

Vincent Daël

Doctorant à l'Institut Droit et Santé, Inserm UMR_S 1145,
Faculté de droit, d'économie et de gestion, Université de Paris

Remboursement des médicaments innovants en France : la solution du contrat de performance individuelle à paiements étalés

La gestion française des prix des médicaments obéit à des objectifs contradictoires. Un objectif de santé publique avant tout, visant à mettre à disposition de tous ceux qui en ont besoin des thérapies sûres et efficaces. Un objectif de maîtrise budgétaire ensuite, les médicaments représentant en 2019 32 milliards d'euros de dépenses par an¹, soit 15 % des dépenses de santé. Un objectif de soutien à l'industrie enfin, l'obtention de prix correspondant aux objectifs de croissance des entreprises pharmaceutiques conditionnant leur maintien voire, avec un peu d'ambition, leur installation en France.

Cette gestion française des prix des médicaments s'effectue en parallèle d'une forte évolution scientifique et économique, et n'est plus adaptée aux enjeux pharmaceutiques nouveaux. Les nouvelles thérapies, luttant principalement contre le cancer ou les maladies rares, sont en effet des technologies de pointe dont le coût ne peut s'apprécier de la même manière que celui des molécules chimiques « *block-busters* ». Ces dernières, prescrites à des centaines de milliers de personnes, de plus en plus génériques et faisant l'objet de baisses régulières de prix², ne peuvent être comparées aux nouvelles thérapies qui apparaissent depuis plusieurs années. Nous entendons ici le terme « médicament innovant » de la même manière que Francis Megerlin : des médicaments apportant ou promettant un gain clinique significatif, jouissant d'une protection brevetaire, présentant une pétition de prix très élevée, et non immédiatement menacés par une offre technologiquement supérieure³.

Ces médicaments innovants sont, très majoritairement,

mis au point par des firmes étrangères fortement capitalisées, qui dépensent pour la recherche et le développement d'importantes sommes d'argent, sur un temps très long, avant que lesdits médicaments puissent être mis sur le marché et ainsi faire l'objet d'un retour sur investissements. Dans d'autres cas de figure, les *start-ups* mettant au point ces médicaments innovants sont rachetées au prix fort par de grands laboratoires pharmaceutiques (familièrement appelés « *big pharma* »). En résultent, dans tous les cas, des prétentions de prix très élevées.

Ces prétentions s'intègrent aux États-Unis dans une logique de transfert de la charge financière de ces thérapies sur les assurés⁴. Le système français ne pourrait bien entendu souffrir d'un tel transfert sur les assurés sociaux, la Nation leur garantissant « à tous [...] la protection de la santé », comme l'affirme le préambule de la Constitution de 1946, repris dans le préambule de la Constitution de 1958. Comme l'indique Francis Megerlin, c'est cette obligation issue de notre « pacte » constitutionnel qui a conduit en 2004 le législateur à élaborer un système de prise en charge nationale par l'assurance maladie des thérapies innovantes coûteuses, « en sus » des tarifs d'hospitalisation, afin « *d'en garantir l'accès à tous les patients le nécessitant quel que soit le lieu et le statut de l'établissement les prenant en charge* »⁵. Afin de satisfaire son ambition de solidarité nationale, l'État a ainsi pu être amené à élaborer des dispositifs particuliers de prise en charge des médicaments innovants. Face à l'arrivée de nouveaux produits particulièrement onéreux, notamment dans le champ des maladies rares, l'État peut cependant être effrayé du montant à déboursier afin de mettre à disposition des médicaments à des populations souvent très réduites, médicaments dont les critères d'évaluation ne peuvent souvent s'apprécier que sur le temps long et dont les sociétés les commercialisant n'ont aucune obligation de les vendre en France. Il n'en reste pas moins que, afin de permettre à tous les malades de bénéficier des thérapies innovantes, l'État doit permettre l'accès au remboursement de ces dernières. La mise en place d'un nouveau système de remboursement de ces thérapies s'impose donc.

1 - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, *Les dépenses de santé en 2019*, 15 septembre 2020.

2 - Gilles Barbier et Yves Daudigny, « Le médicament : à quel prix ? », Rapport d'information du Sénat n°739, Commission des affaires sociales, Sénat, 2015.

3 - Francis Megerlin, *Médicaments innovants onéreux : vers le paiement de résultats contractualisés ?*, Revue Française des Affaires Sociales, 2018 n°3.

