

« Innovation en santé »

Jeudi 15 juin 2017

Université Paris Est-Créteil, UFR de Sciences économiques et de Gestion

# CONTRATS DE PERFORMANCE ET SCHÉMAS D'ÉTUDES EN VIE RÉELLE

Pr. Robert Launois

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

Tel : 01 41 38 16 00 Fax : 01 41 38 16 03

E-mail : [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr) – Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)



# LA GRANDE DIVERSITE DES APPELLATIONS

- ❖ Paiements au résultat (*fr*)
- ❖ Prix conditionnels du médicament (*fr*)
- ❖ Contrat d'objectifs et de performance (*fr*)
- ❖ **Contrats d'accès encadré au marché** (*managed entry agreements (EU :MEA)*)
- ❖ **Contrats de partage de risque fondés sur les performances** (*performance based risk sharing agreement : PBRSA USA*)
- ❖ Schémas d'accès aux traitements (*UK Patient access schemes: PAS*)
- ❖ Remboursements conditionnels (*fr Rapport Polton*)
- ❖ Financements temporaires dédiés à la collecte de données
- ❖ **Etudes-post inscription** (*fr CT*)
- ❖ **Etudes d'efficacité après autorisation de mise sur le marché** (*post autorisation efficacy studies PAES EU EMA*)
- ❖ Accessibilité par la production de preuves (*Access with evidence development AED Canada*)
- ❖ **Inscription des produits sur la liste des médicaments remboursables** (*product listing agreement PLA Canada Quebec*)
- ❖ Schémas innovants de déterminations du prix (*Innovating contractina*)

CONTRATS INNOVANTS

# LES SLOGANS OU LES TERMINOLOGIES A OUBLIER

3

- ❖ Satisfait ou remboursé
- ❖ Voir pour payer
- ❖ Payer pour voir
- ❖ La taxonomie italienne : Cout partagé, partage de risque, paiement à la performance
- ❖ Les définitions réductrices de certains auteurs français qui ne voient dans les contrats innovants que de simples opérations d'audit par rapport à la réalisation d'objectifs contractuellement prédéfinis

# DÉFINITION

- ❖ Sous l'appellation **contrats innovants**, on désigne à la fois les **contrats financiers** et les **contrats d'objectifs et de performance liés à des observations en vie réelle**;
- ❖ Dans le cadre de ces contrats, **le prix d'une technologie de santé peut varier en fonction**
  - **des quantités vendues et/ou**
  - **du service médical** effectivement rendu relevés en pratique médicale quotidienne ou observés dans le cadre d'une recherche observationnelle.

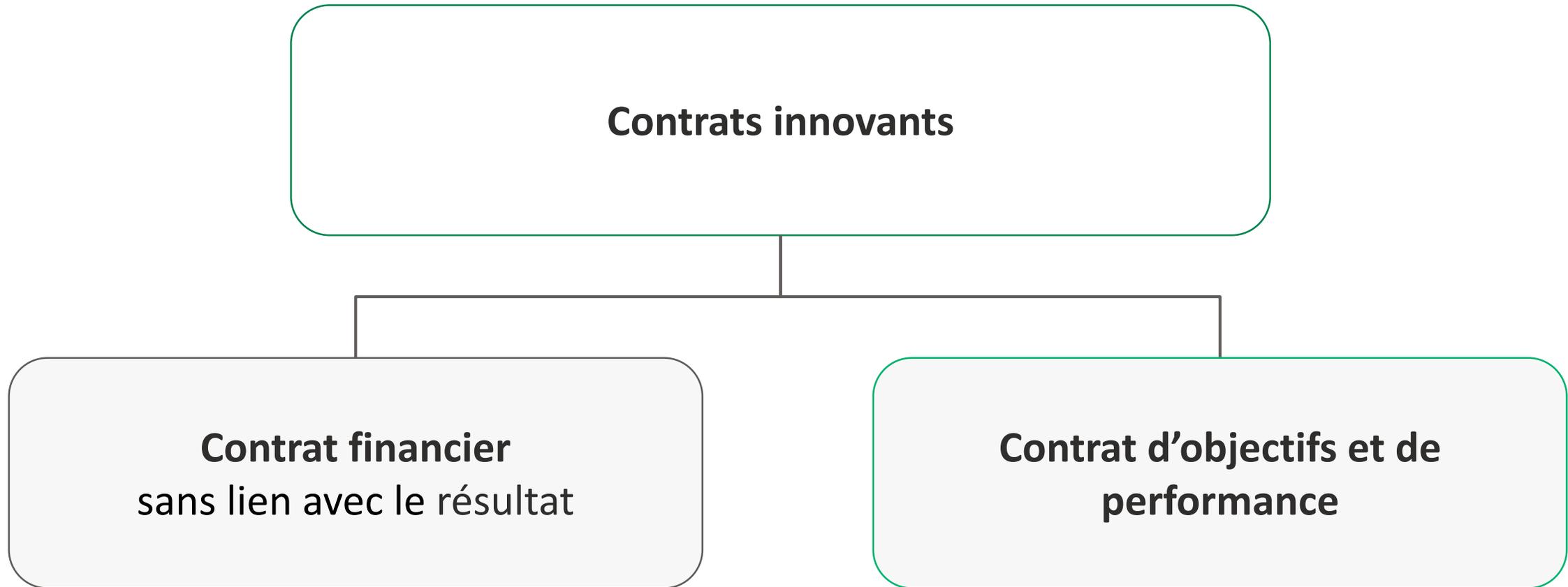
Définition inspirée par Carlson JJ. et al mais élargie pour inclure les contrats financiers., 2010<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Carlson, J. Sullivan, S. Garrison, L., Neumann, P. Veestra, D., 2010, Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. doi:10.1016/j.healthpol.2010.02.005

