

MÉDICAMENTS INNOVANTS ONÉREUX : VERS LE PAIEMENT DE RÉSULTATS CONTRACTUALISÉS ?

Francis Megerlin

La Documentation française | « [Revue française des affaires sociales](#) »

2018/3 | pages 129 à 146

ISSN 0035-2985

Article disponible en ligne à l'adresse :

<https://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2018-3-page-129.htm>

Distribution électronique Cairn.info pour La Documentation française.

© La Documentation française. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

Médicaments innovants onéreux : vers le paiement de résultats contractualisés ?

Francis Megerlin

RÉSUMÉ

Aucun accord ne peut prétendre déterminer les prix des médicaments innovants onéreux sur une base scientifique exclusive ou dominante. Ces prix relèvent de ce fait de difficiles négociations commerciales, multifactorielles. Dans un contexte international d'inflation continue et de désarroi des décideurs, les accords se diversifient, les prix publics voient leur justification évoluer et perdent leur signification, au prix de délais d'accès insupportables, voire d'une rupture de dialogue entre acheteurs et producteurs. Entre ces derniers, un contrat de partage de risques économiques peut parfois être justifié pour motiver le co-développement d'une technologie et/ou une transformation organisationnelle sur notre territoire national. Mais pour les contrats d'achat-vente qui ne recouvrent pas cet objet, la garantie commerciale de résultats définis par avance à l'échelle individuelle ou populationnelle nous semble une voie raisonnable, et l'approche dite *value-based pricing* inappropriée.

ABSTRACT

Expensive Innovative Drugs : Towards (contracted) Outcome-based Payment in France

No agreement can claim to determine the prices of expensive innovative drugs on an exclusive nor dominant, scientific basis. Therefore prices are a result of difficult and multifactorial trade negotiations. In a global context of soaring inflation and decision-makers' disarray, trade agreements diversify. Public prices receive new justifications and lose their meaning – inducing unbearable delays, potentially a dialogue rupture between producers and purchasers. Economic risk-sharing agreements between parties can sometimes be justified, to incentivize the co-development of an innovative technology and/or organizational transformations on our national territory. By contrast, we consider that pure 'purchase-and-sale' agreements for innovative, expensive drugs call a commercial guarantee of contracted individual/population outcomes, and the so-called 'value-based pricing' to be inappropriate.

Introduction¹

Aucun accord ne peut prétendre déterminer les prix des médicaments onéreux sur une base scientifique exclusive ou dominante. Ces prix relèvent de ce fait de difficiles négociations commerciales. Dans un contexte de désarroi public et de divergences doctrinales fortes quant à l'accès au marché de médicaments innovants, notre article distingue, sous l'appellation confuse de « contrat de performance », les contrats « de partage de risques » et « de résultat ». Nourri du partage d'expériences internationales (objet de nos séminaires annuels franco-américains² et 1^{er} colloque euroatlantique en 2017 à Paris³), il met en question la finalité des concepts et méthodes dans une période de transformation de nos systèmes pour leur survie.

Le débat quant au prix des médicaments remboursables « innovants » (entendus ici comme apportant ou promettant un gain clinique significatif, jouissant d'une protection brevetaire, présentant une pétition de prix très élevé, et non immédiatement menacés par une offre technologiquement supérieure) a pris le tour d'un rapport de force. L'inflation des prix publiés, un horizon illisible pour tous et la rupture de confiance sont devenus insoutenables. Le levier des « licences obligatoires », qui, au nom de l'intérêt national, permet de déroger au droit des brevets sur le fondement de prix excessifs ou de non-commercialisation des produits est, en l'état des technologies, modérément convaincant pour des produits très spécialisés.

Depuis des millénaires de commerce en tous domaines, les prix sont toujours négociables et négociés, ceux publiés ne sont jamais réellement pratiqués. Leur comparaison internationale est ainsi d'intérêt pratique marginal, dans l'ignorance des accords confidentiels sous-jacents notamment quant aux volumes et remises. Ce rapport de force s'exprime donc avec plus ou moins d'intensité selon les cadres nationaux de réflexion, leurs contraintes et outils.

En France, l'État porte la responsabilité du choix des technologies de santé remboursables, puis de la négociation de leurs prix avec les producteurs. Sur son marché national (c'est-à-dire pour les médicaments payés par l'assureur obligatoire), l'État-décideur est en situation de quasi-monopsonne, et confronté ici à des vendeurs en situation de monopole.

En théorie, un monopsonne est source de grande puissance pour l'acheteur, si son marché est significatif – donc influent – sur le plan international, ce qui est le cas de la France⁴ : l'outillage (conceptuel, normatif, conventionnel) qu'il adopte pour évaluer et négocier, tout comme les prix qu'il publie, sont scrutés voire référencés par d'autres pays. Intéressant le commerce international et les négociations sur d'autres marchés nationaux, les signaux qu'il envoie au monde peuvent donc se monnayer au plan local, et cela est un avantage stratégique.

1. L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts en lien avec cet article.

2. « Prix ou valeur des médicaments. Rapports de force ou contrat sur objectifs ? », Actes du XI^e séminaire franco-américain Descartes-Berkeley, *Techniques Hospitalières*, sept-oct 2016, p. 48-64.

3. 1st Euro-Atlantic Conference on Health Technologies & Trade Governances, Paris, 17 décembre 2017.

4. Environ 3,4 % en valeur du marché mondial ; les prix français sont référencés par plus de 50 pays.

Mais en pratique, il s'agit d'un monopsonne contraint : la Constitution française garantit l'accès de chacun de nous aux meilleurs soins financés par la solidarité nationale⁵, donc à tous les médicaments dès lors que leur remboursement est décidé, ou même envisageable⁶. Sous pression sociale, l'État est ainsi contraint à leur achat sur le marché et, simultanément, est tenu de soutenir la compétitivité de notre recherche, maintenir la capacité industrielle sur le territoire, attirer talents et capitaux, sauvegarder l'emploi qualifié, assurer la sécurité d'approvisionnement, conserver notre rang international, etc. Le tout à la recherche du maintien de la cohésion nationale, dans le respect d'un budget voté par le Parlement.

