

Innovation et prix du médicament

contrats d'accès au marché des médicaments remboursables : choix des schémas d'étude et des critères de jugement

R. Launois^a, S. Ghabri^b, JG Le Moine^a, L. Fiestas Navarrete^a, O. Ethgen^c

^a Réseau d'évaluation en économie de la santé (REES), Paris

^b Société Française d'Economie de la Santé

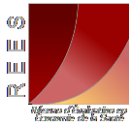
^c Unité de Recherche en Evaluation Economique de l'Innovation Médicale (EMIR), Université de Liège,
Liège

Résumé/Abstract

Une nouvelle grille d'analyse des contrats d'accès au marché des médicaments remboursables est proposée. Elle ne repose plus sur la distinction entre contrats de performance et contrat financier proposée par Carlson et al dans les années 2010, mais elle se propose de classer les différents types de contrats en fonction de la nature des études qui président à leur mise en œuvre : recherche de causalité dans le cadre d'études d'impact ou vérification du respect des engagements pris par rapport à des indicateurs contractuellement arrêtés, dans le cadre des études de suivi. Sur ce socle, trois niveaux supplémentaires d'analyse sont explorés : description des designs adoptés, choix des indicateurs de résultats pertinents et sélection des clauses financières appropriées pour réduire les incertitudes existantes.

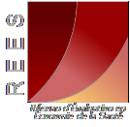
A new taxonomy of market entry agreements (MEA), also known as risk sharing agreements, was built. It is no longer based on the conventional distinction between outcome performance and financial contracts, proposed by Carson. Instead, it formulates a clear distinction between monitoring studies and evaluation or impact studies. The nature of the studies implemented within these two categories is fundamentally different: monitoring studies contribute to continuous program performance tracking against expected results and evaluation studies seek to identify the specific effect associated with the treatment while controlling for potential sources of selection bias. In accordance with this framework, differential study designs, indicators and financial clauses were proposed to reduce clinical, economic and budgetary uncertainty.

Pour citer cet article : Launois R, Ethgen O. Contrats de risk-sharing : choix des schémas d'étude et des critères de jugement. Ann Pharm Fr vol 71 iss 5 pages 346-357 (2013),

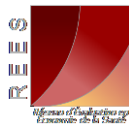


<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.08.009>

CONTRATS D'ACCES AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS REMBOURSABLES :	1
CHOIX DES SCHEMAS D'ETUDE ET DES CRITERES DE JUGEMENT	1
RESUME/ABSTRACT	1
1 INTRODUCTION : INNOVATION ET NEGOCIATION	4
2 CREER DE NOUVEAUX OUTILS DE DIALOGUE POUR FACILITER L'ACCES AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS INNOVANTS	7
2.1 ETUDE DE CAS	7
2.2 DELIMITATION DU CHAMP DES NEGOCIATIONS	8
3 CLASSIFICATION DES CONTRATS EN FONCTION DE LEUR OBJET	9
3.1 CONTRATS DE SANTE	9
3.1.1 FINANCEMENT TEMPORAIRE DEDIE AUX ETUDES EN SITUATION REELLE D'USAGE	10
3.1.2 PAIEMENTS A LA PERFORMANCE PAR RAPPORT A DES REFERENTIELS EXTERNES	13
3.2 CONTRATS FINANCIERS	16
3.2.1 CONTROLES DU BON USAGE AU NIVEAU DES DOSSIERS PATIENTS	17
3.2.2 CONTROLES DU BON USAGE AU NIVEAU DE LA POPULATION- CIBLE	17
4 QUELS TYPES DE SCHEMA D'ETUDE?	19
4.1 ETUDES DESCRIPTIVES	19
4.1.1 QU'EST-CE QU'UN REGISTRE ?	19
4.1.2 DES REGISTRES A QUELLES FINS ?	20
4.2 ETUDES NORMATIVES	20
4.2.1 COMPARAISON DE DES RESULTATS ESCOMPTES ET DES RESULTATS OBSERVES	20
4.2.2 LIMITES DES REFERENTIELS EXTERNES	21
4.3 ETUDES EXPERIMENTALES	25
4.3.1 LE MODELE CANONIQUE DE RUBIN	25
4.3.2 FORCES DES EVALUATIONS EXPERIMENTALES	26
4.4 ETUDES QUASI-EXPERIMENTALES	26
4.4.1 LES FAITS NE SONT PAS NECESSAIREMENT DES PREUVES	27
4.4.2 CONTROLE MICRO-ECONOMETRIQUE DES EFFETS DE POPULATION	27
4.5 RESULTATS VERSUS PERFORMANCE.	30
5 ENJEUX ET PERSPECTIVES D'AVENIR	32



6	CONCLUSION	32
7	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33



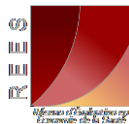
1 Introduction : innovation et négociation

Dans de nombreux pays européens, la fixation du prix des spécialités pharmaceutiques n'est pas libre. Leurs niveaux, fait l'objet d'après négociations entre les industriels et les autorités gouvernementales.

Ces négociations reposent, pour l'essentiel, sur les données issues de la recherche clinique. Une information *ex-ante* qui est, en quelque sorte « symétrique » pour les parties prenantes, puisque les industriels ont l'obligation de communiquer aux autorités de tutelle toutes les données et tous les résultats auxquels ils ont eu accès dans le cadre de leurs programmes de recherche clinique. L'information collectée *ex-ante* est malgré tout incomplète. Par définition, elle ne donne aucune information sur ce qui se passe *ex post* après commercialisation en condition normale d'usage [1].

De ce fait la commercialisation d'une nouvelle spécialité pharmaceutique comporte un double risque pour le financeur :

- Un risque sur la valeur réelle du médicament en termes d'efficacité. Il se peut que la spécialité pharmaceutique n'ait pas, au niveau de la population rejointe, les mêmes effets bénéfiques que ceux qui avaient été mis en avant au moment de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables. Son rapport bénéfice/risque peut être moins favorable en pratique réelle qu'il ne l'était dans le cadre d'une recherche clinique. Le payeur risque donc de devoir payer au « prix fort » des produits qui, en pratique quotidienne, se révèlent beaucoup moins performants qu'ils ne prétendaient l'être au moment de la négociation. C'est pour se prémunir contre ce type de risque, que les contrats de santé ont été inventés. Leur principe de fonctionnement est aussi simple que séduisant pour le payeur et l'industriel. Moyennant un accord rapide sur le prix, le laboratoire pharmaceutique prend purement et simplement l'engagement de rembourser en partie ou en totalité la valeur qui a été négociée lorsque les résultats du traitement ne sont à pas à la hauteur des espoirs suscités,
- Après commercialisation, toutes les conditions sont réunies pour qu'un deuxième risque vienne se

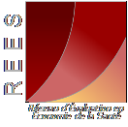


greffer sur le premier : « l'aléa moral ». Pour que le système de protection sociale puisse fonctionner conformément aux missions qui lui ont été assignées, il faut que la probabilité du risque et le coût de son indemnisation ne puissent être influencés par le comportement des individus. Si ces deux conditions font défaut, le risque perd son caractère purement aléatoire. Il cesse d'être objectif et prévisible pour devenir subjectif et impondérable.

Le risque pour l'organisme assureur est alors d'être confronté, à une demande de remboursements qui excède celle qui avait été anticipée au moment de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. L'assurance maladie sera amenée à payer plus qu'il n'était prévu, ce qui l'obligera à réviser ses projections budgétaires à la hausse (effet « volume »). Pour se prémunir contre la survenue d'un tel risque, les pouvoirs publics se doivent de proposer aux industriels des accords financiers comportant un faisceau de stimulants économiques qui les incitera à adopter, dans leur propre intérêt, des comportements vertueux. Les clauses de « remises » en constituent les éléments les plus marquants. Lorsque le coût total du traitement excède le montant des dépenses prévues, la différence entre le plafond de dépenses sur lequel l'industriel s'était engagé et le montant des dépenses constatées est remboursée partiellement ou totalement.

Nul doute que la mise en place de ces nouveaux contrats puisse faciliter l'accès au marché en comblant l'écart entre l'expérimentation et la vraie vie, d'autant qu'ils dépassent le plus souvent les engagements purement budgétaires, pour comporter des clauses liant le remboursement et le niveau de prix aux résultats de santé obtenus en condition normale d'usage. Ces ajustements ex post, sont autant de clauses inscrites dans les contrats que Garrisson [2] qualifie de Contrats de Partage de Risque Fondés sur les Performances (en anglais PBRSA), et que les textes européens désignent sous l'appellation de Contrat d'Accès au Marché (en anglais MEA) [3]. Ces contrats, qui réintroduisent une flexibilité dans le système de fixation du prix des médicaments, constituent aujourd'hui un enjeu fondamental pour les industriels. Les règles qui structurent les procédures d'accès au marché deviennent, de ce fait, un domaine de recherche à part entière qui se différencie à la fois de la recherche clinique et de la recherche marketing.

- Les essais cliniques contrôlés répondent aux questions relatives à l'efficacité du traitement : « Ce traitement est-il actif chez les patients auxquels il est administré ? ». Ils sont menés dans des conditions idéales définies de manière extrêmement rigoureuse par des protocoles

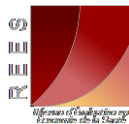


qui prévoient le recrutement d'une population homogène de malades, une liste limitative des comorbidités admises et des traitements concomitants acceptés, une période de suivi, le plus souvent très courte. De telles conditions constituent autant d'obstacles à la généralisation de leurs conclusions. En pratique médicale courante, la question concrète ne pose pas en ces termes. Il s'agit de savoir « si le traitement a des chances d'être efficace chez des patients tout venant.

- Il existe à côté des essais, de nombreuses enquêtes d'observation qui sont réalisées par les départements marketing des laboratoires. Elles s'intéressent aux plaintes des patients et aux conséquences psychologiques et sociales des traitements. Une enquête est qualifiée d'observationnelle si l'on peut affirmer que tout se serait passé de la même façon, si elle n'avait pas eu lieu (dosage et durée des traitements, modalités de prise en charge et de surveillance, risques encourus, etc.). L'intérêt des études observationnelles est qu'elles partent des réalités de terrain pour les décrire de la manière la plus fidèle possible. Leur inconvénient majeur est qu'elles ne comportent pas de comparateur

Comment peut-on combler l'écart entre l'expérimentation et la vie ? Les schémas d'étude mixtes décrits par la cour des comptes américaine [4], études normatives, études quasi expérimentales¹, permettent d'établir un continuum entre le contexte toujours un peu artificiel qui préside à la mise en œuvre des études expérimentales et la réalité d'une prise en charge au jour le jour dépeintes par les études descriptives. Après que l'autorisation de mise sur le marché a été accordée, les études de suivi, descriptives ou normatives, vérifient si les résultats promis sont bien au rendez-vous puisque rien ne garantit que les conclusions d'un essai soient transposables à toutes les situations cliniques et à tous les systèmes de santé. Elles permettent également de faire apparaître des tendances dans les consommations ou les résultats qui devront ultérieurement faire l'objet de vérifications statistiques dans le cadre d'études d'impact, expérimentales ou quasi expérimentales qui confirmeront ou non, que les changements constatés dans l'évolution du cours naturel de la maladie sont directement et exclusivement attribuables au nouveau traitement.