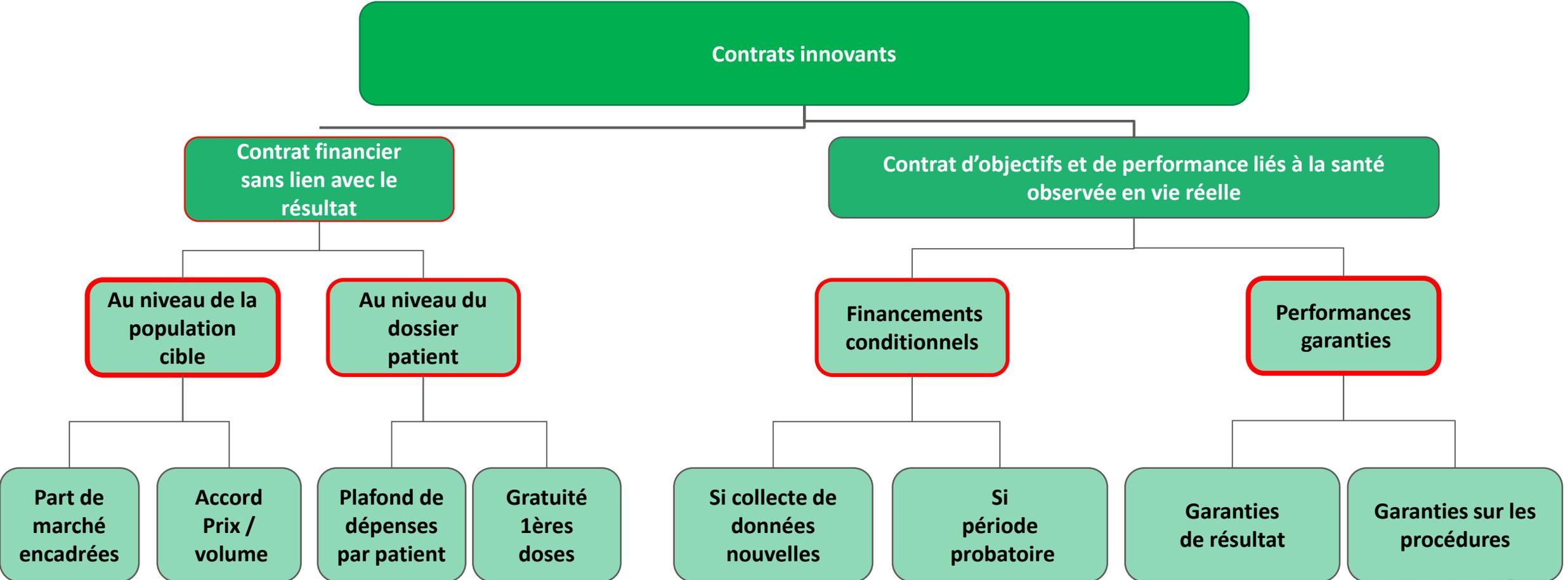


# Concepts et taxonomie

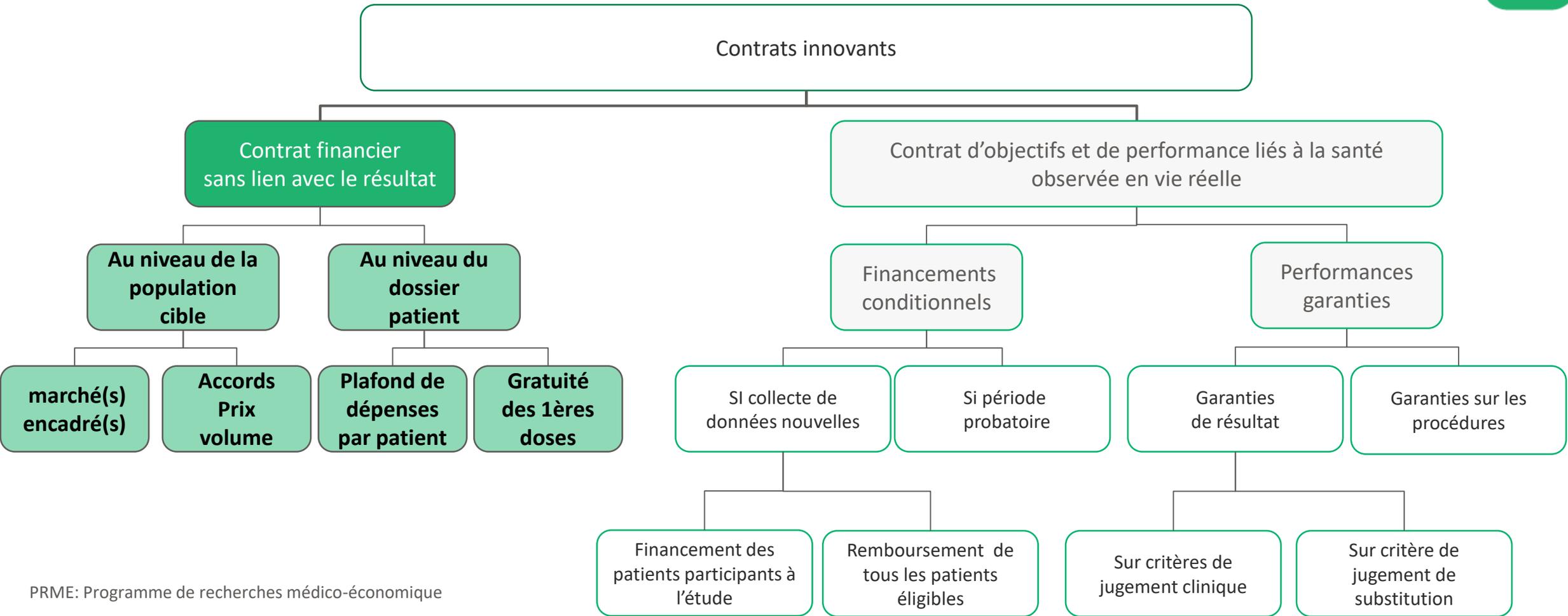
# CLASSIFICATION DES CONTRATS EN FONCTION DE LEURS OBLIGATIONS CONTRACTUELLES



# CATEGORIES AND SUBCATEGORIES 2,4,8



# CONTRATS FINANCIERS



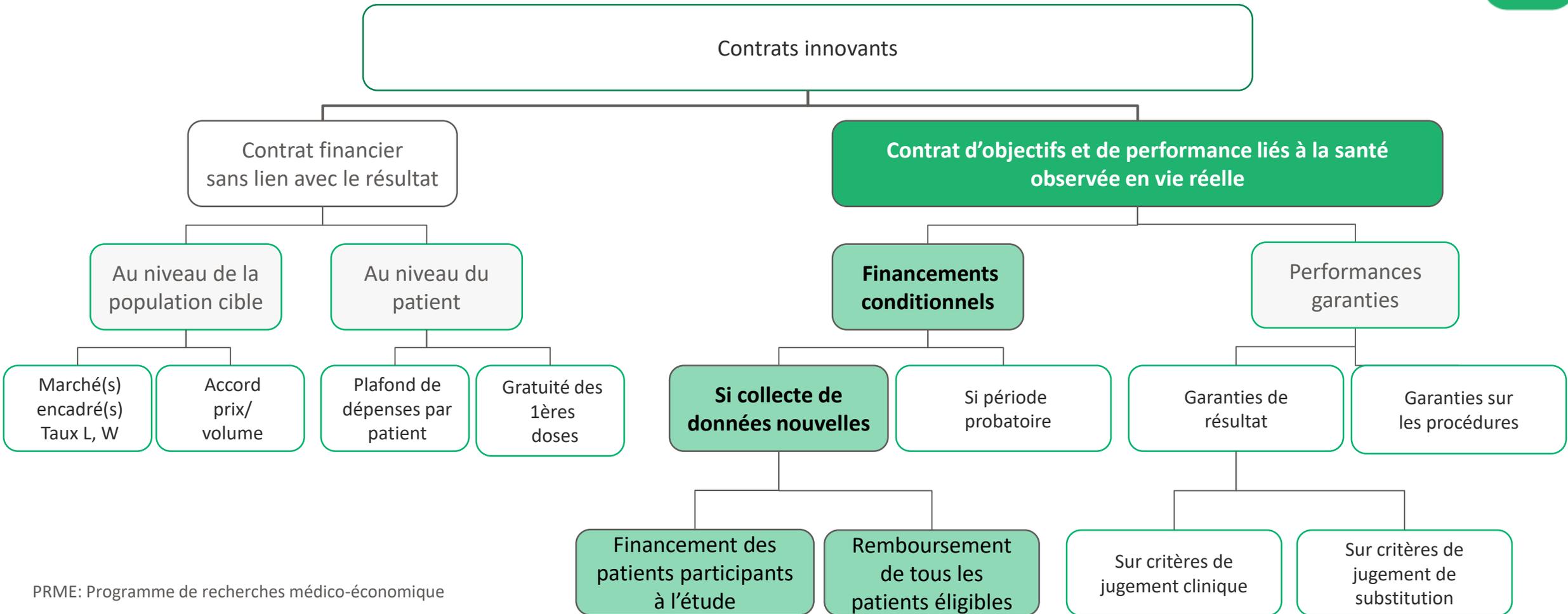
PRME: Programme de recherches médico-économique

Source : Adapté de Carlson et al Health Policy 2010

- A niveau de la population
  - Enveloppe(s) encadrant le marché global ou des marchés spécifiques
  - Accord prix volume
  - Transformation des remises en baisse de prix
- Au niveau du patient
  - Prix discount puis retour au prix catalogue
  - Enveloppe financière par patient
  - Gratuité des 1ères doses

- Financements conditionnels subordonnés
  - A la collecte de données nouvelles
  - A l'instauration d'une période probatoire
- Performances garanties
  - Garanties de résultats
