

Médicaments : accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix

7^e séminaire Descartes-Berkeley d'économie
de la santé - Paris 24 mai 2012

RÉSUMÉ

Dans le monde entier et dans toutes les activités de soins, la recherche de méthodes visant à payer pour une performance plutôt que pour des volumes de produits et/ou de services s'intensifie. Face à l'inflation des prix et à la contrainte budgétaire, les payeurs publics et privés recherchent de nouveaux outils pour lier le paiement à l'atteinte effective de résultats en santé. Ce 7^{ème} séminaire Descartes-Berkeley visait à discuter l'intérêt de prix conditionnels pour les médicaments innovants très onéreux. Dans un contexte de crise croissante de financement, de perte de confiance réciproque et d'aversion pour l'incertitude thérapeutique et économique, les contrats dits de « partage de risque » semblent permettre de concrétiser l'intérêt des payeurs et producteurs au profit des patients. La discussion ouverte entre universitaires, chercheurs, producteurs et assureurs a montré l'intérêt du concept de prix conditionnel dans le contexte français notamment. Ce serait un moyen de rétablir la confiance et la visibilité pour l'avenir. Demeure la question cruciale des prix faciaux, garants de la stabilité du commerce international.

(Les interventions ici résumées seront développées et documentées dans un livre à paraître, avec des articles d'autres contributeurs).

Mots-clés : Médicament – innovation – accès au marché – valeur – performance – contrat – prix conditionnel – confiance

SUMMARY

MARKET ACCESS, VALUES ARBITRATION AND PRICING OF INNOVATIVE MEDICINES

7th Descartes-Berkeley Symposium on Health Economics – Paris - May 24th, 2012

Across global borders and throughout the various sectors of health care, the search for viable methods to pay for value has intensified. Driven by soaring costs and constrained budgets, public and private payers are seeking innovative ways to incentivize providers and product manufacturers to focus on effective outcomes for patients. This 7th Descartes-Berkeley symposium discussed methods of conditional pricing and other insurer strategies for the management of expensive innovative drugs. Risks-sharing agreements between payers and producers facilitate market access in a context of financial crisis, loss of reciprocal confidence, and growing aversion for therapeutic and economical uncertainty. The open discussion between academics, researchers, producers and insurers has shown that performance-based agreements could be used within the French context of market access and pricing. It would be a means to restore confidence and visibility for the future. In this context, facial prices are for our French School a basic issue for stabilizing international trade.

(these abstracts of the symposium will be developed as papers in a book to be published soon, with papers from complementary contributors).

Keywords: Drug - Innovation – market access – value – performance – agreement – conditional price – confidence

Sommaire des actes

Présidence et conduite des débats

Anne Mounolou,

Directeur Général, Fédération Nationale de la Mutualité Interprofessionnelle (FNMI)

Introduction

François Lhoste : Prix, valeur(s) et confiance 68

Communications : vers l'achat de résultats en santé ?

James C. Robinson : The Evolution of Insurer Strategies for Managing Biopharmaceuticals in The United States 70

Francis Megerlin : Innovation thérapeutique, monopsonne d'Etat et arbitrage des valeurs 72

Kimberly MacPherson : Current State and Future Outlook for Pharmaceutical Risk Sharing Agreements 74

Philippe Manivet, François Lhoste : Contractualisation des résultats : biomarqueurs comme objectifs médico-économiques 76

Table ronde : Accès au marché et prix conditionnels

Jean-Noël Bail 78

Eric Baseilhac 79

Laure Lechertier 81

Philippe Tcheng 83

Alain Rouché 84

Conclusion

Francis Megerlin : Accès au marché français des médicaments innovants : permettre le choix des contrats, maintenir les prix faciaux ? 85

Avant propos

Médicament : Accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix

La santé serait-elle le seul domaine dans lequel les progrès scientifiques et technologiques conduiraient à une hausse continue des coûts ?

Dans le sillage des séminaires annuels organisés depuis 2006, ce 7^e séminaire associant l'université Paris Descartes (LIRAES) et l'University of California, Berkeley (BCHT) porte sur un thème de recherche conjoint depuis plusieurs années : quelles méthodes d'évaluation systématique, de tarification et de paiement pour les innovations thérapeutiques, dans le contexte de transformation profonde de nos économies et de nos sociétés ?

Plus les cultures et les modèles sont différents, plus les efforts de comparaison et de compréhension sont féconds pour le progrès de nos propres systèmes nationaux. L'approche internationale est d'actualité, à l'heure mondiale où la pensée en silo condamne à l'hypoxie rapide, et où l'absence d'anticipation conduit à la subordination, voire à la disparition.

Ces rencontres franco-américaines sont habituellement organisées pour une audience restreinte, afin de promouvoir l'interactivité maximale. L'urgence des sujets choisis et l'intérêt manifesté conduisent à les rendre publiques pour stimuler le débat.

La confiance dans l'arbitrage des valeurs pour le remboursement comme pour la fixation du prix des médicaments est une priorité : merci au Journal d'Economie Médicale d'avoir voulu s'en faire l'écho.

Francis Megerlin

Comité scientifique

Pr François Lhoste ^a, Dr Francis Megerlin ^{a,b},
Pr James C. Robinson ^b, Pr Robert Launois ^c,
Pr Philippe Manivet ^d, Pr Dominique Bégué ^a,
Pr Gérard Duru ^e,
Pr Marie-Hélène Jeanneret-Crettez ^a.

^a LIRAES, université Paris Descartes

^b BCHT, university of California, Berkeley

^c REES France

^d université d'Evry-Val d'Essonne

^e université Lyon I.

Introduction

Médicament : prix, valeur(s) et confiance

Pr François Lhoste*

* *Faculté de médecine de l'Université Paris Descartes, LIRAES*

Président (h), Société Française d'Economie de la Santé

Nous avons voulu Francis Megerlin et moi-même assembler à l'occasion de ce 7^{ème} colloque franco-américain des spécialistes sur le thème du changement de paradigme qui s'opère en ce moment même dans l'économie du médicament.

Sous la contrainte économique, des efforts pour innover dans les méthodes de régulation pour la maîtrise budgétaire des coûts sont perceptibles sur tous les marchés nationaux, administrés ou non. C'est particulièrement visible pour l'accès au marché des nouveaux médicaments très onéreux, et pour la fixation de leurs prix.

La situation actuelle

En France, nous sommes plus que jamais économiquement contraints, certes grâce à l'afflux bénéfique des innovations, mais aussi par les prix qui sont demandés en conséquence, et qui se cumulent dans le budget. Pour cette raison, la réduction relative des ressources financières conduit à passer d'une obligation, pour l'Etat, de fournir des moyens scientifiquement évalués, à une autre approche. Il s'agirait d'acheter des moyens thérapeutiques également scientifiquement évalués, mais contractés selon des obligations commerciales de résultats jugés à courts termes (clear cut).

Depuis 18 ans le CEPS fixe des prix et des volumes conditionnels, selon l'accord cadre Etat-LEEM fondé sur des critères scientifiquement justifiés. Il est très souvent demandé de vérifier, *a posteriori*, l'exactitude d'emploi, le respect des indications, des posologies, volumes, et les incidents de pharmacovigilance ou de publicité, soit sur des registres statistiques de consommations, soit par des études d'évaluation post-commercialisation spécifiquement demandées par l'HAS.

Nécessaires pour valider en usage réel le bon usage du médicament et les volumes contractualisés correspondants, ces études multicritères, très coûteuses, donnent le plus souvent lieu, lorsqu'il s'agit d'en tirer des conséquences financières, à des baisses de prix ou à des ristournes supplémentaires. Autant de contestations menées, à nouveau, sur des bases 'scientifiques' et non commerciales.

La signature par le CEPS de conventions de prix pour des médicaments onéreux, pourtant scientifiquement évalués, à été publiquement critiquée, parfois violemment. En raison d'échecs thérapeutiques patents, voire d'accidents graves ultérieurement constatés, s'est établi un climat de contestation, voire une grave crise de confiance entre les industriels de la Pharmacie et les organismes payeurs.

A cette crise de confiance institutionnelle, s'ajoute une crise de confiance du grand public, prompt à dénoncer ce système d'autorisation, d'évaluation et de tarification des médicaments, tenu pour responsable.

Ces fonctions doivent être établies sur des bases saines, exemptes de tout soupçon de conflits d'intérêt. Le sont-elles? Mais la crise de confiance entre producteur et acheteur est devenue grave, y compris au sein de l'Administration, et pollue d'autant tout nouveau contrat. C'est pourquoi il convient d'y remédier en priorité, avant une potentielle paralysie de la décision. Partout aujourd'hui, la prise de précaution impacte fortement les délais. C'est préjudiciable à tous, et en particulier aux malades.

La destruction par les crises des accords scientifico-économiques

La crise financière est sévère et durable. Elle demande de réduire les dépenses notamment d'importation, payées en devises. La crise économique est encore plus grave. Elle accroît l'exigence d'une moindre dépense pour un moindre endettement.

La crise de confiance, la plus grave, a nettement démarré à la suite des affaires du sang contaminé, des hormones de croissance et des retraits

tardifs de certains médicaments causes d'accidents ou de maladies graves, mais non détectés ou retirés suffisamment tôt. (depuis, en juillet 2012, le ministère de la justice américain vient de convenir avec une seule entreprise une transaction pénalisante de \$ 3 milliards pour imprécisions dans son comportement et le suivi de certains de ses médicaments sur le marché américain).

Vers le contrat de performance

Ces contrats sont parfois qualifiés de contrat de risque partagé, témoignant bien en cela qu'habituellement ce ne sont pas des résultats qui sont achetés, mais des biens de consommation, dont les effets ont été scientifiquement documentés dans des conditions protocolisées, mais qui sont incertains à l'usage.

