



HAL
open science

Prix des médicaments, innovation, incertitude : à la recherche de garanties contractuelles ?

Francis Megerlin

► To cite this version:

Francis Megerlin. Prix des médicaments, innovation, incertitude : à la recherche de garanties contractuelles ?. Séance bi-académique Académie nationale de médecine et Académie nationale de pharmacie Le prix des médicaments en question, Académies nationales de médecine et de pharmacie, Nov 2024, Paris, France. hal-04814661

HAL Id: hal-04814661

<https://hal.science/hal-04814661v1>

Submitted on 21 Dec 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Technologies de santé : vers l'achat de « résultats » ?

Francis Megerlin

Professeur à l'université de Strasbourg / EUCOR
Berkeley Center for Health Technology, UC Berkeley
CEIE EA 7307 / FR CNRS 3241

Notre communication vise à éclairer l'évolution du cadre des rapports entre acheteurs et producteurs de certaines technologies de santé, pour identifier des figures contractuelles d'intérêt¹. Sont principalement concernés les médicaments innovants onéreux, lorsque demeure une incertitude quant à la transposabilité en « vie réelle » de la valeur thérapeutique qui, perçue à l'issue de leurs essais cliniques, aura fait consentir au prix initial.

L'évaluation initiale d'un médicament est scientifiquement réalisée dans les conditions qui lui sont les plus favorables : son promoteur cherche à démontrer une indication incontestable. Extrapoler les résultats d'essais protocolisés à la vie réelle tient parfois d'un pari, sur lequel la collectivité nationale qui finance les soins s'interroge. Ce d'autant que la revendication de progrès parfois exceptionnels s'accompagne souvent de demandes de prix très élevés².

Comment gérer l'incertitude quant à la valeur thérapeutique (efficacité/sécurité) à terme ? Pour les technologies de santé remboursables, la réflexion relève en France de deux champs, institutionnel

puis contractuel. Nous partirons du droit français, puis élargirons le propos.

Le champ institutionnel est établi par la loi et les règlements : il mobilise l'expertise scientifique et médico-économique pour l'aide à la décision publique. En amont, tel est l'objet des études de « primo-inscription » au remboursement, pour toutes nouvelles technologies ; en aval, des études de « post-inscription », pour certaines seulement : des données de « vie réelle » (études observationnelles) visent alors à mettre en perspective les données d'essais (études interventionnelles), généralement fournies par les industriels.

Le champ contractuel, moins connu, est l'objet de notre communication : acheteur et vendeurs y dialoguent dans un cadre tracé par le droit de la sécurité sociale, balisé par les engagements conventionnels, éclairé par les avis scientifiques sur les études. Depuis une décennie, les négociations y mobilisent les données de « vie réelle », de façon tâtonnante : ces approches visent à corréler le prix payé, à la performance en pratique de soins.

(1) Synthèse actualisée, pour le 40^e anniversaire de l'AFDS, de nos travaux publiés depuis 2012.

(2) De plus en plus fondés, pour certains médicaments, sur l'exploitation maximale du consentement au paiement, plutôt que sur l'invocation de coûts de R&D consolidés. O. J. Wouters, L. A. Berenbrok, Mei Qui et al., Association of Research and Development Investments With Treatment Costs for New Drugs Approved From 2009 to 2018, in *Jl Am. Med. Ass, JAMA Netw Open.* 2022 ;5(9) :e2218623, 26 sept. 2022.

Ce qui nous intéresse ici est l'assiette de paiement, non la construction du prix. La question n'est pas « pourquoi » ni « com-

bien » ni « comment », mais que paie-t-on : produit, service, solution (produits et services intégrés), résultat en santé ?

I - L'accroissement continu des exigences documentaires pour l'aide à la décision

Rappelons qu'en France, le marché du médicament remboursable par l'assureur obligatoire est un quasi-monopole : c'est l'État qui, après autorisation de mise sur le marché par l'agence compétente, décide des médicaments remboursables aux prix publiés. La Haute Autorité de Santé (HAS) l'aide à la décision, notamment par l'évaluation scientifique depuis 2004, et médico-économique depuis 2012, des dossiers. Sur cette base, entre autres, le Comité économique des produits de santé (CEPS) a notamment en charge la négociation des prix.

combinaisons de molécules/de technologies, chronicisation de traitements, traitements de maintenance ; populations cibles réduites, lancements accélérés, recours fréquent aux marqueurs de substitution⁴, comparateurs indisponibles, extension rapide d'indications, etc. Et les prix demandés ont souvent cru de façon exponentielle.

Cette dynamique et le désarroi des décideurs publics ont conduit au développement des exigences documentaires : en France, étude comparative coût/efficacité (bénéfice thérapeutique) puis coût/utilité (bénéfice individuel et social), pour les « avis d'efficience » (2013)⁵ ; anticipation de l'effet sur les finances publiques, pour « avis d'impact budgétaire » (2016)⁶ ; effet sur la production des soins, avec l'étude d'impact organisationnel (2020)⁷.