Cela met en exergue la façon dont, en France, aidé à la décision par des organismes dédiés⁷ pour l'exercice de cette responsabilité politique, l'État-acheteur perçoit la valeur, décide du remboursement, puis consent au prix. La situation est différente dans des pays comme la Belgique, où la décision de remboursement éventuel est prise après la fixation des prix, ouvrant ainsi un second cycle de discussion de remises ; l'Allemagne, où les prix remboursables sont librement fixés avant d'être régulés, avec des remises d'emblée négociées en conséquence ; les États-Unis, où les prix de lancement sont libres, mais où les remises préfixes obligatoires (en % du prix) au profit de payeurs publics/parapublics sont anticipées lors du lancement, etc. Or, les séquençages nationaux de la décision d'achat et de la négociation ont des conséquences directes sur les prix, selon le degré des contraintes qu'annonce et s'applique le décideur.

En outre, pour des médicaments ciblés à pétition de prix très élevé, il apparaît parfois ambitieux d'extrapoler à la « vie réelle » les résultats établis à l'issue d'essais protocolisés. L'écart potentiel entre la performance démontrée par les essais cliniques et celle rapportée en pratique de soins est une source d'incertitude quant à la valeur du médicament, et d'aversion au risque économique (risque d'une moindre efficacité thérapeutique) au vu du prix demandé.

Les accords se diversifient donc, qui visent à aider la négociation, à prendre et/ou justifier une décision. Mais leur mise en œuvre prétend parfois insérer au cœur du mécanisme de fixation des prix certains acteurs de ce commerce éclairé par les – leur – sciences. À l'inverse, elle peut conduire à une garantie économique de résultats individuels et/ou populationnels convenus. Cette approche n'est disruptive qu'en santé ; elle peut accélérer la réflexion sur la transformation nécessaire de nos systèmes, mettant en question de façon transverse l'objet même des négociations : technologie, service, solution – ou encore résultat (Lhoste, 2006) ? Afin de clarifier concepts et méthodes, relevons l'évolution du contexte et la dualité fondamentale des accords.

5. Article 11 du préambule de la Constitution de 1946, et L. 1110-1 du Code de la santé publique.

6. Cas de médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation.

7. Haute Autorité de santé pour l'évaluation (avis de transparence, avis d'efficacité), Comité économique des produits de santé pour la négociation des prix avec les industriels.

Contrats de performance : quel contexte ?

Il n'est pas lieu d'entrer ici dans les typologies internationales rendant compte des techniques qui visent à l'obtention et/ou à la justification des accords. Par essence, ces techniques sont d'ordre commercial – quelle que soit leur plus ou moins noble qualification doctrinale. La notion de « performance » y est fondamentale mais malheureuse, car polysémique : cela conduit à des contradictions entre typologies, voire à leur instrumentalisation doctrinale (Megerlin *et al.*, 2014). Or, cela est une source de perplexité, et de confusion parfois intéressée.

Les récentes évolutions technologiques, et plus encore l'évolution internationale des stratégies commerciales, prennent les décideurs en étau et jettent la suspicion : les prix des médicaments « innovants » ont perdu leur signification, les typologies d'accords sont parfois confuses.

Les prix publiés ont-ils encore une signification ?

La réflexion sur le rapport prix/valeur thérapeutique s'inscrit dans un contexte renouvelé pour au moins trois raisons : la nature des technologies, la justification des (pétitions) de prix, la perte de signification de ces derniers.

Des technologies remarquables d'apport parfois subjectif

Il n'est pas lieu ici de revenir sur les gains cliniques exceptionnels grâce aux progrès scientifiques et technologiques : ils ont conduit au traitement, à la chronicisation, voire à l'éradication de maladies graves et jusqu'alors désespérées. Il n'est pas lieu non plus de revenir sur l'incertitude quant à la valeur de certains médicaments « innovants » très ciblés, parfois rapidement commercialisés, aux pétitions de prix particulièrement élevés, et durablement peu exposés à la concurrence en l'état des connaissances et techniques (du fait de segments de population trop étroits pour motiver des compétiteurs). À l'expérience clinique, certains d'entre eux appellent parfois des combinaisons de molécules, induisant des cumuls de coûts. On comprend ici le besoin, soutenu par certains vendeurs, « d'affiner la connaissance » de leurs propres produits, des protocoles et combinaisons potentielles, par la prise en compte de variables multiples, sur des temps longs, éventuellement face à un comparateur. Les résultats cliniques peuvent à nouveau être exceptionnels. Mais du point de vue de l'acheteur, cela pose la question de la valeur thérapeutique originelle, du bien-fondé tant du prix initial que du prix même modulé *ex post*, et la question de la maîtrise des prix cumulés de technologies combinées. Or, ces incertitudes quant à la valeur et les tensions quant au prix (et donc l'étirement des négociations commerciales – objet d'un contentieux porté jusque devant les juridictions), peuvent conduire à l'impasse, voire à la rupture du dialogue entre acheteurs et producteurs. Cela a l'effet d'enrayer l'accès du produit

au marché, de retarder l'accès du patient au médicament, et peut ébranler le pacte social par déception des attentes induites.