Puisque l'évaluation scientifique est soumise aux critiques et aux questions rarement satisfaites de manière incontestable, peut-être est-il temps d'élargir les méthodes, pour proposer le passage progressif d'une valeur scientifique récompensée en tant que telle, au paiement de résultats obtenus de façon incontestable. Pour les produits de prix très élevés, peut-être pourrait-on inverser la classique proposition d'une valeur contre le financement, au profit du financement pour la valeur constatée (*value for money vs. money for value*).

Il serait tout à fait pertinent, pour les traitements très onéreux, de fixer par contrat les résultats individuels exigibles, ou bien le pourcentage de résultats exigibles, de façon que le prix réel initial puisse en être d'autant modulé (à la baisse mais, aussi à la hausse). Bien évidemment les critères de résultats contractualisés se doivent d'être peu nombreux, simples et indiscutables. Il conviendrait pour cela d'établir un registre de constats, plutôt que des études médico-scientifico-économique, longues, coûteuses et toujours discutées ou discutables.

Cette disposition permettrait d'accepter "*a priori*" un prix facial européen, dont l'industriel à besoin pour conduire une politique mondiale assortie de visibilité. Mais il reste clair que ce contrat de

prix conditionnel ne dispense pas de clauses relatives au respect des indications et des volumes de consommation.

Du contrat de prix conditionnel vers la confiance

L'acceptation d'un prix, d'un volume, et finalement d'un budget garanti par des résultats, attendus puis confirmés, est très certainement un fondement majeur pour le rétablissement de la confiance entre l'industriel, l'acheteur public et le consommateur final. Chacun est conscient de fournir ou d'acheter des résultats dont le défaut, en vie réelle, servira de base pour une compensation concrète et prévisible :

- pour l'industriel, sous forme de provisions au bilan ou de compensation possible par un réassureur, mais aussi par une hausse concurrentielle d'image.
- pour l'organisme social de paiement, sous forme d'un remboursement total ou partiel des sommes engagées, soit ristournes, soit en nature (cures gratuites)
- pour le patient et le cotisant, sous forme d'une limitation du montant nécessaire des cotisations sociales et l'adhésion à la pensée d'un juste et utile investissement.
- pour le politique enfin, sous forme de satisfaction d'avoir été à la source d'une décision juste, éclairée et non contestable.

Ainsi le juste prix est celui qui est consenti et ressenti par le payeur comme un véritable investissement, tandis que l'industriel reçoit alors le fruit de sa contribution effective à la santé individuelle et collective. Ce point est de surcroît un élément majeur de concurrence vis-à-vis des autres producteurs, qui ne voudraient pas ou n'oseraient pas signer de contrat de prix conditionnel.

Quoiqu'il en soit les organismes payeurs comme l'industriel regagnent une confiance réciproque, condition même du commerce entre les hommes.

Ce colloque franco-américain offre une toute première opportunité d'ouvrir entre spécialistes, universitaires, industriels, du monde de l'assu-

rance et de l'Administration, un forum d'échange. Il ne s'agit pas de proposer une alternative pressante, mais une voie complémentaire pour la fixation conventionnelle des prix et des volumes. Le contrat de résultat restaure, de fait, et la responsabilité et la confiance.

Nouvelle vision, nouvelle visibilité, pour chacun et pour tous.

Session 1 - Vers l'achat de résultats en santé ?

The Evolution of Insurer Strategies for Managing Biopharmaceuticals in The United States

James C. Robinson*

* Leonard D. Schaeffer chaired Professor of Health Economics, *University of California, Berkeley* ; *Director, Berkeley Center for Health Technology. (restitution F Megerlin)*

Si actuellement plusieurs pays réfléchissent de façon renouvelée sur le rapport prix/valeur des médicaments innovants très onéreux, la stratégie actuelle des payeurs aux Etats-Unis ne vise pas tant la discussion des prix des médicaments eux-mêmes, que les conditions de leur utilisation (et donc en fait la performance des organisations de soins). Cette approche découle pour partie de la fragmentation du secteur de l'assurance santé, où les dizaines d'opérateurs ne peuvent pas coordonner leurs décisions d'achat ; mais aussi de l'idée que la maîtrise des dépenses dépend d'abord d'un meilleur management de l'utilisation, plutôt que d'une action sur le couple prix/valeur encore peu discuté aux Etats-Unis.

Les stratégies des assureurs ont ainsi corrigé les erreurs passées, mais soulèvent de nouvelles questions. Cela vaut pour l'hôpital comme pour le secteur ambulatoire, spécialement concerné aux Etats-Unis*.

1. Avant que l'usage généralisé des biomédicaments conduise à des défis financiers de grande échelle, les assureurs santé visant à une maîtrise des coûts ont cherché, grâce à leur puissance de négociation, à maîtriser notamment la croissance des honoraires de leurs prescripteurs spécialisés (oncologie, immunologie, etc.). Mais ceux-ci ont contourné la pression sur les honoraires en refacturant aux assureurs des médicaments onéreux achetés par eux et administrés dans leurs cabinets ou cliniques, avec une marge substantielle (« *buy and bill* »). La contre-attaque a été conduite par l'assureur public Medicare : il a limité le remboursement à 106% du prix moyen de vente constaté (*Average Sale Price, ASP*), et a été imité par nombre d'assureurs privés. Mais cette approche a de fait encouragé les médecins à utiliser les médicaments les plus coûteux dans les cabinets, ou à envoyer leurs patients vers des centres de soins dédiés. Ces centres disposent en effet d'un pouvoir supérieur de négociation tant des remboursements avec les assureurs, que des achats des produits auprès des industriels.

Les assureurs ont aussi envisagé de limiter l'utilisation de ces médicaments onéreux par un système d'entente préalable avec les cliniciens. Dans contexte de *buy and bill* cela peut être très efficace, car les médecins risquent de devoir supporter le non-remboursement de médicaments qu'ils ont acquis à leurs frais. Si ce système est convaincant, pour maîtriser l'usage aux strictes indications validées, il génère une charge administrative importante pour les utilisateurs et les assureurs. En outre, il n'est apprécié ni par les médecins, qui ont le sentiment d'une mise en cause de leur décision médicale, ni par les patients, qui supportent des retards et perçoivent bien le ressentiment des cliniciens à l'égard des assureurs. L'opinion publique et le gouvernement tendent à se ranger du côté des médecins, même en l'absence d'intérêt établi de la prescription. Par ailleurs, les assureurs cherchent à améliorer leurs relations souvent tendues avec les médecins, or la logique d'entente préalable n'y participe pas.

* Le secteur ambulatoire est largement organisé pour la prescription et l'administration de ces traitements, selon une approche de type « médecin pharmacien ».

Enfin, les assureurs font souvent supporter d'importants restes à charge au patient, spécialement sur les formes orales ou auto-injectables coûteuses (moins pour les médicaments administrés en cabinet ou clinique). Il est courant pour les patients de payer 25% à 50% du prix de ces médicaments, jusqu'à un plafond annuel de franchise. Les laboratoires ont dès lors développé des programmes pour aider les patients à supporter cette charge, ce qui, de fait, représente un abaissement des prix des produits. Cette approche gestionnaire par le partage des coûts est largement dénoncée par les patients, leurs associations et l'opinion publique. Nombre d'Etats ont ainsi adopté une législation cherchant à limiter l'ampleur de tels partages, bien que les effets de ces limitations varient selon le type d'assurance du patient. Enfin, les assureurs savent que cette stratégie de partage des coûts ne peut être maintenue sans conduire à une dégradation de leur image, et à un contre-choc réglementaire.

2. Dès lors, on voit émerger de nouvelles stratégies face aux médicaments très coûteux. Elles sont fondées sur la conception de parcours de soins protocolisés selon des référentiels cliniques, plutôt que déterminés par la seule expérience individuelle des médecins. Le concept est ainsi le management du parcours de soin, plus acceptable et plus efficace qu'un management réducteur qui serait dirigé sur la seule utilisation du médicament. Ces protocoles de parcours visent, selon les indications thérapeutiques et la gravité de l'état du patient, à déterminer l'usage des médicaments appropriés, de la posologie, et des autres aspects de protocole et d'administration. L'adhésion au parcours augmente certes les coûts directs d'évaluation, de management et de surveillance ; mais il permet des économies par la réduction des visites non planifiées, spécialement dans les services hospitaliers et d'urgence.

Les assureurs encouragent les médecins à entrer dans cette logique et à y adhérer, en augmentant la marge consentie au titre du *buy and bill*. Certaines approches incluent l'établissement de codes de tarification, qui permettent le paiement aux médecins de services auparavant non payés par l'assureur, comme le management des soins entre les visites programmées. Dans de nom-

breux cas, les patients traités en oncologie par exemple, peuvent faire l'objet de soins de routine par des infirmiers, sur la base d'appels téléphoniques quotidiens qui visent à l'observance du régime, détecter d'éventuels effets secondaires, s'assurer de l'appropriation du soutien domestique, etc. Dans le cadre du *buy and bill*, cela peut conduire à augmenter le taux de marge sur les traitements génériques de chimiothérapies (ASP, plus 150%), par rapport à ceux non génériques (ASP, plus 10%).

En outre, certains assureurs cherchent à éviter la fragmentation des paiements (honoraires, tests, médicaments, visites, hôpital, etc.), et des incitations qui en résultent pour le management du soin, en payant les professionnels de santé pour un épisode de soins complet. En cas de recours intensif aux médicaments, la question clef est de savoir si leur coût est inclus dans un paiement globalisé (*bundled payments*), ou si les médicaments sont remboursés distinctement des services médicaux. L'idéal est l'inclusion dans le paiement globalisé, car cela motive des choix efficaces de la part du médecin. Mais cela peut aussi exposer le médecin à des pertes de revenu, lorsque les coûts exposés excèdent les coûts prévus – or, les médecins ne sont pas organisés capitalistiquement pour cela. L'inclusion des médicaments dans l'épisode de soins passe dès lors par l'ajustement des paiements selon l'état du patient, et par des compensations financières éventuelles (« *stop loss* »), si les coûts excèdent les prévisions pour des raisons qui échappent au médecin.

