

ANNEE : 2016  
N°

**THÈSE**

Présentée

A L'UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE  
« FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY MALABRY »  
de L'UNIVERSITE PARIS-SUD

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

Nom : Luca PREVOST

**Titre de la Thèse :**  
« LES CONTRATS DE PARTAGE DE RISQUE APPLIQUÉS AUX PRODUITS DE  
SANTÉ : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES »

Soutenu le : 23 septembre 2016

JURY :

*Président* : Hélène VAN DEN BRINK  
*Membre* : Isabelle BORGET  
*Membre* : Mélanie VIGUIER

## REMERCIEMENTS

---

Je tiens en premier lieu à remercier Madame Hélène van den Brink pour me faire l'honneur d'être la présidente de mon jury de thèse.

Je souhaite vivement remercier Madame Mélanie Viguier pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, m'avoir efficacement conseillé au départ de ce projet et pour ses relectures.

Enfin, et non des moindres, je tiens particulièrement à remercier Madame Isabelle Borget. Isabelle m'a tout appris, m'a pris sous son aile dès la 3<sup>ème</sup> année de Pharmacie et ne m'a jamais lâché depuis ; Merci pour ton acharnement à la réussite de cette première promotion de Master et d'avoir tant pris sur toi pour nous faciliter la vie cette année ; Merci pour nos nocturnes de travail à 30 km de distance et pour tes relectures de cette thèse ; Merci pour le Noël 2015 « en famille », pour l'Ispor à Milan, et beaucoup d'autres bons moments ! Mais surtout, merci pour la confiance que tu m'as accordée tout du long.

Pourquoi choisir les contrats de partage de risque ?

Je ne me rappelle plus l'origine de l'épidémie. Mais depuis lors, j'ai eu l'impression de les voir partout. Tous les intervenants du Master avaient leur mot à dire sur le sujet. Ce thème était dans toutes les conversations. Et pourtant, peu de mes camarades et de mes interlocuteurs hors du domaine étaient ne seraient-ce qu'au courant, et encore moins connaissaient les tenants et aboutissants du sujet.

Le but de cette thèse est de leur faire découvrir ce sujet de manière simple et en même temps d'essayer de le structurer, car il est à la fois **très simple** (permettre l'accès au marché) et **passablement complexe** (le diable se cache dans les détails), **très direct** (les différentes possibilités sont globalement classifiées) **mais tortueux** (personne ne les classe de la même manière ou ne veut dire la même chose pour le même mot, et je ne fais pas exception), **toujours le même** (on a la méchante impression de lire la même chose dans toutes les publications) et **pourtant toujours différent** (car chaque auteur apporte sa nuance ou son expérience personnelle pour proposer un peu plus, aller un peu plus loin dans une des nombreuses ramifications des contrats de partage de risque) ...

Avec cette thèse, j'espère vous donner envie d'approfondir le sujet, en allant visiter ses sources et celles que je n'ai pas eu le temps de citer.

Bonne lecture !

# TABLE DES MATIERES

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>AVANT-PROPOS .....</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>5</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>1. QU'EST-CE QU'UN CONTRAT DE PARTAGE DE RISQUE .....</b>	<b>11</b>
a. Contexte .....	11
b. De multiples définitions et périmètres d'application .....	17
c. Etat des lieux .....	26
<b>2. LES EXEMPLES BRITANNIQUE, ITALIEN ET FRANÇAIS.....</b>	<b>34</b>
a. Le cas britannique .....	34
b. Le cas italien.....	41
c. Le cas français.....	49
<b>3. COMMENT OPTIMISER UN CONTRAT DE PARTAGE DE RISQUE .....</b>	<b>58</b>
a. Ceux qui ont raté, ceux qui ont réussi .....	58
b. L'exemple de Roche.....	65
c. Synthèse des recommandations.....	69
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>80</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>82</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>95</b>

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Mise en bouche pour bien démarrer la lecture .....	10
Figure 2 : Choix possibles pour les payeurs. ....	12
Figure 3 : Principaux types de contrats basés sur l'utilisation .....	21
Figure 4 : Principaux types de contrats basés sur la recherche.....	23
Figure 5 : Taxonomie personnelle développée dans ce document .....	24
Figure 6 : Mécanisme du Reference Pricing européen appliqué au Royaume-Uni .....	29
Figure 7 : Mécanisme du Reference Pricing européen vu sur une carte.....	30
Figure 8 : Processus de la <i>Patient Access Scheme Liaison Unit</i> .....	38
Figure 9 : Organisation interne de l'AIFA .....	41
Figure 10 : Répartition des différents contrats en Italie.....	45
Figure 11 : Délais d'accès au marché italien, avec ou sans contrat de partage de risque ..	45
Figure 12 : Gouvernance du contrat dans la sclérose en plaque .....	61
Figure 13 : Variables collectées automatiquement dans le cadre du projet PRM .....	66
Figure 14 : Cadre pour la description et l'évaluation des contrats de partage de risque ...	76

## LISTE DES ANNEXES

---

Annexe 1 : Contrats de partage de risque recensés par année .....	82
Annexe 2 : Contrats de partage de risque recensés par pays .....	82
Annexe 3 : Contrats de partage de risque recensés par industriel.....	83
Annexe 4 : Contrats de partage de risque recensés par aire thérapeutique .....	83
Annexe 5 : Taxonomie proposée par L. Garrison.....	84
Annexe 6 : Taxonomie proposée par la Task Force de l'Ispor.....	85
Annexe 7 : Taxonomie proposée par A. Ferrario (chargé de mission par la Commission Européenne).....	86
Annexe 8 : Taxonomie proposée par G. De Pourville.....	87
Annexe 9 : Taxonomie proposée par R. Launois 2013.....	88
Annexe 10 : Taxonomie proposée par R. Launois 2014.....	89
Annexe 11 : Taxonomie proposée par S Walker 2012 .....	90
Annexe 12 : Taxonomie italienne (AIFA).....	91
Annexe 13 : Taxonomie britannique.....	92
Annexe 14 : Taxonomie française (CEPS) .....	93
Annexe 15 : Taxonomie française revue par R. Launois.....	94

## ABBREVIATIONS

---

- ABN : *association of british neurologists*
- AIFA : *agenzia italiana del farmaco*
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- ASMR : amélioration du service médical rendu
- ATU : autorisation temporaire d'utilisation
- CA : chiffre d'affaires
- CDF : *cancer drug fund*
- CED : *coverage with evidence development*
- CEESP : commission d'évaluation économique et de santé publique
- CEPS : comité économique des produits de santé
- CMS : *center for Medicare and Medicaid services*
- CNEDIMTS : commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
- CNAMTS : caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
- CPR : *comitato prezzi e rimborso* (comité prix et remboursement de l'AIFA)
- CT : commission de la Transparence
- CTC : *conditional treatment continuation*
- CTS : *commissione consultativa tecnico-scientifica* (commission d'évaluation HTA de l'AIFA)
- DM : dispositif médical
- DoH : *department of health*
- EMA : *european medicines agency*
- ETS/HTA : évaluation des technologies de santé / *Health technology assessment*
- Ex-ante : ce qui est défini « avant » l'évènement (« *prospectively by rule* »)
- Ex-post : ce qui est défini « après » l'évènement (« *retrospectively by result* »)
- FDA : *American food and drug administration*
- FI : forfait innovation
- HAS : haute autorité de santé
- IRP/ERP : *international reference pricing/external reference pricing*

LEEM : les entreprises du médicament (association représentant l'industrie pharmaceutique française)

LMC: leucémie myéloïde chronique

NHS : *national health service*

NICE : *national institute for health and clinical excellence*

OIR : *only in research*

OWR : *only with research*

P4P : *pay for performance*

PAS : *patient access scheme*

PASLU : *patient access scheme liaison unit*

PASS : *post-authorisation safety study*

Payeur : ce terme est utilisé au sens large dans ce document, et inclut généralement aussi les autorités d'évaluation et/ou de remboursement

PBRSA : *performance-based risk sharing agreement*

PCT : *primary care trust* (il s'agit des caisses locales d'assurance maladie au Royaume Uni)

POC : *process of care*

PPRS : *UK pharmaceutical price regulation scheme*

PRM : *personalised reimbursement models* (modèles de remboursement personnalisé testé par Roche)

QALY : *quality adjusted life year*

ROSP : revenus sur objectifs de santé publique

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SEP : sclérose en plaque (*multiple sclerosis* ou *MS* en anglais)

SMC : *Scottish medicines consortium*

TAVI : *transcatheter aortic valve implantation*

UK : *United Kingdom*

USA : *united states of America*

VOI : *value of information*

## INTRODUCTION

---

### ► Un paradigme de l'accès au marché remboursé en mutation

Le paradigme traditionnel applicable aux produits de santé implique un développement clinique, permettant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), complété d'un suivi obligatoire de pharmacovigilance (ou matériovigilance dans le cas des dispositifs médicaux) et généralement la mise en place d'études de sécurité post-autorisation<sup>1</sup> (PASS). Les industriels étaient donc principalement rémunérés sur les preuves obtenues lors de leur développement.

Plusieurs facteurs concourent à réviser ce paradigme :

- de plus en plus de nouveaux traitements prometteurs bénéficient d'un processus de développement et d'autorisation accélérée (communément appelé « Fast Track » par l'agence américaine [FDA]<sup>2</sup>, ou « accelerated assessment » par l'agence européenne [EMA]<sup>3</sup>), permettant souvent l'arrivée sur le marché avec seulement des études de Phase II et peu de recul ;
- les payeurs\* sont de plus en plus attentifs à l'efficacité en vie réelle des produits de santé, et en particulier quand les coûts associés semblent déconnectés de leur niveau d'efficacité ; leurs enveloppes budgétaires fermées et l'accroissement de la concurrence sur de nombreuses aires thérapeutiques amènent également à une grande aversion au risque de payer pour un traitement qui se révélerait inefficace.

On assiste donc naturellement depuis plusieurs années à une augmentation de la pression des autorités pour disposer de données d'efficacité et d'utilisation en vie réelle : les données des essais cliniques sont considérées comme essentielles mais plus suffisantes car laissant trop d'incertitudes résiduelles<sup>4</sup>. On assiste également à un changement du donneur d'ordre : alors qu'il s'agissait auparavant des agences réglementaires dans le cas des études de sécurité, il s'agit dorénavant principalement de payeurs ou agences

---

\* Ce terme sera souvent utilisé au sens large dans ce document, incluant généralement aussi les autorités d'évaluation et/ou de remboursement



d'évaluation des technologies de santé (ETS, ou « HTA » pour l'acronyme anglais) dans le cas des études d'efficacité en vie réelle.

Il y a un réel besoin pour trouver une solution viable à l'augmentation des coûts des thérapies innovantes, et les contrats de partage de risque adossés à des résultats de santé obtenus en vie réelle représentent une solution pertinente à ce défi.

### ► Un sujet d'actualité

Les contrats de partage de risque ont très souvent été évoqués ces dernières années, que ce soit\* :

- dans des documents officiels de payeurs et régulateurs nationaux (comme par exemple le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* britannique de 2014, l'Accord-Cadre français de fin 2015, le *Rapporto Nazionale OsMed 2015* en Italie, ..) ;
- via des annonces presse (on peut citer un communiqué de Roche en Italie annonçant le remboursement de 51 millions d'euros au système italien, ou en France via le projet PRM, le contrat de nouvelle génération signé aux Etats-Unis entre Merck et Cigna sur un antidiabétique, ou encore les prises de position publiques du CEO de Novartis, Joe Jiménez, pour défendre les contrats de paiement à la performance), etc ;
- ou encore par de nombreuses publications dans la littérature scientifique, dont vous découvrirez un aperçu au fur et à mesure du document

---

\* Vous pourrez retrouver la plupart de ces références dans la suite du document

## ► Le plan de cette thèse

Il s'agira dans une première partie de définir les grands concepts qui englobent les contrats de partage de risque, via une remise en contexte, le tour des définitions et périmètres associés à ce sujet, et un état des lieux des pratiques en la matière.

Dans un deuxième temps, nous regarderons trois systèmes de santé européens permettant l'emploi de ces contrats, que sont le Royaume-Uni, l'Italie et la France, afin d'observer la manière dont ils ont choisi de les implémenter, les avantages et inconvénients de chaque approche et la doctrine qui s'en dégage.

Il s'agira dans une troisième et dernière partie de chercher à organiser l'expérience acquise pour optimiser les pratiques, via la mise en lumière de plusieurs exemples concrets, puis un focus sur le projet de Roche en France et enfin une synthèse des recommandations de plusieurs auteurs dans le domaine.

Figure 1 : Mise en bouche pour bien démarrer la lecture



All Headaches Instantly Cured  
or Money Refunded.

LEGAL GUARANTEE.

**6 D. EMERSON'S BROMO-SELTZER**, the most successful American Remedy, is an effervescent Powder, taken in water. If three doses do not Cure any Headache, no matter how caused, send the Bottle to us, saying where obtained, AND WE WILL AT ONCE REFUND THE PRICE. TRIAL BOTTLE, post free, 6d. Larger Sizes 1s. and 2s. Sold by many Chemists or obtained to order by almost all.

EMERSON DRUG CO., LTD.,  
46, HOLBORN VIADUCT, LONDON, E.C.

Insist on Full Name—

**EMERSON'S BROMO-SELTZER**

The illustration shows a woman in profile, wearing a headband that reads "EMERSON'S BROMO-SELTZER INSTANTLY CURES HEADACHE". She is holding a small bottle of the product.

Source : Garrison L, Carlson J. *Performance-based risk-sharing arrangements for drugs and other medicinal products*. University of Washington [présentation].

# 1. QU'EST-CE QU'UN CONTRAT DE PARTAGE DE RISQUE

---

## a. Contexte

### ► Les options du payeur face à une demande de remboursement

Lorsqu'un industriel soumet une demande de remboursement à un payeur, ce dernier se pose inévitablement la question de savoir si ce nouveau traitement présente une bonne efficacité (« value for money » en anglais). Lorsqu'il reste de l'incertitude autour de cette efficacité, le payeur a généralement le choix entre quatre décisions.<sup>5</sup>

- 1) refuser le traitement en attendant d'avoir plus d'informations
- 2) accepter (ou partiellement accepter) le traitement malgré les incertitudes
- 3) négocier un prix inférieur afin de réduire le risque financier ou
- 4) s'engager dans un contrat de partage de risque permettant de réduire l'incertitude, dans l'optique de payer « le juste prix » pour ce traitement.

Le choix entre ces quatre décisions sera influencé par<sup>5,6</sup> :

- Le coût d'opportunité (« opportunity cost »), représentant la « perte de chance » pour les patients qui serait causée par un retard à l'accès du traitement ;
- La valeur d'option, qui évalue le risque de faire un choix irréversible ou difficilement réversible en présence d'incertitude (admettre un traitement au remboursement en fait partie<sup>7,8,9</sup>) et quantifie l'intérêt de repousser la décision jusqu'à réduction de celle-ci ;
- la valeur de l'information (VOI, « value of information ») qui pourrait être retirée d'une étude supplémentaire visant à réduire l'incertitude actuelle, qui est un calcul incluant les coûts de transaction et d'administration du contrat\* mis en regard de leur capacité à réduire l'incertitude sur l'allocation optimale des ressources du payeur (mesurée par le ratio du coût du traitement sur les résultats de santé obtenus).

---

\* « Transaction » désigne principalement les coûts de négociation ; « Administration » désigne la mise en place de la structure de collecte, la collecte proprement dite (incluant le temps et les moyens utilisés par les professionnels de santé dans le cadre du contrat) et le suivi général du processus.

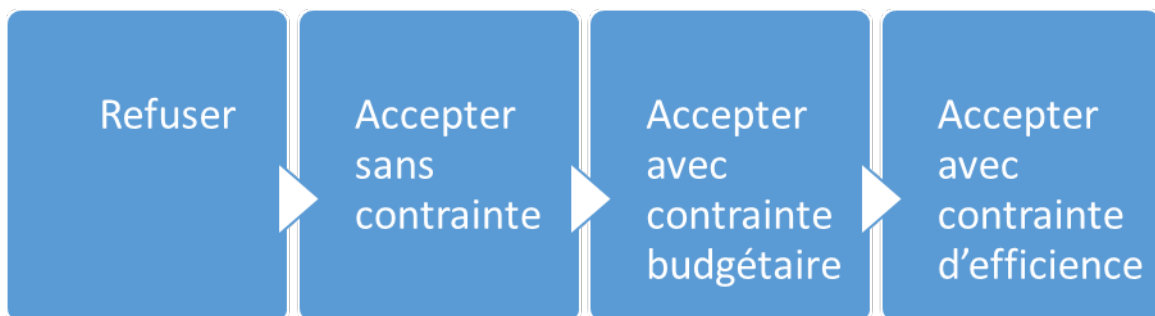
L'incertitude autour du traitement regroupe plusieurs dimensions : efficacité, sécurité, bon usage, réduction des coûts de la prise en charge globale, proportion de répondeurs, caractéristiques des patients traités en vie réelle, ...).

Du point de vue du payeur, refuser le remboursement pour cause d'incertitude amène au risque d'une « perte de chance » pour les patients si le produit est ensuite prouvé efficace, mais l'accepter tel quel entraînerait un risque financier dans le cas contraire (un risque direct de par les sommes investies et indirect de par le référentiel de prix que ce produit induirait sur de futurs concurrents).<sup>5</sup>

Le payeur peut également choisir de faire directement baisser le coût du traitement ; Il s'agit dans ce cas-là de négociations classiques ou de contrats à vocation financière, qui servent principalement à gérer l'impact budgétaire des produits sur l'enveloppe du payeur (« budget impact stipulation scheme »).<sup>10</sup> Plusieurs types de clause sont employés,<sup>11</sup> tels que les accords prix/volume, les enveloppes plafonnées ou « capping » (que ce soit sur le chiffre d'affaires total (ex : médicaments orphelins en France<sup>12</sup>), par dose journalière (ex : Stelara au UK<sup>13</sup>) ou par patient (ex : Revlimid au UK<sup>14</sup>), la restriction des indications prises en charge par rapport à celles de l'AMM (c'est le cas par exemple des antiviraux d'action directe dans l'hépatite C chronique en France<sup>15</sup>), etc. Dans le cas d'une baisse de prix, l'incertitude sur l'efficacité du traitement est ainsi réduite de manière mécanique, par la simple baisse du coût mais sans apport de nouvelles données de santé.<sup>16</sup>

La dernière option pour les autorités peut être de chercher à réduire l'incertitude entourant ce produit par l'augmentation de la précision de l'évaluation, donc l'apport de nouvelles données de santé, et c'est là que les contrats de partage de risque entrent en scène.

**Figure 2 : Choix possibles pour les payeurs.**



## ► Introduction aux contrats de partage de risque

Les contrats de partage de risque ont largement été employés à travers l'Europe ces dernières années, en particulier en Italie et au Royaume-Uni. Au contraire, d'autres pays comme la France et l'Allemagne comptent assez peu de ce type d'accords.<sup>16</sup>

Il s'agit de contrats liant, généralement de manière explicite, des performances de santé à des résultats financiers. Ce type de contrat existe déjà dans d'autres domaines de la santé : c'est le cas par exemple des Revenus sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) des médecins français,<sup>17</sup> ou plus généralement du paiement à la performance des professionnels de santé.<sup>18,19</sup>

Leur utilisation dans le cadre des produits de santé remonte généralement à la fin des années 90, comme par exemple le cas en 1999<sup>20,21</sup> du laboratoire Parke-Davis (maintenant Pfizer), qui avait contractualisé avec la North Staffordshire Health Authority (Grande Bretagne [GB]) la garantie de performance en vie réelle de son nouveau produit le Tahor (atorvastatine), sur la base d'un critère intermédiaire de jugement du risque cardiovasculaire (une baisse du LDL-cholestérol, le critère principal de son essai pivot) : la proportion de patients qui passaient sous les 3,0 mmol/L de LDL-c devait être au moins égale à une valeur définie contractuellement entre les deux entités (71%, dans notre cas), et dans le cas contraire Pfizer remboursait la différence. L'étude était réalisée via un partenaire universitaire (Université de Keele) et sur financement de Pfizer. Le résultat a montré que 88% des patients passaient sous ce seuil, ne déclenchant donc pas de remise de la part du laboratoire pharmaceutique.

La raison principale à l'origine de la réalisation d'un contrat de partage de risque<sup>5</sup> est que le payeur et l'industriel n'ont pas la même perception de la valeur potentielle d'un nouveau traitement (ou de leur capacité à accepter l'incertitude entourant ce traitement). L'objectif d'un contrat de partage de risque est de réduire l'incertitude autour d'un produit par un investissement financier dans de la collecte de données, avec pour objectif final de permettre la convergence des intérêts deux parties prenantes, et d'autoriser des gains à l'industriel uniquement en lien avec la valeur que le traitement représente pour les patients.

L'industriel peut être tenté de passer un accord de partage de risque lorsque l'alternative est de prolonger le développement clinique (au risque de ne pas réussir à démontrer son bénéfice) ou de faire durer des négociations difficiles. Dans les deux cas, il diminue sa durée de commercialisation protégée (20 ans pour le brevet, 10 ans pour la protection des données dans le cas de l'EMA, ...) et risque l'arrivée sur le marché d'un concurrent avec des résultats similaires voire meilleurs.<sup>5</sup>

Les contrats de partage de risque ne devraient toutefois être utilisés qu'en dernier recours, lorsqu'un problème est identifié dans l'ETS<sup>8</sup> ou quand la négociation traditionnelle est dans une impasse suite à une incertitude sur les résultats de santé.<sup>22,23</sup> Ce mécanisme ne représente pas une alternative aux mécanismes « financiers » plus traditionnels (remises prix-volume, capping, ...), mais plutôt un complément. McCabe *et al*<sup>10</sup> mettent également en garde contre l'utilisation de ces contrats pour outrepasser le mécanisme de remboursement de plein droit, ce à quoi les payeurs sont particulièrement attentifs.<sup>22</sup>

La mise en place des contrats de partage de risque répond ainsi à un triple objectif : offrir des garanties aux pouvoirs publics contre les incertitudes liées à l'estimation de l'utilité clinique d'un médicament, assurer la soutenabilité du financement à mettre en place par les organismes sociaux [note de l'auteur : surtout dans le cas des contrats financiers ; dans le cas des contrats incluant des résultats de santé il s'agit plus de s'assurer de l'efficacité du traitement, et donc de l'allocation optimale des ressources], et enfin garantir à la population un accès rapide à l'innovation.<sup>20</sup>

### ► Pourquoi choisir un contrat de partage de risque plutôt qu'un simple rabais ?

C'est effectivement une option plus coûteuse et risquée qu'une « simple » clause financière prix/volume ou de capping, mais elle est moins arbitraire car le laboratoire est récompensé sur la valeur qu'il apporte aux patients ; certains espèrent même que les médecins seront sensibles à cette démarche lorsqu'ils auront le choix entre plusieurs médicaments.<sup>24</sup>

L'industriel a souvent intérêt à développer ce genre de contrat<sup>4</sup> :

- lorsque son produit dispose d'un avantage difficilement appréciable à travers une négociation de prix traditionnelle (tel qu'une amélioration de l'adhérence, la réduction des hospitalisations ou autres réductions de coûts, un avantage en qualité de vie, ...);
- lorsqu'il souhaite baser sa proposition de valeur non plus seulement sur les essais cliniques mais aussi sur l'utilisation en vie réelle de son traitement ;
- lorsqu'il souhaite apaiser l'aversion au risque du payeur, qui pourrait par exemple décider de restreindre la population cible de son traitement suite à une incertitude résiduelle.

Un contrat de partage de risque, dont les termes de la régulation financière sont contractuellement fixés, permet corollairement au laboratoire de bénéficier d'une prédictibilité différente vis-à-vis de ses revenus et remises que via le processus traditionnel des diverses réévaluations et baisses de prix non programmées.<sup>4</sup>

Le risque pour l'industriel est de produire des données utiles aux concurrents (actuels ou futurs), mais également de ne pas avoir le contrôle sur ces données (à l'inverse d'un plan de développement en interne plus traditionnel) ; un autre risque serait de produire des données négatives pour son produit entraînant des conséquences financières de manière mécanique (il doit donc être sûr de ses revendications).<sup>4</sup>

Du côté du payeur, un contrat de partage de risque permettrait :

- d'amener l'industriel à assumer ses revendications via une production de données, permettant de réduire l'incertitude qu'il affronte en acceptant au remboursement un traitement tout en étant assuré d'être remboursé du trop-payé<sup>4</sup> ;
- d'accélérer la mise à disposition des patients par rapport à une négociation traditionnelle dans l'impasse.

Le risque pour le payeur est de se retrouver les mains liées dans un contrat à valeur légale si, pour une raison politique ou un événement extérieur, il devait être amené à une réévaluation anticipée du produit ou de son prix.<sup>4</sup>

Il faut d'autre part savoir qu'un contrat de partage de risque liant un résultat de santé à un impact sur le prix du produit ne vaut généralement que dans un système de santé donné, et n'est pas transposable en l'état dans un autre système.<sup>4,16</sup>

**Le paradigme traditionnel de l'accès au marché remboursé pour les produits de santé est en mutation depuis une dizaine d'années. Le payeur, confronté à des choix difficiles et contraint par des enveloppes fermées, cherche de plus en plus une allocation optimale ses ressources.**

**Les deux options de choix, non exclusives, qui s'offrent à lui reposent sur une approche budgétaire (« contrats financiers », qui ne sont pas l'objet du présent document) et une approche d'efficience (« contrats de partage de risque »). Un contrat de partage de risque est en particulier pertinent lors d'un avantage difficilement démontrable dans un essai clinique.**

**Mais que regroupe exactement ce terme de « contrat de partage de risque » ?**



## b. De multiples définitions et périmètres d'application

### ► Comment se classent les contrats de partage de risque ?

On entend par contrat un ensemble de conventions mutuellement acceptées entre un payeur et un industriel.<sup>4</sup>

Il y aurait actuellement, selon une base de données privée de l'Université de Washington,<sup>25</sup> presque 400 contrats de partage de risque signés à travers le monde depuis 1997. Vous trouverez en Annexe 1 à 4 plusieurs diagrammes réalisés par le « Pharmaceutical Outcomes & Research Program » de Université de Washington (le nombre de contrats par an, par pays, par type, par laboratoire, ...). Mais ce qui est difficile avec ce sujet, c'est qu'il y a autant de de définitions que d'auteurs traitant du sujet,<sup>20</sup> ou de payeurs qui l'utilise.<sup>16</sup>

Pour Adamski<sup>26\*</sup> et Launois<sup>20</sup>, un contrat de partage de risque est de manière large « tout type d'accord passé entre les entreprises du médicament et les pouvoirs publics en vue de 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 De Pourville,<sup>4,6</sup> « il y a accord de partage de risque quand :

1. les deux parties s'engagent dans une transaction où il subsiste des incertitudes sur un ou plusieurs attributs de celle-ci,
2. l'accord prévoit explicitement [note de l'auteur : ou implicitement] un lien entre le niveau des résultats obtenus en vie réelle sur ces attributs et la rémunération de la transaction et
3. l'accord implique une prise de risque financier pour les deux parties [...]. »

Pour d'autres,<sup>5,27,28</sup> il s'agit également des « 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

---

\* Adamski et ses co-auteurs représentaient majoritairement des payeurs européens

la collecte obligatoire de nouvelles données comparatives en vie réelle », excluant par là-même tout contrat à vocation purement financière.

Une Task Force a été mandatée par l'ISPOR<sup>5</sup> sur la thématique des contrats de partage de risque basés sur la performance (PBRSA). La définition retenue par cette Task Force inclut les 5 points suivant :

- Il y a un programme de génération de données accepté entre l'industriel et le payeur ;
- Ce recueil de données se fait généralement autour du lancement du traitement, après l'AMM ;
- Le prix/remboursement/chiffre d'affaire est lié au résultat de cette génération de données, de manière explicite ou implicite ;
- Les incertitudes peuvent porter sur l'efficacité comparative dans la population de l'étude ou dans une population plus hétérogène que celle des essais cliniques, sur des effets à plus long terme ou des critères cliniquement plus pertinents que ceux des études (qui sont souvent des critères intermédiaires), sur les effets indésirables ou l'adhérence, sur l'utilisation en routine clinique, ... ;
- Ces arrangements permettent une distribution des risques différente de celle des relations traditionnelles entre payeurs et industriels.

Cette Task Force exclue donc tous les accords considérés comme purement financiers impliquant une baisse de prix non liée à un résultat de santé ; ces accords financiers sont dits de « cost-sharing » et non de « risk-sharing », car ils permettent principalement de « partager la rente » de l'innovation, sans se préoccuper des résultats de santé.<sup>5,6,27</sup>

Une proposition de définition plus simple du PBRSA pourrait être : « un mécanisme pour réduire l'incertitude à travers un investissement plus important dans la collecte de données alors même que le traitement est utilisé dans un système de santé donné ». <sup>29</sup>

Launois *et al*<sup>27</sup> proposent par ailleurs de diviser les contrats de partage de risque « en fonction de la nature des études qui président à leur mise en œuvre : recherche de la 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 », tandis que McCabe *et al*<sup>10</sup> proposent de les classer par objectif (« evidence development », « health impact stipulation », « efficiency stipulation »,

« budget impact stipulation » et « practice impact stipulation »). La plupart des autres auteurs choisit simplement de classer les contrats selon qu'ils sont de nature principalement financière ou de résultats de santé.

### ► Un peu de terminologie

Nous choisissons d'adopter dans ce document la définition de la Task Force de l'ISPOR,<sup>5</sup> à laquelle nous nous référerons simplement par « contrats de partage de risque » ou « risk sharing », à l'opposé donc des « contrat de partage de rente » à vocation principalement financière.

Toutefois, il existe de nombreuses expressions, principalement en anglais, pour évoquer les contrats de partage de risque. Il y a celles qui semblent considérer le périmètre le plus large possible (donc incluant les contrats financiers) :

- Managed entry agreement<sup>5,16,20,27\*</sup> (EU) (cette expression regroupe même, selon certains auteurs,<sup>16</sup> les AMM conditionnelles et adaptatives<sup>†</sup>) ;
- Patient access schemes<sup>5,20,27‡</sup> (UK) ;
- Managed entry scheme<sup>30</sup> (AUS) ou Deeds of agreement<sup>20,27</sup> (AUS) ;
- Market access agreement.<sup>31</sup>

Et il y a celles qui semblent considérer le même périmètre que le nôtre :

- Access with Evidence Development<sup>10,32</sup> (AED) ;
- Accessibilité par la production de preuves<sup>33</sup> (Canada) ;
- Risk Sharing Scheme<sup>34</sup> (USA) ;
- Market entry agreement.<sup>35</sup>

Il existe ensuite une autre subdivision fondamentale, cette fois à l'intérieur du périmètre de notre définition ; Selon McCabe *et al*, on peut distinguer les contrats de partage de risque :

---

\* Les termes agreements, arrangements, schemes, etc. peuvent se retrouver indifféremment dans la plupart des expressions, bien que certaines soient exclusives telles que le « patient access scheme » britannique

† voir plus loin dans cette section.

‡ Nous reviendrons plus en détail sur ce terme dans la partie dédiée au cas britannique (Chap 4.a.)

