

2012RP-13

Ententes entre gouvernements et compagnies pharmaceutiques

Mélanie Bourassa Forcier, François Noël

Rapport de projet
Project report

Montréal
Juin 2012

© 2012 Mélanie Bourassa Forcier, François Noël. Tous droits réservés. *All rights reserved.* Reproduction partielle permise avec citation du document source, incluant la notice ©.

Short sections may be quoted without explicit permission, if full credit, including © notice, is given to the source



Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations

CIRANO

Le CIRANO est un organisme sans but lucratif constitué en vertu de la Loi des compagnies du Québec. Le financement de son infrastructure et de ses activités de recherche provient des cotisations de ses organisations-membres, d'une subvention d'infrastructure du Ministère du Développement économique et régional et de la Recherche, de même que des subventions et mandats obtenus par ses équipes de recherche.

CIRANO is a private non-profit organization incorporated under the Québec Companies Act. Its infrastructure and research activities are funded through fees paid by member organizations, an infrastructure grant from the Ministère du Développement économique et régional et de la Recherche, and grants and research mandates obtained by its research teams.

Les partenaires du CIRANO

Partenaire majeur

Ministère du Développement économique,
de l'Innovation et de l'Exportation

Partenaires corporatifs

Autorité des marchés financiers
Banque de développement du Canada
Banque du Canada
Banque Laurentienne du Canada
Banque Nationale du Canada
Banque Royale du Canada
Banque Scotia
Bell Canada
BMO Groupe financier
Caisse de dépôt et placement du Québec
Fédération des caisses Desjardins du Québec
Financière Sun Life, Québec
Gaz Métro
Hydro-Québec
Industrie Canada
Investissements PSP
Ministère des Finances du Québec
Power Corporation du Canada
Rio Tinto Alcan
State Street Global Advisors
Transat A.T.
Ville de Montréal

Partenaires universitaires

École Polytechnique de Montréal
HEC Montréal
McGill University
Université Concordia
Université de Montréal
Université de Sherbrooke
Université du Québec
Université du Québec à Montréal
Université Laval

Le CIRANO collabore avec de nombreux centres et chaires de recherche universitaires dont on peut consulter la liste sur son site web.

ISSN 1499-8610 (Version imprimée) / ISSN 1499-8629 (Version en ligne)

Ententes entre gouvernements* et compagnies pharmaceutiques

Mélanie Bourassa Forcier[†], François Noël[‡]

Résumé

Le présent rapport s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche effectué par l'Université de Sherbrooke et le Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations (CIRANO) dont l'objet est d'élaborer une proposition de contrat cadre permettant de régir la conclusion d'ententes entre le gouvernement du Québec et des compagnies pharmaceutiques.

L'objectif de ce rapport, qui représente une étape de nos recherches, est de mieux situer le Québec par rapport à cette nouvelle tendance des gouvernements, assureurs publics, à conclure des ententes avec des compagnies pharmaceutiques dans le but de réduire les incertitudes, cliniques et/ou financières, associées au remboursement de nouveaux médicaments.

Abstract

This report is part of a research project conducted by the University of Sherbrooke and the Center for Interuniversity Research and Analysis on Organizations (CIRANO). Its main purpose is to propose a framework agreement to govern the negotiation and conclusion of Product Listing Agreements (PLAs) between the Québec government and pharmaceutical companies.

The objective of this report, which represents a stage of our research, is to better evaluate where the province of Québec stands with respect to this new trend of governments, public insurers, to enter into PLAs in order to reduce clinical and/or financial uncertainties linked to the reimbursement of new drugs.

* *Les auteurs souhaitent particulièrement remercier François Vaillancourt, Stéphanie Boulenger, Marine de Montaignac, Inna Gridchyna, Don Huserau, et Tom Copeland pour leur collaboration ou pour leurs conseils ayant été utiles à la préparation du présent rapport.*

Le projet de recherche « Contrat pour l'innovation et l'accès aux médicaments (CAMI) » est réalisable grâce à l'obtention d'une subvention paritaire publique-privée octroyée par le CIRANO et de six compagnies pharmaceutiques (AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Sanofi-Aventis et Shire). Nous tenons par ailleurs à remercier le ministère de la Santé et des Services sociaux et le ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation d'avoir accepté de nous fournir des informations sur leur fonctionnement interne afin que nous puissions ainsi accroître la viabilité politique du projet CAMI. Nous tenons à souligner que les résultats de nos recherches ainsi que les idées que nous véhiculons dans ce rapport et dans le cadre du projet sont les nôtres et ne lient aucunement les parties qui ont accepté de le financer ou d'y collaborer.

[†] CIRANO et Université de Sherbrooke, courriel : melanie.bourassa.forcier@usherbrooke.ca

[‡] CIRANO.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES PRINCIPAUX ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS.....	2
INTRODUCTION	3
MÉTHODOLOGIE.....	5
1. DÉFINITIONS GÉNÉRALES.....	6
2. DÉFINITIONS DES TYPES D'ENTENTES	9
2.1. ENTENTES A PORTEE CLINIQUE.....	9
2.2. ENTENTES A PORTEE FINANCIERE.....	11
3. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES ENTENTES.....	14
3.1. AVANTAGES.....	15
3.2. INCONVÉNIENTS	17
4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	19
ANNEXE A : CANADA.....	24
QUÉBEC.....	24
ONTARIO	27
ALBERTA.....	37
ANNEXE B : ANGLETERRE.....	41
ANNEXE C : FRANCE	52
ANNEXE D : AUSTRALIE.....	55
ANNEXE E : ALLEMAGNE	67
ANNEXE F : SUÈDE	70
ANNEXE G : ITALIE	75

LISTE DES PRINCIPAUX ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

ABPI : *Association of the British Pharmaceutical Industry*
ACMTS (CADTH) : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
CCO : *Cancer Care Ontario*
CED : *Committee to Evaluate Drugs*
CEPMB : Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés
DHA : *Department of Health and Ageing*
INESSS : Institut national d'excellence de la santé et des services sociaux
INHS : Ministère de la santé italien
IQWiG : *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*
NDFP : *New Drug Funding Program*
NHS : *National Health Service*
NICE : *National Institute for Health and Clinical Excellence*
OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
ODB : *Ontario Drug Benefit*
PAS : *Patient Access Scheme*
PBAC : *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PBB : *Pharmaceutical Benefits Board*
PBPA : *Pharmaceutical Benefits Pricing Authority*
PBS : *Pharmaceutical Benefit Scheme*
PLA : *Product Listing Agreement*
PPRS : *Pharmaceutical Price Regulation Scheme*
QALY : Année de vie ajustée par sa qualité
RAMQ : Régie de l'assurance-maladie du Québec
RGAM : Régime général d'assurance médicaments
R-D : Recherche et développement
TLV : *Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*
VBP : *Value-Based Pricing*

INTRODUCTION

Le présent rapport s'inscrit dans le cours du projet de recherche « Contrat pour l'innovation et l'accès aux médicaments (CAMI) » effectué par l'Université de Sherbrooke et le Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations (CIRANO). Le projet CAMI a pour objectif d'élaborer une proposition de contrat-cadre permettant régir la négociation et la conclusion d'ententes de partage de risques entre le gouvernement du Québec et des compagnies pharmaceutiques.

Le but d'un contrat-cadre sera de maximiser la transparence des ententes de partage de risques au Québec, d'accroître l'accès aux médicaments, de favoriser l'équité entre les assurés du système public d'assurance médicaments et les assurés de régimes collectifs d'assurance, de promouvoir l'innovation dans le secteur des sciences de la vie et d'accroître l'utilisation optimale de médicaments.

L'objectif de ce rapport, qui représente une étape de nos recherches, est de mieux situer le Québec par rapport à cette nouvelle tendance des gouvernements, assureurs publics, à conclure des ententes avec des compagnies pharmaceutiques dans le but de réduire les incertitudes, cliniques et/ou financières, associées au remboursement de nouveaux médicaments. Nous y mettons en lumière les avantages et les inconvénients des différents types d'ententes de partage de risques ainsi que les différents types d'ententes conclues jusqu'à présent dans les provinces et dans les pays qui ont des politiques et des pratiques avancées à cet égard.

Notre analyse permet d'identifier deux principaux types d'ententes de partage de risques soit : (1) les ententes à portée clinique et (2) les ententes à portée financière.

De façon générale, nous notons une prédisposition plus grande des gouvernements à conclure des ententes à portée financière qui ont pour principal avantage de limiter les risques associés aux incertitudes financières liées au remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique a été établie. Ces ententes impliquent habituellement un rabais prix/volume, un plafond de remboursement ou une ristourne. Le principal inconvénient de ces ententes réside dans leur nature hautement confidentielle, d'où la réticence de certaines provinces à s'engager ouvertement dans cette voie.

Les ententes à portée clinique visent à limiter les risques associés à une incertitude clinique du médicament. Elles peuvent, par exemple, permettre le remboursement d'un médicament à condition que la partie contractante démontre, à l'intérieur d'une période déterminée, les bénéfices cliniques du médicament pour les patients ou pour un groupe de patients. Celles-ci suscitent plus d'ouverture de la part des gouvernements en raison de leur plus grande transparence et légitimité. Par contre, peu de gouvernements se sont jusqu'à présent engagés dans la négociation et dans la conclusion de telles ententes dû à leur grande complexité et au coût élevé lié à leur mise en place (ressources humaines et informatiques).

Compte tenu de notre analyse et considérant les dernières recommandations de l'Institut d'excellence en santé et en services sociaux (l'INESSS) qui pavent la voie à la conclusion

d'ententes à portée clinique et financière pour certains médicaments¹, nous concluons qu'il est impératif que le Québec se dote d'une politique claire et définie permettant d'encadrer la négociation de ces ententes ainsi que leur mise en place. Une politique à cet effet est incontournable si le gouvernement souhaite limiter les inconvénients importants liés à ces ententes pour que soit ainsi maximisé l'intérêt collectif des Québécois et des Québécoises.

¹ En effet, l'INESSS a recommandé l'inscription de trois médicaments, l' Afinitor, l' Alimta et le Tarceva, dans le cadre d'un projet pilote pour les médicaments en oncologie. À ce sujet, voir INESSS, *Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux*, Québec, 2012, p.10, en ligne : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/inesss/DocuAdmin/Document_synthese_final_CAV.pdf> (site consulté le 19 janvier 2012). De plus, l'INESSS a recommandé, dans l'avis au ministre du 1^{er} février 2012, d'inscrire quatre médicaments, l'Erbbitux, l'Herceptin, le Zytiga et le Revlimid conditionnellement à la négociation d'une entente financière avec chacun des fabricants. Voir INESSS, *Avis au ministre pour la mise à jour des médicaments de février 2012* (février 2012) en ligne : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/cdm/CapsulesAvis/AvisMinistre_Innovateurs_201110.pdf> (site consulté le 4 avril 2012).

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie d'élaboration du présent rapport découle essentiellement d'une recherche documentaire relative aux ententes de partage de risques conclues entre gouvernements et compagnies pharmaceutiques afin (1) d'accroître le nombre de médicaments remboursables (2) de respecter un ratio coût-efficacité acceptable et (3) de respecter des impératifs d'ordre budgétaire.

Nous avons, dans un premier temps, examiné la doctrine scientifique qui apporte un éclairage sur les différents types d'ententes de partage de risques conclues entre des assureurs (publics et privés) et des compagnies pharmaceutiques. Une attention particulière quant aux avantages et aux inconvénients de ces types d'ententes a été apportée.

Dans un deuxième temps, nous avons procédé à une recherche et à une analyse des lois et des politiques gouvernementales qui régissent la conclusion de ces ententes au Canada ainsi que dans d'autres pays. Cette analyse s'est concentrée sur les provinces et les pays qui disposent d'un système public ou mixte d'assurance médicaments et qui sont les plus avancés et les plus transparents quant à la conclusion d'ententes de partage de risques. Les lois et les politiques des provinces et des pays suivants ont donc été étudiées : Québec, Ontario, Alberta, Angleterre, France, Australie, Suède, Allemagne et Italie. Des entrevues, en personne et par téléphone, avec les représentants des organismes chargés de recommander l'inscription de médicaments, ont aussi été effectuées lorsque les lois ou les politiques de ces juridictions ne permettaient pas une compréhension complète des pratiques de négociations d'ententes de partage de risques.

Finalement, à travers une revue de la doctrine scientifique, de documents publics et de sites internet gouvernementaux, nous avons relevé les différents types d'ententes, les clauses utilisées et leur temps moyen de conclusion dans les juridictions étudiées. Une des limitations majeures à la recherche effectuée à cet égard est relative au caractère confidentiel de la majorité des ententes de partage de risques, au manque de transparence des gouvernements quant aux termes généraux de ces ententes et à la langue dans laquelle ces ententes ont été rédigées (par exemple, en Suède, la plupart des ententes ainsi que les politiques à leur sujet sont en suédois). Conséquemment, nous avons parfois été contraints de nous fier à la doctrine scientifique, comme source secondaire, pour identifier les différentes ententes conclues dans certaines juridictions.

Les moteurs de recherche utilisés pour cette recherche sont Google, Google Scholar, Academic Search Complete (EBSCO), SCOPUS, ASAP. Les mots clés principalement utilisés sont: risk-sharing agreement, product listing agreement, drugs, reimbursement, cancer, health technology assessment, value-based pricing, drug prices, access with evidence development, patient access scheme, coverage with evidence development, negotiation, conditional coverage.

1. DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Analyse coût-efficacité : Méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie à ses conséquences mesurées à l'aide d'indicateurs naturels exprimés en unités physiques (ex. : point de réduction de l'hypertension artérielle, année de vie gagnée, année de vie ajustée par la qualité) et dans laquelle on calcule un coût par unité de résultat.

Analyse d'impact budgétaire : Estimation de l'évolution du volume des ventes du nouveau médicament présentant l'évolution prévisible du volume d'utilisation du médicament à court et moyen terme, habituellement complétée pour chacune des trois premières périodes de douze mois suivant l'inscription. L'estimation de l'évolution des coûts liés à l'inscription du nouveau médicament (impact brut) doit tenir compte des coûts globaux de la classe thérapeutique (impact net) et donc de l'effet de cette inscription sur l'ensemble du budget de l'assureur.

Efficacité clinique : Rendement d'un médicament pour l'indication qu'il vise à traiter. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé distingue l'efficacité clinique théorique, soit dans le cadre d'essais contrôlés, et l'efficacité clinique pratique, soit le rendement d'une technologie dans le monde réel².

Ententes de partage de risques : Les ententes de partage de risques sont définies comme un contrat entre un assureur et une compagnie pharmaceutique qui vise à limiter les incertitudes reliées au remboursement d'un médicament. Le dénominateur commun de ces ententes est qu'un ou plusieurs risques soient partagés entre l'assureur et la compagnie pharmaceutique, et que ceux-ci soient d'ordre clinique ou financier³.

Ententes à portée clinique : Les ententes à portée clinique visent à limiter les incertitudes cliniques liées au remboursement d'un médicament.

Ententes à portée financière : Les ententes à portée financière visent à limiter les incertitudes financières liées au remboursement d'un médicament.

Recherche et développement (R-D) : La recherche et le développement expérimental englobent «les travaux de création entrepris de façon systématique en vue d'accroître la somme des connaissances, y compris la connaissance de l'homme, de la culture et de la société, ainsi que l'utilisation de cette somme de connaissances pour de nouvelles applications »⁴. Le terme R-D recouvre trois activités : la recherche fondamentale, la recherche appliquée (essais cliniques) et le développement expérimental.

² AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ (ACMTS), *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada*, 3^e éd., Ottawa, Canada, 2006, p. 22.

³ Jakub ADAMSKI, Brian GODMAN, Gabriella OFIERSKA-SUJKOWSKA, Bogusława OSIŃSKA, Harald HERHOLZ, Kamila WENDYKOWSKA, Ott LAIUS, Saira JAN, Catherine SERMET, Corrine ZARA, Marija KALABA, Roland GUSTAFSSON, Kristina GARUOLIENÈ, Alan HAYCOX, Silvio GARATTINI et Lars L. GUSTAFSSON, "Risk Sharing Arrangements for Pharmaceuticals: Potential Considerations and Recommendations for European Payers" (2010) 10-153 *BMC Health Services Research* 1, 2. Note : Il peut survenir des ententes où le payeur n'assume aucun risque.

⁴ ORGANISME DE COOPERATION ET DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUES (OCDE), *Manuel de Frascati – Méthode type proposée pour les enquêtes sur la recherche et le développement expérimental*, 2002, Publications de l'OCDE, au para. 63.

Dépenses en R-D reconnues : Les dépenses en R-D reconnues au Canada par le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB). Ces dépenses sont les dépenses admissibles à des crédits d'impôt au sens des sous-sections 37(1) et 127 (9) de la *Loi de l'impôt sur le revenu* et de la section 2900 du *Règlement de l'impôt sur le revenu* telles qu'elles sont rédigées au 1^{er} décembre 1987. Les dépenses en R-D reconnues sont essentiellement celles qui sont engagées au Canada pour la R-D *intra-muros* ou pour la R-D dirigée.

Dépenses en R-D non reconnues : Ne sont pas reconnues les dépenses en R-D qui ne sont pas admissibles au sens de la *Loi de l'impôt sur le revenu* dans sa version du 1^{er} décembre 1987. Notamment, ne sont pas reconnues les dépenses associées aux études de marché, à la promotion des ventes, au contrôle de la qualité et aux essais courants, aux modifications du design, à la production industrialisée, aux dépenses engagées à l'extérieur du Canada, aux coûts d'acquisition de droits tels que les droits des brevets, aux dépenses associées aux conventions, aux frais juridiques, à la publicité, à la commercialisation et aux études pharmacoéconomiques.