  - Garanties sur les procédures

# LES CONTRATS DE FINANCEMENTS CONDITIONNELS



PRME: Programme de recherches médico-économique

# FINANCEMENT SOUS CONDITION DE COLLECTE DE DONNÉES

12

- Les programmes existant en France
  - programme de recherches médico-économiques : PRME
  - Forfait innovation
  - Référentiel des actes Innovants Hors nomenclature RIHN
  - Expérimentations relatives à la prise en charge par téléconsultation ou téléexpertise
- Financement
  - Soit réservés aux patients inclus dans un essai clinique : Only In Research (OIR)
  - Soit étendus à toute la population cible dès lors qu'une étude sur le sujet est en cours : Only With Research (OWR) – exemple d'un antipsychotique injectable à longue durée d'action

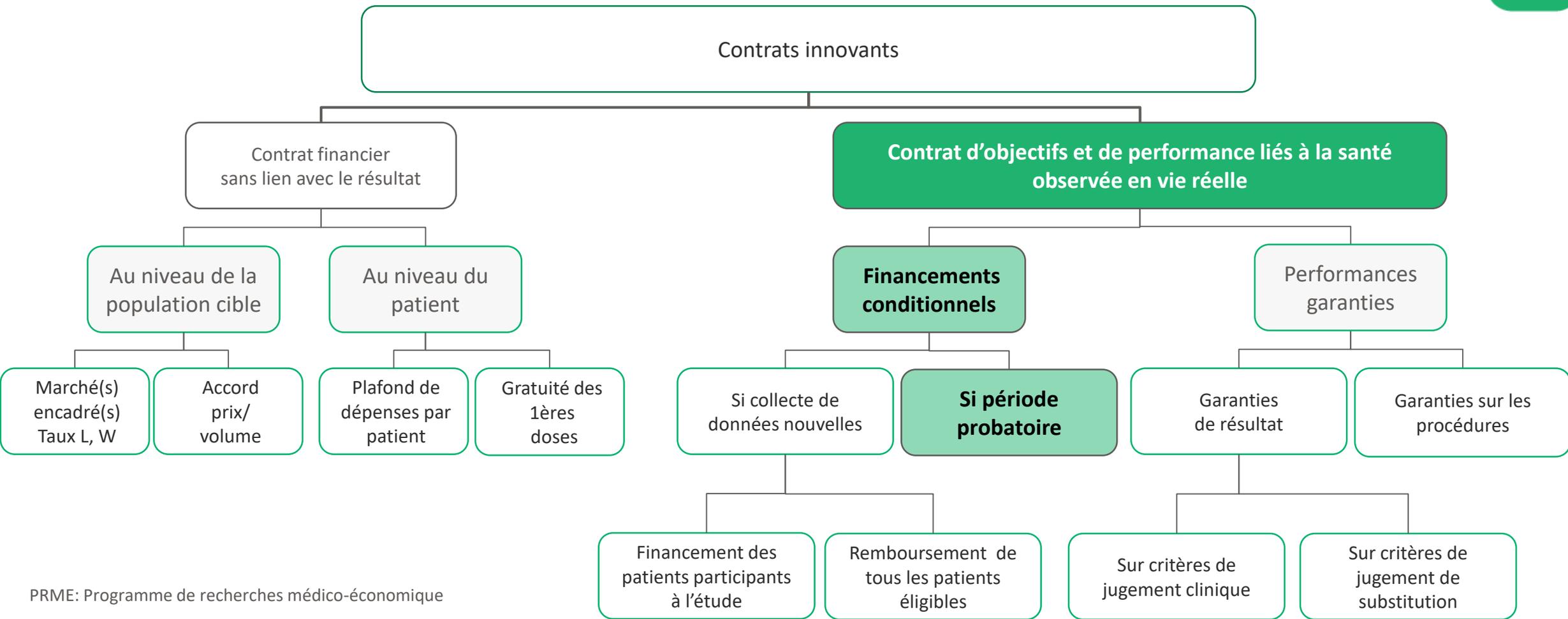
# FINANCEMENT SOUS CONDITION DE COLLECTE DE DONNÉES:

Une solution pour quelles difficultés?

