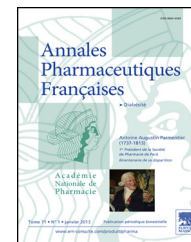




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Contrats de *risk-sharing* : choix des schémas d'étude et des critères de jugement[☆]

Risk-sharing agreements: Choice of study design and assessment criteria

R. Launois^{a,*}, O. Ethgen^b

^a Réseau d'évaluation en économie de la santé (REES), 28, rue d'Assas, 75006 Paris, France

^b Unité de recherche en évaluation économique de l'innovation médicale, université de Liège, Liège, Belgique

Reçu le 31 juillet 2013 ; accepté le 2 août 2013

MOTS CLÉS

Médicament ;
Innovation ;
Évaluation ;
Prix ;
Partage de risque ;
Performance ;
Études ;
Médico-économie

KEYWORDS

Medicine;
Innovation;

Résumé Une nouvelle grille d'analyse des contrats de *risk-sharing* est proposée. Elle ne repose plus sur la différenciation entre contrat de performance et contrat financier proposée par Carlson 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'étude d'impact ou vérification du respect des engagements pris par rapport aux indicateurs des résultats 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 des résultats pertinents et sélection des clauses financières spécifiques appropriées pour réduire les incertitudes existantes sur l'utilité clinique et médico-économique du traitement, veiller au respect des référentiels de bon usage du médicament et tenir les engagements budgétaires.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary 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 Carlson. Instead, it formulates a clear

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.08.001>.

[☆] Cet article reprend une contribution des auteurs dans les débats suivant le 7^e séminaire interuniversitaire Descartes-Berkeley d'économie de la santé, mai 2012, Paris, France.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : launois.reesfrance@wanadoo.fr (R. Launois).

0003-4509/\$ – see front matter © 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

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

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 (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.08.009>

Health technology
assessment;
Price;
Risk-sharing;
Performance;
Study design

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.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction : innovation et négociation

Dans de nombreux pays européens, la fixation des prix des spécialités pharmaceutiques n'est pas libre. Leurs niveaux font l'objet d'âpres 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, 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 les payeurs :

- 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 que 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 : le risque 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 d'être

confronté, à une demande de remboursements qui excède très largement celle qui avait été envisagée 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 et financiers 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 outils puissent inciter les industriels à encourager les comportements de prescriptions responsables afin d'éviter que les moyens rares disponibles soient mobilisés de manière inefficace.

Créer de nouveaux outils de dialogue pour faciliter l'accès au marché des médicaments innovants (Market access)

Étude 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...) 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 à son produit, l'atorvastatine (Tahor®). Le critère d'efficacité choisi était la proportion de patients dont le taux de

Tableau 1 Cadre conceptuel des contrats de risque partagé.

Conceptual framework of risk-sharing agreements.

| Nature des Obligations | Contrat de santé | Contrat financier | |
|------------------------|--|---|---|
| Nature de l'étude | Étude d'impact | Étude de suivi | |
| Designs | Études comparatives RCE/ACE | Audit/Registre produit/BDMA/RBU/P4P | Audit/Registre produit/BDMA MIB/APV |
| Indicateurs | Utilité clinique et médico-économique | Marqueurs de réponse dans le cadre d'une médecine stratifié et RBU | |
| Clauses spécifiques | Remboursements réservés aux seuls participants des études ou à tout 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-économique | Limitation incertitude sur résultats par sous groupes & respect référentiels | Limitation de l'incertitude budgétaire |

RCE : recherche comparative sur l'effectivité ; ACE : analyse coût efficacité ; BDMA : banque de données médico-administratives ; RBU : référentiel de bon usage ; P4P : paiements à la performance ; MIB : modèle d'impact budgétaire ; APV : accords prix volume.

concentration du cholestérol LDL était inférieur au seuil de 3,0mmol/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 4,8mmol/L), atteignait 89% lorsqu'ils recevaient 10mg 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.

Les contrats de risque partagé (*risk-sharing*)

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 (Tableau 1).

Ces contrats sont désignés dans la littérature sous de multiples appellations : «Risk-sharing scheme» [3] (US), «Patient access scheme» [2] (GB), «Deed of agreement» [4] (Australie), «Market entry agreement» [5] (Europe), «Accessibilité par la production de preuves» [6,7] (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 leur champs d'application.

Dans une conception large, certains auteurs [8] entendent «par contrat de partage de risque, 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 médicament, en condition normale d'usage ou qu'elles soient imputables au fait de travailler dans le cadre de budgets limités».

Selon une conception plus restrictive, qui est celle proposée par Carlson [9], de Pourvoirville [10] et le groupe de travail de l'ISPOR [11], l'appellation «contrats de partage de risque» devrait être réservée aux seuls cas où un lien pourrait être établi entre les performances du médicament et son prix, ou entre l'octroi d'un financement dédié et la collecte obligatoire de nouvelles données comparatives en vie réelle. Dans cette perspective, devrait être exclu de la définition, tout contrat à finalité financière, quelle qu'en soit la nature. De tels contrats ne sauraient, pour ces auteurs, être considérés, comme des accords de partage de risque, puisqu'il s'agirait en réalité de conventions passées entre les industriels et l'État pour se partager la rente liée à l'innovation.

La première de ces définitions reflète véritablement les préoccupations des organismes payeurs européens auxquels appartenait la majorité des auteurs de la publication, c'est donc celle que nous retiendrons. La distinction entre contrats de santé et contrats financiers nous apparaît d'autant plus arbitraire qu'une partie d'entre eux obéit à la même logique d'obligation de résultats et emploie les mêmes procédures pour s'assurer que les valeurs cibles de référence soient respectées.