Autres dépenses liées R-D : Les autres dépenses liées à la R-D, au Québec, sont des dépenses en R-D non reconnues au sens de la *Loi de l'impôt sur le revenu* dans sa version du 1^{er} décembre 1987 mais qui sont néanmoins liées à la R-D. Ces dépenses incluent notamment les suivantes :

- Analyse de coûts et de bénéfices, dans une perspective sociétale;
- Programmes de pharmacovigilance;
- Mise en place de programmes de collecte de données liés à l'utilisation;
- Dépenses d'affaires réglementaires/administratives dans les demandes d'essais cliniques;
- Surveillance après le lancement postréglementaire de nouveaux médicaments dans le cadre de l'engagement d'avis de conformité;
- Financement de chaires de recherche universitaires (recherche non dirigée);
- Financement à risque de l'industrie des biotechnologies.

Risques ou Incertitudes : Les risques/incertitudes qui surviennent dans le cadre de l'évaluation d'un médicament aux fins de remboursement. Ces incertitudes peuvent concerner notamment les bénéfices cliniques qui découlent de l'utilisation d'un médicament pour l'ensemble des patients traités ou pour un sous-groupe spécifique de patients, les bénéfices sociétaux ou le coût d'opportunité lié au remboursement du médicament, l'adoption et la diffusion dans la pratique clinique ou encore son volume réel d'utilisation dans la population desservie par un assureur⁵. Ces incertitudes découlent généralement de la faible qualité des données cliniques disponibles concernant un aspect spécifique du médicament ou encore de la difficulté d'évaluer le volume d'utilisation du médicament postremboursement.

⁵ Tania STAFINSKI, Christopher J. MCCABE et Devidas MENON, "Funding the Unfundable: Mechanisms for Managing Uncertainty in Decisions on the Introduction of New and Innovative Technologies into Healthcare Systems" (2010) 28-2 *Pharmacoeconomics* 114, 114.

Utilisation optimale des médicaments : L'utilisation optimale des médicaments désigne « un usage qui en maximise les bienfaits et en minimise les risques pour la santé, en tenant compte des diverses interventions possibles, des coûts et des ressources disponibles, des valeurs des patients et des valeurs sociales »⁶.

Programme d'utilisation optimale de médicaments : Programme visant à favoriser l'utilisation optimale de médicaments. Il peut s'agir, de manière non limitative, d'un programme visant la formation des médecins, le suivi de patients, l'éducation et/ou la responsabilisation de patients.

⁶ CONSEIL DU MÉDICAMENT, *Usage optimal des médicaments au Québec*, Québec, 2009, en ligne : <<http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs1945104>> (site consulté le 23 mars 2012).

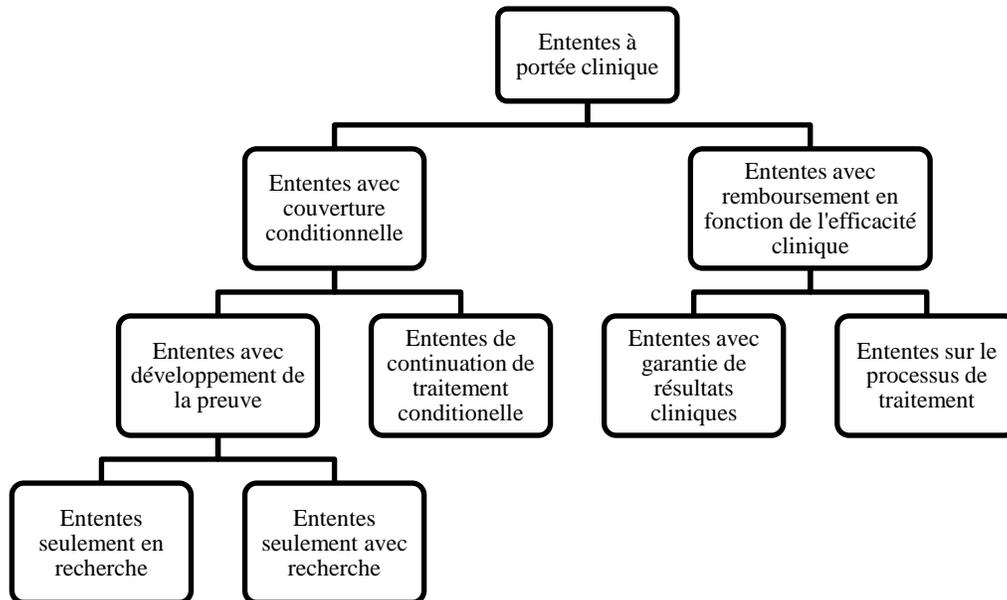
2. DÉFINITIONS DES TYPES D'ENTENTES

Plusieurs assureurs, principalement dans le cadre de régimes d'assurance médicaments publics, ont pour pratique de conclure des ententes avec des compagnies pharmaceutiques. De façon générale, ces ententes sont désignées comme des « ententes de partage de risques ». Ces ententes se scindent en deux principaux types, soit les « ententes à portée clinique » et les « ententes à portée financière ». Toutefois, l'inscription d'un médicament peut se faire à l'issue d'une entente comportant des modalités relevant de plusieurs types d'ententes définies ci-dessous, selon les incertitudes qu'elle vise à encadrer.

2.1. ENTENTES À PORTÉE CLINIQUE

Les ententes à portée clinique visent à limiter les incertitudes cliniques liées au remboursement d'un médicament. Le tableau suivant fait état des différents types d'ententes de cette catégorie.

Figure 1: Les différents types d'ententes à portée clinique



Source : Tableau des auteurs

Ententes à portée clinique : Les ententes à portée clinique se définissent comme un contrat entre un assureur et une compagnie pharmaceutique qui lie le remboursement d'un médicament à un aspect spécifique concernant l'utilisation de celui-ci dans la population desservie par l'assureur. Par exemple, le remboursement d'un médicament peut être lié à l'efficacité clinique de celui-ci dans la population, soit à l'extérieur d'un cadre contrôlé. Ces ententes peuvent avoir divers objectifs, par exemple de démontrer, sur une période déterminée, la capacité à atteindre une cible thérapeutique identifiée chez un patient individuel ou un groupe de patients, de démontrer l'efficacité d'un médicament pour une fonction qui ne transparaît pas dans les études

scientifiques disponibles au moment de la demande de remboursement, de s'assurer qu'un assureur paie des médicaments considérés coût-efficaces pour l'ensemble de la population ou pour certains sous-groupes spécifiques, ou encore de démontrer que le remboursement d'un médicament ou d'une technologie aura un impact sur les étapes subséquentes d'un traitement.

Ententes avec couverture conditionnelle : Les ententes avec couverture conditionnelle surviennent lorsque le remboursement d'un médicament par un assureur est conditionnel à la mise en place d'un programme de suivi des patients qui bénéficient du remboursement du médicament. Ce programme peut viser la collecte de données cliniques relatives au médicament dans la population desservie par l'assureur, ou à s'assurer qu'un niveau d'efficacité minimal est atteint sans quoi il y a cessation du traitement.

Ententes avec développement de la preuve : Les ententes avec développement de la preuve prévoient une couverture conditionnelle à la collecte de nouveaux résultats cliniques, par le biais d'une étude clinique préspecifiée, à l'issue de laquelle une décision concernant le remboursement sera prise (par exemple, le remboursement ou l'arrêt du remboursement du médicament). Les études cliniques prévues dans le cadre d'une entente avec développement de la preuve diffèrent des études cliniques traditionnelles du fait qu'elles visent à réduire une incertitude spécifique du payeur face au produit.

Ententes seulement en recherche : Les ententes seulement en recherche prévoient une couverture conditionnelle à la participation de chaque patient bénéficiant du médicament à une étude clinique de phase IV (voir l'exemple du Gleevec en Angleterre, Annexe B, Tableau 4).

Ententes seulement avec recherche : Les ententes seulement avec recherche prévoient une couverture conditionnelle à la conduite d'une étude clinique parallèle prédéfinie. La participation individuelle de tous les patients est non obligatoire (voir l'exemple du Rotigotin en Suède, Annexe F, Tableau 8).

Ententes de continuation de traitement conditionnelle : Les ententes de continuation de traitement conditionnelle permettent de s'assurer que seuls les patients qui obtiennent des résultats cliniques positifs bénéficient du médicament. La continuation de la couverture pour un patient est conditionnelle à l'atteinte d'objectifs cliniques prédéterminés⁷ (voir l'exemple du Donepezil en Ontario, Annexe A, Tableau 2 et du programme CRONOS en Italie pour les médicaments d'Alzheimer, Annexe G, Tableau 9).

Ententes avec remboursement en fonction de l'efficacité clinique : Les ententes avec remboursement en fonction de l'efficacité clinique impliquent un ajustement de prix du médicament en fonction de l'efficacité clinique démontrée du médicament dans la population desservie par l'assureur. Elles impliquent habituellement un programme de collecte des données cliniques (voir l'exemple du Tasigna en Italie, Annexe G, Tableau 9).

⁷ Josh J. CARLSON, Sean D. SULLIVAN, Louis P. GARRISON, Peter J. NEUMANN et David L. VEENSTRA, "Linking Payment to Health Outcomes: A Taxonomy and Examination of Performance-based Reimbursement Schemes between Healthcare Payers and Manufacturers", (2010) 96-3 *Health Policy* 179, 185.

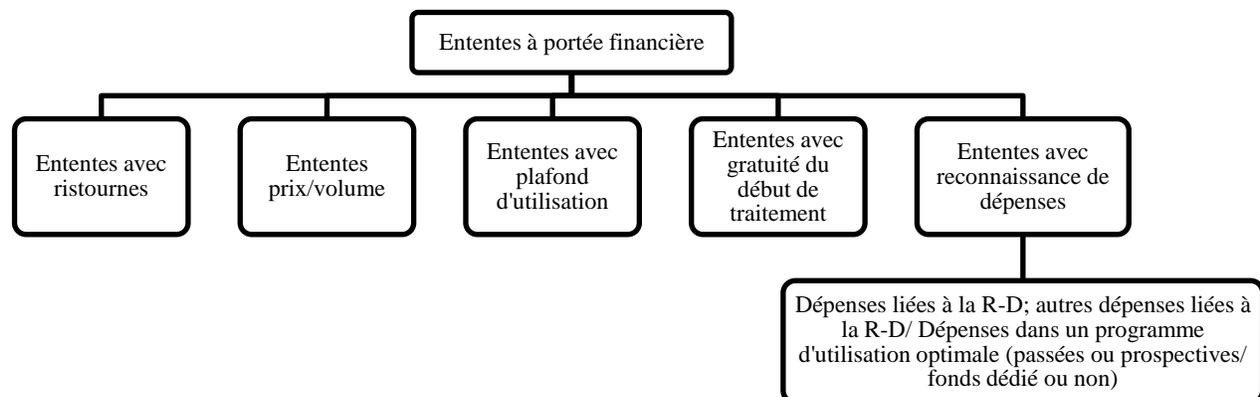
Ententes avec garantie de résultats cliniques : Les ententes avec garantie de résultats cliniques prévoient que le fabricant accorde un rabais, un remboursement ou un ajustement de prix si les résultats cliniques préalablement fixés ne sont pas atteints. La garantie peut porter sur des résultats cliniques intermédiaires (voir l'exemple du Bortezomib en Angleterre, Annexe B, Tableau 4) ou finaux (voir l'exemple du Zometa et Aclasta en Allemagne, Annexe E, Tableau 7).

Ententes concernant le processus de traitement : Les ententes lient le niveau de remboursement du médicament à son impact sur les pratiques de prescription ou sur le processus de décision clinique⁸.

2.2. ENTENTES À PORTÉE FINANCIÈRE

Les ententes à portée financière visent à limiter les incertitudes financières liées au remboursement d'un médicament. La **Figure 2** présente les différents types d'ententes à portée financière.

Figure 2: Les différents types d'ententes à portée financière



Source : Tableau des auteurs

Ententes à portée financière : Les ententes à portée financière visent à contrôler le prix, le coût sociétal et/ou l'impact budgétaire lié au remboursement d'un médicament par le biais de ristournes, de rabais ou toute autre forme directe ou indirecte de diminution du prix réel. Elles peuvent porter sur un panier de médicaments d'une compagnie ou sur un médicament en particulier.

⁸ Voir Andrew POLLACK, "Pricing Pills by the Results" (14 juillet 2007) *New York Times*, en ligne : < <http://www.nytimes.com/2007/07/14/business/14drugprice.html?pagewanted=all> > (site consulté le 20 janvier 2012). United Healthcare a accepté de rembourser l'Oncotype Dx, un test diagnostique permettant de prédire la réponse à une chimiothérapie, pour une période de 18 mois pendant lesquels l'assureur et le fabricant collectent les résultats cliniques associés aux tests. Si, pendant cette période, le nombre de femmes recevant une chimiothérapie est supérieur à un seuil préspecifié, même si le test indiquait que la chimiothérapie ne serait pas efficace, l'assureur négocierait un prix moins élevé afin de s'assurer de rembourser un test considéré coût-efficace.

Ententes avec ristournes : L'évaluation du caractère raisonnable du prix des médicaments se fait fréquemment par le biais d'une comparaison avec le prix de vente du même médicament vendu dans d'autres pays. Il importe donc pour plusieurs fabricants d'afficher un prix public plus élevé que le prix réel négocié avec les gouvernements de chacun des pays de comparaison⁹. Une ristourne permet une réduction du prix réel payé par l'assureur pour un médicament, sans pour autant diminuer le prix public affiché. Le mécanisme de ristournes prévoit le retour d'une proportion prédéterminée des ventes faites pour un médicament par un fabricant à un assureur. Ces ententes sont habituellement très opaques et confidentielles.

Ententes prix/volume : Les ententes prix/volume visent à limiter l'incertitude qui concerne l'impact budgétaire lié au volume d'utilisation d'un médicament¹⁰. Généralement, ces ententes prévoient un prix particulier en fonction du volume de ventes.

Ententes avec plafond d'utilisation : Les ententes avec plafond d'utilisation sont à l'effet qu'au-delà d'un certain volume de vente par patient, les coûts des médicaments sont en totalité ou en partie assumés par le fabricant¹¹.

Ententes avec gratuité du début de traitement : Les ententes avec gratuité du début de traitement impliquent l'engagement du fabricant à payer les premiers mois d'utilisation du médicament, après quoi il est remboursé par l'assureur. Elles sont souvent combinées à une entente à portée clinique prévoyant la cessation du traitement si celui-ci est inefficace chez un patient. (Par exemple, voir les ententes pour le Sutent et le Nexavar en Angleterre, Annexe B, Tableau 4).

Ententes avec reconnaissance de dépenses : Les ententes avec reconnaissance de dépenses impliquent la reconnaissance, par l'assureur, d'une dépense d'une ou de plusieurs compagnies pharmaceutiques, et de la considération de celle-ci dans l'évaluation d'un ou de plusieurs médicaments aux fins de remboursement.

Ententes avec reconnaissance de dépenses en R-D et d'autres dépenses liées à la R-D : Les ententes avec reconnaissance de dépenses en R-D et d'autres dépenses liées à la R-D impliquent la reconnaissance, par l'assureur, de ces dépenses dans l'évaluation du ratio coût-efficacité du médicament¹². Ces dépenses reconnues peuvent être passées ou prospectives. Elles peuvent être libres ou dirigées dans un fonds administré par le gouvernement.

⁹ Voir à ce sujet Panos KANAVOS, Elena NICOD, Jaime ESPIN et Stacey VAN DEN AARDWEG, *Short- and Long-Term Effects of Value-Based Pricing vs. External Price Referencing*, janvier 2010, p. 66.

¹⁰ Hui ZHANG, Gregory ZARIC, et Tao HUANG "Optimal Design of a Pharmaceutical Price-Volume Agreement" 20-3 *Production and Operations Management* 334, 334.

¹¹ Jaime ESPIN, Joan. ROVIRA et Laeticia GARCÍA, *Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines*, EMInet, Andalusian School of Public Health, 2011, p. 20, en ligne : <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/risksharing_oncology_012011_en.pdf> (site consulté le 4 janvier 2012).

¹² ALBERTA HEALTH AND WELLNESS, *Product Listing Agreements Policy*, mars 2010, [Ressource électronique], en ligne : <https://www.ab.bluecross.ca/dbl/pdfs/PLA_policy.pdf> (site consulté le 19 mai 2011). L'Alberta, en 2011, a donné la possibilité aux fabricants de conclure des ententes de *Health Research Capacity Development*.

Ententes avec reconnaissance de dépenses dans un programme d'utilisation optimale :

Les ententes avec reconnaissance de dépenses dans des programmes d'utilisation optimale impliquent la reconnaissance, par l'assureur, de ces dépenses dans l'évaluation du ratio coût-efficacité du médicament. Ces dépenses reconnues peuvent être passées ou prospectives. Elles peuvent être libres ou dirigées dans un fonds administré par le gouvernement.

3. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES ENTENTES

Une façon d'améliorer et d'accélérer l'accès des consommateurs à de nouveaux médicaments, tout en conservant l'objectif d'améliorer le bien-être sociétal, consiste à augmenter le nombre d'options que peut utiliser un organisme décisionnaire plutôt que la simple dichotomie remboursement/non-remboursement. Dans un contexte où ces évaluations se font peu après la commercialisation d'un produit, il y a parfois insuffisance de données nécessaires pour justifier le remboursement, toujours dans une perspective sociétale. En présence d'incertitudes quant aux risques découlant du remboursement d'un nouveau médicament, les ententes entre compagnies pharmaceutiques et les assureurs représentent une des options permettant d'atteindre les objectifs énoncés ci-dessus. Elles sont d'ailleurs de plus en plus utilisées dans les pays occidentaux. Un rapport de l'OCDE sur le prix des médicaments, publié en 2008, fait état de l'attrait de ces nouveaux outils :

Les assureurs santé et les programmes publics s'efforcent d'optimiser la valeur sanitaire qu'ils retirent de leurs achats de médicaments. Pourtant, très souvent, au moment de décider, ils ne disposent pas d'informations fiables sur les résultats d'un produit en situation commerciale effective. C'est pourquoi la « garantie de résultats », ou un dispositif de partage des risques, sont des options séduisantes, notamment lorsque les résultats ne sont pas certains ou que le produit a, potentiellement, un impact financier conséquent¹³.