La production française de ces avis scientifiques possède un rayonnement international⁸, en attendant une « évaluation clinique commune » programmée en 2021 par le règlement européen⁹. Ces avis résultent de l'analyse approfondie des dossiers, notamment

A - Le développement des études en amont : affiner les hypothèses

La loi impose l'évaluation du dossier de tout nouveau prétendant, ce qui aboutit à un « avis de transparence » sur le médicament présenté³. Mais l'offre thérapeutique s'est diversifiée, son évaluation complexifiée : nouveaux mécanismes d'action pharmacologique, nouvelles indications thérapeutiques,

- (3) V. HAS, Principes d'évaluation de la Commission de la transparence relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement (adopté par la CT le 02/12/2020). Une nouvelle doctrine est à paraître fin 2022/23.
- (4) (*Surrogate endpoint*) : mesure d'effet ou signe utilisé à la place d'un critère clinique ; son changement induit par le traitement, est considéré prédire le changement recherché du critère clinique (*clinical endpoint*), non alors établi du fait du nombre de sujets ou de la durée du suivi requis.
- (5) Obligation réglementaire ; v. HAS, Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS (validé par la HAS le 2 juill. 2020).
- (6) Obligation conventionnelle ; v. HAS, Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS (validé par la HAS en nov. 2016).
- (7) HAS, Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé, Guide méthodologique (validé par la HAS le 10 déc. 2020).
- (8) Les « avis de transparence » sont une ressource pour nombre de pays européens ou non.
- (9) Règlement (UE) 2021/2282 du 15 déc. 2021 concernant l'évaluation des technologies de santé et modifiant la directive 2011/24/UE.

des études fournies par les candidats, construites par inférence à partir de données d'essais protocolisés.

B - Le développement des études en aval : à la rencontre de quel « réel » ?

Quels qu'en soient les mérites, ces constructions ne peuvent dissiper l'incertitude quant aux données initiales, et mettent en exergue la sensibilité systémique des modèles. Telle est la raison des études « post-inscription » parfois demandées par les évaluateurs : elles visent à éprouver ces modèles, fondés sur des données de recherche interventionnelle, par des données de recherche observationnelle¹⁰. Le but est de pouvoir déceler voire comprendre d'éventuels écarts, et en tirer les conséquences¹¹. Encore faut-il que ces études observationnelles soient exploitables, selon les conditions (auteurs, coûts, délais de recueil, qualité, complétude, etc.) et motifs de leur réalisation, ces derniers pouvant interférer dans les diligences.

Depuis mars 2021, ces études trouvent une nouvelle expression dans l'accord-cadre entre CEPS et LEEM, lequel

établit des principes et méthodes dans la négociation individualisée des prix entre l'État et les exploitants¹². En juin 2021, le guide « Études post-inscription » de la HAS a été actualisé, et re-titré « Des études en vie réelle »¹³. Depuis juillet 2021, le recueil de données observationnelles est obligatoire dans la procédure « d'accès précoce »¹⁴. En décembre 2021, la loi a institué une procédure « d'accès direct », pour le paiement sur base provisoire de certains médicaments, sans donc attendre la négociation de leur prix¹⁵ ; un Règlement européen a été adopté, qui prévoit à terme une évaluation clinique commune¹⁶.

En mai 2022, un projet de règlement visant un espace européen des données de santé met en exergue l'intérêt des données de vie réelle à fin d'évaluation¹⁷. Fin 2022, la Commission de la transparence prépare une nouvelle doctrine d'évaluation, face notamment au défi lancé par la correction d'anomalies biologiques, en termes de signification clinique à terme pour les patients. Le PLFSS 2023 prévoit la possibilité d'étalement pluriannuel du paiement de certains médicaments innovants, subordonné à la continuité de leur effet revendiqué¹⁸. Une nouvelle ère ?

- (10) HAS, Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux, Guide méthodologique (validé par la HAS le 10 juin 2021) ; Rapport B. Bégaud, D. Polton, F. von Lennep, Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé, juin 2017.
- (11) O. Wilczynski, L. Radoszycki, C. Avril, La prise en compte des données de vie réelle dans l'évaluation des technologies de santé : analyse des études post-inscription en France, Rev. Ep. San. Pub. 2021 juin 69(2) :S98.
- (12) Accord cadre du 5 mars 2021 entre le CEPS et les entreprises du médicament (LEEM) ; F. Megerlin, F. Lhoste, Accord-cadre 2021 sur la négociation des prix remboursables : place des données de « vie réelle » ? RGDM 2022. 405-415.
- (13) HAS, Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux, préc.
- (14) Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 ; F. Megerlin, E. Pinilla, Cl. Huriet, Recueil de données sur les médicaments en accès précoce : quel lien avec la recherche « impliquant » les personnes humaines ? RGDM 2022. 375-388.
- (15) Art. 62 loi n° 2021-1754 du 23 déc. 2021.
- (16) R. (UE) 2021/2282 du 15 déc. 2021 concernant l'évaluation des technologies de la santé.
- (17) Relatif à l'espace européen des données de santé, COM(2022) 197 final2022/0140 (COD).
- (18) PLFSS 2023, projet d'art. L. 162-16-6 -V (tel qu'en oct. 2022) « en cas d'échec, notamment en cas de décès ou en cas d'administration concomitante ou séquentielle d'un autre traitement de même visée thérapeutique, les versements cessent ».

II - L'état de la décision : entre contestation du prix et discussion de la valeur

Des enjeux et incertitudes quant à la valeur thérapeutique à terme, notamment pour les médicaments très coûteux, résulte un dialogue tendu. En France, le jeu classique de la négociation entre acheteur et vendeur est amplifié, car le prix publié, son niveau européen et sa stabilité temporelle, sont corrélés à la valeur thérapeutique perçue, exprimée en « service » ou en « amélioration du service médical rendu » (ASMR)⁽¹⁹⁾. L'évaluation scientifique des dossiers sous l'égide de la HAS est indépendante. Mais, pour tout évaluateur national, il peut être parfois difficile de s'abstraire des conséquences pour la collectivité⁽²⁰⁾ ; et pour l'analyse d'efficacité, des hypothèses de prix doivent, par définition, être intégrées⁽²¹⁾.