4 - Francis Megerlin, *Médicaments innovants et prix conditionnels : le contrat de performance, à l'opposé du partage de risques*, Annales pharmaceutiques françaises (2013) 71, 291-301.

5 - Gilles Duhamel, Aquilino Morelle, *Évaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé. Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales*, Avril 2012.

Une gestion financière des médicaments à courte vue due à une programmation pluriannuelle des dépenses limitée

La politique publique du médicament souffre d'un manque de projection. Subissant plus qu'anticipant les mandames de remboursement de médicaments innovants, l'État ne parvient pas à passer d'une logique de « simple » payeur de produits de santé prescrits par les médecins à une logique de calcul, sur le temps long, des bénéfiques pour les malades comme pour la société de la mise sur le marché de thérapies de rupture. Ceci se ressent, d'ailleurs, dans le peu de domaines où les pouvoirs publics font preuve de projection en termes de politique du médicament : le taux de pénétration des médicaments génériques et biosimilaires, en ce qu'il s'agit d'une source d'économies dont « l'effort » pèse avant tout sur le prescripteur ; et la volonté affichée de permettre à la France de retrouver la voie de l'innovation pharmaceutique, en ce qu'il s'agit surtout d'une orientation de crédits de recherche publique, déjà rompus à la pluri-annualité. La stratégie de dépenses en termes de médicaments n'existe, dans le cadre des comptes sociaux, tout simplement pas. Ceci est dû, au moins en partie, à une insuffisante programmation pluriannuelle des dépenses de santé.

La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) est votée chaque année par le Parlement, selon une procédure « copiée sur celle de la loi de finances »⁶. Proposée par Alain Juppé, alors Premier ministre, en 1996, cette expression parlementaire annuelle sur les comptes sociaux avait pour objectif de donner « une nouvelle légitimité à notre protection sociale », avait-il expliqué lors de sa déclaration de politique générale du 15 novembre 1995. Dans un contexte de forts déficits des comptes sociaux, cette réforme avait dans les faits pour but de donner au Gouvernement davantage de marges de manœuvre dans le contrôle des dépenses et dans l'affectation des recettes⁷. La perspective de gouverner les comptes sociaux par une vision de long terme appuyée sur des actions à effets pluriannuels n'était donc pas envisagée à l'origine. Le cadre légal des lois de financement de la sécurité sociale, c'est à dire les articles LO 111-3 à LO 111-10-2 du code de la sécurité sociale, reflète encore ce manque originel, disposant que les LFSS présentent les budgets de l'année passée, de l'année en cours et de l'année future. Ce cadre juridique, qui ne semble régler que l'immédiat et le court terme, s'ouvre néanmoins sur la pluri-annualité à l'article LO 111-4, qui prévoit que la LFSS s'accompagne d'un « rapport décrivant les prévisions de recettes et les objectifs de dépenses par branche des régimes obligatoires de base et du régime général, les prévisions de recettes et de dépenses des organismes concourant au financement de ces régimes ainsi que l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (que nous appellerons désormais Ondam, Ndlr) pour les quatre

6 - Etienne Douat, *La valeur juridique de l'Ondam, apparence et réalité*, Finances publiques et santé, Dalloz, 2011, p.493.
7 - Bruno Palier, *Gouverner la sécurité sociale*, Puf, 2005.

années à venir ». Ce même article dresse, également, un certain nombre d'annexes devant être jointes au PLFSS, dont la première d'entre elles est censée présenter « pour les années à venir, les programmes de qualité et d'efficacité (que nous appellerons désormais PQE, Ndlr) relatifs aux dépenses et aux recettes de chaque branche de la sécurité sociale ». La prospective annoncée par le texte n'est cependant pas suivie dans les faits. L'annexe en question se borne à dresser le bilan des politiques sociales mises en place et de leurs effets sur les comptes sociaux ; la vision à quatre ans se borne à prendre en compte l'effet de grands indicateurs économiques sur l'évolution des recettes sociales. Cette vision affichée est d'ailleurs peu fiable : tel que déposé sur le bureau de l'Assemblée nationale, l'annexe B du PLFSS pour 2021 prévoyait un Ondam à 1,1 % pour 2022, alors même que l'avant-projet de LFSS pour 2022 prévoit pour cette même année un Ondam à 2,6 %.