Il appert de nos recherches que, pour représenter une option intéressante, les ententes de partage de risques doivent être conclues seulement dans le but de pallier des incertitudes cliniques et/ou financières liées au remboursement d'un nouveau médicament ou encore, dans le but de créer un ratio coût-efficacité acceptable (par exemple, par le biais d'une ristourne qui permet de diminuer le prix du médicament pour le payeur). Elles doivent par ailleurs avoir pour objectif d'améliorer la santé d'individus sans avoir un impact négatif sur le bien-être collectif (ou bénéfice sociétal). Puisqu'il est relativement récent pour les assureurs de conclure des ententes avec des compagnies pharmaceutiques, il est trop tôt pour en évaluer l'ensemble de leurs retombées et inconvénients de façon extensive. Néanmoins, il ressort déjà de la doctrine scientifique certains problèmes liés à la complexité des négociations, à la mise en place et à l'évaluation des retombées de certaines de ces ententes.

Les prochaines sous-sections font état de façon plus précise des avantages et des inconvénients liés à l'utilisation des ententes de partage de risques. Ces sous-sections découlent de notre analyse des différentes ententes conclues en Ontario, en Alberta, en Angleterre, en France, en Australie, en Allemagne, en Suède et en Italie. Les détails des différentes ententes, lorsque leurs termes sont accessibles ou partiellement accessibles, se retrouvent en annexe au présent rapport.

¹³ OCDE, *Le prix des médicaments sur un marché global : Politiques et enjeux*, Publications de l'OCDE, 2008, p. 117.

3.1. AVANTAGES

Accès accru aux médicaments : De façon générale, les ententes de partage de risques ont le potentiel de réduire et, parfois, d'éliminer les incertitudes/risques, cliniques ou financiers, liées au remboursement de médicaments. Ceci permet le remboursement d'un plus grand nombre de médicaments.

Accès plus rapide aux médicaments : Les ententes de partage de risques ont le potentiel de diminuer le temps nécessaire pour que des patients aient accès à un médicament pour lequel les données cliniques de phases III ne sont pas pleinement concluantes quant à son efficacité thérapeutique (incitant la compagnie à poursuivre ses recherches cliniques post-commercialisation) ou pour lequel subsistent des incertitudes financières liées à son remboursement. Une entente à portée financière permet notamment de modifier le ratio coût-efficacité du médicament ou l'impact budgétaire lié à son remboursement (par exemple, l'Eribitux, pour le traitement du cancer colorectal métastatique, a fait l'objet en février 2012 d'une recommandation positive de l'INESSS dans la mesure où une entente à portée financière est conclue avec son fabricant, Bristol-Myers Squibb. L'INESSS a toutefois émis à deux reprises, soit en juin 2009 et en avril 2010, des recommandations de refus en raison d'aspects économique et pharmacoéconomique. Si la possibilité de conclure une entente avait été réelle dès 2009, il est possible que le médicament eût été dès lors inscrit sur la liste des médicaments remboursables au Québec)¹⁴.

Réduction des incertitudes cliniques : Les ententes à portée clinique permettent de limiter les incertitudes quant aux bénéfices cliniques liés au remboursement d'un médicament¹⁵. Ces ententes permettent d'obtenir des données cliniques additionnelles relatives à la valeur thérapeutique et à l'efficacité clinique d'un médicament. Elles permettent aussi un meilleur suivi quant à l'utilisation du médicament.

Réduction des incertitudes quant au ratio coût-efficacité : À l'issue d'une évaluation pharmacoéconomique d'un médicament, les données quant au coût (et au bénéfice) sociétal sont parfois insuffisantes, créant des incertitudes quant à la valeur du ratio coût-efficacité déterminé. Les ententes de partage de risques permettent de recueillir des données additionnelles et de suivre les coûts et les bénéfices liés au remboursement du médicament, cela même après la décision de remboursement. Certaines ententes, notamment celles avec ristournes, permettent quant à elles de créer un ratio coût-efficacité acceptable d'un point de vue sociétal.

Réduction des incertitudes quant à l'adoption du médicament par les professionnels de la santé : Certaines incertitudes concernent l'adoption, par les professionnels de la santé, du

¹⁴ Voir la dernière recommandation. INESSS, *Avis au ministre pour la mise à jour des listes de médicaments*, février 2012, Québec, p. 140. Aussi, Russo et al. ont estimé que l'utilisation d'ententes de partage de risques en Italie a permis de réduire le temps nécessaire d'environ 256 jours pour qu'une nouvelle technologie soit accessible aux patients dans le domaine de l'oncologie. À ce sujet, voir P. RUSSO, F. S. MENNINI, P. D. SIVIERO ET G. RASI, "Time to Market and Patient Access to New Oncology Products in Italy: A Multistep Pathway from European Context to Regional Health Care Providers" (2010) 21-10 *Annals of Oncology* 2081, 2084.

¹⁵ Paul TRUEMAN, David L. GRAINGER et Kristen E. DOWNS, "Coverage with Evidence Development: Applications and issues" (2010) 26-1 *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 79, 81.

médicament. Les ententes sur le processus de traitement visent spécifiquement à encadrer ce type d'incertitudes, en garantissant que le remboursement aura pour effet de changer le processus de traitement et que l'utilisation qui en découle soit donc considérée coût-efficace¹⁶.

Réduction des incertitudes relatives à l'impact budgétaire : Les ententes à portée financière permettent de diminuer, voir même d'éliminer, les risques financiers liés au remboursement de médicaments¹⁷. Ces risques peuvent notamment découler d'incertitudes quant au volume réel d'utilisation du nouveau médicament, une fois remboursé.

Optimisation de l'utilisation d'un médicament ou d'un groupe de médicaments : Les ententes avec garantie de résultats, sur le processus de traitement ou encore avec reconnaissance d'une dépense dans un programme d'utilisation optimale contribuent à l'optimisation de l'utilisation d'un médicament ou d'un groupe de médicaments¹⁸. L'utilisation de telles ententes se révèle notamment un moyen efficace d'encourager les compagnies pharmaceutiques à s'assurer que les médecins prescrivent avec diligence¹⁹, que les ressources en santé soient utilisées de manière responsable et que des données relatives à l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments quant à leurs bénéfices cliniques soient colligées²⁰.

Promotion de l'innovation : Les ententes avec reconnaissance des dépenses en R-D et d'autres dépenses liées à la R-D peuvent servir de levier pour stimuler l'innovation dans le secteur des sciences de la vie et dans le secteur universitaire²¹.

¹⁶ En effet, des incertitudes peuvent être relatives à l'adoption et à l'utilisation d'une nouvelle technologie par les professionnels de la santé. Schmidt nous donne l'exemple du Oncotype DX, un test permettant de prédire la réponse, à la chimiothérapie, d'une patiente atteinte du cancer du sein ou des ovaires.. Charlie SCHMIDT, "Assays that Predict Outcomes Make Slow Progress Toward Prime Time" (2010) 102-10 *Journal of National Cancer Institute* 677.

¹⁷ Gérard DE POUVOURVILLE, "Risk-Sharing Agreements for Innovative Drugs: A New Solution to Old Problems?" (2006) 3 *European Journal of Health Economics* 155, 155. Dans les faits, aucun risque n'est réellement partagé par les ententes prix/volume. En effet, G. de Pouvourville décrit ce type d'ententes "As a first simple form of a risk-sharing agreement. There is no inherent financial risk taken by the payer since in most cases the payer benefits from a commercial discount!"

¹⁸ Christopher J. MCCABE, Tania STAFINSKI, Richard EDLIN et Devidas MENON, "Access with Evidence Development Schemes: A Framework for Description and Evaluation", (2010) 28-2 *Pharmacoeconomics* 143, 145. Aussi, Moldrup avance que des ententes de garanties de résultats cliniques peuvent constituer des mécanismes agissant comme incitatifs pour les compagnies à promouvoir une utilisation optimale de ses produits. Voir à ce sujet : Charles MOLDRUP, "No Cure No Pay" 330 *British Medical Journal* 1262.

Obviously, if a drug company risks repaying substantial sums for a treatment that seems efficacious in clinical studies but does not have the desired effect in daily use, it is an incentive for the company to find programmes that improve compliance, in particular. Programmes to increase compliance are another new dimension that can make a positive contribution to rational pharmacotherapy.

¹⁹ A. POLLACK, préc., note 8.

²⁰ Stephen CHAPMAN, Elly REEVE, Giri RAJARATNAM et Richard NEARY, "Setting Up an Outcomes Guarantee for Pharmaceuticals: New Approach to Risk Sharing in Primary Care" 326-7391 *British Medical Journal* 707.

²¹ Au Portugal, une entente avec ristournes (de type *payback*) portant sur un groupe de médicaments a été conclue entre les fabricants de produits pharmaceutiques et l'assureur public. En vertu de cette entente, si le budget total en médicaments dépasse un plafond prédéterminé, les compagnies doivent retourner un certain montant, dont une partie est dirigée dans un fonds dédié visant à supporter la recherche dans le pays. Voir aussi à ce sujet J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 5.

3.2. INCONVÉNIENTS

Manque de transparence : Plusieurs critiques ont été apportées relativement aux ententes de partage de risques, et plus particulièrement en ce qui concerne les ententes à portée financière, en raison de leur opacité et confidentialité²².

Marché de prix artificiels : Les ententes à portée financière ont comme effet potentiel de créer un marché de prix artificiels. Ceci peut avoir un impact important sur le prix de médicaments novateurs subséquents ou génériques qui est fixé en fonction du prix public et non du prix réel payé par l'assureur.

Impact négatif des ententes à portée financière pour les assurés de régimes d'assurance privés : Les ententes à portée financière, conclues entre le gouvernement et des compagnies pharmaceutiques, peuvent avoir un impact négatif important pour les assurés de régimes d'assurance privés, puisque leur assureur ne bénéficie pas des mêmes avantages, notamment dans le cas d'une entente avec ristournes ou quant au volume d'utilisation du médicament. Notons qu'au Québec, une telle conséquence n'est cependant probable que si le médicament, qui fait l'objet d'une entente entre le gouvernement et une compagnie pharmaceutique, est vendu sur une base ambulatoire puisque les médicaments distribués en établissements hospitaliers sont couverts en vertu de la *Loi sur l'assurance hospitalisation*.

Processus administratif complexe de mise en place et de gestion des ententes à portée clinique : Il appert que le processus administratif de mise en place et de gestion des ententes à portée clinique est particulièrement complexe et peut représenter un fardeau financier pour l'assureur²³. La mise en place d'un programme de suivi clinique ou d'un registre doit se faire par une partie indépendante à l'entente. Par ailleurs, les ententes à portée clinique impliquent généralement le déploiement de ressources humaines du réseau de la santé ainsi que l'accès à un système informatique efficace.

Difficultés à évaluer les retombées des ententes à portée financière avec dépenses en R-D ou liées à la R-D : Il est difficile d'évaluer la valeur sociétale qui correspond à des dépenses en R-D, ou liées à la R-D. Il importe notamment de considérer : (1) la teneur des crédits d'impôt

²² Irfan DHALLA et Andreas LAUPACIS, "Moving from Opacity to Transparency in Pharmaceutical Policy" (2008) 178-4 *Canadian Medical Association Journal* 427, 429. Dhalla et Laupacis ont d'ailleurs écrit à ce sujet :

Ideally, any special arrangements between governments and the industry, such as price discounts, unpublicized rebates [...], should be made public. Some would argue that industry will refuse to enter into these arrangements unless they are kept confidential, thus preventing the negotiation of agreements that ultimately benefit patients. At a minimum, the existence of special arrangements should be made public even if the details are not.

²³ Certaines ententes en Angleterre ont aussi été considérées, par les pharmaciens chargés de les administrer, comme des fardeaux administratifs additionnels : Steve WILLIAMSON, *Report Into the Uptake of Patient Access Schemes in the NHS*, Cancer Network Pharmacist Forum, 2009, p. 27, en ligne : <[http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/Report into Uptake of Patient Access Schemes 8 11 09.pdf](http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/Report%20into%20Uptake%20of%20Patient%20Access%20Schemes%208%2011%2009.pdf)> (site consulté le 16 janvier 2012). Voir aussi Peter J. NEUMANN, James D. CHAMBERS, Françoise SIMON, et Lisa M. MECKLEY, "Risk Sharing Agreements that Link Payment to Outcomes are Proving Hard to Implement" (2011) 30-12 *HealthAffairs* 23, 29.

conférés pour des dépenses en R-D afin que ces dépenses ne soient pas doublement comptabilisées, (2) si les dépenses sont libres ou dirigées dans un fonds destiné à la R-D et administré par le gouvernement et (3) si les dépenses sont passées ou prospectives. La valeur de chacun des types de dépenses sera variable.

Difficultés à évaluer les retombées des ententes à portée financière avec dépenses dans un programme d'utilisation optimale : Il est difficile d'évaluer la valeur sociétale qui correspond à des dépenses dans un programme d'utilisation optimale essentiellement en raison de la variabilité de ces programmes. Il importe de considérer : (1) si les dépenses sont libres ou dirigées dans un fonds visant la mise en place de programmes d'utilisation optimale administré par le gouvernement et (2) si les dépenses sont passées ou prospectives. De plus, la valeur de chacun des types de dépenses sera variable. Il importe aussi de bien définir les paramètres et la durée d'un tel programme afin de mieux en évaluer les retombées. Notamment, les conséquences de sa terminaison doivent être considérées (ex. : dépendance des patients au médicament ou à de nouveaux services, mise à pied de nouvelles ressources humaines créées à la suite de l'entente, mise en marché d'un médicament plus efficace et moins cher etc.) si l'entente venait à être résiliée ou non renouvelée²⁴.

Temps de négociation long et coûteux : En l'absence de critères précis prédéfinis quant aux types et aux termes acceptables d'une entente pour l'assureur, nous estimons que le temps de négociation et les études de dossiers liés à la conclusion d'une entente avec une compagnie pharmaceutique peuvent varier de 40 à 80 heures pour l'assureur, pour chaque proposition soumise. Note : La province de l'Alberta fait appel à des experts externes quant à l'évaluation des ententes proposées par des compagnies pharmaceutiques. Certaines provinces de l'Atlantique envisagent aussi de créer un groupe ayant un tel mandat.

Interprétation litigieuse des résultats cliniques : En l'absence de résultats cliniques clairement définis et identifiés, des ententes à portée clinique, notamment avec une garantie de résultats, sont sujettes à des interprétations contradictoires et litigieuses des données collectées²⁵.

²⁴ MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *La politique du médicament*, 2007, Publications Québec, p. 8 en ligne : <<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf>> (site consulté le 12 mars 2012). Relativement à la valeur d'investissements dans des programmes d'utilisation, nous rappelons l'Énoncé de la politique du médicament du Québec :

L'objet de la gestion thérapeutique est d'offrir des soins de santé optimaux en rehaussant la qualité des soins et en assurant un contrôle efficace des coûts. De façon générale, l'implantation de programmes de gestion thérapeutique soulève d'importantes questions quant à leur valeur ajoutée pour le système de santé et de services sociaux québécois, leur efficacité à rehausser la qualité des soins au meilleur coût et leurs retombées sur l'organisation des soins.

²⁵ À ce sujet, lire P.J. NEUMANN, J.D. CHAMBERS, F. SIMON, et L. M. MECKLEY, préc., note 23. Voir James RAFTERY, "Costly Failure of a Risk-Sharing Scheme" (2010) 340 *British Medical Journal* 1282, 1287. J. Raftery a soulevé le cas de l'entente de couverture avec développement de la preuve pour les produits destinés au traitement de la sclérose en plaques, et conclue avec le NICE en Angleterre :

Disease progression was not only worse than predicted by the model used by NICE, it was worse than that in the untreated control group. The primary outcome—the difference between actual and expected benefit as a percentage of expected benefit—was 113%, well above the 20% tolerance for price changes (any value above 0 indicates that benefit is less than expected). The report stated "the outcomes so far obtained in the pre-specified primary analysis suggest a lack of delay in disease progression."

4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les ententes de partage de risques s'avèrent des outils intéressants qui permettent d'accroître et d'accélérer l'accès aux médicaments sans pour autant que ne soit affecté négativement le bénéfice sociétal résultant de leur remboursement. Certaines ententes à portée financière ont aussi le potentiel de représenter un nouveau moyen de promouvoir la R-D dans le secteur des sciences de la vie au Québec par la reconnaissance « individualisée » de telles dépenses dans ce secteur.

Considérant la venue prochaine de nouveaux médicaments dispendieux, notamment des biologiques et des biosimilaires ainsi que l'arrivée imminente de médicaments et de tests diagnostics offerts dans le cadre d'une médecine personnalisée, il est à prévoir que les ententes de partage de risques deviendront de plus en plus intéressantes pour les gouvernements, payeurs publics.

En raison des inconvénients liés à ces ententes, il importe toutefois de les utiliser avec parcimonie et de s'assurer que leur conclusion fasse l'objet d'un schéma d'analyse séquentiel et d'un processus d'évaluation clair, défini et réfléchi.

À cet égard, nous proposons, dans la Figure 3 ci-dessous, un exemple de schéma d'analyse destiné à la conclusion d'ententes, à portée clinique et/ou financière, entre le gouvernement du Québec et des compagnies pharmaceutiques.