Devant le CEPS éclairé par ces avis, et armé de ces réserves, s'ouvre la discussion des prix. Celle-ci parfois s'allonge, avec de rares contentieux publics (qui ne portent pas sur les médicaments ici concernés)⁽²⁴⁾. Institué par la LFSS pour 2022, l'« accès direct » détend certes le système en amont : il permet le remboursement d'emblée de certains médicaments sur une base provisoire, sans donc attendre l'issue de la négociation⁽²⁵⁾, mais avivera d'autant celle-ci. En tous cas, l'évaluation du dossier vise à établir de la manière la plus fiable, en l'état des données fournies et disponibles, l'hypothèse la plus plausible de valeur thérapeutique.

Dans tout commerce, les offreurs ne sauraient être surpris, mais peuvent être échaudés, par l'évaluation critique de leur offre, *a fortiori* par la publication de cette évaluation. Certains menacent parfois dans la négociation de refuser les contre-propositions ; ils n'acceptent pas de conclure à tout prix, sauf sous secret commercial, pour ne pas obérer leurs négociations sur d'autres marchés⁽²⁶⁾. Ils peuvent ne pas vouloir présenter leur technologie sur un marché national, s'ils y anticipent l'impossibilité d'un accord sur le prix et/ou sur la confidentialité de remises. Des cas de non-présentation d'innovations sont répertoriés, y compris en Europe.

A - Les conséquences des hypothèses initiales

De ce paradigme, découle la quête par les développeurs de la reconnaissance d'une ASMR élevée⁽²²⁾, et sa répercussion sur toutes les constructions subséquentes : avis d'efficacité, d'utilité, d'impact, etc. Du fait de l'évaluation rigoureuse des dossiers, chaque étape peut donner lieu à réserves méthodologiques, sollicitation de données complémentaires, etc⁽²³⁾.

(19) Quoique l'on puisse interpréter de plusieurs façons la disposition « tient compte principalement » (CSS, art. L. 162-16-4). Les prix faciaux relèvent eux d'une dialectique conventionnelle.

(20) En témoigne la dispersion des évaluations nationales dans l'Union ? étude Prisme 2020 pour le LEEM.

(21) Ainsi pour l'élaboration par la CEESP d'avis d'efficacité (comparaison des rapports coûts/efficacité).

(22) Cela ici qualifie l'« innovation » : pour les médicaments, ASMR niveau I (majeure), II (importante), III (modérée) ; pour les dispositifs médicaux, AS Attendu de niveaux I, II, III.

(23) Ces réserves, quoiqu'éclairantes, sont souvent récurrentes : la vocation internationale des essais, leur éloignement et durée etc. ne facilitent pas l'intégration de ce retour d'expérience dans leur conception.

(24) Par ex. CE, réf., 13 mars 2012, n° 356662 ; 26 sept. 2012, n° 361787 et 6 nov. 2012, n° 363196, RDSS 2013. 700, note J. Peigné ; CE 7 juill. 2021, n° 440246, au Lebon ; puis 7 juill. 2022, n° 457993. Les problèmes se règlent par transaction sur portefeuilles, le cas échéant.

(25) Art. 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 déc. 2021.

(26) Les prix français publiés sont référencés par une quarantaine de pays, et sont à plus de 95 % les prix pratiqués.

En santé, les conséquences de la rupture éventuelle de négociation sont graves pour tous. Le patient est pressé par la maladie, l'industriel par l'accès au marché (expiration des brevets et compétition par l'innovation), et, en France, l'État, par notre pacte politique : notre droit veut que tous puissions accéder aux thérapeutiques les plus avancées, à tout âge, en tout état, en tous lieux du territoire, bien qu'apparaissent des formes implicites de rationnement.

B - Surmonter l'aversion au risque

Comment trouver un barycentre pour maintenir le dialogue, faciliter la décision politique d'accès au marché, restaurer une lisibilité et une sécurité contractuelles pour les parties ? L'enjeu est aussi l'accueil proportionné et compétitif de l'innovation utile. Résumons : il est difficile de s'accorder rapidement sur un prix par hypothèse (très) élevé, en l'absence de données/de recul quant à la valeur thérapeutique à terme de produits de santé prometteurs.

L'aversion au risque, ici économique²⁷, peut paralyser la décision - donc le contrat, l'accès aux soins, au final le progrès scientifique, technique et clinique.

Depuis l'Antiquité, surmonter cette aversion mène en tous domaines à une alternative : *partager le risque*, sans quoi aucune partie n'entreprendrait seule un projet ou développement grevé d'une incertitude forte à coût élevé ; ou *transférer le risque*, par un mécanisme de garantie : la garantie ne porte alors évidemment pas ici sur l'efficacité clinique, mais sur les conséquences économiques de son éventuel défaut. On ne préjuge pas ici du dédoublement des prix, celui publié (facial, internationalement comparé), celui pratiqué (réellement payé, confidentiel) ; l'ignorer, comme en abuser, est mortifère.

Le défi n'est donc pas tant d'imaginer des pratiques contractuelles nouvelles que d'établir la place *réaliste* que peuvent y tenir les données d'essais et de « vie réelle » ; puis, selon le but du contrat, d'appliquer des conséquences acceptées à l'avance. L'autre défi est d'y consentir, sans tordre le concept.