¹ Les études quasi expérimentales sont des essais contrôlés non randomisés qui permettent de comparer des groupes témoins à des groupes sous traitement



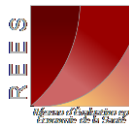
L'objectif de notre travail sera dans un premier temps de délimiter le périmètre des accords qui sont susceptibles d'être conclus entre la puissance publique et les industriels. Dans un second temps, les accords contractuels retenus comme pertinents, feront l'objet d'une classification descriptive en fonction de leur contenu. Dans un troisième temps, le sous-bassement conceptuel de la distinction entre les contrats de financement temporaire dédiés à la réalisation d'études en vie réelle et les contrats de paiement à la performance sur référentiel externe sera explicité. Nous montrerons enfin, pourquoi les contrats de risque partagé devront être libellés, non pas en fonction des « performances » constatées du traitement par rapport aux engagements virtuels négociés, mais sur la base de « l'efficacité attribuable » du traitement en condition normale d'usage.

2 Créer de nouveaux outils de dialogue pour faciliter l'accès au marché des médicaments innovants

2.1 Etude de cas

Pour qu'un nouveau traitement soit utilisé de façon optimale, il convient que son usage respecte strictement les indications de l'AMM. Or, très souvent, il s'en écarte, du fait des comportements des prescripteurs ou des patients. Un des moyens de remédier cette situation est de créer des engagements réciproques entre les parties prenantes (autorités de santé, laboratoires pharmaceutiques, hôpitaux, médecins de ville généralistes et spécialistes...) dans le cadre d'accords contractuels garantissant le bon usage du traitement dans son indication.

L'accord passé en 1999, entre la North Staffordshire Health Authority et le laboratoire Parke-Davis (aujourd'hui Pfizer) sur la prescription de statines dans les hypercholestérolémies fournit un bon exemple du type de dispositif qui pourrait être mis en place [2]. L'industriel entendait démontrer, sur la base du résultat de ses essais cliniques, qu'une baisse significative des taux de cholestérol LDL pouvait être obtenue dans la vraie vie, grâce son produit, l'atorvastatine (Tahor®). Le critère d'efficacité choisi était la proportion de patients dont le taux de concentration du cholestérol LDL était inférieur au seuil de 3,0 mmol/l. Le taux de réponse observé dans les essais chez les patients présentant une hypercholestérolémie initiale modérée (taux de LDL baseline compris entre 3,0 et 4,8 mmol/l), atteignait 89% lorsqu'ils recevaient 10 mg d'atorvastatine.



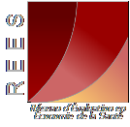
Partant du principe que les taux d'efficacité en pratique quotidienne ne pouvaient pas être identiques à ceux relevés dans les essais du fait d'une moins bonne observance des patients tout venant, le laboratoire fit preuve d'une grande prudence dans la négociation de ses engagements. Il accepta le principe de devoir rembourser au NHS des dépenses associées à la consommation de son produit, uniquement lorsque la proportion de patients répondeurs en vie réelle se révélait être inférieure de plus de 20 % à celle relevée dans l'essai soit 71%.

Un programme d'audit fut mis en place sur un financement du laboratoire. Un taux de réponse de 88% fut relevé. Puisque le seuil d'efficacité acceptable avait été fixé par convention à 71%, aucun reversement ne fut effectué.

2.2 Délimitation du champ des négociations

De plus en plus de contrats sont désormais signés sur des bases similaires entre les industriels et les autorités chargées de la négociation des prix. Ces contrats, sont désignés dans la littérature sous de multiples appellations : « Market Entry Agreement » [3] (Europe), « Risk-Sharing Agreement » [5] (US), « Patient Access Scheme » [6] (GB), « Deed of agreement » [7] (Australie), « Accessibilité par la production de preuves » [8] (Canada). La définition de leur objet et la standardisation des classifications qui permettraient de procéder à leurs regroupements s'avèrent d'autant plus délicate qu'au-delà des différences, somme toute assez superficielles, de terminologie, il existe des divergences plus profondes entre les auteurs sur la définition même du périmètre qui délimite leurs champs d'application.

Selon une conception restrictive, qui est celle proposée par Carlson [9], de Pourvoirville [10] et le groupe de travail de l'ISPOR [2], l'appellation « contrats de partage de risque » devrait être réservée aux seuls cas où un lien direct pourrait être établi entre les « performances » du médicament et la *fixation de son prix*, ou entre l'octroi d'un *financement temporaire* dédié et la collecte obligatoire de *nouvelles données comparatives en vie réelle*. Lorsqu'une de ces deux conditions est remplie, les engagements pris correspondent à un véritable contrat de santé publique. Devrait alors être exclu de la définition, tout *contrat à finalité financière*, quelle qu'en soit la nature. Il ne s'agirait pas alors, d'accords de partage de



risque mais de conventions passées entre les industriels et l'Etat pour se partager la rente liée à l'innovation.

Dans une conception large, certains auteurs dont Adamski [11] entendent par contrat d'accès au marché du médicament remboursable, « tout type d'accord passé entre les entreprises du médicament et les pouvoirs publics en vue limiter les conséquences de la prise en charge des traitements nouveaux ou anciens sur le budget des organismes assureurs, que ces conséquences soient dues à l'incertitude relative sur l'efficacité réelle du traitement, en condition normale d'usage ou qu'elles soient imputables aux contraintes imposées par l'existence de budgets limités ».

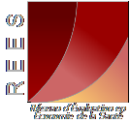
La définition extensive des contrats d'accès au marché du médicament remboursable, reflète véritablement les préoccupations des organismes payeurs européens auxquels appartenait la majorité des co-auteurs de la publication d'Adamski, c'est donc celle que nous retiendrons. L'élimination des contrats financiers du champ des engagements contractuels entre les Industriels et l'Etat, nous apparaîtrait d'autant plus arbitraire qu'une partie de ceux-ci s'inscrivent dans le cadre d'une recherche de « performance normative » et emploie les mêmes méthodes pour s'assurer que les valeurs cibles de référence soient respectées.

3 Classification des contrats en fonction de leur objet

Ont été regroupés sous le nom de « contrats d'accès au marché » à la fois les contrats axés sur l'efficacité des traitements et l'adhérence aux traitements établis, dénommés « contrats de santé » et ceux dont les clauses recouvrent essentiellement des engagements budgétaires, désignés sous le nom « contrats financiers ».

3.1 Contrats de santé

Une des finalités des contrats de santé est d'orienter la démarche des industriels qui sollicitent un prix dans une direction qui soit conforme à l'intérêt général. Il s'agit en quelque sorte d'établir une relation « principal / agent » entre la puissance publique (le principal) et l'industriel (l'agent) [12]. Dans le cadre de cette relation bilatérale, le laboratoire accepte de *s'engager sur des résultats* au nom de son mandant,



compte tenu des compétences scientifiques qui sont les siennes et du sens des responsabilités sociétales qu'il a en partage. Lui seul possède le savoir-faire pour transformer les découvertes scientifiques en produits thérapeutiques en contribuant à l'amélioration du service médical rendu (ASMR). A l'Etat de choisir d'orienter la recherche clinique, par une politique des prix judicieusement choisie, pour que les industriels soient incités à répondre à la demande sociale. Performances économiques et responsabilités sociales cesseront alors d'être des concepts antithétiques.

En travaillant dans cet esprit, deux types de contrats axés sur la production de santé peuvent être mis en place : des financements temporaires dédiés à la réalisation d'études de terrain ou des paiements à la performance sur référentiels externes.

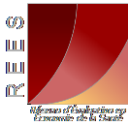
3.1.1 Financement temporaire dédié aux études en situation réelle d'usage

Une terminologie qui a été choisie par référence aux programmes des stratégies thérapeutiques innovantes et coûteuses (PSTIC) instaurés en France par la DGOS au début des années 2000 [13,14]. Dans ce cadre, des financements sont accordés par le ministère de la santé pour consolider les preuves existantes par de nouveaux résultats obtenus dans le cadre d'essais prospectifs « pragmatiques » : autrement dit le ministère accepte de « payer pour voir ». A l'inverse, le système italien a mis en place des études observationnelles rétrospectives afin de s'assurer ex post de la réalité des gains de santé sur le terrain en fonction de l'adage « voir avant de payer ».

3.1.1.1 Payer pour voir

La finalité et le contenu des programmes de recherche de la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS) recourent parfaitement celui des « accords de couverture conditionnelle avec obligation de produire des études complémentaires » lancés en 1996 par Medicare aux Etats-Unis sous l'appellation « Coverage with evidence development » [9].

Dans les deux cas il s'agit de réunir de nouveaux éléments de preuves sur l'utilité clinique ou médico-économique du produit dans le cadre d'une approche expérimentale (essais pragmatiques



randomisés) ou observationnelle (avec groupe contrôle²) [15,16] de telle sorte qu'à l'issue de l'étude, la décision de pérenniser ou de ne pas pérenniser le financement puisse être prise. Ces Financements Temporaires Dédiés peuvent être réservés aux seuls participants de l'étude (Programme de Stratégies Innovantes et Couteuses :) ou bénéficier à l'ensemble des patients traités, tant que les conclusions de l'étude n'ont pas été tirées (cas de la Risperdal dépôt).

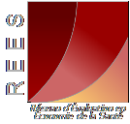
3.1.1.2 « Voir pour payer »

Une terminologie empruntée cette fois à l'expérience italienne. Les financements sont accordés sous condition, en subordonnant la prise en charge du produit à la démonstration de son efficacité sur le terrain par le maintien des patients sous traitement. Une garantie de « paiement après satisfaction » en quelque sorte : au lieu de payer pour voir, le payeur veut voir pour payer.