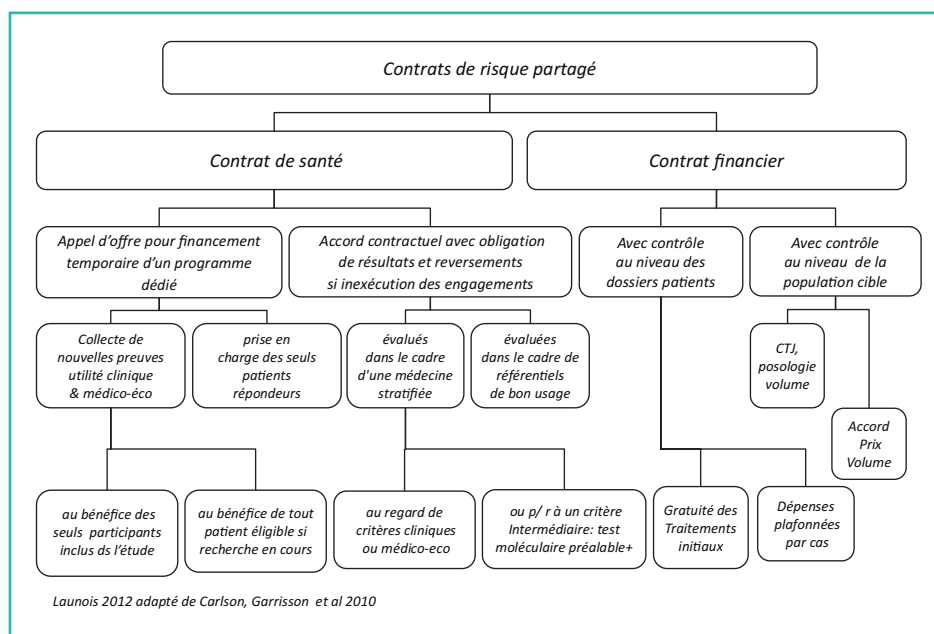


Figure 1. Taxonomie des contrats possibles avec le CEPS.
Taxonomy of agreements with the CEPS.

Classification des types de contrats

Ont donc été regroupés sous le nom de « contrats de risque partagé » à la fois les contrats axés sur l'amélioration de la qualité des pratiques et l'efficacité des soins, dénommés « contrats de santé » et ceux dont les clauses recouvrent essentiellement des engagements budgétaires, désignés sous le nom « contrats financiers » (Fig. 1).

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 pour le compte 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. À l'État de choisir d'orienter la recherche clinique, par une politique des prix judicieusement choisis, 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 » une terminologie qui a été choisie par référence aux programmes stratégies innovantes et coûteuses (PSTIC) instaurés en France par la DGOS au début des années 2000 [13,14]. Leur finalité et leur contenu recourent parfaitement celui des « accords de couverture conditionnelle avec obligation de produire des études complémentaires » utilisé par Carlson et Garrisson dix ans plus tard 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 contrôle¹) [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 ;

- « des contrats bilatéraux avec cahier des charges détaillé et obligation de résultats » Des engagements qui exigent une définition précise des besoins en amont et un suivi en aval pour s'assurer que les bénéfices mis en avant par l'industriel sont confirmés dans les faits ; le CEPS gardant la possibilité d'exiger le remboursement partiel ou total, des sommes dépensées pour inexécution des engagements pris. Les obligations sur les résultats attendus pourraient prendre de multiples formes :
 - il pourrait s'agir d'engagements en termes d'efficacité et de valeur(s) plafond(s) du rapport coût-efficacité (ce qui supposerait qu'il existe en France un ou plusieurs seuils de référence définissant l'effort collectif socialement acceptable, modulés) 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 [17]. Ils sont couramment employés dans le domaine médical pour définir la frontière diagnostique entre le normal et l'anormal et pour fixer les valeurs de référence au-delà desquelles l'intervention thérapeutique s'impose,
 - il pourrait tout aussi bien s'agir d'engagements en termes de service médical rendu, définis soit sur des critères cliniques, les seuls qui comptent véritablement

¹ Cohortes prospectives ou rétrospectives ou registres, études cas témoin, banques de données médico administratives, etc.

pour le malade : médiane de survie globale ou durée médiane de survie sans progression en cancérologie, taux de réponse ACR20, ACR50, ACR70 dans la polyarthrite rhumatoïde, survenue de fracture(s) de la colonne vertébrale chez les femmes ménopausées ; soit sur des critères de substitution validés, ayant présenté 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 glycosylée (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 ; biomarqueurs tel que le Her2/neu, prédictif de la réponse au trastuzumab chez 20 % des cancers du sein métastatique etc.

La nature des « ententes » [18] à vocation financière, qui sont passées entre le CEPS et les compagnies pharmaceutiques est fondamentalement différente dans leurs finalités sinon dans leurs modalités, de celle 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 classes, conséquences indirectes sur l'évolution des classes et conséquences globales quant au poids financier des remboursements sur l'ondam » [19].

Les contrats à vocation financière ont été regroupés en deux catégories, suivant que les engagements qu'ils comportent sont formulés au niveau de la population-cible ou à par cas-patient.

Les contrats purement 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 : nombre de patients traités, nombre de doses administrées. Ils sont faciles à mettre en œuvre.

Les contrôles individuels des dossiers patients [20] nécessitent un système de recueil d'informations plus 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.

Les aspects opérationnels propres à chacune de ces méthodes ne doivent, en aucun cas, être négligés par les parties signataires.

Comment évaluer et avec quelles sources d'information ?

Cadre d'analyse de Rubin

Évaluer 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 [21]. 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 « jumeaux » des bénéficiaires mais la possibilité de travailler sur des paires de vrais jumeaux paraît improbable. 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 bénéficié du traitement, et de ceux auxquels le traitement n'a pas été administré. Les conclusions risquent donc d'être entachées d'un « biais de prescription sélective » (*channeling bias*) Ceux qui oublient la présence de ces biais de sélection 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 ».

Force des évaluations expérimentales

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

- 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 exprime réellement une quantité d'effet, le lien de cause à effet est démontré.