La variabilité et l'évolution de la justification des prix

Les prix sont traditionnellement justifiés (non documentés) par les coûts élevés de R&D, d'échecs de molécules à diverses phases, etc. sachant la structure de ces coûts changeante et la curiosité publique à leur égard croissante. À ces arguments s'en ajoutent donc progressivement d'autres : ceux tirés du gain d'efficacité, qui postulent que le producteur doit être intéressé par une fraction substantielle de l'économie potentiellement permise par le recours à sa technologie, au regard des coûts des pratiques antérieures de soins (c'est-à-dire les économies hospitalières grâce à un médicament antiviral, anti-cancéreux, etc.) ; l'argument de la « récompense », qui postule que le prix n'est pas le simple résultat d'une transaction commerciale, mais l'expression d'une incitation spécifique (que tout producteur s'empresse de revendiquer à son plafond, rapidement dépassé au motif des arguments précédents) ; l'argument du *value-based pricing*, censé maximiser le consentement au paiement en situation clinique critique, parfois même en cas de progrès seulement incrémental. Le « consentement au paiement » est le fondement le plus brutal – n'est-il le plus loyal ? – des pétitions de prix, lorsque ces dernières ne dérivent pas directement des arguments précités. Mais ce ne sont là que quelques arguments saillants, sachant que le dernier libère le vendeur de toute justification autre que la valeur thérapeutique pour le patient/la population à traiter (exprimée, en contexte français, en termes de niveau de service médical rendu ou d'amélioration du service médical rendu, éventuellement complété d'un avis d'efficacité, et confirmée par études additionnelles, *infra*).

Les prix publiés ont perdu leur signification

Dans l'ignorance des volumes contractés et des remises concédées, les prix nationaux ou prix « catalogue » publiés n'ont pas de sens. Si l'indignation est générale, du fait de la convergence et force des signaux ainsi envoyés, leur comparaison internationale n'a d'importance que pour les acteurs non avisés et les opinions sous tensions – ce qui pose la question complémentaire de la justification des prix. Cela impose un travail d'explication ingrat, face à des idéologies récusant toute confidentialité en affaires, fût-elle la condition de négociations compétitives dans l'intérêt national. Or, le concept de garantie de prix européen, par exemple, se borne à prescrire et décrire une relative convergence des prix faciaux (c'est-à-dire des prix publiés), afin d'assurer la stabilité du commerce intracommunautaire : à défaut, celui-ci pourrait être ébranlé par du commerce parallèle, source potentielle de pénuries sur les marchés à prix faciaux bas. Sous cette surface, les acheteurs nationaux s'affairent à la recherche dispersée et confidentielle d'avantages compétitifs – sachant que, dans cette quête, l'acheteur le plus efficace n'est

pas le plus important en termes de volumes ou de prétention à la puissance, mais le plus agile et le mieux informé. La technique dite du « *reference pricing* » (comparaison formelle des prix pratiqués sur les marchés) est ainsi d'intérêt limité, et décroissant du fait de la diversification des types d'accords (*infra*). En outre, la panoplie des remises concédées voire combinées conduit à une décorrélation croissante entre prix publiés et prix réels. Ainsi, les négociations commerciales portent désormais presque plus sur les remises (qui déterminent les prix réels), que sur les prix publiés. Ces derniers n'en restent pas moins une composante de la négociation, notamment sur les marchés nationaux « de lancement », qui servent de référence internationale : l'obtention rapide par le vendeur d'un « bon » prix facial s'y négocie contre remises à l'acheteur. Mais des prix faciaux élevés sont aussi une composante de négociation sur des marchés secondaires : ils peuvent y servir de « comparateurs » dans l'échelle formelle de douleur tarifaire, dont s'enorgueillissent les négociateurs des premiers marchés... peut-être à mauvais escient. Il en résulte la difficulté d'une coordination effective au plan européen des politiques de prix (Commission européenne, 2015, 2018), ainsi, sur le plan mondial, qu'une inflation souvent artificielle et très dynamique, laquelle ne cesse de durcir le jeu, d'inquiéter l'opinion et briser la confiance.

Des typologies parfois ambiguës d'accords

Dans ce contexte marqué, tant par de nouvelles justifications de leurs prix par certains vendeurs (en bref : « Combien vaut une année de vie humaine, selon le PIB de votre collectivité politiquement solidaire ? »), que par la perte de la signification internationale de ceux-ci (sinon le consentement théorique au paiement, par groupes de pays de PIB comparables), des typologies des accords commerciaux ont été entrepris.

Des divergences doctrinales fortes sur une articulation majeure

Il n'est pas lieu ici d'entrer dans le détail de ces typologies de pratiques comparées et/ou suggérées (notamment Carlson *et al.*, 2010 ; Adamski *et al.*, 2012). La diversification des accords répond à un besoin technique ; mais obérant la (toute relative) comparabilité des prix, elle achève aussi d'épuiser le « *reference pricing* » international, et rouvre la possibilité de différenciations tarifaires selon les marchés visés. Les typologies proposent des classifications des accords selon leur logique interne : cette dernière peut relever d'approches prix/volumes⁸, prix/budgets⁹ ou prix/performance (également parfois « *outcome-based* »)¹⁰, selon des

8. Accords prix/volume par dose, jour, au poids vrac pharmaceutique, etc.

9. Accords prix/budgets par indication, combinaison, patient, population ; capés au niveau régional, national, etc.

10. Accords prix/performance déterminant le maintien de prix, du remboursement, le principe de paiement, etc. Le terme *outcome-based* est utilisé avec la même imprécision parfois intéressée, *infra*.

modalités diverses. Ces approches ne préjugent jamais du déroulé pratique des négociations, notamment du ou des seuils de déclenchement des remises confidentielles, de leur combinaison et ampleur¹¹. Notons seulement – c’est ce qui nous intéresse ici – que dans ces typologies, la place des accords dits « de partage de risque(s) » et « de performance » est parfois exactement inverse. Or, cela n’est pas purement explicable par la polysémie du terme « performance¹² » (le même problème d’usages multiples et contradictoires vaut avec le terme « *outcome-based* », désormais utilisé à toutes les sauces, etc.) : ainsi, les contrats de partage de risques surplombent parfois les contrats de performance ; parfois les contrats de performance abritent les contrats de partage de risques. Certaines doctrines, françaises notamment, associent contrats de partage de risques et contrats de résultat (Pouvoirville, Mongrédien, 2012, puis Garrison *et al.*, 2013 ; encore récemment Goble *et al.* 2017, etc.), d’autres récuse l’application des contrats de résultat au profit des contrats de partage de risques (Launois *et al.*, 2013, 2014), en contraste de doctrines qui en distinguent l’objet pour un usage sélectif (Megerlin, 2013, 2014). Qu’en est-il de l’accord-cadre CEPS-LEEM de 2015, qui trace en France le cadre méthodologique des négociations des prix des médicaments remboursables entre l’État et les industriels ? Il entremêle l’ADN des contrats de résultat et de partage de risques, sous l’appellation ombrelle de « contrats de performance »¹³.