Le décideur, pour disposer rapidement des éléments d'informations nécessaires est amené à privilégier des études centrées sur des critères intermédiaires validés, ayant présentés dans le cadre d'essais randomisés, une forte corrélation avec les paramètres cliniques qu'ils remplacent : mesures unidimensionnelles des lésions cibles et addition des plus grands diamètres pour calculer les taux de réponse en cancérologie ; taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) en diabétologie avec une norme de référence entre 4 et 6% chez les individus non diabétiques ; valeur seuil du T score de densité osseuse pour prévenir la survenue de fractures ostéoporotiques. Lorsque les résultats cliniques escomptés ne sont pas observés en pratique médicale quotidienne, le payeur Récupère le montant des sommes Indument versées du fait de l'absence de Réponse au traitement (RIR²)

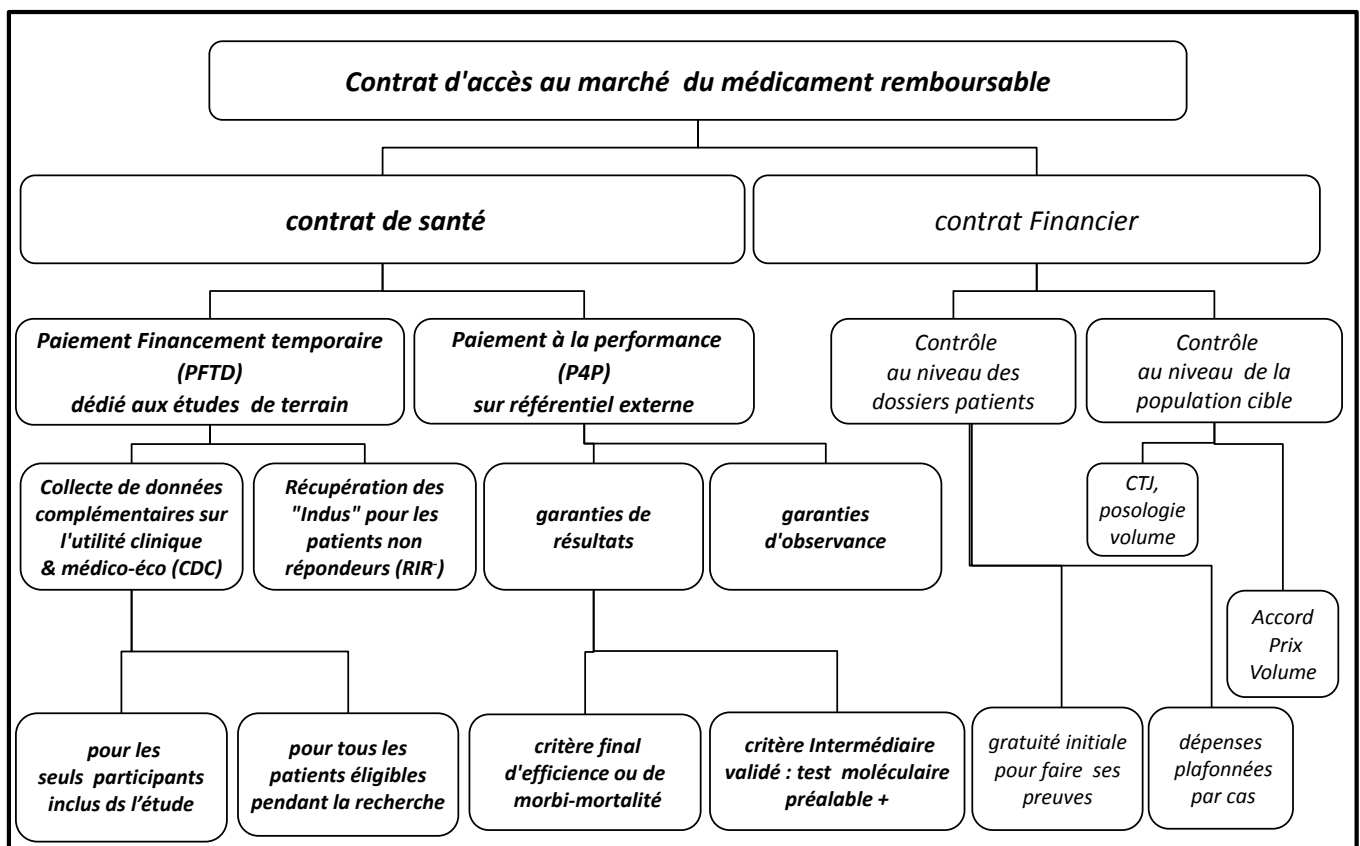
Le vocabulaire employé pour décrire règles de fonctionnement du système : cost sharing, risk sharing, paiement à la performance, permet de résumer en trois expressions toute l'économie du dispositif sans que personne ne sache vraiment ce qu'elles recouvrent, puisque très peu de résultats ont été publiés depuis le lancement du registre web de l'agence italienne du médicament (AIFA) en 2006.

² Cohortes prospectives ou rétrospectives ou registres, études cas témoin, banques de données médico administratives, etc.



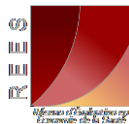
Les deux premières modalités de reversement par l'industriel des sommes indues payées par la sécurité sociale italienne en cas d'échec du traitement ne se distinguent aujourd'hui que par le pourcentage qui a été retenu pour en définir le montant : 100 % dans le cas d'un paiement à la performance, 50% lorsqu'il s'agit d'un accord de partage de risque. Tous les experts recommandent, pour isoler « le vrai résultat » qui soit attribuable à l'effet du *seul* traitement, d'avoir recours à des outils d'analyse plus sophistiqués permettant de maîtriser les facteurs de confusion.

Fig. 1 - Taxonomie des contrats d'accès au marché des médicaments remboursables.



Adapté de Carlson, Garrison et al 2010.

Légende : PFDT : Paiement sur Financement Temporaire Dédié aux études de terrain ; P4P : Paiement à la Performance sur référentiel externe ; CDC : Collecte de Données Complémentaires ; RIR : Récupération des Indus sur les non Répondants ; CTJ : Coût du Traitement Journalier.



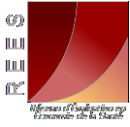
3.1.2 Paiements à la performance par rapport à des référentiels externes

La fixation du prix du médicament est conditionnelle. La pérennisation du « premium price » accordé est subordonnée à la réalisation des engagements pris. Ces engagements peuvent être, soit définis pour la médecine conventionnelle, en termes d'efficacité ou éventuellement d'efficience par rapport à des référentiels externes, soit comporter une garantie de réponse lorsque qu'il s'agit de traitements ciblés administrés dans le cadre d'une médecine personnalisée, soit offrir des garanties en matière d'adhésion des patients aux traitements établis.

3.1.2.1 Garanties de résultats au regard d'indicateurs de morbi-mortalité ou d'efficience

Il convient de choisir les indicateurs qui caractérisent la « performance » du médicament sur la base de mesures objectives et reproductibles. Les obligations des parties risquent alors d'être définies par rapport à des critères de jugement essentiellement médicaux. Un des objets de la négociation entre le CEPS et l'industriel sera de trouver un accord sur la valeur des taux cibles de ces paramètres. La différence absolue constatée entre les taux négociés a priori et les « performances » relevées sur le terrain déclenchera les mécanismes de reversements partiels ou totaux des sommes mises provisoirement sous séquestre. Il s'agit de mettre en œuvre une *simple gestion par les écarts* par rapport à des critères de morbi-mortalité fixés d'un commun accord à l'issue de la négociation.

La fixation dans le cadre de la négociation des objectifs-cibles, qu'il s'agisse de critères intermédiaires ou de critères cliniques (les seuls ayant véritablement un sens pour le malade), n'obéit à aucune règle rigoureuse. Leur niveau s'établira, selon nous, à mi-chemin entre les résultats publiés des essais randomisés et ceux attendus en vie réelle sans qu'aucune preuve ne puisse être avancée pour étayer ces supputations. Tout se passera comme pour une opération de co-voiturage. Le conducteur s'engage à assurer l'acheminement d'un passager entre deux villes distantes de 245 kilomètres en 2h30min moyennant le partage des frais d'essence pour moitié entre le propriétaire du véhicule et son passager. Si le temps du trajet est inférieur à 2h30min, les sommes versées avant le départ au propriétaire du véhicule lui resteront définitivement acquises. Dans le cas contraire, le conducteur doit restituer à son passager tout ou partie des sommes encaissées. Pourquoi 2h30min et pas 3h45min, personne ne le sait. On rajoute des hypothèses aux hypothèses sans preuve. L'enjeu ne peut être défini de façon virtuelle, il doit être évalué par les économistes, estimé par les médecins et recommandé par les institutions.

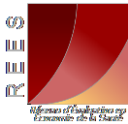


L'incertitude qui entoure « l'effectivité » du traitement dans la vie réelle demeure. C'est en cela que la mesure de la « performance » n'est pas une mesure de « résultat ». L'assimilation des deux termes est un abus de langage. Lorsque les objectifs sont définis en termes de « performances » contractuellement arrêtées, il est implicitement admis que les acteurs en ont la maîtrise. En réalité, des *facteurs tiers* peuvent en avoir été à l'origine de ce qui a été observé.

On peut légitimement imaginer dans le cadre d'une étude observationnelle que les patients ayant accepté de recevoir le médicament présentent des caractéristiques particulières, et que ces caractéristiques auraient joué en leur faveur même s'ils n'avaient pas participé à l'étude. Si le traitement s'avère bénéfique, on doit s'attendre à ce qu'ils retirent, de son fait, un avantage encore plus grand que celui qui eut été le leur s'ils n'avaient pas bénéficié du traitement. Le *vrai bénéfice attribuable* au médicament a toutes les chances d'être surestimé.

Autrement dit les taux négociés et les taux observés peuvent être égaux sans que cette égalité soit totalement imputable à l'usage du médicament. L'atteinte des valeurs cibles ne permet pas d'apprécier la valeur ajoutée du nouveau traitement par rapport à l'arsenal thérapeutique existant. Le comparateur pris en référence est un « *comparateur virtuel* » dont la seule réalité repose sur la valeur juridique des engagements pris.

L'évaluation de l'utilité médico-économique de nouveau traitement par rapport à l'arsenal thérapeutique existant supposerait de son côté, qu'il existât en France une ou plusieurs valeur(s) seuil, définissant l'effort collectif socialement acceptable, ce qui n'est actuellement pas le cas [16]. Son montant pourrait être modulé(s) ou non, en fonction de la gravité de la maladie, de l'ampleur des besoins non satisfaits, et de l'importance du progrès thérapeutique. L'existence de ces seuils ne saurait en soi être un objet de scandale. Ils sont couramment employés dans le domaine médical pour définir la frontière diagnostique entre le normal et le pathologique et pour fixer les valeurs de référence au-delà desquelles l'intervention thérapeutique s'impose. A défaut de valeur(s) seuil, il n'existe que des données de cadrage médico-économique *intuitives* pour conduire la négociation. Celle-ci en est, dès lors réduite, à s'appuyer sur le seul principe de la règle PEGAL : « Prendre En Compte et Garder A l'esprit ». A l'évidence, il est possible de prédire dès aujourd'hui que les contrats dit de « performances » à venir ne comporteront



aucune clause d'efficience. En revanche l'analyse de l'impact financier des traitements y aura toute sa place.