- « basés sur l'utilisation » (« utilization-based »), ou les résultats bruts, ou la performance par rapport à un seuil pré-défini, ou « normatifs »,<sup>20,36</sup> car liés à une norme définie contractuellement entre les deux parties ;
- « basés sur la recherche » (« research-based »), permettant de rechercher la raison causale de l'efficacité ou l'efficacité en vie réelle, seule ou de préférence comparativement aux concurrents dans le même domaine.<sup>10,35</sup>

En d'autres termes, il s'agit de distinguer les deux approches dites « voir pour payer » (l'autorité souhaite constater le résultat pour justifier d'un paiement) et « payer pour voir » (l'autorité est prête à prendre en charge un produit pour voir ensuite les résultats d'une collecte de données).<sup>22,27</sup>

### ► Les contrats basés sur l'utilisation, ou « voir pour payer »

Il s'agit d'une notion qui se retrouve dans plusieurs dénominations de contrats de partage de risque, telles que : « performance-based health outcomes reimbursement scheme »,<sup>28</sup> « performance-linked reimbursement »<sup>5</sup> ou plus simplement « outcome based ».<sup>5</sup>

Les données sont généralement collectées patient par patient dans le cadre de la routine clinique et peuvent porter sur des critères cliniques durs d'efficacité ou de tolérance (voire également des critères dits « proxy »), mais peuvent aussi englober des critères plus larges tels que le respect des guidelines, du processus clinique standardisé (réunion de concertation pluridisciplinaire, ..), du bon usage, de la recherche de biomarqueur, ...<sup>5</sup>

Les contrats « voir pour payer » se distinguent ensuite par les subdivisions suivantes :

- Le paiement à la performance, appelé aussi « pay for performance » (P4P),<sup>37</sup> « payment by result »,<sup>38</sup> « outcomes garanties »<sup>5</sup> ou « effectiveness guarantee »,<sup>10</sup> ou encore « health impact stipulation schemes »<sup>10</sup>
  - Les deux parties signataires acceptent généralement de relever un ou plusieurs indicateur(s) de santé en vie réelle. Un seuil sur ce critère est contractuellement fixé, servant de base à la définition de la réussite ou de l'échec du traitement : l'industriel s'engage à rembourser tout ou partie des traitements pour lesquels son traitement n'a pas fonctionné ;

- La poursuite conditionnelle du traitement ou « conditional treatment continuation » (CTC)<sup>5</sup>
  - o Les premiers cycles/mois de traitement servent à définir si le patient est répondeur, et seuls les répondeurs peuvent obtenir la prise en charge de la suite de leur traitement. C'est une manière de s'assurer que seuls les patients qui bénéficient du traitement continuent de le prendre.<sup>28</sup> Cette option s'applique souvent pour les traitements anti-cancéreux, et peut souvent être couplée avec un remboursement des premiers cycles de traitement chez les patients non-répondeurs (donc une clause de paiement à la performance, comme c'est le cas pour Velcade au UK<sup>28</sup>) ;
- Le respect des recommandations de prise en charge, ou « process/quality of care » (POC),<sup>5</sup> ou « practice impact stipulation schemes »<sup>10</sup>
  - o Ce type de clause est utilisé dans le cas où les résultats attendus en vie réelle sont incertains du fait du système de prise en charge lui-même, plus que du traitement. Des indicateurs de qualité de la prise en charge sont relevés (tel que le respect des réunions de concertation pluridisciplinaire [RCP], du bon usage, de la recherche d'un biomarqueur spécifique, ...) et le traitement ne sera pris en charge au cas par cas que si ces critères sont satisfaits.

Les contrats « voir pour payer » apparaissent le plus souvent dans le cas de traitements onéreux avec faible population cible, pour lesquels le payeur souhaite des garanties fortes sur des points précis et que l'industriel a suffisamment confiance dans les performances de son produit pour accepter de rembourser tout ou partie des traitements pour lesquels la molécule s'avère inefficace ou mal utilisée.

A noter que ce type de contrat définit des critères qui sont soit « ex ante » (prospectifs) soit « ex post » (rétrospectifs),<sup>5</sup> signifiant que l'application de la clause est déterminée soit avant la prise du traitement (ex : POC), soit après celle-ci (ex : P4P ou CTC).

**Figure 3 : Principaux types de contrats basés sur l'utilisation**



## ► Les contrats basés sur la recherche, ou « payer pour voir »

Contrairement à ce que nous avons pu voir jusqu'à présent, ce type de contrat ne dispose que d'une expression communément admise : « coverage with evidence development » (CED).<sup>5,31\*</sup>

Ce type de contrat, basé sur la recherche, permet de prendre en charge le traitement pour en améliorer la connaissance à travers la mise en place d'une étude clinique (donc sur un groupe de patients), qu'elle soit observationnelle ou non, et vient donc en opposition aux contrats basés sur l'utilisation (qui reviennent à quantifier la performance, patient par patient, sur un critère donné par rapport à un seuil fixé et dans le cadre de la routine clinique uniquement). En fait, il s'agit ici de créer une troisième solution entre les choix stricts que seraient « prise en charge » et « non prise en charge », et qui s'appliquerait lorsqu'un traitement apparaît prometteur mais n'a pas encore démontré toute sa pertinence ou que l'incertitude résiduelle peut être comblée par la production d'une étude complémentaire.<sup>28</sup>

On peut distinguer deux schémas principaux de CED : ceux dits « only in research » et ceux dits « only with research »<sup>5</sup> :

- « Only in research » (OIR)<sup>6</sup>
  - Le traitement n'est pris en charge que dans le cadre de l'étude. C'est principalement lorsqu'il y a perception de la part des autorités d'un développement clinique incomplet.<sup>†</sup> Dans ces conditions, définir un résultat attendu pour l'évaluation du traitement après l'étude semble difficile.
- « Only with research » (OWR)<sup>6</sup>
  - Ici, le traitement est pris en charge dans l'ensemble de la population. Il ne s'agit pas d'un développement qui semble incomplet aux yeux du payeur, mais de savoir si les résultats obtenus en recherche clinique sont bien transposables à la pratique courante. Généralement, il s'agira de définir la durée optimale de traitement, les caractéristiques de la population traitée en vie réelle, l'impact de l'utilisation de ce traitement sur les services de

---

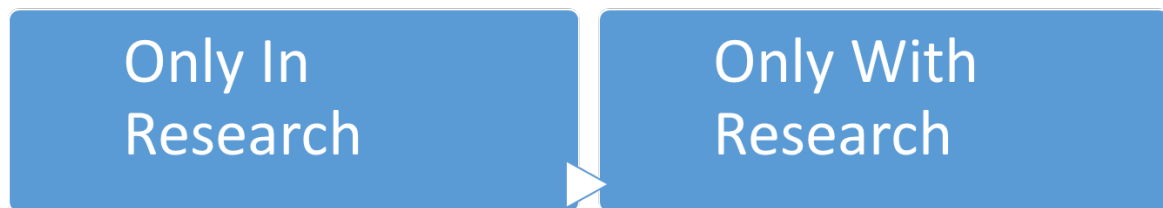
\* On retrouve toutefois certains termes comme « études d'impact » ou « pay for demonstrated effect ».

† Par exemple : durée des essais trop courte, taille insuffisante de la population incluse, critères d'efficacité utilisés critiquables, comparateur non adéquat, ou lorsque les résultats obtenus laissent penser que l'efficacité est différente selon les sous-groupes

santé et ses modalités d'utilisation, et évidemment son efficacité ou sécurité dans des conditions réelles d'utilisation.

Il faut bien prendre conscience que les contrats basés sur l'utilisation n'ont pas pour vocation première de trouver la causalité de la performance, ni forcément de l'évaluer en comparaison aux concurrents dans le domaine.<sup>35</sup> Si on faisait l'analogie avec un DM de prothèse de hanche, on évaluerait par exemple la performance tribologique de la prothèse en rapport à un référentiel approuvé. Le terme « performance » ne devrait pas être connoté plus favorablement que ce qu'il désigne à l'origine : l'adéquation du résultat observé avec celui qui était spécifié. Associer la performance en vie réelle et la causalité de cette efficacité, ou l'utiliser en comparaison aux concurrents, serait donc dommageable et source d'erreur d'interprétation. Ce qu'il est possible et intéressant de faire par contre, c'est d'agrèger ces données collectées patient par patient, pour disposer de mesures populationnelles descriptives pour les indicateurs collectés.\*

**Figure 4 : Principaux types de contrats basés sur la recherche**



Un dernier point concerne le « conditionnal licensing » ou « adaptive licensing »<sup>16,39</sup> : ces modalités aménagées permettent un accès rapide aux innovations (via une population très ciblée au départ puis agrandie) et une poursuite de la collecte de données et en particulier des données de vie réelle. Mais ces procédures concernent l'octroi d'une AMM européenne, et non une prise en charge du traitement par des payeurs nationaux, donc en l'absence de « partage de risque financier », ils sortent ainsi de notre scope.

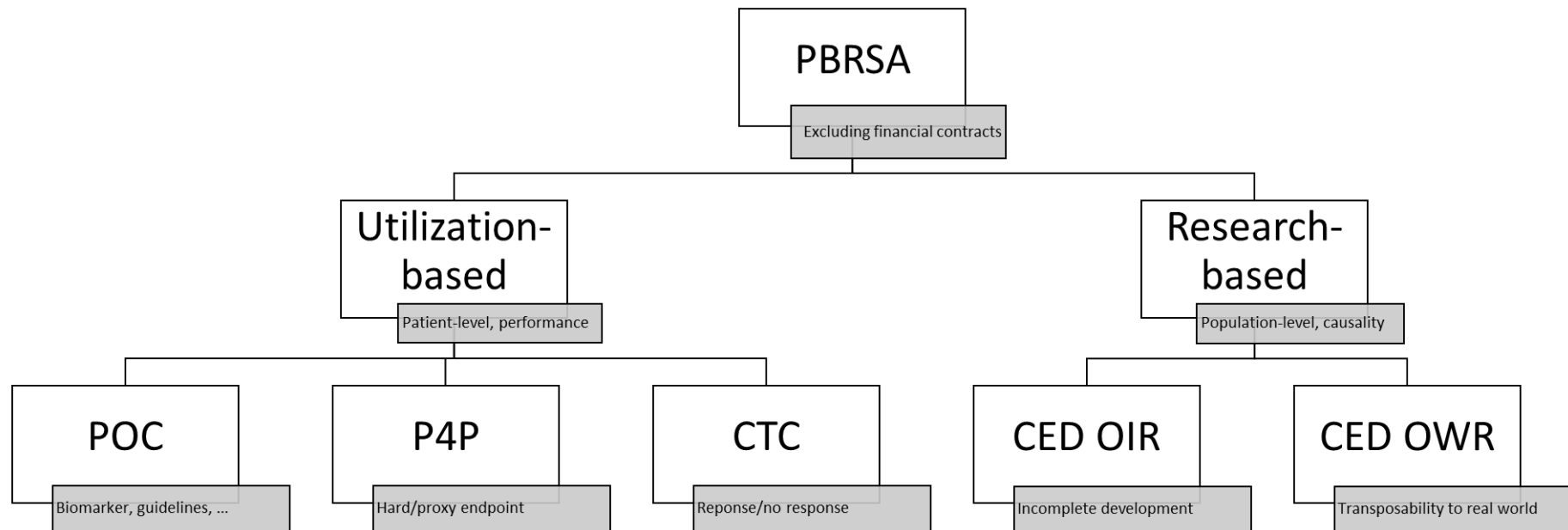
#### ► Une vue sur les diverses taxonomies

De très nombreuses taxonomies ont été développées pour tenter de classer les différentes possibilités offertes par les contrats de partage de risque (cf. Annexe 5 à 15). Vous trouverez ci-contre une figure reprenant la taxonomie décrite dans cette section :

---

\* Ce fut le cas par exemple de Tysabri en Italie (voir Chap 2.b)

Figure 5 : Taxonomie personnelle développée dans ce document





**Il y a relativement peu de contrats de partage de risque signés dans le monde, comparativement aux contrats financiers.**

**Un contrat de partage de risque inclut une collecte additionnelle de données de santé et un partage du risque financier entre le payeur et l'industriel.**

**Il existe de nombreuses terminologies et classifications, nous choisissons de distinguer les contrats basés sur l'utilisation de ceux basés sur la recherche.**

## c. Etat des lieux

### ► Quelques constatations

Le thème du partage de risque pose la question de « qui » supporte principalement ce risque, bien que partagé. Est-ce au payeur de l'endosser ? Est-ce à l'industriel ? La réponse dépend des contextes particuliers de chaque contrat. Traditionnellement,<sup>6</sup> le payeur prend le risque de payer trop cher un médicament moins performant qu'attendu, tandis que l'industriel prend le risque d'avoir négocié trop bas la valeur de son produit si celui-ci présente un bénéfice meilleur qu'attendu en vie réelle.

Un contrat de partage de risque peut, suivant l'organisation du système de santé du pays, être établi entre un industriel et un payeur public national (le cas de la France), régional (comme en Allemagne avec les Sick Funds, au UK avec les NHS locales<sup>20</sup>, ou certains cas en Espagne<sup>6</sup>), voire même au niveau local ; ou avec un payeur privé (le cas général aux USA).<sup>16</sup> Il peut également être limité dans le temps (exemple de la Belgique et de l'Angleterre<sup>40</sup>) ou à durée indéfinie.<sup>16</sup>

Dans le cadre d'un contrat de partage de risque, le payeur limite son risque initial en finançant le produit sur la base d'un service effectivement rendu (à l'opposé du service « attendu » de la transposition en vie réelle des résultats cliniques du produit), tandis que l'industriel prend le risque d'obtenir un service rendu inférieur au service attendu qu'il aurait pu négocier selon le processus traditionnel, et devoir rembourser tout ou partie de ses gains.

Une différence fondamentale entre un contrat basé sur l'utilisation et un contrat basé sur la recherche, c'est que le premier apporte des résultats financiers directs et proportionnels à l'utilisation du traitement, tandis que l'autre apporte des résultats uniquement à la fin de l'étude ; ces résultats peuvent alors soit s'appliquer uniquement aux futurs traitements, soit avoir un effet rétroactif sur les produits déjà consommés (ce qui peut rendre la négociation initiale plus longue mais apporte des garanties plus importantes au payeur et invite les parties prenantes à ne pas retarder la communication des résultats de l'étude).

Tout contrat de partage de risque requiert un dispositif spécifique de recueil de données ; La question du financement de cette collecte dépendra des circonstances propres au contrat et aux attentes des parties prenantes :

- L'industriel peut financer la totalité du processus, ce qui est le cas le plus classique ;
- Le payeur peut utiliser des moyens existants à sa disposition (comme dans le cas des bases de données médico-administratives gérées par des autorités publiques) ;
- Il peut y avoir un financement partagé du dispositif, comme pour le contrat sur la sclérose en plaque au Royaume-Uni<sup>41</sup> ; attention dans ces cas-là à la gouvernance du projet.\*

Parfois, la collecte de données se fait individuellement (chaque patient est suivi, généralement pour les contrats basés sur l'utilisation), dans d'autres cas il s'agit d'un groupe de patients qui permettra ensuite de généraliser à l'ensemble de la population cible.<sup>5</sup> Toutefois ce recueil additionnel de données, n'a pas vocation à remplacer un développement clinique défectueux<sup>6,22</sup> ; Noel Renaudin (alors président du comité économique des produits de santé [CEPS]) a expliqué en 2009 au congrès de l'ISPOR qu'il y a deux grandes classes d'incertitude : celles qui peuvent être évitées avant la présentation au remboursement, et celles qui sont qualifiées d'irréductibles<sup>†</sup>. De plus, les recommandations de l'HTAi<sup>‡</sup> en 2008<sup>42</sup> préconisent de ne pas généraliser les contrats de partage de risque et de les réserver aux seuls cas où il y a une véritable incertitude (incertitude « matérielle »), et où la faisabilité d'une étude probante semble bonne.

La plupart des contrats de partage de risque sont signés entre un industriel et un payeur public.<sup>5</sup> Bien que certains utilisent des contrats de partage de risque dans une logique de trésorerie (payer en fin d'année plutôt que tout de suite, comme dans le cas d'Esbriet en Italie),<sup>§</sup> ce qui serait une considération budgétaire n'entrant pas dans la logique de notre document, la question demeure de savoir qui doit avancer l'argent : est ce à l'industriel de conserver l'argent public puis rendre le trop perçu, ou charge à l'industriel d'avancer les

---

\* Voir Chap 3.c

† Des incertitudes qualifiées d'irréductibles peuvent comprendre l'hétérogénéité de l'efficacité sur la population éligible, la différence entre l'efficacité en condition clinique et celle en routine, et enfin lorsque le produit peut apporter des bénéfices difficilement quantifiables dans des essais cliniques.

‡ Health Technology Assessment international, une association regroupant toutes les parties prenantes de l'évaluation des technologies de santé ; voir <http://www.htai.org/htai/about-htai.html>

§ Voir Chap 2.c

produits et au payeur de ne payer ensuite que les boîtes ayant permis un succès thérapeutique ?

Une question importante est également de savoir si les coûts de collecte des données du contrat de partage de risque, et donc la réduction de l'incertitude, sont justifiés par l'amélioration de l'allocation des ressources qui en résulte<sup>5</sup> : il n'est pas pertinent d'engager souvent plusieurs millions d'euros dans une collecte additionnelle de données si le gain potentiel de réallocation des ressources ou de remises de la part de l'industriel est inférieur. En plus des coûts, un enjeu majeur est la charge administrative liée à l'application de ces contrats dans la routine clinique : si les hôpitaux doivent engager du personnel supplémentaire pour gérer des contrats dont ils ne voient souvent pas directement le bénéfice financier, leur implication n'est pas assurée et l'intérêt du contrat remis en question pour le payeur.

Les contrats de partage de risque doivent être utilisés lorsque la négociation est dans une impasse<sup>22</sup> et pas seulement dans une optique d'accélération de la mise sur le marché : il y a toute une logistique et une négociation aboutissant à la contractualisation finale, qui prennent indubitablement du temps.

### ► **Considérations sur le résultat du contrat**

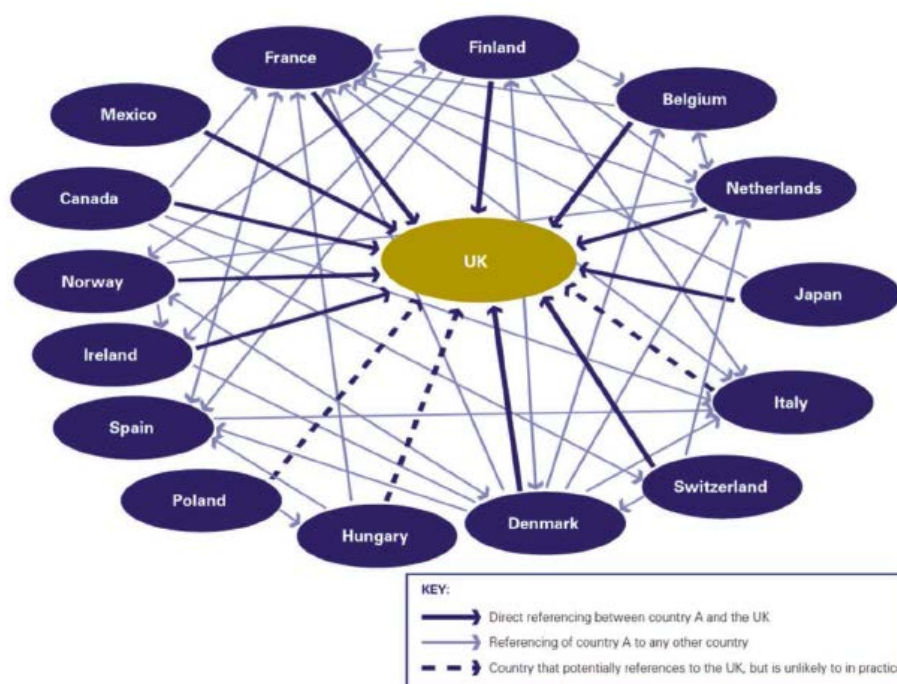
Il faut bien distinguer les deux principaux types de conséquences des contrats de partage de risque que sont le remboursement conditionnel d'une part, et le prix conditionnel d'autre part<sup>28</sup> :

- Le remboursement conditionnel est une question dont la réponse est de type oui/non ; que la collecte de données se fasse à titre individuel (ex : *pay for performance scheme* avec un critère tel que « réponse au traitement ») ou à titre collectif (ex : CED dont l'étude détermine l'octroi ou le maintien du remboursement pour une population / sous-population, selon le résultat démontré), il s'agit du paiement (ou non) du prix total du produit.
- Le mécanisme du prix conditionnel quant à lui, part du principe que le traitement est remboursé, toujours à titre individuel ou collectif selon le type de contrat voulu, mais dont le résultat intervient directement sur le montant du prix officiel du produit.

Cette différence nous semble fondamentale, en ce sens que les groupes internationaux sont bien plus enclins à accepter de rembourser une partie de leurs gains dans un pays que de modifier le prix officiel du traitement dans ce pays, à cause de deux phénomènes principaux :

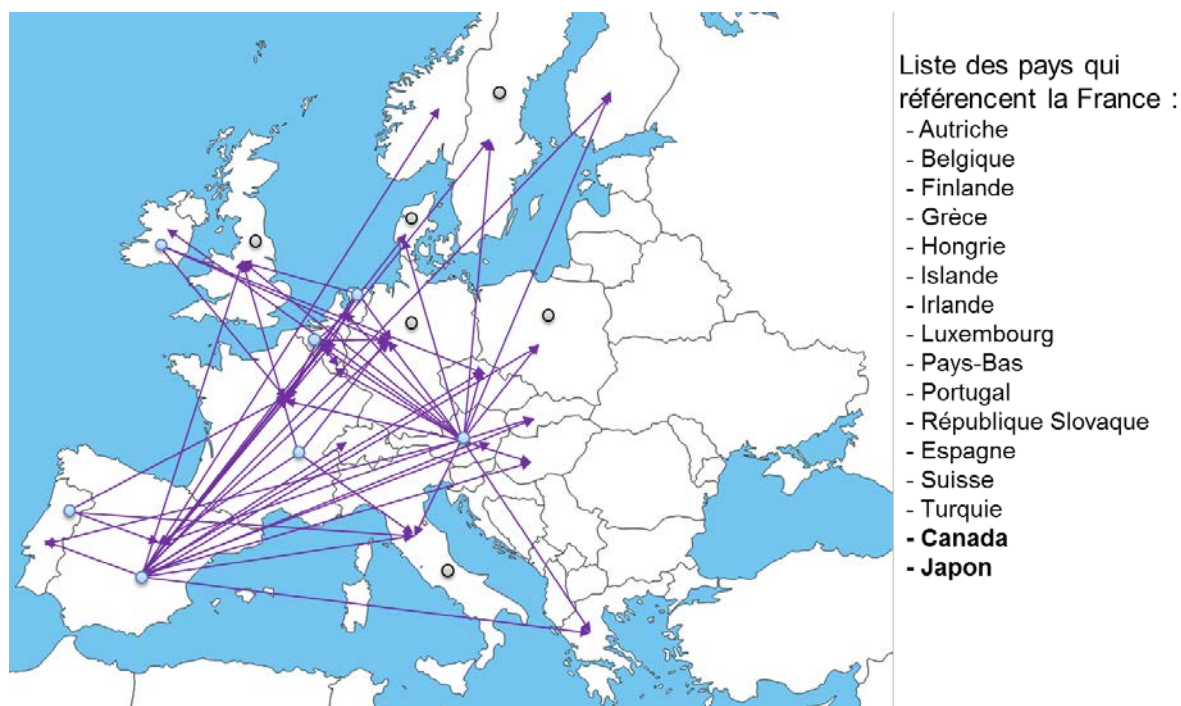
- L'International Reference Pricing (IRP\*), c'est la stratégie qui consiste à prendre en référence le prix d'un ou plusieurs pays étrangers pour fixer le prix local<sup>43</sup> (par exemple sur les Figure 6 et Figure 7 ci-après, vous pouvez voir les pays qui réfèrent le Royaume-Uni et la France dans leurs décisions de prix sur les médicaments) ; Une étude<sup>44</sup> a montré que la baisse de 1€ du prix allemand pouvait mécaniquement entraîner une baisse à travers toute l'Europe, allant de 15 centimes en Autriche à 36 centimes en Italie. Dans le même principe,<sup>44,45</sup> le prix au UK (3% du marché mondial) peut impacter 25% du CA mondial à cause du nombre important de pays qui le référence ;
- L'importation parallèle ou « parallel trade » (PT), c'est le mécanisme par lequel des entreprises achètent des médicaments dans un pays où son prix est faible pour le revendre dans un pays où son prix est élevé. Une étude financée par la Commission Européenne<sup>46</sup> a montré que ce mécanisme pourrait impacter jusqu'à 25% du chiffre d'affaires des entreprises du médicament.

**Figure 6 : Mécanisme du Reference Pricing européen appliqué au Royaume-Uni**



\* Appelé aussi External Reference Pricing, en opposition à Internal Reference Pricing

**Figure 7 : Mécanisme du Reference Pricing européen vu sur une carte**



Sources : [figure 6](#) OECD Health Policy Studies. *Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market*. 2008 ; [figure 7](#) construite à partir de Ruggeri K, Nolte E. *Pharmaceutical pricing: The use of external reference pricing*. Rand Europe 2013.

Tous les auteurs s'accordent pour dire que la transparence des processus de fixation des prix est importante, en particulier dans le cas des contrats de partage de risque. Toutefois, la transparence sur le résultat, lorsqu'il s'agit de remises et non de prix facial, peut s'avérer contre-productive car un payeur étranger, comme expliqué ci-dessus, serait tenté de référencer le prix abaissé directement plutôt que d'évaluer la performance du traitement dans son propre système de santé.<sup>5</sup> Or, comme mentionné dans la première partie de ce document, une remise reflétant un résultat de santé ne vaut généralement que dans un système de santé donné, et n'est pas transposable en l'état dans un autre système.<sup>4</sup>

Il faut également que ce contrat soit consenti par les deux parties, qu'il y ait une relation de confiance entre les protagonistes<sup>47</sup> pour produire une donnée la plus objective possible, car lorsque l'un des protagonistes est contraint d'entrer dans un contrat de ce type, il y a toujours le risque de ne pas tenir ses engagements ou de dénoncer le contrat au moment de l'exécution des clauses financières.<sup>48</sup> Egalement, dans une négociation il y a

très souvent une asymétrie d'information entre les protagonistes,<sup>49</sup> et celui qui détient plus d'information que son adversaire est avantagé. Dans le cas des négociations de prix, l'industriel peut proposer un prix de départ plus élevé que celui qu'il aurait normalement demandé s'il sait que son objectif ne sera pas atteint.<sup>5</sup> Il peut également proposer un seuil de résultat qu'il sait parfaitement atteignable tandis que le payeur ne le sait pas.

Les contrats peuvent avoir, ou non, des conséquences fixées à l'avance sur le prix/remboursement.<sup>37\*</sup> L'absence de formalisation des conséquences *a priori* risquerait d'augmenter ces calculs de la part des deux protagonistes : face à l'incertitude sur le rabais futur, l'industriel pourrait vouloir chercher le prix le plus haut possible tandis que le payeur pourrait au contraire fixer les conditions de succès de l'étude à un niveau inatteignable. En résulteraient des comportements inadéquats, tels que le retard dans la collecte de données ou le refus du payeur de conserver le prix si malgré tout l'étude est positive. Un effet négatif de l'absence de condition fixée à l'avance, pour le payeur, serait de ne pas pouvoir appliquer d'effet rétroactif à la réception des résultats, étant donné que la décision est prise *ex post*. Toutefois, dans le cas où une production de données extérieures à l'accord surviendrait, ne pas avoir de conditions fixées à l'avance permettrait au payeur de ne pas être interdit d'en tenir compte dans sa réévaluation (Nota : cet aspect et la procédure à suivre peuvent être envisagés au moment de la signature<sup>37</sup>).

Quand il s'agit du prix des médicaments, on part généralement de haut à l'arrivée sur le marché pour assister ensuite à une érosion plus ou moins forte du prix jusqu'à la perte du brevet. Dans le cas des contrats de partage de risque, l'attrait est de potentiellement conserver son prix plus longtemps en cas de bons résultats. Il existe toutefois un exemple notable où le schéma est opposé : le prix baisse si les résultats de la collecte de données sont positifs<sup>†</sup> ! L'idée qui sous-tend cette mécanique, contre intuitive au premier abord, est d'abord que le payeur a tout intérêt à mettre en avant le produit en question et sera incité à ce que les résultats soient bons pour ses patients, permettant à l'industriel d'augmenter ses volumes de vente malgré la baisse de prix. Dans l'exemple cité, il s'agissait également d'une stratégie d'occupation du marché de la part de l'industriel, car une nouvelle classe thérapeutique concurrente était sur le point d'entrer sur le marché.

---

\* Voir Chap 2.c « études post-inscription »

† Voir Chap 3.a

## ► Particularités des contrats de partage de risque

La philosophie intrinsèque du contrat de partage de risque n'est pas tant de donner un outil au payeur pour faire face à un budget contraint que de justifier de la valeur que la société devrait attribuer à un traitement sans directement penser à son impact budgétaire (bien que dans la réalité, ces accords permettent souvent de réduire la note globale que doit régler le payeur). L'industriel qui souhaite se lancer dans un contrat de partage de risque doit donc d'abord se poser la question de la valeur qu'il souhaite (ré)affirmer ainsi, mais aussi des coûts et de la complexité que cela peut induire en comparaison d'une « simple » baisse de prix (pour cela, il faut bien tenir compte des deux mécanismes évoqués plus haut) ou d'un mécanisme de remises traditionnelles non basées sur la performance.

Les contrats de partage de risque s'appliquent généralement indication par indication,<sup>50</sup> mais peuvent regrouper toutes les indications ou éventuellement juste quelques-unes (celle qui présente la plus grosse population cible ou le plus d'incertitude sur l'efficacité, etc.).

Egalement, un contrat de partage de risque pour une indication peut contenir simultanément plusieurs « types » de performance : c'est le cas par exemple de Velcade (bortézomib) au UK,<sup>28</sup> qui combine entre autres un critère de poursuite conditionnelle du remboursement aux seuls répondeurs et un critère de performance via un remboursement des coûts de traitement des non répondeurs.

D'autre part, un produit peut bénéficier d'un contrat de partage de risque dans un pays mais pas dans un autre, selon une stratégie de l'entreprise ou de sa filiale, ou de la volonté des payeurs locaux : c'est le cas d'Esbriet (pirfénidone), un traitement indiqué dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), qui a engagé en Italie un contrat dit de « success fee »\* mais dans le même temps a refusé en France une proposition du CEPS d'engager un contrat de partage de risque,<sup>24</sup> pourtant basés tous les deux sur le même critère de performance correspondant au « maintien de la capacité vitale forcée » (une mesure de la capacité respiratoire du patient).

---

\* Voir Chap 4.b.