La vision pluriannuelle fait ainsi défaut, comme le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM) l'a souligné dans son avis de 2021⁸ : « il s'agit de passer d'une programmation pluriannuelle incantatoire à une programmation stratégique » conseille l'instance, déplorant le sacrifice de « réformes qui génèrent des coûts immédiats et des bénéfiques plus lointains ». Même constat de la part du Haut Conseil pour le financement de la protection sociale : « l'approche pluriannuelle des équilibres financiers reste secondaire, même si les parlementaires votent une annexe qui décrit l'évolution des agrégats pour les quatre années à venir »⁹.

Une insuffisante prise en compte des critères de performance du médicament en vie réelle dans la fixation du prix de ces derniers

Les médicaments admis au remboursement sont remboursés, en tout ou partie, par l'assurance maladie. Ces dépenses de médicament ne sont pas ciblées dans une enveloppe spécifique dans le budget de la sécurité sociale. Les dépenses de médicament sont ainsi comptabilisées dans l'ONDAM « soins de ville » pour les médicaments distribués en officine de ville, et dans l'ONDAM « hospitalier » pour ceux administrés à l'hôpital. Les dépenses de remboursements de médicaments représentaient, en 2019, 32 milliards d'euros¹⁰. Ces dépenses conséquentes sont la cible depuis plusieurs années de politiques très actives de régulation des dépenses de médicament, par une incitation à l'usage de médicaments génériques et biosimilaires, par une action constante de baisse des prix, et par une fiscalité spécifique et élevée portant sur les industriels ainsi qu'une doctrine sévère de négociation des prix d'entrée sur le marché. Ces dépenses

8 - Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, *Avis du HCAAM sur la régulation du système de santé*, 22 avril 2021.
9 - Haut Conseil pour le financement de la protection sociale, *Les lois de financement de la sécurité sociale - Bilan et perspectives*, 8 novembre 2019.
10 - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, *Les dépenses de santé en 2019*, 15 septembre 2020.

ne font en revanche pas plus l'objet d'une prospective sur le long terme de la part de l'État que les autres dépenses de la sécurité sociale. Il n'existe ainsi pas d'outil permettant d'analyser à moyen et long terme ce qu'implique pour les comptes sociaux en général, et pas seulement en termes de dépenses de médicaments, la prise en charge d'une thérapie innovante – si ce n'est l'évaluation médico-économique du médicament, obligatoire dans certains cas lors du dépôt de la demande de remboursement de ce dernier. Ne disposant que d'objectifs budgétaires de court-terme, les autorités responsables de la fixation de nouvelles thérapies ne peuvent ainsi pas projeter d'indicateurs sur plusieurs années pouvant justifier la prise en charge de thérapies onéreuses.

Un mécanisme est cependant prévu à l'article 16 du contrat cadre passé entre le syndicat professionnel *Les Entreprises du Médicament* (LEEM) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), organisme interministériel chargé de fixer les prix des médicaments, signé en 2021 : le contrat de « gestion de l'incertitude ». Ce mécanisme peut être mis en place dans deux cas :

- si une « donnée déterminante » mise en avant par le laboratoire dans la revendication du prix du médicament a été analysée par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé comme comportant une « variable d'incertitude » pouvant « mettre en doute la transposabilité dans la vie réelle » de cette donnée ;

- si le laboratoire a prévu de mettre en place des actions pouvant permettre d'améliorer les performances de son produit.

Le contrat de « gestion de l'incertitude » engage alors l'entreprise à « produire à une date déterminée une analyse du résultat de la donnée du médicament sur lequel porte l'incertitude dans les conditions d'utilisation en vie réelle », en échange de la fixation de « conditions de prix » spécifiques. Ce contrat est une version restreinte de ce qu'était le « contrat de performance » tel que prévu dans la précédente version de l'accord-cadre LEEM-CEPS de 2015. Il était alors prévu la signature d'un tel contrat « au cas où les modalités de fixation des prix de droit commun ne permettraient pas de trouver un accord », le prix du médicament pouvant alors être fixé « conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle ». Alors que la version de 2015 prévoyait donc la possibilité d'un tel contrat en cas de simple « absence d'accord » découlant des « modalités de fixation des prix de droit commun », la version de 2021 exige qu'un tel contrat ne puisse être envisagé que si la HAS voit des incertitudes dans les données fournies par le laboratoire – ou dans le cas où le laboratoire prévoit des actions d'amélioration de la performance du produit, ce qui ne devrait concerner que quelques cas, notamment en matière d'observance des traitements.