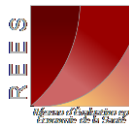
3.1.2.2 Garanties de réponse au traitement dans le cadre d'une médecine stratifiée³,

L'existence des biomarqueurs a visée diagnostique permet d'identifier les sous-populations qui sont susceptibles de répondre de façon similaire au traitement contribuant, de ce fait, à l'amélioration de l'efficience des soins. Le biomarqueur Her2 /neu, est ainsi prédictif de la réponse au trastuzumab chez 20% des cancers du sein métastatique.

La concentration sur des objectifs définis en termes de variables intermédiaires peut permettre, dans certains cas et sous certaines conditions, d'atteindre des objectifs de résultats mais c'est loin d'être toujours le cas. Dans le domaine du cancer, les corrélations entre les taux de réponse ou la durée de survie sans progression (PFS) et la Survie Globale (SG) ne permettent pas, à ce jour de conclure. En ce qui concerne les examens diagnostiques, le bio-marqueur doit prédire *complètement* la quantité d'effet du médicament sur le critère clinique pour qu'il soit considéré comme un substitut de celui-ci. Le nombre de biomarqueurs qui prédisent une réponse « clear cut » du type « tout ou rien » demeure réduit. Il est exceptionnel que les représentations des distributions du résultat d'un test chez les malades et les non malades soient totalement disjointes [19], il existe, le plus souvent, des fausses alarmes et des fausses sécurités. Les bio-marqueurs, comme les humains, font des erreurs.

Comme le soulignent, les députés Claeys et Vialatte dans le rapport de l'office parlementaire des choix scientifiques et techniques qu'ils ont présenté à la commission des affaires sociales de l'Assemblée Nationale [20] : « la caractérisation strictement biologique des tumeurs demeure très partielle ». En 2012, selon l'INCA, il n'existait que 8 biomarqueurs, dont l'usage conditionnait l'emploi de 11 thérapies ciblées [21].

³ Il existe à ce jour plusieurs définitions de la médecine personnalisée. Pour les uns, l'appellation devrait être réservée aux seuls cas où des biomarqueurs sont mis en œuvre et recouvrirait essentiellement l'usage des tests compagnons qui permettent d'administrer le bon traitement, au bon patient, au bon moment et à la bonne dose. Pour les autres, le terme désignerait moins la personnalisation effective d'un traitement que la constitution de sous-groupes de populations, ciblés en fonction du profil médical des individus qui les composent. Un grand nombre de descripteurs peuvent alors contribuer à la définition de ceux-ci. Les tenants de cette approche préfèrent parler « de médecine stratifiée » en fonction des Effets Hétérogènes du Traitement (EHT) plutôt que de médecine personnalisée. Nous avons fait nôtre la seconde définition.



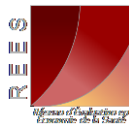
3.1.2.3 Garanties d'adhésion des patients aux traitements établis

Le laboratoire peut également prendre des engagements en termes d'observance et de persistance des prises du médicament sans discontinuité pendant toute la durée prescrite. Un prix de traitement journalier supérieur à celui de ses concurrents peut alors, être obtenu par l'industriel, sous réserve qu'il fournisse la preuve par une démonstration en vie réelle, que sur ce critère, son produit est supérieur aux autres. Les sommes correspondantes au montant de la prime accordée sont alors portées au crédit d'un compte bloqué et elles ne seront restituées au laboratoire que si celui-ci peut fournir les preuves de la réalité de ses promesses. Le laboratoire Janssen-Cilag a négocié avec le CEPS un accord de ce type, au moment du lancement du RISPERSDALCONSTA LP 25 mg, un antipsychotique atypique à longue durée d'action administré par voie intra musculaire deux fois par mois sur des patients schizophrènes stabilisés. Le passage de la forme per os à la forme injectable à améliorer la compliance et réduit le nombre d'hospitalisations pour rechute [risque relatif d'hospitalisation de 0,66 [0,46 ; 0,96]. Les sommes mises sous séquestre ont été restituées au laboratoire après la publication des résultats de l'étude [19].

3.2 Contrats financiers

Les « ententes » [20] à vocation financière, qui sont passées entre le CEPS et les compagnies pharmaceutiques sont fondamentalement différentes dans leurs finalités sinon dans leurs modalités, de celles des contrats de santé puisqu'elles ont pour objet de limiter les conséquences « économiques » du prix négocié: « conséquences directes sur la structure des prix dans les agrégats pharmacothérapeutiques, conséquences indirectes sur l'évolution des agrégats et conséquences globales quant au poids financier des remboursements sur l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie » [21].

Ces contrats financiers ont été regroupés en deux catégories, suivant que les engagements qu'ils comportent, sont formulés par sujet ou au niveau de la population-cible:



3.2.1 Contrôles du bon usage au niveau des dossiers patients

Pour simplifier la mise en œuvre du juste soin, les instances nationales française (Inca, ANSM, HAS) ont reçu pour mission d'élaborer chacune dans leur domaines de compétence (médicaments anticancéreux, médicaments non anticancéreux, dispositifs médicaux), des référentiels de bon usage (RBU) nationaux pour l'ensemble des médicaments et des dispositifs médicaux inscrits sur la liste en sus. La notion de bon usage recouvre quatre catégories :

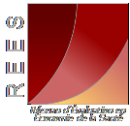
- Catégorie I : conformité avec les indications de l'AMM
- Catégorie II : conformité avec les protocoles thérapeutiques établis pour les utilisations hors AMM par les 3 organismes cités précédemment
- Catégorie III : prescriptions dans le cadre dans le cadre du « à défaut et par exception », essentiellement en présence d'un argumentaire dans le dossier médical.
- Catégorie IV les situations Non Acceptables (SNA) dans lesquels le rapport bénéfice risque est défavorable.

Dans le cadre du contrat de bon usage passé entre l'agence régionale de la santé (ARS), l'assurance maladie et l'établissement de santé, les utilisations non conformes des produits de santé de la liste en sus constatées, font, le cas échéant, l'objet d'un recouvrement d'indus ou peuvent conduire à une baisse ciblée du taux de remboursement.

Le respect des référentiels et recommandations est vérifié par le médecin ou le pharmacien conseil de l'assurance maladie, qui contrôle par sondage, 5% des dossiers médicaux sur site et sur pièce dans 10% des établissements de la région. Ces contrôles individuels des dossiers patients [22] nécessitent un système de recueil d'informations compliqué, capable de rendre compte de la diversité des parcours individuels. Ils requièrent le suivi scrupuleux au long cours d'une multitude de paramètres. La collecte et le traitement de l'information peuvent donc s'avérer fastidieux pour le personnel de soins d'autant qu'ils risquent d'alourdir une activité clinique déjà chargée. En 2013 le taux d'évolution des dépenses prévisionnelles en sus des utilisations conformes a été plafonné a été plafonné pour les spécialités pharmaceutiques couteuses à 2%.

3.2.2 Contrôles du bon usage au niveau de la population- cible

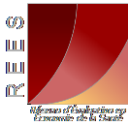
Les contrats financiers passés par rapport à une population cible ont essentiellement pour objet de veiller au respect des enveloppes budgétaires. Ils reposent sur le suivi de données agrégées. Chaque année, le



Parlement français fixe le taux de croissance du chiffre d'affaires hors taxes des médicaments remboursables prescrits en ville ou rétrocédés par l'hôpital, c'est le taux k (0,4% en 2014) au-delà duquel les entreprises devront payer une contribution, appelée clause de sauvegarde. De son côté, le CEPS détermine ensuite avec les industriels la manière de ventiler ce taux global entre les divers classes pharmaco-thérapeutiques homogènes en termes de substituabilité des produits. Il fixe, par ailleurs, compte tenu du taux k en vigueur et pour chacune de ces classes, un taux d'évolution qui est modulé par classe en fonction de l'ampleur des besoins non couverts et du caractère plus ou moins innovant des traitements qu'elles comportent. Au-delà de ce taux d'évolution modulé, des remises, proportionnelles au dépassement, sont dues, lorsque le taux constaté d'évolution des dépenses a dépassé le taux k moyen fixé par le parlement.

Les entreprises peuvent être exonérées du paiement de cette contribution si elles choisissent de contracter une convention avec le comité économique des produits de santé (CEPS). La clause de sauvegarde constitue en réalité une « contribution théorique », dans la mesure où la quasi-totalité des entreprises ont signé des accords avec le CEPS. Dans le cadre de ceux-ci, elles acceptent certaines baisses de prix ou s'engagent à verser les remises contractuellement arrêtées. Ces remises conventionnelles sont au nombre de trois -les remises par agrégats, les remises sur chiffre d'affaire et les remises par produit. La somme de ces remises ne peut dépasser le montant dont l'entreprise aurait été redevable si le taux K avait été appliqué à son chiffre d'affaires hors taxe. Tout cet arsenal réglementaire a mal vieilli. Une partie du dispositif est inapplicable lorsque le taux de croissance des chiffres d'affaires est négatif comme c'est actuellement le cas en France ;

Le classement des contrats d'accès au marché du médicament remboursables entre les quatre catégories mentionnées : collecte de données complémentaires, recouvrement des indus sur les non répondeurs, paiements à la performance en fonction de référentiels externes, accords financiers, ne doit pas masquer la porosité des frontières qui les séparent. Certains auteurs ne voient dans le contrat bortezomid (Velcade®) signé entre Celgene et le NHS dans l'indication myélome multiple, qu'un accord financier alors que pour d'autres, il s'agit clairement d'un dispositif de paiement à la performance. En réalité, le contrat emprunte ses caractéristiques à chacun des deux systèmes. Les reversements en cas d'inexécution des engagements sont déclenchés par un indicateur clinique, une réduction du taux de protéine M au bout de quatre semaines de traitement, inférieure à 40 % , mais l'accord comporte également une clause de plafonnement des dépenses par patient, qui relève d'une logique purement financière.



4 Quels types de schéma d'étude?

Lorsqu'il y a mise en place d'un financement dédié à la collecte de nouvelles données, il s'agit de démontrer sur le terrain qu'il existe un *lien de cause à effet* entre le résultat obtenu et l'action du médicament. L'évaluation vise à déterminer quels changements dans les résultats, observés en pratique médicale quotidienne, peuvent être attribués *directement et exclusivement* au traitement, ce qui correspond vraiment à l'apport d'un complément de preuves. Dans tous les autres cas, qu'ils s'agissent de « performances » sanitaires ou de respect de valeurs financières cibles, l'approche peut être qualifiée de normative, en ce sens que l'on se borne à vérifier la conformité des pratiques par rapport à des *standards de référence* négociés dans le cadre de contrats avec cahier des charges et obligations de résultats.

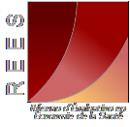
Il convient donc de distinguer clairement [23, 24, 25] deux types d'études :

- Les études du suivi « chemin faisant » : il s'agit d'études descriptives ou normatives qui sont mis en œuvre dans le cadre de *registres*, et dont la vocation est de vérifier, que tous les engagements pris par rapport à des performances cliniques à atteindre ou par rapport à des contraintes budgétaires à respecter, ont été exécutés.
- Les études d'impact « périodiques » expérimentales ou quasi-expérimentales, dont l'objet est de « consolider » in vivo le faisceau des preuves qui ont été réunies dans le cadre des essais princeps, en vérifiant que le traitement est véritablement à l'origine des plus-values ou des moins-values observées en pratique médicale quotidienne.