L’enchèvement malheureux des catégories juridiques

L’article 12 de cet accord-cadre esquisse le cadre de négociation des « contrats de performance » : il stipule qu’« [...] un contrat de performance établi entre l’entreprise et le [CEPS] définit les indicateurs qui permettront d’évaluer la performance en vie réelle, les modalités et le terme de réalisation de cette évaluation, les conditions et les limites d’évolution du prix au regard de la performance constatée. L’évaluation de la performance peut reposer sur la réalisation d’une étude observationnelle ou alternativement sur le suivi d’indicateurs pouvant provenir de registres, de données de marché, de bases de données médico-administratives ou de toute autre source jugée appropriée. Au terme de l’évaluation de la performance en vie réelle, le dénouement du contrat de performance peut aboutir à la réévaluation du prix ou au versement de remises selon les conditions et délais définis contractuellement [...] ». Or, cet article mélange les ADN de deux concepts fondamentalement différents (ce qui certes peut être une condition d’obtention d’un accord de méthode) : l’un organise l’analyse/confirmation à terme d’une valeur incertaine, dont une meilleure connaissance permet la renégociation éventuelle du prix initial ; l’autre concept organise un relevé de résultats au fil de l’eau, du fait d’une garantie commerciale par le vendeur (*infra*). N’eussent-ils mérité des paragraphes séparés ? Cela rend difficiles à comprendre (et d’autant plus faciles

11. Seuil(s) de déclenchement, temporalité, proportionnalité, etc.

12. Le terme pouvant, en anglo-américain, signifier accomplissement, succès, capacité, profitabilité, etc.

13. Article 12 (Contrats de performance), Accord-cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et Les entreprises du médicament.

à instrumentaliser) certains débats et une littérature contradictoire quant aux « contrats de performance », dont la pratique en France a été relevée par la Cour des comptes (Cour des comptes, 2017).

La valeur du médicament est désormais partout en exergue

« Le prix est ce que je paie, la valeur ce que je gagne » (W. Buffet). Dans tout contexte fragmenté et statique, les notions de *value-based organization* et de *value-based payment* sont fécondes, car elles y appellent une réflexion systémique (Porter et Teisberg, 2006). Mais, en matière de médicaments, la floraison de l'expression *value-based pricing* ne nous retiendra pas¹⁴ : elle relève de l'argumentaire commercial qui vise à renouveler le vocabulaire, afin de (re)stimuler le consentement au paiement (*willingness to pay*), du fait du soulagement – clinique, social, moral – obtenu ou espéré. Or, la réflexion prix/valeur n'est pas une nouveauté conceptuelle en Europe : la couverture des soins y relève souvent d'une animation publique ; l'évaluation des technologies de santé est structurée et formalisée selon les pays pour l'aide à la décision ; des initiatives centralisées au plan européen sont proposées en la matière¹⁵ – sachant le souci répandu de maîtriser nationalement tout débat qui dépasserait la question de la sécurité du produit, par crainte d'une induction des décisions de remboursement, comme d'une préemption du débat sur les prix. La question de la valeur thérapeutique/sociale voire sociétale est centrale en France : depuis des années, elle s'exprime après évaluation dans la cotation du médicament en termes de service médical rendu (SMR), d'amélioration de ce SMR (ASMR), d'intérêt de santé publique (ISP), et depuis 2012, d'avis d'efficience le cas échéant. Or, il s'agit là de facteurs primordiaux dans la réglementation française du prix des médicaments remboursables¹⁶ – d'où les tensions actuelles entre producteurs et évaluateurs quant à la reconnaissance des ASMR. Mais pour primordiaux qu'ils soient (c'est-à-dire les premiers considérés dans l'ordre, non exhaustif, établi par la réglementation), ces facteurs ne sauraient être pondérés de façon préfixe. La négociation/construction d'un prix est en effet par essence holiste, et doit rester dynamique. À défaut, elle serait soumise à un effet cliquet inflationniste, qui ne serait que peu modéré par l'avis d'efficience : la pétition pour tout médicament, selon son niveau d'ASMR, d'un prix supérieur à l'offre technologique antérieure.

Or, le contexte appelle un renouvellement de la perception de la valeur de ces médicaments, comme de la négociation de leurs prix et méthodes de paiement.

14. Conceptuellement, il existe trois grandes façons de déterminer un prix : selon les coûts, par référence, selon la valeur ; mais cette dernière a ici glissé en « *willingness to pay* » selon l'intensité du besoin (individuel, politique) et la capacité de paiement (socialisé).

15. EUnetHTA : European network for Health Technology Assessment (68 organisations de 28 États membres, auxquels s'ajoutent la Norvège et la Suisse). *Comp.* l'initiative ICER, d'une nature et ampleur différente, aux États-Unis.

16. En France, il est le premier dans l'ordre formel des facteurs considérés pour le prix, L.162-16-4 CSS.

Contrats de performance : quels buts ?

Les incertitudes quant à la valeur et les tensions quant aux prix peuvent conduire à l'impasse, voire à la rupture du dialogue entre acheteur et vendeur : refus d'achat, refus de vente – voire non-présentation du médicament sur un marché national par son producteur, en cas d'échec prévisible (délétère pour tous) des négociations commerciales. L'écart potentiel entre « valeur perçue » et « valeur réelle » est ainsi à l'origine de nouvelles approches contractuelles.