III - Les avatars des « contrats de performance » dans la vie conventionnelle

Le « contrat de performance » désigne de façon générale ces approches. Mais comme en philosophie, un concept perd en compréhension ce qu'il gagne en extension. Déjà polysémique en anglais comme en français, le terme « performance » est en santé invoqué pour des applications très différentes, selon que l'on y recourt en matière d'organisation des soins, d'actes professionnels, ou encore de technologies ; dans ce cas,

selon qu'il est rapporté aux médicaments, ou aux dispositifs médicaux (*infra*). En matière de médicaments, des contrats aux buts variés se présentent volontiers sous l'ombrelle de la « performance »²⁸.

Précisons donc notre propos : le prix ne pouvant être ferme sur la base d'une valeur seulement perçue, il doit pouvoir être adapté selon une valeur confirmée en pratique de soins.

- (27) De ne pas retrouver en vie réelle, la valeur perçue à l'issue des essais, qui aura fait consentir au prix initial. Le risque sanitaire est l'objet de l'AMM, du suivi clinique, des plans de gestion de risque, de la pharmacovigilance.
(28) V. pour les médicaments, des recensions déjà in F. Megerlin (Dir.), *Contrat de performance et accès au marché de l'innovation thérapeutique*, Elsevier, 2014 (actualisation à paraître).

A - Du déplacement de la preuve au développement de la complexité

En 2012, la notion de « prix conditionnel » pour un médicament innovant apparaît dans l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM, qui balise les négociations individuelles²⁹. Il s'agit alors d'une voie optionnelle, dérogatoire. Elle prévoit qu'une ASMR revendiquée qui ne pourrait être « pleinement démontrée » en amont, pourrait l'être en aval : ceci selon une « étude appropriée, attestée par des résultats précis afférents à des indicateurs arrêtés conventionnellement avec le laboratoire concerné. Au terme de l'étude et après validation des résultats de celle-ci par la HAS et du degré d'atteinte des résultats attendus, le prix peut être modifié, à la hausse ou à la baisse en fonction des résultats observés ». Cet article 10 *ter* met en exergue des indicateurs, dans une étude validée par la HAS, qui pourra rouvrir une renégociation par le CEPS du prix, selon la valeur rapportée en « vie réelle ».

En 2015, le nouvel accord-cadre fait apparaître la notion de « contrat de performance », mais s'éloigne en fait du paradigme précédent³⁰. Son article 12 mixte (donc dilue) deux approches fondamentalement différentes : l'une organise un relevé au fil de l'eau, sur des registres *ad hoc*, de résultats caractérisés par l'atteinte d'indicateurs contractualisés. L'autre organise, par étude observationnelle statistique multivariée, l'analyse/confirmation à terme d'une valeur incertaine, dont une meilleure connaissance

permettrait la renégociation éventuelle du prix initial. Or, s'il existe des applications satisfaisantes connues de la première approche, tout se complique dans la seconde³¹. Elle n'a fait que déplacer la complexité vers l'aval.

Le raffinement de la science revendiquée du « choix des schémas d'étude et des critères de jugement »³² fait que ces études paramétrables et paramétrées, sont toujours discutables et discutées. De ce fait, elles ne sauraient être conclusives quant à la valeur, *a fortiori* directrices de la renégociation commerciale. Certains se sont même inquiétés de l'impact, sur celle-ci, de résultats contradictoires d'études parallèles, voire concurrentes, de l'étude convenue³³ : en écho, l'accord-cadre de 2015 stipule que « (ses) dispositions n'excluent pas la prise en compte d'autres études présentées à la seule initiative du laboratoire » (article 29).

Du fait déjà du potentiel intrinsèque de contestation des études de statistique multivariée, une telle réserve unilatérale relativise d'emblée la fiabilité du mécanisme³⁴. En pratique, le recueil d'information peut aussi être compromis par des questionnaires parfois dissuasifs, induisant potentiellement une limitation des réponses, dès lors peu exploitables.

Pour ces raisons, il n'est pas raisonnablement envisageable de remettre la modulation du prix du médicament aux conclusions exclusives ou dominantes d'une étude sophistiquée *ex post* qui serait encapsulée dans le contrat, ou, à défaut, à l'appréciation des membres de

(29) Accord-cadre du 5 déc. 2012 entre le CEPS et le syndicat d'industriels du médicament LEEM.

(30) Accord-cadre du 31 déc. 2015 entre le CEPS et le LEEM (prorogé trois fois jusqu'en mars 2021).

(31) Ainsi pour pomalidomide (Imnovid®) dans le myélome multiple ; sofosbuvir (Sovaldi®) dans l'hépatite C. *Comp.* les résultats mitigés pour certolizumab pegol (Cimzia®), et risperidone (Risperdal®), au prix conditionnel élevé, malgré leurs faibles ASMR initiaux (respectivement V et IV), etc.

(32) R. Launois, O. Ethgen, Contrats de *risk-sharing* : choix des schémas d'étude et des critères de jugement, *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 71, n° 5, 2013. 346-357.

(33) G. de Pouvourville, O. Mongredien, L'accès au marché remboursé pour les médicaments : les contrats de partage de risques fondés sur les résultats, note pour le LEEM. Collège des économistes de la santé, Paris, 2012.

