du prix du médicament, c'est-à-dire les règles du jeu sont inscrites dans la loi. La méthode est connue. Le montant des remises est connu et communiqué chaque année dans le rapport d'activité du CEPS. On peut cependant faire des efforts sur la transparence des méthodes qui prévalent à l'élaboration des remises.*

*La circulaire de la révision des critères d'inscription ou de radiation sur la liste en sus concernant les ASMR IV va poser problème. En effet, le critère ASMR IV est en défaveur de l'inscription sur la liste en sus, ce qui va limiter l'accès aux progrès thérapeutiques pour les patients, car l'inscription va s'effectuer maintenant par indication. Il y a inadéquation entre le tarif des GHS dans lequel le prix du médicament est relativement faible et le prix d'un médicament ASMR IV apportant une amélioration du service rendu.*

*Enfin, on pourrait proposer une définition de l'innovation de rupture comme une innovation corrélée à l'idée de performance ou de valeur ajoutée thérapeutique, associée à un changement de concept, de paradigme.*

*Francis MEGERLIN (R) : le dispositif français est favorable pour accorder des ATU. Cela n'existe pas ailleurs. Je ne porte pas de jugement sur la pertinence des ATU accordées. Par ailleurs, renforcer les études médico-économiques c'est bien mais ces études sont biaisées pour partie quand elles sont réalisées sur des données protocolisées conçues dans une logique de démonstration et non d'observation, et donc parfois éloignées de la vie réelle. Enfin, en ce qui concerne les dispositifs médicaux et en Belgique notamment, il existe des travaux intéressants du KCE.*

*La complexité inflationniste à l'hôpital existe : technologies nouvelles dont la qualification est complexe, innovation produit, innovation organisationnelle. On comprend bien la difficulté pour les pharmaciens qui gèrent des budgets dans des situations d'incertitude et de forte contrainte.*

Gilles AULAGNER (C) : le mécanisme de la liste en sus est intéressant mais ce système est utilisé trop systématiquement. Il ne peut s'appliquer que sur des périodes limitées avec des produits réellement innovants pour autant qu'on ait une définition de l'innovation.

Les études médico-économiques sont indispensables pour les dispositifs médicaux notamment.

Robert LAUNOIS (C) : sur les études médico-économiques soi-disant biaisées, je ne suis pas d'accord. Actuellement, elles reposent sur des revues systématiques publiées, sur des méta-analyses et des essais randomisés de grandes dimensions incluant 1 000 patients ou plus et financés par la DGOS. Ces recherches demandent une somme de travail considérable et il ne faut pas jeter la suspicion sur ces travaux. Ces travaux font d'ailleurs l'objet de publications internationales.

Alain ASTIER (C) : une grande part des performances est basée sur la vie réelle. Or en vie réelle 50 % des patients ne prennent pas leurs médicaments. Il faut donc renforcer l'observance des traitements. Si les industriels cherchent un moyen d'agir sur l'observance des traitements, c'est qu'ils ont un intérêt réel à améliorer le bon usage. Alors, quelle peut être l'implication de l'industrie pharmaceutique dans l'observance des traitements ?

*Eric BASEILHAC (R) : le sujet même de cette session met le doigt sur le motif de l'intérêt de l'industrie pharmaceutique à mieux s'impliquer dans les actions de type structurel concernant l'utilisation des médicaments par les patients. Dans la dernière loi de finances de la Sécurité Sociale, les industriels se sont engagés dans une action de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé. Ils se sont engagés à déployer des moyens pour dégager 100 millions d'euros d'économies pour l'Assurance Maladie. L'industrie pharmaceutique veut démontrer ainsi qu'on peut proposer des économies autrement que par des baisses de prix chaque année.*

*La revendication des industriels n'est pas d'entrer en contact direct avec les patients car cela jetterait la suspicion sur leurs actions. Ils demandent à être considérés comme des acteurs légitimes de santé publique, comme des experts du médicament et donc être impliqués dans les protocoles pour réfléchir aux meilleurs moyens d'optimiser les processus de soins, optimiser l'observance ou lutter contre la iatrogénie.*

## **Conclusions Bernard TEISSEIRE, membre de l'Académie nationale de Pharmacie**

Depuis 1993, date de la création du CEPS, on entend régulièrement que l'innovation coûte cher. De plus, aujourd'hui on parle de contrats de performance.