4.1 Etudes descriptives

Un suivi efficace doit être associé à tout projet, qu'il fasse l'objet d'une étude d'impact ou non. Les activités de suivi consistent à collecter et à analyser les données pour vérifier que les moyens disponibles aient été utilisés comme prévu, que les activités aient été mises en œuvre comme prévu, que les produits et services prévus aient été fournis et que la population cible visée ait été rejointe

4.1.1 Qu'est-ce qu'un registre ?



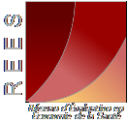
Le registre le plus simple est une liste dans laquelle chaque cas est inscrit séparément. C'est le cas des registres scolaires ou du cadastre. Lorsqu'on établit des statistiques annuelles cette identification individuelle disparaît parce que l'on ne prend en compte que des groupes ou des sous-groupes. Le plus souvent l'enregistrement comporte plus d'informations qu'il ne serait strictement nécessaire pour procéder au seul dénombrement du phénomène étudié. « De façon plus large, un registre peut être décrit comme un fichier contenant pour chaque sujet inscrit, un ensemble uniforme de renseignements recueillis de manière systématique et complète pour servir une fin déterminée à l'avance ». La mise sur pied d'un registre et son exploitation exige à la fois une conscience très claire des risques de biais que comporte ce type d'étude observationnelle prospective et une bonne maîtrise des outils statistiques qui permettent de les neutraliser [26].

4.1.2 Des registres à quelles fins ?

La création de registres dans le cadre de ces engagements contractuels permettrait d'enregistrer de manière prospective et exhaustive les médicaments prescrits, sur une zone géographique donnée. Avant de s'approprier avec gourmandise cet objet linguistique, il conviendra : (i) d'en spécifier le contenu : registre par produit, registre par indication, registre populationnel (ii) de fixer clairement et limitativement les objectifs qui président à leur mise en place : recherche épidémiologique sur l'histoire naturelle de la maladie, recherche clinique sur l'efficacité comparative des traitements en vie réelle, recherche médico-économique sur le vrai coût des prises en charge (iii) de vérifier l'absence de double emploi avec les travaux actuels des Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux, et des Innovations Thérapeutiques (OMÉDIT) qui ont été créés dans la mouvance des Agence Régionales de Santé (ARS) et dont les missions sont quasiment identiques (iv) éventuellement de choisir une autre terminologie pour les désigner, afin de les distinguer clairement des registres « qualifiés », les seuls qui peuvent bénéficier d'un financement public, et dont la création relève d'une décision de la commission d'évaluation des registres mise en place auprès de l'Inserm et de l'InVS par le décret du 23 mai 2013

4.2 Etudes normatives

4.2.1 Comparaison de des résultats escomptés et des résultats observés



Sans un ensemble clair d'indicateurs, les activités de suivi ne peuvent comparer les avancées réelles du programme à l'aune de ce qui a été prévu et convenu. Ce qui suppose que des valeurs de référence aient été conventionnellement arrêtées avant l'instauration du traitement et que des valeurs-cibles réalistes soient choisies afin de suivre les avancées futures par rapport à la situation initiale

Les engagements contractuels pris dans ce cadre découlent du texte même du contrat qui a été signé par les parties : selon l'article 1134 du code civil alinéa1 « Les conventions librement formées, tiennent lieu de loi à ceux qui les ont faites »

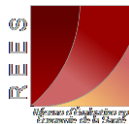
Les obligations des parties signataires ne sont pas les mêmes selon que le contrat comporte une obligation de résultats ou une obligation de moyens. Lorsque de tels accords sont passés entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et les laboratoires pharmaceutiques, ils font l'objet des contrats dérogatoires expressément envisagées par l'accord cadre. Ils créeront, selon toute vraisemblance, des obligations de « performances » qualifiée par le droit d'obligations de résultats. Un télescopage des terminologies qui est à l'origine des incompréhensions entre les représentants des disciplines juridiques et économiques sur le sujet : les premiers évoquant des résultats, là où les seconds ne voient que la mise en œuvre d'un processus de soins dont les effets sont mesurés par des variables intermédiaires ou un degré d'atteinte d'objectifs externes normalisés.

Nous laisserons aux juristes le soin de spécifier la nature exacte et les modalités précises de ces accords, en soulignant simplement que dans le cadre des contrats sous seing privés, il suffit de constater que la « performance » attendue n'a pas été réalisée ou en termes juridiques que le « résultat » prévu n'a pas été atteint, pour que la responsabilité du co-contractant puisse être directement engagée.

L'intérêt d'une démarche contractuelle, réside dans la définition claire des attentes des deux parties signataires [27]. Seront donc précisé ce que le CEPS pourra demander en retour du prix qu'il accorde, et les « performances » que les industriels s'engageront à réaliser sur des objectifs médicaux ou en termes de répercussions budgétaires. Le respect de leurs engagements permettra de pérenniser le prix accordé voir même de l'augmenter. Leur inexécution entraînera un remboursement total ou partiel des dépenses liées à la prescription de la spécialité, qui prendra la forme d'une remise sans modification du prix facial.

4.2.2 Limites des référentiels externes

Les limites de ces contrats découlent de leur caractère normatif. Alors que l'évaluation d'un



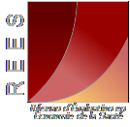
traitement médicamenteux, qu'elle soit réalisée en aval ou en amont de la commercialisation, se préoccupait de vérifier la réalité de la plus-value qu'il apportait en termes de résultats cliniques ou d'efficience par rapport à l'administration d'un autre traitement, l'évaluation des performances s'apparente à un audit. Il s'agit de comparer la réalité et la règle, ce qui est et ce qui devrait être. L'audit peut être conduit par rapport à des critères :

- médico-administratifs [22]: respect des référentiels définis par la HAS, l'Inca, l'ANSM et les sociétés savantes, décompte du nombre de patients répondeurs, dénombrement des cycles administrés, calcul des doses cumulées etc...
- ou économiques [22] : respect, par exemple, des taux de croissance que la DGOS fixe chaque année dans le cadre de sa circulaire de campagne budgétaire, pour encadrer l'évolution d'une année sur l'autre des dépenses facturées en sus.

L'appellation « médico-administrative » utilisé dans la circulaire de la direction générale de l'organisation des soins (DGOS) [22] est heureuse, elle exprime la réalité d'une démarche administrative médicalisée qui s'efforce de traduire une médecine fondée sur les preuves en circulaires ministérielles. Cette surveillance de la mise en œuvre des processus ne donne aucune information sur l'amélioration du service médical rendu en vie réelle et encore moins sur l'efficience. Certes, il y a une confrontation entre service attendu et service effectivement rendu en vie réelle, mais cette confrontation repose sur des *référentiels* directement construits à partir des essais randomisés et des méta-analyses qui en font la synthèse.

La formulation retenue pour désigner les critères budgétaires, est tout aussi révélatrice puisqu'elle réduit l'économique au comptable. Les composantes du raisonnement cout efficacité sont dissociées les unes des autres et étudiées séparément. Les coûts, désormais appréhendés pour eux-mêmes, sont entendus dans leur acception la plus étroite. L'évaluation des résultats sanitaires relève exclusivement d'une approche en termes d'écarts par rapport à des indicateurs dit de résultats, conventionnellement arrêtés. Ni l'efficacité comparative des traitements en conditions normales d'usage, ni leur efficience relative ne peuvent être appréhendées dans un tel cadre.

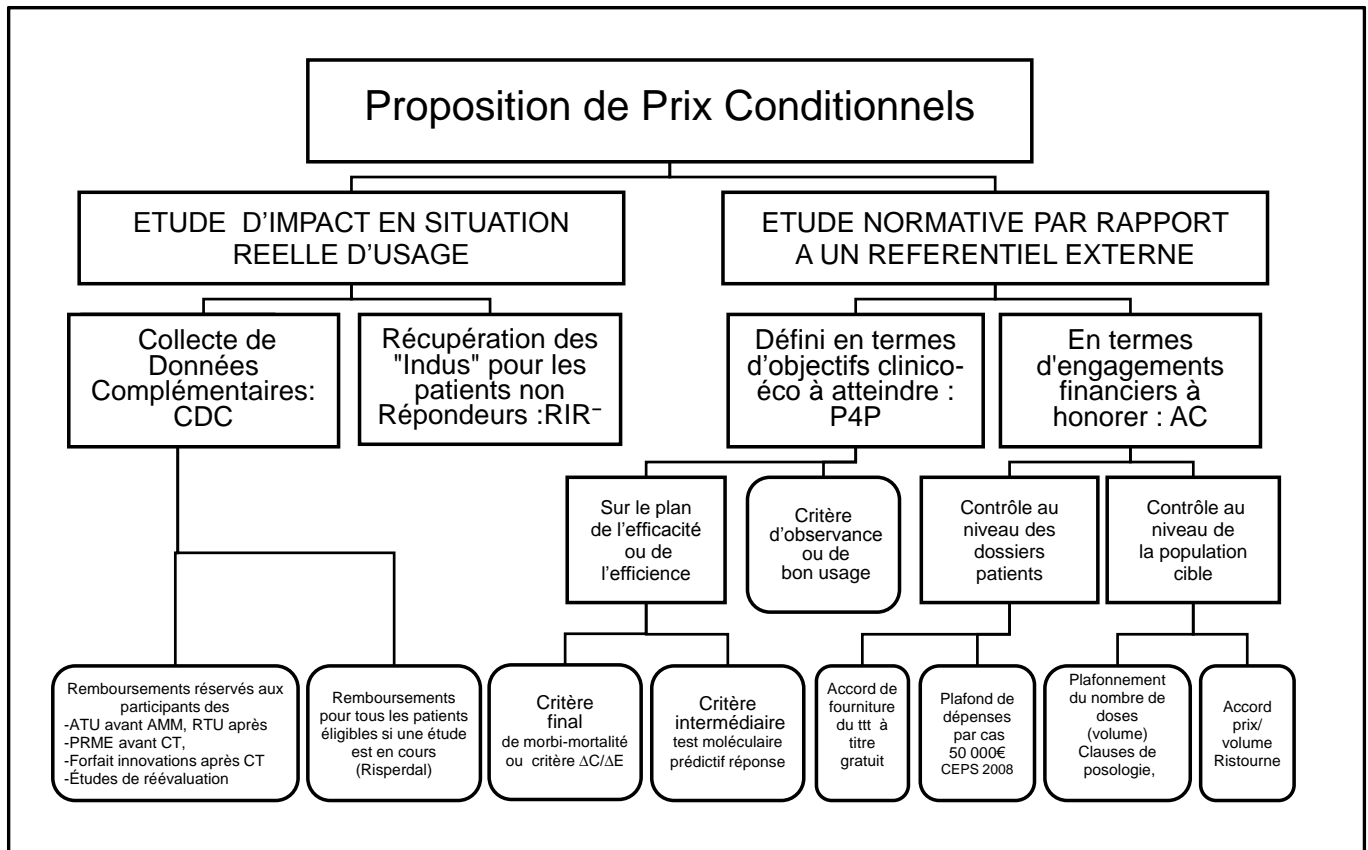
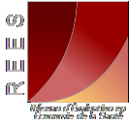
Ce qui fait l'objet de multiples contrôles dans un cas comme dans l'autre, c'est le respect des



règles et non la réalité des gains de santé ou les nouvelles économies qui pourraient être obtenus en pratique médicale quotidienne par la mise en œuvre d'autres accords contractuels ou en l'absence de tout dispositif. L'évaluation se réduit au constat de l'exécution des engagements pris.