Évaluations non expérimentales et risques de biais

En l'absence de randomisation, les risques de biais sont multiples. Un biais est une erreur systématique qui tend à produire une estimation (incidence, prévalence, RR...) différant systématiquement de la vraie valeur et conduisant à une interprétation erronée du résultat. Le risque de biais peut survenir à toutes les étapes d'une étude non expérimentale, aussi bien au moment de sa mise en place (biais de sélection) qu'au moment de sa mesure (biais d'information) ou encore de son analyse (facteur de

confusion²) L'épidémiologiste britannique David Sackett [22] dans un article de 1979 en avait identifié 35 types. La dernière publication faite sur ce sujet en 2004 en recense 70 [23].

Colliger des données factuelles en situation réelle d'usage n'est donc pas suffisant pour leur conférer le statut de « preuves authentiques ». Preuves, un terme, aujourd'hui un peu galvaudé, qui signifie toujours qu'un lien de cause à effet ait été scientifiquement démontré. Or à défaut de randomisation, les risques d'interférences parasitaires sont multiples. L'existence de biais est donc consubstantielle aux études observationnelles d'effectivité (*effectiveness*) comparative qu'elles soient d'origine américaine (Comparative Effectiveness Research [CER] [24] ou européenne (Relative Effectiveness Assessment [REA] [25]). Les techniques micro-économétriques [26] doivent être mises en œuvre [27] pour assurer la comparabilité de populations étudiées: appariements a priori par score de propension [28–33], ou par variable instrumentale [34], ajustements a posteriori par analyse multivariée.

Études de suivi des engagements contractuels: un élément sécurisant l'accès au marché

Les engagements contractuels découlent du texte même du contrat qui a été signé par les parties: selon l'article 1134 du Code civil alinéa 1 « 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. Si de tels accords étaient passés entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques, ils le seraient dans le cadre d'engagements sous seing privés, distincts des conventions signées en vertu de l'accord cadre. Ils créeraient, selon toute vraisemblance, des obligations de résultats. Nous laisserons aux juristes le soin d'en définir la nature juridique exacte et leurs modalités précises, nous nous bornerons à constater que dans le cadre de tels contrats, il suffit de constater que le résultat prévu n'a pas été atteint, pour que la responsabilité puisse être engagée.

L'intérêt d'une démarche contractuelle réside dans la définition claire des attentes des deux parties signataires [35]. Seraient donc précisés clairement ce que le CEPS pourrait demander en retour du prix qu'il accorde, et les « performances » que les industriels devraient s'engager à réaliser en termes d'état de santé des patients traités et de leurs évolutions possibles ou en termes de répercussions budgétaires. Le respect de leurs engagements permettrait de pérenniser le prix accordé, voire même de l'augmenter. Leur inexécution entraînerait un remboursement total ou partiel des dépenses liées à la prescription de la spécialité

² 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.

qui prendrait la forme d'une remise sans modification du prix facial.

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 d'effets cliniques, l'évaluation de la conformité s'apparente à un audit. Il s'agit de comparer la règle et la réalité, ce qui devrait être et ce qui est. L'audit peut être conduit par rapport à des critères:

- médico-administratifs [13]: respect des indications définies par la HAS, l'Inca et les sociétés savantes: décompte du nombre de patients répondeurs, dénombrement des cycles administrés, calcul des doses cumulées;
- ou économiques [13]: 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.

Une telle évaluation de processus ne donne aucune information sur l'amélioration du service médical rendu en vie réelle et encore moins sur l'efficacité. 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.

L'appellation « médico-administrative » qui a été choisie 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.

L'appellation retenue pour désigner les critères économiques est tout aussi révélatrice puisqu'elle réduit l'économique au comptable. Les composantes du raisonnement 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 scientifique ». Ni l'effectivité réelle des traitements en conditions normales d'usage, ni leur efficacité ne peuvent être appréhendées dans un tel cadre.

Ce qui fait l'objet de multiples contrôles, c'est le respect des règles et non la réalité des gains de santé ou des économies qui auraient pu 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. Au mieux, il s'agit d'une analyse confirmatoire. Au pire d'une recherche normative contractuelle au sens où l'entendait Contandriopoulos [36] ou la cour des comptes américaine [37]: à savoir « un jugement qui est porté sur une intervention en comparant les ressources mises en œuvre et leurs organisations (structures), les services ou les biens produits (processus) et les résultats obtenus à des critères et à des normes ayant fait l'objet d'une négociation dans un cadre contractuel ». En aucun cas, on ne saurait parler d'étude d'impact ou de recherche sur les effets du traitement en situation réelle d'usage.

Pour souligner la nature profondément différente des deux approches, nous proposons une nouvelle classification