S'exprimant sur l'idée d'étalement de paiement des médicaments innovants sur laquelle nous nous attarderons plus loin, mise en avant par le député Jean-Louis Touraine par le biais d'un amendement au PLFSS pour 2022, le Rapporteur général de la commission des affaires sociales

de l'Assemblée Nationale Thomas Mesnier a affirmé que l'accord-cadre prévoyait des « *contrats de performance, appelés contrats de gestion de l'incertitude* », et proposé d'attendre « *de disposer d'un peu plus de recul sur [les contrats de gestion de l'incertitude], avant de réfléchir à un éventuel étalement des paiements* »¹¹.

Ces contrats de gestion de l'incertitude sont-ils cependant réellement des contrats de performance ? Le mécanisme de ces derniers est défini de manière simplifiée par M. Toumi et al. comme étant un « *mécanisme de garanties : le payeur accepte un prix, à la condition que le médicament produise les performances escomptées* »¹². Ces performances escomptées sont entendues de manière positive : Francis Mègerlin indique que « *dans la littérature internationale relative à la santé, on entend par "performance" aussi bien l'exécution d'une tâche déterminée que l'atteinte d'un objectif prédéterminé* »¹³. A titre d'exemple, l'accord passé entre Johnson & Johnson et le National Health Service (NHS) britannique en 2006 prévoyait, dans le cas d'un médicament indiqué dans le myelome multiple, le remboursement « *des quatre premiers cycles de traitement si le patient n'est pas répondant* »¹⁴. Par comparaison, le « *contrat de gestion de l'incertitude* » est *a minima* un contrat de performance raccourci, sorte de clause de revoyure chargée de lever un doute sur une donnée transmise par le laboratoire en cas de difficulté de fixation du prix, davantage qu'un mécanisme stratégique permettant de projeter sur le temps long les dépenses de médicaments innovants. En tout cas, ce contrat ne permet pas d'atteindre l'idée de « *étalement de paiement* » des thérapies innovantes.

La solution du contrat de performance individuelle à paiements étalés

Comme l'a avancé Jean-Louis Touraine en séance¹⁵, il s'agit derrière l'idée « *d'étalement de paiement* » de « *réfléchir à un système qui permette de payer aux laboratoires non pas l'intégralité du prix d'un traitement au moment de sa délivrance, mais de le régler de manière échelonnée dans le temps, en fonction du bénéfice qu'il génère en matière de santé* ». Un tel système serait très différent de celui prévu par le contrat de gestion de l'incertitude. Dans le cadre de ces contrats, les conditions de prix sont différentes selon que le médicament est commercialisé avant ou après la prise en compte des résultats de l'analyse en vie réelle produite par le laboratoire selon l'engagement contractuel de ce dernier ; le prix restant versé en une fois lors de la dispensation du médicament.

11 - Assemblée nationale, Compte rendu de la séance du vendredi 22 octobre 2021, XV^e législature, Session ordinaire de 2021-2022.

12 - M. Toumi, J. Zard, R. Duvillard, C. Jommi, *Médicaments innovants et contrats d'accès au marché*, Annales Pharmaceutiques Françaises (2013) 71, 302-325.

13 - F. Mègerlin, *Médicaments innovants et prix conditionnels : le contrat de performance, à l'opposé du partage de risques*, Annales Pharmaceutiques Françaises (2013) 71, 291-301.

14 - *Ibid.*

15 - Assemblée nationale, Compte rendu de la séance du vendredi 22 octobre 2021, XV^e législature, Session ordinaire de 2021-2022.

Simplement, le prix du médicament évolue en fonction des données globales de vie réelle recueillies. Or dans le cadre d'un contrat de performance individuelle avec étalement de paiement, le CEPS et l'entreprise s'accorderaient sur un prix global de la thérapie, et l'échelonnement du paiement de ce prix dans le temps. Pour chaque thérapie dispensée, autrement dit pour chaque patient, le prix serait versé selon un échéancier prévu à l'avance, versement pouvant être interrompu en cas de non-atteinte d'indicateurs ciblés.