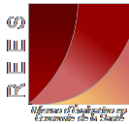
Une situation qu'illustrerait parfaitement l'apologue de la mise en service d'un passage clouté dans une impasse. C'est moins son utilité qui fait l'objet des contrôles, que le fait qu'il soit respecté. Il s'agit d'une « recherche normative » au sens où l'entendait A.P. Contandriolopoulos [28] ou la cour des comptes américaine [4] : à savoir « un jugement qui est porté sur une intervention en comparant les ressources mises en œuvre, les services ou les biens produits, les résultats obtenus à des critères et à des normes » Le fait que ces normes aient été négociées dans un cadre contractuel ne change rien quant à la nature purement juridique de leur contenu [29]. C'est peu ou prou, le retour au système des références opposables, à cette différence majeure près, que l'article 10 ter de l'accord cadre du 5 décembre 2013 introduit dans le dispositif une clause de flexibilité inédite. Lorsque l'existence d'une plus-value thérapeutique n'a pas pu être démontrée dans le cadre des essais cliniques mais qu'elle pourrait l'être par des études en vie réelle, le CEPS peut proposer au laboratoire une fixation conditionnelle du prix de son médicament. Le maintien, la baisse ou la hausse du prix sera fonction du « degré d'atteinte des objectifs » attestés par des « résultats précis observés sur les indicateurs de résultats contractuellement arrêtés ».

Fig. 2 - Classement des contrats par rapport aux schémas d'étude qui sous-tendent leur mise en œuvre



Légende : CDC : Collecte de Données Complémentaires ; RIR : Récupération des Indus sur les non Répondants ; P4P : Paiement à la Performance sur référentiel externe ; AC : Accord Commercial ; ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation ; PRME : Programme de Recherche Médico-Economique de la DGOS ; CT : commission de la transparence, ΔC/ΔE : Ratio Cout Efficacité Différentiel.

Les fondements des deux approches qui ont été précédemment distinguées : financements dédiés à la réalisation d'études de terrain ou engagements sanitaires et budgétaires sur la base de référentiels externes, sont parfaitement clairs dans l'article de Carlson [9] mais plus opaques dans les travaux ultérieurs de Garrison [2]. Certes la distinction entre recherche évaluative et évaluation normative y subsiste sous d'autres appellations : études de terrain vs valeurs cibles contractuellement arrêtées, mais la seconde formule semble être privilégiée par rapport à la première. *In fine* les deux démarches sont fusionnées sous la même appellation extensive de « contrats de partage de risque fondés sur les performances » (PBRSA). Dans les deux cas Garrison et al. néglige l'existence de possibles facteurs de confusion, et il surestime l'impact des sciences génomiques, ce qui l'amène à recommander un suivi individualisé des patients dans le cadre des registres. Leurs propositions transposées en France par ceux qui s'en inspirent, risque d'introduire encore plus d'Etat dans notre système de fixation des prix du



médicament.

4.3 Etudes expérimentales

4.3.1 Le Modèle canonique de Rubin

Evaluer pour un individu, le lien de cause à effet qui existe entre un traitement et un résultat de santé, c'est comparer le bénéfice que le sujet a retiré de la mise en place du traitement au résultat qui aurait été le sien s'il n'avait pas été traité ou s'il avait reçu un traitement différent [30]. On compare donc une situation réelle et observée à une situation virtuelle et inobservée, communément désignée de « situation contrefactuelle ». Cela n'est évidemment pas possible puisque le même sujet, ne peut pas au même instant, être bénéficiaire et non bénéficiaire d'un traitement. Il y a forcément une des deux situations qui fait défaut. L'imputabilité individuelle est donc un idéal inaccessible.

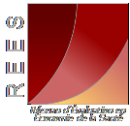
Ce raisonnement conduit à utiliser des observations concernant des populations d'individus en identifiant les « clones » des bénéficiaires. Une situation contrefactuelle ne peut être estimée qu'en calculant la différence ΔE^{TT} entre le niveau de santé moyen $E(Y_{i1})$ des bénéficiaires d'un traitement innovant ce que l'on indique par la variable ($T=1$) et celui $E(Y_{i0})$ des patients traités de façon classique ce que l'on indique par la variable ($T=0$), X_i symbolise les caractéristiques observables initiales dans chacune des deux populations comparées. En d'autres termes, l'efficacité *attribuable* (ΔEA^{TT}) au traitement doit être complètement isolée de l'influence des facteurs de confusion (ΔEC^{TT}) pour qu'un lien de cause à effet entre le traitement administré et le résultat de santé obtenu puisse être dégagé

$$\Delta E^{TT} = E(Y_{i1}/X_i, T_i = 1) - E(Y_{i0}/X_i, T_i = 0)$$

$$\Delta E^{TT} = E(Y_{i1}/X_i, T_i = 1) - E(Y_{i0}/X_i, T_i = 1) + E(Y_{i1}/X_i, T_i = 1) - E(Y_{i0}/X_i, T_i = 0)$$

$$\Delta E^{TT} = \Delta EA^{TT} + \Delta EC^{TT}$$

La comparaison de la moyenne des deux populations risque donc de mélanger deux effets : « l'effet propre » du traitement et « l'effet de population » qui résulte des différences préexistantes entre les niveaux de santé initiaux de ceux qui ont bénéficiés du traitement, et de ceux auxquels le traitement



n'a pas été administré.

Les conclusions risquent donc d'être entachées de biais : « biais de sélection, biais d'évolution temporelle ou biais de prescription sélective » (channeling bias). Ceux qui oublient la présence de ces biais, risquent d'attribuer à tort, l'intégralité de l'effet total du traitement mis en œuvre à l'effet propre du médicament alors qu'une partie de celui-ci ne lui est aucunement imputable. Si on oublie de neutraliser le biais de sélection, on surestime « la quantité d'effet ».

4.3.2 Forces des évaluations expérimentales

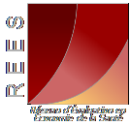
Dans les essais randomisés en double insu et avec groupe contrôle, trois conditions permettent d'établir une relation causale [31]:

- L'affectation aléatoire garantit la comparabilité des populations entre les deux groupes, le groupe verum et le groupe placebo, en neutralisant les caractéristiques personnelles observables et non observables des patients inclus dans chacun d'entre eux.
- Le placebo garantit la comparabilité des effets des traitements puisque chacun d'entre eux est confronté à la même situation de référence.
- Le double insu garantit la comparabilité des comportements : les effets blouse blanche, les effets patient, ainsi que les effets structure sont neutralisés.

Dans ces conditions, les différences qui apparaissent entre les deux groupes, « *ceteris paribus* », sont exclusivement dues au traitement. Le rapport de cotes ou les différences de risques absolus ne mesurent pas une association mais expriment réellement une quantité d'effet, le lien de cause à effet est démontré.

4.4 Etudes quasi-expérimentales

En l'absence de randomisation, les risques de biais sont multiples. Un biais, est une interférence parasitaire systématique qui, par sa présence, *fausse l'estimation* des données recueillies et le calcul de leurs résumés statistiques (odds ratio, risque relatif) ou entraîne des *erreurs d'appréciation dans l'interprétation des résultats* du fait de l'existence de tiers-facteurs. Il en résulte que l'estimation des



paramètres d'intérêt au niveau de l'échantillon étudié est une mesure inexacte de leurs vraies valeurs dans la population. Ces risques de biais peuvent survenir à toutes les étapes d'une étude non expérimentale, aussi bien au moment de la constitution de l'échantillon (biais de sélection) qu'au moment de sa mesure (biais d'information ou de classement) ou encore de son analyse (facteurs de confusion⁴).

4.4.1 Les faits ne sont pas nécessairement des preuves

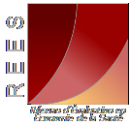
L'existence de biais est consubstantielle aux études observationnelles comparatives « d'effectivité » (effectiveness) quelle que soit la terminologie utilisée pour les désigner : Comparative Effectiveness Research ; CER aux Etats Unis [32] ou Relative Effectiveness Assessment ; REA en Europe [33]. L'épidémiologiste britannique David Sackett [34] dans un article de 1979 avait identifié 35 types de biais. La dernière publication faite sur le sujet en 2004 en recense 70 [35]. Colliger des données factuelles en situation réelle d'usage n'implique donc pas qu'un lien de cause à effet ait été scientifiquement démontré. Des techniques micro-économétriques doivent inévitablement être mises en œuvre [36,37] pour assurer la comparabilité de populations étudiées : appariements à priori par score de propension [38-43], utilisation de variable instrumentale [44] ou ajustements à posteriori par analyse multivariée

4.4.2 Contrôle micro-économétrique des effets de population

Les études d'efficacité attribuable sont structurées autour de l'identification d'une relation de cause-à-effet : Quel est l'effet causal du traitement (ou l'impact) sur le critère de jugement choisi. A la différence des études de suivi, les études d'impact isolent l'effet propre de celui-ci en neutralisant les biais de sélection grâce à la mise en œuvre des techniques micro-économétriques rigoureuses.

Pour être comparés, les deux groupes doivent être similaires du point de vue de la distribution des de l'ensemble des caractéristiques individuelles *observables* qui déterminent la « *probabilité prédite* » de bénéficier du traitement ou la « *propension* » des médecins à le prescrire, l'une ou l'autre de ces

⁴ Un facteur de confusion est un mélange d'effets (facteur tiers et facteur d'exposition) qui biaise l'interprétation des résultats de l'étude parce que l'association simultanée du facteur tiers : (1) avec l'exposition (i.e. le programme, le traitement) ; (2) et avec la survenue de l'événement fait croire faussement que le facteur d'exposition est le fait générateur de la survenue de l'événement. Ex. : cheveux gris / infarctus / âge.



expressions étant utilisée pour désigner le score unidimensionnel obtenu par régression logistique, qui fait la synthèse de toutes les covariables connues.