(34) F. Megerlin, Médicaments innovants onéreux : vers le paiement de résultats contractualisés ? RFAS/DREES n° 3, 2018. 129-146.

son propre comité scientifique (lequel aurait, selon l'article 12, une vocation *quasi* arbitrale, en cas de désaccord entre le CEPS et l'entreprise). D'élaboration difficile et chronophage, ce genre de mécanisme, dépourvu de la légitimité et de la responsabilité des commissions de la HAS, contient en germe des contentieux complexes et ruineux, qu'on voit mal une juridiction pouvoir trancher sans faire appel à des experts (lesquels, et pour quoi faire ?) ³⁵.

L'échec était prévisible. Les contrats ainsi noués étant par ailleurs gordiens, le CEPS n'entend plus s'y ré-impliquer ³⁶. En 2016, le pouvoir exécutif a invité à rationaliser le recours aux contrats. Mais si le critère de leur simplicité est justement mis en exergue, le critère primordial de recours (l'incertitude quant à la valeur thérapeutique en « vie réelle ») est paradoxalement écarté : les contrats qui visent à gérer l'incertitude apparaissent ainsi à proposer... quand la valeur est la moins incertaine ³⁷.

B - La dynamique des demandes de données et le Comité de suivi des études

Les projets d'études, leurs suivi et résultats appelant une liaison entre le CEPS et la HAS, cette liaison est l'objet d'un Comité de suivi des études « en vie réelle », institué par l'accord-cadre de 2015.

Distinctement d'un contrat de performance, le CEPS peut demander des données en vie réelle aux entreprises (article 29) : soit au profit de la HAS, à

l'appui d'une demande des Commissions qui produisent les avis de transparence ou d'efficience ³⁸ ; soit pour lui-même, afin d'éclairer un calcul de remises, ou une renégociation de prix. Les demandes d'études sont alors l'objet d'avenants aux contrats existants. Ces avenants peuvent prévoir la méthode et la source des données, le délai d'étude, et une remise forfaitaire pour défaut d'exécution. Nous avons évoqué *supra* la difficulté pratique de recueil, et ses conséquences pour l'exploitation.

Depuis 2017, aucun avenant d'étude spécifique, ni contrat de performance connus, n'ont été souscrits en matière de médicaments. Selon le rapport d'activité (2019) du CEPS, les réunions du comité de suivi n'ont porté que sur les études menées par la HAS pour ses propres activités de réévaluation. Tel n'est pas le cas en matière de dispositifs médicaux : les « clauses de performance » ou de « paiement au résultat » sont pratiquées ³⁹ : la première approche vise une confirmation des données d'essais par une étude en vie réelle ; la seconde subordonne le paiement à l'atteinte d'un indicateur rapporté notamment dans un registre de patients ⁴⁰.

Précises, ces définitions remédient à la dilution des concepts dans l'article 12 précité de 2015. Mais entre le rapport d'activité et l'accord-cadre, le sens du mot « performance » est quasi inversé, selon que l'on y recourt en matière de dispositifs médicaux (2020) ou de médicaments (2015, 2021). En outre, le rapport d'activité du CEPS pour 2020 ne contient pas les mots « vie réelle ». Il assimile les contrats de performance aux contrats « satisfait ou remboursé » ⁴¹.

- (35) Ces problèmes sont généralement réglés de façon extra-juridictionnelle (gestion de portefeuilles de produits).
 (36) CEPS, Rapport d'activité 2019 publié en 2020.
 (37) V. la lettre d'orientation du 17 août 2016.
 (38) De la Commission de la transparence ; de la Commission évaluation économique et santé publique.
 (39) Existe notamment pour les dispositifs médicaux inscrits sur les titres I (oxygénothérapie) et III (bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter, dites TAVI). Cf. aussi rapport d'activité CEPS 2020. 83.
 (40) CEPS, Rapport d'activité 2019, publié en septembre 2020.
 (41) Nous partageons cette analyse. F. Megerlin, Accès au marché des médicaments innovants : les contrats de performance, à l'opposé du partage des risques, *Ann. Pharm. Fr.* 2013(71)5 ;291-301.

et les rapporte usités, en l'état, en zone de faible incertitude quant à la valeur thérapeutique⁴² : à rebours donc, de leur utilité.

Ainsi ni la terminologie, ni l'usage, ne sont fixés, et la circonspection apparaît fondée⁴³.

C - Recours à la donnée de « vie réelle » : de la rationalisation, à la banalisation ?

En mars 2021, le nouvel accord-cadre distingue les approches mêlées en 2015. Il ne les présente plus comme des voies optionnelles par défaut, mais comme des approches de première intention, à l'initiative de l'entreprise ou du CEPS, dans des champs spécifiques.

Le « contrat de performance » y exprime un engagement sur résultat exprimé par des indicateurs, et établi par des registres. Il est justifié dans le cas d'une « variabilité du bénéfice thérapeutique au sein des populations traitées et la possibilité d'une mesure quasi exhaustive de la performance en vie réelle du fait du nombre limité des patients traités ». Il prévoit alors notamment « la tenue d'un registre, le ou les indicateurs qui permettront d'évaluer la performance ; la périodicité des conditions de remises » lesquelles sont donc explicitement liées à la performance (article 15a). Ce mécanisme est prévu dans le champ restreint des médicaments orphelins tels que définis en droit européen : si la définition était modifiée, les conditions de l'article 15a seraient révisables. En sont donc écartés les médicaments de thérapie innovante (MTI : thérapies géniques, cellulaires et

tissulaires) et autres ciblés-non-orphelins. Le « contrat de performance » frôle ici la garantie de résultat à l'échelle individuelle/ populationnelle (% de succès sur une population traitée) - il la frôle, de façon si maîtrisée qu'il l'évite. Cette maîtrise des conséquences ne nous retiendra pas ici.