Il existe une alternative : l'exclusion des médicaments des épisodes de paiement, ce qui restreint le périmètre de ces épisodes aux services médicaux et paramédicaux. Les médicaments restent remboursés sur une base « *buy and bill* », mais avec un taux de marge limité en amont, au regard du niveau raisonnable des coûts prévisionnels. C'est alors bien au travers des paiements d'épisode de soins, non de marges sur les produits, que les médecins et leurs équipes sont payés. Mais cette approche est confrontée à la diversité et à la complexité des situations cliniques, comme à la difficulté de dire quand commence et s'achève un épisode de soins. Pour ces

raisons, certains assureurs préfèrent entrer dans une logique de « *population-based payment* » : elle consiste à payer des organisations de soins pour des populations enrôlées, sans qu'il y ait séquençage des soins en « épisodes ». Cela incite au management global par les prestataires, mais soulève aussi nombre de difficultés administratives : la définition du périmètre du traitement assuré, les standards appropriés du soin dans ce périmètre, et l'établissement d'un niveau de paiement soutenable pour le périmètre considéré.

Les progrès sont lents, mais trois modèles sont appliqués. Le premier, le plus aisé, consiste en l'ajout d'un bonus mensuel à l'approche classique basée sur honoraires, le bonus étant corrélié au respect d'engagements prévisionnels : en cas de moindre dépense, il y a partage d'économie entre médecin et assureur sans risque financier pour le premier. Le second modèle couvre les dépassements de budget prévisionnel au travers de versement rétrospectif d'honoraires justifiés, c'est une « capitation partielle », à risque financier limité pour le médecin. Le troisième modèle relève d'une « capitation globale », soit l'allocation d'une somme par patient suivi sur une période déterminée. C'est l'incitation la plus forte au management actif de la trajectoire du patient, mais elle comporte un risque financier plus élevé pour le médecin. Elle n'est en pratique envisageable que pour de vastes organisations de soins, qui intègrent ou rassemblent les différentes disciplines médicales et paramédicales, et disposent de systèmes d'information performants pour le suivi administratif et clinique.

Ainsi, le focus est actuellement mis sur l'ingénierie des méthodes de paiement au profit de la performance des organisations des soins, afin d'assurer l'utilisation la plus efficace et la moins inflationniste des médicaments onéreux. Mais il n'y a pas là de véritable action sur le rapport prix/valeur du médicament (cf. toutefois K. MacPherson), la valeur même n'étant pas discutée dans ces programmes.

Innovation thérapeutique, monopsonne d'Etat et arbitrage des valeurs

Dr Francis Megerlin*

* *Faculté de pharmacie de l'Université Paris Descartes, LIRAES ; senior fellow, Berkeley Center for Health Technology, University of California, Berkeley*

La croissance exponentielle des dépenses lance les mêmes défis en France qu'aux Etats-Unis. J. Robinson vient de nous expliquer comment les assureurs américains tentent de contenir l'inflation liée au prix et à l'usage des traitements innovants.

En France, les mêmes objectifs s'expriment aussi, mais dans une organisation très différente. Les médicaments concernés (oncologie et immunologie notamment) sont essentiellement d'usage hospitalier ou remboursés à 100% par l'assureur obligatoire. Les médecins ne perçoivent pas de marge sur leur vente, qui obéit à un prix public unique. L'analogie avec le *pay and bill* se limite aux seules organisations hospitalières : elles peuvent négocier les prix des médicaments très onéreux (liste "en sus") avec les fournisseurs, et les refacturent séparément des soins (comprenant les autres médicaments) à l'assureur obligatoire. L'assureur paye alors 100% du prix public si l'hôpital est partie à un « accord de bon usage » (utilisation clinique et partage de remise), 70% en l'absence d'accord, et jusqu'à 30% en cas de non-respect d'un accord. Le reste est à la charge de l'hôpital, et non du patient.

Le concept de prix public unique au remboursement fait que le problème de la dispersion des prix au remboursement ne se pose pas en France. Ce qui nous intéresse ici est donc la pertinence du rapport prix/valeur du médicament.

1. Le primat français de la solidarité nationale a en effet conduit au financement socialisé du soin, et à la fixation unifiée des prix des médicaments remboursables sous l'égide de l'Etat. Bien que l'Etat ne doive pas être confondu avec l'assureur obligatoire (payeur principal), il en résulte un *quasi* monopsonne. C'est en effet l'Etat qui décide des médicaments à rembourser et qui convient de leurs prix avec les producteurs, aidé par des organismes dédiés (HAS pour l'évaluation, CEPS pour les prix).

En théorie, un monopsonne est source d'une grande puissance pour l'acheteur unique. Mais il est aussi source potentielle de faiblesse. Dans le contexte français, l'Etat est en effet fortement contraint par notre pacte constitutionnel quant à l'accès aux soins. Ce pacte commande que tous puissent accéder à tous les médicaments remboursables en tous temps et tous lieux, y compris aux médicaments innovants les plus coûteux. Tel était d'ailleurs l'objectif de la réforme de 2004, avec la « liste en sus » (à comparer avec, par exemple, les restrictions régionalisées d'utilisation au Royaume-Uni).

Ainsi en France, l'Etat décideur doit prendre en charge les soins, sous peine de violation du pacte et de perte d'autorité. Il doit apaiser l'aversion des citoyens au risque, produire de la cohésion sociale, obtenir de la productivité, et rallier les suffrages - tout en veillant au PIB, au niveau de prélèvements obligatoires et d'endettement. Les producteurs cherchent eux à maximiser leurs profits et ont une aversion pour le manque à gagner. Ils doivent assurer leur survie, durer et prospérer, sans perdre de temps ni écraser leurs prix, sachant la pression des actionnaires (et donc du management) parfois très forte.

Dès lors, l'Etat est presque tenu d'acheter, alors que les producteurs ne sont pas obligés de vendre (nous ne parlons pas ici de marchés de masse de *block-busters*). Le refus de prix n'est pas théorique : la capacité des Etats au paiement évolue, parfois dramatiquement (cf. la Grèce), et se redistribue internationalement : une concurrence émerge entre les acheteurs publics autant que privés. Les acheteurs les plus habiles, qui ne sont pas les plus puissants mais les mieux informés, payent les prix réels les moins élevés. Il en résulte un intérêt stratégique des Etats : au mieux, fixer sur leur territoire une capacité de recherche et production ; au minimum, sécuriser leurs approvisionnements ; en tous cas, acquérir l'information décisive sur les prix réels en environnement compétitif. Il en résulte aussi le besoin d'arrangements entre acheteur et producteurs, dans leur intérêt partagé.

Les prix des médicaments remboursables sont fixés après accord entre le CEPS et les producteurs, selon la convention-cadre qui est en cours

de renégociation. Le paradigme conventionnel en est la prédominance des accords prix/volumes justifiés. En cas de dépassement, le producteur verse une remise à l'assureur obligatoire. La fixation du prix relève en France d'une logique multifactorielle. Cela explique le flou des critères réglementaires, récemment dénoncé, mais nécessaire à la négociation commerciale, dans laquelle l'Etat doit en fait rester souverain.

La négociation lui impose en effet d'arbitrer entre de multiples valeurs. Celles liées au médicament même sont primordiales : SMR et ASMR, intérêt de santé publique (ISP), intérêt médico-économique, etc ; d'autres doivent aussi être considérées : prix sur des marchés étrangers de référence, financement du circuit du médicament, maintien de capacité et d'emploi national, préparation du futur. Le tout doit être convenu (à défaut, décidé) selon une approche systémique, avec une pensée de la durée ... face à tous les lobbyings et aux passions publiques, dans l'équité concurrentielle, et avec une relative cohérence des classes thérapeutiques.

Du fait de ces objectifs et de cette complexité méconnue, il paraît difficile de concevoir un algorithme miraculeux qui permettrait, sur la base de critères fixes, indiscutables et euro-compatibles, d'obtenir un prix satisfaisant (cf. ouvrage à paraître). Si on y arrivait, la valeur thérapeutique du médicament resterait discutable, ce qui pose la question du prix payé.

2. Après son AMM (sauf cas d'ATU), le médicament voit en effet sa valeur thérapeutique établie de façon très protocolisée. Or le but des protocoles est alors la *démonstration* et non l'observation de la valeur. Le prix actuel considère ainsi la valeur perçue dans les termes les plus favorables (efficacité, tolérance, utilisation), non la valeur *ex post* tel qu'elle apparaît en usage réel pour les patients. Ce prix est par ailleurs rarement affecté par les études post-inscription, rares, longues, complexes et coûteuses. Tout cela peut-il durer pour ces traitements ?

Face à l'inflation des prix demandés, et face à l'incertitude quant à la valeur en usage réel, quant à la sécurité à long terme, et quant à l'usage réel même, l'aversion aux risques se développe. Elle

est accrue par la perte de confiance, la crise économique et la contrainte budgétaire. L'année 2011 aura vu de multiples rapports critiques en ce sens. Mais l'aversion conduit jusqu'au risque d'une rupture de dialogue, avec des conséquences graves pour le patient (perte de chance), le producteur (accès au marché), et la collectivité (déclassement international). Comment trouver un barycentre convenable de dialogue, pour permettre l'accès aux soins performants, éviter le paiement d'innovations inutiles, maîtriser un budget approuvé, et réduire la difficulté de la décision *politique* d'accès au marché ?

Fixer un plafond de prix par patient, par produit et par an (50 000 euros, doctrine CEPS de 2009) a enrayé la hausse continue des prétentions. Mais que se passe-t-il sous ce plafond ? La question sur la valeur s'aiguise. Le CEPS l'a bien senti (rapport 2010). Puisque « le prix c'est ce que je paie, la valeur c'est ce que je gagne » (W. Buffet), l'évaluation dynamique et la modulation *ex-post* du prix doivent parfois être possibles. Cette attente légitime d'acheteur n'est-elle pas aussi l'intérêt de producteurs innovants, désireux de restaurer la confiance, de gagner des délais, d'acquérir un avantage compétitif ?