Au moment du choix du schéma d'étude, il convient d'adopter une démarche en quatre temps :

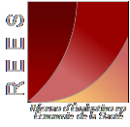
Concevoir en premier lieu, un *modèle d'exposition* indépendamment des effets attendus du traitement, en estimant *a priori* la probabilité que les sujets en bénéficient sur la base du résumé de leurs caractéristiques observables, quel que soit le groupe auquel ils ont été affectés.

Procéder ensuite à *l'appariement* les individus du groupe traité et ceux du groupe contrôle qui ont des caractéristiques proches, en les mettant en correspondance sur la base de leur *score de propension* respectif⁵. Le fait d'être bénéficiaire ou non du traitement devient alors aléatoire (ou tout au moins indépendant de la variable de résultat) comme dans un essai randomisé et le risque de biais est neutralisé aussi bien sur la plan clinique qu'en termes de coût

Construire dans un troisième temps, un *modèle d'effet causal* en étudiant la différence de la moyenne observée chez les bénéficiaires du traitement par rapport à celle relevée chez les non bénéficiaires qui présentent les mêmes scores de propension par quintiles.

Neutraliser enfin, les éventuels biais dus aux facteurs non observables en mettant en œuvre la technique de la *double différence*. Il est en effet difficile de conclure que les résultats observés entre l'avant et l'après sont dus au traitement lorsque d'autres facteurs non observables, qui ont pu évoluer au cours du temps, sont capables de les influencer. Le principe de la méthode est le suivant : un suivi initial est mis en place avant l'introduction du nouveau traitement puis répété après son introduction. Les mêmes observations sont relevées de façon homothétique sur le groupe témoin. On calcule la différence pour chacun des groupes avant et après et on soustrait de la différence qui a été observée sur le groupe expérimental, celle qui a été constatée sur le groupe témoin; ce qui permet d'éliminer l'évolution temporelle qui est supposée être la même dans les deux cas.

⁵ Ce qui suppose que les densités de distribution de ces scores, aient, au moins partiellement, un domaine de définition en commun.



Seules les études d'efficacité attribuable construites sur ces bases permettent d'obtenir une clarification des signaux et les tendances fournis par le système descriptif de suivi, en pouvant cerner les causes véritables des phénomènes observés.

Quelle que soit le type d'accord passés entre les industriels et le CEPS : qu'il s'agisse d'accords pour collecter des données complémentaires (CDC⁶) et pour vérifier le statut des réponses (RIR-⁷) dans la vie réelle ou d'accords sur des engagements sanitaires (P4P⁸) et budgétaires (AC⁹) à honorer par rapport à un référentiel externe; Quel que soit le schéma d'étude mis en œuvre (i.e. étude descriptive, normative, quasi-expérimentale and expérimental, le développement dans le cadre de registres, d'un système d'information s'avère indispensable pour suivre les avancées vers la réalisation des objectifs fixés. En revanche si l'objectif de la recherche est d'identifier l'effet réel du traitement alors il convient de mettre sur pied des évaluations périodiques sur les relations de cause à effet entre les résultats obtenus et le traitement administré, il faut alors déterminer non seulement *si les résultats escomptés ont été obtenus, mais s'ils ont été obtenus du fait du traitement*. Cette règle s'impose notamment pour apporter une réponse aux questions d'ordre stratégique allant du renforcement des interventions jugées efficaces à l'élimination des traitements jugés peu prometteurs.

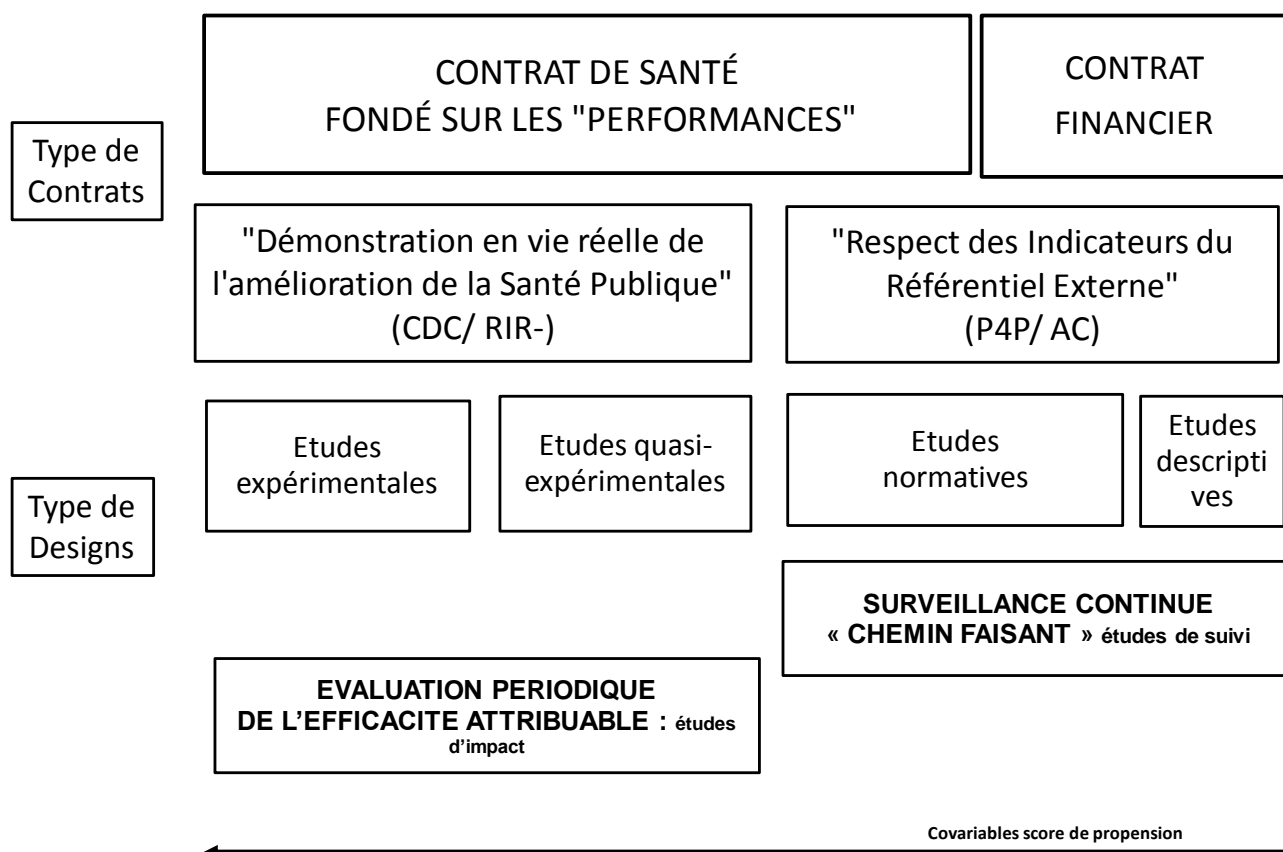
Fig. 3 – Une conception nouvelle de l'évaluation des médicaments « prometteurs »

⁶ CDC : Collecte d'informations complémentaires

⁷ RIR- : Récupération des Indus pour les non Répondeurs

⁸ P4P : Paiement à la Performance sur référentiel externe

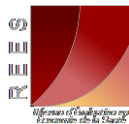
⁹ AC : Accord Commercial



Légende : CDC : Collecte de données complémentaires ; RIR- : Récupération des Indus sur les non répondants ; P4P : Paiement à la Performance sur référentiel externe ; AC : Accord commercial

4.5 Résultats de santé versus performances en santé.

Si les mots ont encore un sens, il convient de garder en mémoire les étapes constitutives de la chaîne de causalité : des *moyens* sont mobilisés pour réaliser des *activités* dont les *produits* (le nombre de patients pris en charge) exercent des *effets* (le nombre de répondants au traitement par exemple) mesurés par la mise en place d'une batterie d'indicateurs de « performances », : autant de *variables intermédiaires ou de processus ou de réalisation d'objectifs intermédiaires prédéfinis de façon externe*, dont il convient de démontrer, que les modifications contribuent effectivement à l'amélioration de l'état de santé de la personne malade et au prolongement de sa vie : *l'impact ultime* de toute la chaîne, le seul vrai résultat, celui qui compte véritablement aux yeux du patient puisque le soin, *in fine*, n'a qu'une seule raison



d'être : son utilité clinique. Quel que soit le terme utilisé pour désigner le *critère de jugement final* : *impact, résultat ou utilité clinique*, il convient de rapprocher systématiquement sa mesure, des données similaires qui ont été relevées sous d'autres traitements, pour dégager la *valeur ajoutée* de l'innovation.

La fixation de normes de référence juridiques brise cette chaîne, et interdit tout raisonnement inférentiel. La confusion de la terminologie dans la littérature, le caractère laudatif et moraliste du discours cache l'essentiel. Aussi longtemps que le lien entre le critère de résultat intermédiaire et le critère de jugement final n'a pas fait l'objet de démonstration préalable dans le cadre d'études d'efficacité attribuable, le raisonnement en termes de « performances sur référentiel externe » relevées dans des registres par produit ne repose sur aucune base scientifique. Il s'agit le plus souvent de simples propositions commerciales qui permettent de sortir les négociations de l'impasse, sans contribuer en quoi que ce soit à l'évaluation de l'efficacité des traitements dans la vie réelle.

Tableau I - Cadre conceptuel des contrats de risque partagé.

Nature des Obligations	Contrats de santé		Contrats financiers
Nature de l'étude	Etudes d'impact	Etudes de suivi	
Designs	Études comparative RCE/ACE CDC, RIR-†	Audit/ Registre produit/BDMA§ P4P‡	Audit/Registre produit /BDMA§ AC*
Indicateurs	Utilité clinique et médico-économique	Critères de jugement final, intermédiaire, garanties de bon usage	Valeurs cibles
Clauses spécifiques	Remboursements réservés aux seuls participants des études ou à tous patients éligibles	Reversements si échec sur certains sous groupes ou si biomarqueurs T- Prix différenciés par sous groupes	Plafond de dépenses par cas, clauses de posologie, limitation du # de doses, accord prix volume
Finalités	Limitation de l'incertitude sur l'utilité clinique & médico-éco	Limitation incertitude sur résultats par sous groupes & respect référentiels	Limitation de l'incertitude budgétaire

RCE : Recherche Comparative sur l'Effectivité; ACE : Analyse cout efficacité; § BDMA : Banque de Données Médico Administratives; † CDC : Collecte de Données Complémentaires; RIR- : Récupération des Indus sur les Non répondeurs; ‡ P AP : Paiement à la Performance; AC : Accord Commercial.