La confusion intéressée des concepts – particulièrement en contexte français, où les catégories idéologiques l'emportent souvent sur les catégories juridiques – invite à clarifier et resituer les accords « de performance » selon les buts poursuivis¹⁷. Sous cette appellation ombrelle, on doit en effet distinguer les contrats de partage (1) ou de transfert (2) de risques, les derniers ouvrant la voie du paiement « au résultat » en santé.

Contrat de partage de risques : une logique de co-développement

Il n'est pas de progrès scientifique, technologique, social (voire de maintien de civilisation) sans accords permettant de surmonter l'aversion des parties aux risques, laquelle condamne à défaut à l'inaction. C'est, depuis l'Antiquité, l'objet des contrats, puis des sociétés, puis des *joint-ventures*, des instituts, des financements mixtes, etc. entre acteurs privés, publics/privés, publics/publics. La même approche est utilisée en santé (services et technologies) pour couvrir divers types de risques, dont certains relèvent du droit de la santé ou du droit civil etc., et échappent à notre propos¹⁸.

Le seul risque qui nous intéresse ici est le risque économique dans la relation commerciale : celui de ne pas retrouver à l'usage, au profit des patients ou populations cibles, l'intérêt de la technologie dont la perception aura, en amont, fait consentir le décideur au prix.

Partager le risque économique permet de contracter

Ce type d'accord permet l'obtention rapide, par le vendeur, d'un prix initial publié ou « facial », condition de son accès au marché remboursable sans délai excessif. Soulignons ici que l'autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM) relève d'un autre ordre conceptuel, celui de la sécurité sanitaire, lequel

17. Les contrats de performance ont succédé, sous une appellation différente mais avec la même génétique, aux accords de prix conditionnels (convention CEPS-LEEM 2012).

18. Instituts de recherche à financement mixte comme INCa, INRA, INSERM, etc. ; paiement des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (désormais capés), programmes de soutien aux techniques innovantes, coûteuses ou non (PSTIC), Missions d'intérêt général et de l'aide à la contractualisation (MIGAC); réparation civile, par la collectivité nationale et non par le producteur, des dommages issus du « risque développement » (article 1245-10 Code civil), etc.

est et doit rester inaccessible à une accélération contractuelle, des voies d'accès existant par ailleurs (Bouvy *et al.* 2018)¹⁹. Ce prix rapidement obtenu peut ensuite être confidentiellement modulé selon l'évaluation en « vie réelle » (c'est-à-dire en pratique de soins), ce qui n'exclut pas la combinaison avec un accord prix/volume, etc. L'éventuelle modulation est fondée sur l'analyse de données collectées sur une population définie durant une période donnée, au titre notamment d'études observationnelles statistiques multivariées. Cette évaluation est livrée au terme d'études médico-économiques sophistiquées prévues dans le contrat – certains auteurs promouvant des études avec comparateur. Mais le raffinement de la science revendiquée du « choix des schémas d'étude et des critères de jugement » (Launois et Ethgen, 2013) fait que ces analyses, paramétrables et paramétrées, sont toujours discutables et discutées. De ce fait, elles ne sauraient être conclusives sur le terrain de la valeur – *a fortiori* directrices ou paralysantes de la renégociation des prix, renégociation qu'elles ne peuvent, le cas échéant, que contribuer coûteusement à éclairer. Cela a été anticipé par certaines doctrines, qui se sont interrogées quant à l'impact, sur l'évaluation en « vie réelle » pour la renégociation des prix, de résultats contradictoires d'études parallèles voire concurrentes (Pouvoirville et Mongrédién, 2012)²⁰. Dans le sillage de ces doctrines, l'article 29 de l'accord-cadre CEPS-LEEM de 2015 dispose que « (ses) dispositions n'excluent pas la prise en compte d'autres études présentées à la seule initiative du laboratoire (sic) ». Du fait du potentiel d'instrumentalisation de ces études, une telle réserve unilatérale relativise d'emblée la signification du mécanisme, et la confiance qu'on peut lui porter.

Le prix ne saurait être « scientifiquement » déterminé

Pour les raisons précitées, il n'est pas raisonnablement envisageable de remettre la modulation du prix aux conclusions exclusives ou dominantes d'une étude sophistiquée encapsulée dans le contrat – *a fortiori* à l'appréciation des membres de son comité scientifique, qui, en cas de désaccord entre le CEPS et l'entreprise, seraient appelés en fonction quasi arbitrale (article 12 de l'accord-cadre de 2015)²¹. D'élaboration difficile et chronophage, ce genre de mécanisme contient l'annonce de contentieux complexes et ruineux, qu'on voit mal une juridiction pouvoir trancher sans faire appel à des experts (lesquels ?), etc. Le mécanisme ne démarre ou n'aboutit parfois pas : ainsi, les environnements nationaux où l'informatique des soins est fragmentée ne sont assurément pas favorables à la mise en œuvre de telles études (Neumann *et al.*, 2011), mais cela change. Quand leur mise en œuvre a été jugée possible et souhaitable, il est des cas emblématiques d'études abandonnées en route (Raffery, 2010 ; McCabe *et al.* ; 2010, Seelay *et al.* 2017),

19. Les autorisations temporaires d'utilisation permettent un accès précoce du patient au médicament en fin de développement, avant une éventuelle autorisation de commercialisation.