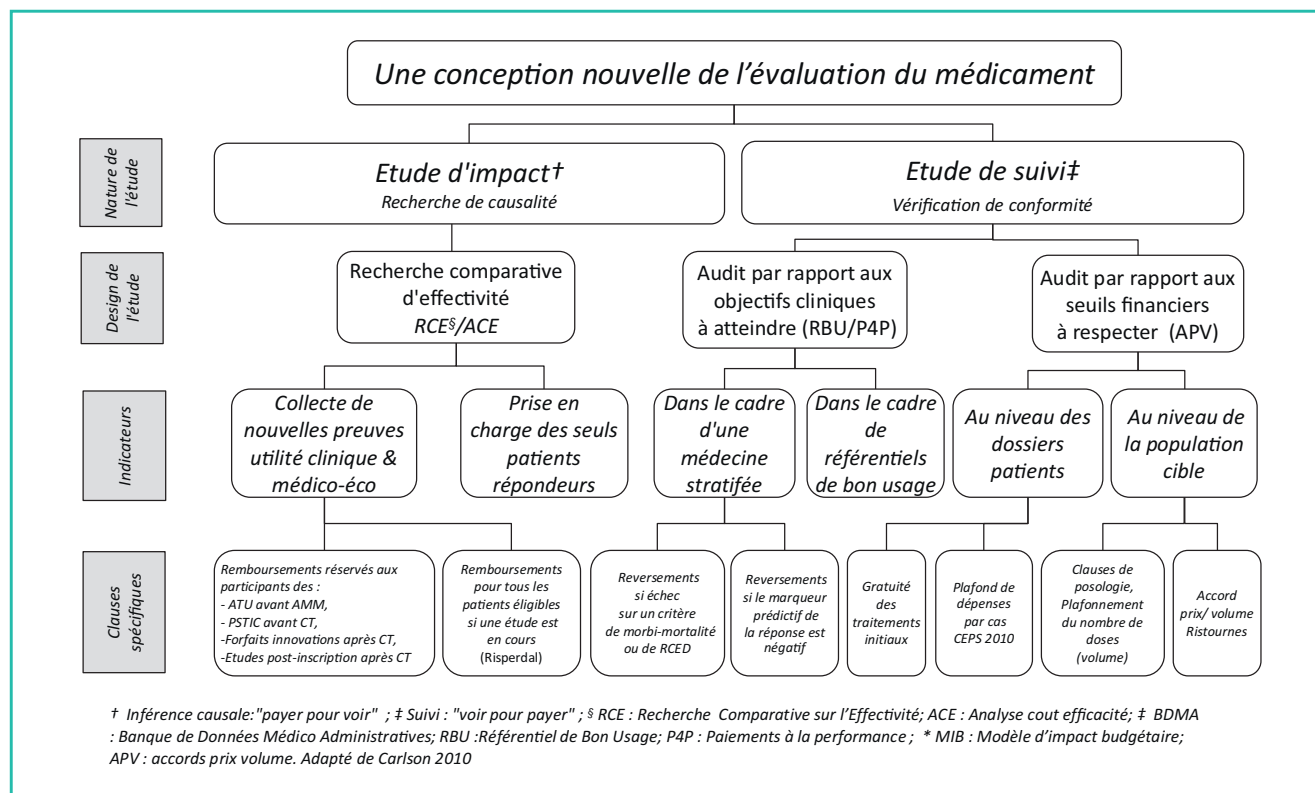


Figure 2. Accord cadre du 5 décembre 2012 : une conception nouvelle de l'évaluation des médicaments « prometteurs » [44,45].
Framework agreement of 2012: a new design for the assessment of innovative medicines.

qui reprend les catégories de Carlson en les regroupant de façon différente. Seront distingués :

- les plans d'expérience expérimentaux ou observationnels avec comparateur qu'il convient de mettre en place in vivo pour « consolider » le faisceau de preuves qui a été réuni dans le cadre des essais princeps en vérifiant que le traitement a véritablement une plus-value en pratique médicale quotidienne. C'est l'objet des études dites d'impact ;
- les audits « de conformité » dont la vocation est de vérifier que tous les engagements pris par rapport à des résultats cliniques à atteindre ou par rapport à des contraintes budgétaires à respecter ont été exécutés, que nous désignerons désormais sous le nom d'études de suivi de la mise en œuvre du traitement (Fig. 2).

Recherche comparative de l'efficacité et de l'efficience en vie réelle : les études d'impact

L'intérêt essentiel de notre approche est d'éviter toute confusion entre deux conceptions différentes de l'évaluation. Lorsqu'il y a une mise en place d'un financement dédié à la collecte de nouvelles données, il s'agit véritablement d'une recherche évaluative en vie réelle avec détermination d'un lien de cause à effet entre une intervention et le résultat obtenu, ce qui correspond réellement à un 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 obligation de résultats. Les indicateurs de performances apportent des éléments de cadrage, mais ne donne aucune information sur l'efficacité absolue d'un traitement et encore moins sur son efficacité ou son efficience comparative par rapport au contrefactuel correspondant : ce qui se serait passé en l'absence de traitement.

Les évaluations d'impact sont différentes. Elles cherchent à identifier les améliorations de l'état de santé qui peuvent être attribuées au traitement mis en place. Contrairement aux études de suivi, les études d'impact 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. La différence absolue des moyennes observées chez les bénéficiaires et des non-bénéficiaires d'un traitement peuvent avoir deux sources : elles peuvent être dues à l'effet propre du traitement mais elles peuvent être également le fruit de différences préexistantes à l'inclusion entre la population des deux groupes, ce que l'on appelle l'effet population. La différence des moyennes mêle ces deux effets et biaise l'appréciation que l'on pourrait porter sur la plus-value thérapeutique. Les études oubliant le biais de sélection prendront à tort la mesure de l'effet total pour la mesure de l'effet du traitement. À la différence des études de suivi, les études d'impact isolent l'effet propre de celui en neutralisant les biais de sélection grâce à la mise en œuvre les techniques micro-économétriques appropriées.

Pour être comparés, les deux groupes doivent être similaires du point de vue de la distribution des variables observables socio-économiques ou cliniques qui sont susceptibles d'avoir un impact sur la probabilité de participer à l'expérimentation. Lorsque ces caractéristiques individuelles sont résumées par un score unidimensionnel, estimé à l'aide d'une régression logistique et que ce score est équilibré entre individus des deux groupes, l'appariement ne retient en définitive que les sous-groupes d'individus présentant des caractéristiques personnelles semblables c'est-à-dire ayant en partage un support commun des densités de distribution de leur score de propension. Le fait d'être bénéficiaire ou non d'une expérimentation 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 le plan clinique qu'en termes de coût. Seules les études d'impact permettent d'obtenir une clarification des signaux et les tendances fournis par le système descriptif de surveillance en pouvant cerner les causes véritables des phénomènes observés.

Notre classification dépasse celle de certains auteurs [38] mais aboutit au même constat : ni les contrats à la performance avec cahier des charges et obligations de résultats ni les accords financiers n'apportent véritablement d'éléments nouveaux pour décider ou non d'agréer un nouveau traitement au rang des « dépenses reconnues ». 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.

Savoir anticiper les conséquences financières d'un contrat de partage de risques : une sage précaution

Un des enjeux majeurs des contrats de partage de risques entre industriels et payeurs réside dans les modalités de collecte et de traitement de l'information qu'il est nécessaire de mettre en place pour tenir compte de l'utilisation mais surtout de la performance ex-post de la spécialité pharmaceutique en question.