Notre classification distinguant les études de suivi (études descriptives et normatives) et les études d'impact (études expérimentales et quasi expérimentales), dépasse celle de Jaroslowski et Toumi. [45] mais aboutit au même constat : ni les contrats à la performance sur référentiel externe ni les accords financiers avec cahier des charges et obligations dites de résultats, n'apportent véritablement d'éléments nouveaux pour décider ou non d'agréeer un nouveau traitement au rang des « dépenses reconnues » par l'organisme assureur ou pour ajuster les prix en fonction de l'efficacité attribuable du médicament. Si une telle décision doit être prise, elle ne pourra l'être qu'à la lumière du résultat des études d'impact sur financement temporaire dédié ou des études post-inscription comparatives de types CER ou REA.

5 Enjeux et perspectives d'avenir

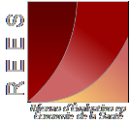
L'accord-cadre signé le 5 décembre 2012 entre les industries du médicament et le comité économique des produits de santé ne privilégie a priori aucune des deux formes d'étude possibles : études d'impact ou études de suivi. Son article 10 ter permet de conditionner le prix de certains médicaments aux résultats « démontrés en vie réelle en termes de santé publique » ou en fonction de l'écart constaté entre les résultats escomptés et les engagements contractuels pris avec le laboratoire concerné sur la base des « indicateurs » retenus par les parties signataires. Le choix des méthodes à mettre en œuvre pour évaluer les effets de l'utilisation des médicaments nouveaux en vie réelle n'est pas spécifié plus avant, mais la HAS sera appelée à jouer un rôle clé dans la définition des études. L'article 11 alinéas 7 prévoit que « préalablement à la rédaction du protocole, la HAS et le CEPS s'accordent sur les objectifs de l'étude et les questions à traiter en conséquence. L'alinéa 8 du même article spécifie que « le protocole de l'étude est soumis à la HAS afin qu'elle donne son avis sur la capacité de l'étude à répondre aux questions posées ». Enfin l'alinéa 9 précise que la « HAS évalue les résultats et fixe avec le CEPS le degré d'atteinte des objectifs ». Une étroite collaboration entre les deux institutions sera de mise.

6 Conclusion

Les études de suivi ne permettent pas d'appréhender les résultats du traitement. L'incertitude concernant l'efficacité en vie réelle et le coût du médicament persiste, tout autant que la fragilité des critères de jugement intermédiaires. La mise en place de ces études prospectives multicentriques à 1 bras centrées sur des critères intermédiaires non validés en tant que critère de substitution est à l'opposé des démarches d'efficacité comparative centrées sur le patient qui président au montage des études d'impact.

Les recherches sur les contrats de partage de risque n'en sont qu'à leurs débuts. Les articles publiés à ce jour sont très nombreux, mais il s'agit pour l'essentiel de travaux descriptifs. Les contrats de risque partagé seront amenés à se multiplier ne serait-ce que pour faciliter l'accès des patients aux traitements innovants et pour leur permettre de défendre toutes leurs chances face la maladie. Il devient urgent que les

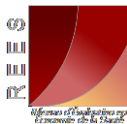
5 Janvier 2014



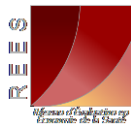
recherches méthodologiques soient en ce domaine, approfondies pour que notre discipline puisse répondre à la fois aux attentes des industriels et des pouvoirs publics.

7 Références bibliographiques

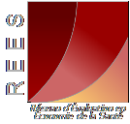
[1] Eunetha. Levels of evidence - Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: European Network for Health Technology Assessment 2012. [Accessed December 19, 2013] Available from: <http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-applicability-evidence-context-rea>.



- [2] Garrison LP, Jr., Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value in Health*. 2013 Jul-Aug;16(5):703-19.
- [3] European Commission. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council relating to the transparency of measures regulating the prices of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of public health insurance systems. Brussels 2012. [Accessed December 19, 2013] Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/transpadir_finalprop01032012_en.pdf.
- [4] US General Accounting Office. Designing evaluations. Washington 1991. [Accessed December 19, 2013] Available from: <http://www.gao.gov/products/GAO-12-208G>.
- [5] Neumann PJ, Chambers JD, Simon F, Meckley LM. Risk-sharing arrangements that link payment for drugs to health outcomes are proving hard to implement. *Health Aff (Millwood)*. 2011 Dec;30(12):2329-37.
- [6] Chapman S, Reeve E, Rajaratnam G, Neary R. Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care. *BMJ*. 2003 Mar 29;326(7391):707-9.
- [7] Australian Government - Department of Health and Ageing. Guidelines for deeds of agreement for the pharmaceutical benefits scheme. Canberra 2009 Contract No.: 1.3. [Accessed December 19, 2013] Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/deeds-agreement>.
- [8] Menon D, Stafinski T, Nardalli AA, McCabe C. Access with Evidence Development Schemes: A Framework for Description and Evaluation. 2010.
- [9] Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. 2010 Aug;96(3):179-90.
- [10] de Pouvourville G, Mongrédien L. L'accès au marché remboursé pour les médicaments: Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats. Cergy-Pontoise, Le Kremlin-Bicêtre: ESSEC Business School, Collège des Economistes de la Santé 2012. [Accessed December 19, 2013] Available from: http://www.ces-asso.org/sites/default/files/Contrats_de_partage_des_risques.pdf.
- [11] Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Osinska B, Herholz H, Wendykowska K, et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:153.
- [12] Rochaix L. Asymétries d'information et incertitude en santé : les apports de la théorie des contrats. *Economie & prévision*. 1997;129(129-130):11-24.
- [13] Carbonneil C, Quentin F, Lee-Robin SH. A common policy framework for evidence generation on promising health technologies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Dec;25 Suppl 2:56-67.
- [14] Ministère en charge de la santé. Prise en charge de l'innovation par la DGOS : de la recherche clinique à la diffusion aux patients. Paris 2012 [December 19, 2013]; Available from: <http://www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-de-l-innovation-par-la-dgos-de-la-recherche-clinique-a-la-diffusion-aux-patients.html>.
- [15] Ranque B, Mechtouff L, Grabar S. Épidémiologie étiologique : du facteur de risque à la cause. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2011;23(5):242-52.
- [16] Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Paris 2011. [Accessed December 19, 2013] Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf.



- [17] Becquemont L, Bordet R, Cellier D. La médecine personnalisée : comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement clinique en vue d'une AMM ? *Thérapie*. 2012 Jul-Aug;67(4):339-48.
- [18] Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Etude de faisabilité de la saisine sur "les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée". Paris: Assemblée Nationale; 2013 [December 19, 2013]; Available from: <http://www.assemblee-nationale.fr/opepst/ba14.asp>.
- [19] Misdrahi D, Delgado A, Bouju S, Comet D, Chiariny JF. [Rationale for the use of long-acting injectable risperidone: a survey of French psychiatrists]. *Encephale*. 2013 May;39 Suppl 1:S8-14.
- [20] Bourassa Forcier M, Noël N. Ententes entre gouvernements et compagnies pharmaceutiques. Montreal: Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations; 2012 [December 19, 2013]; Available from: <http://econpapers.repec.org/paper/circirpro/2012rp-13.htm>.
- [21] Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2011. Paris2012. [Accessed December 19, 2013] Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Activite_CEPS_Final_2011-2.pdf.
- [22] Circulaire DSS/1C/DGOS/PF2 no 2010-389 du 12 novembre 2010 relative à la mise en oeuvre des dispositions relatives à la maîtrise des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2010 et 2011 (application du dispositif de régulation), (2010).
- [23] Khandker SK, GB; Samad, HA. Handbook on Impact Evaluation: Quantitative Methods and Practices. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2009.
- [24] Gertler PM, S; Premand, P; Rawlings, LB; Vermeersch, CMJ. Impact Evaluation in Practice. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2010.
- [25] Savedoff WDL, R.; and Birdsall, N. . When will we ever learn? Improving Lives through Impact Evaluation. Washington, DC: Center for Global Development2006. [Accessed December 19, 2013] Available from: http://international.cgdev.org/files/7973_file_WillWeEverLearn.pdf.
- [26] Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
- [27] Eichler R. Utilisation des paiements basés sur la performance pour améliorer les programmes de santé. *Le Management*. 2001;10(2):1-22.
- [28] Contandriopoulos A-P, Champagne F, Denis J-L, Pineault R. L'évaluation dans le domaine de la santé: Concepts et Méthodes. *Bulletin*. 1993;33(1):12-7.
- [29] Gridchyna I. Utilisation de la norme juridique comme instrument de régulation du marché des médicaments innovants en Europe et en France. Bordeaux: Université Bordeaux 2; 2012.
- [30] Rubin D. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of educational psychology*. 1974;66(5):688-701.
- [31] Duflo EG, R; Kremer, M. Using Randomization in Development Economics Research: A Toolkit. MIT Department of Economics Working Paper. 2006(No 06-36).
- [32] Patient-Centered Outcomes Research Institute. Our Questions, Our Decisions : Standards for Patient-Centered Outcomes Research2012. [Accessed December 19, 2013] Available from: <http://www.pcori.org/assets/MethodologyReport-Comment.pdf>.
- [33] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. ENCePP Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. London2010. [Accessed December 19, 2013] Available from: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE.pdf.



- [34] Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Aug;58(8):635-41.
- [35] Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis*. 1979;32(1-2):51-63.
- [36] Givord P. Méthodes économétriques pour l'évaluation de politiques publiques. Paris: INSEE2010. [Accessed December 19, 2013] Available from: http://www.crest.fr/ckfinder/userfiles/files/Pageperso/givord/eval/slide_intro_Dauph_i.pdf.
- [37] Behaghel L. Lire l'économétrie. La Découverte, editor. Paris2012.
- [38] Rosenbaum P. Randomized experiments and observational studies : causal inference in statistics. 2002.
- [39] Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *Journal of the American Statistical Association*. 1984;79(387):516-24.
- [40] Denis P, Launois R, Devaux M, Berdeaux G. Comparison of diurnal intraocular pressure control by latanoprost versus travoprost : results of an observational survey. *Clin Drug Investig*. 2006;26(12):703-14.
- [41] Payet S, Riou Franca L, Le Lay K, Vallet B, Dhainaut JF, Launois R. Evaluation coût-efficacité de la drotrécogine alfa comparée à la prise en charge conventionnelle dans le traitement du sepsis sévère en pratique réelle. *Journal d'Economie Médicale*. 2007;25(4):207-23.
- [42] Dhainaut JF, Payet S, Vallet B, Franca LR, Annane D, Bollaert PE, et al. Cost-effectiveness of activated protein C in real-life clinical practice. *Crit Care*. 2007;11(5):R99.
- [43] Riou Franca L, Payet S, Le Lay K, Launois R. Drotrecogin alfa's impact on intensive care workload in real life practice: a propensity score approach. *Value in Health*. 2008 Dec;11(7):1051-60.
- [44] Grootendorst P. A review of instrumental variables estimation in the applied health sciences. *Health Serv Outcomes Res Methods*. 2007;7(3-4):159-79.
- [45] Jaroslowski S, Toumi M. Market Access Agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:259.

5 Janvier 2014