En contraste, la gestion de l'incertitude fonde le « contrat portant sur la transposabilité en vie réelle » (titre de l'article 16). Sa vocation est générale, quoique le cas des MTI y réfère spécialement (article 15c). Ce contrat peut être demandé par le CEPS ou l'entreprise, « lorsqu'il ressort de l'avis de la Commission de la transparence qu'une variable d'incertitude peut mettre en doute la transposabilité en vie réelle d'une donnée déterminante », ou « lorsque les performances d'un produit (l'efficacité, la tolérance, l'efficience) peuvent être optimisées par une action apportée par l'entreprise ». Point ici de registres nourris au fil de l'eau selon l'atteinte d'un indicateur prédéfini ; mais une étude à terme éclairant notamment « la variable principale sur laquelle porte l'incertitude qui doit être levée ». L'évolution est importante : toutes les variables ne seront pas re-discutées. Il s'agit d'un progrès majeur au regard du champ de recueil de données et des figures contractuelles précédentes, impraticables et suscitant une défiance compréhensible.

L'article 16 introduit en outre un élément inédit : une action mise en place par l'entreprise (« une modalité de rémunération, un dispositif d'amélioration de l'observance ») pourrait conduire à rapporter une valeur supérieure à celle établie par les essais. Ceci donc par l'orientation des interactions cliniciens/patients.

(42) CEPS, Rapport d'activité année 2020, p. 39 et 67, déc. 2021.

(43) J.-P. Sales, vice-président du CEPS, entretien in Dossier maladies rares/thérapies géniques 9 juill. 2020, www.decision-sante.com.

IV - Entre extension du raisonnement et retour aux sources

De nombreuses taxonomies internationales des contrats « de performance » existent, selon les pratiques et/ou propositions ; le vocabulaire étant équivoque, on y trouve des présentations parfois inversées, des concepts tantôt englobants tantôt englobés, etc.⁴⁴ Plutôt que les buts et désignations variés de ces contrats, trois ADN contractuels nous intéressent seuls ici.

A - Le « partage de risque » vise, en principe, à un co-développement

Surmonter l'aversion au risque économique conduit parfois à *partager le risque*, quand aucune partie n'entreprendrait seule un projet ou développement grevé d'une incertitude forte à coût élevé. Le partage de risque est une condition historique du développement de certains commerces et technologies, comme la gestion du risque collectif est la base du droit des sociétés. Depuis des siècles, il est aussi la condition du progrès dans des champs où nul ne s'aventurerait seul pour des raisons techniques, capitalistiques, juridiques, politiques, etc.

En matière de médicament et de dispositifs médicaux, le « partage de risque » rigoureusement entendu peut notamment fonder un co-développement public/ privé (autre privé/privé) à base nationale ou européenne : tel est le fondement d'instituts mixtes de recherche, *joint-ventures*, programmes *ad hoc*, financements de projets, etc. Cela peut être la raison d'études observationnelles, que ces contrats parfois organisent : les données de statistique

multivariée permettent de comprendre la performance, peuvent alors déterminer un prix réel pratiqué avec le co-développeur de la technologie ou de la base industrielle (client privilégié), ou un partage d'autres types de gains (copropriété de brevets, avantages financiers ou en nature, etc.).

Par ailleurs, existent en droit français des mécanismes *légaux* de partage public/privé de risque financier à des degrés divers, pour des buts variés (amorcer/ne pas décourager l'innovation), qu'il n'est pas lieu de développer ici.

B - Le « partage de risque » peut déguiser des remises commerciales

Sous couvert d'invocation de « performance » et de collecte, à cette fin, de données de « vie réelle », certains contrats peuvent n'être qu'une technique de remises déguisées. Ce peut être le cas si, en apparence conçus pour surmonter l'aversion du décideur public au risque économique, ils ne visent, en fait, ni à partager ce risque pour permettre le co-développement d'une technologie de santé, ni à transférer le risque pour garantir l'acheteur, mais à faciliter/justifier sa décision : tout dépend donc du niveau du prix initial, et des conséquences pratiques des observations (conséquences très maîtrisées en France dans l'accord-cadre de 2021).

Le prix réel obtenu sur un marché national, net après toutes remises confidentielles, peut parfois demeurer motivant pour le vendeur. Il peut même, en soi, constituer une cible commerciale initiale

(44) Contrat de performance et accès au marché... (op. cit.).

très acceptable, qui sait ? Le contrat n'est alors qu'une habile technique de modulation confidentielle des prix. Cela est certes une application de la liberté contractuelle, mais un dévoiement du concept de « partage de risque »⁴⁵. La même question du prix se pose *a fortiori* dans l'hypothèse d'un étalement pluriannuel « facilitateur » des paiements publics, même s'il est subordonné au maintien de l'effet revendiqué⁴⁶.

En tous cas, les études sophistiquées encapsulées dans les contrats ne sauraient fournir une base d'évaluation exclusive ou dominante, ni *a fortiori* déterminer la négociation secondaire du prix. Leur intérêt est ailleurs : pour la compréhension de la performance (de technologie, d'organisation), la gouvernance et transformation des systèmes, à supposer les données collectées de façon effective, loyale, complète, etc.

C - Le transfert de risque est une garantie commerciale de valeur

Quid dans l'hypothèse d'un contrat d'achat-vente assorti d'une garantie ? La garantie est le but des contrats de « transfert de risque », et la raison de registres *ad hoc* pour le relevé au fil de l'eau, d'un résultat en santé caractérisé par l'atteinte d'indicateurs-clefs prédéfinis (biomarqueur, imagerie, score, etc.), qui doivent être cliniquement pertinents. Le contrat peut alors porter sur le résultat « en vie réelle » à l'échelle individuelle (cas de maladies rares, thérapies « ciblées »), ou populationnelle

(% négocié de succès, sur une population traitée).