Enfin, les contrats de partage de risque ne sont pas les seuls contrats conclus avec des payeurs sur un produit : ils viennent généralement en sus des accords financiers plus classiques tels que des clauses prix-volume<sup>6</sup>

**Les contrats de partage de risque résultent principalement de l'accord entre un industriel et un payeur public national.**

**Ils s'appliquent à un système de santé donné et viennent souvent en complément de contrats financiers plus traditionnels.**

**Un contrat basé sur l'utilisation entraîne des résultats directs et proportionnels à son utilisation, à l'inverse d'un contrat basé sur la recherche.**

**Il y a deux conséquences principales à un contrat de partage de risque : une baisse de prix ou le versement d'une remise sans modification du prix facial.**

## 2. LES EXEMPLES BRITANNIQUE, ITALIEN ET FRANÇAIS

### a. Le cas britannique

#### ► Bref rappel du système

Le système britannique est un système de santé fondé au lendemain de la seconde guerre mondiale sur le modèle « Beveridgien », c'est-à-dire qu'il fonctionne sur les impôts, est géré directement par le gouvernement et s'applique indifféremment à l'ensemble des citoyens britanniques.<sup>51</sup> Il se caractérise par la règle des 3 « U » : uniformité, unicité, universalité.

En Angleterre, l'agence en charge de l'évaluation des technologies de santé, de leur inclusion dans le panier de soin et de leur prix (en association avec le ministère de la santé anglais [DoH]) est le National Institute for health and Clinical Excellence (NICE), créé en 1999 et dont les fonctions ont été graduellement élargies.<sup>52</sup> Un Accord-Cadre, régulièrement renouvelé, est signé entre les industriels et le DoH pour définir les règles du jeu de la fixation des prix des produits de santé, il s'agit du Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS).<sup>53</sup>

Pour accepter ou refuser un nouveau traitement dans le panier de soin pris en charge par la collectivité, le NICE se base sur un seuil de coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie (QALY) jugeant de l'efficacité de la prise en charge du nouveau traitement pour l'allocation des ressources publiques, seuil qui est fixé entre £20 000 et £30 000 / QALY.<sup>54</sup>

Toutefois, depuis sa création en 1999, de nombreux produits (principalement des traitements en oncologie mais pas uniquement) n'ont pas réussi à franchir cette étape indispensable et se sont vus refuser le remboursement par le NICE. C'était le cas par exemple des traitements contre la sclérose en plaque (SEP) au début des années 2000, associant interféron bêta et acétate de glatiramère ; Or, suite à ce refus, la pression des associations de patients, des sociétés savantes et même de l'opinion publique l'ont forcé à reconsidérer son veto et à évaluer un contrat de partage de risque, appelé « Patient Access

Scheme », pour autoriser sous conditions ces traitements de la SEP\*. Il s'agissait dans ce cas d'un CED OWR.

Depuis lors, le NICE avait quatre options : accepter le remboursement, refuser le remboursement, limiter la population cible, ou trouver un accord via un PAS CED.<sup>16</sup> En 2007 toutefois, une nouvelle approche est mise en place avec l'introduction d'un PAS « pay-for-performance » contracté avec le Laboratoire Janssen-Cilag sur Velcade.<sup>55†</sup>

Ainsi, les industriels ont la possibilité de contracter un PAS lorsque le NICE refuse l'inclusion d'un nouveau traitement. Ils négocient les conditions du PAS avec le ministère de la santé anglais (DoH), ensuite le NICE valide la nouvelle valeur du ratio coût-efficacité dégagée avec ce contrat par un réexamen rapide du dossier.<sup>45‡</sup> Toutefois, comme précisé dans la première partie de ce document, l'Angleterre considère que les PAS devraient représenter une « exception rather than the rule ».<sup>56</sup> A noter également que dans ce pays, c'est l'industriel qui est responsable de la collecte des données, et donc de la mise en place de l'infrastructure permettant aux cliniciens d'entrer les paramètres à suivre dans le cadre du contrat<sup>16</sup> (sauf pour l'exemple notable du contrat dans la MS) ; A noter également que les Anglais font la distinction entre un PAS validé au niveau national par le NICE, et des « market access schemes » contractés au niveau régional avec les différentes autorités de santé locales, qui représentent plus des négociations commerciales que des évaluations médico-économiques.<sup>40</sup>

### ► Les « Patient Access Schemes » en Angleterre

La liste exhaustive des PAS et de leur type est disponible directement sur le site du NICE.<sup>57</sup> Des détails sur les caractéristiques de chaque contrat sont également disponibles.<sup>58</sup> On constate que parmi les 86 PAS signés (au 20/08/2016), la très grande majorité ne concerne finalement que de simples rabais confidentiels, doses gratuites ou capping, permettant de passer sous le seuil évoqué plus haut lors de l'analyse de l'efficacité du produit. Pourquoi avoir tourné le dos aux contrats de collecte de données, qu'ils soient de CED ou de P4P ?<sup>59</sup>

---

\* Voir chap 5.a. pour plus d'information sur cet exemple

† Voir chap 5.a. pour plus d'information sur cet exemple

‡ Notons que le NICE ne propose pas les PAS, et ne les négocie pas non plus. C'est l'industriel qui les propose suite à un refus, ou d'emblée, et les négocie avec le DoH. Le NICE ne fait ensuite que les évaluer.

Après l'exemple difficile des traitements dans la SEP, les autorités anglaises semblent avoir décidé de changer de stratégie pour favoriser les contrats financiers, plus faciles à gérer. Pour comprendre cet engouement pour les contrats financiers, il faut savoir qu'en Angleterre le prix est librement fixé par l'industriel avant d'être intégré dans le modèle médico-économique pour l'évaluation du ratio coût/utilité. Si le seuil n'est pas franchi, le prix est généralement accepté en l'état, mais dans le cas contraire le médicament est simplement refusé au remboursement national. L'industriel n'avait donc pas l'occasion de bénéficier d'un mécanisme de rabais confidentiels comme ceux pratiqués en France : un prix officiel élevé pour satisfaire l'IRP auquel tient l'industriel, mais un prix réel plus abordable pour le payeur. Le Pharmaceutical Price Regulation Scheme de 2009, en introduisant formellement pour la première fois la possibilité des PAS, a permis aux industriels de bénéficier de ce type de mécanisme.<sup>16</sup> Mais d'autres raisons tendent à diminuer l'utilisation des PAS basés sur des résultats de santé en Angleterre telles que<sup>60</sup> :

- le fardeau administratif que représentent les contrats de partage de risque traditionnels<sup>56</sup> ;
- le schéma de financement du système de santé anglais ; en effet, l'hôpital fournit le traitement au patient, financé par la caisse locale d'Assurance Maladie du patient (PCT\*), mais c'est ensuite ce même hôpital qui reçoit directement l'éventuel remboursement par l'industriel et le PCT récupère rarement son dû *in fine*, il y a donc un problème sur les flux financiers ;
- la responsabilité de la preuve, qui incombe au système de santé et non à l'industriel<sup>61</sup> (si l'échec du traitement n'est pas documenté, le traitement est considéré comme un succès et il n'y a pas de remise).

Suite à ces problématiques, l'association britannique d'oncologie<sup>62</sup> a organisé une enquête<sup>60</sup> pour identifier quels étaient les problèmes effectivement rencontrés en pratique clinique courante, avoir un retour d'expérience des professionnels de santé directement impactés par les mesures des PAS et identifier les facteurs de réussite d'un contrat. Parmi les résultats, on remarque que :

- Dans 47% des cas, les sommes rendues par l'industriel à l'hôpital ne sont pas ensuite rendues à la caisse locale d'assurance du patient qui est le payeur final ;

---

\* Primary Care Trust

- La charge administrative opérationnelle des contrats, pour chaque épisode de chaque patient, était de 17,5 min dans le cas d'erlotinib, 19 min dans le cas du sunitinib, 37,5 min dans celui de bortezomib et 45 min pour le cetuximab ;
- 73% des interrogés ont répondu qu'ils n'avaient pas la capacité de suivre les modalités du contrat sans personnel supplémentaire ;
- les contrats basés sur des performances cliniques (bortezomib et cetuximab) sont plus difficiles à gérer que ceux basés sur le critère répondeur/non répondeur au traitement.

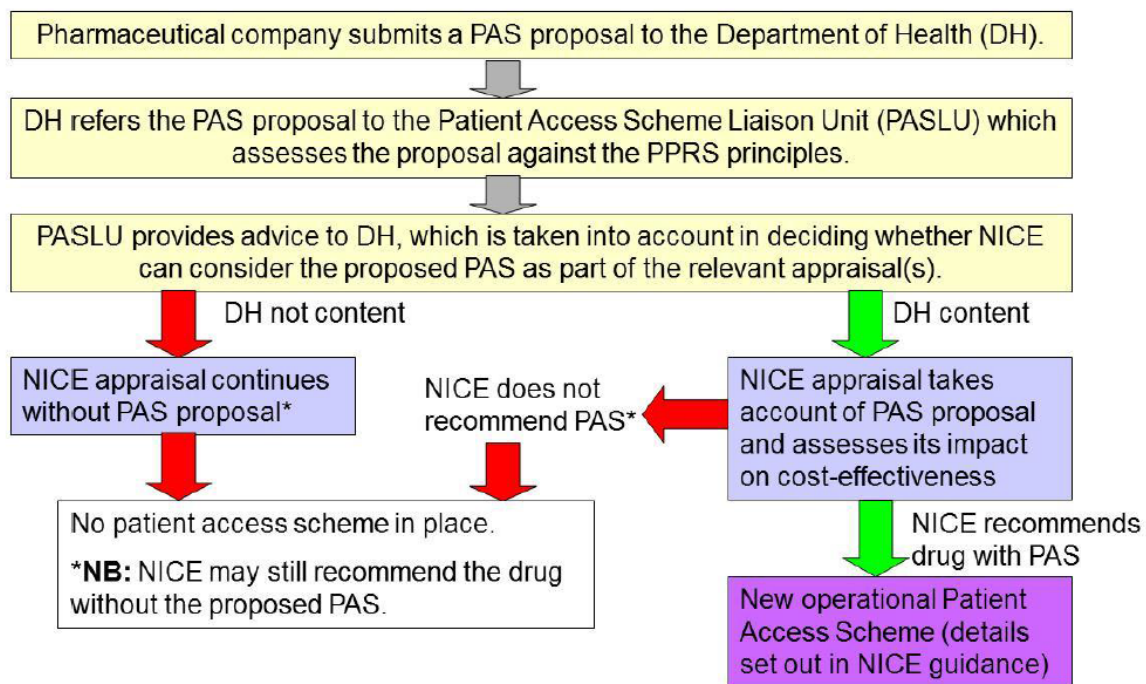
Les résultats ont ainsi montré que les PAS ne fonctionnaient effectivement pas comme prévu : les trois craintes évoquées ont bien été constatées en pratique, auxquelles s'ajoutent les différences entre les contrats existants dans un même hôpital (source de confusion) ; la conclusion indique qu'il faudrait engager plus de personnel pour pouvoir gérer correctement ces PAS.

Un point positif toutefois : la création d'une équipe dédiée au sein du NICE, la *Patient Access Scheme Liaison Unit* (PASLU),<sup>63</sup> apporte un vrai plus selon les sondés. La PASLU a été créée sur la demande du DoH suite au PPRS 2009,<sup>16</sup> dans le but d'éclairer les décisions de ce dernier vis-à-vis des propositions de PAS fournies par les industriels. Ce travail de la PASLU pour le DoH consiste en un conseil sur la faisabilité du PAS, réalisé en 12 semaines, et s'effectue avant l'évaluation proprement dite de celui-ci par le NICE (voir Figure 8 ci-dessous). Le processus est clairement formalisé<sup>40,64</sup> et les tenants et aboutissants des PAS sont clairement annoncés.<sup>53</sup> La PASLU examine la charge administrative (en particulier celle des professionnels de santé) et le coût total (négociation, implémentation et suivi) des PAS, l'aspect scientifique, robuste et facile du paramètre à suivre (toute complexité doit être argumentée et en rapport avec les bénéfices attendus du PAS) et les flux financiers doivent être pris en considération (qui paie à qui, qui est remboursé, etc). L'Angleterre a donc su prendre la mesure des problèmes soulevés par les PAS précédents (en particulier les deux exemples fondateurs que sont celui de la sclérose en plaque et celui du Velcade) et y apporter des solutions lisibles et efficaces.

Une idée intermédiaire originale, à mi-chemin entre un contrat purement financier et un contrat de partage de risque, est retrouvée dans un PAS en activité : l'industriel fournit le traitement gratuitement pour les premiers cycles de traitement ; si le patient est confirmé répondeur, alors l'industriel fournit l'ensemble des cycles nécessaires au patient en

question, en échange d'un forfait total fixe. Ce type de contrat est utilisé dans le cas d'Iressa (géfítinib), un traitement indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules.<sup>65</sup>

**Figure 8 : Processus de la *Patient Access Scheme Liaison Unit***



Source : Ferrario, A. & Kanavos, P. *Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience*. 2013.

### ► Un nouvel élan prometteur sous le contrôle du NICE

Malgré l'échec du contrat dans la SEP, qui a indubitablement bouleversé les anglais (le président du comité scientifique de l'étude supportant le contrat a publiquement fait comprendre qu'il était déraisonnable de baser des contrats de partage de risque sur des études observationnelles<sup>66</sup>), un nouvel élan est donné aux contrats de CED via la refonte du *Cancer Drug Fund*<sup>67,68</sup> (CDF).

A l'origine, ce fond a été créé pour contenir la pression publique autour des nombreux traitements anti-cancéreux refusés par le NICE (représentant tout de même 36% des demandes<sup>67</sup>). Rapidement, il a dans les faits simplement permis aux industriels de contourner l'avis du NICE pour obtenir, malgré un refus, une prise en charge par la

collectivité ; or les dépenses ont cru à un rythme insoutenable pour le financement originel, provoquant de nombreuses polémiques. Depuis cette refonte, le CDF est passé sous l'autorité du NICE, qui l'a transformé en réservoir dédié aux CED : tout nouveau traitement prometteur peut y accéder, même avant l'AMM, sous réserve de signer le contrat proposé par le NICE (qui inclut des critères clairs d'entrée et sortie du CDF, une collecte de données sur 2 ans, etc.). Tous les patients sont couverts, pas seulement ceux inclus dans l'étude (il s'agit donc d'un système de CED OWR et non OIR\*). Le NICE s'engage également à évaluer le traitement en 90 jours. Le budget annuel du fond est fixé à £340m, avec des mécanismes de sécurité permettant de ne jamais devoir refuser l'entrée à un nouveau traitement prometteur. On peut déjà citer quatre thérapies incluses dans ce nouveau CDF : bosutinib dans la leucémie myéloïde chronique, ceritinib dans le cancer du poumon, dabrafenib + trametinib dans le mélanome et enfin ipilimumab + nivolumab également dans le mélanome.<sup>68</sup>

Cette refonte du CDF fait suite à plusieurs travaux, tels que la création du « Innovation Pass » en 2010,<sup>45</sup> l'ancêtre du CDF actuel, ou encore la réflexion d'une task force des Universités de York et de Sheffield,<sup>55</sup> qui avait pour mission de développer une checklist de bonnes pratiques de CED, un retour d'expérience sur l'utilisation actuelle des recommandations, et enfin de rechercher les barrières et solutions possibles à leur implémentation, y compris un changement de la structure de prise en charge des CED (ce qui s'est finalement passé 6 ans après avec la création du nouveau CDF).

### ► Le cas de l'Ecosse

En Ecosse, la juridiction n'est plus la même, et c'est le *Scottish Medicines Consortium* (SMC) qui évalue l'inclusion des produits dans le panier de soins remboursables. Jusque très récemment, le SMC n'envisageait pas les PAS et a simplement refusé de nombreux produits.

Un exemple de traitement qui aurait pu bénéficier d'un contrat de partage de risque est Xolair (omalizumab)<sup>55</sup> : ce traitement contre l'asthme sévère revendique une réduction des hospitalisations, et également de la mortalité mais sans l'avoir prouvé dans son essai clinique. Etant simplement une hypothèse de l'industriel dans le modèle médico-

---

\* Voir Chap 1.b.

économique, cette amélioration sur la mortalité apportait donc une grande incertitude sur le ratio coût-utilité, ce qui a entraîné le refus du SMC. Sachant qu'une base médico-administrative était en place et collectait déjà toutes les hospitalisations et décès en Ecosse, une étude aurait pu être réalisée facilement pour prouver la proposition de valeur du traitement et lui permettre ainsi d'être intégré au panier de soin.

En 2008, suite à un forum traitant de l'intérêt d'implémenter des CED en Ecosse,<sup>55</sup> réalisé en partenariat entre le SMC et l'Université de Glasgow, un groupe de chercheurs en économie de la santé de cette Université a lancé deux projets : le premier sur le cas de Xolair et le second sur celui des TAVI\*. Ces projets avaient pour but d'étudier la faisabilité d'un CED dans le contexte Ecosse et de préciser en quoi ils pourraient éclairer les pouvoirs publics dans leurs décisions de remboursement. En 2009,<sup>69</sup> le NHS Ecosse annonçait la création d'un CDF dédié aux PAS.

---

\* TAVI signifie Transcatheter Aortic Valve Implantation



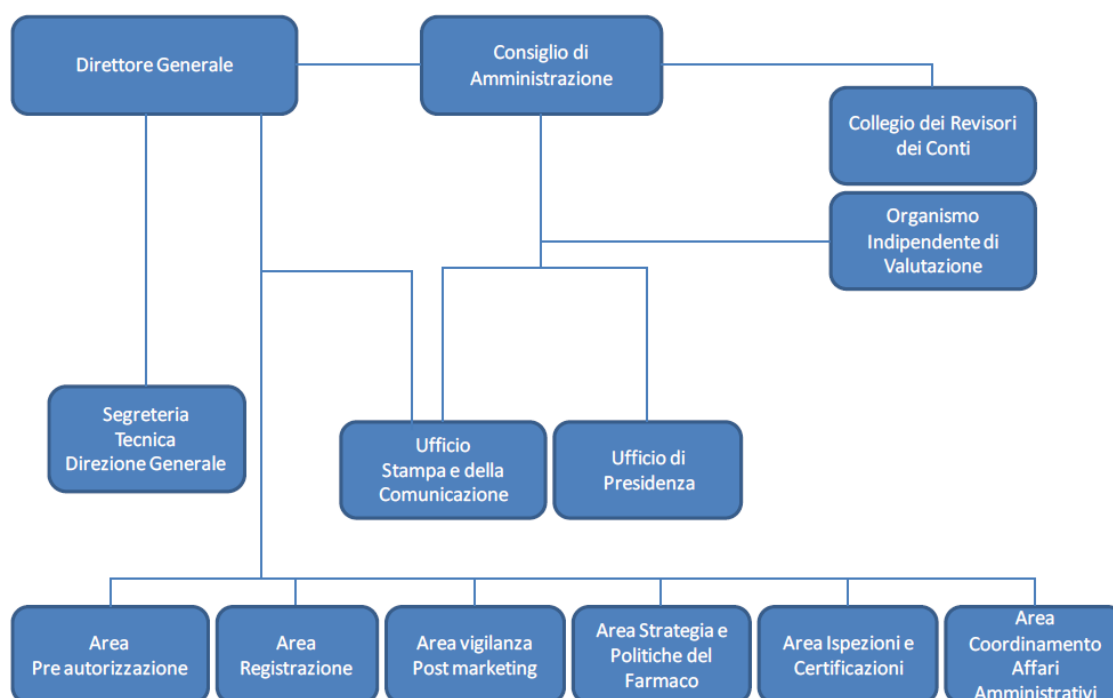
## b. Le cas italien

### ► Bref rappel du système

En Italie, les institutions réglementaires, HTA, économiques et décisionnelles sont toutes regroupées au sein de l'*Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), qui est divisée en aires<sup>70</sup> :

- l'aire 1 et 2 respectivement pour la partie clinique et d'enregistrement ;
- l'aire 4 incluant la Commission Technique et Scientifique (CTS<sup>\*</sup>), responsable de l'évaluation ETS, et le Comité Prix et Remboursement (CPR<sup>†</sup>) ;
- le Comité d'Administration de l'AIFA ratifie ensuite les accords et les publie au Journal Officiel italien,<sup>‡</sup> donc sans passage direct par les Ministères pour la prise de décision finale.

**Figure 9 : Organisation interne de l'AIFA**



Source : AIFA. *Rapporto OsMed 2015*.

\* « Commissione Consultativa Tecnico-Scientifica »

† « Comitato Prezzi e Rimborso »

‡ « Gazzetta Ufficiale »

Les médicaments sont classés en A, H, ou C selon leurs modalités de dispensation<sup>71</sup> :

- Les médicaments pris en charge par le système de santé national (SSN\*) sont classés « A » (équivalent à un agrément « Sécurité Sociale » en France) ;
- Ceux pris en charge par le SSN mais dispensés à l'hôpital sont classés « H » (équivalent à un agrément « Collectivités » en France) ;
- Et enfin, ceux qui ne sont pas pris en charge par le SSN sont dits de classe « C » : ils sont divisés en « C con ricetta » pour les médicaments de prescription obligatoire, « C-SOP »<sup>†</sup> pour les médicaments sans obligation de prescription, « C-bis » pour les médicaments OTC<sup>‡</sup>, et enfin « C-NN »<sup>§</sup> pour l'ensemble des médicaments venant tout juste d'obtenir une AMM et en attente de remboursement.

Les médicaments remboursés par le SSN en Italie sont pris en charge pour toutes leurs indications autorisées, sauf dans le cas où l'AIFA publie une « Note » de restriction des indications ou un « plan thérapeutique »<sup>\*\*</sup> qui permettent un suivi plus étroit et une restriction de l'éligibilité des patients au sein d'une ou plusieurs indications<sup>70</sup>. L'autorité nationale dispose de quatre instruments articulés entre eux pour réguler les coûts à son échelon<sup>71</sup> : fixation d'une enveloppe globale de dépenses avec un taux directeur (l'équivalent de notre ONDAM), le monitoring de la dépense pharmaceutique, l'attribution de budgets à respecter pour chaque entreprise pharmaceutique titulaire d'AMM sur le territoire, et enfin des procédures de remboursement gradué directement aux régions en fonction du niveau de dépassement de l'enveloppe (car comme pour le Royaume Uni, l'Italie finance sa santé région par région,<sup>71</sup> ce qui peut parfois entraîner une inégalité d'accès entre les régions riches et celles qui le sont moins). Comme en France, les dépenses hospitalières sont en hausse permanente (ici, +100% en 2012) ce qui peut s'expliquer par la quantité importante de médicaments innovants attribués à la classe H par rapport à la classe A.<sup>70</sup>

---

\* « Servizio Sanitario Nazionale »

† SOP signifiant « Senza Obligo di Prescrizione »

‡ « Over The Counter », les médicaments dits de libre service

§ NN signifiant « Non Negoziata »

\*\* « Piano Terapeutico »

## ► Les contrats de partage de risque en Italie

L'Italie est un pays majeur dans l'emploi de contrats de partage de risque, dont elle a véritablement instrumentalisé l'utilisation, et l'AIFA se considère la première agence réglementaire au monde à avoir proposé une solution intégrée dans ce domaine.<sup>70</sup> L'outil essentiel utilisé dans le cadre de ces contrats est la création de registres, à partir de 2005 pour les premiers<sup>70</sup> ; En Italie, contrairement au Royaume Uni, c'est l'Etat qui est en charge de la collecte de données. Ces registres sont principalement produit-spécifiques, et renseignent l'identification du patient, l'éligibilité et les données cliniques, la demande de prescription, la dispensation des médicaments, les données de suivi, la fin du traitement et enfin une éventuelle grossesse.<sup>70</sup> Ils viennent en ajout des « Notes » et des « Plan thérapeutiques » évoqués précédemment. Depuis 2012, ces registres sont même officiellement partie intégrante du système informatique du SSN (cessant d'être des éléments séparés). En 2014, ont également été ajoutés des registres non plus par produits uniquement mais par indication, dans le but de réduire les contraintes administratives pour les professionnels de santé (les données à remplir peuvent s'étaler sur un questionnaire de 11 pages, comme dans le cas d'Avastin dans le cancer colorectal<sup>72</sup> ; tout gain est donc appréciable). Ce système de registres permet de mettre en relation l'AIFA, les médecins, les pharmaciens et les régions.

Fin 2015, on comptait 196 registres et plans thérapeutiques en Italie, dont 138 registres actifs et 14 plans thérapeutiques. La liste complète est disponible sur le site de l'AIFA.<sup>73</sup> De nombreuses aires thérapeutiques sont couvertes par des registres (oncologie, psoriasis, anti-rhumatismaux, ostéoporose, ...),<sup>16</sup> de même que de nombreuses classes pharmacologiques (les antinéoplasiques, les orphans, les anti-VIH, ...). En 2015, 714 000 patients ont utilisé ces registres pour 797 000 demandes de traitements. Comme pour le NICE, une équipe est spécialement dédiée aux contrats de partage de risque à l'AIFA, d'apparemment 10 personnes.<sup>16</sup> A noter toutefois que tous les registres ne sont pas forcément la base de contrats de partage de risque.<sup>74</sup>

L'AIFA utilise principalement quatre types de contrats<sup>70</sup> :

- Le « cost sharing » (un contrat financier), dont le principe est d'appliquer un rabais pour les premiers cycles de traitement à l'ensemble des patients traités.

Exemple : Tarceva (erlotinib) dans le CBNPC doit rembourser 50% des 2 premiers cycles de traitement ;

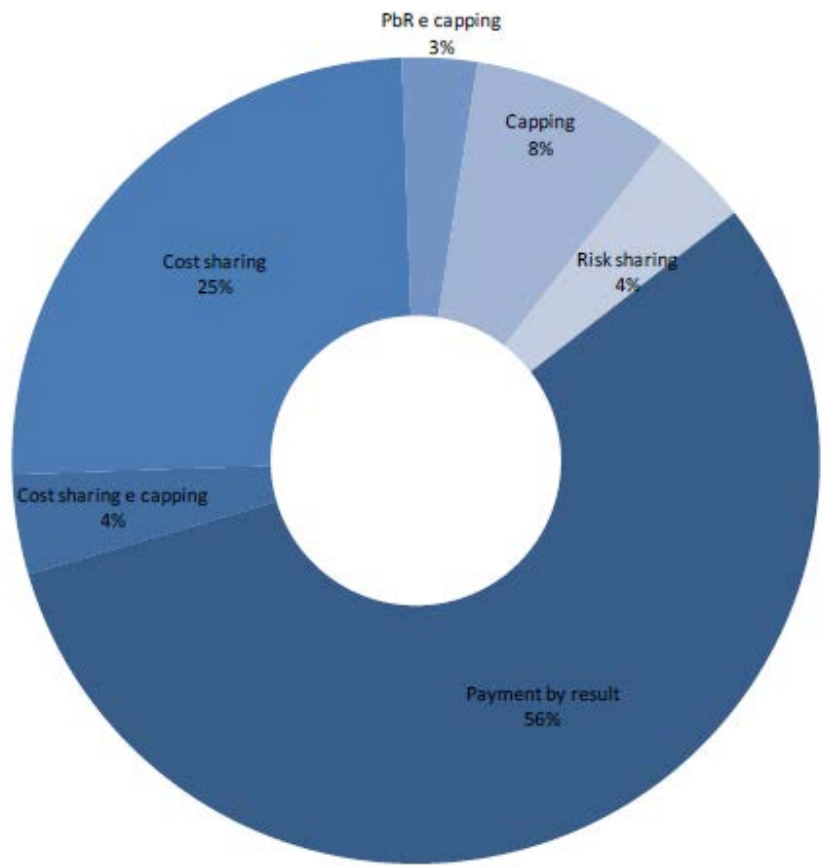
- Le « risk sharing », dont le principe est d'appliquer un rabais aux premiers cycles de traitement des seuls patients non-répondeurs. Exemple : Vectibix (panitumumab) dans le cancer colorectal doit rembourser 50% des 2 premiers cycles chez les non répondeurs ;
- Le « payment by result », dont le principe est de rembourser l'intégralité des coûts des premiers cycles de traitements des patients non-répondeurs. Exemple : Tassigna (nilotinib) dans la leucémie myéloïde chronique doit rembourser 100% du premier cycle chez les non répondeurs ;
- Le « success fee », type de contrat le plus récent, qui voit l'industriel fournir gratuitement les premiers cycles de traitement pour l'ensemble des patients ; seuls les patients répondeurs seront ensuite payés à l'industriel.\* Exemple : Esbriet (pirfénidone) dans la fibrose pulmonaire idiopathique.

Ces contrats impliquent que les patients non-répondeurs arrêtent immédiatement le traitement. La durée des « premiers cycles » est variable suivant les produits et est définie par l'AIFA. Plus de la moitié (56%) des contrats utilisés en Italie sont de type « payment by result »<sup>70</sup> (voir Figure 10 ci-dessous). En 2014, 39 M€ ont été remboursés au SSN, en 2015 c'était près de 205 M€. Le choix parmi ces quatre possibilités dépend normalement du niveau de preuve et de certitude apportés par les essais cliniques du traitement : dans le cas d'une quantité d'effet bien démontrée et d'une incertitude faible, le cost-sharing est utilisé ; pour les autres cas, le risk-sharing et le payment-by-result sont préférés (le payment-by-result concernant les médicaments dont le rapport bénéfice-risque présente une incertitude « majeure »).<sup>70</sup> La plupart du temps sont également ajoutés à ces contrats de partage de risque des contrats financiers, incluant des remises pouvant aller de 2 à 27% du prix du traitement pour certains exemples publiés.<sup>50</sup> Les délais d'accès seraient en moyenne raccourcis de 256 jours pour les médicaments faisant l'objet d'un contrat de partage de risque par rapport à ceux n'en faisant pas partie<sup>75</sup> (voir Figure 11 ci-dessous).

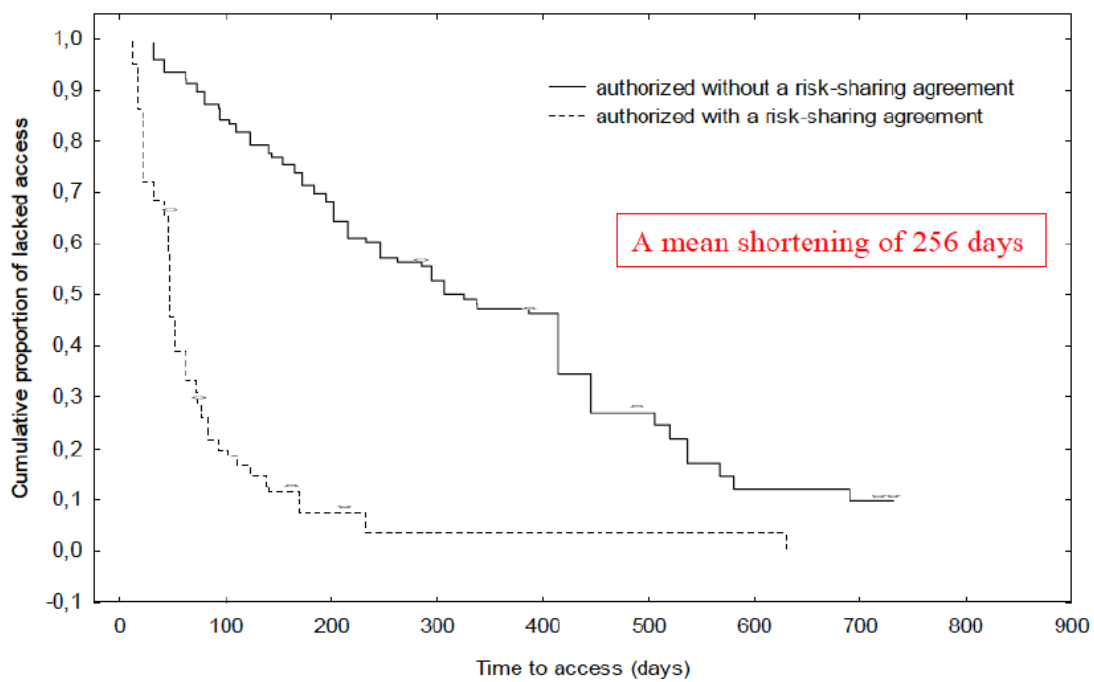
---

\* voir plus loin dans le chapitre pour plus d'explication.