13

- ❖ Lorsque les preuves AMM sont insuffisantes , la formule → **une tierce solution** entre refus et admission au remboursement tout en ouvrant l'accès **au traitement**
- ❖ **Avantages**
  - **pour le payeur** : consolidation des preuves en vie réelle et limitations des risques politiques
  - **pour l'industriel** : collecte d'informations à moindre coût

# FINANCEMENT SOUS CONDITION DE PERIODE PROBATOIRE



PRME: Programme de recherches médico-économique

Source : Adapté de Carlson et al Health Policy 2010

- La pérennisation du financement est subordonnée au constat d'une réponse thérapeutique rapide au traitement
  - **Italie 2007** : fourniture gratuite des 4 traitements de la maladie d'**Alzheimer**. Si les objectifs du traitement sont atteints à **3 mois**, le coût des traitements médicamenteux est remboursé pendant 2 ans par le NHS italien
  - **UK 2007** : un laboratoire rembourse le coût de son **anticancéreux** pour les patients non répondeurs **après 4 cycles**
  - **Australie 2004** : prise en charge par **Medicare** des seuls patients **répondeurs**

# FINANCEMENT SOUS CONDITION DE PERIODE PROBATOIRE

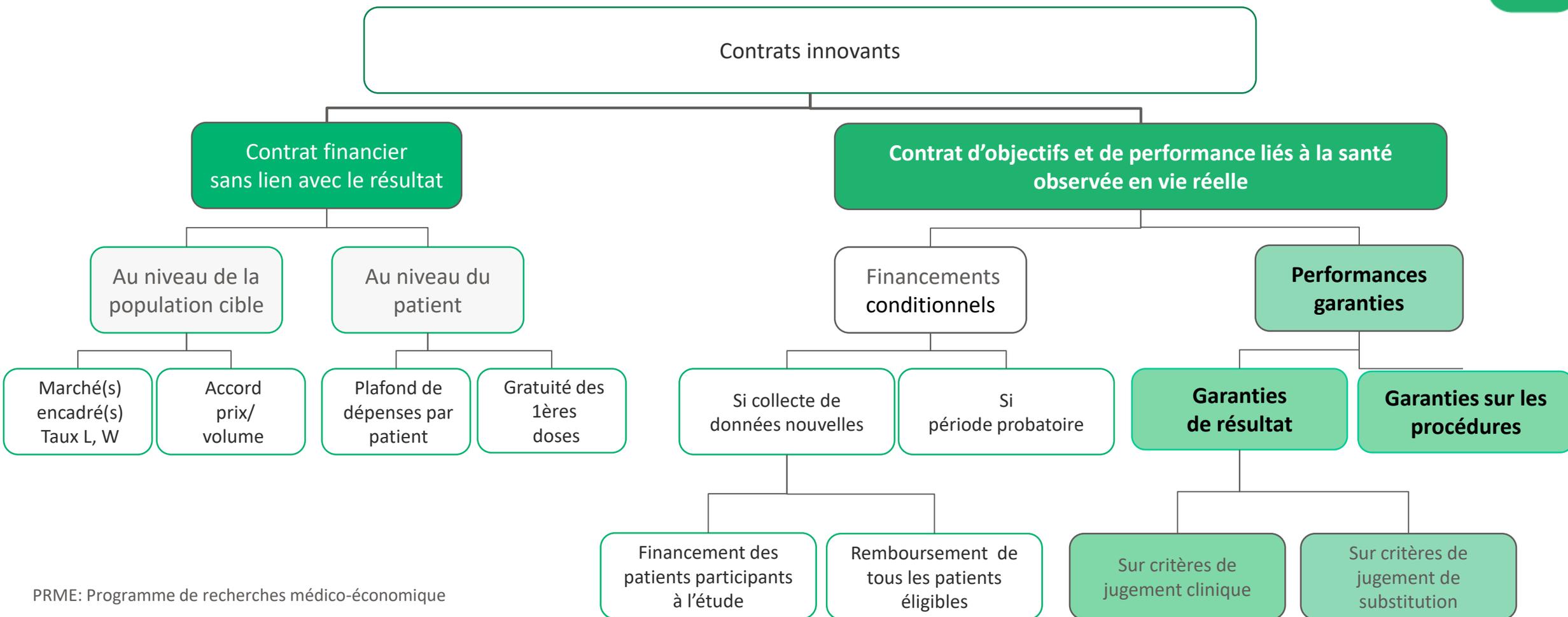
Une solution pour quelles difficultés?

16

- ❖ les malades peuvent être maintenus sous traitement sans qu'ils en retirent le moindre bénéfice
- ❖ La période probatoire permet pour le payeur :
  - Réduire les coûts;
  - Améliorer l'efficacité;
  - Eliminer les ententes préalables;des avantages qui sont encore plus importants lorsque cette clause est combinée avec la fourniture gratuite des premières doses.
- ❖ Avantages pour l'industriel : accès rapide au marché

# LES CONTRATS DE PERFORMANCES GARANTIES

17



PRME: Programme de recherches médico-économique

Source : Adapté de Carlson et al Health Policy 2010

# LES CONTRATS DE PERFORMANCES GARANTIES:

- **Garanties de résultats :** L'industriel s'engage à rembourser une partie du prix dont son produit a bénéficié, à verser une remise ou à ajuster son prix à la baisse, lorsque l'engagement pris n'a pas été tenu.
- **Respect des procédures :** le taux de remboursement ou le niveau de prix est lié au respect des indications ou des bonnes pratiques cliniques.
- **Avantages pour le payeur**
  - Le prix du traitement est directement lié à sa réussite sur chaque patient
  - Réduction de l'incertitude lié à la diversité des pratiques cliniques