Ainsi, dans le contrat qui n'a pas pour objet une évaluation à terme par statistique multivariée, une donnée unique de « vie réelle » peut être considérée : le résultat, tel que prédéfini. Notons qu'un résultat revendiqué (efficacité/sécurité du médicament présentée devant la Commission de la transparence) est par définition déjà la base du raisonnement lors des décisions d'AMM, puis de remboursement, bien que parfois provisoire (cas des *surrogate markers* précités).

Certains, en France, ont promu en ce sens une garantie optionnelle de type « satisfait ou remboursé ». Elle suppose que l'entreprise propose un indicateur-clef de performance, dont la pertinence clinique devrait être validée par l'instance compétente. La garantie consiste alors en un reversement par l'entreprise, en finance voire en nature (quantités gratuites de produits), au *prorata* convenu de l'écart⁴⁷. Dans ce sillage, d'autres ont en Italie promu et pratiqué le paiement « en cas de succès » seulement⁴⁸. L'enjeu n'est plus une modulation du prix, mais le principe du paiement : ainsi les hôpitaux n'ont-ils pas à avancer de trésorerie, les industriels à constituer de provision pour risque financier, ni les patients et médecins à craindre de se voir restreindre l'accès aux traitements pour des motifs étrangers à la clinique et à l'éthique⁴⁹.

Nous parlons ici d'une *garantie économique du risque d'échec* - non d'une garantie d'efficacité clinique, à laquelle nul ne saurait éthiquement s'engager à

(45) Rigoureusement entendu, le partage de risque économique postule la connaissance des coûts de co-développement sur base de comptabilité analytique.

(46) V. Daël, Remboursement des médicaments innovants en France : la solution du contrat de performance individuelle à paiements étalés, *JDSAM*, n° 31, 2022. 154-157.

(47) F. Lhoste, Prix, valeur(s) et confiance, in *Médicaments : accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix*, *Jl éco. méd.*, 2012(30) :194-196.

(48) A. Navarra, V. Drago, L. Gozzo, L. Longo, S. Mansueto, G. Pignataro, F. Drago. Do the current performance-based schemes in Italy really work ? "success fee" : A novel measure for cost containment of drug expenditure, *Value Health* 2015 jan 18(1) :131-136.

(49) F. Megerlin, L. Gozzo, F. Drago, F. Lhoste, Paiement « au résultat » de médicaments innovants : regards croisés franco-italiens, *Tech Hosp* 2018 (772) 26-31.

l'égard d'un patient. L'approche est notamment complexe pour les médicaments de thérapie innovante, quant à la date du constat, selon la durée et signification clinique du résultat⁵⁰. Prévus dans le PLFSS 2023 (cette voie légale plutôt que conventionnelle est inédite), l'étalement pluriannuel des paiements de certains médicaments est une facilité de trésorerie ; conduira-t-il à un contrat d'abonnement, tant que dure l'effet revendiqué, sachant que cet effet est à valider sur le plan clinique, et que son évolutivité et entretien sont aussi un enjeu⁵¹ ?

À l'approche « par résultat », certains producteurs opposent le risque d'inobservance du traitement, qui invaliderait le recours à des indicateurs-clefs, ou l'hypothèse de combinaison de molécules (i.e. *combos*), qui relèveraient chacune de la responsabilité de leur producteur, et ne permettraient pas la garantie économique d'efficacité des *combos*. Pour les promoteurs du concept de « contrat de résultat », la question posée est désormais celle de la mise en œuvre pratique : les accords sophistiqués à variables multiples sont disqualifiés. Si la médiane de survie ou la survie globale est d'appréciation lointaine, rappelons que tout développeur revendique un résultat, pour fonder les décisions d'AMM puis de remboursement (non sans poser de questions quant à la pertinence des *surrogate markers*).

La simple diffusion de ces concepts a parfois conduit à modifier localement les termes des négociations : les prix réels obtenus émoussent alors la problématique, du moins économique.

D - L'analyse de performance, buts intermédiaires et horizons lointains

Certains proposent de différencier les prix des médicaments selon la valeur par indication thérapeutique, en résonance avec le remboursement « par indication ». L'outil en est l'étude observationnelle statistique multi-variée, par des systèmes d'information dédiés, et des cliniciens impliqués pour la médicalisation des données⁵². L'horizon profond pourrait être une connaissance fiable et élargie des états, stratégies et réponses biologiques/cliniques, quelles que soient les technologies impliquées/combinées en vie réelle. L'exploitation de la *big data* biomédicale pourrait alors viser l'aide à la décision, avec des enjeux considérables.

Cela pourrait-il à terme changer les modes de production même des soins, voire l'objet des négociations ? Ni un produit, ni un service, mais une solution (intégration de produits et services informatiques, etc.) pour un résultat évaluable, lequel devient objectivement une performance d'organisation ? Ce n'est plus de la science-fiction ; mais revenons sur terre.