**Figure 10 : Répartition des différents contrats en Italie**



**Figure 11 : Délais d'accès au marché italien, avec ou sans contrat de partage de risque**



Sources : [figure 10](#) AIFA. *Rapporto OsMed 2015* ; [figure 11](#) Garrison L, Carlson J. *Performance-based risk-sharing arrangements for drugs and other medicinal products*. University of Washington [présentation].

Une autre caractéristique du système italien, de la même manière que celui britannique, est la relativement grande transparence dont il fait preuve : les contrats de partage de risque sont clairement publiés dans le Journal Officiel italien sous les quatre termes vus précédemment, les détails de ces contrats ainsi que les pourcentages des remises « sèches » évoquées plus haut ne sont pas publiés officiellement mais peuvent parfois se trouver en cherchant bien.<sup>50</sup> Les données scientifiques récoltées dans les registres peuvent être agrégées et faire l'objet d'une analyse et de publications : le premier appel à candidature de l'AIFA pour ces projets a été effectué pour Tysabri (natalizumab).<sup>70,76</sup> Mais ce qui est plus surprenant encore, c'est qu'il est parfois même possible d'avoir des informations sur des données qui pourraient être considérées comme très sensibles : dans le cas de Tarceva (erlotinib), on apprend ainsi que la proportion de non-répondeurs est de 51,9%, entraînant ainsi 20,5% de remises de la part du laboratoire, ou encore les détails des arrêts de traitement médicament par médicament (décision clinique, progression, décès, toxicité, etc.), le nombre de patients traités, etc.<sup>50</sup>

### ► Des problèmes structurels ...

Le système des registres nationaux semble donc puissant, mais souffre tout de même de plusieurs problèmes, dont la difficulté de détecter les non-répondeurs pour certains traitements (absence de biomarqueurs, réponse différée ou diffuse, ...), mais également un problème de fond : le remboursement de la part du laboratoire ne se fait que pour les patients dont les données sont rapportées dans les registres, et dans les temps impartis ! Ainsi dès qu'un évènement n'est pas codé ou que l'hôpital « oublie » de demander un remboursement, le traitement correspondant de ce patient est considéré comme réussi et ne sera pas remboursé selon les termes du contrat de partage de risque. Il faut savoir que, malgré que son utilisation initiale soit obligatoire pour avoir l'autorisation de prescrire le traitement soumis au registre, le prescripteur n'est pas directement incité à remplir ces registres régulièrement car il n'est jamais directement concerné par les remboursements : son service débourse la somme en intégralité mais c'est le budget général de l'hôpital qui bénéficie d'un éventuel remboursement.<sup>77</sup> Une autre question est l'homogénéité de

l'accès (et de l'application de ces contrats) sur l'ensemble du territoire italien, car les régions ont des prérogatives particulières dans ce pays, qu'elles n'ont pas en France par exemple. Un dernier point enfin, lié aux types de contrats de partage de risque très normés en Italie, c'est que seul le critère « répondeur/non-répondeur » permet de déclencher la réussite ou l'échec du contrat, malgré une diversité relativement importante de critères possibles.\* A noter toutefois que certains registres considèrent uniquement le Bon Usage et la juste prescription à la place du critère « répondeur / non répondeur ».

Un autre problème, et non des moindres, est l'efficacité d'un tel mécanisme ... un article publié en 2015<sup>77</sup> relève que parmi les médicaments sous contrats de partage de risque, seules 3,3% des dépenses (121 M€ sur 3,7 Mds€ dépensés par le SSN, sur une sélection de médicaments entre 2006 et 2012) font l'objet d'un remboursement ; Un autre article montre que 33% des remboursements potentiels ont été perdus en 2013<sup>78</sup> (11% suite à un retard de transmission de l'hôpital, 22% suite à litige avec l'industriel). Si on imagine les coûts de mise en place du système de recueil des données (avant 2012, les industriels devaient payer l'AIFA pour la mise en place et le suivi de leurs registres, entre 30 et 60k€ la première année, puis moitié moins les années d'après ; en 2012, l'AIFA a fait un appel d'offre de 8,7 M€ sur 3 ans pour revoir la structure IT, le coût direct du management des registres étant estimé à 1M€ annuels<sup>78</sup>), ajoutés au temps des professionnels de santé pour les formalités administratives, il se peut qu'au final l'Etat perde plus d'argent dans le processus qu'il n'en gagne. A noter toutefois, qu'entre 2014 et 2015, les sommes remboursées ont fortement augmenté (pour rappel, en 2014 39 M€ ont été remboursés au SSN, en 2015 c'était près de 205 M€, soit un bond de 525% sur un an<sup>†</sup>), ce qui ne peut pas être entièrement lié à l'augmentation des dépenses de santé en elles-mêmes (13,1% d'augmentation entre 2014 et 2015)<sup>70</sup> et serait donc le marqueur d'une amélioration de l'efficacité du système de remboursement.

### ► ... Mais une nouvelle initiative pour tenter d'y pallier

Un nouveau mécanisme, évoqué dans cet article de 2015,<sup>77</sup> consiste à inverser les positions entre les protagonistes : l'industriel avance gratuitement les traitements et n'est

---

\* Voir Chap 1.b

† A noter que cette période correspond à l'arrivée sur le marché des nouveaux traitements contre l'hépatite C

remboursé ensuite par le SSN que pour les seuls patients répondeurs. Cette alternative, appelée « success fee » peut être tentante pour le SSN, car elle permet de renverser le rôle de celui qui avance l'argent, ce qui change les dynamiques de trésorerie. Elle permet également d'inciter le prescripteur, car c'est lui qui, cette fois, sera directement impacté par le mécanisme : en cas d'échec du traitement, c'est directement son service qui n'aura pas à déboursier les sommes en question, et non l'hôpital qui récupèrera un remboursement qui ne retombera jamais dans le budget de son service. Cette technique a été testée pour la première fois sur Esbriet (pirfénidone), un médicament orphelin indiqué dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.<sup>77,79</sup> A noter toutefois, une clause du contrat indique que, si pour une raison quelconque, la notification de succès ou d'échec du traitement n'est pas remise à la date convenue (ici, entre 165 et 195 jours après le début du traitement) à l'industriel, celui-ci peut légitimement considérer que le traitement doit être payé. Cette clause assure l'industriel de ne pas subir les défauts des collectes de données évoqués plus haut, en plus de responsabiliser le prescripteur. Une manière de contourner ce problème serait d'associer le « success fee » à une poursuite conditionnelle du traitement uniquement si la réponse sur le succès ou l'échec a bien été transmise à l'industriel. Une fois ce seuil des 6 mois franchi, le médicament est acheté selon les voies traditionnelles.



## c. Le cas français

### ► Bref rappel du système

En France, lorsqu'un industriel obtient une AMM, il doit commencer par s'adresser à la Haute Autorité de Santé<sup>80</sup> (HAS). La HAS évalue le produit présenté à travers une ou plusieurs commissions : la Commission de la transparence (CT) dans le cas des médicaments ou la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) dans le cas des DMs, auxquelles vient s'ajouter la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) lorsque le produit revendique une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau I à III et un chiffre d'affaires (CA) supérieur à 20 M€. <sup>81</sup>

Une fois le médicament évalué par la HAS avec un avis positif à l'inscription sur la (les) liste(s) remboursable(s), l'industriel peut s'adresser au Comité économique des produits de santé (CEPS),<sup>82</sup> l'organe interministériel en charge de la régulation économique des produits de santé et de la fixation de leurs prix après négociation avec l'industriel. Contrairement au système anglais où l'essentiel de la décision repose sur le rapport coût-utilité (et avec un seuil défini), en France la négociation repose essentiellement sur la valeur de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), le rapport coût-utilité n'a été ajouté que récemment comme critère dans la fixation du prix.

Le LEEM (association représentant l'industrie pharmaceutique française) et le CEPS négocient environ tous les 4 ans un accord cadre pour définir les règles de la fixation du prix des médicaments en France. <sup>83</sup>

### ► Un cadre officiel pour les contrats de partage de risque

Dans l'Accord-Cadre de 2012,<sup>84</sup> l'article 10ter évoque pour la première fois les contrats de partage de risque, en indiquant que les variations du prix peuvent être fonction du degré d'atteinte d'indicateurs de résultats contractuellement arrêtés. Dans l'accord cadre de 2016,<sup>85</sup> un article entier est désormais dédié aux contrats de partage de risque (appelés

« contrats de performance », article 12) : « au cas où les modalités de fixation des prix de droit commun ne permettraient pas de trouver un accord, le prix de certains médicaments peut être fixé, à la demande du Comité ou de l'entreprise, conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle. »

Cet article précise également que le dénouement du contrat peut aboutir à une baisse du prix ou un versement de remise tandis que celui de 2012 n'évoquait que la baisse de prix, ce qui fait une différence tangible pour les industriels à cause du mécanisme d'IRP et de l'importation parallèle\*. L'article explique également que les sources des données utilisées dans le cadre de tels contrats peuvent être variées : étude observationnelle bien sûr, mais également le suivi d'indicateurs tirés de registres, données de marché, bases médico-administratives, « ou toute autre source jugée appropriée. ».

Malgré ces dispositions favorables et bien qu'ils y existent depuis plus de 10 ans,<sup>6</sup> très peu de contrats de partage de risque ont été conclus en France (des sources évoquent 5 ou 6 contrats<sup>16</sup>). En effet, divers présidents du CEPS se sont publiquement exprimés sur le sujet :

- « Les contrats de partage de risque n'ont pas vocation à se substituer à un développement clinique incomplet » (Noel Renaudin, ISPOR Paris 2009)<sup>6</sup> ;
- Les expériences actuelles posent question, en particulier en oncologie et dans le diabète (Dominique Giorgi, Académie nationale de Pharmacie 2015)<sup>47,48</sup> ;
- Ils doivent être utilisés en dernier recours, quand la négociation est dans une impasse, et ne doivent pas découler d'une stratégie d'entrée de jeu de l'industriel (Maurice-Pierre Planel au cours des *entretiens de Châtenay* en mai 2016).<sup>22</sup>

De même, le directeur de la Sécurité Sociale s'est exprimé ainsi, le 8 juin 2016 dans le cadre de son audition par le Conseil économique, social et environnemental<sup>86</sup> : [Il existe] « des contrats de partage de risques, de contrats à la performance, permettant de payer en lien direct avec la performance du produit. Idée séduisante sur le papier, mais extrêmement difficile à mettre en œuvre en pratique, d'abord et fondamentalement parce que se mettre d'accord sur l'évaluation de cette performance « s'avère en réalité extrêmement difficile quand bien même les choses ont été écrites en amont » »

---

\* Voir chap 1.a.

## ► Les études post-inscription, un type de contrat de partage de risque informel ?

Les contrats de partage de risque « officiels » sont donc rares en France. Mais n'y aurait-il pas d'autres mécanismes bien connus qui pourraient y être assimilés ?

Il existe un mécanisme d'évaluation de la performance qui pourrait s'apparenter à un CED OWR<sup>5</sup> : il s'agit des « demandes d'études post-inscription », utilisées pour la première fois en 1997.<sup>6</sup> A la différence des études post autorisation (dont les Post-Authorization Safety Study<sup>1</sup> (PASS) sont un bon exemple), qui servent principalement à réduire l'incertitude sur le rapport bénéfice-risque intrinsèque du produit (rapport qui justifie l'octroi de l'AMM), les études dites « post-inscription » sur les listes des traitements remboursables par la Sécurité Sociale visent le plus souvent à réduire l'incertitude sur le profil d'utilisation en vie réelle dans un système de santé donné d'une part, et de préciser l'efficacité en vie réelle du traitement, seul ou en comparaison à ses concurrents suivant le type de demande, d'autre part.

Ces demandes peuvent avoir pour origine la HAS ou le CEPS, les deux entités étant maintenant connectées via le Comité de Suivi des Etudes en Vie Réelle (CSEVR).<sup>85</sup> De toute manière, HAS et CEPS doivent coopérer dans le cas des contrats de partage de risque, chacun apportant son expertise à la réalisation du contrat.<sup>6</sup> De plus, l'Accord-Cadre de 2012 (article 11) précisait que la HAS donne son avis sur le protocole de l'étude, évalue les résultats et fixe avec le CEPS le degré d'atteinte des objectifs. L'Accord-Cadre de 2016 précise qu'en cas de désaccord sur le dénouement du contrat, le CEPS consultera le comité scientifique de l'étude.

Jusqu'il y a peu toutefois, ces demandes n'étaient pas toujours respectées, sans entraîner pour autant un retrait des listes remboursables des traitements concernés, on ne pouvait donc pas vraiment appeler ça un CED Only WR ; Avec la création du CSEVR entre autres, les autorités françaises ont voulu donner un signal fort aux laboratoires pour respecter ces demandes d'étude.

L'autre point majeur qui distingue ce processus d'un CED classique est l'absence de critères prédéfinis d'évaluation du traitement à la suite de l'étude. En effet, il ne s'agit pas d'un « contrat » au sens propre, avec des engagements écrits pour les des deux parties qui seraient 1) étudier le traitement selon des critères définis en commun pour répondre à une question commune amenant à 2) une évaluation prévisible et actée sur des résultats pré-

spécifiés amenant à un prix défini. Il s'agit ici d'une réévaluation large dont les aboutissants ne sont pas connus au préalable et la part de la négociation ex post reste prépondérante. Le format des études post inscription françaises respecte d'ailleurs les cinq points édictés par la Task Force de l'Ispor pour caractériser un contrat de partage de risque.\* Certains auteurs considèrent toutefois que les études post-inscription ne servent pas à collecter des données de performance mais seulement à affiner les clauses prix-volume.<sup>87</sup> Ces mêmes auteurs ont pourtant inclus les études post inscription, l'année suivante dans une de leur publication,<sup>27</sup> aux contrats de partage de risque associés à des études dites « d'impact », recherchant la causalité de l'effet du traitement.

### ► D'autres pistes de contrats de partage de risque en France

Un autre processus bien connu en France, et qui pourrait être classé comme un contrat de partage de risque CED OIR cette fois ci, c'est le mécanisme des autorisations temporaires d'utilisation<sup>88</sup> (ATU) : on autorise l'accès au marché pris en charge par la collectivité mais uniquement à l'intérieur d'une collecte de données encadrée (différent des études OWR comme les études post inscription, où seule une fraction de la population traitée est incluse dans l'étude). Comme pour les études post-inscription toutefois, il n'est pas fait mention ex ante de critères d'évaluation pour la détermination finale du prix/remboursement,<sup>6</sup> l'utilisation de ces données dans les dossiers de demande de remboursement à la CT étant d'ailleurs assez récente et ne représentant souvent pas un point principal des dossiers.

Dans le même principe, les recommandations temporaires d'utilisation<sup>89</sup> (RTU) représentent également une forme de CED OIR. Ce mécanisme s'applique à des traitements déjà commercialisés en permettant d'encadrer certaines prescriptions hors AMM, lorsqu'un besoin thérapeutique est constaté et que le rapport bénéfice risque dans cette indication hors AMM est considéré favorable a priori. Le laboratoire doit par contre théoriquement s'engager à développer rapidement une AMM officielle pour cette indication.

Le programme de soutien aux techniques innovantes, coûteuses ou non (PSTIC),<sup>90</sup> créé au début des années 2000,<sup>87</sup> peut aussi être assimilé à un CED OIR : « le PSTIC a pour

---

\* Voir Chap 1.b

fonction principale la réalisation d'études comparatives dont l'objectif est de démontrer l'utilité clinique et médico-économique d'une innovation dont l'efficacité clinique a été préalablement validée. Ce programme permettra donc d'établir, dans le contexte français, la place de l'innovation dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique, son impact en termes médico-économique et de santé publique. [...] Les résultats de ce programme permettront de faciliter et d'accélérer l'évaluation de l'innovation, notamment par la haute autorité de santé (HAS), en vue d'une prise en charge optimale par la collectivité ». Le PSTIC a récemment changé de nom pour s'appeler « programme de recherche médico-économique (PRME) ».<sup>91</sup>

Enfin, le forfait innovation (FI),<sup>92,93</sup> inauguré en 2009 et réformé en 2015,<sup>94</sup> représente un dernier mécanisme de CED OIR français, pour une fois spécifique aux DMs et actes innovants : « Le forfait innovation est [...] un pari « éclairé » sur une innovation à fort potentiel pour laquelle la collectivité est prête à engager une approche du type « payer pour voir » au lieu de l'approche de droit commun « voir pour payer » [et] consiste donc en une prise en charge dérogatoire et temporaire d'un DM ou acte innovant conditionnée à la réalisation d'une étude visant à fournir des données cliniques ou médico-économiques manquantes.

Tous ces mécanismes s'appliquent au contexte français uniquement, finançant et cherchant à collecter et analyser des données françaises en premier lieu. Launois<sup>27</sup> classe les ATU, PRME (ex STIC) et FI dans les contrats de partage de risque dits de « recherche de causalité », bien que nous doutions que les ATU servent à rechercher la causalité de l'effet du traitement couvert ;

Comme nous venons de le voir, en France les accords de type « payer pour voir » (CED) ne sont généralement pas soumis à des critères d'évaluation et de prix définis à priori, il s'agit seulement d'une invitation à une (ré)évaluation et (re)négociation de manière large. Pour l'industriel, il y a la perte de la prévisibilité amenée par les contrats où les critères sont explicites. Pour le payeur, il y a la possibilité d'utiliser d'autres sources de données qui seraient produites au cours du contrat.

## ► Quelle place pour les contrats de partage de risque en France ?

On vient de voir que malgré l'apparente absence de contrats de partage de risque, la France recèle de nombreux mécanismes de prise en charge avec collecte de données de santé, mais dont les critères d'évaluation sont principalement implicites. Quelle serait la place des contrats de partage de risque avec critères d'évaluation explicites en France<sup>6</sup> ?

Pour les traitements ayant bénéficié d'une évaluation d'ASMR I, II ou III, un contrat de partage de risque ne devrait normalement pas avoir lieu car, pouvant être assimilé à un rabais déguisé, il donnerait selon toute probabilité lieu à une sortie de la convention de l'Accord-Cadre Leem-CEPS garantissant le « prix européen ».\*

On peut toutefois imaginer plusieurs scénarios qui inciteraient les deux parties à aller dans ce sens<sup>6</sup> :

- 1) Lorsque l'avis d'efficacité présente une réserve méthodologique majeure, ou que les conditions permettant d'évaluer l'efficacité ne sont pas présentes, le CEPS peut se permettre de sortir du corridor de prix européen. Les deux parties peuvent alors s'entendre sur un accord de partage de risque qui permettrait d'un côté de maintenir les ambitions de prix de l'industriel, et de l'autre de fournir des gages de l'efficacité du traitement dans des conditions réelles d'utilisation (que ce soit en montant une étude permettant de lever la réserve majeure ou en engageant un paiement à la performance pour garantir l'efficacité, par exemple) ;
- 2) Lorsque l'évaluation est parfaite (ASMR + avis d'efficacité) mais que le traitement est pressenti pour avoir un impact budgétaire très important et que la négociation est dans une impasse, les deux parties peuvent s'accorder pour réaliser un contrat de partage de risque en échange d'une mise sur le marché rapide. Dans ce cas, un contrat de type paiement à la performance pourra être préféré à un contrat de type CED, car les effets sont immédiats (versus à la fin de l'étude pour un CED) et qu'il ne s'agit pas de résoudre une incertitude de développement mais de limiter l'impact budgétaire aux seuls patients qui en bénéficieront le plus. Ce cas de figure s'est retrouvé pour l'arrivée de Sovaldi en France<sup>47,48†</sup> ;

---

\* Voir l'Accord-Cadre 2016 pour comprendre ce concept de « prix européen »

† A noter toutefois que, dans le cas de Sovaldi, le contrôle budgétaire n'était pas entièrement assuré par le contrat de P4P, du fait de la haute efficacité attendue pour ce médicament : un contrôle par le mécanisme du taux W a été instauré en plus.

- 3) Une troisième hypothèse serait le cas d'un traitement encore une fois bien évalué, mais dont la CT souhaiterait pouvoir mieux cibler la population, par exemple via la recherche de marqueurs biologiques ou de sous-groupes avec des critères prédictifs de bonne réponse. Dans ce cas, un contrat de partage de risque de type CED serait le plus approprié.

Pour les traitements ayant reçu une ASMR IV, donc en dehors des conditions du corridor de prix européen tel que défini dans l'Accord-Cadre, mais avec des ambitions de prix fortes, le contrat de partage de risque peut également présenter un intérêt dans le cas où le laboratoire revendique une neutralité budgétaire au prix proposé (voire des économies), ou lorsqu'il présente un avantage difficilement démontrable dans un essai clinique traditionnel (pouvant justifier l'attribution d'une ASMR IV seulement, par exemple). Ce cas de figure est retrouvé dans le cas du Risperdal Consta<sup>6</sup> : il s'agit d'une nouvelle forme à libération prolongée de la rispéridone, un antipsychotique connu dans le traitement de la schizophrénie ; du fait de cette forme à libération prolongée, et de l'amélioration mécanique de l'observance au traitement qui en découle, le laboratoire attendait une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises, entraînant ainsi une baisse du nombre de recours à une hospitalisation (amenant donc à des économies pour le système de santé). Cet argument n'ayant pas été retenu par la CT dans son avis, conduisant à une ASMR IV, le laboratoire a demandé à prouver en vie réelle son argument. L'accord conclu prévoyait d'abord le versement d'une provision par le laboratoire, correspondant à la baisse de prix prévue en cas d'échec ; en cas de réussite, cette provision était retournée au laboratoire et le prix était maintenu. Dans le cadre de l'étude, 1600 patients ont été suivis pendant 1 an.<sup>75</sup> En l'occurrence, la démonstration a été positive. (A noter que l'accord initial prévoyait que la CT augmente l'ASMR du traitement à la suite de l'évaluation de l'étude de vie réelle, pour permettre la réussite du contrat ; l'ASMR n'a pas été améliorée mais le CEPS a accepté de valider la réussite du contrat ; Dominique Giorgi, ancien président du CEPS, a toutefois indiqué que les contrats de partage de risque basés sur une amélioration de l'ASMR ne seront désormais plus acceptés par le CEPS<sup>95</sup>).

Enfin, pour les traitements ayant reçu une ASMR V, la possibilité de mise en place de contrats de partage de risque semble très limitée.

## ► Nouvelle de dernière minute avant impression du manuscrit

Le 7 septembre 2016, les Ministres de la santé, de l'économie et des finances ont rendu publique une nouvelle « lettre d'orientation » à destination du président du CEPS. Ce processus permet régulièrement de faire le point sur les directives données par le gouvernement au CEPS pour les années à venir, et celle-ci évoque pour une fois notre sujet :

« Vous utiliserez les contrats de performance [note de l'auteur : lire « les contrats de partage de risque »] à bon escient, lorsque des garanties de bonne exécution vous apparaîtront réunies. Leur application potentielle se concentrera sur les médicaments qui répondent à des besoins thérapeutiques non couverts et leur mise en œuvre devra être simple. Par ailleurs, de tels contrats ne devront pas faire porter le risque financier sur l'Assurance Maladie. Le rapport d'activité annuel fera un bilan des recours à de tels contrats et présentera leur suivi d'exécution. »

On notera ici que, outre limiter ces contrats aux besoins non couverts et d'exécution simple, les Ministres ont souhaité mettre en avant deux notions d'importance : d'une part le risque financier ne devra pas porter sur l'Assurance Maladie (mais sans précision ; s'agit-il d'inverser le payeur initial et celui qui est remboursé, comme dans le cas des « success fee » italiens ?), et d'autre part ces contrats seront évalués et leur évaluation rendue publique (il s'agit là, à notre connaissance, d'une première dans le cadre des contrats de partage de risque).

Il conviendra de lire le rapport annuel du CEPS de 2016 pour voir l'utilisation qui sera faite de ces directives ministérielles.



**Au cours de ce chapitre, nous avons vu que les britanniques sont sans doute les plus connus dans le cadre des contrats de partage de risque. Leur système fonctionne de manière séparée entre le DoH et la NICE. Les PAS correspondent à une procédure dérogatoire mais qui est entrée dans les normes officielles avec les PPRS 2009 et 2014. Une unité spéciale du NICE, la PASLU, a été constituée à ce dessein. La plupart des PAS sont toutefois des contrats financiers, à la suite de plusieurs exemples difficiles et d'un pragmatisme orienté « budgétaire » alors même que le système britannique fonctionne sur une base d'« efficacité ».**

**Les italiens sont considérés comme les plus gros utilisateurs de contrats de partage de risque au niveau mondial, et des pionniers dans l'intégration totale de ce système : il s'agit d'une procédure standardisée et de droit commun, qui repose la plupart du temps sur des contrats basés sur l'utilisation et dont l'ensemble du processus repose uniquement sur l'AIFA (à l'inverse du système britannique). Il s'agit d'une véritable volonté politique, car le système italien est un système traditionnellement basé sur des considérations « budgétaires » où l'évaluation de l'efficacité des produits n'est même pas obligatoire. Comme dans le système britannique, une équipe entière est dédiée à ce sujet à l'AIFA.**

**Les français semblent plus réticents aux contrats de partage de risque, et disposent de peu d'exemples formels et connus, bien qu'utilisés depuis de nombreuses années. Il s'agit donc d'une procédure dérogatoire et rare, mais toutefois officialisée dans les récents Accords-Cadres. A la différence des deux autres pays, tout ce qui entoure ces contrats est assez confidentiel, et très peu filtré dans le domaine public. L'ensemble du contrat est géré par le CEPS, sans équipe supplémentaire dédiée, et seule l'évaluation scientifique est théoriquement du ressort de la HAS. La position régulièrement adoptée par les officiels français veut que ce type de contrat reste du domaine de l'exception. On peut toutefois assimiler de nombreux autres mécanismes de prise en charge particuliers à des contrats de partage de risque. A noter également, la toute récente lettre d'orientation des Ministres au CEPS semble favorable à l'utilisation de contrats de partage de risque officiels, ainsi qu'à leur évaluation rendue publique, ce qui est très prometteur.**

### 3. COMMENT OPTIMISER UN CONTRAT DE PARTAGE DE RISQUE

---

#### a. Ceux qui ont raté, ceux qui ont réussi

##### ► Celui qui a raté ...

Le plus célèbre des exemples de contrat de partage de risque amenant débat sur sa réussite est sans doute celui des traitements de la sclérose en plaque (SEP) par interférons béta / acétate de glatiramère\* en 2002 au UK ; Après évaluation,<sup>96</sup> le NICE avait reconnu l'efficacité de ces produits dans le cadre de leurs essais cliniques, mais n'avait pas accepté l'extrapolation de leur effet sur le long terme. En effet, la sclérose en plaque est une maladie très hétérogène se caractérisant par des phases de rémission/poussées plus ou moins fréquentes et plus ou moins sévères, espacées sur toute la vie du patient, dégradant au fur et à mesure sa qualité de vie et augmentant son handicap.<sup>97</sup> Cette hypothèse d'extrapolation de l'effet sur le long terme (en particulier le bénéfice sur le handicap) amenait une incertitude très grande sur le résultat, et le NICE a considéré qu'ils ne remplissaient pas les conditions pour être jugés coûts efficaces aux vues des données court-termistes fournies.

Toutefois, sous la pression du Multiple Sclerosis Trust et de l'Association of British Neurologists (ABN), sachant que quelques 100 000 personnes seraient atteintes de SEP au UK,<sup>98</sup> le NICE a été forcé de revenir sur sa décision et de considérer un contrat de partage de risque, négocié entre le DoH et les industriels<sup>99</sup> ; Les produits seraient évalués en vie réelle sur une période de 10 ans avec une analyse des données tous les 3 ans pour ajuster le prix (plus de £ 8 000 par an<sup>100</sup>) sur un ratio de coût-utilité de £36 000/QALY. Le contrat est de type CED OWR<sup>†</sup> : l'ensemble des patients répondant aux critères d'éligibilité seraient traités, mais seule une cohorte (7000 patients) serait suivie dans le

---

\* Les traitements en questions sont Avonex (interferon beta-1a), Betaferon (interferon beta-1b), Copaxone (glatiramer acetate) et Rebif (interferon beta-1a) à l'origine, puis Plegridy and Extavia ont rejoint le contrat.

† Voir Chap 1.b

cadre du contrat. Les quatre pays du Royaume Uni ont participé via leur Ministère de la santé respectif.<sup>101</sup>

Plusieurs critiques ont rapidement été soulevées, en particulier méthodologiques<sup>102</sup> : le modèle utilisé pour le contrat est le même que celui utilisé dans l'évaluation initiale par le NICE, sans prise en compte des éventuelles spécificités de la vie réelle (voir plus loin) ; dans le modèle utilisé, le seuil de £36 000/QALY n'est théoriquement atteint qu'à partir d'un horizon de 20 ans ; la cohorte témoin « sans traitement » correspondait à 1000 patients enrôlés dans les années 1970/1980 au Canada et suivis sur 25 ans ; l'azathioprine (traitement bien connu et peu cher) n'a pas été pris en compte dans le modèle ; les patients n'étaient pas randomisés, sans aucune mention sur les méthode d'appariage utilisées pour y faire face (une marge arbitraire de 20% a été établie pour prendre en compte ces incertitudes, sans justification) ; les calculs de puissance statistique justifiant les 7000 patients inclus n'ont pas été évoqués ; les critères de jugement seront évalués en ouvert ; ... Peuvent également s'ajouter la difficulté de recrutement des patients (3 ans après, les inclusions ont stoppé à 5000 patients) et l'adhérence en vie réelle (90 % dans les essais cliniques, tandis que seulement 70-80% étaient adhérents en vie réelle<sup>34</sup>).