# EN FRANCE CONTRAIREMENT A CE L'ON CROIT IL EXISTE DE NOMBREUX CONTRATS DE GARANTIES SUR LES PROCEDURES

19

- » **CBUMPP (2005)** Contrat de bon usage du médicament , des produits et des prestations **liste en sus**
  - Indications de l'AMM
  - Recommandation temporaire d'utilisation RTU
  - Prescriptions justifiées hors référentiel.
  - Situations non acceptables
- » **CAQUES (2015)** Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins.
  - En cas de refus de signer un tel contrat, le DG de l'ARS peut réduire de 30% la part de la liste en sus financée par l'assurance maladie
- » **CAQOS (2009)** Contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins porte sur les Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (**PHEV**)
  - Si des économies par rapport aux objectifs, l'ARS peut exiger que la CPAM reverse une partie des économies réalisées dans la limite de 30%. Dans la situation inverse. l'établissement peut se voir imposé de rembourser « une fraction des dépassements »

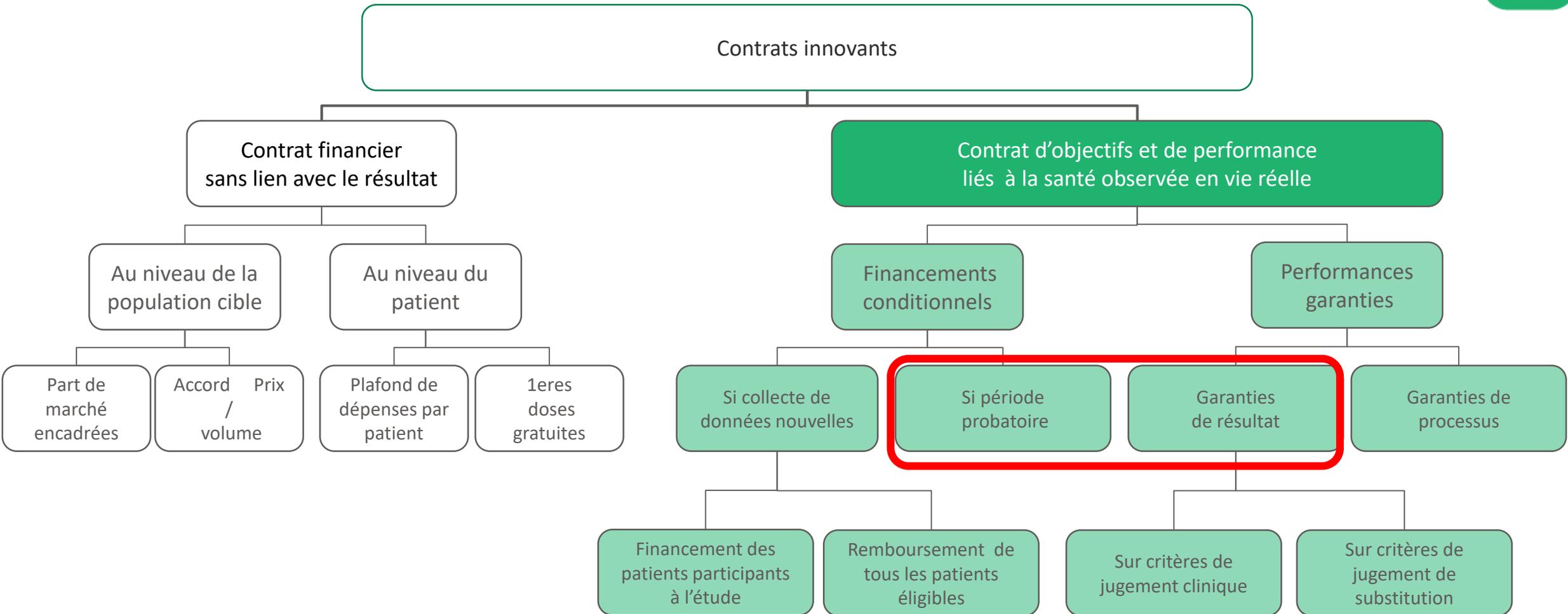
# LES CONTRATS DE PERFORMANCES GARANTIES:

Une solution pour quelles difficultés?

20

- Le payeur souhaite disposer des preuves en vie réelle qui justifient le bien fondé du prix demandé par l'industriel;  
→ Un engagement sur un niveau du résultat attendu, **évite de lancer de nouvelles études;**
- dans un système de prix de référence internationaux, accepter une baisse de prix est dangereux  
→ Le système des remises **permet de maintenir le prix facial tout en diminuant le prix réel:**
  - Avantages pour le payeur : accès rapide des patients à un coût moindre pour la SS
  - Avantages pour l'industriel : accès rapide au marché post AMM

# ENCADRÉ EN ROUGE CE QUI EXISTE PEU OU PAS EN FRANCE



# 8 LEVIERS POUR NEGOCIER

1. Taux d'évolution plafonnée des dépenses dans une indication + Montant des remises
2. Accord prix volume + montant des remises
3. Plafonnement des dépenses par patient
4. Gratuité des premières doses ou des premiers cycles
5. Collecte de nouvelles données
6. Instauration de période probatoire avec obligation de résultats à court terme
7. Atteinte de valeurs cibles contractuellement définies sur critères de jugement finaux ou intermédiaires
8. Respect des procédures de suivi

# UNE AUTRE IDEE DE LA NEGOCIATION DU PRIX REPOSANT SUR LA CONFIANCE

1. Mise en place d'un système d'informations individualisées : registres
2. Evaluation au fil de l'eau par rapport à un référentiel virtuel
3. Confrontation valeurs cibles escomptées/valeurs réalisées
4. L'évaluation *a priori* de l'efficience devient +/- superfétatoire
5. Maintien du prix facial
6. Confidentialité des remises
7. Clause de revalorisation du prix du médicament si  $\Delta$  perf. observée
8. La fixation du prix repose sur le pacte de confiance Industriels/ CEPS et non sur des études pseudo scientifiques qui ne servent à rien.