Il existe différentes taxonomies des accords dits de « partage de risque » (cf. ouvrage à paraître) inventoriant les expériences internationales selon les modèles financiers ou les objectifs poursuivis. Ce qui nous intéresse ici est le classement des accords selon la dynamique du rapport prix/valeur. Lorsque la valeur est acceptée, certains producteurs proposent des contrats de « partage de coûts » (avec prix par indication thérapeutique). Lorsqu'en cas d'incertitude, la valeur doit être confirmée, d'autres proposent des contrats de « partage de risques » (avec modulation *ex-post* de prix selon les résultats d'études observationnelles). Certains fabricants vont jusqu'à garantir la valeur de leur médicament, et proposer des contrats de transfert de risques, car il s'agit alors de contrats de résultat. La non-atteinte d'une performance prédéterminée (biologique, clinique) aboutit à remise à due proportion en cas d'échec individuel ou populationnel, selon le pourcentage contractualisé (cf. K. MacPherson).

Le modèle « satisfait ou remboursé » est spécialement frappant : il met en question le rapport entre l'évaluation d'un médicament, l'évaluation d'une stratégie de traitement, et donc, parfois, le management global rapproché de la production des soins. Cela intéresse les services et organisations innovantes, associant producteurs, assureurs et professionnels de santé autour du patient. La complexité méthodologique, ses coûts et ses délais sont rédhibitoires. Mais est-ce *toujours* complexe sur le plan méthodologique, et est-ce renoncer dangereusement à l'humilité que vouloir y réfléchir ?

L'objectif éthique autant qu'économique d'un « retour sur investissement en santé » était culturellement impensable (voire inadmissible) il y a encore peu. Les défis qui s'accumulent, les progrès scientifiques, technologiques et organisationnels, comme les expériences internationales et opinions que nous allons discuter, font qu'un nouvel horizon s'ouvre ; les contrats de paiement à la performance, ou encore de *résultats conditionnant les prix*, pourraient être introduits dans le contexte français. N'est-ce pas une condition de survie de notre système d'assurance sociale, et de récompense proportionnée de l'innovation ?

Current State and Future Outlook for Pharmaceutical Risk Sharing Agreements

Kimberly MacPherson*

MBA, MPH, Deputy Director, Berkeley Center for Health Technology, University of California, Berkeley (restitution F. Megerlin)

Au travers des frontières mondiales, et dans tous les secteurs intéressant la production des soins, la recherche de méthodes viables visant à promouvoir un paiement assis sur la valeur plutôt que sur le volume s'est intensifiée. On vient de le voir pour les médicaments innovants très onéreux, avec la réflexion sur les stratégies américaines d'utilisation motivant des choix efficaces (cf. J. Robinson), et la réflexion française approfondissant la question de la valeur dans la négociation des prix (cf. F. Lhoste et F. Megerlin).

Poussés par la flambée des coûts et par des budgets contraints, les promoteurs publics et privés des programmes de soins sont à la recherche de moyens innovants pour inciter les prestataires, les patients et les fabricants de produits à se concentrer sur la performance, c'est-à-dire de résultats effectivement obtenus. Ils ont également recherché des moyens pour modifier les rapports entretenus par les parties prenantes, en espérant élargir la négociation au-delà de la pure question des prix.

A l'image de concepts et de méthodes de paiement mis en place depuis longtemps dans d'autres activités de services (droit, banque d'investissement, activité de conseil, etc.), on observe une tendance croissante, en matière de soins, à progresser vers un paiement lié en tout ou partie aux performances, et à rembourser de moins en moins sur une base unitaire de service ou de produit. Aux Etats-Unis, aujourd'hui, la définition de la performance peut être financière, clinique, liée à l'accomplissement de processus et/ou à la mesure d'indicateurs prédéterminés. Ces mesures sont conçues pour récompenser les biens et services selon leur valeur.

Cela lance des défis aux parties qui veulent contracter, car, actuellement, on considère souvent que la base de preuves accessibles pour juger de la performance est trop faible, que l'expertise qui doit administrativement statuer est limitée, alors que la question de la nature du risque devant être partagé se pose. Ces contrats peuvent être compliqués par les horizons à long terme parfois requis pour saisir de façon adéquate la pleine valeur de certains produits et services. Ils peuvent aussi être compliqués par les inter-relations entre de multiples facteurs susceptibles d'influer les résultats, et ainsi brouiller l'images de performance telle que perçue par les différents acteurs du système de soins.

En ce qui concerne spécifiquement l'industrie pharmaceutique, il apparaît cependant un grand intérêt pour le développement d'accords de « partage de risque ». Les fabricants sont frappés par des vagues d'expiration des brevets et par une ligne dure de la part des payeurs, pressés par le management du poste médicament. Beaucoup de fabricants ont aussi moins de pipelines

robustes, et moins de *blockbusters* à l'horizon. Pour les produits approuvés, ils font face à une incertitude croissante en ce qui concerne le (post-AMM) d'un point de vue de remboursement et de référencement. Pour beaucoup d'entre eux, le gap entre l'exposition des brevets et la qualité du pipeline est significatif et croissant. Ce n'est pas moins complexe pour les assureurs qui doivent freiner les coûts dans un contexte de contraintes budgétaires, mais en même temps faire face à l'attente élevée du public quant à l'accès aux médicaments essentiels, et en particulier aux biomédicaments très onéreux ciblant le cancer et les maladies auto-immunes.

Aucune de ces dynamiques n'est susceptible de se réduire à court terme, ce qui incite les parties à envisager de nouvelles méthodes de paiement, même si elles semblent parfois complexes et nécessitent un niveau élevé de coopération et de confiance par rapport aux méthodes historiques. Plus qu'une simple modalité de paiement, le partage des risques dans le secteur pharmaceutique génère toute une gamme d'approches nouvelles. Ces contrats ont en commun le focus sur une population de patients, un programme détaillé de collecte de données, le suivi sur une période déterminée, et un lien clair entre le chiffre d'affaires final du fabricant et les données issues du suivi et de la collecte (cf. L. Garrison, ISPOR Washington DC 2010). Certains accords de partage des risques ont pour base les résultats obtenus en santé, tandis que d'autres intègrent des mesures comme les volumes ou les parts de marché, mais nous allons les extraire du champ des accords de partage de risque (cf. F Megerlin).

Les accords *a priori* les plus complexes se trouvent donc lorsqu'il est contracté sur résultat sanitaire spécifique lié à l'utilisation d'un médicament. C'est là que les commanditaires peuvent demander et/ou les fabricants proposer de façonner des contrats qui s'articulent autour de la couverture conditionnelle et/ou qui lient directement le paiement à une norme prédéterminée de performance. Le point de mesure pour le paiement peut être un marqueur intermédiaire, ou un marqueur final, tel que déterminé par une observation clinique, de l'imagerie, des biomarqueurs, etc.

Quelques exemples sont intéressants, en termes de méthodes et de défis posés (cf. P. Neuman et al., Health Affairs 2011). On le voit ici par ordre de complexité croissante. Le contrat Novartis-NHS (UK, 2008) sur Lucentis® (ranibizumab) prévoit un cap de 14 injections pour le traitement de la dégénérescence maculaire, au-delà duquel la société paye les injections nécessaires ; la mesure de résultat est l'acuité visuelle : il s'agit d'un critère de type *clear-cut*, le plus aisément praticable. Le contrat Warner Chilcott-Health-Alliance (US, 2008) sur Actonel® (risédronate) prévoit des remises financières à l'assureur si des fractures surviennent durant le traitement ; la mesure est le contrôle par radiographie : une collecte de données et une coordination par l'assureur sont nécessaires. Aux États-Unis toujours (2009), le contrat Merck-Signa sur Januvia® /Janumet® (sitagliptin, sitagliptin avec metformine) pour le traitement du diabète prévoit des remises assises sur l'évolution du marqueur HbA1c sur un an ; la mesure porte sur la glycémie et l'observance : les résultats ne dépendent pas seulement du produit même.

L'accord Johnson & Johnson – NHS (UK, 2006) sur Velcade® (bortezomib) prévoit, pour traitement du myelome multiple, le remboursement des 4 premiers cycles de traitement si le patient n'est pas répondant. La mesure porte sur une réduction de 25% ou plus de la protéine serum M ; mais l'intérêt du biomarqueur ne soulage pas de la complexité administrative de gestion. Enfin 4 sociétés ont contracté avec le NHS (UK, 2003) sur les interférons beta, pour le traitement de la sclérose en plaques. Ces accords prévoient des ajustements de prix en cas de variation de +/- 20% des résultats initialement projetés à dix ans, selon des scores d'autonomie du patient ; cela pose alors le problème de gestion administrative et des coûts à long terme, avec interférence notamment de l'observance.

Bien que ces arrangements basés sur la performance offrent de nouvelles possibilités pour les payeurs et les producteurs de collaborer et de

concevoir conjointement de meilleures façons de s'engager, ils apportent aussi avec eux une foule de questions nouvelles : avec ces contrats plus complexes, à plus long terme, où les processus et les flux comptables ont changé, il y a un besoin supérieur de documentation, de collaboration et de suivi ; ces besoins font aussi souvent planer une charge administrative importante sur l'une des parties*. Ils ouvrent la voie aux désaccords s'ils sont mal conçus. C'est un compromis qui dépasse l'approche simpliste prix-volumes-remises, et nombre de questions doivent être considérées avant d'entrer dans un accord de ce type.

Partager le risque requiert une discussion ouverte, une définition claire et mesurable de la performance, nécessite des procédures appropriées de gouvernance et de règlement des différends, et réclame une compréhension élevée du contexte thérapeutique, et de l'environnement socio-économique local.