La première analyse intermédiaire à 2 ans<sup>103</sup> est clairement marquée par les problèmes de gouvernance du contrat qui sont apparus<sup>104</sup> (voir Figure 12 ci-dessous) : vu les enjeux, les industriels et le DoH se sont fortement impliqués, alors même que la gestion quotidienne et l'ensemble des données appartenaient au MS Trust.\* Le comité de pilotage incluait les DoH des quatre pays, les quatre industriels, le MS Trust, la MS Society, l'ABN, le Royal College of Nursing, et le UK MS Nurse Specialist Association.<sup>103</sup> Un comité scientifique indépendant était présent, constitué d'un président, un biostatisticien et un expert non affilié à l'industrie ; Toutefois, le MS Trust, la MS Society, l'ABN, les quatre DoH, les quatre industriels, les principaux médecins investigateurs y assistaient (officiellement en tant qu'observateurs seulement, mais ayant le droit de faire des observations écrites ou orales, et de voir les propositions de modification de prix). Notons que le NHS n'était, lui, pas inclus dans le comité. Enfin, l'Université de Sheffield, responsable du modèle initial et de l'analyse des données pour cette première étape, s'est retirée du projet sur fond de problèmes de gouvernances, de droits d'accès aux données et de libertés de publication.<sup>100</sup>

---

\* Rappelons que le MS Trust faisait partie des lobbies d'influence ayant contesté l'avis initial du NICE

Cette analyse fait également état des problèmes sur les données elles-mêmes : les données de seulement 34,5% des patients étaient disponibles, et montrent des résultats non cohérents avec ceux des essais cliniques (la progression était pire chez les patients traités que dans la cohorte témoin).<sup>100</sup> Certains patients montrent au contraire des régressions de la maladie (améliorations du handicap), ce qui n'était pas prévu dans le modèle initial.<sup>103</sup> Aucun signe ne semble montrer que les traitements à l'étude sont coût-efficaces. Le choix de la cohorte témoin est critiqué, car l'évolution naturelle de la maladie semble avoir changé depuis (les patients progressent moins vite maintenant, amenant une surestimation de l'effet des traitements). Une étude *ad hoc* a également été lancée en parallèle pour recueillir spécifiquement des données de coût et de qualité de vie. De plus, les critères d'éligibilité aux traitements par l'ABN ont été élargis après l'arrêt des inclusions dans l'étude, réduisant d'autant la validité externe de l'étude (les patients traités en vie réelle ne correspondent plus exactement aux patients inclus dans l'étude).<sup>103</sup>

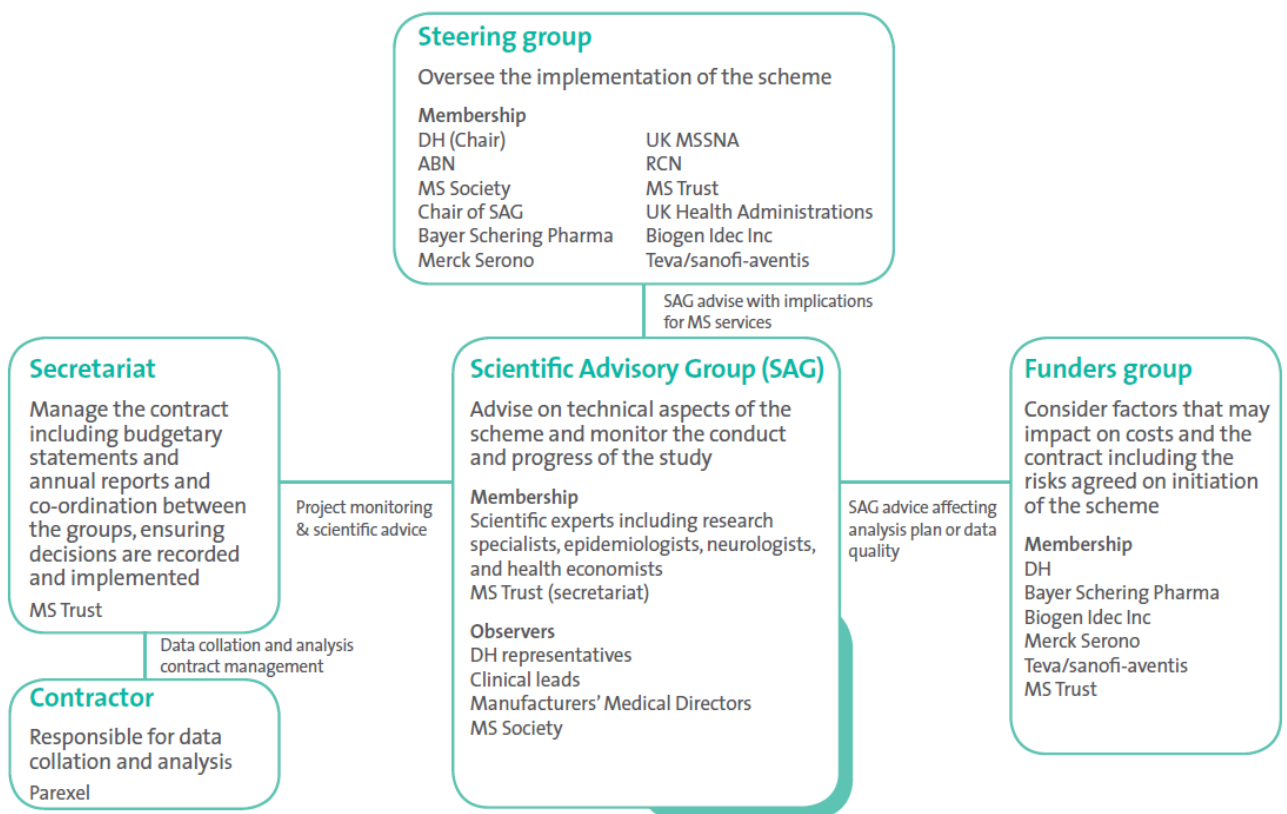
Des estimations font part d'un coût annuel du contrat d'environ 50 M€, et près de 100 M€ en comptant les patients traités non inclus dans la cohorte (rappelons qu'il s'agit d'un CED OWR).<sup>100</sup> Après cette première analyse montrant une perte de chance chez les patients sous traitement par rapport à ceux non traités, les prix des traitements n'ont d'ailleurs pas changé ; Trois raisons ont été données<sup>105</sup> pour justifier cela, qui étaient pourtant connues avant de lancer l'étude, jugées suffisamment mineures pour ne pas empêcher son lancement, et surtout aucune n'étant de nature à justifier un changement de conclusion sur l'efficacité des produits.

Un nouveau traitement est arrivé sur le marché après le lancement du programme, le Tysabri (natalizumab), avec un coût annuel de £15 000 qui n'a pu être validé par le NICE que grâce au fait que l'Interféron était désormais considéré comme le traitement de référence à son prix liste de £8 000.<sup>100</sup> De plus, malgré l'arrivée de nouveaux traitements plus efficaces qui pourraient potentiellement entraîner une suppression de la prise en charge des Interférons, le contrat doit se poursuivre sur la durée prévue, amenant à une inefficacité plus large du système (donc l'inverse de l'effet initialement recherché). Enfin, et bien qu'après avoir fortement réfuté toute ingérence dans le comité scientifique de l'étude de la part des différentes parties prenantes, le président de ce dernier a conclu en disant « il y a un risque moral à ne pas honorer ses engagements ; mais ce risque ne survient que si de prochains contrats de partage de risque sont basés sur des études

observationnelles sont conclus. Le gouvernement et les industriels seraient mal avisés de parier l'argent du contribuable ou celui des actionnaires sur des entreprises aussi précaires. »<sup>66</sup>

Plusieurs auteurs ont reproché au gouvernement de ne pas avoir utilisé ces fonds pour mener à bien un essai clinique randomisé traditionnel à la place de cette étude observationnelle. Un exemple américain,<sup>106\*</sup> ressemblant à celui de la SEP au UK au vu de la pression mise sur les régulateurs/payeurs pour prendre en charge cette thérapie, a quant à lui réussi à poursuivre des essais cliniques malgré la mise à disposition du produit en routine clinique, permettant *in fine* de démontrer la surmortalité associée à cette procédure<sup>107</sup> ; sans cela, cette stratégie serait certainement devenue le standard de traitement, comme ça a été le cas ici pour la SEP.

**Figure 12 : Gouvernance du contrat dans la sclérose en plaque**



Source : Department of Health (England). *The Risk Sharing Scheme for Disease Modifying Therapies in MS*.

\* Il s'agissait de chimiothérapie à haute dose suivie d'une transplantation de cellules souches autologues, dans le cancer du sein métastatique

### ► ... Et ceux qui ont réussi ! (1/2)

Vis à vis des contrats ayant bien réussi, le premier exemple est celui de Januvia (sitagliptine) et Janumet (sitagliptine et metformine), deux antidiabétiques oraux commercialisés par Merck & Co aux USA. Le contrat a été signé en 2009<sup>108</sup> avec Cigna, une grande compagnie d'assurance américaine ; l'industriel accepte de baisser le prix de son traitement si une part plus grande d'assurés de Cigna sous traitement antidiabétique oral atteint le niveau d'HbA1c recommandé, que ces patients soient traités par Januvia/Janumet ou non. La baisse de prix augmente encore si les patients sous Januvia/Janumet améliorent leur adhérence.<sup>23,34</sup> Vis-à-vis des contrats de partage de risque classiques, c'est un raisonnement à l'envers : plus le traitement est un succès, plus le prix baisse ! L'assureur a ainsi directement intérêt à améliorer la prise en charge de ses assurés. Les traitements Merck sont également inscrits sur la liste « favorite » de l'assureur, entraînant une baisse du reste à charge pour le patient.

Le rationnel derrière cette démarche est simple : un patient adhérent et dont le niveau de contrôle de l'HbA1c est satisfaisant aura moins d'hospitalisations et de complications pour son diabète de type 2. C'est une stratégie gagnante pour les patients (gain en santé via la baisse des complications, gain économique via le reste à charge), c'est une stratégie gagnante pour l'assureur (baisse des coûts d'hospitalisation, baisse du coût d'acquisition du traitement) mais c'est également une stratégie gagnante pour l'industriel (augmentation des parts de marché via la mise sur la liste « favorite » [promotion par l'assureur et facilité d'achat pour le patient], augmentation de l'adhérence [plus de comprimés sont consommés] et enfin une valorisation sur l'image de marque retirée de la publicité autour de ce contrat).

Sachant que Cigna avait déjà un programme de surveillance de l'HbA1c en place, et que l'adhérence était dérivée des demandes de remboursement des traitements achetés en pharmacie, l'infrastructure de collecte des données servant à ce contrat était déjà en place. En Octobre 2010,<sup>34</sup> Cigna annonce une amélioration de 5% du contrôle glycémique chez ses assurés, et une adhérence de 87% pour Januvia/Janumet ; l'assureur indique que l'un des éléments clé de la réussite de ce contrat était l'alignement des intérêts entre payeur et industriel.

En l'occurrence, ce contrat de partage de risque servait aussi de stratégie d'occupation du marché de la part de l'industriel, car une nouvelle classe thérapeutique (les GLP1, avec Byetta [exenatide]) concurrente était sur le point d'entrer en compétition : en améliorant son image de marque, en fidélisant ses patients et Cigna via l'adhérence et les rabais, et en inondant le marché avec son traitement moins cher, Merck s'assurait une défense contre l'arrivée de Byetta.

### ► ... Et ceux qui ont réussi ! (2/2)

Un deuxième exemple de contrat réussi concerne Actonel (risédronate), un traitement anti-ostéoporotique commercialisé par Sanofi aux USA. Le contrat a été signé en 2008<sup>34</sup> avec Health Alliance, une autre grande compagnie d'assurance américaine ; Dans le cas présent, ce traitement d'environ 100 \$ mensuels était confronté à la concurrence de génériques à bas prix dans la même classe thérapeutique.

La particularité de ce contrat vient du fait que l'industriel s'engage à prendre en charge le coût des fractures non vertébrales survenues chez les patients prenant Actonel. C'est probablement la première fois<sup>75</sup> qu'un contrat de partage de risque considère le remboursement, non pas du coût du traitement lui-même en cas d'échec, mais de celui des conséquences de l'échec (ici, la fracture osseuse, d'un coût entre 6 000 et 30 000 \$ suivant la localisation<sup>75</sup>). En l'occurrence, le critère à mesurer était simple et objectif : la fracture confirmée par rayons X\* chez les patients qui justifiaient d'une adhérence au traitement (basée, comme pour Januvia/Janumet, sur les demandes de remboursement liées aux prescriptions du médicament).

L'intérêt était double pour l'industriel : conserver une place sur la liste « favorite » de l'assureur (c'est-à-dire un moindre reste à charge pour le patient) pour faire face à ses concurrents sous brevet (Bonviva [ibandronate]), et favoriser le maintien sous Actonel pour que les patients puissent bénéficier de la garantie du contrat (ce que les concurrents génériques ne pouvaient proposer).

---

\* les fractures vertébrales ont été exclues car elles sont difficiles à reconnaître, permettant ainsi une plus grande facilité de mise en œuvre du contrat

Un contrat de partage de risque peut porter sur une étude ou un suivi de performance. Quel que soit l'indication, la population ou le prix pratiqué, son exécution est d'une complexité variable. Il peut adresser une incertitude sur l'efficacité d'un traitement ou simplement garantir l'efficacité de ce dernier en remboursant les patients pour lesquels il n'a pas fonctionné. Ce remboursement peut porter sur le coût du traitement ou sur le coût des suites de l'échec. En définitive, il s'agit d'un outil de régulation très adaptable.

Toutefois, un contrat sur une durée très longue\* (10 ans), avec de nombreuses parties prenantes impliquées dans sa gouvernance, dont l'objectif est un proxy sujet à caution (ici, il s'agissait des poussées de la maladie entraînant un handicap, jouant sur la capacité à travailler des malades entraînant un manque à gagner pour la société [coûts indirects], modulant *in fine* le ratio coût-utilité du traitement ... tout en sachant que ce critère d'évaluation est souvent subjectif et dont l'appréciation n'a été audité par des experts externes que sur un faible échantillon de la population suivie dans l'étude), et également dont l'origine n'est pas scientifique (sur une incertitude de paramètre) mais vient d'une pression publique suite à un refus de prise en charge, alors ce contrat a toutes les chances d'échouer ou en tout cas de coûter bien plus à la société qu'il ne semble rapporter.

De manière générale, ce qu'il faut retenir c'est que plus le contrat sera simple, bref, direct, clair et indépendant, et plus il aura de chance de fonctionner comme prévu.

---

\* Il faut dans ce cas penser à mettre en regard la durée du contrat et la durée attendue de commercialisation sous brevet. Egalement, l'apparition de nouveaux mécanismes d'action chez les concurrents peut mettre en péril l'utilité d'un contrat de CED.



## b. L'exemple de Roche

### ► **Projet « Personalized Reimbursement Model » (PRM)**

Depuis plusieurs années, et en particulier dans le cas du cancer, nous sommes entrés dans un monde dit de « médecine personnalisée »<sup>109</sup> : il s'agit de donner une thérapie ciblée pour traiter un patient donné, dont la pertinence aura été validée par la recherche d'un biomarqueur ou l'utilisation d'un test compagnon. Le but est de maximiser l'efficacité (et de minimiser les coûts) de ces traitements en s'assurant que seuls les bons patients en bénéficient.

Roche, qui dispose de sa propre division « diagnostique »,<sup>110</sup> est complètement intégré à ce monde, avec en particulier 70 % des molécules de son pipeline qui sont associées à un test compagnon.<sup>111</sup> Deux exemples déjà commercialisés sont par exemple Avastin (bevacizumab), ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ou Herceptin (trastuzumab), ciblant le récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains (HER2).

En face, le 3<sup>e</sup> Plan Cancer français<sup>112</sup> (2014-2019) demande à la fois « d'appuyer les politiques publiques sur des données robustes et partagées » (objectif 15) et « d'adapter les modes de financement aux défis de la cancérologie » (objectif 17).

Roche, s'inspirant du système de paiement à la performance indication par indication promu par le système de santé italien,<sup>113,114</sup> a développé un projet d'entreprise global appelé « Personalised Reimbursement Models » (PRM) : il s'agit de passer de la médecine personnalisée à un remboursement personnalisé,\* de manière à « prendre en compte le bénéfice réel apporté au patient »<sup>111</sup> et plus seulement le nombre de flacons ou de milligrammes utilisés pour le traiter, dans le but de créer un environnement tarifaire qui soit à la fois durable pour la société et incitatif pour les industriels. Un abstract<sup>115</sup> et un poster<sup>116</sup> ont été présentés au forum de l'Ispor de Novembre 2015.

---

\* « from personalized healthcare to personalized reimbursement healthcare »

Comme nous avons vu jusqu'ici, l'un des principaux problèmes rencontrés lors des contrats de partage de risque repose sur la collecte des données proprement dite, et sur la structure qui le permet. Lors d'une première phase pilote, Roche a collaboré avec un hébergeur de données accrédité par le ministère de la santé (Santéos), afin de développer un logiciel collectant les données sur les patients traités par Herceptin (dans le cancer du sein) qui sont déjà présentes dans les systèmes informatiques hospitaliers (les logiciels de gestion des chimiothérapies, dans notre cas<sup>117</sup>) ; le but est ici d'automatiser la collecte et de ne pas ajouter de charge administrative sur les professionnels de santé. Le projet a reçu le feu vert de la CNIL en mai 2014, et quatorze centres pilotes à travers la France ont accepté de participer, permettant un suivi de 2 300 dossiers avec une mise à jour tous les quatre mois. Les données (voir Figure 13 ci-dessous pour les variables récoltées) sont anonymisées puis agrégées et consolidées par l'hébergeur. Roche n'a pas accès aux données agrégées par centre, mais l'hébergeur fournit un rapport national ou par centre. Un comité de gouvernance multipartite, indépendant, a été constitué pour s'assurer de la qualité des données.

**Figure 13 : Variables collectées automatiquement dans le cadre du projet PRM**

<b>Demographics</b>	Anonymized ID Date of birth, gender Weight, height
<b>Diagnosis</b>	Diagnosis and date Tumor localization HER2 status ER, PR
<b>Treatment</b>	Administered products and quantities Administration date Treatment line Cycle number and period
<b>Clinical parameters</b>	Disease status / Response to treatment Evaluation date Termination reason and date

Source : Ispor 18th Milan. *Building a real world data network to support access to oncology medicines in France: the Personalized Reimbursement Models initiative.*

Une fois démontrée la faisabilité de cette première étape d'accès aux données, le déploiement de PRM s'est effectué dans une centaine de centres hospitaliers, CHU, Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et centres privés, selon un échantillon représentatif. En mai 2016, 47% des patientes françaises atteintes de cancer du sein étaient couvertes par cette base de données. Selon Roche,<sup>117</sup> ce modèle est flexible et duplicable pour différents produits et indications.

L'objectif à terme est de fournir des données robustes et standardisées afin de permettre un prix différencié en fonction de l'indication, voire du type de population ou des associations de traitement, avec comme espoir un jour éventuellement de définir un prix en fonction du parcours de soin. On remarque ici qu'il s'agit de segmenter finement le prix par groupe de patient, sans toutefois ajuster le prix patient par patient comme dans un contrat de paiement à la performance classique.

D'autre part, ce système permet aux centres participants de recevoir trois fois par an des rapports sur leur propre activité comparée aux données nationales, ce qui incite à fournir des données robustes. Il met également en contact des acteurs qui se parlaient peu avant : la pharmacie, la direction et le service informatique.<sup>118</sup>

### ► Programme Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique (ESME)

Un autre projet de collecte de données soutenu par Roche s'appelle ESME<sup>119</sup> ; A la différence de PRM, l'origine du projet est promue par Unicancer (le groupement hospitalier regroupant les 20 Centres de Lutte Contre le Cancer [CLCC] de France) et Roche n'apporte qu'un financement en tant que collaborateur, sans accès aux données brutes et sans participation à la gouvernance. La source d'information provient du Dossier Médical du patient,\* et non des logiciels de gestion des chimiothérapies comme pour PRM. Les centres inclus se limitent pour le moment aux 20 CLCC (même s'il y a un projet d'élargissement à terme), ce qui n'est finalement représentatif que des meilleurs centres français de lutte contre le cancer (à la différence de PRM qui propose un échantillon représentatif des centres hospitaliers français). La mise à jour des données

---

\* autorisation de la CNIL obtenue le 18 octobre 2013

s'effectue tous les ans (*versus* tous les 4 mois) mais ces dernières semblent plus fines que les données disponibles pour PRM.

Étalé entre 2008 et 2019, le projet a vocation à rassembler les données de 40 000 femmes atteintes de cancer du sein permettant, entre autres, d'alimenter des modèles médico-économiques. PRM et ESME sont donc deux projets distincts mais complémentaires, dont le but est d'apporter des données robustes et favoriser la prise de décision au plus haut niveau.

**Deux barrières majeures se dressent sur la route des contrats de partage de risque : l'absence de structure de collecte robuste et normalisée et la charge administrative incombant aux professionnels de santé pour les faire fonctionner.**

**Roche propose une solution à ces deux problèmes via le projet PRM : la structure est indépendante et pérenne (non créée pour les fins d'un seul contrat), et la collecte est automatisée sans intervention supplémentaire des professionnels de santé, en aspirant les données des logiciels de gestion des chimiothérapies.**

**Le projet a su fédérer, en regroupant plus d'une centaine de centres hospitaliers de tous horizons. Toutefois, même si Roche a l'intention à terme de l'ouvrir à d'autres indications que le cancer du sein, il restera limité aux cancers sauf à changer son mode de collecte des données.**

**L'autre avantage non négligeable est d'inciter les hôpitaux à participer au processus (ceux-ci peuvent récupérer leurs propres données sous forme de rapport, et les comparer à la moyenne nationale) sans fardeau administratif additionnel.**

**Le projet ESME d'Unicancer propose une approche légèrement différente mais un but final sensiblement similaire.**

## c. Synthèse des recommandations

### ► Considérations générales

Les contrats financiers et les contrats de santé, sont complémentaires : le premier sert à définir l'impact budgétaire du traitement et le second son efficacité, au même titre que la HAS demande des modèles d'impact budgétaire et des modèles d'efficacité. La question devrait donc se poser de la manière suivante : puis-je financer ce traitement au prix proposé (budget suffisant), puis dans le cas où je le peux, dois-je le payer à ce prix-là plutôt que d'utiliser cet argent pour un autre choix (efficacité suffisante) ? Il semble donc évident que le payeur doive combiner les deux approches pour allouer son budget de la manière la plus efficace possible.<sup>27</sup>

Les contrats de partage de risque ne sont pas une panacée. La bonne question à se poser est la suivante : y a-t-il de l'incertitude (clinique, économique, d'utilisation en vie réelle, ...) à propos du traitement, et pourrait-elle être réduite via une collecte de données additionnelles ?<sup>59</sup> Il faut être pragmatique : où se situe l'incertitude ? Quel mécanisme ou donnée permettrait de la résoudre ?<sup>16</sup>

Un contrat de partage de risque doit être simple, facilement interprétable, formalisé contractuellement sur son déroulement et ses répercussions sur l'accès au traitement / prix. Il ne doit pas servir à repousser une prise de décision difficile et les parties doivent s'engager en acceptant chacune des éventualités prévues dans le contrat (par exemple baisse de prix pour l'industriel, ou maintien du prix pour le payeur).

Dans tous les cas, une analyse coût-avantage (ou un SWOT<sup>120\*</sup>) par rapport à des mécanismes plus traditionnels et nécessitant peu d'investissement devrait être réalisée avant de se lancer dans un contrat de partage de risque. Un modèle dynamique intégrant les différentes variables et hypothèses du contrat devrait être créé pour permettre de négocier celui-ci en toute connaissance et transparence entre les deux parties.<sup>27</sup>

---

\* Strengths / Weaknesses / Opportunities / Threats ; il s'agit d'un outil d'analyse stratégique permettant de déterminer les options envisageables à partir des facteurs internes et externes d'un sujet donné.

Toutefois, il faut noter que lorsqu'un industriel entre en négociation avec d'emblée une offre de partage de risque, le payeur peut considérer que le laboratoire a annoncé un prix de départ supérieur à celui qu'il aurait demandé sinon, car tenant compte de la probabilité estimée d'échec de son traitement selon les critères proposés dans le contrat. A l'inverse, quand cette option est présentée de manière réactive après un refus du payeur, il est raisonnable de penser que cette stratégie d'anticipation est moins probable.<sup>6</sup>

L'accès aux données devrait être libre et égal entre les parties, cette exigence traduit le fait que les parties prenantes d'un contrat de partage de risque ont intérêt à produire des données incontestables.<sup>6</sup> Cela permet également de renforcer la confiance réciproque entre les signataires, un des piliers de tout contrat.

Une fois le contrat de partage de risque signé et exécuté, il est pertinent d'évaluer la satisfaction des parties prenantes (l'industriel et les payeurs en premier lieu, mais aussi et surtout les professionnels de santé impliqués et les patients). Il est également intéressant de se poser la question suivante : « quel a été le bénéfice de ce contrat en regard de son coût » ? Les coûts correspondent aux coûts directs de la mise en place et du suivi de la collecte de données, aux coûts de la négociation et de l'évaluation des résultats, etc ; Les bénéfices peuvent s'interpréter de deux façons, que ce soient les bénéfices monétaires directs en termes de baisse de prix réalisée ou les bénéfices de l'efficacité du traitement et de son accès aux patients. Fonctionnant généralement en enveloppe fixe, les payeurs peuvent alors se demander si les sommes dépensées pour ce traitement ont permis de créer la meilleure allocation budgétaire.<sup>5</sup> La plupart du temps toutefois, on constate un manque d'évaluation formelle *ex-post* de ces contrats de partage de risque, ou du moins elle n'est pas publiée, ce que déplorent de nombreux auteurs<sup>5,10</sup> : il y a une « incohérence intellectuelle » à développer des contrats de partage de risque pour des traitements qui auraient échoué lors de l'évaluation initiale, sans envisager l'évaluation du contrat ayant permis leur prise en charge.

Enfin, avant de créer un registre en vie réelle ou de demander toute autre implication active de la part des patients ou praticiens dans leur routine clinique, il faut savoir dans quel environnement on se place ; si on est seuls sur le marché, les praticiens hésiteront peu à une charge administrative supplémentaire pour pouvoir soigner leurs patients, mais dans le cas où de nombreux concurrents sont présents plus ou moins à égalité avec notre traitement, il pourrait être pertinent de ne pas réclamer de participation active (potentiel

effet dissuasif sur la prescription par le médecin) et d'utiliser plutôt des bases de données existantes (telles que le SNIIRAM, bien que ses capacités d'analyse sur des critères de réussite clinique soient limitées) pour collecter l'information. Ce fut notamment le raisonnement utilisé par laboratoire UCB pour Cimzia (certolizumab),<sup>24</sup> qui a ainsi choisi de rembourser l'Assurance Maladie sur le critère des arrêts de traitements au bout de 3 mois (critère disponible sur le SNIIRAM et servant de proxy à l'efficacité du produit : un patient non répondeur arrêtera son traitement, tandis qu'un patient répondeur continuera).

### ► Comparaison entre les deux grands types de contrats

Pour choisir parmi les deux grands types de contrat de partage de risque, il faut savoir si on cherche à approfondir sa connaissance scientifique du traitement et l'origine causale de son effet (CED) ou si on cherche à s'assurer que l'utilisation en vie réelle du traitement répond à un critère prédéfini dont la valeur est fixée contractuellement sans recherche de la raison causale ayant permis de répondre à ce critère (P4P).<sup>20</sup>

Un contrat de type CED s'apparente donc plus à une étude clinique\* du point de vue de la complexité.<sup>6</sup> Le but est de mieux connaître un produit, généralement en relation à son environnement compétitif. Dans le cas d'un P4P au contraire, le but est avant tout de s'assurer qu'une performance est atteinte (ex : le taux d'éradication du VHC pour Sovaldi en France<sup>48</sup>). Il n'y a pas forcément de relation à ses concurrents et l'effet peut parfois être dû à des facteurs extrinsèques au produit. Un P4P semble plus simple à mettre en place, s'il est possible de se reposer sur une structure de collecte de données existante.

Un CED va généralement collecter ses données comme le ferait une étude clinique ou observationnelle, donc via une cohorte de patients, qu'elle soit prospective ou rétrospective. Dans le cas des P4P, il s'agit généralement de collecter les données de l'ensemble des patients traités, car chaque patient sera individuellement vérifié pour définir la réussite ou l'échec du traitement, et donc un remboursement. Il faut alors mettre en place une structure différente, qui puisse s'intégrer à la routine clinique. L'utilisation d'un système déjà en place (comme le SNIIRAM par exemple, voir ci-dessus) serait un

---

\* Nota : de nombreux CED sont des études cliniques, en particulier ceux conclus avec le CMS américain sur les DMs (cf. Mohr P, Tunis S. *Access with Evidence Development. Pharmacoeconomics* 2010;28(2):153-162)

gage d'efficience, tout comme la mise en place d'un système dédié, pérenne et multi-produit : l'exemple le plus parlant est le cas de l'Italie, qui a développé une plateforme web entière sur le sujet, maintenant complètement intégrée au système informatique du SSN italien\* ; un autre exemple pertinent est également le projet PRM de Roche, qui a développé sa propre structure via des partenariats avec les établissements de santé, avec l'avantage notable d'automatiser la collecte des données (donc potentiellement une réduction de la charge administrative du contrat sur les professionnels de santé).†

Lors d'un CED, il est intéressant de considérer la possibilité d'une remise qui soit rétroactive sur la durée du contrat. Du point de vue payeur l'intérêt est double : d'un côté, l'industriel est incité à mener à bien l'étude dans les délais impartis, et de l'autre le payeur est assuré de toujours payer le juste prix (celui défini après l'étude) pour l'ensemble de la durée de prise en charge du traitement et pas uniquement celle post-contrat. Pour l'industriel, c'est une opportunité de donner des gages aux payeurs et de gagner sa confiance. Cette potentielle remise doit néanmoins être provisionnée. Lors d'un P4P, il serait intéressant de définir une échéance pour la renégociation du contrat : que ce soit pour prolonger/modifier périodiquement les clauses de l'accord actuel, ou même de prendre acte des résultats de performance obtenus (exemple : un taux de répondeur stable) et d'arrêter la collecte de données en appliquant une décision sur le prix/remboursement qui s'appliquerait désormais uniformément à tous les patients.

Dans la même thématique il faut savoir que, dans le cas d'un CED, les clauses financières n'entrent en application qu'à la fin de l'étude, et que le prix est généralement stable au cours de celle-ci. Dans le cas d'un P4P au contraire, l'application des clauses financières est immédiate et proportionnelle à l'utilisation du produit, car elle touche directement au remboursement de chaque patient.<sup>6</sup>

Le financement du contrat est un sujet majeur. Il comprend entre autres la mise à disposition du traitement à l'étude et les frais de suivi du contrat lui-même. Dans les deux cas, la prise en charge du traitement est généralement du ressort du système de santé. Dans le cas d'un P4P, le recueil des données incombe généralement également au système de santé, tandis que dans le cas d'un CED, la mise en place de l'étude est

---

\* Voir Chap 2.b

† Voir Chap 3.b



généralement à la charge de l'industriel. Ces différentes répartitions des coûts doivent être convenues au moment de la signature du contrat.<sup>6</sup>

A propos des CED uniquement, certains auteurs pensent qu'ils sont à l'origine de la perception d'un développement clinique incomplet de la part des payeurs.<sup>6</sup> Les critères d'évaluation peuvent soit être prédéfinis, soit être implicites (ex : études post-inscription en France<sup>\*</sup>) ; Tout dépend de savoir s'il y a potentiellement peu d'autres sources de données, car cela pose la question de savoir si on se refuse à considérer une information extérieure au CED au moment de l'évaluation du traitement. Cette éventualité doit être définie au moment de la signature du contrat, pour éviter tout problème ultérieur.<sup>6</sup> A noter également que si le CED repose sur une étude observationnelle (à l'inverse d'un essai clinique traditionnel), de nombreux biais potentiels existent (une étude de 2004 évoque 70 biais possibles<sup>121</sup>) et doivent être pris en compte dès le départ pour éviter des déconvenues au moment de l'analyse et de la décision.