Lors de la négociation du contrat, l'industriel et le CEPS vont devoir trouver un accord à la fois sur le plan financier et sur le plan opérationnel. La modélisation peut aider les deux parties à répondre à ces questions en leur fournissant une série d'évaluations et de scénarios préalables quant aux implications du contrat qu'elles sont en train d'élaborer. Le but ultime étant bien évidemment de négocier un contrat dont les modalités répondent de façon la plus adéquate aux attentes de toutes les parties prenantes, industriels, financeurs, patients, cliniciens et personnel de soins.

Schématiquement, la modélisation d'un contrat de risque partagé peut se décomposer en deux étapes. En premier lieu, il s'agira d'estimer le volume des ventes prévisionnelles du nouveau traitement. Dans un second temps, si le volume des ventes était amené à dépasser les objectifs cibles négociés, le montant des ristournes dues par l'industriel seront calculées sur la base des engagements contractuels pris. Comme nous l'avons souligné précédemment, deux situations sont à distinguer selon que le contrat

financier concerne le contrôle de l'ensemble des dépenses de médicaments d'une population cible ou qu'il s'applique seulement cas par cas. Les premiers définiront le seuil éventuel de déclenchement des remises contractuelles au bénéfice de l'ACCOS (Fig. 3a). Les seconds préciseront pour chaque patient le résultat thérapeutique à atteindre ou le nombre de doses ou de cures à ne pas dépasser (Fig. 3b).

Les bases du modèle

Il s'agit avant tout d'un exercice de prévision dont la première étape consiste à estimer le nombre de patients qui sera pris en charge dans le cadre du nouveau traitement proposé, au fur et à mesure de l'écoulement du temps et qui bénéficiera d'un contrat de partage de risque. Cette étape peut tout à fait s'apparenter aux modélisations d'impact budgétaire, déjà amplement utilisées dans les négociations de prix et de remboursement. L'horizon temporel retenu ne devra être ni trop court ni trop long et il devra refléter, de manière réaliste, la vitesse de diffusion de la nouvelle technologie et la rapidité de son adoption par le marché (entre trois et cinq ans généralement). Il conviendra également de le choisir de telle sorte que le suivi des critères de jugement retenus puisse être documenté.

À titre d'illustration, nous examinerons le cas d'un médicament innovant qui est susceptible d'améliorer la survie globale. Il s'agit là d'un critère d'évaluation classique en oncologie, un des domaines thérapeutiques où les contrats de partage de risque ont suscité le plus d'engouement [39,40]. Pour simplifier la présentation des calculs de fréquence, nous avons fixé la taille de la population cible à 1000 patients. Le traitement est supposé être administré tous les mois jusqu'au décès du patient, la durée du cycle est mensuelle.

Les nouveaux patients sont mis sous traitement au fur et à mesure qu'ils ont recours aux soins et ils sont pris en charge dans le cadre d'un contrat de partage de risque. Leur nombre est fonction des hypothèses retenues quant aux taux de pénétration sur le marché du nouveau produit (Fig. 4a). L'arrivée progressive de nouveaux patients mis sous traitement a donc été modélisée à l'aide d'une fonction logistique qui offre une grande souplesse dans ses possibilités d'utilisation.

L'évolution dans le temps des sorties du modèle est fonction du nombre de décès observés au cours du temps dans les études de phase III tel que représenté par la courbe de survie du groupe traité (Fig. 4b). Cette courbe de survie a été modélisée sous la forme d'une loi de Weibull. Cette loi, elle aussi très maniable, permet de bâtir aisément un jeu de scénarii alternatifs en modulant la valeur de ses paramètres.

Il est important de remarquer que les hypothèses sur le taux de pénétration du nouveau traitement sont faites par rapport au temps calendaire (le point de départ est la date du lancement de la commercialisation de la spécialité pharmaceutique) tandis que les hypothèses relatives à la survie sont fonction du temps passé sous traitement (le point de départ est la date de la première cure).

Au final, la combinaison des entrées (date de début du traitement) et des sorties (date de décès) permet de représenter l'évolution de la population traitée dans le cadre d'un modèle multicohorte [41–43] en fonction de la date de prise en charge de cohortes successives à des moments