Contractualisation des résultats : biomarqueurs comme objectifs médico-économiques

Philippe Manivet*, François Lhoste**

* *Pr université d'Evry-Genopole - AP-HP INSERM U 942*

** *Pr Faculté de médecine, Université Paris Descartes, LIRAES*

Comme toutes les biotechnologies, les examens complémentaires biologiques (ou biomarqueurs) qui accompagnent la médecine depuis longtemps font l'objet de recherches et de progrès constants. Ils modifient aujourd'hui leurs rapports à la pathologie et à la thérapeutique.

Longtemps cantonnés à l'aide au diagnostic, voire au pronostic, les biomarqueurs sont devenus progressivement des témoins fiables d'évolution de la pathologie et surtout de l'efficacité des thérapeutiques mises en oeuvre. Un retour des mar-

(* Cette opinion n'est pas toujours partagée en Europe, et est même parfois inverse du fait notamment des spécificités d'organisation, cf. les autres communications).

queurs à la normale devient un objectif thérapeutique souhaité, voire exigible, notamment lorsque l'expérience scientifique et clinique ont démontré que cela était possible, au moins statistiquement. L'absence de la normalisation, au cours du traitement, des biomarqueurs décrits comme significatifs de la maladie et de son évolution, est considérée aujourd'hui comme une insuffisance de la thérapeutique mise en oeuvre ou même un échec y compris par défaut d'observance.

Faute de mieux, en attendant des innovations thérapeutiques, il est généralement conclu à la nécessité de se contenter de ce qui a été obtenu, ou de réviser le traitement par prescription additionnelle (posologie, durée, voire produit complémentaire), ou par substitution (autre produit, ou autre stratégie). Cette pratique éclairée par les biomarqueurs est d'autant plus pertinente qu'elle est partie prenante de ce qui est aujourd'hui décrit, et revendiqué, comme « médecine par les preuves » ou « *evidence based medicine* ».

Progressivement, les malades qui connaissent l'existence d'alternatives thérapeutiques plus performantes, en ce qui concerne les résultats possiblement atteignables, considèrent désormais, grâce notamment aux multimédias, que la poursuite d'un traitement dont les indicateurs de performance sont comparativement non satisfaisants, comme une perte de chance (soit un dommage). Ainsi le sentiment de « perte de chance » conduit le public à la perte de confiance, thème central de ce séminaire. Enfin les biomarqueurs sont aussi des instruments de pharmacovigilance essentiels, puisqu'ils sont capables de dépister tôt au cours du traitement des effets secondaires qui devraient faire interrompre une prescription responsable.

De surcroît, depuis peu, les acquisitions de la biologie moléculaire et de la génomique (protéomique, métabolomique, etc.) ont conduit à la découverte de cibles thérapeutiques spécifiques quasi individualisées. Pour une population globale et une indication thérapeutique pourtant reconnue (AMM), elles amènent à définir, vis-à-vis du médicament concerné, des sous-populations de patients répondeurs et de non répondeurs potentiels. C'est la finalité même de la médecine dite « personnalisée ».

Ainsi, les biomarqueurs de nouvelle génération désignent de nouvelles cibles à la recherche pharmaceutique et à l'innovation ; mais ils deviennent aussi en clinique des outils d'orientation, et surtout ici des critères d'utilisation de thérapeutiques dès lors *quasi* individualisées. Aujourd'hui, un certain nombre de biomarqueurs, dits parfois « compagnons » (indissociables du traitement), sont ainsi indissociables de la validité de la prescription thérapeutique, sous peine d'échec voire d'accident : ces faits sont maintenant reconnus notamment en cancérologie, dans des maladies immunitaires, et dans un certain nombre de maladies orphelines.

D'associé à la prise en charge optimisée (prévention, maintenance, contrôle, guérison ou stabilisation), les biomarqueurs deviennent aujourd'hui des critères impartiaux des indications et des résultats thérapeutiques, en confirmation et parfois même en substitution de l'observation clinique (par tests *in vitro* et désormais *lab chips*). Dans le cadre de ce séminaire consacré à l'économie du médicament, les biomarqueurs deviennent des éléments garantissant l'efficacité en situation réelle de la pertinence du choix thérapeutique, voire du succès obtenu, pour un nombre croissant de médicaments.

Pour cette raison, les biomarqueurs peuvent aujourd'hui, en tant que critères simples, objectifs et indiscutables, être considérés comme indispensables aux cliniciens, mais aussi à forte valeur juridique et économique. Les biomarqueurs sont des données qui, à terme, garantissent donc l'efficacité du médicament, mais aussi l'efficience du médicament. Dans ces conditions, le médicament cesse d'être un bien de consommation ; il devient un investissement, dont les objectifs primordialement médicaux, mais aussi économiques, peuvent être vérifiés en situation d'usage réel.

Il en résulte un intérêt fort pour les biotechnologies du diagnostic et du pronostic, qui pourrait, compte tenu des nouvelles solutions de prix potentiels « en package » (traitements et tests), conduire à des rapprochements entre les industries du médicament et du diagnostic. En raison de leur simplicité et de leur objectivité, les biomarqueurs peuvent être saisis sur de simples registres - par opposition aux études observationnelles très oné-

reuses, et souvent discutables selon le point de vue des différents experts consultés par les producteurs et par les organismes payeurs.

Dès lors, l'atteinte sous traitement d'un objectif garanti par le constat d'un biomarqueur pathognomonique normalisé garantit la validité de la prescription, et le bien-fondé du paiement par l'assureur. Ainsi, on ne peut que souhaiter, notamment pour des médications très onéreuses, que des contrats de mise sur le marché et surtout de prix se développent sur des critères de résultat (guérison, régression, stabilisation, durée de vie, etc.). Tel est le rôle des biomarqueurs spécifiques, témoins, à termes contractualisés, de la maîtrise de la maladie et donc des résultats.

Ce type de contrat est parfois décrit sous le terme de « paiement à la performance ». Il serait sans doute une disposition additionnelle utile, à titre optionnel, pour faire du traitement un investissement garanti, tout spécialement pour les médicaments très coûteux. Il serait alors possible que la confiance entre producteurs, payeurs, patients et contribuables en soit restaurée d'autant.

Session 2 – Accès au marché et prix conditionnels Restitution des échanges de table ronde

Intervention n°1 - Table ronde sur l'Accès au marché et prix conditionnel des médicaments innovants

Dr Jean-Noël Bail*

** vice-président, directeur affaires économiques et gouvernementales, GlaxoSmithKline France, s'exprimant à titre personnel.*

La décision d'admission d'un médicament au remboursement confronte les autorités de santé à une double incertitude, quand bien même les exigences non négociables de l'AMM sont satisfaites. Dans la « vraie vie », le ratio bénéfice/risque individuel comme collectif d'un médicament peut en effet évoluer, du fait de la diversité des pratiques médicales et des profils de patients rencontrés.

Il est donc essentiel de documenter ces ratios de façon continue. Tel est l'objet des études de sécurité et d'efficacité obligatoires en post-AMM, du renforcement des règles et des systèmes de pharmacovigilance, de la systématisation des plans de gestion des risques. Mais l'évaluation de la valeur médico-économique reste un sujet complexe, en particulier au stade de la primo-inscription, en l'absence de données tant médicales qu'économiques en vie réelle.

En mars 2011, un groupe de travail a été créé sous l'égide de la Commission européenne. Ce groupe de travail multidisciplinaire (gouvernements, cliniciens, patients et industriels) a pour objectifs de collecter et d'analyser les différents schémas de « contrats de partage de risques », qui sont utilisés pour conditionner l'accès dans les différents Etats membres.

En France, le rapport du CEPS pour 2010 esquisse en effet les conditions à remplir pour envisager de « *véritables contrats de partage de risques [qui] pourraient être envisagés lorsqu'un médicament se présente avec une documentation clinique telle que l'attribution d'une ASMR élevée ne se justifie pas alors même que son amélioration potentielle est peut-être importante* » :

- L'avantage attendu ne peut pas être apporté dans les études préalables à l'AMM, le recours à la mise en évidence de l'avantage nécessitant une évaluation en pratique réelle ;
- L'avantage doit être décisif et de préférence en terme d'intérêt de santé publique ;
- L'étude post AMM mise en œuvre doit permettre de trancher sans ambiguïté ;
- L'industriel doit s'engager dans le contrat à assumer éventuellement le risque financier d'un éventuel échec de la démonstration.

Aujourd'hui, il apparaît pertinent et opportun de proposer, **à titre transitoire** compte tenu du temps incompressible d'adaptation aux attentes légitimes des autorités, des dispositions pragmatiques permettant de répondre à ces attentes. Il s'agirait de contrats d'accès au marché intégrant une évaluation dynamique du médicament.

La mise en œuvre de ce type de contrats serait subordonnée à des conditions précises. Parmi ces conditions figurent des doutes sur la transposabilité des résultats cliniques en vie réelle ; le besoin de préciser la population cible pour l'efficacité optimale de certains médicaments onéreux sans perte de chance pour les patients ; le besoin de données plus complètes dans un contexte de besoin thérapeutique important ; une absence d'étude comparative (faute de comparateur dans l'indication), ou dans le cadre de plans de développement clinique conçus à un moment où les alternatives n'étaient pas encore disponibles ; et enfin, le besoin de réduire les incertitudes sur la valeur médico-économique d'un médicament innovant qui serait très onéreux.

Ce type de contrats pourrait s'articuler autour de trois grands axes :

Le premier est la détermination d'un prix initial sur la base des données détenues au stade de la primo-inscription quant à la valeur-ajoutée thérapeutique (idéalement comparée) du produit.

Le second est l'acquisition de données post-inscription selon une méthode robuste et acceptée, dans un délai raisonnable et impliquant collectivement autorités, payeurs et industriels. Pour une (ou des) population(s) déterminée(s), elle viserait à documenter la balance bénéfice / risque relative par indication, la pertinence de l'usage médical effectif du médicament par rapport à celui initialement envisagé, et la valeur médico-économique en vie réelle, du produit.