20. Op. cit. p. 26, spéc. 27.

21. « (...) En cas de désaccord entre le Comité et l'entreprise, le Comité auditionne les membres du comité scientifique de l'étude ayant permis, le cas échéant, l'évaluation de la performance. » Le « ayant permis l'évaluation de la performance » est ambitieux.

avec des conséquences mal définies. Surtout, qu'il aboutisse ou non, ce mécanisme d'évaluation du médicament « en vie réelle » apparaît aux observateurs avisés comme une technique de remises déguisées : la réalité du partage du risque économique dépend en effet entièrement du niveau du prix initialement convenu. Or, même décoté après une évaluation *ex post* (par hypothèse ici non favorable), le prix après toutes remises peut parfois demeurer motivant pour le vendeur – voire constituer, en soi, une cible commerciale initiale très acceptable. Dès lors, ces études ne sauraient fournir une base d'évaluation scientifique exclusive ou dominante, ni *a fortiori* déterminer juridiquement la négociation secondaire du prix.

Comprendre la performance est décisif pour transformer le système

Si elles ne sauraient déterminer les prix, ces études peuvent, au-delà de la valeur d'usage, éclairer de façon transverse l'organisation des soins, les protocoles (par indications, états, combinaisons, etc.), le management etc. – et donc parfois les besoins et voies possibles d'évolution des pratiques comme de transformation du système. Dépasant les questions de qualité et d'efficacité, les approches dites *value-based organization* et *value-based payment* prennent tout leur sens : elles invitent à repenser les buts, intégrer la formation et coordination des équipes, le suivi pluridisciplinaire des patients, la digitalisation des environnements, les programmes de remboursement, l'évolution des méthodes de paiement etc., en oncologie notamment : la France est sur ce point le territoire d'une initiative pilote d'intérêt international quant à l'analyse de valeur par indication thérapeutique (Chassagnol, 2017). Constatons seulement que la « valeur » ici considérée, appliquée aux soins et à leur production, met en exergue une approche holiste : elle appelle potentiellement une offre globale produits et services, dont la technologie n'est plus qu'une composante/levier. Cela invite à réfléchir à une évolution de l'assiette des paiements, une gouvernance transverse, une fongibilité des budgets. Cette tendance est observable (de façon modérément extrapolable) dans d'autres pays, où elle vise à corriger les effets pervers des systèmes de paiement existants. Mais le système est également mis à l'épreuve par le développement des *combos* : ces combinaisons de molécules permettent aux industriels de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques, voire de nouvelles entités galéniques. Il s'agit d'autant de sources potentielles de gain clinique et social, mais aussi d'opportunités de réanimation de brevets, de pétitions de prix et de pratiques anti-compétitives. Tout cela met en exergue l'évolution de la réflexion sur l'assiette du prix et du paiement : au-delà du/des produits considérés, son objet tend parfois à devenir la combinaison produit(s)/service, une solution intégrée, voire le résultat.

Quoi qu'il en soit, en dehors du co-développement délibéré d'une technologie, voire d'une contribution à la transformation vertueuse de son système national, l'acheteur n'entend pas partager de risque économique dans une relation d'achat-vente.

Contrats de résultat : une logique de garantie économique

D'emblée, il importe de distinguer sciences pharmaceutiques et art médical, tant la prégnance mentale de l'obligation de moyens en matière médicale a conduit certains à récuser l'idée d'associer une garantie économique à l'efficacité d'une technologie de santé. Or, les promesses et coûts des thérapies « ciblées » (médicaments et biomarqueurs prédictifs, etc.) donnent naturellement l'envie du rendez-vous sur la cible. Cette dernière est-elle cliniquement pertinente, et – question d'une nature fondamentalement différente – combien son atteinte peut-elle commercialement valoir, selon le contexte considéré dans une optique systémique ?

Pour certaines technologies onéreuses, une garantie économique (financière ou en nature) peut être proposée par le vendeur ou recherchée par l'acheteur, afin de surmonter l'aversion au risque économique lié à l'échec, compte tenu du prix demandé (notons qu'en droit commun, la garantie légale est obligatoire et indifférente au niveau de prix). Cela conduit du « satisfait ou remboursé », au paiement « sur résultats ». Ces méthodes de paiement mettent en exergue la formation du prix.

Garantir le résultat, pour surmonter l'aversion au risque économique d'un échec

Juridiquement et politiquement, on entre ici dans le champ de l'obligation de résultat. Cette approche est source d'effroi potentiel pour certains producteurs (selon leur portefeuille de produits) et pour certains prestataires de services savants. En effet, de tels contrats n'ont aucune visée exploratoire : ils visent à la validation du paiement d'un prix convenu au regard de résultats contractés et enregistrés au fil de l'eau. On est ici loin de l'étude sophistiquée consistant en la longue et discutable analyse paramétrée voire orientée d'une data-masse complexe : l'atteinte du résultat convenu est en l'occurrence attestée par des *Key Performance Indicators* (KPI) contractés à l'avance (biologie, imagerie, biométrie, scores) (Megerlin *et al.*, 2014). Proposés par l'industriel, ces KPI doivent avoir été validés par une instance indépendante (la Haute Autorité de santé ?), en vue d'en assurer la pertinence clinique : cette dernière, et son expression dans la durée, deviennent le point de focale de la réflexion. Ces accords sont alors assis sur des registres pour le suivi populationnel voire individuel, adossés à des systèmes d'information préexistants, ou portés par des systèmes dédiés. Un récent usage en oncologie offre une illustration concluante en France (Sabatin, 2017). À la différence des études observationnelles multivariées, dont les conclusions sont livrées à terme, leur but est le report au fil de l'eau de résultats indiscutables (c'est-à-dire KPI atteint ou non). Au surplus, les données peuvent aisément être recoupées par activation des systèmes d'information existants en France en secteur hospitalier

et ambulatoire²². Ces accords ne visent donc pas une « évaluation », mais la détermination oui/non du paiement du prix pour un résultat convenu.