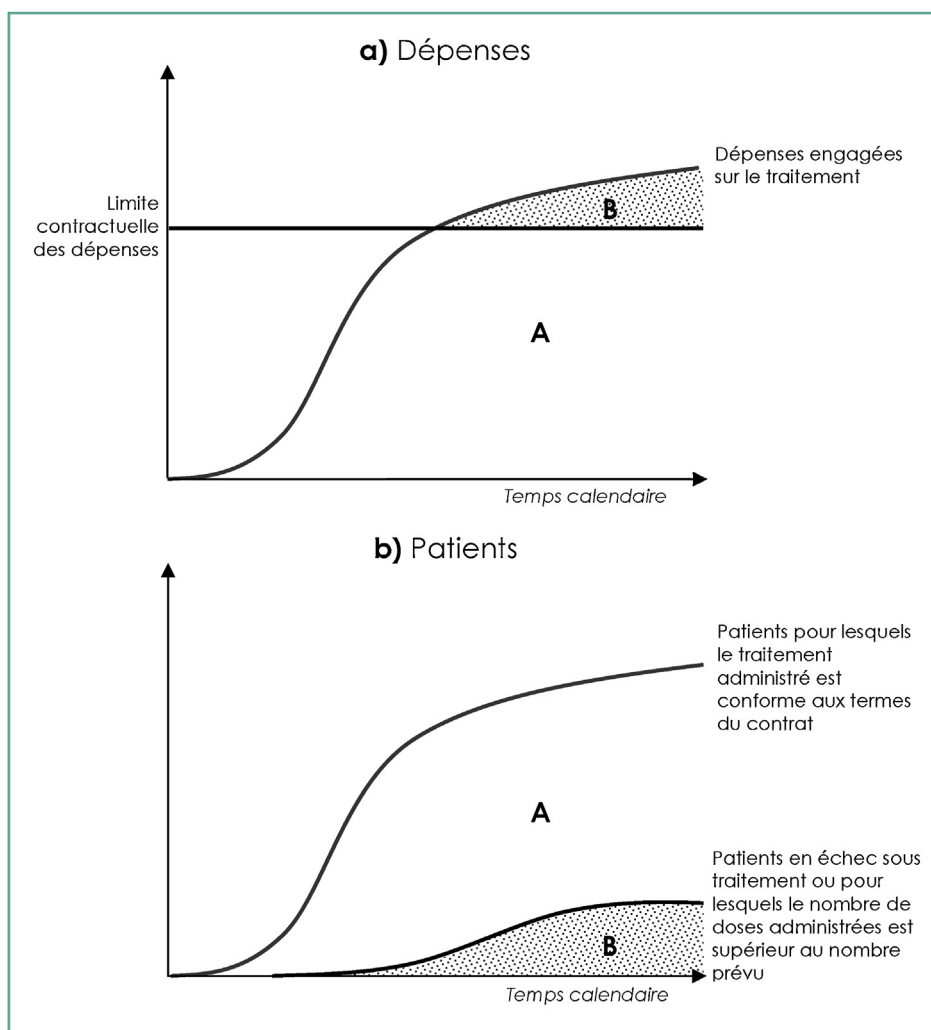


Figure 3. Représentations schématiques des modalités de partage du risque au cours du temps selon le type de contrat (a ou b) : a : contrat strictement financier sur les dépenses engagées pour traiter toute la population cible ; b : contrat avec obligation de résultat au niveau individuel et contrôle sur dossiers médicaux. La surface en pointillée B, représente dans les deux cas, la part que l'industriel doit restituer aux autorités.

Schematic terms of risk sharing over time according to type (a or b) of agreement.

différents du temps. Chaque nouvelle cohorte débutant à l'instant t inclut les patients ayant reçu leur premier traitement à cette date. La taille de leurs effectifs respectifs est définie en fonction des hypothèses adoptées sur les taux de pénétration sur le marché. Ces cohortes « de nouveaux cas incidents » se surajoutent aux cohortes de cas anciens (« les cohortes prévalentes »), qui sont datées en fonction du mois et de l'année où les cas prévalents ont débuté leur traitement dans le passé. Les « cohortes prévalentes », voient leurs effectifs diminuer au cours du temps en fonction des taux mensuels de décès retenus puisqu'elles « perdent » progressivement les sujets qui disparaissent. Au total sur trois ans, ce sont 36 cohortes qui ont, simultanément, fait l'objet d'un suivi mensuel (Fig. 5).

Chaque mois, une nouvelle cohorte de cas incidents se surajoute aux cohortes de cas anciens en cours de traitement. Cette dynamique de population est la traduction graphique des hypothèses précédemment adoptées (Fig. 4) sur les taux de pénétration et les taux de survie.

L'équation du partage du risque financier

Une fois que la dynamique de l'évolution des effectifs mis sous traitement a été représentée dans le cadre d'un modèle ouvert, il devient possible de calculer les conséquences financières pour chacun des co-contractants en fonction des engagements qu'ils ont pris. Il s'agit d'appliquer dans cette seconde étape « l'équation » de partage de risque, telle qu'elle a été contractuellement définie, aux effectifs de patients qui ont été mis chaque mois sous traitement et dont l'évolution dans le temps a été modélisée dans la première étape. En ce qui concerne les performances thérapeutiques, l'extrapolation du rapport bénéfice/risque sur le long-terme peut être reprise de l'analyse coût-efficacité, qui est presque toujours en Europe sinon en France, un préalable au dépôt d'une demande de remboursement et à l'engagement d'une négociation de prix. À noter qu'au cours de cette étape, les répercussions opérationnelles pour le personnel de soins peuvent également être analysées dans le cadre de scénarii alternatifs.

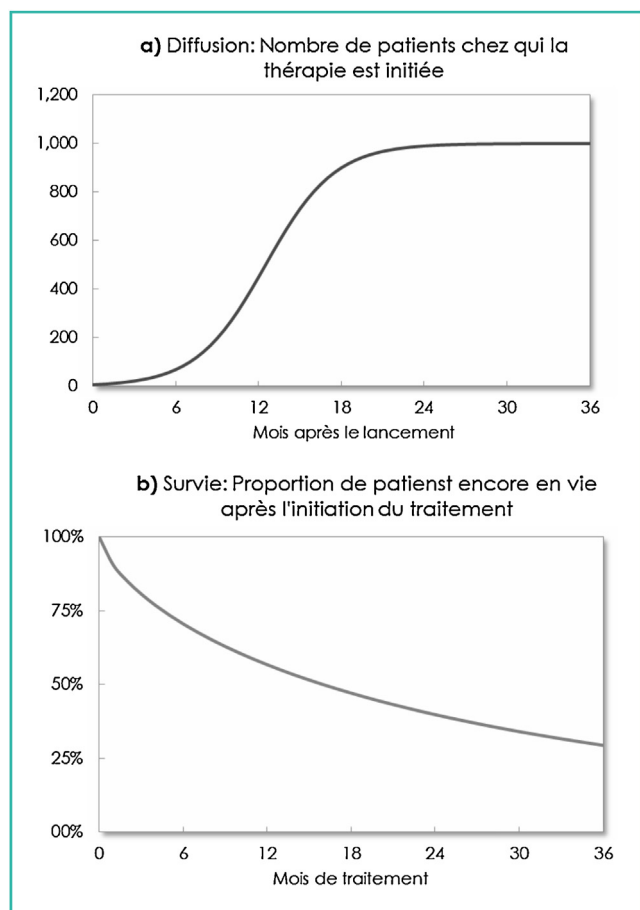


Figure 4. Hypothèses (a) de diffusion de l'innovation technologique (b) de durée de la survie globale en fonction du temps.
Assumptions (a) diffusion of technological innovation (b) duration of overall survival depending on time.