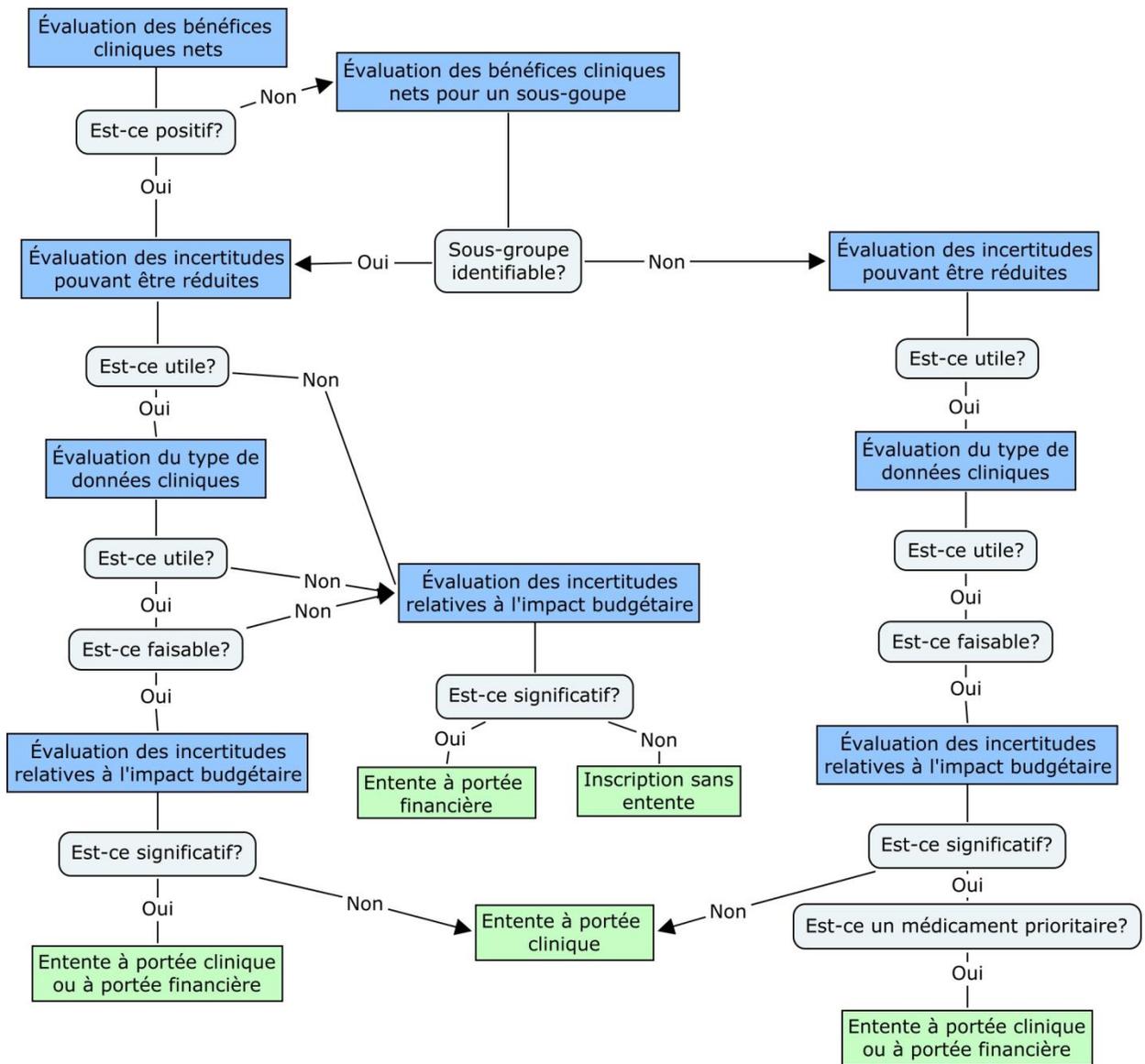
Aussi, il est primordial que le Québec se dote d'une politique cadre et transparente régissant la conclusion et l'évaluation d'ententes de partage de risques. En fonction des avantages et des inconvénients que nous avons précédemment identifiés, nous résumons, dans l'Encadré 1, nos principales recommandations qui devraient être considérées dans l'élaboration d'une future politique.

Figure 3: Schéma d'analyse pour la conclusion d'ententes entre le gouvernement du Québec et des compagnies pharmaceutiques

This dramatic finding did not, however, trigger any price reduction. Instead, the paper reports: "The scientific advisory group considered that it was premature at this stage to reach any decision about re-pricing the drugs without further follow-up and analyses." Various reasons were given, including possible underestimation in the model, that use of historical controls may miss changes in the disease, and the effects of a "no improvement" assumption.

[...]

Besides failing to link prices to outcomes, the scheme proved slow to establish and was costly.



Source : Don HUSEREAU, Annex to « *Contrat pour l'Accès aux médicaments et l'Innovation (CAMI)* » : *Algorithm for Increasing Access to Innovation in Quebec*. 2012. Non publié.

Encadré 1. Recommandations relatives à la conclusion d'ententes de partage de risques au Québec

- Les ententes de partage de risques ne doivent représenter que l'exception et doivent viser à limiter les risques inhérents à certaines incertitudes²⁶;
- Afin de réduire son fardeau administratif lié à la négociation d'ententes de partage de risques, l'assureur doit demander aux compagnies pharmaceutiques de présenter une proposition détaillée d'entente et, si cela est pertinent, appuyée de l'ensemble des données permettant d'en évaluer les retombées sociétales;
- Les ententes de partage de risques doivent être les plus transparentes possible, sans que cette transparence ait un impact négatif sur les intérêts commerciaux des compagnies signataires;
- Par mesure d'équité, les ententes de partage de risques ne doivent pas être strictement limitées aux médicaments indiqués pour des maladies identifiées;
- Pour limiter les différentes interprétations des données cliniques collectées, il importe de recourir à des méthodes de mesure simples et précises, ainsi qu'à l'établissement de critères objectifs, prédéterminés et quantifiables (c.-à-d. la pression artérielle, le taux de cholestérol ou la taille d'une tumeur);
- Afin de réduire le fardeau administratif lié à la mise en œuvre des ententes à portée clinique, il est pertinent de prévoir la création d'un registre centralisé permettant de colliger les données relatives aux médicaments faisant l'objet d'ententes de ce type;
- L'évaluation des bénéfices et des coûts liés à une entente de partage de risques doit se faire en considérant (1) le moment à partir duquel un générique pourra être commercialisé et (2) les conséquences de sa résiliation ou terminaison (ex. : mises à pied, dépendance des patients à de nouveaux médicaments ou à de nouveaux services);
- Le développement de lignes directrices destinées aux fabricants et indiquant les modalités entourant le processus de présentation et de négociation des ententes est essentiel afin de faciliter leur implantation et afin d'augmenter la prévisibilité;
- Lorsque des ententes à portée financière (à l'exception des ententes avec dépenses) sont conclues entre le gouvernement et des compagnies pharmaceutiques, il importe

²⁶ À cet égard, Chalkidou et al. précisent que le recours à une inscription par le biais d'une couverture seulement dans le contexte d'une recherche doit être l'exception et non la règle. En effet, le rôle des organismes décisionnaires est celui de prendre des décisions quant à la couverture; avoir recours trop fréquemment à ce genre d'ententes pourrait projeter une image d'inaction et d'indécision, leur mandat étant de prendre des décisions en se basant sur les données cliniques disponibles : Kalipso CHALKIDOU, Andrew HOY et Peter LITTLEJOHNS, "Making a Decision to Wait for More Evidence: When the National Institute for Health and Clinical Excellence Recommends a Technology Only in the Context of Research" (octobre 2007) 100 *Journal of the Royal Society of Medicine* 453, 456.

d'évaluer la faisabilité de mettre en place un système de réattribution de fonds afin de limiter leur impact négatif sur la prime des assurés de régimes privés d'assurance collective (au Québec cette considération ne s'applique qu'aux médicaments vendus sur une base ambulatoire);

- Pour faciliter la reconnaissance des dépenses en R-D, d'autres dépenses liées à la R-D ou de dépenses dans un programme d'utilisation optimale, il importe d'élaborer une formule standard de calcul permettant d'évaluer le retour sur investissements de ces différents types de dépenses;
- La valeur conférée à une dépense en R-D ou liée à la R-D ou d'une dépense dans un programme d'utilisation optimale doit prendre en compte (1) si cela est pertinent, les crédits d'impôt déjà conférés pour la R-D, (2) la nature prospective ou passée de la dépense et (3) la nature dirigée ou non de la dépense;
- Les situations où les ententes de partage de risques doivent être rejetées comprennent les situations où :
 - Il existe des traitements efficaces, peu dispendieux et pour lesquels les bénéfices cliniques à long terme sont démontrés;
 - L'adhésion du patient au traitement n'est pas démontrée et la proposition d'entente ne permet pas de pallier cette incertitude;
 - Les coûts administratifs pour l'assureur public, liés à la négociation et à la mise en oeuvre de l'entente, ne permettent pas avec certitude de compenser les bénéfices sociétaux qui en résultent;
- Les situations suivantes peuvent particulièrement justifier la conclusion d'une entente à portée financière :
 - Les bénéfices cliniques d'un médicament par rapport à son comparateur sont démontrés, mais le fabricant refuse de négocier un prix d'inscription plus bas;
 - Il y a des incertitudes sur le volume d'utilisation du médicament dans la population desservie par un assureur;
 - Des incertitudes subsistent par rapport à l'utilisation du médicament par les patients à l'extérieur d'un cadre d'études cliniques contrôlées et celles-ci peuvent être limitées par la mise en place d'un programme d'utilisation optimale;
- Les situations suivantes peuvent particulièrement justifier la conclusion d'une entente à portée clinique²⁷ :
 - Les bénéfices cliniques et sociétaux liés aux médicaments ne sont pas pleinement démontrés;
 - La collecte de données est la meilleure solution pour résoudre l'incertitude;
 - Des ententes à portée financière ne peuvent résoudre l'incertitude;
 - Les intervenants conviennent que le développement de la preuve peut s'effectuer

²⁷ P.TRUEMAN, D.L. GRAINGER et K.E. DOWNS, préc., note 15, 80.

dans un délai raisonnable;

- Les principes de bonnes pratiques dans la conception des ententes à portée clinique peuvent se résumer à:
 - L'incertitude clinique à laquelle doit pallier l'entente doit clairement être définie;
 - La structure de l'entente doit détailler la méthode liée au développement de la preuve et à la collecte de données cliniques;
 - L'entente doit détailler et considérer les coûts liés à l'ensemble des ressources humaines et informatiques requises;
 - L'entente doit prévoir une collecte de données effectuée par un tiers indépendant des parties signataires de l'entente;
 - L'assureur devrait pouvoir mettre fin à l'entente en tout temps suivant un temps d'avis raisonnable et identifié;
 - L'ensemble des obligations des parties, et les pénalités associées au défaut de respecter ces conditions, doivent être clairement détaillées.

Il est indéniable que la diligence du Québec à s'assurer du reflet de ces recommandations dans une politique publique et transparente fera de la politique québécoise un modèle à suivre pour les provinces et les pays qui souhaitent éventuellement mieux encadrer la conclusion d'ententes de partage de risque afin d'en maximiser les avantages.

Pour terminer, nous soulignons que c'est de façon intentionnelle que nous n'avons pas abordé, dans ce rapport, la pertinence d'une politique pancanadienne régissant la conclusion d'ententes de partage de risques au Canada. Depuis la première entente pancanadienne relative au remboursement du Soliris, nous notons un intérêt certain de plusieurs provinces à conclure des ententes d'ordre national. Il est indéniable que de telles ententes ont pour principal avantage celui d'éviter des disparités quant au prix « réel » des médicaments payés par chaque province. Toutefois, le Québec semble n'avoir manifesté aucun intérêt à être co-signataire d'une entente, ou d'une politique, pancanadienne. D'autre part, nous remarquons que plusieurs autres provinces, dont l'Ontario et l'Alberta, bien que signataires d'ententes pancanadiennes particulières, semblent malgré tout privilégier la voie d'une politique et d'ententes de nature provinciale.

ANNEXE A : CANADA

QUÉBEC

Au Québec, l'article 52.1 de la *Loi sur l'assurance médicaments* prévoit la possibilité pour le ministre de la Santé de conclure des ententes à portée financière avec les fabricants de médicaments. Le libellé de cet article laisse cependant peu de place à la conclusion d'ententes à portée clinique, bien que ces dernières soient cependant possibles pour les médicaments distribués au sein d'établissements hospitaliers tel que le prévoit l'article 118 de la *Loi sur les services de santé et services sociaux*²⁸.

À notre connaissance, aucune entente à portée clinique ou financière n'a été conclue par le gouvernement du Québec à ce jour, à l'exception d'ententes à portée financière relatives à l'indexation du prix de certains médicaments. Comme ces ententes sont confidentielles, il est impossible d'identifier les facteurs considérés par le ministre de la Santé dans sa décision d'accepter ou non l'augmentation du prix de certains médicaments. Selon le rapport annuel de gestion 2010-2011 de la RAMQ, au 31 mars 2011, 60 ententes étaient en vigueur et couvraient 59 fabricants pour 648 produits. Il appert donc que la majorité des ententes conclues concernent des groupes de médicaments.

Tableau 1 : Ententes avec les pharmaceutiques

	2010-2011
Nombre d'ententes	60
Nombre de fabricants visés par les ententes	59
Nombre de produits concernés	648
Sommes versées en application des ententes	12,5 M\$

Source : Rapport annuel de gestion 2010-2011, Québec, 2011.

La possibilité de conclure d'autres types d'ententes à portée financière avec des compagnies pharmaceutiques est aussi clairement énoncée dans la politique du médicament de 2007:

²⁸ *Loi sur l'assurance médicaments*, L.R.Q., c. A-29.01 :

52.1. Le ministre peut conclure avec des fabricants de médicaments des ententes ayant pour objet le financement d'activités visant l'amélioration de l'usage des médicaments.

Il peut également conclure avec des fabricants :

1° des ententes de partage de risques financiers portant sur des médicaments particuliers;

2° des ententes prévoyant la mise en place de mesures compensatoires visant à atténuer les retombées négatives d'une hausse de prix sur le régime public.

Ces ententes peuvent notamment prévoir les sommes que les fabricants s'engagent à verser et celles que le ministre peut y ajouter ainsi que les modalités de gestion de ces sommes.

Concernant les médicaments distribués au sein d'établissements hospitaliers voir l'article 118 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*, L.R.Q. c. S-4.2.

Une proposition d'entente de partage de risques financiers devra d'abord émaner d'un fabricant. Elle portera le plus souvent sur un médicament inscrit dans la section d'exception de la Liste de médicaments du RGAM; elle pourra aussi avoir pour objet un produit inscrit dans la section ordinaire lorsqu'un transfert dans la section d'exception sera envisagé. Un avis d'opportunité sera alors demandé au Conseil du médicament. Si ce dernier conclut que cette option est envisageable, il recommandera au ministre le transfert du médicament dans la section ordinaire ou dans la section avec suivi advenant qu'une entente serait conclue. Il lui indiquera le niveau de consommation attribuable à l'usage optimal de ce médicament compte tenu de la population visée et des indications cliniques, et par conséquent le coût attendu pour le RGAM. Le Conseil déterminera le niveau en question, notamment, par une analyse des données présentées par le fabricant. Le coût attendu servira de base à l'entente de partage de risques financiers qui pourra alors être négociée par le ministre²⁹.

Considérant ces latitudes quant à la conclusion d'ententes entre le ministre de la Santé du Québec et des compagnies pharmaceutiques, l'INESSS a proposé, le 18 novembre 2011, la mise en place d'un projet pilote conditionnant l'inscription de trois médicaments anticancéreux, soit l'Alimta, l'Afinitor et le Tarceva à la conclusion de telles ententes. Le rapport publié à cet effet par l'INESSS ouvre directement la porte à la conclusion d'ententes tant à portée clinique qu'à portée financière :

On recommande l'utilisation de nouveaux outils plus appropriés, soit les ententes de partage de risques : de nouvelles avenues seront explorées afin de trouver des solutions adaptées à la situation des médicaments anticancéreux et à la réalité québécoise. Ces avenues pourraient prendre différentes formes, comme une inscription avec développement de la preuve, une inscription conditionnelle ou réservée à des centres spécialisés en cancer ou une poursuite de traitement conditionnelle à l'atteinte d'objectifs thérapeutiques à court terme, qui peuvent toutes être liées selon la circonstance à des ententes de partenariat novatrices afin de partager le risque financier lié à un accès élargi³⁰.

L'analyse des dernières recommandations de l'INESSS du mois de février 2012 permet de noter une ouverture certaine de l'INESSS et du ministre de la Santé à accepter la conclusion d'ententes de partage de risques au Québec. En effet, dans ses dernières recommandations, l'INESSS suggère de ne pas inscrire certains médicaments, soit l'Erbitux, l'Herceptin, le Zytiga et le Revlimid à défaut d'une entente à portée financière conclue avec le fabricant de chacun de ces

²⁹ MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *La politique du médicament*, 2007, Publications Québec, p. 65, en ligne : <<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf>> (date d'accès : 14 octobre 2011).

³⁰ INESSS, *Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux*, Québec, 2012, p. 15, en ligne : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/inesss/DocuAdmin/Document_synthese_final_CAV.pdf> (site consulté le 19 janvier 2012). Notons que ces médicaments sont actuellement remboursés même si les ententes à leur sujet ne sont pas encore conclues.

médicaments. Toujours dans cet avis au ministre, la recommandation d'inscrire le Tasigna est quant à elle conditionnelle à une preuve de l'efficacité à court terme chez les patients commençant un traitement, ce qui présente certaines similarités avec une entente à portée clinique avec continuation de traitement conditionnelle.