Concernant les P4P uniquement, une question d'intérêt majeur pour les deux parties est la suivante : qui paie d'abord et qui rembourse ensuite ? Traditionnellement, c'est le système de santé qui avance les sommes, et l'industriel qui rembourse le trop perçu selon les règles du contrat de partage de risque. Toutefois une nouvelle approche a récemment émergé en Italie<sup>77†</sup> : le « success fee ». Concrètement, l'industriel fournit les premières boîtes *via* une simple facture, et n'est rémunéré par le système de santé, pour chaque patient, que lorsqu'il est démontré que celui-ci est répondeur au traitement. L'achat du produit se fait ensuite de manière traditionnelle. Ce nouveau mécanisme est apparu avec Esbriet (pirféridone).

Une autre question importante est celle du bénéficiaire d'un éventuel remboursement.<sup>6</sup> S'agit-il directement de celui qui a engagé la dépense en premier lieu (caisse locale d'Assurance Maladie<sup>‡</sup>, service hospitalier prescripteur<sup>§</sup>, hôpital<sup>\*\*</sup>, ...) ou d'un intermédiaire plus loin dans le parcours de soin ? Ceci sous-tend la question de l'incitation du prescripteur à la participation active dans la collecte de données, charge administrative indispensable au bon déroulement du contrat. Une fois encore, l'exemple

---

\* Voir Chap 2.c

† Voir Chap 2.b

‡ Exemple britannique, voir Chap 2.a

§ Exemple italien, voir Chap 2.b

\*\* Exemple français dans le cas des ATU

du « success fee » permet (du moins selon le schéma de financement italien) d'apporter une solution à ce problème : tenir à jour le registre garantit la juste charge financière pour le département hospitalier, il a donc tout intérêt à s'acquitter correctement de la partie administrative.

### ► **Recommandations de bonne pratique**

Comme nous l'avons vu au fil des chapitres précédents, les principales barrières qui s'opposent à la mise en place et l'expansion des contrats de partage de risque sont<sup>75</sup> :

- 1) Les coûts de transaction (négociation, ...) et d'application des contrats ;
- 2) Le manque de structure de collecte robuste et efficace pour suivre la performance ;
- 3) Les difficultés d'accord sur les détails du contrat (paramètre à mesurer, gouvernance, financement, ...) ;
- 4) Le manque d'incitation des diverses parties prenantes (payeur, industriel, médecins, patients ...) à la bonne exécution du contrat ;
- 5) L'effet « free-rider » (les concurrents qui bénéficient des informations générées par les contrats, lorsqu'elles sont rendues publiques, mais sans devoir payer pour les collecter) ;
- 6) Le manque de confiance entre payeurs et industriels.

Selon De Pourville,<sup>6</sup> cinq précautions sont à considérer dans les contrats de partage de risque qui incluent une étude :

- 1) les objectifs du contrat doivent être définis de manière précise ;
- 2) il faut prévoir des règles d'arrêt de l'étude avant son terme initial (ex : découverte de cas d'EI imprévus et majeurs) ;
- 3) il faut envisager que l'étude, malgré un déroulement selon la méthodologie prévue au départ, n'aboutisse pas à un résultat interprétable, et prévoir les conséquences financières à appliquer dans ce cas ;
- 4) l'accord initial doit prévoir un plan d'analyse statistique complet pour éviter des analyses post hoc non voulues (néanmoins, si cette flexibilité est souhaitable, elle doit alors être prévue à la signature de l'accord initial) ;
- 5) le contrat devra préciser si l'évaluation du traitement, à la fin de l'étude, se limitera aux seuls résultats de l'étude ou si d'éventuels autres résultats de la

science, disponibles alors, pourrons être inclus ; ce point est majeur pour les parties prenantes : en laissant ouvert, l'industriel risquerait qu'un éventuel résultat contradictoire ne mette en défaut l'investissement qu'il a consenti dans l'étude et le calcul de ses provisions financières, et en fermant le champs le payeur risquerait de ne pas tenir compte d'un résultat pouvant remettre en cause son évaluation, et donc le risque financier qu'il consent en acceptant le remboursement du traitement. Dans le cas d'un sujet sensible, le public pourrait également ne pas comprendre pourquoi le payeur se refuse à utiliser un élément scientifique probant dans son évaluation. Il est donc nécessaire de définir a priori les règles sur l'utilisation des données produites en dehors de l'étude convenue dans le contrat. La problématique serait légèrement différente dans le cas d'une simple demande de données complémentaires sans lien formalisé entre le résultat final de l'étude demandée et l'évaluation à venir.

En Février 2009, de nombreux experts se sont réunis lors du sommet de Banff (Alberta, Canada) pour déterminer des bonnes pratiques de design des contrats de partage de risque. Menon *et al*<sup>32</sup> ont ainsi publié la déclaration de consensus suivante :

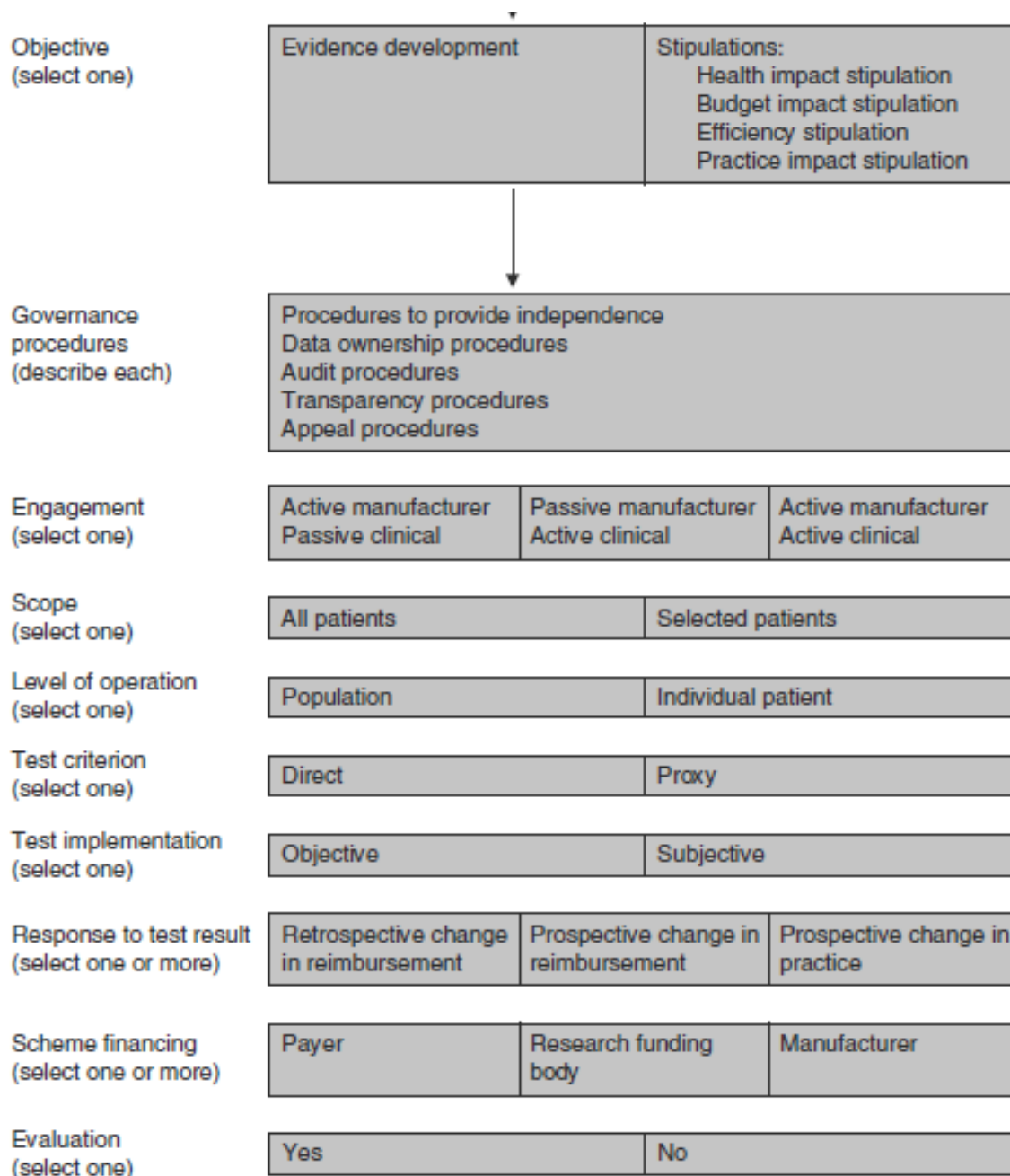
- 1) tout d'abord il s'agit d'identifier précisément le problème à résoudre, celui qui apporte de l'incertitude à la prise de décision ;
- 2) définir clairement l'objectif de l'étude pour la résolution de cette incertitude ;
- 3) les paramètres de l'étude (durée, critères principal et secondaires, coûts prévisionnels, ...) doivent permettre d'atteindre l'objectif fixé ;
- 4) l'étude doit être pensée pour un système de santé donné, et y être adaptée ;
- 5) et le plus important, l'étude doit disposer de sa propre gouvernance, incluant l'indépendance vis-à-vis des parties prenantes, le financement dédié et la propriété des données recueillies.

Après cette déclaration de consensus, McCabe *et al*<sup>10</sup> ont souhaité approfondir cette approche en proposant une segmentation en trois étapes plus fondamentales :

- 1) « system-level characteristics » (les caractéristiques au niveau de la relation payeur-industriel) ;
- 2) « scheme organizational characteristics » (l'organisation générale de l'étude) ;
- 3) « scheme research design characteristics » (l'organisation fine de l'étude).

La Figure 14 ci-dessous pour l'arbre de décision proposé par McCabe *et al* en 2010.<sup>10</sup>

**Figure 14 : Cadre pour la description et l'évaluation des contrats de partage de risque**



Source : McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R, Menon D, Banff AEDS. *Access with evidence development schemes: a framework for description and evaluation*. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(2):143–152.

1) Le niveau « system-level characteristics » peut se décomposer ainsi :

- « decision problem » : il s'agit de trouver la raison de l'échec du processus standard d'évaluation et remboursement ; cela peut regrouper la qualité des preuves, l'amplitude d'effet, efficacité attendue, impact budgétaire attendu, ... c'est cette raison qui va déterminer l'objectif du contrat ;
- « objective » : il doit être explicite et permettre de répondre au « decision problem » ; plusieurs types d'objectifs peuvent être poursuivis :
  - o Soit sous forme de CED, tel que des « evidence development schemes » (permettant de répondre à une faiblesse spécifique du développement) ;
  - o Soit sous forme de P4P (« stipulation »), tels que les « health impact stipulation scheme », « efficiency stipulation scheme », « budget impact stipulation scheme », « practice impact stipulation scheme » ;
- « engagement » : sans engagement des parties prenantes, même passif, le contrat ne peut aboutir correctement ; l'industriel peut refuser de mettre à disposition son produit, les cliniciens de le délivrer selon les termes du contrat, les patients refuser d'intégrer la collecte de données, ... il faut donc bien savoir dès le départ ce que doivent être les engagements de toutes les parties prenantes, et de manière contractuelle pour permettre la durabilité du contrat ;
- « evaluation » : comme vu dans les considérations générales, l'évaluation des contrats eux-mêmes, à leur échéance, devrait être un point clé pour tous. Comment améliorer les pratiques futures si ce n'est en capitalisant de manière formelle sur les contrats terminés ?

2) Le niveau « Scheme Organizational Characteristics » peut se décomposer ainsi :

- « scheme financing » : de nombreux acteurs peuvent financer un contrat de partage de risque (payeur, industriel, organismes de recherche, associations ...) ; la source de financement aura inévitablement des implications sur l'indépendance, perçue ou réelle, de l'étude. Il faut être très vigilant sur ce point, car si le contrat n'est pas indépendant des parties prenantes, il y a un risque de divergence entre ce qui était prévu à l'origine et ce qui est fait en pratique (l'exemple de la SEP au UK est le plus parlant\*) ;
- « scheme governance » : dans la même lignée que le financement, la gouvernance doit apporter une véritable indépendance au contrat. Elle regroupe entre autres les

---

\* Voir Chap 2.a

questions de management, de propriétés intellectuelles et de propriété, validation et audit des données. La transparence est un élément clé pour justifier d'une gouvernance indépendante des contrats.

3) Le niveau « Scheme Research Design Characteristics » peut se décomposer ainsi :

- « scope » : déterminer le périmètre de l'étude, et en particulier la population éligible ; le « scope » doit respecter l'objectif initial (ex : dans le cas de la SEP, le but était de déterminer l'efficacité des produits dans la SEP dite « rémittente » ; inclure des patients ayant une SEP dite « progressive » aurait été contraire à l'objectif) ;
- « level of operation » : préciser s'il s'agit d'une étude au niveau individuel (généralement des contrats de type P4P) ou au niveau populationnel (généralement des contrats de type CED) ; dans le cas d'un contrat se jouant au niveau individuel, les rôles du patient et du médecin traitant seront déterminants et le critère de test devrait être objectif autant que possible ;
- « test criterion » : critère qui sera mesuré pour permettre l'accomplissement du contrat ; ce peut être une mesure directe de l'objectif (ex : le décès dans un contrat cherchant à définir la mortalité associée à un produit) ou un paramètre dit « proxy » (l'objectif est de définir le gain en santé apporté par un produit, et le critère de test sera la mesure du handicap associé à la progression de la maladie) ; dans le cas d'un proxy, la relation entre celui-ci et l'objectif du contrat doit être spécifiée clairement, de même que le choix pour ce proxy particulier et non un autre, de manière à assurer la robustesse des conclusions apportées ;
- « test implementation » : définir les paramètres du test (objectif/subjectif, faux positifs/négatifs, variation inter/intra individuelle, ou inter/intra observateur dans le cas d'un critère subjectif, ...). Dans le cas d'un test subjectif, une mesure indépendante et un audit consciencieux sont nécessaires ;
- « response to test result » : savoir quelles sont les conséquences du contrat ; elles peuvent être financières ou de pratique clinique ; les clauses financières peuvent être rétroactives ; le payeur peut engager deux types de réponse sans participation active des autres parties prenantes (refuser le remboursement ou ouvrir le remboursement à l'extérieur du contrat), tous les autres nécessitant au moins la collaboration des cliniciens ou de l'industriel.

**Les contrats de partage de risque vont souvent de pair avec des contrats financiers.**

**Un contrat de partage de risque ne doit pas servir à éviter une décision difficile, et les pous et contres doivent être soigneusement pesés.**

**La confiance et la transparence entre les protagonistes sont clés, de même que la gouvernance (indépendante, expérience, ...) et le test mesuré (simplicité, objectivité, incontestabilité, ...).**

**Les deux principaux types de contrat sont les CED et les P4P ; ils ne s'utilisent pas de la même manière et ne servent pas à répondre aux mêmes questions.**

**Les flux financiers entre les diverses parties impliquées dans le contrat doivent être clairement établis, ainsi que leur impact sur l'implication de ces mêmes parties à la bonne exécution du contrat. De même, plus les objectifs sont clairs et les diverses éventualités prévues, plus le contrat a de chance d'accomplir son objectif initial.**

**Enfin, les contrats de partage de risque devraient être systématiquement évalués en fin de parcours, de manière à savoir si cela a finalement représenté de la *value for money* ou non.**

Pour aller plus loin via un cas pratique, Launois<sup>27</sup> décrit un exemple chiffré de contrat de partage de risque théorique.

## CONCLUSION

---

Nous avons vu que le paradigme traditionnel de l'accès au marché remboursé des produits de santé est de plus en plus mis en difficulté. Les contrats de partage de risque s'inscrivent dans ce contexte comme une réponse possible à ce défi, bien que relativement peu utilisés en comparaison des contrats financiers.

Les possibilités offertes par les contrats de partage de risque sont vastes. Toutefois, et en miroir de cette polyvalence, la définition même du sujet est difficile, ce qui ne facilite pas sa compréhension et par là même sa diffusion.

Les trois pays européens cités dans ce document (Royaume Uni, Italie et France) ont choisi de développer des approches différentes sur le sujet, avec chacun des avantages et des inconvénients.

Plusieurs barrières doivent être franchies pour permettre l'usage plus fréquent des contrats de partage de risque. Des solutions innovantes sont trouvées à travers plusieurs initiatives citées dans ce document. Une conclusion semble toutefois émerger : le payeur doit au minimum mettre en place une équipe dédiée pour améliorer l'efficacité du dispositif, car gérer plusieurs contrats de partage de risque en parallèle sur plusieurs thématiques ou indications nécessite du temps et de l'énergie.

De nombreux auteurs remettent en cause l'intérêt (aucune « vraie » nouvelle donnée clinique n'est générée pour le P4P ; les données générées par les CED sont par nature biaisées) et l'efficience (l'argent remboursé en regard des coûts de mise en place et de suivi) des contrats de partage de risque, leur préférant des contrats financiers, plus simples et efficaces dans leur objectif de réduction de l'impact budgétaire (on notera toutefois que les contrats de partage de risque n'ont théoriquement pas vocation à réduire un impact budgétaire).

De nombreux auteurs s'interrogent également si l'élan initial des années 2000 va aller croissant ou stagner voire disparaître, mais il ne s'agit visiblement pas ici d'un changement de paradigme. L'intérêt général est d'améliorer la santé pour tous tout en



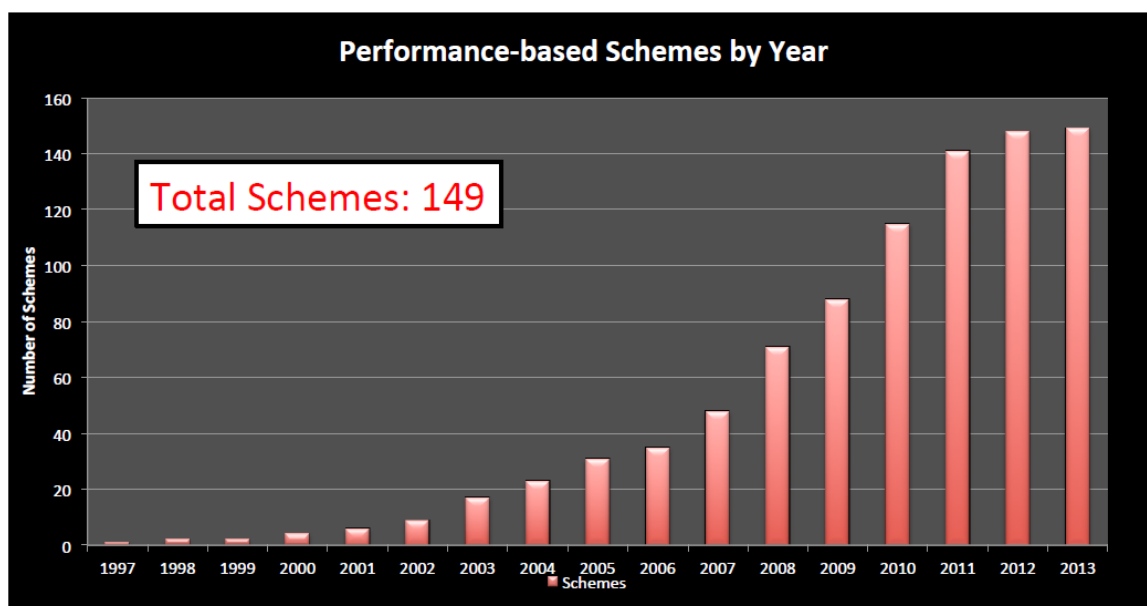
permettant la soutenabilité financière du système, le risque général est de créer un nouveau degré de complexité à l'accès au marché des produits de santé n'apportant au final pas de nouvelle information robuste.

La CNAMTS évoque dans son rapport « charges et produits » pour 2017 : « C'est sans doute une voie vers laquelle il faut aller, tout en étant très attentif aux modalités concrètes d'application ». Il faut donc avoir de l'imagination pour trouver une solution, et de la rigueur pour la mettre en place correctement.

Comme l'annoncent R Launois et O. Ethgen (Ann Pharm Fr 2013) : « Les recherches dans le domaine des contrats de partage de risque n'en sont qu'à leurs débuts. [...] 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. »

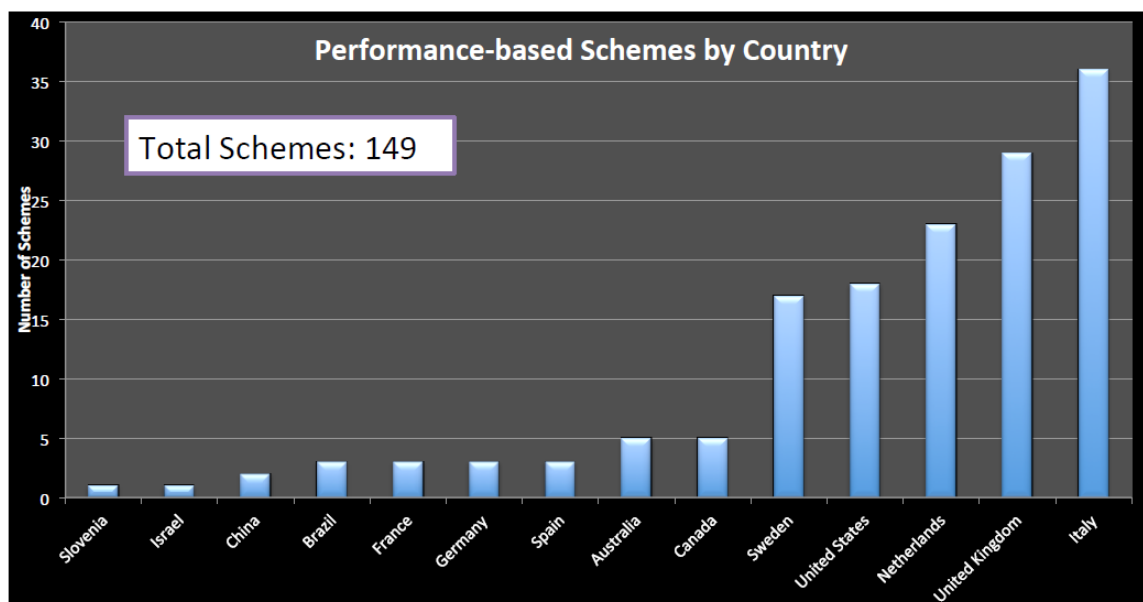
## ANNEXES

### Annexe 1 : Contrats de partage de risque recensés par année



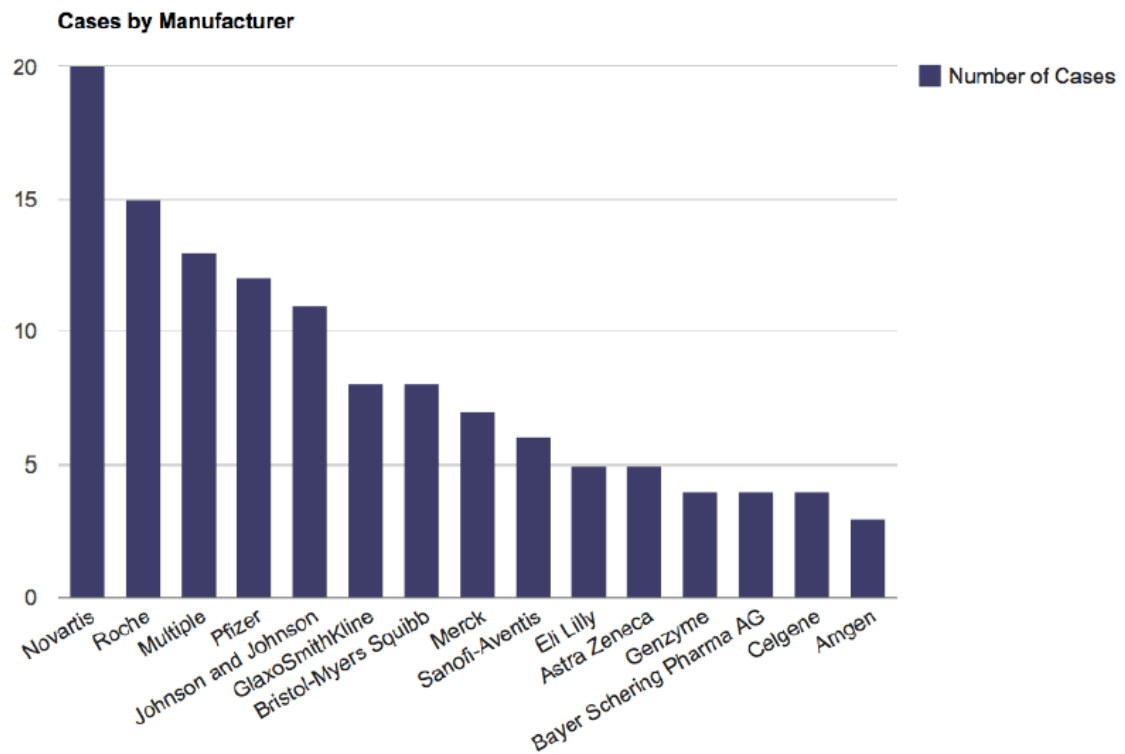
Source : Garrison L, Carlson J. *Performance-based risk-sharing arrangements for drugs and other medicinal products*. University of Washington [présentation].

### Annexe 2 : Contrats de partage de risque recensés par pays



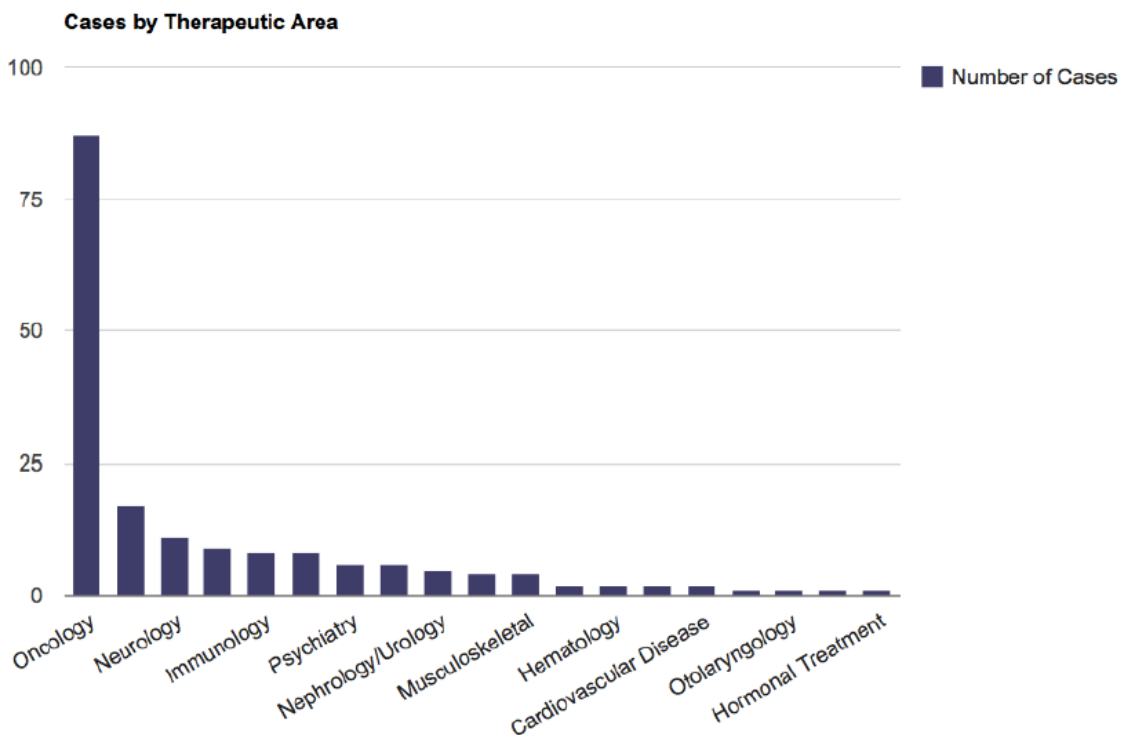
Source : Garrison L, Carlson J. *Performance-based risk-sharing arrangements for drugs and other medicinal products*. University of Washington [présentation].

### Annexe 3 : Contrats de partage de risque recensés par industriel



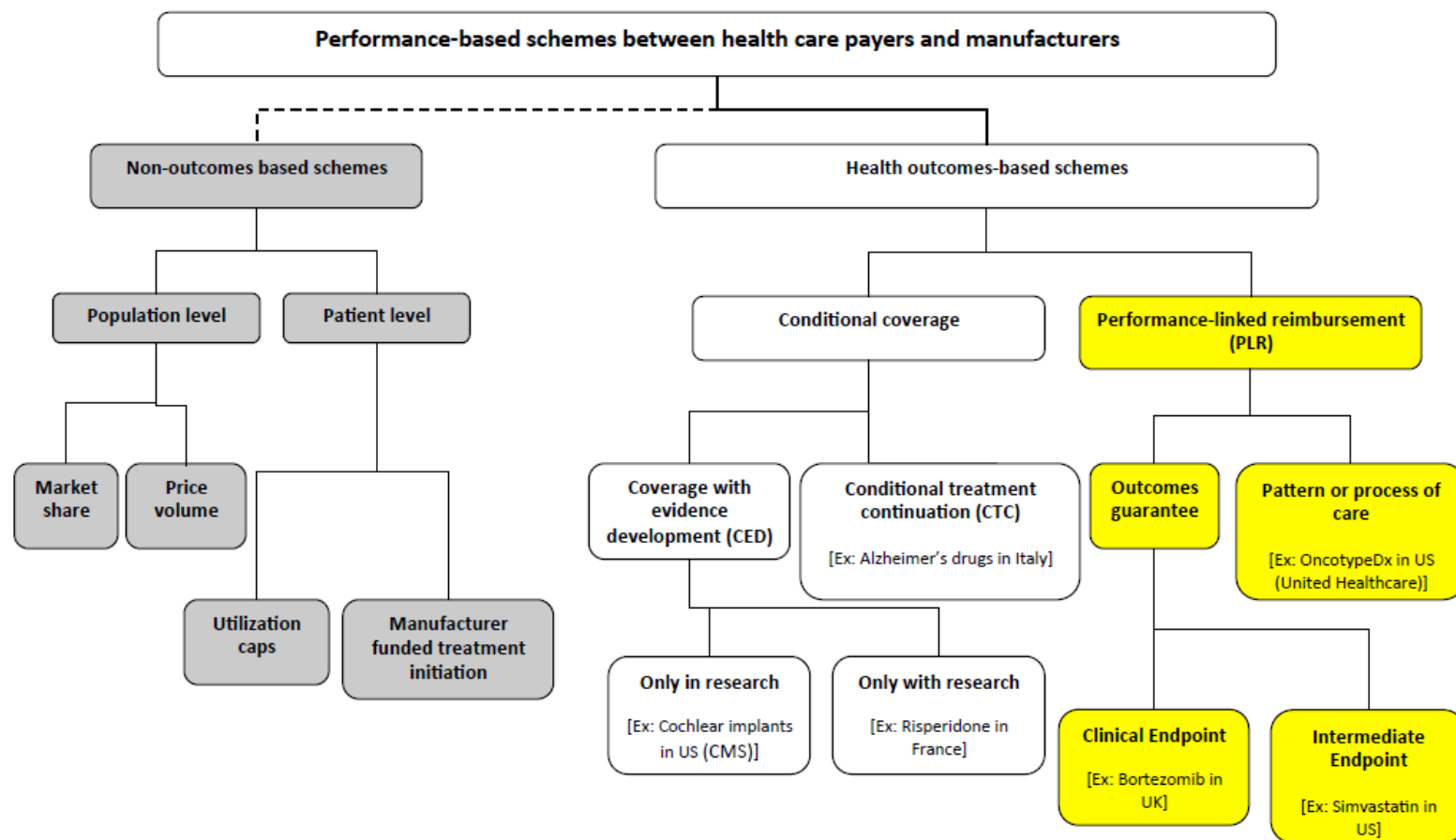
Source : Garrison L, Carlson J. *Performance-based risk-sharing arrangements for drugs and other medicinal products*. University of Washington [présentation].