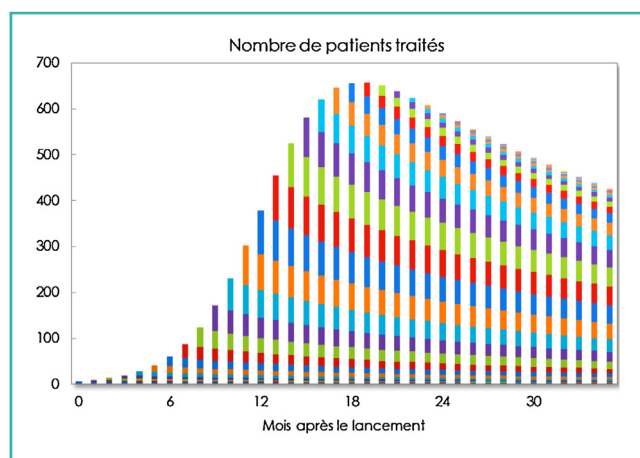


Figure 5. Exemple d'une modélisation multicohortes.
Example of a multi-cohort modeling.

À titre d'exemple, nous choisirons comme critère de jugement la durée médiane de survie minimum garantie par le nouveau traitement et nous le ferons varier de six à 24 mois. Les résultats de cette analyse sont présentés sur la Fig. 6. Sur la base des hypothèses décrites plus haut

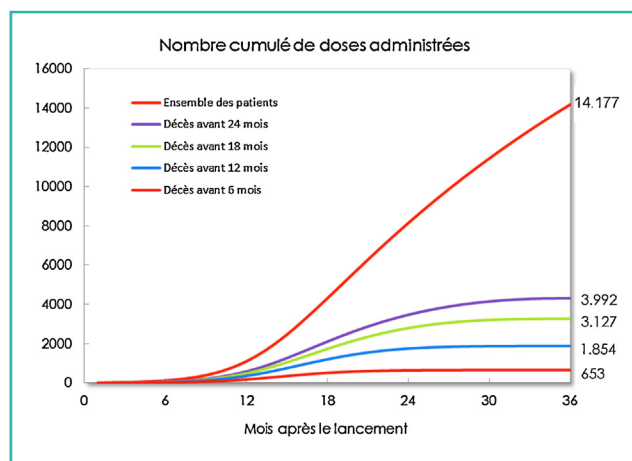


Figure 6. Exemple d'un modèle prévisionnel d'analyse des risques partagés lorsque le critère de performance choisi est la survie minimum garantie.
Example of a predictive model to analyze risk-sharing when the performance criterion chosen is the minimum guaranteed survival risks.

(Fig. 4), le modèle prévoit que 14 177 doses seront administrées au cours des 36 premiers mois du contrat. Sur ces 14 177 doses, 653 (4,6%) doses seront administrées à des patients qui décéderont dans les six mois de traitement elles devront donc être remboursées par l'industriel à l'ACCOS si ce critère de six mois celui qui avait été contractuellement fixé comme critère de performance retenu. En continuant le raisonnement, le modèle projette que 1854 (13,3%) doses seront administrées à des patients qui décéderont dans les 12 mois de traitements et ainsi de suite Au total, si les objectifs avaient été définis par à une durée médiane de survie garantie de 24 mois, ce sont 3992 doses (30,4%) qui auraient été administrées à des patients qui mourront avant de pouvoir atteindre le 24 mois de survie.

En alliant ce type de projections à un choix d'hypothèses de prix, les deux parties sont à même d'anticiper les répercussions financières du contrat qu'elles envisagent de conclure. Ces projections permettent également d'appréhender les exigences informationnelles et opérationnelles liées à la mise en place de ce type d'accord.

Perspectives

Dans un tel exercice de modélisation, la flexibilité des fonctions mathématiques utilisées est tout à fait primordiale, car c'est cette flexibilité qui va permettre l'ébauche, la simulation et la comparaison d'un grand nombre de scénarii. Ces scénarii peuvent être définis à partir de l'ensemble des données et avis disponibles, qu'ils s'agissent d'études médicales, d'études épidémiologiques ou commerciales ou d'opinions d'experts. Ces avis et ces données seront alors testés dans le cadre du modèle proposé, ce qui permettra aux parties en présence d'anticiper les répercussions financières et opérationnelles de chacun des scénarii étudiés. Les projections du modèle ont été présentées dans le cadre d'une analyse déterministe. Une modélisation stochastique est tout à fait réalisable et elle est même fortement recommandée.

Une troisième et dernière étape pourrait être proposée. Elle consisterait à optimiser l'équation de partage de risque pour toutes les parties prenantes. Un processus itératif pourrait être utilisé afin de déterminer les clauses optimales du contrat de partage de risque en termes d'engagements. Des schémas de contrats bayésiens de type adaptatif pourraient être construits dans ce cadre. Les hypothèses de taux de pénétration se prêtent particulièrement bien au choix d'une approche adaptative. On peut en effet observer assez rapidement la vitesse de diffusion d'une nouvelle technologie et très vite corriger les prévisions. Il n'en va toutefois pas de même pour les hypothèses de survie qui ne peuvent être étudiées que sur des périodes d'observation beaucoup plus longues.

Conclusion

Les recherches dans le domaine des 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 à la maladie. Il devient urgent que les recherches méthodologiques soient en ce domaine approfondies pour que notre discipline puisse répondre à la fois aux attentes des industriels et des pouvoirs publics.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] European Network for Health Technology Assessment Levels of evidence – Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment of pharmaceuticals (2012); <http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-direct-and-indirect-comparison> [contrôlé juillet 2013].

[2] 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;326:707–9.

[3] 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;12:2329–37.

[4] Australian Government Departement of Health and Ageing [contrôlé juillet 2013] Guidelines for deeds of agreement for the pharmaceutical benefits scheme Contract No.: 1. 3. Camberra; 2009 http://kmhealthcare.com/doc/Guidelines_for_Deeds_of_Agreement.pdf

[5] European Commission Impact assessment of the 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, COM(2012) 84 final 2012/0035.