ONTARIO

En Ontario, les ententes de partage de risques sont utilisées pour tous médicaments. Cependant, les médicaments oncologiques bénéficiant d'un processus d'évaluation particulier, l'inscription d'un médicament peut se faire à l'issue de certains mécanismes d'inscription spécifiques à ces médicaments³¹.

Les ententes à portée financière

L'Ontario a instauré une politique permettant de conclure des ententes confidentielles, à portée financière, avec les compagnies pharmaceutiques. La majorité de celles-ci impliquent une entente de type prix/volume ou une ristourne. À l'issue de ces ententes, le prix d'inscription demeure inchangé alors que le payeur public bénéficie d'un rabais³².

Le fonctionnement de cette politique est décrit par le Directeur exécutif (*Executive Officer*), responsable de contracter celles-ci avec les compagnies pharmaceutiques en Ontario, dans la décision *PO-2898* :

Since the [public drug system reform in 2006], pricing agreements have been signed with 98% of brand name drug manufacturers.

[...]

In cases where I enter into agreements with manufacturers for a volume discount, the negotiations typically result in agreement over a price published in the Formulary and a confidential volume discount that leads to the “effective price” the Ontario Government actually pays for the drug. For example, the published Drug Benefit Price of a drug on the Formulary may be \$1.00 and the confidential volume discount provided by the manufacturer is \$0.50. This would mean that when a pharmacy supplies that drug to an ODB-eligible person and submits a claim to the Ministry, the Ministry would pay the pharmacy the Drug Benefit Price of \$1.00, as that is the published price at which the manufacturer is required under the *ODBA* to sell the product. However, the manufacturer subsequently reimburses the Ministry \$0.50 in accordance with the pricing agreement and the volume discount mechanism. As a result of the

³¹ MINISTRY OF HEALTH AND LONG-TERM CARE, The CED/Cancer Care Ontario (CCO) Subcommittee [Ressource Électronique], en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/how_drugs_approv/funding_cco.html> (site consulté le 3 juillet 2011). Notons que le ministère de la Santé ontarien et l'organisme Cancer Care Ontario (CCO) ont développé une approche collaborative pour effectuer l'évaluation des médicaments anticancéreux en créant un sous-comité composé de membres du Committee to Evaluate Drugs (CED) et de CCO (sous-comité CED/CCO). Par ce processus conjoint, le CED travaille avec des experts de CCO pour procéder à l'évaluation des soumissions de nouveaux médicaments destinés au cancer quant à l'opportunité de les rembourser par l'entremise du programme régulier de l'ODB ou par le *New Drug Funding Program* (NDFP). Un des corollaires au NDFP, soit le *Evidence Building Program*, permet de conclure des ententes à portée financière avec un fabricant, dans le but de réduire les incertitudes cliniques liées au remboursement du médicament.

³² MINISTRY OF HEALTH AND LONG-TERM CARE, ONTARIO DRUG BENEFIT, *Transparency of the Drug Review Process*, mai 2010 [Ressource Électronique], en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/pub/drugs/dsguide/docs/transparency.pdf>> (site consulté le 3 juillet 2011).

manufacturer's discount, the effective price paid by Ontario for the drug would be \$0.50. Obtaining such volume discounts from manufacturers is extremely important for the Ministry and, concomitantly, for the Government of Ontario. Manufacturers are unwilling to offer such discounts, however, without agreement from the Ministry that the discounted amount be kept confidential.

[...]

I negotiate a unique pricing agreement with each manufacturer. The discount provided to the Ministry by a given manufacturer under the terms of its pricing agreement with the Ministry is strictly confidential, even amongst manufacturers; each manufacturer knows only the terms of its own volume discount pricing arrangement with the Ministry.

[...]

Manufacturers do not want their pricing agreements with the Ministry to be made publicly available. It is my understanding that this is to avoid jeopardizing their bargaining position vis-à-vis other purchasers and third party payers with whom they may be engaged in price negotiations, either concurrently or in the future.

[...]

I have negotiated agreements with manufacturers for volume discounts that reduce the price of drugs by up to 45%. Such negotiations and agreements would not be possible if manufacturers were not given a promise of strict confidentiality in respect of the terms of these agreements, and particularly the pricing provisions of these agreements that reflect or reveal volume discount information³³.

Les ententes à portée clinique

Les ententes à portée clinique, avec remboursement conditionnel, font aussi l'objet d'une politique particulière en Ontario. Cette politique prévoit l'inscription conditionnelle de certains médicaments, sur recommandation du *Committee to Evaluate Drugs* (CED). Parmi les conditions, sont considérés la mise en place de mesures visant l'utilisation optimale de médicaments, le remboursement de médicaments pour certaines catégories de patients et les garanties de résultats de la part de compagnies pharmaceutiques³⁴.

Par ailleurs, l'inscription d'un médicament avec utilisation limitée peut aussi être recommandée. Une telle recommandation survient lorsqu'il y a eu démonstration de la valeur thérapeutique et du ratio coût\efficacité d'un médicament, mais que des évaluations cliniques additionnelles sont requises pour évaluer l'efficacité du médicament sur certains groupes de patients³⁵.

³³ *Ministry of Health and Long-Term Care*, Order PO-2898, 28 juin 2010 (ON I.P.C.), en ligne : <<http://www.ipc.on.ca/images/Findings/PO-2898.pdf>> (site consulté le 18 décembre 2011)

³⁴ MINISTRY OF HEALTH AND LONG-TERM CARE, Ontario Drug Benefit, *Types of Listing Recommendations* [Ressource électronique], en ligne: <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/how_drugs_approv/review_types.html> (site consulté le 26 juin 2011).

³⁵ *Id.*

Le Tableau 2 fait état des principales ententes à partage de risques conclues en Ontario et publiquement accessibles en date du 1^{er} mars 2012.

Tableau 2 : Ententes conclues en Ontario

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2003	Galantamine (Aricept), le Donepezil (Exelon) et la Rivastigmine (Reminyl)/ <i>Alzheimer</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson	Continuation de traitement conditionnelle	La Galantamine, le Donepezil et la Rivastigmine sont remboursés jusqu'à une période maximale de trois mois. Après, le médicament ne sera remboursé que pour les patients n'ayant pas connu de progression de la maladie au cours de la période ³⁶ .
2008	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)/ <i>Traitement du VIH</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Abbott Labs	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ³⁷ .
2008	Ranizumab (Lucentis)/ <i>Dégénérescence maculaire</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario - Novartis	Diminution du prix de vente / Entente portant sur l'utilisation	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ³⁸ .
2009	Etravarine (Intelence)/ <i>Traitement du VIH</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Janssen-Ortho	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ³⁹ .

³⁶ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 184; ONTARIO DRUG BENEFIT, *Handbook of Limited Drug Use*, avril 2004, en ligne : <<http://www.ontla.on.ca/library/repository/ser/256655/200402.pdf>> (site consulté le 20 janvier 2012). : “Initial trial: For patients with mild to moderate Alzheimer’s Disease (Mini-Mental State Exam [MMSE] 10-26). Patients will be reimbursed for a period of up to 3 months after which continued treatment must be reassessed.”

³⁷ COMMITTEE TO EVALUATE DRUGS [CED], *Recommendations and Reasons : Lopinavir/Ritonavir*, juin 2008, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/lopinavir.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “ Based on the CED’s recommendation and a negotiated pricing agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to list lopinavir/ ritonavir (Kaletra) 200/50mg tablet on the ODB Formulary as a General Benefit via the Facilitated Access Mechanism.”

³⁸ CED, *Recommendations and Reasons : Ranizumab*, juin 2008, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/ranibizumab.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a subsequent listing agreement that addresses both price and utilization, the Executive Officer decided to list ranibizumab (Lucentis) on the Ontario Drug Benefit Formulary.”

³⁹ CED, *Recommendations and Reasons : Etravarine*, mars 2009, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/intelence.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “ Based on the CED’s recommendation and a subsequent pricing agreement, the Executive Officer decided to list etravirine (Intelence) on the Ontario Drug Benefit Formulary.”

2009	Valsartan - Hydrochlorothiazide (Diovan- HCT)/ <i>Hypertension.</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Novartis	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴⁰ .
2010	Tacrolimus Extended-release (Advagraf)/ <i>Médicament antirejet Immunosuppresseur - transplantation de foie</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Astellas Pharma	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴¹ .
2010	Rivaroxaban (Xarelto)/ <i>Prévention de thrombose</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Bayer	Entente concernant l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur l'utilisation du médicament ⁴² .
2010	Quetiapine fumarate extended-release (Seroquel XR)/ <i>Schizophrénie</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – AstraZeneca.	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴³ .
2010	Methylphenidate extended release	Ministre de la Santé de l'Ontario	Diminution du prix de vente et	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite

⁴⁰ CED, *Recommendations and Reasons : Valsartan/Hydrochlorothiazide*, juillet 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/alendronate_cholecalciferol_fosavance.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “ Based on the CED’s recommendation and a subsequent pricing agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to list valsartan/ hydrochlorothiazide (Diovan-HCT) 320mg/12.5mg and 320mg/25mg tablets on the Ontario Drug Benefit Formulary.”

⁴¹ CED, *Recommendations and Reasons : Tacrolimus*, avril 2010 en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/advagraf.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “ Following the CED’s recommendation and based on a subsequent pricing agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to list extended-release tacrolimus (Advagraf) on the Ontario Drug Benefit Formulary as a Limited Use benefit.”

⁴² CED, *Recommendations and Reasons : Rivaroxaban*, juin 2010 en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/xarelto.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “ Given the CED’s recommendation and based on a subsequent listing agreement that addresses utilization, the Executive Officer decided to list rivaroxaban as a General Benefit on the ODB Formulary.”

⁴³ CED, *Recommendations and Reasons : Quetiapine Fumarate*, juin 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/seroquel_xr.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and based on a subsequent listing agreement with the manufacturer that addresses cost, the Executive Officer decided to list quetiapine fumarate extended-release as General Benefit on the ODB Formulary.”

	(Biphentin)/ <i>Troubles du déficit d'attention</i>	– Purdue Pharma	entente portant sur l'utilisation du médicament	d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament. ⁴⁴
2010	Alendronate - Cholacalciferol (Fosavance)/ <i>Ostéoporose</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Merck Frosst	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴⁵ .
2010	Risedronate Sodium (Actonel)/ <i>Ostéoporose</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – P&G	Diminution du prix de vente et entente portant sur l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et l'utilisation du médicament ⁴⁶ .
2010	Rasagiline (Azilect)/ <i>Parkinson</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Teva Neuroscience	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴⁷ .
2010	Mesalamine (Mezavant)/ <i>Colites ulcéreuses</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Shire	Diminution du prix de vente et entente portant	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁴⁸ .

⁴⁴ CED, *Recommendations and Reasons* : Methylphenidate extended release, février 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/biphentin.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED's recommendation and a subsequent listing agreement with the manufacturer that addresses costs and utilization, the Executive Officer decided to fund methylphenidate extended release (Biphentin) on the Ontario Drug Benefit Formulary.”

⁴⁵ CED, *Recommendations and Reasons* : Alendronate - Cholaciferol, juillet 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/alendronate_cholaciferol_fosavance.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED's recommendation and a subsequent listing agreement which addresses cost, the Executive Officer decided to list alendronate/cholecalciferol 70mg/140mcg (Fosavance®) on the ODB Formulary as a General Benefit.”

⁴⁶ CED, *Recommendations and Reasons* : Risedronate Sodium juillet 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/actonel.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED's recommendation and based on a subsequent listing agreement that addresses price and utilization with the manufacturer, the Executive Officer decided list risedronate sodium (Actonel®) 150mg tablet”.

⁴⁷ CED, *Recommendations and Reasons* : Rasagiline, juillet 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/azilec2.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED's recommendation and a subsequent listing agreement with the manufacturer that addresses cost, the Executive Officer decided to fund rasagiline (Azilect®) through the Exceptional Access Program.”

			sur l'utilisation du médicament	
2010	Duloxetine (Cymbalta)/ <i>Douleurs neuropathiques périphériques liées au diabète</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Eli Lilly	Diminution du prix de vente et entente portant sur l'utilisation appropriée du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation appropriée du médicament ⁴⁹ .
2010	Insulin Lispro (Cymbalta)/ <i>Diabète</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Eli Lilly	Diminution du prix de vente et entente portant sur l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ⁵⁰ .
2010	Insulin glargine (Lantus SoloStar)/ <i>Diabète</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Sanofi-Aventis	Diminution du prix de vente et entente portant sur l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ⁵¹ .
2010	Insulin detemir (Levemir)/	Ministre de la Santé de l'Ontario	Diminution du prix de vente et	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite

⁴⁸ CED, *Recommendations and Reasons : Melasamine*, juin 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/mezavant.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and a subsequent listing agreement with the manufacturer that addresses price, the Executive Officer decided to list mesalamine (Mezavant®) on the Ontario Drug Benefit Formulary as General Benefit.”

⁴⁹ CED, *Recommendations and Reasons : Duloxetine*, août 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/cymbalta2.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation, the Executive Officer decided to list duloxetine (Cymbalta®) on the ODB Formulary as a General Benefit, based on a listing agreement with the manufacturer that addresses cost and appropriate utilization.”

⁵⁰ CED, *Recommendations and Reasons : Insulin Lispro*, août 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/humalog_mix_50.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking the CED’s recommendation into consideration and based on a subsequent listing agreement that addresses cost and utilization, the Executive Officer decided to list insulin lispro / insulin lispro protamine (Humalog® Mix 50) on the ODB Formulary.”

⁵¹ CED, *Recommendations and Reasons : Insulin Glargine*, août 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/lantus_solostar.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a subsequent listing agreement with the manufacturer based on cost and utilization, the Executive Officer decided to list insulin glargine (Lantus SoloStar®) pre-filled disposable pen on the ODB Formulary.”

	<i>Diabète</i>	– Novo Nordisk	entente portant sur l'utilisation du médicament	d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ⁵² .
2011	Natalizumab (Tysabri)/ <i>Sclérose en plaques</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Biogen Idec	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵³ .
2011	Simponi (Golimumab)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Schering Plough	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁴ .
2011	Simponi (Golimumab)/ <i>Arthrite psoriasique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Schering Plough	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁵ .
2011	Simponi (Golimumab)/ <i>Spondylarthrite ankylosante</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Schering Plough	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁶ .

⁵² CED, *Recommendations and Reasons : Insulin Detemir*, août 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/levemir.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking the CED’s recommendation into consideration and based on a subsequent listing agreement that addresses cost and utilization, the Executive Officer decided to list insulin detemir (Levemir® Penfill®) on the ODB Formulary.”

⁵³ CED, *Recommendations and Reasons : Natalizumab*, février 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/tysabri2.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a listing agreement with the manufacturer that addresses cost, the Executive Officer decided to fund natalizumab (Tysabri®) via the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

⁵⁴ CED, *Recommendations and Reasons : Golimumab for RA*, avril 2011, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/simponi_ra.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and based on a cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund golimumab (Simponi®) for the treatment of rheumatoid arthritis through the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

⁵⁵ CED, *Recommendations and Reasons : Golimumab for PA*, avril 2011, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/simponi_psa.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and based on a cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund golimumab (Simponi®) for the treatment of psoriatic arthritis through the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

⁵⁶ CED, *Recommendations and Reasons : Golimumab for AS*, avril 2011, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/simponi_as.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and based on a cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund golimumab (Simponi®) for the treatment of ankylosing spondylitis through the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

2011	Cetuximab (Erbixux)/ <i>Cancer colorectal métastatique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Bristol-Myers Squibb	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁷ .
2011	Azacitidine (Vidaza)/ <i>Syndrome myélodysplasique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Celgene	Entente confidentielle, visant à répondre à une incertitude relevée	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament visant à répondre à une incertitude relevée par le comité ⁵⁸ .
2011	Temsirolimus (Torisel)/ <i>Carcinome rénal métastatique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Pfizer	Diminution du prix et entente sur l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ⁵⁹ .
2011	Abatacept (Orencia)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Bristol-Myers Squibb	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁶⁰ .
2011	Everolimus (Afinitor)/ <i>Carcinome rénal métastatique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Novartis	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁶¹ .

⁵⁷ CED, *Recommendations and Reasons : Erbitux for Metastatic Colorectal Cancer*, avril 2011, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/erbitux_%20metastatic_colorectal_cancer.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund cetuximab (Erbitux®) in combination with irinotecan for the treatment of metastatic colorectal cancer through the New Drug Funding Program according to specific criteria.”

⁵⁸ CED, *Recommendations and Reasons : Azacitidine*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/vdaza.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a listing agreement with the manufacturer that helps to address concern raised by the CED, the Executive Officer decided to fund Vidaza through the New Drug Funding Program according to specific criteria.”

⁵⁹ CED, *Recommendations and Reasons : Temsirolimus*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/torisel.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and an agreement with the manufacturer that addresses utilization and cost, the Executive Officer decided to fund temsirolimus (Torisel®) through the New Drug Funding Program according to specific criteria.”

⁶⁰ CED, *Recommendations and Reasons : Abatacept*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/orencia.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and based on a subsequent cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund abatacept (Orencia®) through the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

2011	Eculizumab (Soliris)/ <i>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario - Axelion	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle pancanadienne (à l'exception du Québec). Les représentants des provinces ont conclu avec Axelion une entente d'achat groupé de médicaments pour le Soliris ⁶² .
2011	Everolimus (Adecirca)/ <i>Hypertension artérielle pulmonaire</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Eli Lilly	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁶³ .
2011	Trastuzumab (Herceptin)/ <i>Cancer du sein métastatique</i>	Cancer Care Ontario – Roche	Couverture avec développement de la preuve / Continuation de traitement conditionnelle	Le Herceptin est remboursé par le biais du <i>Evidence Building Program</i> . Les données cliniques sont donc collectées dans une base de données administrée par Cancer Care Ontario ⁶⁴ .