Du « satisfait ou remboursé » au « paiement si résultat »

Ce paiement est déterminé selon le succès constaté par patient (maladies orphelines) ou le pourcentage de succès rapporté à la population traitée (il est difficile de prétendre à un résultat de 100% pour une population ; le pourcentage exigible est donc lui aussi négocié). Deux approches ont été successivement proposées, et adoptées. L'approche « satisfait ou remboursé » désigne un reversement financier ou en nature (par fourniture non facturée de médicaments à d'autres patients) par le producteur à l'acheteur, au prorata de l'échec éventuel : alors révolutionnaire, cette proposition a été formulée il y a une douzaine d'années par une doctrine française (Lhoste, 2006, 2012). Dans les récents cas en France, l'efficacité des traitements enregistrée en vie réelle a été identique à celle établie lors des essais ; mais peu de candidats se pressent, les accords supposant des critères indiscutables et la simplicité de mise en œuvre. Dans le sillage du « satisfait ou remboursé », la seconde approche révolutionnaire est le paiement du producteur « en cas de succès » seulement, donc un paiement différé. Elle a été théorisée, et est pratiquée par une doctrine italienne (Navarria, Drago *et al.*, 2015 ; Drago, 2017) : le producteur fournit le médicament sans le facturer, et n'a donc pas à provisionner pour risque financier en cas d'échec ; l'acheteur (hôpital ou assureur) n'a pas à faire l'avance de trésorerie pour l'acquisition du produit ; le prix convenu ne sera payé qu'en cas d'obtention attestée du résultat convenu à l'avance. Ces accords apparaissent motivants, du fait de la simplification bilatérale de la gouvernance (Ornstein, 2017). À ces approches, certains producteurs opposent le risque d'inobservance par le patient, lequel invaliderait le recours aux KPI ; d'autres refusent les contrats de résultat en cas de *combos*, lesquels engageraient la responsabilité propre des producteurs de chacune des molécules combinées.

La valeur contractuellement garantie, le prix commercial est à négocier

Le contrat subordonnant le paiement à l'obtention d'un résultat convenu à l'avance n'exclut pas des remises prix/volume et prix/budget, ni la considération ultérieure d'événements de pharmacovigilance pouvant moduler le ratio efficacité/tolérance, etc. La plus récente proposition publiée d'un tel contrat avec paiement seulement si succès date de 2017, pour un anticancéreux présenté aux États-Unis (Marchand, 2017). Mais, lorsque le résultat est assorti par le vendeur d'une garantie économique en cas d'échec, la question rapidement reposée est celle du prix

22. Au vu de la trajectoire post-traitement du patient, établie par les bases de données type PMSI et SNIIRAM dans le cadre du Système national des données de santé institué en 2016.

demandé (par ex. Sagonowsky, 2018 ; Morrow, 2017). La pétition de prix peut en effet intégrer le coût de l'auto-assurance du vendeur – tout comme un accord « de partage de risques » peut parfois permettre d'atteindre une cible commerciale très acceptable, même après remises pour performance non suffisante. Cela met aussi en exergue la pertinence du ou des KPI – en termes de résultat comme de date de constat – à négocier entre producteurs et payeurs (Lash, 2017). En conséquence, le mécanisme de garantie contractuelle (d'ordre juridique) doit être distingué de la négociation du prix (d'ordre politico-commercial). L'essentiel pour les industriels et les payeurs est d'avoir une visibilité budgétaire et une équité compétitive (ce qui n'exclut pas de discrimination des prix pour les résultats).

Dans ce contexte, l'approche dite « *value-based pricing* » ne nous apparaît pas appropriée: depuis quelques années, cette dernière conduit à une maximisation du prix demandé pour l'efficacité revendiquée en situation critique, fût-ce avec de possibles modulations selon les indications thérapeutiques ; on voit également cette dynamique dans le cas du « paiement au résultat » (Ramsey, 2018 ; Shah *et al.* 2017). Or, il nous paraît essentiel d'éviter que les évaluations clinique et médico-économique préemptent la négociation du prix : celui-ci doit rester le résultat d'une négociation multifactorielle, les valeurs étant multiples (donc en compétition pour la décision). À défaut, le risque est patent d'une instrumentalisation des évaluations, par anticipation de leur impact budgétaire²³ ; d'un effet cliquet inflationniste et/ou d'un blocage rapide des négociations ; d'une réduction de l'autonomie de l'acheteur – soit de sa capacité à négocier dans un contexte tendu de commerce international, donc géopolitique.

Conclusion

Face à la tension des approches prix/volume, comme au dévoiement potentiel des contrats de partage de risques (en cas d'usage hors de stratégies de co-développement de technologies ou de transformations organisationnelles), les accords de prix avec garantie de résultat nous paraissent une solution réaliste et politiquement justifiable pour les médicaments très onéreux.

En aucune façon, cette garantie n'implique mécaniquement de *value-based pricing* – la négociation des prix/remises relevant d'une approche systémique et devant prendre en compte de multiples valeurs dynamiques, dont l'intérêt stratégique national dans le respect du traité de l'Union.

Ces accords nous paraissent une alternative raisonnable à une politique de rationnement voire de blocage, pour refonder la confiance et la lisibilité, maîtriser des budgets approuvés et réaliser durablement la promesse de l'accès aux meilleurs soins pour tous.

23. Ce sont là des conséquences méconnues de l'approche par QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) : sur le plan économique, cette approche consiste en l'annonce par avance, par le payeur, de son consentement à un prix (*willingness to pay*) par « année de vie pondérée par la qualité », le QALY étant un jugement de communauté sur le devenir d'un individu. Cela conduit potentiellement à l'instrumentalisation bilatérale des composantes « qualité » (orientation préférentielle des soins/sélection des populations) et « coût » (modulation des prix entre compétiteurs) notamment, tout en prétendant éclairer sur la « valeur de la vie ». Au plafond tarifaire ainsi tracé, viennent se coller toutes les prétentions, même s'il n'est que l'expression du maximum consenti par le payeur.

Éléments de bibliographie²⁴

Adamski J. et al. (2010), « Risk-Sharing Arrangements for Pharmaceuticals: Potential Considerations and Recommendations for European Payers », *BMC Health Serv Res*, vol.10, n° 153, p. 1-29.