Le troisième est l'évaluation sur la base de ces données générées en post-inscription, de la valeur ajoutée du médicament, avec ajustement éventuel de son prix (en cohérence avec le prix des médicaments ou des stratégies thérapeutiques alternatives).

L'ajustement du prix, à la hausse ou à la baisse, s'appliquerait en aval de l'évaluation réalisée en vie réelle. Mais, selon les accords conclus, elle pourrait potentiellement s'appliquer de façon rétroactive à la période entre la mise sur le marché et la mise à disposition des résultats de l'évaluation, afin de garantir à la collectivité qu'elle a engagé la juste dépense durant cette période.

Toutefois, une telle approche suppose la satisfaction de plusieurs pré-requis, dont en premier lieu, la détermination des instances (européennes et nationales) potentiellement impliquées quant aux données de produits et données de pratiques professionnelles. Dès lors que plusieurs instances sont impliquées, la cohérence des actions et décisions (AMM, évaluation, admission au remboursement, fixation du prix) doit aussi être obtenue par un cadrage conventionnel approprié. Les parties prenantes (autorités, payeurs, représentants des patients, industriels) doivent par ailleurs toutes avoir la faculté de proposer ce mécanisme pour un médicament déterminé, idéalement en amont des étapes de l'accès au marché, et être assurées d'un examen loyal de son opportunité. Les principes et méthodes de mesure en vie réelle (critères de performance individuels ou populationnels, plages de mesure à court, moyen ou long terme) doivent également faire l'objet d'accords par cas, de façon idéalement interopérables à l'échelle de l'Union européenne. Enfin, l'engagement sur le financement des études et le respect des délais de production des données, avec garantie de leur qualité par des mécanismes incitatifs ou dissuasifs.

Le dernier pré-requis est l'objectif même de cette approche innovante. Il s'agit de l'acceptation par tous les acteurs du principe que la réévaluation post-inscription a pour conséquences possibles la sortie du périmètre remboursable pour une indication ou pour un produit, des évolutions des recommandations d'usage et/ou des populations cibles, et enfin l'évolution du prix du médicament à la hausse ou à la baisse.

Intervention n° 2 - Table ronde sur l'Accès au marché et prix conditionnel des médicaments innovants

Dr Eric Baseilhac*

* *Directeur exécutif Accès au marché et développement nouveaux produits, JANSSEN France, s'exprimant à titre personnel.*

Nombreux sont aujourd'hui les retours d'expérience qui amènent à percevoir dans la valeur du médicament une notion évolutive. Exposé aux

conditions de la « vie réelle », une fois franchi le cap de la commercialisation, le médicament voit ainsi souvent son efficacité s'éloigner de celle revendiquée dans le monde nécessairement idéal, sélectionné, des études cliniques. De même, élargie à l'échelle de milliers de patients, sa tolérance révèle-t-elle souvent des événements indésirables inattendus et parfois graves. La Commission de la Transparence s'est fait l'écho, ces dernières années, au travers de procédures de réévaluations, de cette évolution. Parmi les nombreuses molécules ainsi « dégradées », le cas des traitements de la Maladie d'Alzheimer est particulièrement illustratif : alors qu'en 1997 l'arrivée du premier inhibiteur sélectif de l'acétylcholinestérase est saluée comme une amélioration majeure (ASMR2), dix et quatorze ans plus tard, deux réévaluations de classe dégradent à 4 puis 5 le niveau des ASMR. Cette évolution de la valeur perçue du médicament au cours de sa commercialisation confère à la fixation du prix en primo-inscription la dimension d'un pari.

L'essor de la « science observationnelle » contribue très certainement aussi à l'émergence du concept de conditionnalité. La valeur évolutive du médicament tout au long de son cycle de vie est désormais appréciable, mesurable, comparable même, au travers de grandes cohortes, selon des conditions méthodologiques sophistiquées qui confèrent aux études pharmaco-épidémiologiques une pertinence et une robustesse incontestables. Quelques esprits résistent, les instances d'évaluation n'y sont pas encore tout-à-fait adaptées, mais ne nous y trompons pas : il se passe ici une « révolution culturelle » du même ordre que celle qui a prévalu, dans les années 80, à l'avènement de la médecine fondée sur les preuves. De « *evidence-based* » à « *observation-based medicine* », la valeur du médicament (donc corrélativement le prix) n'est plus une donnée absolue, immuable mais une variable qu'il est possible de reconsidérer à tout moment.

Les circonstances, enfin, sont favorables. Jamais les prix des médicaments innovants (leur rationalité, leur référence aux prix européens, leur durée garantie) n'ont été si ouvertement remis en cause. L'allongement critique des délais d'inscription témoigne de discussions serrées avec le

Comité Economique. Dans ce contexte, toute perspective de modulation post commercialisation peut être justement regardée comme le moyen de libérer des marges de négociation à l'arrivée sur le marché.

Assurer l'adéquation du prix du médicament à sa valeur, au long du cycle de vie, entretient une convergence vertueuse d'intérêts entre le Patient, le Payeur et l'Industriel. Que le Payeur (et à travers lui le Patient) ait un intérêt légitime à « en avoir pour son argent » est une évidence. Nous prétendons qu'intéresser l'Industriel à optimiser la valeur en vie réelle de son médicament aurait des conséquences bénéfiques pour le Payeur et le Patient.

L'évolution de la valeur du médicament dépend de facteurs intrinsèques (son efficacité, sa tolérance) mais aussi extrinsèques (les conditions réelles d'utilisation) que l'Industriel ne maîtrise pas. Optimiser la valeur du médicament en vie réelle reviendrait pour l'Industriel à pouvoir actionner les leviers de l'observance et du bon usage. De « prometteurs » d'efficacité sur la base d'essais cliniques, les Laboratoires deviendraient alors « promoteurs » de bon usage compris comme condition *essentielle* du maintien de la valeur... Il convient ici de noter la contradiction stérilisante de la loi du 29 déc. 2011 qui tient à l'écart l'industrie pharmaceutique de toute intervention directe en matière d'accompagnement et d'éducation thérapeutique. Responsabiliser les Industriels sur l'évolution de la valeur de leurs médicaments ne peut s'admettre sans leur donner les capacités légitimes d'agir sur elle.

En pratique, conditionner le prix du médicament à l'évolution de sa valeur revient à confronter, au terme d'un certain temps de commercialisation, la « valeur constatée » au travers d'une étude observationnelle à la « valeur d'engagement » établie sur la base des données cliniques. Cette valeur contractualisée entre l'Industriel et le Comité Economique, doit être celle qui a supporté le rationnel du prix initial, objectivable en vie réelle au sein d'une population représentative et corrélable à un prix. Elle devrait être idéalement la plus intégrative possible des déterminants de la valeur réelle du médicament. Dans cette perspective, le rapport coût/efficacité est

une option à considérer. Confronter les rapports coût/efficacité *d'engagement* et constaté d'un médicament permet de tenir compte de l'évolution des durées traitement (incluses dans le coût) et des multiples facteurs (observance, co-morbidités, co-médications, populationnels...) influençant l'efficacité.

Pour les Industriels, accepter un contrat de conditionnalité repose avant tout sur la capacité d'analyser les risques. Une analyse la plus précise possible du risque d'attrition de la valeur du médicament en vie réelle devra ainsi être préalablement menée. A partir de données bibliographiques, d'interviews structurées de praticiens notamment, il est possible de modéliser l'évolution temporelle de la valeur du médicament au sein d'un système de santé. Intuitivement, les conditions réelles d'utilisation d'un médicament amènent à appréhender des risques de dégradation de la valeur. Mais les exemples des traitements de l'hépatite C (P Marotta, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009) ou de l'utilisation d'un traitement injectable d'action prolongée dans la schizophrénie (L Grimaldi-Bensouda ; *Schizophrenia Research*, 2011) rapportent au contraire une appréciation constatée en vie réelle. Il pourrait être sage, dans tous les cas, d'envisager des bornes contractuelles (supérieure et inférieure) « garde-fous » du prix.

Intellectuellement satisfaisante, l'idée de corrélation du prix à une valeur évolutive se heurte aux limites de la préservation du modèle économique du médicament. Deux conditions nous semblent ainsi devoir être posées : 1) ne pas envisager de remboursement rétrospectif à la nouvelle valeur constatée ; 2) en deçà de 5 ans après la commercialisation, du fait des conséquences sur les autres prix européens, n'appliquer le principe de conditionnalité qu'au prix *net* du médicament.

A côté de l'exigence éthique de juste corrélation à la valeur, on ne saurait en aucun cas oublier les impératifs économiques que doit contenir le prix d'un médicament : couvrir le risque inhérent aux phases de recherche et développement ; assurer la capacité d'investir dans de nouvelles innovations.

Intervention n° 3 - Table ronde sur l'Accès au marché et prix conditionnel des médicaments innovants

Dr Laure Lechertier*

* *Responsable du département Politique des Produits de Santé, Fédération Nationale de la Mutualité Française (FNMF).*

La Mutualité Française protège 38 millions de personnes au travers de plus de 600 mutuelles. Au cœur des préoccupations de santé publique, le médicament est leur premier poste de dépenses (3,1 Md€ de en 2011, représentant près de 26% des remboursements). La Mutualité a donc toujours mobilisé une forte expertise sur ce sujet. Dès mars 2011, elle a appelé, dans son Plan pour le Médicament, à une clarification des règles de remboursement et de fixation des prix des nouveaux médicaments.

L'enjeu est majeur car la consommation française tend à se déformer au profit des produits les plus chers (c'est l'« effet-structure »), alors que la capacité à maîtriser le niveau des prescriptions est faible (mais la nouvelle convention médicale fonde des espoirs), et que le niveau de prix TTC des médicaments est aussi fixé pour subventionner un réseau de distribution. Ces pressions, et la contrainte financière croissante, rendent difficile de trouver un équilibre pour la rémunération de l'innovation. La question qui se pose est donc de savoir quels sont les outils de régulation pertinents.