### Annexe 4 : Contrats de partage de risque recensés par aire thérapeutique



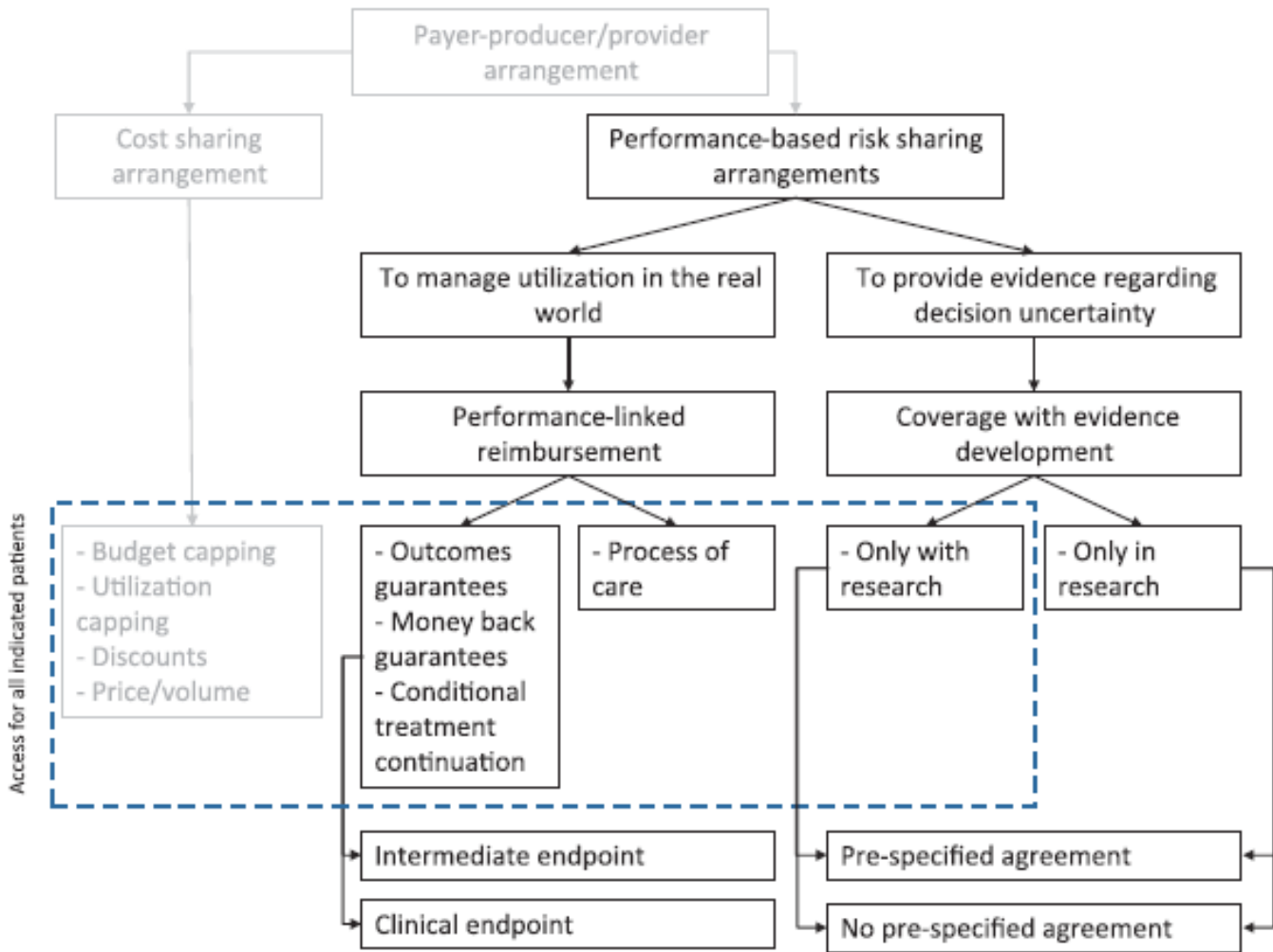
Source : Garrison L, Carlson J. *Performance-based risk-sharing arrangements for drugs and other medicinal products*. University of Washington [présentation].

Annexe 5 : Taxonomie proposée par L. Garrison



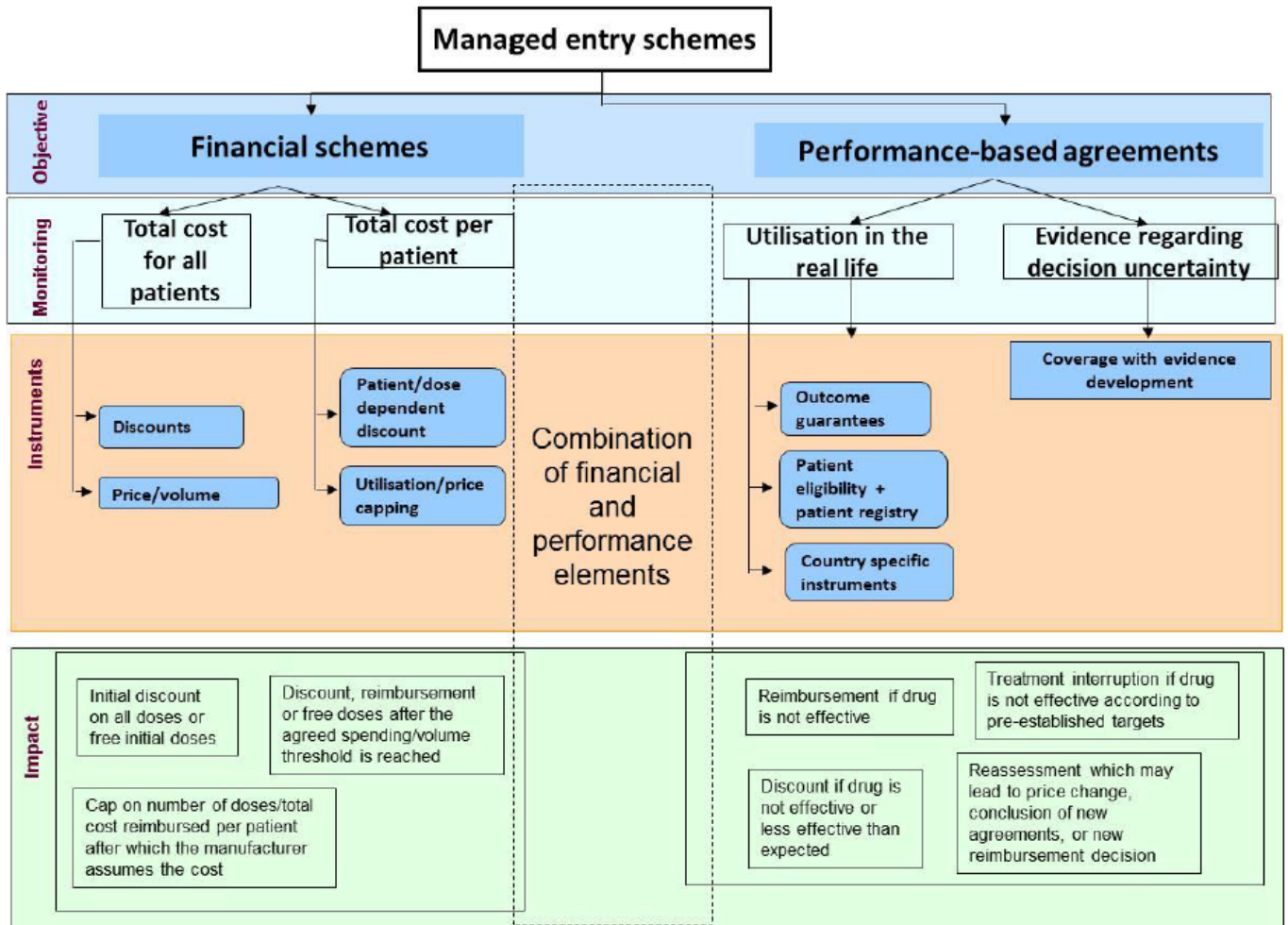
Source : Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. *Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers*. Health Policy 2010;3:179-90.

Annexe 6 : Taxonomie proposée par la Task Force de l'Ispor



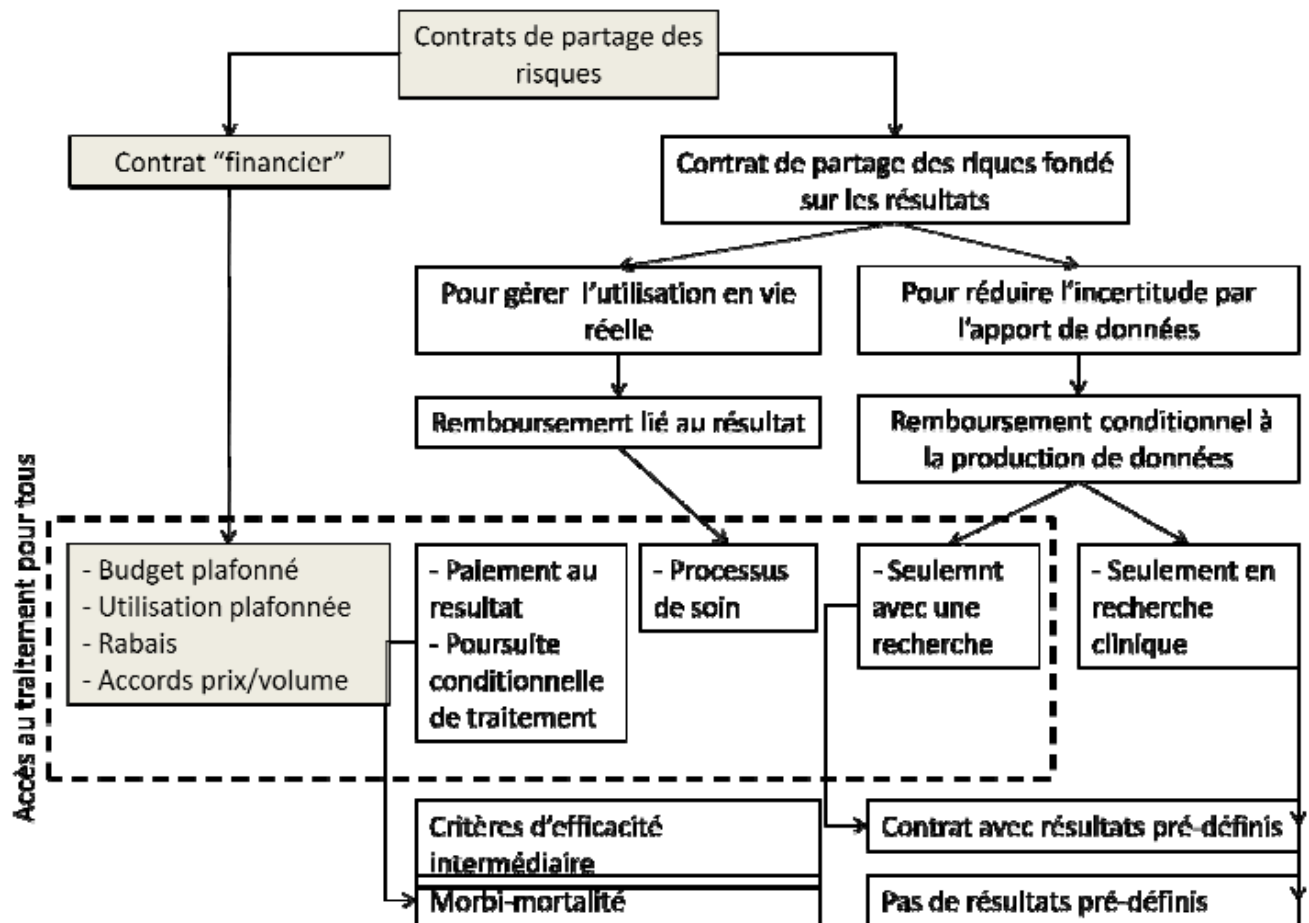
Source : Ferrario, A. & Kanavos, P. *Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience*. 2013.

Annexe 7 : Taxonomie proposée par A. Ferrario (chargé de mission par la Commission Européenne)



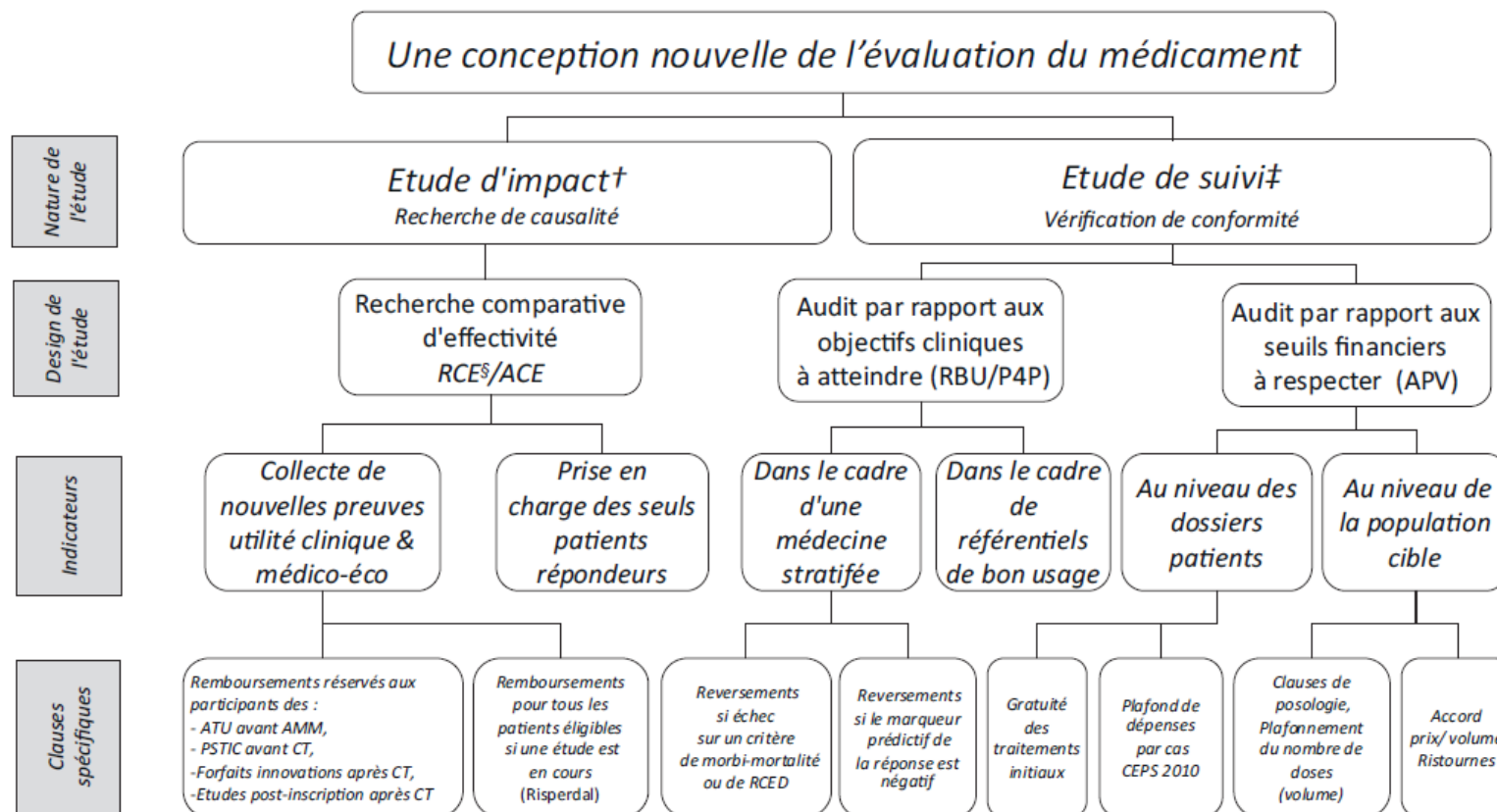
Source : Ferrario A, Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals : the European experience. 2013.

Annexe 8 : Taxonomie proposée par G. De Pourville



Source : de Pourville G, Mongrédien L. *L'accès au marché remboursé pour les médicaments : Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats*. Collège des Economistes de la Santé. 2012

Annexe 9 : Taxonomie proposée par R. Launois 2013

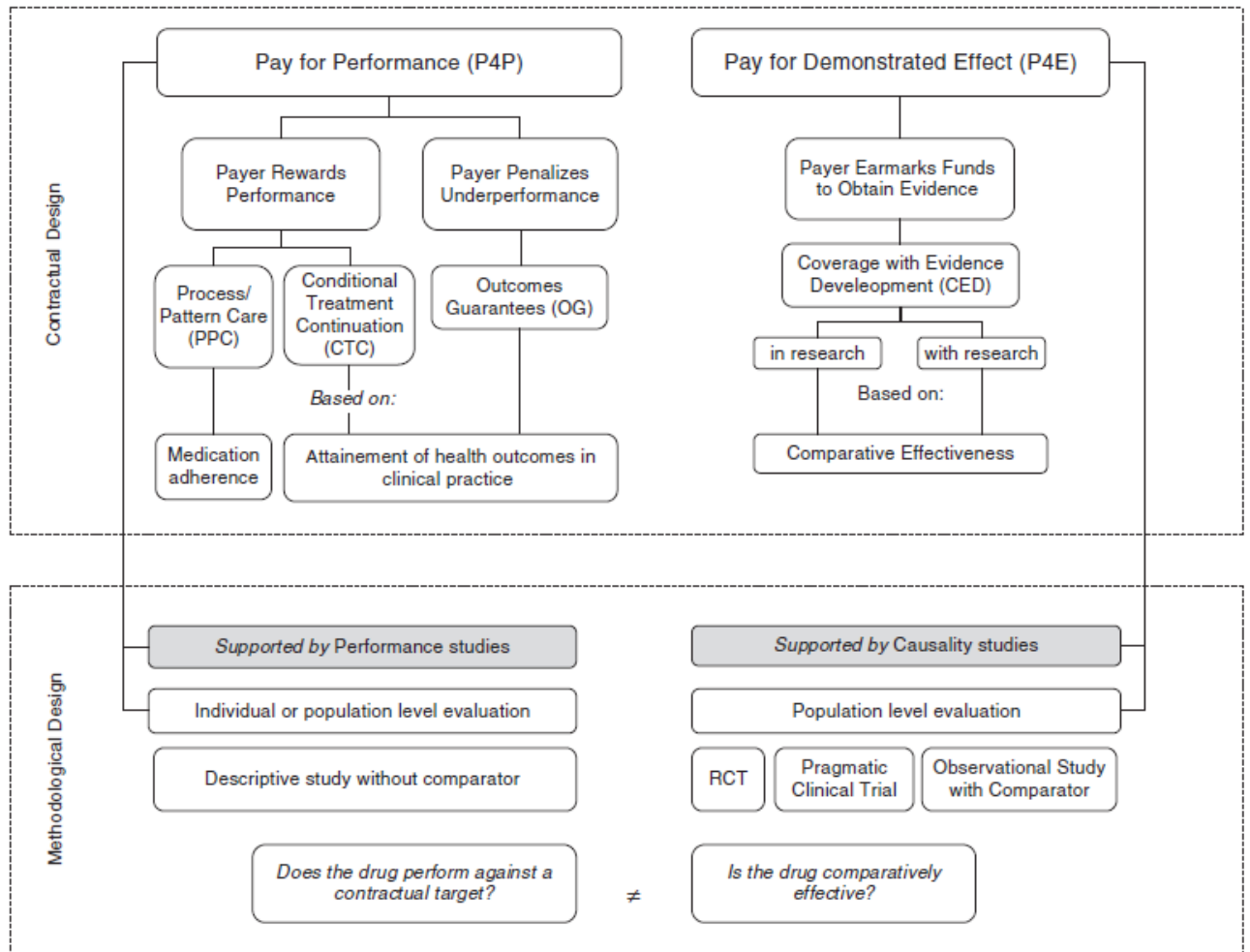


† Inférence causale: "payer pour voir" ; ‡ Suivi : "voir pour payer" ; § RCE : Recherche Comparative sur l'Effectivité; ACE : Analyse cout efficacité; † BDMA : Banque de Données Médico Administratives; RBU : Référentiel de Bon Usage; P4P : Paiements à la performance ; \* MIB : Modèle d'impact budgétaire; APV : accords prix volume. Adapté de Carlson 2010

Source : Launois R, Ethgen O. Contrats de risk-sharing : choix des schémas d'étude et des critères de jugement. Ann Pharm Fr 2013

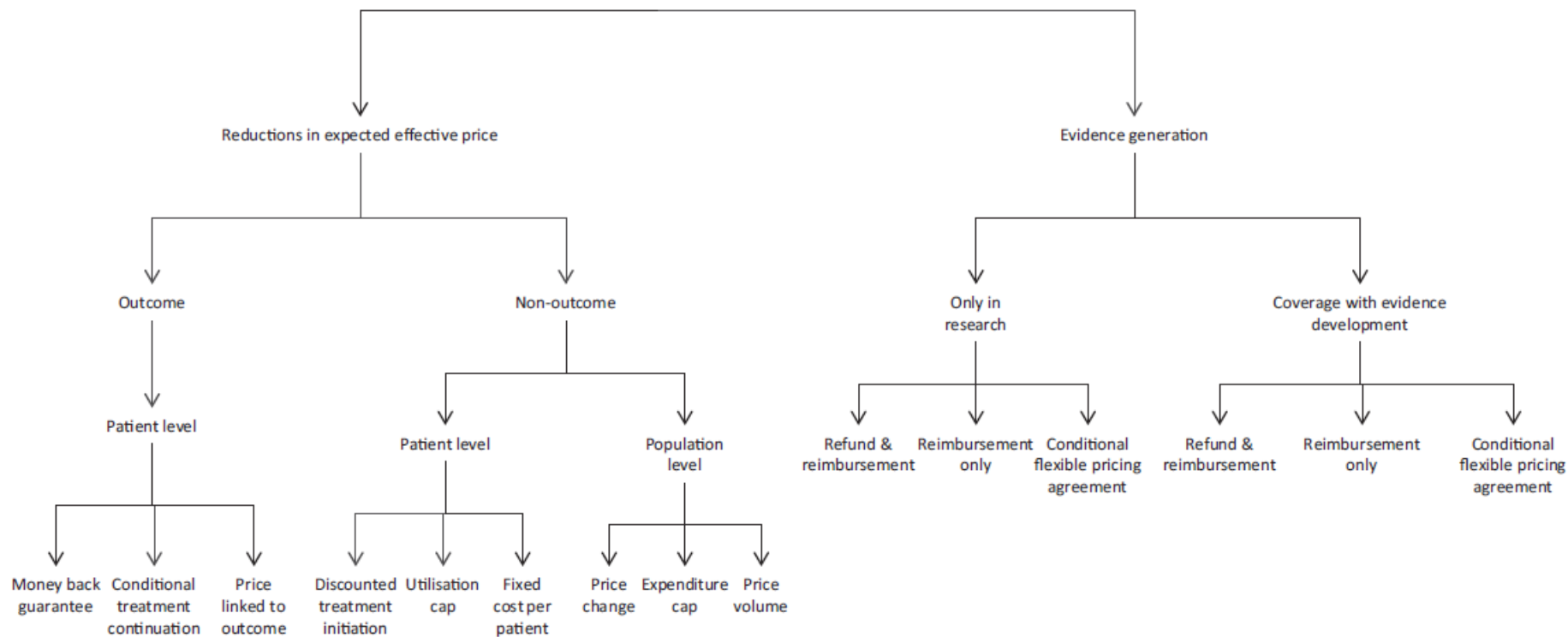


**Annexe 10 : Taxonomie proposée par R. Launois 2014**



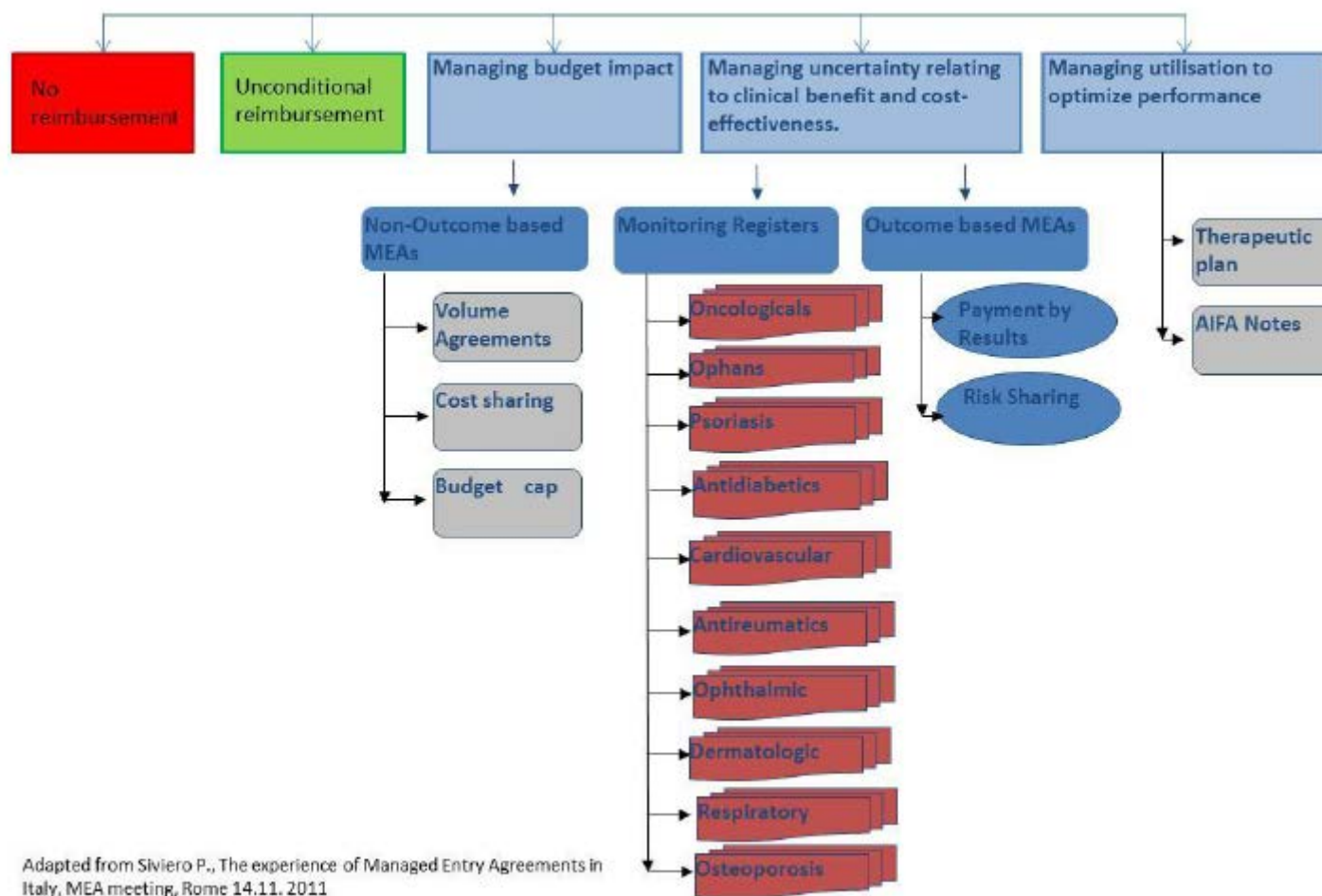
Source : Launois R, Navarrete LF, Ethgen O, Le Moine J-G, Gatsinga R. *Health economic value of an innovation: delimiting the scope and framework of future market entry agreements*. Journal of Market Access & Health Policy. 2014;2:10.3402/jmahp.v2.24988

**Annexe 11 : Taxonomie proposée par S Walker 2012**



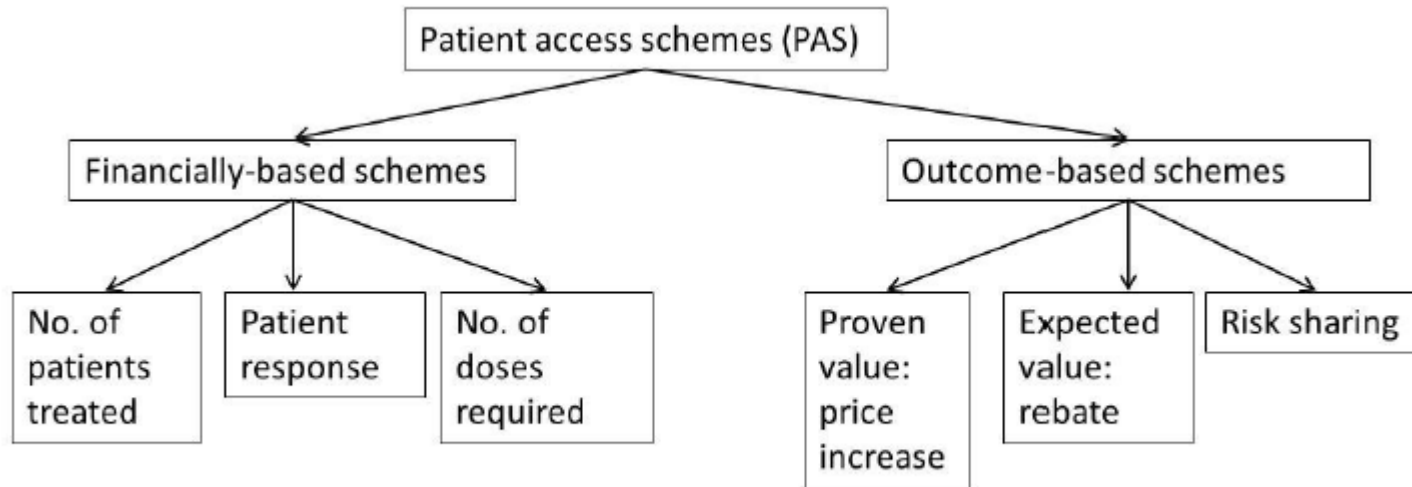
Source : Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S (2012) *Coverage with evidence development, only in research, risk sharing, or patient access scheme? A framework for coverage decisions*. Value in Health 15: 570–579

Annexe 12 : Taxonomie italienne (AIFA)



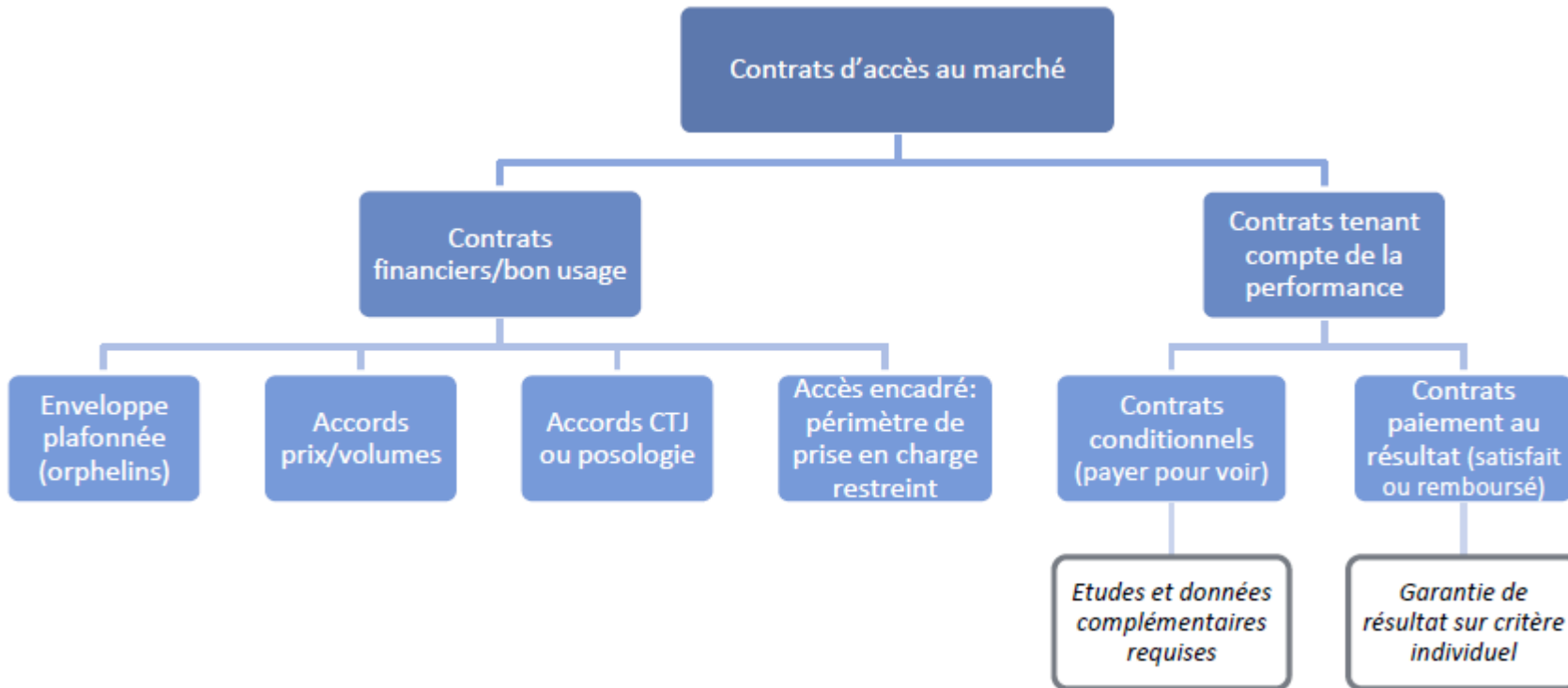
Source : Ferrario, A. & Kanavos, P. *Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience*. 2013.