# DE L'ARGENT POUR LA VALEUR OU DE LA VALEUR POUR SON ARGENT ?

## Types de contrats

### Contrats financiers

- Marchés encadrés
- Accord prix-volume
- Plafond de doses et de durée

### Contrats d'objectifs et de perf

- Financements conditionnels
- Performances garanties

## Variables instrumentales

Efficacité clinique

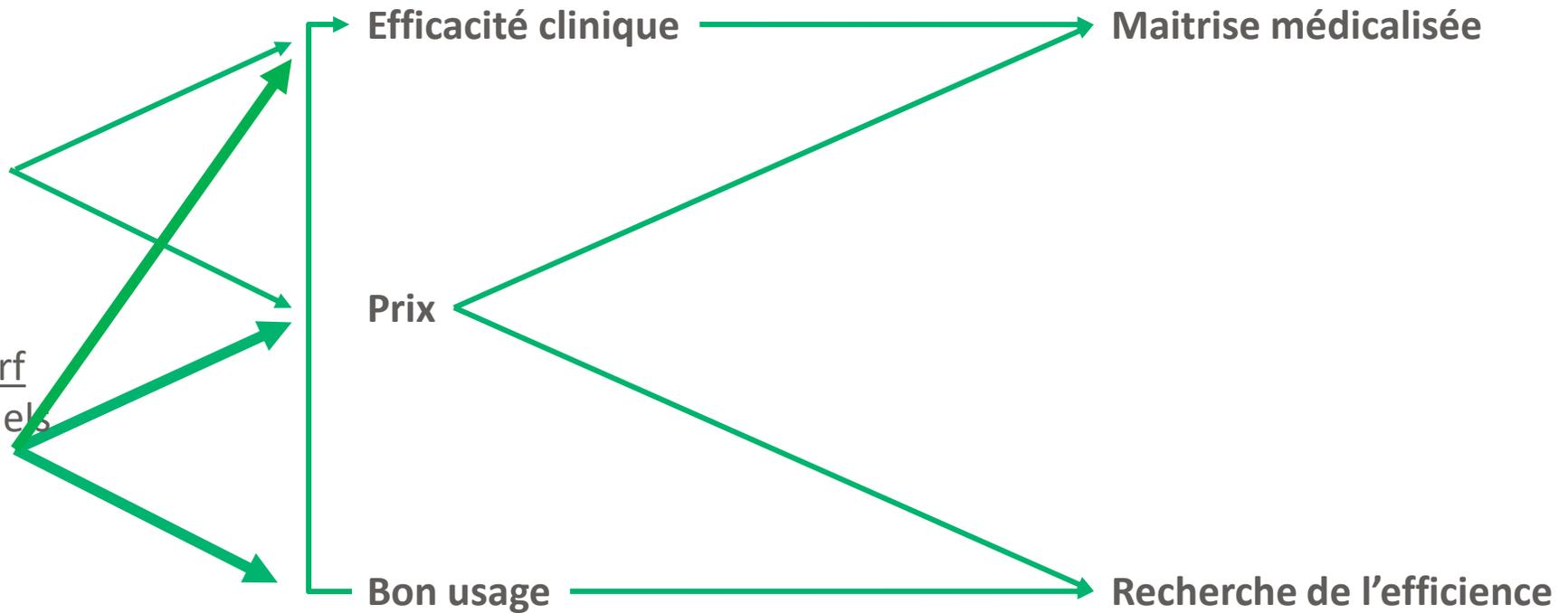
Prix

Bon usage

## objectifs stratégiques

Maitrise médicalisée

Recherche de l'efficience





## La neutralisation des biais



# PROMESSES TENUES vs RESULTATS OBTENUS

26

- ❖ **Les contrats financiers et les contrats de performances garanties** reposent sur
  - **des études normatives** par rapport à des objectifs définis *ex ante* de façon contractuelle
  - **des études descriptives** conduites *ex post* à partir d'observations directes (répondeurs/non répondeurs)
  - **conduites dans le cadre d'études non contrôlées** (non comparatives) à « un bras »
    - Pas de recherche d'effet causal possible, car pas de contrefactuel. Étude ouverte non contrôlée
- ❖ **Les contrats de financement conditionnel de collecte de nouvelles données** reposent sur
  - **des analyses prospectives** (registres, études post inscription) ou
  - **des analyses rétrospectives** (SNIIRAM-PMSI)
  - **conduites dans le cadre d'études comparatives** d'épidémiologie analytique (cohorte : exposés non exposés) ou interventionnelles (quasi expérimentales avec comparateurs, mais sans randomisation)
    - recherche d'effet causal possible
- ❖ **Deux types d'études très différentes : Valeurs cibles prédéfinies vs tests d'hypothèses sur l'efficacité clinique ou l'efficience comparative**

- ***Dans les études ouvertes***, lorsque les taux de réponse négociés *ex ante* et observés *ex post* sont égaux, rien ne garantit que cette égalité soit directement et exclusivement attribuable au traitement mis en oeuvre
- ***Dans les études contrôlées***, les différences au départ entre groupe expérimental et groupe témoin, peuvent expliquer la raison pour laquelle nous avons à l'arrivée des résultats différents

# ATTENTION BIAIS ! BIAIS! BIAIS !

- Les faits ne sont pas des preuves
- Les performances ne sont pas des résultats
- Les études non comparatives ne sont pas des études contrôlés
- Les études de suivi et de surveillance ne sont pas des évaluations
- Les corrélations n'indiquent pas des relations de cause à effet
- Big data are not smart data
- Real world data are not real world evidence

- « **Un biais, c'est une erreur systématique** qui introduit un **écart** entre la **valeur estimée** des variables d'intérêt et leur **valeur vraie**, ce qui entraîne une interprétation erronée du résultat.
- « **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*
  - avec *l'exposition* (i.e le programme, le traitement)
  - 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 /age