Ceci présenterait plusieurs vertus. Tout d'abord, le lissage des dépenses sociales afin d'éviter les à-coups budgétaires qui ne manqueront pas de résulter du remboursement de médicaments qui, pour les thérapies géniques par exemple, pourraient dépasser le million d'euros par patient. Surtout, ceci permettrait de mieux partager le risque inhérent à la commercialisation de thérapies innovantes entre industriels et financeur, c'est-à-dire entre laboratoires pharmaceutiques et sécurité sociale. En effet, la fixation du prix d'un médicament se fait avant la commercialisation et la mise à disposition « de droit commun » (nous n'évoquons pas ici les dispositifs d'accès précoce, direct ou compassionnel). Dans le cas des thérapies innovantes, ces dernières sont fortement axées dans le champ des maladies rares et de la cancérologie, aires thérapeutiques dans lesquelles l'efficacité d'un traitement peut évoluer fortement d'un patient à l'autre. Par ailleurs ces traitements, eu égard aux populations réduites concernées, ne peuvent pas toujours être évalués dans le cadre d'essais randomisés. Il en résulte une certaine incertitude, globale et individuelle, quant à l'efficacité de ces traitements « en vie réelle ». Autrement dit, il existe un risque de payer au prix fort une thérapie se révélant moins efficace qu'escompté. Le contrat de « gestion de l'incertitude » est ainsi un outil pouvant se révéler précieux, mais moins efficace et ciblé que ne le serait un dispositif d'étalement de paiement.

Dans le cadre d'un dispositif de contrat de performance individuelle avec étalement de paiement, le versement échelonné du prix, qui s'effectuerait, rappelons-le, thérapie dispensée par thérapie dispensée, pourrait être stoppé en cas de non-atteinte d'indicateurs identifiés à l'avance par voie conventionnelle. Ceci s'évaluerait ainsi patient par patient, dans une logique individualisée et personnalisée certes, mais en fonction d'indicateurs objectifs. Les laboratoires ne seraient ainsi rémunérés que dans la mesure de l'efficacité du traitement élaboré. En contrepartie, ils obtiennent une visibilité financière dès la mise sur le marché de la thérapie quant au prix visé qui, si la thérapie se révèle aussi efficace qu'espérée, est une projection fiable et de long terme. Le contrat de performance individuelle avec étalement de paiement serait ainsi également une véritable politique industrielle, la visibilité dans les prix étant une condition *sine qua non* de l'implantation d'industries pharmaceutiques innovantes sur le sol français.

La problématique principale de ce type d'accord a été cependant mise en avant par M. Toumi et al. : « *Dans cet accord le paiement est décidé pour des cas individuels, ce qui permettra de minimiser les possibilités de paiement pour les non-*

répondeurs et maximiser la probabilité que l'industriel reçoive un prix reflétant la valeur réelle du médicament. L'analyse est effectuée sur une base individuelle et est potentiellement illimitée sur la durée. Ces considérations peuvent être problématiques, car la gestion de ces accords est coûteuse et fastidieuse »¹⁶.

Ce type de paiement à la performance individuelle existe au Royaume-Uni, en Italie, en Australie ou encore au Canada ; une liste a pu en être dressée par M. Toumi et al.¹⁷. Ainsi, le laboratoire Roche a passé en 2006 un accord avec les autorités italiennes prévoyant un remboursement à ces dernières de 100 % ou 50 % du coût d'un médicament oncologique dans les cas de patients non répondeurs. Au Royaume-Uni, en 2007, un accord passé entre Johnson & Johnson et les autorités prévoit le remboursement par la firme du prix du traitement dans les cas où les patients n'ont pas répondu à ce dernier. Au Canada, dans le cas d'un traitement contre la schizophrénie, Sandoz doit rembourser les payeurs dans le cas où le traitement serait arrêté dans les six mois car la maladie résisterait à la thérapie. Dans le même pays, Sanofi rembourse les traitements en oncologie dans le cas de seuils de réponse non-atteints chez les patients. Le pays ayant élaboré un système se rapprochant le plus d'un paiement à la performance individuelle avec étalement de paiement est cependant l'Australie. On y trouve en effet plusieurs exemples de remboursement du traitement conditionné à l'atteinte d'indicateurs prédéterminés, remboursement ne se poursuivant que dans les cas où les patients sont répondeurs¹⁸.

Un tel mécanisme serait un grand pas en avant dans le soutien d'une médecine personnalisée et prédictive ; il suppose cependant, sur un plan plus large, la capacité de l'État à projeter les finances sociales sur le temps long et à investir dans le suivi individualisé des patients par des bases de données modernes.

Vincent Daël

16 - M. Toumi, J. Zard, R. Duvillard, C. Jommi, *Médicaments innovants et contrats d'accès au marché*, prec.cit.

17 - *Ibid.*

18 - Josh J. Carlson et al., *Linking payment to health outcomes : A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers*, Health Policy 96 (2010) 179-190.