Annexe 13 : Taxonomie britannique



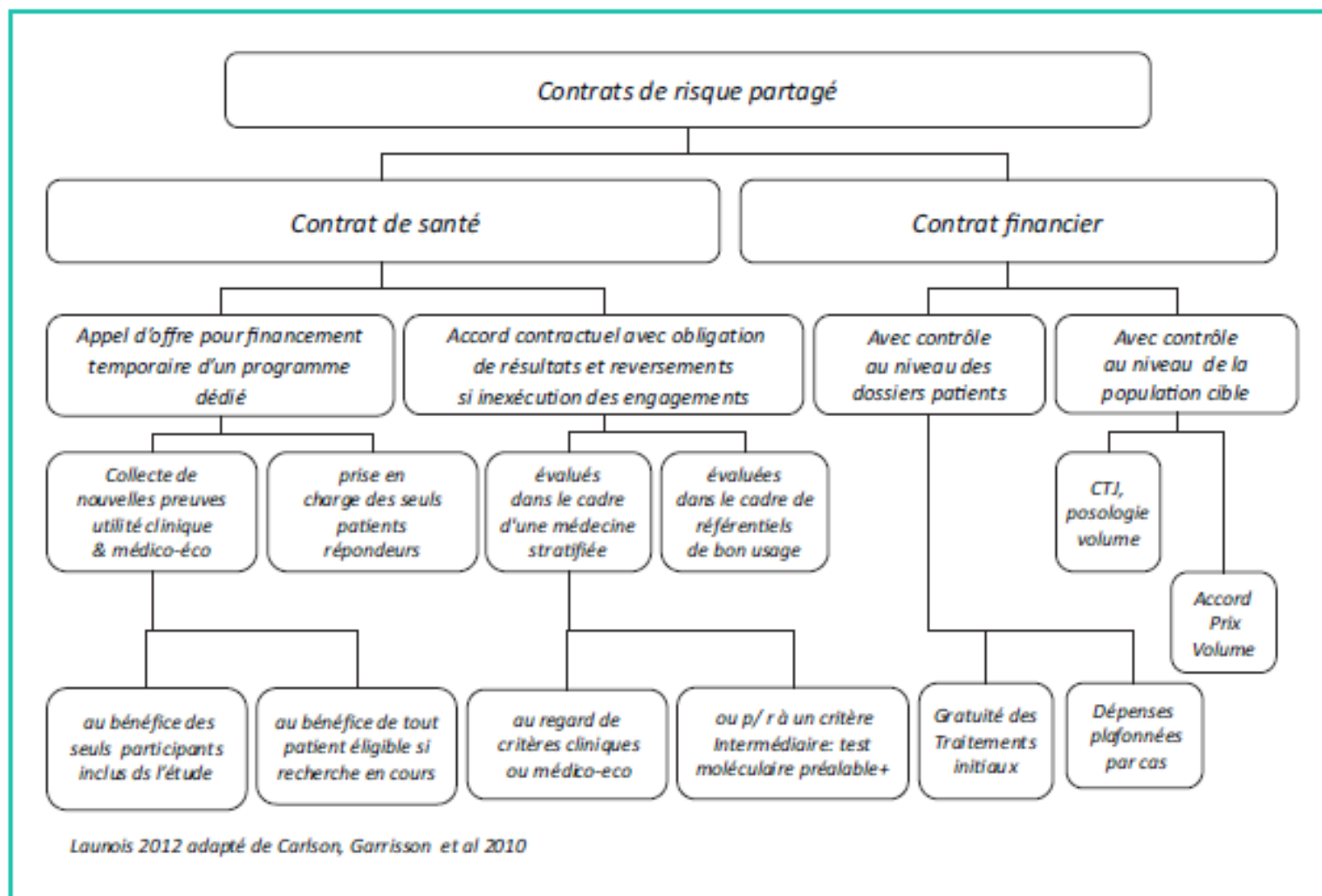
Source : Ferrario, A. & Kanavos, P. *Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience*. 2013 (tiré de "UK Department of Health and ABPI 2008)

Annexe 14 : Taxonomie française (CEPS)



Source : Comité Economique des Produits de Santé. *Rapport d'activité 2014/2015*.

Annexe 15 : Taxonomie française revue par R. Launois



Source : Launois R, Ethgen O. *Contrats de risk-sharing : choix des schémas d'étude et des critères de jugement*. Ann Pharm Fr 2013

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- <sup>1</sup> EMA. *Post-authorisation safety studies*. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000377.jsp&mid=WC0b01ac058066e979](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000377.jsp&mid=WC0b01ac058066e979), consulté le 20/08/2016.
- <sup>2</sup> FDA. *Fast Track*. <http://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm20041766.htm>, consulté le 20/08/2016.
- <sup>3</sup> EMA. *Accelerated assessment*. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a), consulté le 20/08/2016.
- <sup>4</sup> de Pourville G. *Risk-sharing agreements for innovative drugs : a new solution to old problems ?* Eur J Health Econ 2006;7:155–7.
- <sup>5</sup> Garrison LP, Jr, Towse A, Briggs A, de Pourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. *Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force*. Value Health. 2013;16(5):703-19.
- <sup>6</sup> de Pourville G, Mongrédien L. *L'accès au marché remboursé pour les médicaments : Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats*. Collège des Economistes de la Santé. 2012.
- <sup>7</sup> Hutton J, Trueman P, Henshall C. *Coverage with evidence development: an examination of conceptual and policy issues*. Int J Technol Assess Health Care 2007;23:425–32
- <sup>8</sup> Klemp M, Fronsdal KB, Facey K. *What principles should govern the use of managed entry agreements?* Int J Technol Assess Health Care 2011;27:77–83
- <sup>9</sup> Eckermann S, Willan AR. *The option value of delay in health technology assessment*. Med Decis Making. 2008;28(3):300–5.
- <sup>10</sup> McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R, Menon D, Banff AEDS. *Access with evidence development schemes: a framework for description and evaluation*. Pharmacoeconomics. 2010;28(2):143–152.
- <sup>11</sup> Pharmaceutiques. *Faut-il conditionner le prix du médicament à sa performance ?* [http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art\\_1572.html](http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1572.html), consulté le 20/08/2016
- <sup>12</sup> Comité Economique des Produits de Santé. *Rapport d'activité 2014/2015*.
- <sup>13</sup> Scrip. *NICE set to recommend Stelara for psoriasis*. 2009. <https://scrip.pharmamedtechbi.com/SC004041/NICE-set-to-recommend-Stelara-for-psoriasis>, consulté le 29/08/2016
- <sup>14</sup> NICE. *Lenalidomide for treating myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality*. Guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta322/chapter/1-guidance>, consulté le 29/08/2016.
- <sup>15</sup> Haute Autorité de Santé. *Commission de la Transparence : avis du 8 juin 2016*. Antiviraux d'action directe. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/aad\\_avis\\_25052016\\_ct\\_25052016.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/aad_avis_25052016_ct_25052016.pdf), consulté le 29/08/2016
- <sup>16</sup> Ferrario, A. & Kanavos, P. *Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience*. 2013. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/mea\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/mea_report_en.pdf), consulté le 29/08/2016.

- 
- <sup>17</sup> Assurance Maladie (améli). *Rémunération sur objectifs de santé publique*. <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/remuneration-sur-objectifs-de-sante-publique/>, consulté le 20/08/2016.
- <sup>18</sup> Cashin C, Chi Y-L, Smith P, Borowitz M, Thomson S. *European Observatory on Health Systems and Policies. Paying for Performance in Health Care : Implications for health system performance and accountability*. [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0020/271073/Paying-for-Performance-in-Health-Care.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0020/271073/Paying-for-Performance-in-Health-Care.pdf), consulté le 20/08/2016.
- <sup>19</sup> Assurance Maladie (améli). *Rapport Charges et produits pour l'année 2017*. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2017.php>, consulté le 29/08/2016.
- <sup>20</sup> Launois R et al. *Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament*, Revue française des affaires sociales, 2014/4 n° 4, p. 156-178.
- <sup>21</sup> Chapman S, Reeve E, Rajaratnam G, Neary R. *Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risks haring in primary care*. *BMJ* 2003;326:707—9.
- <sup>22</sup> Planel M-P, Président du CEPS, *interview lors de la soirée « les entretiens de Châtenay »*. 23 mai 2016.
- <sup>23</sup> Carlson B. *Satisfaction guaranteed or your money back*. *Biotechnol Healthc*. 2009 October; 6(4): 14-16, 21-22.
- <sup>24</sup> Le Monde. *Satisfait ou remboursé : le nouveau credo des labos*. [http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/04/01/satisfait-ou-rembourse-le-nouveau-credo-des-labos\\_4607305\\_3234.html](http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/04/01/satisfait-ou-rembourse-le-nouveau-credo-des-labos_4607305_3234.html), consulté le 20/08/2016.
- <sup>25</sup> University of Washington. *Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Program*. Case database. <https://depts.washington.edu/pbrs/index.php>, consulté le 29/08/2016.
- <sup>26</sup> Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Osińska 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.
- <sup>27</sup> Launois R, Ethgen O. *Contrats de risk-sharing : choix des schémas d'étude et des critères de jugement*. *Ann Pharm Fr* 2013
- <sup>28</sup> 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.
- <sup>29</sup> Neumann, P. *Where Are We on “Risk-Sharing” Agreements?* *Value in Health* 2013; 16(5):701–702.
- <sup>30</sup> Department of Health and Ageing, Australian Government. *Framework for the introduction of a Managed Entry Scheme for submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. <http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/shared/framework-for-introduction-of-managed-entry-scheme-for-PBAC-submissions>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>31</sup> Jaroslowski S, Toumi M. *Market access agreements for pharmaceuticals in Europe: Diversity of approaches and underlying concepts*. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:259.
- <sup>32</sup> Menon D, McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R. *Principles of design of access with evidence development approaches: a consensus statement from the Banff Summit*. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(2):109-11.
- <sup>33</sup> 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.



- 
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> Launois R, Navarrete LF, Ethgen O, Le Moine J-G, Gatsinga R. *Health economic value of an innovation: delimiting the scope and framework of future market entry agreements*. Journal of Market Access & Health Policy. 2014;2:10.3402/jmahp.v2.24988.
- <sup>36</sup> US General Accounting Office (1991), Washington. *Designing evaluations*.
- <sup>37</sup> Towse A, Garrison L. *Can't get no satisfaction? Will pay for performance help? toward an economic framework for understanding performance-based risk-sharing agreements for innovative medical products*. Pharmacoeconomics 2010;10: 93–102.
- <sup>38</sup> Garber AM, McClellan MB. Satisfaction guaranteed - "payment by results" for biologic agents. N Engl J Med 2007;357:1575–7.
- <sup>39</sup> EMA. *Adaptive Licensing: a useful approach for drug licensing in the EU?* March 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2012/04/WC500124930.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/04/WC500124930.pdf), consulté le 30/08/2016.
- <sup>40</sup> Department of Health (England) and ABPI. *Hints and tips for companies considering a Patient Access Scheme (PAS) proposal in England*. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/217037/PAS-Good-Practice-Guidance.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/217037/PAS-Good-Practice-Guidance.pdf), consulté le 30/08/2016
- <sup>41</sup> Department of Health (England): *Cost Effective Provision of Disease Modifying Therapies for people with Multiple Sclerosis*. Health Service Circular 2002.
- <sup>42</sup> Trueman P, Grainger DL, Downs KE. Coverage with Evidence Development: applications and issues. Int J Technol Assess Health Care. 2010 Jan;26(1):79-85.
- <sup>43</sup> OECD Health Policy Studies. *Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market*. 2008.
- <sup>44</sup> Ruggeri K, Nolte E. *Pharmaceutical pricing: The use of external reference pricing*. Rand Europe 2013.
- <sup>45</sup> Towse A. *Value based pricing, research and development, and patient access schemes. Will the United Kingdom get it right or wrong?* Br J Clin Pharmacol. 2010;70:360–366
- <sup>46</sup> Dermot Glynn. *The effects of parallel trade on affordable access to medicines* (Health Policy Development). Eurohealth 2009;15(2)
- <sup>47</sup> GIORGI D, Président du CEPS, le 15 avril 2015 à l'Académie Nationale de Pharmacie. *Performance et innovation thérapeutique* (compte-rendu). [http://acadpharm.org/dos\\_public/CR\\_Performance\\_et\\_innovation\\_therapeutique\\_2015.04.15\\_VF.pdf](http://acadpharm.org/dos_public/CR_Performance_et_innovation_therapeutique_2015.04.15_VF.pdf), consulté le 30/08/2016.
- <sup>48</sup> Dépêche APM du 10 décembre 2014. *Contrats de performance CEPS/laboratoires: "Il faut travailler sur le réalisme et la confiance" (Dominique Giorgi)*. [http://www.apmnews.com/Contrats-de-performance-CEPS\\_laboratoires-II-faut-travailler-sur-le-realisme-et-la-confiance-\(Dominique-Giorgi\)-FS\\_254636.html](http://www.apmnews.com/Contrats-de-performance-CEPS_laboratoires-II-faut-travailler-sur-le-realisme-et-la-confiance-(Dominique-Giorgi)-FS_254636.html), consulté le 30/08/2016
- <sup>49</sup> Rochaix L. *Asymétries d'information et incertitude en santé : les apports de la théorie des contrats*. Economie Prévision 1997;129:11-24.
- <sup>50</sup> Jommi C. *Conditional pricing / reimbursement in Italy*. European Market Access Policies: Addressing the Challenges for the Next Decade. 8 décembre 2009, Paris. [presentation]

- 
- <sup>51</sup> Musgrove P. *Health insurance: the influence of the Beveridge Report*. Bulletin of the World Health Organization, 2000, 78 (6). [http://www.who.int/bulletin/archives/78\(6\)845.pdf](http://www.who.int/bulletin/archives/78(6)845.pdf), consulté le 30/08/2016.
- <sup>52</sup> NICE. *Who we are*. <https://www.nice.org.uk/about/who-we-are>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>53</sup> Department of Health (England). *The 2014 Pharmaceutical price regulation scheme*. Guidance. <https://www.gov.uk/government/publications/pharmaceutical-price-regulation-scheme-2014>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>54</sup> NICE. *Judging whether public health interventions offer value for money*. September 2013. <https://www.nice.org.uk/advice/lgb10/chapter/judging-the-cost-effectiveness-of-public-health-activities>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>55</sup> Briggs A, Ritchie K, Fenwick E, et al. *Access with evidence development in the UK : past experience, current initiatives and future potential*. Pharmacoeconomics 2010;28:163–70.
- <sup>56</sup> Department of Health (England). *The 2009 pharmaceutical price regulation scheme*. Guidance. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/207462/dh\\_098498.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/207462/dh_098498.pdf), consulté le 30/08/2016.
- <sup>57</sup> NICE. *List of technologies with approved Patient Access Schemes*. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit/list-of-technologies-with-approved-patient-access-schemes>, consulté le 20/08/2016.
- <sup>58</sup> NHS Devon. *Risk Sharing Schemes (RSS) and Patient Access Schemes (PAS)*. <http://www.newdevonccg.nhs.uk/permanent-link/?rid=104609>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>59</sup> Drummond, M.F. *When do performance-based risk-sharing arrangements make sense?* Eur. J. Health Econ. 2015;16(6):569–571.
- <sup>60</sup> Williamson S. *Patient access schemes for high-cost cancer medicines*. Lancet Oncol. 2010;11:111–12
- <sup>61</sup> House of Commons Health Committee. *Top-up fees, fourth report of session 2008–09*. <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200809/cmselect/cmhealth/194i/194i.pdf>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>62</sup> British Oncology Pharmacy Association (BOPA). <http://www.bopawebsite.org/>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>63</sup> NICE. *Patient access schemes liaison unit*. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>64</sup> PASLU. *Process for advising on the feasibility of implementing a patient access scheme*. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/PASLU/PASLU-process-guide.pdf>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>65</sup> NICE. *Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*. Final appraisal determination. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta192/documents/lung-cancer-nonsmallcell-first-line-gefitinib-final-appraisal-determination3>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>66</sup> Lilford R. *Response from chair of scientific advisory committee*. BMJ 2010;341:c3590.
- <sup>67</sup> NICE. *Faster access to effective cancer treatments through new Cancer Drugs Fund*. <https://www.nice.org.uk/news/article/faster-access-to-effective-cancer-treatments-through-new-cancer-drugs-fund>, consulté le 30/08/2016.
- <sup>68</sup> NHS England. *Cancer Drugs Fund*. <https://www.england.nhs.uk/ourwork/cancer/cdf/>, consulté le 30/08/2016.

- 
- <sup>69</sup> The Scotsman. *New cancer drugs on NHS after price deal*. 09 novembre 2009. <http://www.scotsman.com/news/new-cancer-drugs-on-nhs-after-price-deal-1-767144>, consulté le 31/08/2016
- <sup>70</sup> AIFA. *Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali : l'Uso Dei Farmaci in Italia*. Rapporto Nazionale anno 2015.
- <sup>71</sup> AIFA. *Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali : l'Uso Dei Farmaci in Italia*. Rapporto Nazionale anno 2012.
- <sup>72</sup> AIFA. Formulaire internet à remplir par le professionnel de santé dans le cadre du registre d'Avastin dans le cancer colorectal. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AVASTIN\\_CRC\\_17.07.2015.zip](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AVASTIN_CRC_17.07.2015.zip), consulté le 31/08/2016.
- <sup>73</sup> AIFA. *Lista aggiornata dei Registri e dei Piani Terapeutici web based*. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lista-aggiornata-dei-registri-e-dei-piani-terapeutici-web-based>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>74</sup> Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments [en France]. Novembre 2015.
- <sup>75</sup> Garrison L, Carlson J. *Performance-based risk-sharing arrangements for drugs and other medicinal products*. University of Washington [présentation]. [https://depts.washington.edu/pbrs/PBRS\\_slides.pdf](https://depts.washington.edu/pbrs/PBRS_slides.pdf), consulté le 31/08/2016.
- <sup>76</sup> AIFA. *AIFA avvia chiamata pubblica per costituzione Comitato esperti valutatori Registri farmaci sottoposti a monitoraggio*. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aifa-avvia-chiamata-pubblica-costituzione-comitato-esperti-valutatori-registri-farmaci-sotto>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>77</sup> Navarra A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, et al. *Do the current performance-based schemes in Italy really work? "Success Fee": A novel measure for cost-containment of drug expenditure*. Value Health. 2015;18:131–6.
- <sup>78</sup> Garattini, L., Curto, A. & van de Vooren, K. *Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile?* Eur J Health Econ (2015) 16: 1.
- <sup>79</sup> AIFA. *"Esbriet" (pirfenidone) - condizioni generali per gli acquisti SSN*. 31 mai 2013. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/%E2%80%99Cesbriet%E2%80%9D-pirfenidone-condizioni-general-gli-acquisti-ssn-31052013>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>80</sup> HAS. Page d'accueil. <http://www.has-sante.fr/portail/>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>81</sup> Légifrance. JORF n°0231 du 4 octobre 2012 page 15522, texte n° 8. *Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé*. NOR: AFSS1208661D <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=?cidTexte=JORFTEXT000026453514&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>82</sup> Ministère des affaires sociales et de la santé. *CEPS (Comité économique des produits de santé)*. <http://social-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>83</sup> Ministère des affaires sociales et de la santé. *Signature d'un nouvel Accord-Cadre entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les industries du médicament*. 11 janvier 2016. <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/signature-d-un-nouvel-accord-cadre-entre-le-comite-economique-des-produits-de>, consulté le 31/08/2016.

- 
- <sup>84</sup> Ministère des affaires sociales et de la santé. *Accord Cadre du 5 décembre 2012 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament*. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_du\\_051212.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf), consulté le 31/08/2016.
- <sup>85</sup> Ministère des affaires sociales et de la santé. *Accord Cadre du 31 décembre 2015 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament*. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_11\\_janvier\\_2016.compressed.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_11_janvier_2016.compressed.pdf)
- <sup>86</sup> Conseil économique social et environnemental. *Audition de Thomas FATOME (Sécurité sociale) - accès aux traitements médicamenteux innovants*. 8 juin 2016. <http://www2.lecese.fr/content/audition-de-thomas-fatome-securite-sociale-acces-aux-traitements-medicamenteux-innovants>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>87</sup> Launois R. *Comments on « performance-based risk-sharing arrangements – An Ispor task force report*. 2012. [http://www.rees-france.com/en/article.php3?id\\_article=549](http://www.rees-france.com/en/article.php3?id_article=549), consulté le 31/08/2016.
- <sup>88</sup> ANSM. *Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation?* [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0), consulté le 31/08/2016.
- <sup>89</sup> ANSM. *Les Recommandations Temporaires d'Utilisation*. [http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0), consulté le 31/08/2016.
- <sup>90</sup> Ministère des affaires sociales et de la santé. *Programme de soutien aux techniques innovantes, coûteuses ou non (PSTIC)*. 28 janvier 2014. <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/programme-de-soutien-aux-techniques-innovantes-couteuses-ou-non-pstic>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>91</sup> Ministère des affaires sociales et de la santé. *Programme de Recherche Médico-Economique – PRME*. 29 juin 2015. <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/appels-a-projets/article/programme-de-recherche-medico-economique-prme>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>92</sup> Ministère des affaires sociales et de la santé. *Le forfait innovation*. 15 mai 2012. <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/forfait-innovation>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>93</sup> Carbonneil C, Quentin F, Lee-Robin S H. *A Common Policy Framework for Evidence Generation on Promising Health Technologies*. Int J Technol Assess Health Care, 2009;25(2):56-67.
- <sup>94</sup> Martelli N, Van den Brink H, Borget I. *New French Coverage with Evidence Development for Innovative Medical Devices: Improvements and Unresolved Issues*. Value in Health. 2016;19(1):17-19.
- <sup>95</sup> Giorgi D, Séminaire Berkeley-Descartes. 9 décembre 2015. [prise de note]
- <sup>96</sup> NICE. *Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis London*. Technology Appraisal Guidance No.32. 2002.
- <sup>97</sup> Bernard Zalc (INSERM). *Sclérose en plaques (SEP)*. Octobre 2014. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>98</sup> MS Trust. *Multiple sclerosis information for health and social care professionals*. Fourth edition. <https://www.mstrust.org.uk/sites/default/files/files/ms-info-health-professionals-section1-ms-overview.pdf>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>99</sup> Department of Health: *Cost Effective Provision of Disease Modifying Therapies for people with Multiple Sclerosis*. Health Service Circular 2002.

- 
- <sup>100</sup> Raftery J. *Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure*. BMJ. 2010;340:c1672.
- <sup>101</sup> Department of Health (England). *The Risk Sharing Scheme for Disease Modifying Therapies in MS*. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/215803/rss.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215803/rss.pdf), consulté le 31/08/2016.
- <sup>102</sup> Sudlow C., Counsell C. *Problems with the UK Government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis*. BMJ 2003;326:383–392
- <sup>103</sup> Boggild M, Palace J, Barton P, Ben-Shlomo Y, Bregenzer T, Dobson C, Gray R. *Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator*. BMJ. 2009;339:b4677
- <sup>104</sup> Pickin M, Cooper CL, Chater T. *The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study: early results and lessons for the future*. BMC Neurology. 2009;9:1–8.
- <sup>105</sup> McCabe C, Chilcott J, Claxton K, Tappenden P, Cooper C, Roberts J et al. *Continuing the multiple sclerosis risk sharing scheme is unjustified*. BMJ 2010; 340 :c1786.
- <sup>106</sup> Mohr PE, Tunis SR. *Access with evidence development: The US experience*. Pharmacoeconomics. 2010;28:153–162.
- <sup>107</sup> Rettig R, Jacobson P, Farquhar CM, et al. *False hope: bone marrow transplantation for breast cancer*. New York: Oxford University Press, 2007.
- <sup>108</sup> Reuters. *Cigna, Merck in performance deal on diabetes drugs*. 23 avril 2009. <http://www.reuters.com/article/cigna-merck-idUSN2331445120090423>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>109</sup> Roche. *Médecine personnalisée*. <http://www.roche.fr/pharma/medecine-personnalisee.html>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>110</sup> Roche-diagnostics. Page d'accueil. <http://www.roche-diagnostics.fr/>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>111</sup> Pharmaceutiques. *Roche plaide pour un prix reflétant l'impact du médicament*. Octobre 2013. [http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art\\_1478.html](http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1478.html), consulté le 31/08/2016.
- <sup>112</sup> Institut National du Cancer (INCa). *Les 17 objectifs du Plan*. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>113</sup> Libero Quotidiano. *La Roche crea 'valore sostenibile' restituirà 51 milioni di euro al SSN*. 21 mai 2016. <http://www.liberoquotidiano.it/news/salute/11911320/La-Roche-crea--valore-sostenibile.html>, consulté le 31/08/2016.
- <sup>114</sup> AIFA. *Procedura di Gestione Rimborsi "Payment by Results" - Specialità medicinale HERCEPTIN*. 05/03/2015. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/procedura-di-gestione-rimborsi-payment-results-specialit%C3%A0-medicinale-herceptin-05032015>
- <sup>115</sup> Ispor 18th Milan. *Building a real world data network to support access to oncology medicines in France: the Personalized Reimbursement Models initiative*. <http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/59258>, consulté le 31/08/2016. [Abstract]
- <sup>116</sup> Ispor 18th Milan. *Building a real world data network to support access to oncology medicines in France: the Personalized Reimbursement Models initiative*. [http://www.ispor.org/research\\_pdfs/51/pdffiles/PCN291.pdf](http://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdffiles/PCN291.pdf), consulté le 31/08/2016. [Poster]
- <sup>117</sup> Université Dauphine, Paris. *Rapport Polton et Accord-Cadre : actualités et perspectives du financement de l'innovation*. Intervention de Frédéric Chassagnol (directeur accès au marché et valorisation chez Roche). <http://www.dauphine.fr/fr/agenda/vue-detaillee-dun-evenement/event/rapport-polton-et-accord->

---

[cadre-actualites-et-perspectives-du-financement-de-linnovation.html](#), consulté le 31/08/2016. [prise de notes]

<sup>118</sup> Roche. *Roche s'engage pour maintenir l'accès à la santé & aux nouveaux traitements pour chaque patient*. <http://www.roche.fr/medias/actualites/pmr-financement-innovation-medicale-acces-sante.html>, consulté le 31/08/2016.

<sup>119</sup> Unicancer. *UNICANCER et Roche lancent le programme Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique (E.S.M.E), avec la constitution d'une base de données de vie réelle dans le cancer du sein métastatique*. Dossier de presse. 7 octobre 2014. [http://www.unicancer.fr/sites/default/files/DP\\_ESME\\_UNICANCER\\_Roche\\_07.10.14.pdf](http://www.unicancer.fr/sites/default/files/DP_ESME_UNICANCER_Roche_07.10.14.pdf), consulté le 31/08/2016.

<sup>120</sup> Université Paris-Sud. *L'analyse SWOT*. [https://www.u-psud.fr/\\_resources/scd/scd-Sceaux/swot.pdf?download=true](https://www.u-psud.fr/_resources/scd/scd-Sceaux/swot.pdf?download=true), consulté le 31/08/2016.

<sup>121</sup> Delgado-Rodriguez M, Llorca J. *Bias*. *J Epidemiol Community Health*, 2004;58:635-641.

---

**TITRE :**

« LES CONTRATS DE PARTAGE DE RISQUE APPLIQUÉS AUX PRODUITS DE SANTÉ : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES »

**RESUME :**

Existant de manière formelle depuis plus d'une dizaine d'année maintenant, les contrats de partage de risque font beaucoup parler d'eux. Certains pensaient même à un développement massif de leur utilisation et un changement de paradigme dans l'accès au remboursement des produits de santé ;

Il s'agira dans une première partie de définir les grands concepts qui englobent les contrats de partage de risque, via une remise en contexte, le tour des définitions et périmètres associés à ce sujet, et un état des lieux des pratiques en la matière.

Dans un deuxième temps, nous regarderons trois systèmes de santé européens permettant l'emploi de ces contrats, que sont le Royaume-Uni, l'Italie et la France, afin de voir la manière dont ils ont choisi de les implémenter, les avantages et inconvénients de chaque approche et la doctrine qui s'en dégage.

Il s'agira dans une troisième et dernière partie de chercher à organiser l'expérience acquise pour optimiser les pratiques, via la mise en lumière de plusieurs exemples concrets, puis un focus sur le projet de Roche en France et enfin une synthèse des recommandations de plusieurs auteurs dans le domaine.

**MOTS CLES :**

Contrat ; Partage de risque ; Performance ; Risk-sharing ; Outcomes guarantee ; Coverage with evidence development ; United Kingdom ; Royaume-Uni ; Italy ; Italie ; France

**LABORATOIRE DE RATTACHEMENT :****DATE :** 23 sept 2016

**Laboratoire de Droit et Economie pharmaceutiques**  
Faculté de Pharmacie  
5, Rue J.B. Clément  
92296 – CHATENAY MALABRY CEDEX