⁶¹ CED, *Recommendations and Reasons : Everolimus*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/afinitor.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and an agreement with the manufacturer that addresses cost, the Executive Officer decided to fund everolimus (Afinitor®) through the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

⁶² IMS BROGAN, “Premiers Agree to Bulk-Buying Deal in Canada”, (juillet 2011) 15 *Health Edition* 30, 5 : “At the Council of the Federation meeting last week, provincial and territorial premiers agreed to bulk-buy the drug Soliris which is used to treat a rare blood disorder called PNH. Details of the arrangement, including the price the provinces are getting from manufacturer Alexion, are being kept confidential. The drug can cost \$400,000 a year per patient and \$17,000 for just one treatment. There are an estimated 90 PNH patients in Canada. The deal was not officially announced in the communiqué of the Council meeting. It only said “Participating provinces and territories are successfully negotiating access to some of the most costly drugs in the world.”

⁶³ CED, *Recommendations and Reasons : Adcirca*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/adcirca.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund tadalafil (Adecirca®) through the Exceptional Access Program for the treatment of pulmonary arterial hypertension according to specific criteria.”

⁶⁴ CANCER CARE ONTARIO (CCO), *Evidence Building Program Eligibility Form*, mai 2011, en ligne : <<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=96684>> (site consulté le 23 février 2012) : “Prior approval by CCO is required. The completed eligibility form along with a copy of the baseline pathology report (with the date of the biopsy, staging and other information [e.g. tumour size, tumour grade, node status, histology, hormone receptor status, HER2 status, HER2 testing information, multifocality, etc.]) [...] Cardiac function tests demonstrating normal LVEF must be provided to CCO every three months from the start of trastuzumab therapy to ensure continued reimbursement.” CCO, *Evidence Building Program Policy*, octobre 2010, p.5, en ligne : <<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=118886>> (site consulté le 23 février 2012) : “EBP analyses will rely on data from administrative databases, if they have the relevant information to inform an evaluation of the desired endpoint(s). In some situations, it may be necessary to collect additional data to inform an analysis.”

ALBERTA

En 2009, le gouvernement de l'Alberta a annoncé la mise en place d'une politique régissant la conclusion d'ententes de partage de risques (*Product Listing Agreements* « PLAs ») avec les compagnies pharmaceutiques. Cette politique est entrée en vigueur en avril 2011⁶⁵:

Like other provinces, Alberta will negotiate contracts, known as product listing agreements, with brand name drug manufacturers. These contracts reduce costs through volume discounts, provide faster access to new, innovative drugs and help fund health research. Ontario, Quebec, B.C. and Manitoba currently use product listing agreements. Like other provinces, Alberta will negotiate contracts, known as product listing agreements, with brand name drug manufacturers. These agreements may reduce costs through volume discounts, enable quicker access to new and innovative drugs, or support funding for health research⁶⁶.

Selon sa politique, il appert que l'Alberta accepte la conclusion de divers types d'ententes de partage de risques pour des médicaments novateurs et, plus particulièrement, les ententes prix/volume, les ententes avec garantie de résultats, les ententes avec développement de la preuve et les ententes avec reconnaissance de dépenses (notamment en R-D)⁶⁷.

⁶⁵ GOVERNMENT OF ALBERTA, *News Release : Proposed legislation provides more accessible drug coverage, improved drug review process*, 29 avril 2009, [Ressource électronique], en ligne : <<http://alberta.ca/acn/200904/25824F365C1A0-A6AB-A92C-FFD636C05E0E27E5.html>> (site consulté le 18 mai 2011).

⁶⁶ GOVERNMENT OF ALBERTA, *News Release : Alberta to reduce drug costs and increase access to new drugs*, 30 octobre 2009, [Ressource électronique], en ligne : <<http://alberta.ca/acn/200910/27147728F7862-B441-C5BC-EFE4D66ADF9D5114.html>> (site consulté le 18 mai 2011).

⁶⁷ ALBERTA HEALTH AND WELLNESS, *Product Listing Agreements Policy*, mars 2010, [Ressource électronique], en ligne : <https://www.ab.bluecross.ca/dbl/pdfs/PLA_policy.pdf> (site consulté le 19 mai 2011):

There are four types of product listing agreements being considered:

- Price/Volume Agreement
This type of agreement addresses specific market factors, utilization or cost concerns, and includes price or volume arrangements. This agreement provides more predictable costs and better value for money.
Example: A new once-daily drug (Product A) costs \$3 per day, but another twice-daily formulation of a similar drug (Product B) is available at a cost of \$2 per day. A rebate from the manufacturer that offsets the higher cost of using Product A is included in the agreement.
- Utilization Management Agreement
This type of agreement strives to improve drug use or minimize inappropriate use. It makes the pharmaceutical industry more accountable for how drugs are used and provides government with more predictable costs.
Example: A new drug (Product C) is known to only work in 70 per cent of the population, but requires three months to determine if it is effective. The agreement

Les deux principaux objectifs qui ont motivé la création de la politique albertaine, il y a près d'un an, sont : (1) l'accès aux médicaments et (2) l'utilisation responsable des ressources financières. Selon cette politique, toute proposition d'entente doit émaner de compagnies pharmaceutiques novatrices et doit être considérablement détaillée. Cette proposition, si elle est acceptée, représentera l'essentiel d'un contrat qui sera signé par le ministre de la Santé et la compagnie. Dans sa décision de conclure ou non une entente, le ministre de la Santé prendra notamment en considération la nature prioritaire de la pathologie, les avantages thérapeutiques du médicament par rapport au comparateur, l'existence de médicaments équivalents efficaces, la complexité de l'entente proposée et les bénéfices sociétaux découlant du remboursement du médicament⁶⁸. Dans la mesure du possible, le ministre tentera de susciter une concurrence entre compagnies pharmaceutiques commercialisant des produits pour la même indication à soumettre une proposition d'entente. La majorité des ententes sont d'une durée maximale de trois ans.

Les ententes de partage de risque en Alberta sont hautement confidentielles, il n'a donc pas été possible d'identifier les produits inscrits qui ont fait l'objet de telles ententes depuis la mise en place de la politique en 2011. Néanmoins, à la suite d'un entretien avec un représentant du ministère de la Santé albertain, il appert qu'en date du 30 mars 2012, 30 propositions d'ententes ont été soumises au gouvernement albertain et 8 ententes ont été conclues, dont celle concernant le Soliris, négociée au niveau pancanadien. Parmi celles-ci, toutes ont au moins une portée financière directe (ristournes, rabais prix/volume). Jusqu'à présent, une seule entente, relative à un produit biologique, implique le développement de la preuve clinique.

Pour les ententes à portée financière impliquant une dépense dans un programme d'utilisation optimale, le représentant interrogé nous a fait part de ses inquiétudes relativement à la viabilité, à long terme, des différents programmes d'utilisation optimale qui pourraient être mis en place dans le cadre de telles ententes. Notamment, la mise en place d'un programme d'utilisation optimale qui implique la création d'emplois ou la création de nouveaux services aux patients devient problématique si, à la fin de l'entente, la compagnie ne poursuit pas son engagement.

includes having the company reimburse government for the cost of the drug used to treat patients who did not respond to the new therapy.

- Coverage with Evidence Development Agreement
This type of agreement provides access to promising drug therapy while more evidence is gathered about its effectiveness.
Example: The long-term outcomes and effects of a new rare disease drug (Product D) are not known, but there are no other treatment options for this group of patients. The agreement includes requirements for the manufacturer to complete a clinical trial to collect and report on patient outcomes.
- Health Research Capacity Development Agreement
This type of agreement supports research in drug development, drug policy and health outcomes.
Example: Product E is proven to be an effective drug. The manufacturer agrees to invest 10 per cent of product sales, under government drug programs, in a designated research fund.

⁶⁸ *Id.* Les informations additionnelles relatives au fonctionnement de la politique du programme ont été recueillies lors d'une conversation téléphonique avec M. Filip Palasz, Senior Director, Drug Utilization and Agreements – Pharmaceutical Funding and Guidance Branch.

Ainsi, dans le but d'optimiser ces programmes, le ministre de la Santé pourra accepter des ententes d'une durée de plus de trois ans.

La politique albertaine prévoit aussi la possibilité, pour une compagnie, de proposer une entente prévoyant un engagement à investir en R-D. Ces sommes sont dirigées dans un fonds administré par le gouvernement. Il est possible, pour une compagnie, de demander que son investissement soit dirigé dans un secteur particulier de la recherche. Selon le représentant du ministre de la Santé, la valeur d'un engagement à investir en R-D est variable. Premièrement, il ressort de notre conversation qu'un dollar en R-D n'équivaut pas, pour le gouvernement albertain, à un dollar de retour sur son investissement (son investissement correspondant à la décision de rembourser le médicament) en raison de l'incertitude relative aux retombées sociétales de cet investissement. Deuxièmement, dans son évaluation d'une proposition, le ministre de la Santé prend en considération le fait que la compagnie peut bénéficier de crédits d'impôt pour son investissement en R-D. Enfin, un investissement en R-D non dirigé a, pour le gouvernement albertain, plus de valeur qu'un investissement dirigé dans un secteur particulier de la recherche.

Considérant les incertitudes liées à la valeur d'investissements ou de dépenses dans des programmes d'utilisation optimale ou dans la R-D, le ministre de la Santé exige que les engagements de compagnies à cet effet soient au moins accompagnés d'une entente à portée financière directe (ristournes ou prix/volume).

Jusqu'à présent, le temps de négociation requis pour conclure une entente en Alberta s'est révélé variable, allant de six semaines à plus de neuf mois pour l'inscription de certains produits. La complexité de l'entente tout comme la flexibilité de la compagnie sont des facteurs qui ont une influence sur le temps de négociation. Notons par ailleurs que le gouvernement albertain a créé une division spécialement dédiée à la négociation d'ententes de partage de risques.

Enfin, il est intéressant de noter que, jusqu'à présent, aucune pression n'a été faite à ce jour de la part des assurés de régimes privés (ni de leur assureur) afin de pouvoir bénéficier des termes des ententes à portée financière conclues entre le gouvernement et des compagnies pharmaceutiques. Par contre, certains assureurs auraient forcé le transfert de l'assurance, pour la portion des médicaments dispendieux, au régime public.

Tableau 3 : Ententes conclues en Alberta

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2011	Eculizumab (Soliris)/ <i>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</i>	Ministre de la Santé de l'Alberta - Axelion	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle pancanadienne (à l'exception du Québec). Les représentants des provinces ont conclu avec Axelion une entente d'achat groupé de médicament pour le Soliris ⁶⁹ .

⁶⁹ IMS BROGAN, préc., note 62.

ANNEXE B : ANGLETERRE

En Angleterre, la politique des *Patient Access Scheme* («PAS»), qui est prévue dans le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* («PPRS») 2009, encadre la conclusion d'ententes de partage de risques entre le *Department of Health* et les compagnies pharmaceutiques novatrices. Le PAS prévoit la possibilité, pour une compagnie, de proposer une entente à portée clinique et/ou financière⁷⁰. Selon les modalités prévues au PAS, le NICE évalue ensuite l'opportunité d'inscrire ou non un médicament à la liste de médicaments remboursables.

⁷⁰ DEPARTMENT OF HEALTH, *Pharmaceutical Prices Regulation Scheme 2009*, Angleterre, 2009:

The Department and the ABPI [Association of the British Pharmaceutical Industry] have agreed a typology for patient access schemes whereby there are:

- Financially-based schemes; and
- Outcome-based schemes.

Financially-based schemes are where:

- The company does not alter the list price of the drug, but offers effective discounts or rebates that may be linked to (for example) the:
 - Numbers or type of patients treated (e.g. price/volume arrangement that may or may not be linked to use in different patient sub-groups);
 - Response of patients treated (there is, of course, also an 'outcome' dimension to such schemes); and
 - Numbers of doses required;
- the other option for a company would be to change the list price of the product.

Within these schemes, the Department and the ABPI note that the simplest type of scheme is one involving some sort of an adjustment to the price that the NHS [National Health Service] pays without a need for additional reporting of patient data as this places the least burden on the NHS.

Outcome-based schemes can be split into three sub-groups:

- Proven value: price increase. The company seeks agreement to a later increase in price subject to a re-review of the drug in the light of additional evidence collection as agreed with NICE [National Institute for Health and Clinical Excellence]. The company will normally be responsible for the collection of the additional evidence.
- Expected value: rebate. The company seeks agreement to a price subject to the collection of additional evidence as agreed with NICE. Such an arrangement will be subject to a rebate and subsequent reduction in list price in the event of the additional evidence not supporting the current price in a re-review in the light of the additional evidence. The company will normally be responsible for the collection of the additional evidence.
- Risk sharing. Outcomes are measured, be these patients reported outcomes or clinical outcome measures and price adjustments and/or cash transfers are made in one or both directions (between the company and the NHS) in the light of the outcomes identified relative to those anticipated in line with the terms of the scheme.

Tableau 4 : Ententes conclues en Angleterre

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2000	Atorvastatin (Lipitor)/ <i>Maladies cardiovasculaires</i>	North Staffordshire Health Authority – Parke-Davis	Continuation de traitement conditionnelle	Parke-Davis a prévu rembourser aux patients et aux assureurs jusqu'à six mois des coûts du médicament si une population de patients définie n'atteint pas une concentration de LDL inférieure. Les objectifs ayant été atteints, aucun remboursement n'a été fait par Parke-Davis. Adamski a cependant noté les difficultés rencontrées lors de la généricisation de son comparateur, le Simvastatin ⁷¹ .
2002	Beta interferon, glatiramer (Avonex, Betaferon, Copaxone,	NHS – Biogen, Schering, Teva/Aventis, Serono, Actellion Pharmaceuticals	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec	En 2002, le NICE a recommandé l'utilisation de ces médicaments uniquement dans le contexte de recherche ⁷² . Les patients traités avec ces médicaments sont donc suivis pour une période de dix ans, et le prix des médicaments est ajusté afin de maintenir un seuil de coût-efficacité de 36 000 £ ⁷³ . En 2007, certains auteurs ont qualifié cette

⁷¹ J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 9 : “The pharmaceutical company agreed to fund the health authority for wasted resources if atorvastatin failed to reduce LDL-C levels to agreed targets when patients have been properly titrated. No refunds were given in reality as all properly titrated patients reached target lipid levels helped by the recruitment of two nurses. The nurses worked with GPs and practice nurses aiding issues such as concordance, although a 20% adjustment was included in the outcome guarantee model. GP and patient participation was helped by CHD being a high priority disease area in the UK with national initiatives to improve care. However, there were problems with the scheme once generic simvastatin became available and lipid level targets were lowered in the UK.”

⁷² NICE, *Technology Appraisal TA032 : Beta Interferon and Glatiramer Acetate for the Treatment of Multiple Sclerosis*, Angleterre, 2002 : “Trusts and health authorities are encouraged to collect data on all people with MS who continue on beta interferon or glatiramer [...] The data collected could usefully include details of the patient and the reason they are receiving treatment. It would be helpful also to record the preparation used, the patient's relapse frequency and disease progression while on treatment, the development of adverse effects and neutralising antibodies, compliance with the therapy, the reasons for discontinuing therapy and the subsequent rate of progression of the disease.”

⁷³ PARLIMENTARY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY, *Postnote : MS Treatments & NICE, #168*, février 2002, p. 3 : “At the start of the scheme, manufacturers will agree target outcomes with the DH for each of the drugs. These are effectively predictions of how well the drugs will perform over a 20 year period. The NHS will start off paying the costs of the drugs outlined above. If the target outcomes are met in full, then the long-term benefits experienced by patients mean that the drugs will have been cost-effective and no price adjustment will be necessary. But if monitoring shows that the drugs have failed to deliver the agreed outcomes, the price will be adjusted accordingly to keep cost-effectiveness of the treatments to an agreed threshold. For the purposes of this scheme, the threshold agreed is £36,000 per QALY. NICE does not have a threshold, although retrospective analysis of its first year of appraisals suggests that positive recommendations were generally associated with costs per QALY (or similar measures) of £30,000 or less. In setting the threshold at £36,000 per QALY the DH

	Rebif)/Sclérose en plaques		recherche	entente d'échec, à la suite de la publication des premières données cliniques et en raison du refus des compagnies pharmaceutiques de modifier le prix des médicaments ⁷⁴ .
2002	Irinotecan (Camptosar) et Oxaliplatine (Eloxatin)/ Cancer colorectal métastatique de première ligne	NHS – Sanofi-Aventis et Pfizer	Couverture avec développement de la preuve – Seulement en recherche	En mars 2002, le NICE a recommandé d'utiliser ni l'oxaliplatine, ni l'irinotecan pour le traitement du cancer colorectal métastatique de première ligne, à l'exception du cadre d'une étude clinique ⁷⁵ . La couverture du médicament a par la suite été réévaluée en 2005 et l'inscription de ces produits a été recommandée selon les nouvelles données collectées dans le cadre des recherches cliniques ⁷⁶ .
2003	Imatinib (Gleevec)/ Leucémie myéloïde chronique	NHS – Novartis	Couverture avec développement de la preuve – Seulement en	Pour le traitement de la Leucémie myéloïde chronique, l'utilisation du Gleevec n'a été recommandée que dans le contexte d'une étude clinique ⁷⁷ . En 2003, une réévaluation avec les données cliniques collectées a amené le NICE à recommander du Gleevec sans restriction ⁷⁸ .

took NICE's experience and other factors (such as potential savings in Social Services costs from avoidance of severe disability) into account. DH estimates that costs of treatment in a full year could be around £50M, although this figure is likely to be considerably lower for 2002-03.”