# LES LIMITES DES ETUDES NORMATIVES

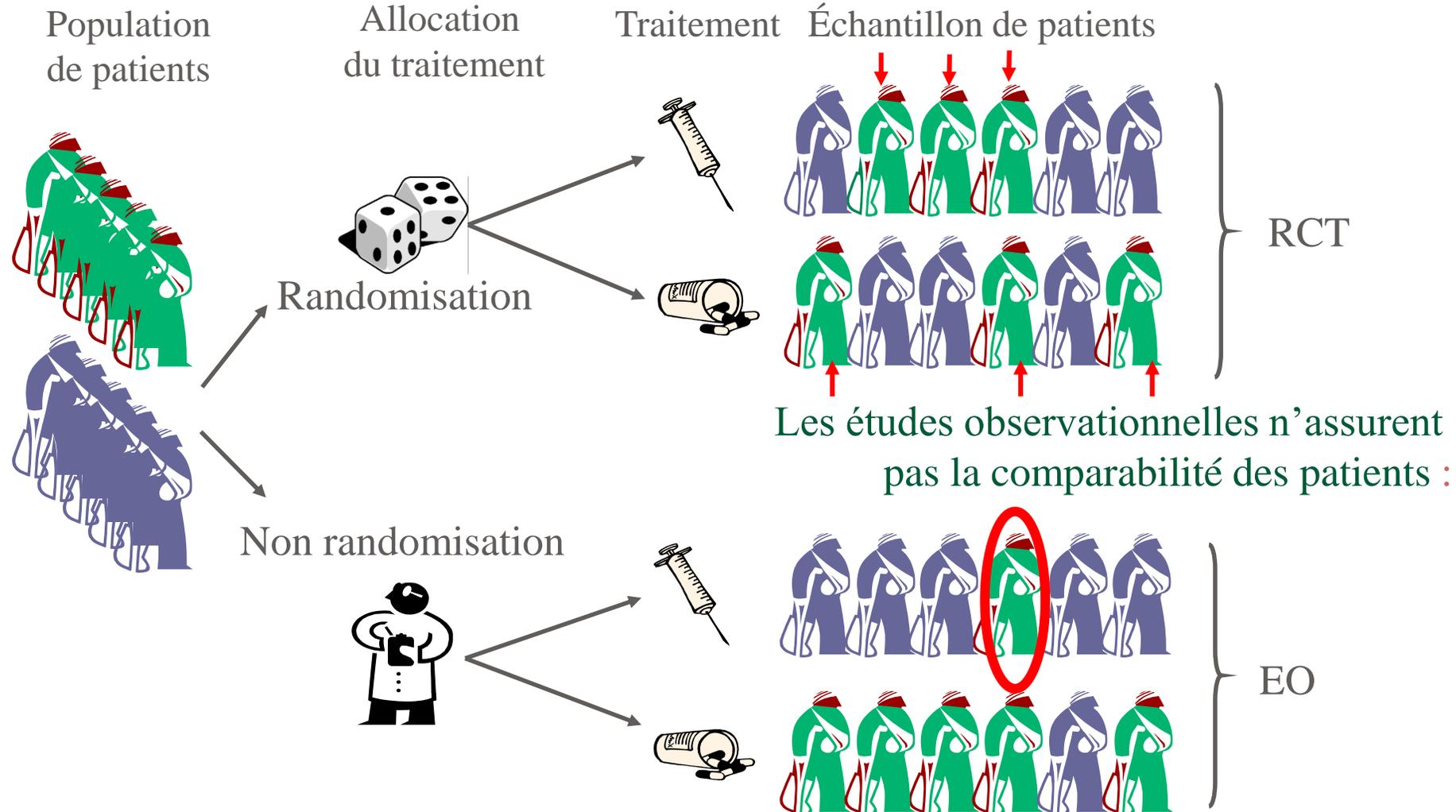
30

Les évaluations par rapport a un référentiel externe dites à la performance ne permettent pas :

- de savoir, ***comment et pourquoi*** l'évolution du cours naturel de la maladie a été ***infléchie*** suite au traitement,
- d'être certain, que ***les changements*** observés dans l'état de santé des patients sont ***directement et exclusivement attribuables*** à la mise en œuvre du traitement innovant,
- d'évaluer ***l'efficacité comparative des traitements alternatifs.***

Et ceci, p.c.q d'autres facteurs peuvent avoir une influence sur le résultat

# LES BIAIS DE RECRUTEMENT DANS LES ÉTUDES CONTRÔLÉES NON RANDOMISÉES



Biais de recrutement : les patients sont sélectionnés selon certaines caractéristiques corrélées à leur devenir.

# L'AVENIR : LES ETUDES ECONOMETRIQUES COMPARATIVES EN VIE RÉELLE

32

- L'estimation de l'effet propre du traitement par des études micro-économétriques
  - Régression linéaire généralisée
  - Scores de propension
  - Différences de différences
  - Variables instrumentales
  - Régressions sur discontinuités
- Les malfaçons des *comparaisons intuitives* ou les « contrefactuels contrefaits »
  - Les études avant/après : biais temporel
  - Les études avec et sans : biais de sélection

# REPERAGE DU DÉSÉQUILIBRE ENTRE LES VARIABLES INITIALES ENTRE LES DEUX GROUPES

- Si la différence entre les moyennes standardisées :  $|d| > 10\%$  → déséquilibre entre les deux bras

$$d = \frac{\overline{x_{traitement}} - \overline{x_{contrôle}}}{\sqrt{\frac{S_{traitement}^2 + S_{contrôle}^2}{2}}}$$

# SPÉCIFICATION DU SCORE DE PROPENSION :

1. Rassembler le plus grand nombre d'informations possibles sur les **caractéristiques cliniques initiales** des patients;
2. **Modéliser la probabilité** que les malades soient amenés à recevoir le traitement en fonction des caractéristiques initiales qu'ils présentent à l'aide du Score de Propension (SP);
  - $SP = P(\text{Traitement} \mid \text{Caractéristiques initiales})$
  - **A l'aide d'une fonction logistique :**