Quelle est la situation du médicament en France ? « Un médicament innovant contre le cancer n'a jamais été refusé à un seul malade pour des raisons de coût » (Agnès BUZYN, Présidente de l'Institut National du cancer). La France est le pays où l'innovation est la plus rapide d'atteinte des patients grâce au système de l'ATU. Cette innovation bénéficie à tous les patients car la liste hors T2A a remplacé les enveloppes fléchées. Cette liste permet ainsi à tous les médecins de pouvoir prescrire des médicaments innovants sans limitation à condition bien sûr de les justifier. Les caractéristiques du système français sont claires : si le produit proposé n'apporte rien de plus à l'existant, il est alors moins cher (art R 165-4 CSS). Cependant, le CEPS est dépendant de l'avis de la Commission de la Transparence. Il y a des ASMR V avec la mention complémentaire « éventuellement utile ». Le CEPS a pu dans le passé répondre à ce complément d'information en passant des contrats de résultats avec l'industrie pharmaceutique afin de ne pas laisser les malades sans traitement « éventuellement utile ». C'était en fait le début des contrats de performance.

Si le produit apporte une amélioration du service (ASMR I à III), il est éventuellement plus cher. Le CEPS est sensibilisé aux augmentations de prix car dès 2008 si le coût d'un traitement annuel dépassait 50 000 euros, on savait qu'il y aurait des difficultés à la négociation.

Le CEPS a à sa disposition différents outils pour réguler la dépense pharmaceutique : l'ONDAM est un seuil car s'il est dépassé, l'industrie pharmaceutique va verser une remise, la clause de sauvegarde. De la même façon, si les industriels passent convention avec le CEPS, ils vont payer des remises équivalentes à la clause de sauvegarde ; la fixation des prix des médicaments et engagements produits se fait par système conventionnel, cela signifie que les deux parties signent des engagements ; le bilan économique montre que de 2009 à 2014 le chiffre d'affaires des médicaments remboursables en France (ville + hôpital) n'a pas fluctué, l'ONDAM a été respecté et le chiffre d'affaires réalisé a été inférieur à l'ONDAM. Au total, le CEPS fait respecter la loi.

Il est cependant exact que les prix augmentent. Il convient alors de mesurer le coût du traitement journalier, la durée du traitement.

Les contrats de performance ne seraient-ils pas une fausse bonne idée ? Notre système est performant avec l'HAS-Commission de la Transparence séparée du CEPS. Cette dualité est originale en Europe. Ce système laisse-t-il passer des médicaments qui dans l'avenir n'auraient pas les performances annoncées ? On s'aperçoit qu'en pratique le système français fonctionne bien en tant que filtre de l'innovation.

La discussion peut porter sur : contrat de performance mais qui prend du temps pour montrer les résultats escomptés *versus* baisse de prix pouvant être beaucoup plus rapide. À ce jour, aucun contrat de performance n'a fait baisser les prix à la négociation.

Les contrats de performance en revanche peuvent se situer au niveau des ATU. Les résultats des ATU doivent parvenir à la Commission de la Transparence et au CEPS.

Que va apporter le contrat de performance quand les concurrents arrivent rapidement sur le marché ?

En définitive, il semble que la mise en application des contrats de performance soit difficile à réaliser en pratique.

Il n'y a pas de peur à avoir aujourd'hui pour payer l'innovation car l'Administration est assez inventive pour réguler cet aspect.

L'Académie pourrait faire une proposition : colliger les résultats des ATU, les transmettre à la Commission de la Transparence et au CEPS pour avoir ainsi avec les résultats du terrain une interprétation claire des études afin d'obtenir le meilleur prix possible.

### **Clôture par Jean-Luc DELMAS, Président de l'Académie nationale de Pharmacie**

« Mesdames, Messieurs, chers collègues, chers confrères,

Bien sûr, nous n'avons pas trouvé de solution définitive pour résoudre l'équation brillamment expliquée aujourd'hui.

Mais l'Académie nationale de Pharmacie est fière d'avoir accueilli le débat de ce jour. Nous avons entendu quatre exposés très formateurs et assisté à une table ronde où les professionnels ont échangé sans contrainte. Je les remercie chaleureusement ainsi que le Professeur ASTIER et Francis MEGERLIN pour avoir organisé cette séance et Bernard TEISSEIRE pour sa conclusion.

Ce débat économique est bel et bien aussi et surtout un enjeu de société et de santé publique. À ce titre, l'Académie nationale de Pharmacie, bien qu'*a priori* non compétente dans les affaires économiques, se sent néanmoins concernée.

Cette séance ne sera donc pas sans lendemain ! »

Fin des travaux 17 h 15.

\* \*  
\*