La Mutualité Française entend bien le besoin de prévisibilité, légitime, des laboratoires pour la gestion de la vie des produits. Ce besoin a jusqu'à présent été satisfait par l'accord-cadre sur la fixation des prix, qui arrive à échéance fin décembre 2012. L'introduction, dans le nouvel accord, de dispositions relatives à un mécanisme de prix conditionnel, pourrait être ainsi débattue.

Un tel mécanisme existe déjà aujourd'hui dans les méthodes du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Il s'agit de « contrats de partage de risque », auquel le rapport d'activité CEPS 2010 consacre un chapitre. Ils y sont décrits comme « *des compromis acceptables*

pour la prise en charge de médicaments susceptibles d'entraîner un surcoût important, mais dont les conditions d'utilisation ou d'efficacité sont affectées d'une forte incertitude ». Le CEPS dresse ainsi le constat que la plupart des contrats de partage de risques aujourd'hui « n'ont « de partage de risques » que le nom et sont en réalité de simples contrats prix-volumes ou des contrats fondés sur les posologies ou les durées de traitement observées, comme le comité en utilise très fréquemment ».

Quatre conditions sont ici décrites par le CEPS pour la mise en place de « véritable contrat de partage de risques ». Le fait qu'un avantage attendu (sur la quantité du bénéfice) n'ait pu être raisonnablement apporté lors des études cliniques préalables à l'AMM ; cette condition est l'essence même du contrat, car il s'agit d'un avantage qui ne peut être révélé que dans la pratique réelle (sachant que l'« incertitude » liée au prix conditionnel est fondée sur l'efficacité, et non pas la tolérance). En outre, cet avantage doit être décisif, et de préférence en termes d'intérêt de santé publique. Par ailleurs, une étude post-inscription doit le quantifier sans ambiguïté. Enfin, le laboratoire doit assumer le risque financier d'un éventuel échec.

Il découle de ces quatre conditions que le cœur du contrat est l'étude post-inscription qui doit produire des connaissances nouvelles, et que ce contrat s'appuie sur une notion de performance collective. Signalons aussi que la terminologie du CEPS est précise : il s'agit de contrat de partage de risque financier, pour ne laisser certainement aucune ambiguïté sur la nature du risque partagé. En pratique, ce contrat conduit à la fixation d'un prix supérieur à celui qui aurait prévalu en l'absence de contrat. Le prix est généralement fixé au niveau européen, l'objectif et la durée de l'étude sont définis dans l'avenant, les résultats sont évalués par la Commission de Transparence de la HAS.

Trois cas sont alors possibles à l'issue de l'étude post-inscription : si le résultat de l'étude est positif (attribution d'une Amélioration de service médical rendu de I à III), le prix est maintenu. Si le résultat de l'étude est négatif, le prix est alors diminué pour le futur et des remises sont

versées pour le passé pour compenser le surcoût. Si les résultats de l'étude ne sont pas disponibles (retard ou non-réalisation de l'étude), les conséquences sont analogues en cas de résultat négatif. Pour l'instant, le CEPS a appliqué ces contrats à quelques produits dans le diabète, la psychiatrie, l'asthme et le cardio-vasculaire. Tous ces contrats ont jusqu'à présent conduit à une baisse de prix. En général, sur un mode du type « remises à la première boîte ».

Mais ce type de contrat confère un poids très important aux études post-AMM. Or, ce type d'études pose jusqu'à présent de nombreuses difficultés (protocole, biais méthodologique, évaluation, retards importants, non réalisations). En outre, il relève d'un concept de performance collective. Par ailleurs, il est basé sur un système de remises qui est un mécanisme pervers, défavorable aux organismes complémentaires d'assurance maladie. En effet, bien que solvabilisant la dépense des médicaments, ces derniers ne bénéficient pas des remises qui sont uniquement versées à l'assurance maladie obligatoire. L'absence de répartition équitable de l'économie pour chacun des acteurs a pour conséquence une modification du taux réel de prise en charge du médicament et a pour conséquence que la remise constitue partiellement un transfert de charge invisible vers le patient. Enfin, ce type de contrat pose la question de son articulation avec la médico-économie, laquelle doit trouver toute sa place dans le processus d'évaluation de la Haute Autorité de Santé (HAS) et du CEPS.

Or, ce mécanisme est aussi susceptible d'affaiblir dans le séquençage de la régulation du médicament deux acteurs : la HAS et le CEPS en modifiant l'économie générale de la fixation des prix et donc des relations entre ces deux entités, et l'autorité sanitaire qui délivre l'AMM. Il comporte enfin le risque de « repêchage » de médicaments peu innovants.

Quelles autres pistes envisageables ? Aujourd'hui, on veut tout accélérer : aucun secteur n'y échappe. On cède à la dictature de l'urgence : avoir tout, toujours plus vite. Ce concept, appliqué aux produits de santé, conduit à un changement de paradigme, qui conduit pour atteindre ce but à tout « conditionner ». La proposition

2012 de révision de la directive dite « transparence » de la Commission européenne illustre cette course à l'accélération. Elle s'ajoute à la volonté de généraliser les AMM conditionnelles, déjà exprimée dans la directive relative à la pharmacovigilance de décembre 2010. La Mutualité Française s'interroge sur la lisibilité pour le grand public de ce type de contrats à partage de risque pour gérer l'incertitude : comment peut-on valoriser dans un premier temps l'incertitude ? Peut-on vis-à-vis des patients afficher qu'il y a incertitude ?

La Mutualité Française souhaite que soit conservé un équilibre entre le pré- et le post-AMM, et que le pré-AMM soit renforcé pour introduire plus de sélectivité en amont lors de la mise sur le marché. C'est donc la doctrine de l'agence autorisant les médicaments qui doit évoluer, pour que le progrès médical soit intégré comme un critère d'autorisation de mise sur le marché. Cette exigence sera un catalyseur d'innovation. La Mutualité Française considère aussi que les termes du débat sur le prix du médicament ne sont pas réellement connus, et regrette le règne d'une certaine opacité. La régulation des prix devrait se faire dans un souci de transparence et de rationalité: le pré requis serait donc de connaître les composantes clés d'un prix pour pouvoir octroyer le juste prix aux médicaments, notamment innovants.

Par conséquent, la Mutualité Française considère que les outils à mettre en place ne doivent pas chercher à réduire une incertitude, mais bien au contraire à prouver la performance de l'innovation. Ainsi elle estime qu'il faut plutôt explorer des accords fondés sur la performance individuelle, où l'on s'assure pour chaque patient de la performance. L'accès des patients aux médicaments innovants est une priorité de santé publique. Cet accès ne doit pas être ralenti, ni prolongé inutilement, mais il doit correspondre à des médicaments de qualité, avec une vraie valeur ajoutée, et qui n'exposent pas les patients à des traitements insuffisamment évalués.

Intervention n° 4 - Table ronde sur l'Accès au marché et prix conditionnel des médicaments innovants

Dr Philippe Tcheng*

** s'exprimant au titre de co-secrétaire du Conseil Stratégique des Industries de Santé*

Les données de la DRESS sur la consommation de soins et biens médicaux, l'étude de la CNAM de mars 2011, et enfin le rapport ESSEC LIR de juillet 2012, viennent de façon concordante mettre un terme à la polémique souvent mal documentée sur la consommation de médicaments en France par rapport aux grands pays européens voisins.

En parallèle, et comme mentionné par le Comité Economique des Produits de Santé dans son rapport, les dépenses de médicament remboursables sont devenues un facteur de déflation des dépenses de santé en France. Dans un contexte où l'ONDAM et le taux K d'évolution du médicament votés par le parlement sont respectés, la perspective d'un marché du médicament, en involution de 1,5 à 2 % pour 2012 et 2013 selon les prévisions du GERS, impose de réfléchir à de nouvelles approches de régulation économique.

En d'autres termes la question qui se pose est le risque de basculer d'une régulation des coûts arrivée au bout de sa logique vers une destruction de valeur en termes de production industrielle et d'investissements.

La 5^e réunion du Conseil Stratégique des Industries de Santé qui s'est déroulée le 25 janvier 2012 à Bercy a décidé d'engager une réflexion sur la valorisation continue des médicaments et des solutions thérapeutiques innovantes. Le modèle français d'évaluation fondé principalement sur la valeur médicale devrait préfigurer un modèle européen émergent. Le développement de ce modèle devrait réunir l'ensemble des parties dans un esprit de concertation. Cette concertation rassemblant l'ensemble des acteurs (chercheurs, régulateurs, payeurs des systèmes obligatoires et complémentaires, industriels) est en effet indispensable pour que ce chantier hautement stratégique puisse déboucher sur des solutions opérationnelles.

Le G5* rassemblant 7 industriels de la santé partageant 5 ambitions françaises a présenté en février 2012 un livre blanc comprenant 10 propositions destinées à, ensemble, relever les défis de l'avenir. L'une d'elle soutient une évaluation tout au long du cycle de vie du médicament et en particulier la réalisation d'études post AMM de qualité, qui donneront un meilleur fondement scientifique aux recommandations de pratique cliniques et permettront d'admettre temporairement au remboursement les produits innovants afin d'évaluer leur apport dans la « vraie vie ».

Intervention n° 5 – Table ronde sur l'Accès au marché et prix conditionnel des médicaments innovants

Alain Rouché*

* *Directeur santé, Fédération Française des Sociétés d'Assurance (FFSA), s'exprimant à titre personnel.*

Le concept de prix conditionnel, selon lequel le prix réellement payé pour des médicaments innovants très coûteux peut être ajusté *ex post* selon leur valeur observée en usage réel, apparaît très intéressant. En principe, les assureurs complémentaires ne sont pas directement concernés par leur remboursement, car les médicaments concernés sont essentiellement d'usage hospitalier, ou pris en charge à 100%. Mais, s'il advenait un partage de charge entre assureur obligatoire et complémentaires, se poserait notamment la question du partage des remises.