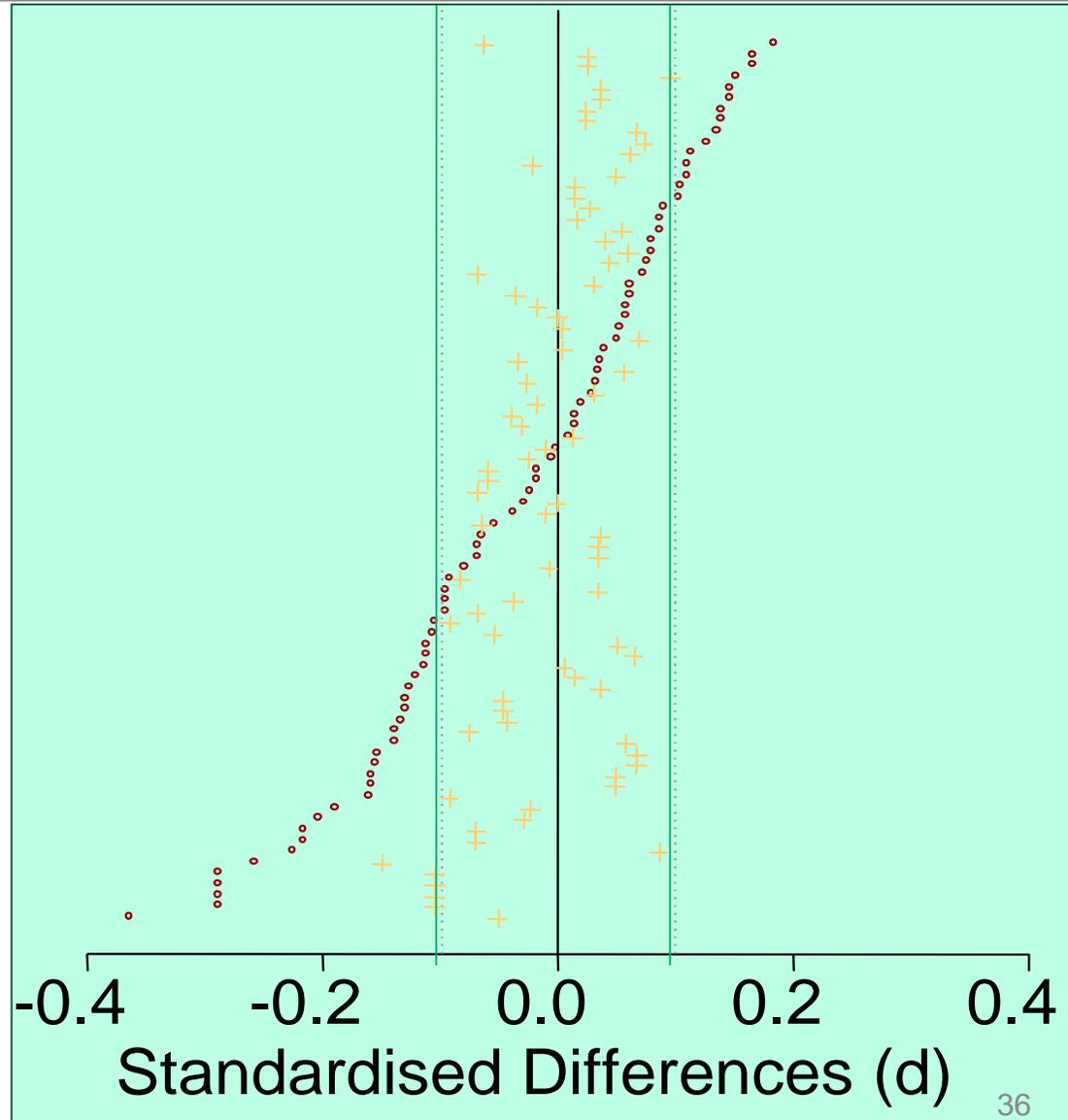
$$\ln\left(\frac{PS}{1-PS}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

3. Les groupes de patients dont les scores de propension sont similaires sont considérés comparables.
- Le SP **simule un essai randomisé** en assurant la comparabilité des patients sur les variables **observées**.

- Plusieurs stratégies,
    - Toutes les variables corrélées au choix du traitement et au résultat c.a.d les *facteurs de confusion vrais* déconseillé, augmente la variance,
    - Tous les *facteurs de confusion potentiels* liés aux résultats mais non au choix du traitement et vice versa: les variables cliniques initiales et non les variables pronostiques du résultat,
  - Ne pas utiliser les critères classiques d'adéquation des fonctions logistiques:
    - GOF (*Goodness-of-Fit*) ou Test de Homer-Lemeshow
    - Statistique C qui mesure l'aire sous la courbe
- Ces tests permettent de prédire les choix thérapeutiques en fonction des caractéristiques individuelles, mais ne permettent pas d'identifier des facteurs de confusion importants qui auraient pu être oubliés

# L'APPARIEMENT SUR LE SP RÉDUIT LES BIAIS

○ Avant appariement  
+ Après appariement



# POUR CONCLURE, LE POINT DE VUE ICONOCLASTE DE SIR MICHAEL RAWLINS

37

*Les essais contrôlés randomisés (ECR), longtemps considérés comme le «gold standard» de la preuve, ont été mis sur un piédestal qui n'est pas mérité. Leur place au sommet des «hiérarchies» de la preuve est inappropriée; et ces hiérarchies sont elles-mêmes illusoire. Les ECR devraient être replacés dans un cadre plus vaste où toutes les données probantes disponibles seraient exploitées.*

*Les études observationnelles - lorsque leurs résultats sont interprétés avec précaution - sont à même d'être une source importante de preuves quant aux avantages et aux inconvénients des interventions thérapeutiques*

# BIBLIOGRAPHIE SELECTIVE

- Carlson JJ., Sullivan, S., Garrison, L., Neumann, P. & Veestra, D., (2010), Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. doi:10.1016/j.healthpol.2010.02.005
- Garrison, L. et al. (2013). Performance-Based Risk Sharing Arrangements – Good Practices for Design, Implementation and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Tasks Force. *Value in Health*. 16. 703-719.
- Launois R., Salah Gabri., Fiestas Navarrete L., Le Moine JG, Ethgen O.,(2014), Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament». *Revue Française des Affaires Sociales* 4.156-178
- Launois R., Fiestas Navarrete L., Ethgen O., Le Moine JG. and Gatsinga R., (2014), Health economic value of an innovation: delimiting the scope and framework of future market entry agreements. *Journal of Market Access & Health Policy*, 2: 24988.
- Launois R., Ethgen O., (2013), Contrats de risk-sharing: choix des schémas d'étude et des critères de jugement. *Ann Pharm Fr*. [http : //dx.doi.org/10.1016/j.pharma..08.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma..08.009).
- Sobrio, A. (2012, Aug.). Innovative Contracting : What is the Verdict? *Pharmaceutical Executive*. 20-21.

- » **Adresse:** REES France  
28, rue d'Assas  
75006 Paris, France
- » **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- » **Email:** [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr)
- » **Web:** [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)

# CLASSIFICATION DES CONTRATS EN FONCTION DE LEURS OBLIGATIONS CONTRACTUELLES

40

- ❖ Contrats financiers indépendants des performances cliniques, sur valeurs cibles exclusivement budgétaires :
  - Au niveau de la population cible
    - I. Marché(s) encadré(s)
    - II. Accord prix volume
  - Au niveau du dossier patient
    - III. Plafond de dépenses par patient
    - IV. Fourniture gratuite des 1ères doses
  
- ❖ Contrats d'objectifs et de performances liés aux observations relevées en vie réelle
  - Remboursements conditionnels subordonnés
    - I. À la collecte de nouvelles données
    - II. À l'instauration d'une période test de mise à l'épreuve donnant des résultats rapidement
  - Performances garanties
    - III. Engagements sur les résultats
    - IV. Engagements quant au respect des procédures

le payeur accepte un prix qui sera payé en totalité ou en partie à l'industriel, sous réserve que les performances soient au rendez vous