Bouvy J. C., Sapede C., Garner S. (2018), « Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in the Context of Adaptive Pathways in Europe », *Frontiers in Pharmacology*, Mar 27, 9:280.

Carlson J. J. et al. (2010), « Linking Payment to Health Outcomes: a Taxonomy and Examination of Performance-based Reimbursement Schemes Between Healthcare Payers and Manufacturers », *Health Policy*, n° 96, p. 179-190.

Chassagnol F. (2017), « Système d'information pour l'évaluation par indications : retour d'expérience », 1st Euro-Atlantic Conference on Health Technology & Trade Studies, Paris, 13 déc. 2017.

Cour des comptes (2017), Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale, septembre.

Drago F. (2017), « Success Fees : Scope and Perceptive of a Novel Managed Entry Agreement », 1st Euro-Atlantic Conference on Health Technology & Trade Studies, Paris, 13 déc. 2017 (voir sous Navarraia).

European Commission (2015), « Study on Enhanced Cross-country Coordination in the Area of Pharmaceutical Product Pricing, Final Report », décembre.

European Commission (2018), « Opinion on Innovative Payment Models for High-cost Innovative Medicines », janvier.

Garrison L.P. Jr, Towse A., Briggs A. 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 Task Force », *Value in Health*, 16, p. 703-719.

Goble J.A., Ung B., van Boemmel-Wegmann S., Navarro R.P. et al. (2017), « Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: U.S. Payer Experience », *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*, Oct, 23(10), p. 1042-1052.

Lash A. (2017), « Novartis : CAR-T Results In One Month, Or no Charge. Why one Month? » [en ligne] <https://www.xconomy.com/national/2017/08/31/novartis-car-t-results-in-one-month-or-no-charge-why-one-month/> Consulté le 30 avril 2018.

Launois R., Ethgen O. (2013), « Contrats de *risk-sharing* : choix des schémas d'étude et des critères de jugement », *Annales pharmaceutiques françaises*, 71(5), p. 346-357.

Launois R. et al. (2014), « Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament », *Revue française des affaires sociales*, n° 4, octobre-décembre, p. 156-178.

Lhoste F. (2006), « Valeur et prix des biomédicaments », *Biomédicaments, France, États-Unis : évolution ou transformation des marchés ?*, 1^{er} séminaire franco-américain Descartes-Berkeley d'économie de la santé, Paris, 23 mai.

24. Terme demandé par l'auteur.

- Lhoste F. (2012)**, « Prix, valeur(s) et confiance », *Médicaments : accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix*, VII^e séminaire Descartes-Berkeley d'économie de la santé, Paris, mai, *Journal d'économie médicale*, 2012 vol. 30, p. 194-211, spéc. 194-196.
- McCabe C. et al. (2010)**, « Continuing the Scheme is Injustified », *British Medical Journal*, p. 1285-1287.
- Marchand L. (2013)**, « Kymriah, le traitement contre le cancer qui ouvre “une nouvelle ère médicale” », *Les Échos*, 2 septembre.
- Megerlin F. (2013)**, « Accès au marché des médicaments innovants : les contrats de performance, à l'opposé du partage des risques », *Annales pharmaceutiques françaises*, (71) 5, p. 291-301.
- Megerlin F. (dir) et al. (2014)**, *Contrats de performance et accès au marché de l'innovation thérapeutique*, Paris, Elsevier.
- Morrow T. (2017)**, « Novartis's Kymriah: Harnessing Immune System Comes With Worry About Reining in Costs », *American Journal of Managed Care*, 10, p. 28-30.
- Navarria A. et al. (2015)**, « Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? “Success Fee”: A Novel Measure for Cost Containment of Drug Expenditure », *Value in Health*, 18, p. 131-136.
- Neumann P. J et al. (2011)**, « Risk-sharing Arrangements that Link Payment for Drugs to Health Outcomes are Proving Hard to Implement », *Health Affairs*, n° 30, p. 2329-2337.
- Porter M. E., Teisberg E.O. (2006)**, *Redefining HealthCare – Creating Value-Based Competition on Results*, HBS Press.
- Pouvoirville (de) G. et Mongrédien L. (2012)**, « L'accès au marché remboursé pour les médicaments : les contrats de partage de risques fondés sur les résultats », Cergy-Pontoise, Le Kremlin-Bicêtre, ESSEC Business School/Collège des économistes de la santé.
- Rafferty J. (2010)**, « Costly Failure of a Risk-Sharing Scheme », *British Medical Journal*, 340, p. 1282-1284.
- Ramsey L. (2018)**, « À Cutting-edge New Cancer Treatment has two Different Price Tags, and it could be the Future of How we Pay for Drugs », mai [en ligne] <http://www.businessinsider.fr/us/indication-based-pricing-for-novartis-car-t-cell-therapy-kymriah-2018-5>, consulté le 15 mai 2018.
- Sabatin Y. (2017)**, « Registre de résultat pour l'approche “satisfait ou remboursé” : retour d'expérience », 1st Euro-Atlantic Conference on Health Technology & Trade Studies, Paris, 13 déc. 2017.
- Sagonowsky E. (2018)**, « Novartis Could Cut its Kymriah Price to \$160,000 and Keep its Profit Margins : Study », *Fierce Pharma*, 8 février.
- Seeley E, Kesselheim AS (2017)**, « Outcomes-Based Pharmaceutical Contracts: An Answer to High U.S. Drug Spending ? », Issue Brief (Common Fund), Sep. p. 1-8.
- Thomas K. Ornstein C. (2017)**, « Considering the Side Effects of Drugmakers' Money-Back Guarantees », *New York Times*, 10 juillet.

Zettler PJ. Fuse Brown E. C. (2017), « The Challenge of Paying for Cost-Effective Cures », American Journal of Managed Care, Jan, 23(1), p. 62-64.