Actuellement, le prix des médicaments est essentiellement établi sur la base d'accords de volume. En cas de dépassement de ces volumes contractualisés, l'assureur obligatoire bénéficie d'une remise financière, mais non les organismes complémentaires. Or, ayant payé une partie de ces médicaments, les assureurs complémentaires considèrent qu'ils devraient normalement récupérer la part correspondante des remises.

En contraste, les accords dits de « partage de risques » lieraient l'évolution du prix, non au dépassement des volumes contractualisés, mais à la révision de la valeur même du médicament. On ne saurait considérer, comme aujourd'hui avec les remises financières dans les accords volume, que les complémentaires ne seraient pas concernées par la correction *ex-post* du prix. Il faudrait donc travailler à des solutions acceptables par les complémentaires. Une correction *ex-post* pose en effet des problèmes pratiques, notamment d'affectation comptable de la correction au contrat d'assurance concerné par la dépense.

On a distingué les contrats de résultat individuel et contrats de résultats populationnels. D'un point de vue d'assureur, l'idée de remise sous forme de traitements gratuits suggérée par F. Lhoste et F. Megerlin pour les contrats de résultat individuel serait sans doute la plus simple à traiter, avec l'initialisation gratuite de traitement (facturation pour les seuls patients répondants) ou des cycles gratuits de traitements supplémentaires (pas de facturation si des cycles complémentaires sont requis). En revanche, pour les contrats populationnels, la remise sous forme de traitements gratuits en cas de non-atteinte du pourcentage de succès contractualisé n'est pas idéale, car ce ne sont pas nécessairement les mêmes assurés que ceux à qui le médicament a été délivré à l'origine, qui bénéficieront du traitement gratuit. Mais globalement, pour l'organisme complémentaire, la correction serait équitable. Pourquoi ne pas étudier cette piste ?

Il ne faut pas perdre de vue qu'il appartient au laboratoire de prendre l'essentiel du risque industriel. On peut partager une partie du risque, mais c'est bien l'industriel qui doit juger la qualité de son produit et accepter de se lancer dans la commercialisation au prix fixé. En d'autres termes, si l'industriel a des doutes quant à l'efficacité de son produit, la probabilité d'une correction *ex-post* à la baisse sera très forte et il vaudrait mieux qu'il accepte un prix de lance-

* Ses membres sont Biomérieux, Guerbet, Ipsen, LFB, Pierre Fabre, Sanofi, Stallergènes.

ment plus bas (si tant est qu'il choisisse une telle voie d'accès au marché pour un tel produit). Ce qu'un assureur, cette fois de projets industriels et non de soins, peut alors couvrir, c'est l'aléa, c'est-à-dire des résultats moins probants que ceux que l'on imaginait au départ, aussi bien du côté de l'industriel que du côté des autorités. Les assureurs comprennent cela et sont prêts à l'étudier avec les industriels.

Conclusion

Accès au marché français des médicaments innovants : permettre le choix des contrats, maintenir les prix faciaux ?

Francis Megerlin

Des opinions et discussions remarquables par leur originalité et leurs nuances se sont exprimées, dont ces Actes ne peuvent rendre compte qu'incomplètement. Je dois ici forcer encore le trait. Les incertitudes quant à la valeur en usage réel des médicaments innovants très onéreux, l'aversion aux risques thérapeutiques et économiques et la perte de confiance appellent des approches renouvelées de l'accès au marché.

La contrainte financière, plus vive encore dans l'avenir, pourrait accroître l'aversion au risque de se tromper. A un refus, par le producteur, de commercialiser son médicament pour cause de prix trop bas, pourrait répondre un déni par l'acheteur (l'Etat, en France) de la valeur de ce médicament en usage réel. Or, le producteur est pressé par le temps, l'Etat par son pacte politique, et le patient par sa maladie.

1. Ne serait-il pas intéressant d'élargir la boîte à outils conventionnelle ? Pour les médicaments de prix élevé présentant une incertitude forte quant au rapport durable prix/valeur, le prix pourrait de façon optionnelle être fixé selon la voie conventionnelle classique, ou selon des contrats particuliers permettant un horizon stabilisé, et un prix initial plus défendable.

En sus de la logique prix-volumes, ces contrats d'achat-vente auraient selon les produits pour modèle financier :

- le partage de coûts, ouvrant un forfait de traitement par pathologie ;
- le partage de risque, permettant la modulation ex-post du prix par étude observationnelle de confirmation de valeur (existe déjà pour partie en France) ;
- la garantie de valeur, permettant une remise selon le pourcentage d'atteinte de résultats populationnels, ou un niveau de résultat individuel (indicateurs biologiques et/ou cliniques contractualisés).

La recherche de résultat évalué stimulerait de fait des flux nouveaux et vertueux de formation et d'information au sein des chaînes de soin. Ainsi la chaîne du médicament et la chaîne des soins pourraient-elles se rapprocher, avec une légitimité nouvelle, pour un but commun incontestable – sachant que le prix conditionnel ne saurait en aucun cas accélérer une AMM au détriment de la sécurité. Peut-être les relations, et parfois l'organisation des soins (compétence ici législative autant que conventionnelle) pourraient-elles alors plus facilement évoluer ?

Cette évolution a pour condition primordiale le retour de la confiance, non plus donnée, mais étayée par des engagements sur objectifs contractualisés, et par le changement d'assiette des paiements. Ainsi, on passerait d'un raisonnement inflationniste et suspect (prix/volume sur base de valeur perçue *ex-ante*) vers une valeur effectivement créée pour le patient et pour la collectivité (prix/valeur constatée *ex-post*). Il reste à déterminer un prix.

2. Quoiqu'il en soit, il apparaît ici essentiel de distinguer le prix facial du médicament (prix public) de son prix réel (effectivement pratiqué par remise à l'assureur). Cette distinction permet de nuancer certaines affirmations quant aux prix *affichés* ici ou là, tout comme le concept de « prix de référence » européens. Si des convergences tarifaires sont observables dans certaines régions du monde, elles masquent souvent l'obtention sous-jacente d'avantages nationaux.

Le prix étant un signal donné aux marchés, il est essentiel, pour le producteur, de ne pas disperser ses prix internationaux. L'octroi d'un prix facial possède dès lors une valeur intrinsèque pour lui, et devient l'objet d'une négociation en soi : le prix facial (initial) permet d'accélérer l'accès au marché considéré, sans obérer les négociations sur d'autres marchés. La pratique du prix facial donne aussi à l'Etat un outil complémentaire dans la négociation. Cet équilibre permet d'établir et de sécuriser les approvisionnements ; la question est d'autant plus cruciale pour les pays ne produisant pas, ou plus, par eux-mêmes. Ce problème est d'ordre proprement stratégique à l'échelle européenne, au moins.

La gestion du couple prix facial/prix réel mérite donc la prudence de jugement. Qu'en est-il de la transparence ? Le niveau exorbitant des prix atteints met en exergue le fait que les rationnels de prix ne sont pas explicites ni publiés. Pour cause de remises commerciales durement négociées, le contrat requiert la confidentialité, sans quoi l'accord n'est pas possible. Cela vaut pour la France comme ailleurs. Cela explique la faiblesse du matériau disponible pour l'analyse, et la prudence de nos discussions.

Certes, la confidentialité d'affaires est nécessaire au commerce international (nous sommes bien ici dans le champ du commerce international, fût-il éclairé par les sciences). Elle ne signifie pas opacité, la négociation des prix au sein du CEPS étant collégiale, multipartite et contradictoire. Surtout, cette confidentialité ne saurait en aucun cas exclure, *mais au contraire permet* une gestion dynamique des prix : elle rend seule possible de contracter dans un environnement instable, marqué par le déclassement de certains pays et par l'apparition d'une concurrence internationale *entre acheteurs*. Quelles que soient les futures orientations publiques en France et en Europe, ces questions n'appellent-elles pas une réflexion systémique ?

En cas d'écart négatif entre la valeur constatée *vs.* la valeur perçue, la proposition par F. Lhoste de ristourne aux payeurs en volumes de produits gratuits pourrait être une piste d'intérêt partagé. Elle soulagerait les producteurs (qui à défaut devraient provisionner le risque au premier euro), les complémentaires (qui à défaut supporteraient la charge du paiement de façon inéquitable, si elles étaient amenées à rembourser ces produits), et les assureurs privés (qui à défaut devraient affecter la remise à chaque contrat personnel - ce qui n'est naturellement pas le cas de l'assureur obligatoire).

Outre les résultats cliniques et biologiques, la satisfaction morale du patient et sa non-perte de chance sont aussi des critères de performance des systèmes de santé. Gageons que nos concitoyens, malades ou non, trouveraient un intérêt à l'exigence anti-inflationniste d'une valeur constatée, et non plus simplement perçue.

Un résultat n'est évidemment pas toujours atteignable en santé, du fait de la complexité du vivant, de l'interférence de multiples facteurs – dont le comportement du patient n'est pas le plus maîtrisable – et du fait de la nécessité de ne pas entrer dans un micro management délétère. Mais la valeur thérapeutique revendiquée et les prétentions de prix, ces précautions et cette humilité nécessaires, n'esquissent-elles pas, par la même, le champ pour un prix conditionnel ?

Nous le constatons étendu et conforté par le progrès continu des sciences, des techniques et des organisations, comme aujourd'hui par l'initiative de producteurs. En favorisant ce nouveau paradigme, les « contingences économiques » servent une récompense proportionnée de l'effort innovant, l'élévation éthique et la préparation du futur.

Ce 7^{ème} séminaire fût marqué par des échanges libres, contradictoires et féconds : ils seront développés et documentés, au côté d'articles complémentaires, dans un ouvrage à paraître.