[6] Menon D, Stafinski T, Nardelli A, Jackson T, Jhamandas J. L'accessibilité par la production de preuves: une démarche

pour intégrer de nouvelles technologies prometteuses aux soins de santé. *Healthcare Management Forum* 2011;24:49–56.

[7] Menon D, Stafinski T, Nardelli A. Access with evidence development: an approach to introducing promising new technologies into healthcare. *Healthcare Management Forum* 2011;2:42–56.

[8] 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.

[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;3:179–90.

[10] Prouvourville de G, Mongrédien L [contrôlé juillet 2013] L'accès au marché remboursé pour les médicaments: Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats. ESSEC Business School, Collège des Economistes de la Santé; 2012 http://www.ces-asso.org/sites/default/files/Contrats_de_partage_des_risques.pdf

[11] Garrison L, Towse A [contrôlé juillet 2013] Performance-based risk-sharing arrangements—Good practices for design, implementation and evaluation: an ISPOR Task Force Report; 2012 <http://www.ispor.org/taskforces/Performance-based-risk-sharing-arrangements.asp>

[12] Rochaix L. Asymétries d'information et incertitude en santé: les apports de la théorie des contrats. *Economie Prevision* 1997;129:11–24.

[13] Carboneil C, Quentin F, Lee-Robin SH. A common policy framework for evidence generation on promising health technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25:56–67.

[14] Prise en charge de l'innovation par la DGOS: de la recherche clinique à la diffusion aux patients. Paris. Consulté le [08/02/2012]; Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-de-l-innovation-par-la-dgos-de-la-recherche-clinique-a-la-diffusion-aux-patients.html> [contrôlé mai 2012].

[15] El Hasnaoui A, Bail JN. Évaluation des médicaments après leur commercialisation. *Lett Pneumol* 2004;3:121–4.

[16] Ranque B, Mechtouff L, Grabar S. Épidémiologie étiologique: du facteur de risque à la cause. *Sang Thromb Vaiss* 2011;5:242–52.

[17] Haute Autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1499251/en/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has [contrôlé juillet 2013].

[18] Bourassa Forcier M, Noël N [contrôlé juillet 2013] Ententes entre gouvernements et compagnies pharmaceutiques. Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations. Montreal; 2012 <http://econpapers.repec.org/repec/cir:cirpro:2012rp-13>

[19] Rapport d'activité du comité économique des produits de santé pour 2011, http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Activite_CEPS_Final_2011-2.pdf [contrôlé juin 2013].

[20] 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).

[21] Rubin D. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *J Educ Psychol* 1974;5:688–701.

[22] Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979;1–2:51–63.

[23] Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* 2004;8:635–41.

[24] Patient-Centered Outcomes Research, Institute [contrôlé juillet 2013] Our questions, our decisions: standards for patient-centered outcomes research; 2012 <http://www.pcori.org/2012/methodology-report/>

- [25] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE.pdf [contrôle juillet 2013].
- [26] Behaghel L. Lire l'économétrie. Paris: La Découverte éd; 2012.
- [27] Givord P. Méthodes économétriques pour l'évaluation de politiques publiques. Paris: INSEE; 2010 [contrôle juillet 2013] http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/docs_doc_travail/G2010-08.pdf
- [28] Rosenbaum P. Randomized experiments and observational studies: causal inference in statistics; 2002 [contrôle juillet 2013] <http://www-stat.wharton.upenn.edu/~rosenbap/TutHandout.pdf>
- [29] Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516–24.
- [30] 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;12:703–14.
- [31] Payet S, Riou Franca L, Le Lay K. Evaluation coût-efficacité de la drotrecogine alfa comparée à la prise en charge conventionnelle dans le traitement du sepsis sévère en pratique réelle. *J Eco Med* 2007;4:207–23.
- [32] Dhainaut JF, Payet S, Vallet B, Riou Franca L, Annane D, Bollaert PE, et al. Cost-effectiveness of activated protein C in real-life clinical practice. *Crit Care* 2007;5:R99 [contrôle juillet 2013] <http://ccforum.com/content/11/5/R99>
- [33] 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 Health* 2008;7:1051–60.
- [34] Grootendorst P. A review of instrumental variables estimation in the applied health sciences. *Health Serv Outcomes Res Methods* 2007;3–4:159–79.
- [35] Eichler R. Utilisation des paiements basés sur la performance pour améliorer les programmes de santé. *Le Management* 2001;2:1–22.
- [36] Contandriopoulos AP, Champagne F, Denis J-L, Pineault R. L'évaluation dans le domaine de la santé. *Concepts et Méthodes Bull* 1993;1:12–7.
- [37] US General Accounting Office. Desining evaluations. Washington 1991, http://www.gao.gov/special.pubs/10_1_4.pdf [contrôle juillet 2013].
- [38] Jaroslowski S, Toumi M. Market Access Agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts. *BMC Health Serv Res* 2011;11:259.
- [39] Duhamel G, Morelle A. Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé. Inspection générale des affaires sociales Rapport IGAS n° RM2012-044P.
- [40] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux. http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/ProjetPilote_Cancer/Document_synthese_final_CAV.pdf (contrôle juillet 2013).
- [41] Ethgen O, Standaert B. Population- versus cohort-based modeling approaches. *Pharmacoeconomics* 2012;3:171–81.
- [42] Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;6: 688–95.
- [43] Launois R, Le Moine JG, Raimond V, Maunoury F, Daher I, Akindele M, et al. Evaluation a priori du dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'oeil. *J Economie Med* 2012;2:79–95.
- [44] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) [contrôle juillet 2013] Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur: Etat des lieux et bilan du projet pilote; 2012 http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Accessibilite_medicaments_anticancereux_prometteurs.pdf
- [45] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) [contrôle juillet 2013] Nouveaux mécanismes permettant l'accès à des médicaments à caractère jugé prometteur en oncologie: innovation, accès responsabilité, partage des risques et pérennité; 2012 http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Rapport_comite_evaluation_innovation_fin_de_vie.pdf