En pratique, certains contrats de « prix conditionnels » de médicaments ont présumé une valeur qui a été payée d'emblée, mais n'a pas été confirmée en vie réelle ; la complexité de leur conception et dénouage les a disqualifiés. Un concept d'« ASMR conditionnelle » (miroir inversé de l'article

(50) À l'origine, v. not. A. Lash, CAR-T Results in one month, or n° charge. Why one month ? <https://xconomy.com/national/2017/08/31/novartis-car-t-results-in-one-month-or-n°-charge-why-one-month/> ; ce point intéresse aussi la prochaine doctrine d'évaluation CT/HAS à paraître.

(51) F. Megerlin, F. Lhoste, LFSS 2023 et « Médicaments de Thérapie Innovante » : consécration du contrat de résultat ? RGDM 2023 (1), à paraître.

(52) À l'origine, voir not. B. Tehard, O. Aujoulat, D. Azria et al., The Personalised Reimbursement Models (PRM) – Real world data collection to provide innovative pricing solutions in France, Poster, ISPOR, 07/2018.

10^{ter} de l'Accord cadre de 2012), est actuellement envisagé : le but serait de faire reconnaître *ex post* une ASMR non initialement retenue ou revendiquée. Cela pour des conséquences différées : à négocier, automatiques ? à sens unique ? etc.⁵³

Si l'article 16 de l'accord-cadre de 2021 peut appuyer ce concept d'ASMR conditionnelle, il met en exergue des ques-

tions fondamentales, dont l'accès des patients aux médicaments concernés (sélection par outils prédictifs, ou pas ?), les éléments de raisonnement (échantillon choisi de patients, ou base exhaustive ?), l'assiette de paiement (volume de ventes, ou résultat contracté ?), etc. En tout état de cause, la prétention d'une thérapie ciblée onéreuse engage à aller voir la cible - et surtout, sa signification clinique à terme pour le patient.

V - Apport du règlement européen de 2021 sur l'évaluation des technologies de santé ?

Ce règlement prévoit de substituer une « évaluation clinique commune » aux avis nationaux, sachant les aspects médico-économique et de prix exclus⁵⁴. Cette évaluation ne liera pas les États : ils devront en « tenir compte », mais restent souverains quant aux choix et conditions d'acquisition des technologies. Cette évaluation commune n'exclura pas des demandes nationales d'évaluations complémentaires (selon les singularités de comparateurs, populations traitées, standards de pratiques)⁵⁵, ni une actualisation programmée ou continue ; elle concernera d'abord les nouvelles substances en cancérologie et thérapies innovantes (à partir de 2025), médicaments orphelins (2028), etc., avant d'être généralisée.

Mais cette évaluation commune n'exclut pas le maintien d'une fragmentation nationale subséquente, voire son amplification potentielle : celle des contrats

de prix confidentiels, sous couvert de prix faciaux⁵⁶ (hors classiques accords prix/volumes). Selon le contexte, l'établissement en vie réelle de la « performance » sera-t-il le but des contrats, par exemple pour une réassurance nationale de la valeur perçue au niveau européen ? Ou un prétexte, par exemple pour maintenir un prix facial que l'état de la dette nationale ne permettrait plus de payer ? Les données issues des études ou des registres *ad hoc* seront-elles mutualisées ?

Le Règlement de 2021 l'écarte *a priori*, quand sont en jeu la médico-économie et le prix des technologies de santé, mais ne ferme pas la porte⁵⁷. Dans son sillage, le projet de règlement de mai 2022 sur l'espace européen des données de santé met aussi en exergue l'usage des données de « vie réelle », pour leur évaluation notamment⁵⁸. Une nouvelle ère s'ouvre.

(53) Ces questions sont sensibles pour de multiples raisons dont notamment, ici, le fait que des stratégies industrielles visent parfois l'obtention d'un prix élevé pour des indications initialement restreintes, avant d'étendre le marché par des indications ultérieurement reconnues.

(54) R. (UE) 2021/2282 du 15 déc. 2021 préc.

(55) Cela pourrait être un défi, vu la dispersion actuelle des avis d'évaluation : v. l'étude Prisme Access 2020 préc.

(56) Ceux-ci doivent, au minimum, converger pour la stabilité du commerce intracommunautaire ; les questions de prix européen effectif, de négociation groupée des achats etc. relèvent d'une autre réflexion.

(57) F. Megerlin, E. Pinilla, Cl. Huriet, Règlement européen de 2021 sur l'évaluation des technologies de santé : place des données de « vie réelle » ? RGDM 2023(1), à paraître.

(58) Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif à l'espace européen des données de santé, COM(2022) 197 final 2022/0140 (COD), mai 2022.

L'analyse du cadre juridique - ici français - montre qu'une boîte à outils a été ouverte. Même limitée, son expérience disqualifie les buts ambigus et contrats sophistiqués, aux redoutables effets pervers : complexité inflationniste, apport incertain et confiance blessée.

Par nature, le contrat de résultat (garantie économique pour l'acheteur, non clinique pour le patient !) est distinct du contrat de partage de risques, lequel rigoureusement ne vise pas un achat/vente sur étagère, mais le co-développement d'une technologie ou d'une industrie de santé d'intérêt national/

européen ; cela est essentiel, mais un autre débat.

L'achat assorti d'une garantie économique - plutôt donc que simplement l'import de moyens technologiques onéreux - est possible à droit constant, sur la base de registres de résultats peu coûteux. Tous les acteurs n'entendent certes pas emprunter cette voie, ni peut-être la faciliter à autrui. Mais l'hiver ne vient-il pas ?

Cette voie suppose une terminologie claire, des indicateurs simples et des conséquences effectives, pour restaurer la confiance. Reste à s'accorder sur les prix (facial/réel, optimisation de coopérations), qui sont la raison de cette construction.