⁷⁴ À ce sujet, voir J. RAFTERY, préc., note 25.

⁷⁵ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 181, et K. CHALKIDOU, A. HOY et P. LITTLEJOHNS, préc., note 26, 455. NICE, *Technology Appraisal TA033 : Irinotecan, Oxaliplatin Andralitrexed for the Treatment of Colorectal Cancer*, Angleterre, 2002 : “On the balance of clinical and cost-effectiveness, neither irinotecan nor oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and folinic acid (5FU/FA) are recommended for routine first-line therapy for advanced colorectal cancer.”

⁷⁶ NICE, *Technology Appraisal TA093 : Irinotecan, Oxaliplatin Andralitrexed for the Treatment of Colorectal Cancer*, Angleterre, 2005. “In 2003, the available data did not support widespread use of irinotecan or oxaliplatin. At the same time, the Medical Research Council (MRC) established the FOCUS trial to address the uncertainties surrounding the value of irinotecan as a first-line therapy. NICE guidance actively encouraged oncologists to enrol patients (following discussion and consent) in this trial to ensure that patients would be treated appropriately and data collected to determine the true value of these treatments. The MRC FOCUS trial reported in 2004, and NICE guidance was reviewed in 2005. Both FOCUS and other studies were used to inform the review and support a positive recommendation for irinotecan and oxaliplatin.”

⁷⁷ K. CHALKIDOU “Only in Research”: A Polite “No” or a Valuable Policy Option?” (2006) *NICE : Tackling Health Priorities*. Voir aussi J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 181.

⁷⁸ NICE, *TA70 : Guidance on the Use of Imatinib for Chronic Myeloid Leukaemia*, 2003, Angleterre. “One RCT and three case series were identified in published literature; all were sponsored by the manufacturer of imatinib. All three case series were described as open-label, non-randomised, phase II studies. Of these, one investigated the efficacy of imatinib as a second-line treatment (after failure of IFN- α) in 454 people with chronic-phase CML; one investigated the efficacy of imatinib in 181 people in the accelerated phase; and the third investigated imatinib in 229 people in blast crisis. These three case series were reviewed by the

			recherche	
2007	Bortézomib (Velcade)/ <i>Myélome multiple</i>	NHS – Johnson & Johnson	Garantie de résultats – Critères intermédiaires	En 2006, un rapport du NICE faisait état que Velcade, pour le traitement du myélome multiple, n’était pas coût-efficace au coût proposé ⁷⁹ . Johnson & Johnson a donc proposé dans sa soumission de rembourser le médicament chez les patients n’y ayant pas répondu ⁸⁰ . La réponse des patients au bortézomib est mesurée par le taux de protéine M après au maximum quatre cycles de traitement. Le traitement est poursuivi uniquement chez les patients qui ont une réponse complète ou partielle, c’est-à-dire ceux qui ont une réduction de protéine M de 50 % ou plus. La compagnie s’est engagée à rembourser au NHS le coût total du traitement pour les patients chez qui cet indicateur n’était pas atteint ⁸¹ . On a cependant fait état de la lourdeur administrative de l’entente ⁸² .
2008	Ranibizumab (Lucentis)/ <i>Dégénérescence</i>	NHS – Novartis	Plafond d’utilisation / continuation de	Afin de s’assurer de financer un médicament considéré coût-efficace, le NICE a recommandé l’utilisation du Lucentis à l’issue d’une entente de partage de risques conclue avec la compagnie

Institute when producing the previous NICE guidance on imatinib. [...] Imatinib is recommended as first-line treatment for people with Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukaemia (CML) in the chronic phase.”

⁷⁹ Craig A. HUNTER, John GLASSPOOL, Rebecca SINGER COHEN, et Abdulkadir KESKINASLAN, “A Literature Review of Risk-sharing Agreements” (2010) 2-1 *Journal of Korean Academy of Managed Care Pharmacy* 1, 4 : “The reason for the agreement dates back to 2006, when a NICE assessment concluded that Velcade was not cost-effective, costing approximately £3,000 per treatment cycle) (£38,000 per QALY)), and did not recommend its adoption. To avoid non-recommended status—which would have resulted in no or limited prescribing, and resistance by NHS to pay for the drug—Johnson & Johnson proposed a scheme in which the NHS would pay for the drug only when it was effective (determined by patients’ response; measured by tumors shrinking at a given rate during treatments as indicated by blood protein levels).”

⁸⁰ NICE, *TA129 : Bortezomib Monotherapy for Relapsed Multiple Myeloma*, Angleterre, octobre 2007, p.4.

⁸¹ *Id.*

⁸² S. WILLIAMSON, préc., note 23 : “Those that were managing the VRS successfully had allocated a member of staff to track all patients manually and follow up on a monthly basis. This was noted as being a time consuming process and very labour intensive. The 60 day claim period was sited as being too tight, with some Trusts reporting missing claims. Further anecdotal reports received whilst this work was underway indicate that many centres have missed multiple claims for bortezomib, losing significant sums of income.”

	<i>maculaire</i>		traitement conditionnelle	pharmaceutique prévoyant qu'au-delà de 14 doses, les coûts associés au traitement avec le Lucentis seraient aux frais de la compagnie ⁸³ . Le NICE a également émis comme condition que l'utilisation ne soit continuée que dans le cas où le traitement est considéré efficace selon des critères préétablis ⁸⁴ .
2008	Erlotinib (Tarceva)/ <i>Cancer bronchique non à petites cellules</i>	NHS – Roche	Plafond d'utilisation	Un coût global de traitement (y compris l'administration, les traitements des événements indésirables et les coûts de surveillance) doit être égal à celui du docétaxel ⁸⁵ . Malgré la simplicité de l'entente, certains pharmaciens ont révélé la lourdeur administrative de cette entente, qui fut cessée moins d'un an après sa conclusion ⁸⁶ .
2009	Lénalidomide (Revlimid)/ <i>Myélome multiple</i>	NHS – Celgene	Plafond d'utilisation	Dans le but de partager le risque lié à l'incertitude quant au coût-efficacité, Celgene a proposé une entente prévoyant que le coût de lénalidomide (à l'exception des coûts connexes) pour les personnes qui restent sous le traitement plus de 26 cycles (chacun de 28 jours,

⁸³ Adrian TOWSE et Louis. P. GARRISON, "Can't Get No Satisfaction? Will Pay for Performance Help? Toward an Economic Framework for Understanding Performance-Based Risk-Sharing Agreements for Innovative Medical Products" (2010) 28-2 *PharmacoEconomics* 93, 100 et NICE, *TA155 : Ranibizumab and Pegaptanib for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration*, Angleterre, août 2008 : "Ranibizumab, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of wet age-related macular degeneration if [...]the cost of ranibizumab beyond 14 injections in the treated eye is met by the manufacturer."

⁸⁴ *Id.*, p. 4 : "It is recommended that treatment with ranibizumab should be continued only in people who maintain adequate response to therapy. Criteria for discontinuation should include persistent deterioration in visual acuity and identification of anatomical changes in the retina that indicate inadequate response to therapy. It is recommended that a national protocol specifying criteria for discontinuation is developed."

⁸⁵ NICE, *TA162 : Erlotinib for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer*, Angleterre, novembre 2008 : "Erlotinib is recommended, within its licensed indication, as an alternative to docetaxel as a second-line treatment option for patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) only on the basis that it is provided by the manufacturer at an overall treatment cost (including administration, adverse events and monitoring costs) equal to that of docetaxel."

⁸⁶ S. WILLIAMSON, préc., note 23, p. 27 : "We found that it took on average 17.5 minutes of staff time to administer the scheme per patient episode. It was perceived as the best of the four schemes as it was the simplest to operate since there was no need for tracking of forms for individual patients as a discount in form of credit note was processed automatically by the manufacturer. The problems encountered appeared to be general problems with handling credit notes and maintaining financial flows. This scheme was abandoned when NICE approved erlotinib in November 2008 and was replaced by a straightforward discounted price."

				normalement pour une période de 2 ans) est pris en charge par la compagnie pharmaceutique ⁸⁷ . Le NICE a recommandé l'inscription du Revlimid, en tenant compte de l'entente de partage de risques proposée, ayant pour effet de descendre le ratio coût-efficacité à un niveau raisonnable ⁸⁸ .
2009	Ustékinumab (Stelara)/ <i>Psoriasis modéré à sévère</i>	NHS – Janssen-Cilag	Diminution du prix de vente réel/visant sous-groupe spécifique	La compagnie pharmaceutique fournit la dose de 90 mg (deux flacons de 45 mg) pour les personnes qui pèsent plus de 100 kg au coût de flacon de 45 mg ⁸⁹ .
2009	Sunitinib (Sutent)/ <i>Tumeurs stromales gastro-intestinales</i>	NHS – Pfizer	Gratuité de début de traitement	Selon le PAS proposé par Pfizer, le premier cycle de traitement de sunitinib est à ses frais pour les patients traités pour cette indication. Le NICE a recommandé l'utilisation du médicament selon le ratio coût-efficacité modifié par les modalités de cette entente ⁹⁰ . Plusieurs

⁸⁷ NICE, *TA171 : Lenalidomide for the Treatment of Multiple Myeloma in People Who Have Received at Least One Prior Therapy*, Angleterre, avril 2009, p. 12 : “The cost of lenalidomide to the NHS for a person with multiple myeloma will be capped at 26 cycles of treatment (each of 28 days, so normally administered over 2 years). A cycle will still be considered as having been completed within the scheme even if there are dose reductions and treatment interruptions during the cycle.”

⁸⁸ ISPOR, *New PPRS Scheme, 2007*, p. 16, en ligne : <http://www.ispor.org/sigs/HTA_MD/UK-National-Health-Service-Pharmaceutical-Price-Regulation-Scheme.pdf>(site consulté le 10 janvier 2012) : “Taking into account the limitation on patient numbers, and the price capping scheme, the assessed cost per QALY was in the range £28,941 to £30,350. The predicted average savings from the cost capping were in the range £3,500 to £8,000, applying to between 11% and 17% of patients. Average lifetime treatment costs (with the cost cap) were estimated at between £46,300 and £51,800.”

⁸⁹ NICE, *TA180: Ustekinumab for the Treatment of Adults with Moderate to Severe Psoriasis*, Angleterre, avril 2009, p. 6 : “The manufacturer has proposed a patient access scheme to the Department of Health. Under the scheme, for people who weigh more than 100 kg and who are prescribed the 90 mg dose (two 45 mg vials), the manufacturer will provide both vials at a total cost of £2147 (the cost of a single vial). The manufacturer has proposed that this patient access scheme will be available to the NHS at least until either a review of the guidance by NICE or the introduction of any new formulations that would render the scheme obsolete.”

⁹⁰ NICE, *TA179: Sunitinib for the First-Line Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumours*, septembre 2009, Angleterre, p. 4: “The manufacturer of sunitinib has agreed a patient access scheme with the Department of Health for GIST, in which the first treatment cycle of sunitinib is free to the NHS. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS. Costs of subsequent treatment cycles may vary in different settings because of negotiated procurement discounts.”

				pharmaciens ont cependant fait état de la lourdeur administrative de l'entente ⁹¹ .
2009	Cetuximab (Erbix) <i>Cancer colorectal métastatique (première ligne)</i>	NHS – Merck Serono	Diminution de prix – Médicaments sans frais/Ristournes	Merck rembourse 16 % des frais associés au traitement avec le cetuximab lorsque donné en combinaison avec le FOLFOX pour les patients KRAS de type sauvage. Le remboursement se fait soit par la fourniture de doses gratuites ou par un remboursement direct en argent ⁹² .
2009	Sunitinib (Sutent) <i>Cancer du rein</i>	NHS – Pfizer	Gratuité du début du traitement	Selon le PAS proposé, le premier cycle de traitement de sunitinib est aux frais de la compagnie pharmaceutique pour les patients traités pour cette indication ⁹³ . Plusieurs pharmaciens ont cependant fait état de la lourdeur administrative de l'entente ⁹⁴ .
2010	Trabectédine (Yondelis)/	NHS – PharmaMar	Plafond d'utilisation	PharmaMar, dans le but d'encadrer les incertitudes concernant le critère de coût-efficacité du Yondelis ⁹⁵ , a proposé une entente sur un

⁹¹ S. WILLIAMSON, préc., note 23, p.27 : “The responses to the sutent scheme highlight the difficulty of processing free stock and ensuring financial accountability. Pharmacy computer systems are not set up to handle free stock. This can have a detrimental effect on the average price of a drug and make the charging/ recharging of drug costs between trust finance departments and Primary Care Trusts (PCT) who pay for the cancer medicines very problematic.”

⁹² NICE, TA176: *Cetuximab for the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer*, août 2009, Angleterre, p. 16 : “Details of a patient access scheme were provided by the manufacturer based on a 16% rebate of the amount of cetuximab used when given in combination with FOLFOX for people with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer who have metastases confined to the liver. The scheme requires that patients are treated according to the final NICE guidance and that data should be provided to the manufacturer to show that the NICE guidance has been followed. Cetuximab would normally be rebated in the form of free stock at a rate of 16% for all patients in the scheme on a per patient basis, with an option for rebate via credit note or cash.”

⁹³ NICE, TA169: *Sunitinib for the First-Line Treatment of Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma*, mars 2009, Angleterre, p. 4 : “ The average daily cost of sunitinib is £74.74, with an average 6- week cycle costing £3139. The manufacturer of sunitinib (Pfizer) has agreed a patient access scheme with the Department of Health, in which the first treatment cycle of sunitinib is free to the NHS.”

⁹⁴ S. WILLIAMSON, préc., note 23, p.27 : “The responses to the sutent scheme highlight the difficulty of processing free stock and ensuring financial accountability. Pharmacy computer systems are not set up to handle free stock. This can have a detrimental effect on the average price of a drug and make the charging/ recharging of drug costs between trust finance departments and Primary Care Trusts (PCT) who pay for the cancer medicines very problematic.”

⁹⁵ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 20.

	<i>Sarcome des tissus mous avancé</i>			plafond d'utilisation de cinq cycles par patient, au-delà desquels le coût du traitement serait aux frais de PharmaMar ⁹⁶ . La conclusion de l'entente de partage de risques a eu pour effet de descendre le coût incrémental par année de vie gagnée (ICER/QALY) à 28,712 £, en assumant que 41 % des patients utiliseraient plus de cinq cycles de traitement ⁹⁷ .
2010	Certolizumab pegol (Cimzia)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	NHS – UCB Pharma	Gratuité du début de traitement	La compagnie fournit les 12 premières semaines de certolizumab pegol (10 seringues préremplies, Cimzia 200-mg) gratuitement pour tous les patients qui initient le traitement ⁹⁸ .
2010	Gefitinib (Iressa)/ <i>Cancer bronchique non à petites cellules</i>	NHS – AstraZeneca	Gratuité du début de traitement/ Plafond d'utilisation	Le traitement est disponible au coût unique de 12 200 £ par patient, indépendamment de la durée du traitement. La compagnie ne facture pas de traitement au NHS avant le troisième mois de traitement. Cela signifie que les patients qui ont besoin moins de 3 mois de traitement n'occasionnent pas de dépenses ⁹⁹ .

⁹⁶ NICE, *TA185: Trabectedin for the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma*, février 2010, Angleterre, p.12: “the manufacturer proposed a patient access scheme for trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma when treatment with anthracyclines and ifosfamide has failed or a person is intolerant of or has contraindications for anthracyclines and ifosfamide. Under this patient access scheme, the acquisition cost of trabectedin to the NHS would be capped at five cycles of treatment. The acquisition cost of trabectedin for treatment needed after the fifth cycle (that is, cycle 6 and beyond) would be met by the manufacturer.”

⁹⁷ *Id.*

⁹⁸ NICE, *TA186: Certolizumab Pegol for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*, février 2010, Angleterre, p. 5: “The manufacturer has agreed a patient access scheme with the Department of Health. Under the scheme, people receive the first 12 weeks of therapy (currently 10 pre-loaded syringes of 200 mg each) of certolizumab pegol free of charge. The scheme will be managed by a homecare provider with alternative arrangements for hospitals who initially treat patients in the hospital or hospitals that do not use a homecare provider.”

⁹⁹ NICE, *TA192: Gefitinib for the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*, juillet 2010, Angleterre, p.4-5: “The manufacturer has agreed with the Department of Health a patient access scheme in which gefitinib for first-line treatment of NSCLC will be available at a single fixed cost of £12,200 per patient irrespective of the duration of treatment. The manufacturer will not invoice the NHS until the third monthly pack of gefitinib is supplied. This means that patients who need less than 3 months of treatment will not incur a charge.”

2010	Pazopanib (Votrient)/ <i>Cancer du rein avancé</i>	NHS – GlaxoSmithKline	Diminution de prix/Garantie de résultats cliniques – critères intermédiaires	La compagnie fournit pazopanib avec la réduction de prix de 12,5 %. De plus, GSK s’est engagé à offrir des ristournes selon les résultats cliniques obtenus dans l’étude COMPARZ ¹⁰⁰ .
2011	Azacitidine (Vidaza)/ <i>Syndrome myélodysplasique, LMC, LAM</i>	NHS – Celgene	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰¹ .
2011	Golimumab (Simponi)/ <i>Arthrite psoriasique</i>	NHS – Scherring-Plough/Centocor	Diminution du prix de vente	Le coût de dose de 100 mg de golimumab est disponible pour le NHS au coût de la dose de 50 mg ¹⁰² .
2011	Romiplostim (Nplate)/ <i>Purpura</i>	NHS – Amgen	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰³ .

¹⁰⁰ NICE, *TA215: Pazopanib for the First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*, février 2011, Angleterre, p. 5-6: “Part A of the patient access scheme provides a 12.5% discount from the list price. Therefore the daily acquisition cost of pazopanib is £65.39. Part B of the patient access scheme, the details of which are ‘commercial in confidence’, offers a future rebate linked to the outcome of the head-to-head COMPARZ trial. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.”

¹⁰¹ NICE, *TA218: Azacitidine for the Treatment of Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukaemia and Acute Myeloid Leukaemia*, mars 2011, Angleterre, p. 5: “The manufacturer had agreed a patient access scheme with the Department of Health in which azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia would be available with a discount applied to all invoices (referred to as the ‘original’ patient access scheme in this document). The manufacturer subsequently proposed a revised patient access scheme, in which the discount level is revised and is commercial-in-confidence.”

¹⁰² NICE, *TA220: Golimumab for the Treatment of Psoriatic*, avril 2010, Angleterre, p. 5: “The manufacturer of golimumab has agreed a patient access scheme with the Department of Health, in which the 100 mg dose of golimumab will be available to the NHS at the same cost as the 50 mg dose. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.”

¹⁰³ NICE, *TA221: Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura*, avril 2011, Angleterre, p. 37: “The Department of Health and the manufacturer have agreed that romiplostim will be available to the NHS with a patient access scheme which makes romiplostim available with a discount on the 250 microgram vial. The size of the discount is commercial in confidence. It is the responsibility of the manufacturer to communicate details of the discount to the relevant NHS organisations.”

	<i>thrombopénique auto-immun (PTI) chronique idiopathique</i>			
2011	Golimumab (Simponi)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	NHS – Scherring-Plough/Centocor	Diminution du prix de vente	Le coût de dose de 100 mg de golimumab est disponible pour le NHS au coût de dose de 50 mg ¹⁰⁴ .
2011	Golimumab (Simponi)/ <i>Spondylarthrite ankylosante</i>	NHS – Scherring-Plough/Centocor	Diminution du prix de vente	Le coût de dose de 100 mg de golimumab est disponible pour le NHS au coût de dose de 50 mg ¹⁰⁵ .
2011	Mifamurtide (Mepact)/ <i>Ostéosarcome non métastatique de haut grade résecable</i>	NHS – Takeda	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰⁶ .
2011	Tocilizumab (RoActemra)/	NHS – Roche	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰⁷ .

¹⁰⁴ NICE, TA225: *Golimumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After the Failure of Previous Disease-Modifying Anti-Rheumatic drugs*, juin 2011, Angleterre, p. 6: “The manufacturer has agreed a patient access scheme with the Department of Health, in which the 100 mg dose of golimumab will be available to the NHS at the same cost as the 50 mg dose. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.”

¹⁰⁵ NICE, TA233: *Golimumab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis*, août 2011, Angleterre, p. 5: “The manufacturer of golimumab has agreed a patient access scheme with the Department of Health in which the 100 mg dose of golimumab will be available to the NHS at the same cost as the 50 mg dose.”

¹⁰⁶ NICE, TA235: *Mifamurtide for the Treatment of Osteosarcoma*, octobre 2011, Angleterre, p. 5: “The manufacturer of mifamurtide has agreed a revised patient access scheme with the Department of Health (which replaces an earlier patient access scheme, referred to as the 'original' patient access scheme in this document), in which mifamurtide for the treatment of osteosarcoma will be available at a reduced cost to the NHS. The nature of this cost reduction is confidential. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.”

¹⁰⁷ NICE, TA238: *Tocilizumab for the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*, décembre 2011, Angleterre, p. 5: “The manufacturer of tocilizumab (Roche Products) has agreed a patient access scheme with the Department of Health which makes tocilizumab available with a discount applied to all invoices. The level of the discount is commercial-in-confidence.”

	<i>Arthrite idiopathique juvénile systémique</i>			
2012	Nilotinib (Tasigna)/ <i>Leucémie myéloïde chronique résistante à l'imatinib</i>	NHS – Novartis	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰⁸ .

¹⁰⁸ NICE, *TA241: Dasatinib, High-Dose Imatinib and Nilotinib for the Treatment of Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukaemia (CML) (Part Review of NICE Technology Appraisal Guidance 70), and Dasatinib and Nilotinib for People with CML for Whom Treatment With Imatinib has Failed Because of Intolerance*, janvier 2012, Angleterre, p. 53: “The Department of Health and the manufacturer have agreed that nilotinib will be available to the NHS with a patient access scheme which makes nilotinib available with a discount. The size of the discount is commercial in confidence.”

ANNEXE C : FRANCE

En France, tous les médicaments font en principe l'objet d'ententes de remboursement sur des groupes de médicaments de type « remboursement » (*payback*). En effet, les ententes portant sur les groupes de médicaments ont été introduites en 2002. Celles-ci prévoient un remboursement partiel, par les compagnies pharmaceutiques, des dépenses supérieures à un seuil fixé au début de l'année pour chaque groupe de médicaments d'une même classe thérapeutique, dépendamment de plusieurs facteurs (par exemple, le cancer n'est soumis à presque aucun plafond)¹⁰⁹. Un rapport de 2008 de l'OCDE fait état de ce système :

Les fabricants doivent verser des ristournes lorsque leur chiffre d'affaires réalisé sur le marché national des médicaments remboursés dépasse l'objectif de croissance fixé par le Parlement. Cette politique a atteint un certain niveau de sophistication et différencie les ristournes à verser selon la classe thérapeutique et le degré d'innovation des produits, afin de remplir les objectifs de santé publique et d'instaurer ce qui est considéré comme une juste rémunération de l'innovation¹¹⁰.

Depuis 2008, les médicaments destinés au traitement des maladies orphelines ont été enlevés du champ d'application de ce système, mais peuvent tout de même faire l'objet d'ententes prix/volume spécifiques à un médicament. Deux ententes spécifiques ont été conclues en 2008, soit pour le Soliris et pour le Naglazyme¹¹¹.

D'autres ententes concernant l'inscription peuvent également être conclues entre les compagnies pharmaceutiques et le gouvernement. Enfin, le Comité économique des prix de la santé (CEPS), qui évalue le prix des médicaments, peut accorder l'autorisation de commercialiser à un prix donné, conditionnellement à la collecte de données cliniques additionnelles¹¹².

Notons que la majorité de ces ententes sont hautement confidentielles.

¹⁰⁹ J. ADAMSKI, et al., note 3, 4.

¹¹⁰ OCDE, *Le prix des médicaments sur un marché global : Politiques et enjeux*, Publications de l'OCDE, 2008, p.121.

¹¹¹ J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 4.

¹¹² J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 14 et ss.

Tableau 5 : Ententes conclues en France

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
Depuis 2002	Groupes de médicaments faisant partie d'une même classe thérapeutique	Haute Autorité de la Santé – <i>Les entreprises du médicament</i>	Entente sur des groupes de médicaments de type «remboursement» (<i>payback</i>)	Ententes pour chacun des groupes de médicaments faisant partie d'une même classe thérapeutique, avec des facteurs différents, selon la nécessité médicale dans le domaine. Les médicaments hautement novateurs et destinés au traitement des maladies orphelines sont exclus du champ d'application de ces ententes ¹¹³ .
2003	Risperidone (Risperdal Consta)/ <i>Schizophrénie</i>	Haute Autorité de la Santé – Johnson & Johnson	Entente de garantie de résultats – critères d'évaluation intermédiaires	Le CEPS accepte de couvrir le médicament à un prix donné, conditionnellement à la mise en place d'études cliniques. Si les résultats cliniques ne sont pas concluants, la compagnie doit rembourser le ministère pour l'excédent du prix acceptable déboursé. L'inscription du médicament a par la suite été recommandée ¹¹⁴ .
2006	Glitazone (Avandia)/ <i>Diabète</i>	Haute Autorité de la Santé – GlaxoSmithKline	Entente de garantie de résultats – critères d'évaluation	Le CEPS accepte de couvrir le médicament à un prix donné, conditionnellement à la mise en place d'études cliniques ¹¹⁵ .

¹¹³ OCDE, *Le prix des médicaments sur un marché global : Politiques et enjeux*, préc., note 110, p.121. Voir aussi J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 14 et ss.

¹¹⁴ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 181 : “France’s ministry of health agreed to cover risperidone at J&J’s asking price if J&J performed studies to evaluate whether it helps patients stay on their medications. If the studies show otherwise, J&J will reimburse France a portion of the money it spent on the drug”. Voir aussi HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, *Avis du 5 mai 2010 : Risperidone*, France, 2010, en ligne : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/risperdalconsta_-_ct-7257.pdf> (site consulté le 29 mars 2012).

¹¹⁵ J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 15 : “In this agreement, called “price maintained according to evidence generation” and which applies to Glitazone, consensus was reached that the reimbursement price would only be maintained if the medicine achieved a higher ASMR (Amelioration *du service medical rendu*, which refers to the additional therapeutic benefit versus current standards) price rating depending on the results of observational/clinical studies. If the results of those studies are negative, the company is required to pay back the difference for past utilisation and apply a price reduction on future sales.”

			intermédiaires	
.2008	Gasulfase (Naglazyme)/ <i>Syndrome de Maroteaux-Lamy</i>	Haute Autorité de la Santé – BioMarin	Entente prix-volume	Entente prix-volume avec remboursement au gouvernement en cas de dépassement du budget alloué. Entente dont les termes sont confidentiels. Se termine en 2013 ¹¹⁶ .
2008	Eculizumab (Soliris)/ <i>Hémoglobinurie hémolytique nocturne</i>	Haute Autorité de la Santé – Axelion	Entente prix-volume	Entente prix-volume avec remboursement au gouvernement en cas de dépassement du budget alloué. Entente dont les termes sont confidentiels. Se termine en 2013 ¹¹⁷ .

¹¹⁶ J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p.15. Voir aussi J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 4.

¹¹⁷ *Id.* Voir aussi J. ADAMSKI, et al., préc., note 3, 4.

ANNEXE D : AUSTRALIE

Afin qu'un médicament soit remboursé par le régime public d'assurance médicaments en Australie (*Pharmaceutical Benefit Scheme* [PBS]), il doit, dans un premier temps, être évalué par le *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC). Cet organisme évalue la valeur thérapeutique du médicament et son ratio coût-efficacité, et indique les différentes incertitudes pouvant subsister par rapport au médicament. Par la suite, lorsque requis, le *Pharmaceutical Benefits Pricing Authority* (PBPA) négocie le prix des médicaments remboursés par le PBS.

À l'issue de l'évaluation, le PBAC et le PBPA peuvent émettre la recommandation de conclure une entente de partage de risques avec la compagnie pharmaceutique en précisant la nature que l'entente devrait prendre. Le cas échéant, le *Australian Government Solicitor* rédige une ébauche d'entente qui est soumise à la compagnie pharmaceutique. Celle-ci est alors libre de proposer des modifications à la condition que celles-ci soient appuyées par une preuve d'atteinte possible à ses intérêts commerciaux. Le *Department of Health and Ageing* (DHA) est responsable de contracter ces ententes avec les compagnies¹¹⁸.

Au moment d'écrire ces lignes, plus d'une cinquantaine d'ententes prix-volume avaient été conclues en Australie. Il s'agit donc du type d'entente le plus courant en Australie¹¹⁹. Ces ententes peuvent porter soit sur un médicament ou un groupe de médicaments visant la même indication¹²⁰. Le DHA définit dans ses lignes directrices deux types d'ententes, soit les *Rebating or Recovery Arrangements* et les *Price/Volume Arrangements*, que nous assimilons toutes deux, aux fins de ce rapport, à des ententes prix-volume. Ces deux classes ne diffèrent en fait que par le caractère rétroactif de l'ajustement des prix de la première classe d'entente¹²¹.

¹¹⁸ DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING, *Guidelines for Deeds of Agreement for the Pharmaceutical Benefits Scheme*, août 2009, p. 9, en ligne: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/deedsagreement/Guidelines_for_Deeds_of_Agreement.pdf> (site consulté le 5 mars 2012).

¹¹⁹ J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 4.

¹²⁰ Meir PUGATCH, Paul HEALY and Rachel CHU, *Sharing the Burden: Could risk-sharing change the way we pay for healthcare?*, The Stockholm Network, 2010, p. 16.

¹²¹ DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING, préc., note 118, p. 10-11:

Rebating or Recovery Arrangements

These arrangements generally involve the Department recovering a percentage of expenditure once an agreed amount or subsidisation cap ('cap') has been exceeded. They are designed to address risks relating to overall expenditure uncertainty and cost-effectiveness. The cap usually expressed as a dollar amount and the rebate percentage will vary depending on the level of risk. These types of agreements may also be 'tiered', that is, they may have more than one cap with different rebates payable over each cap. In these cases the rebate payable increases once each tier has been exceeded. Rebating or recovery arrangements are the most common type of arrangement.

A risk sharing arrangement may specify different cap amounts in the successive years covered by the deed to account for estimated rates of uptake.

In many cases these thresholds are designed to encompass the extent of use estimated for the PBS restriction and the deed will include clauses that allow for the possibility of new drugs entering the market. This ensures fairness and encourages competition.

Le PBAC peut aussi recommander la conclusion d'ententes à portée clinique, soit visant la collecte de données additionnelles (*Data provision arrangements*)¹²².

Une particularité intéressante du modèle australien est qu'il prévoit les différentes modalités et décisions que peuvent prendre le PBAC et le PBPA advenant qu'une compagnie pharmaceutique présente une demande d'évaluation pour un médicament destiné au traitement d'une indication pour laquelle il existe déjà un médicament faisant l'objet d'une entente de partage de risques. À ce sujet, le PBAC peut recommander l'inscription du nouveau médicament à la condition que la compagnie se joigne à l'entente de partage de risques conclue pour le médicament précédemment listé¹²³.

Example: A sponsor agrees to rebate 30% of all Commonwealth expenditure for any sales in excess of \$20 million in a year.

Price Volume Arrangements

These agreements work similarly to rebating or recovery arrangements except that once a threshold has been reached a price reduction is triggered. In this type of arrangement the risk is shared through a reduced or lower up front cost, rather than retrospective recovery action.

Example: A sponsor agrees to a reduction in the price of the drug by 15% once the sales volume exceeds \$20 million in any year.

¹²² *Id.*, p. 11:

Data provision arrangements

These agreements are most often employed to provide the PBAC additional evidence regarding the cost-effectiveness of a listing. These can vary in their requirements and can range from the utilisation and provision of existing data, to the establishment of an entirely new process. For example, the creation of a registry designed specifically to capture data in relation to a particular listing, which would better inform future decision making.

¹²³ *Id.*:

Shared Deeds of Agreement

The need for shared agreements arises when the PBAC recommends a new medicine for listing, or an extension to an existing listing on the PBS, for the same intended population as an existing medicine that already has a deed in place. In this case, the new medicine becomes a 'New Drug' for the purposes of the original deed and in most cases will join the deed and be subject to the same arrangements that apply in the existing deed.

The definition of a 'New Drug' as contained in the de-identified deed example is designed to assist in the management of multiple deeds, promote fairness and to facilitate the process of listing competing medicines.

When a drug is to join an existing deed, both sponsors (for the new and existing medicines) are required to agree to the release of certain information that enables the finalisation of the shared deed.

The typical shared deed process commences upon receipt of a positive PBAC and PBPA recommendation. The Department then sends a letter to the sponsor/s of the current listing, advising them of the release of any necessary confidential information contained in their 'deed' with the Government, for provision to the new sponsor. Once released this detail is used to establish a 'deed' with the new sponsor, ensuring equity and fairness between listings.

If a new listing is required to 'join' or 'share' an existing arrangement, it will be subject to the timeframes contained in the existing deed.

The new sponsor can choose not to proceed with listing on the basis that it does not wish to join an existing arrangement. However, if a sponsor wishes to list without entering the existing arrangement it may need to return to the PBAC with evidence to support this approach.

Example:

Four drugs are used to treat a particular condition and the agreed market indication cap is \$80 million per year. In a particular year, sales are \$100 million, with the four sponsors having sold: \$10 million, \$20 million, \$30 million and \$40 million. Assuming a 100% rebate above the caps, sponsors rebate a total of \$20 million to the government, paying: \$2 million, \$4 million, \$6 million and \$8 million, respectively, based on their market share.

Tableau 6 : Ententes conclues en Australie

Année	Médicaments <i>l'indication</i>	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2002	Progesterone gel (Crinone)/ <i>Technique de reproduction</i>	DHA – Serono	Diminution de prix	La compagnie fournit un rabais de 49.5 % sur le produit ¹²⁴ .
2003	Etanercept (Enbrel)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	DHA – Wyeth	Entente de couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche / Entente prix- volume	Le Enbrel a été inscrit suite à la conclusion d'une entente entre le PBAC, Wyeth et la Australian Rheumatology Association, prévoyant la création d'un registre en raison d'incertitudes par rapport au coût-efficacité du médicament et d'incertitudes par rapport à sa sécurité à long terme. Le gouvernement a évalué le coût total du schème à 140 millions A\$, alors que Wyeth l'avait estimé à 100 millions A\$; Wyeth s'est donc engagé à rembourser les dépenses supérieures à ce montant. Pugatch et al. rapportent cependant que les données laissent croire que le plafond n'a jamais été dépassé. ¹²⁵
2005	Abacavir (Ziagen)/ <i>VIH</i>	DHA – GlaxoSmithKline	Diminution de prix	La compagnie fournit sans frais un cycle d'Abacavir sur trois ¹²⁶ .

¹²⁴ J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 6 : “ Cirone progesterone gel - Listing was achieved with the help of a 49.5% discount”.

¹²⁵ M. PUGATCH, P. HEALY and R. CHU, préc., note 120, 16 :

Enbrel was made available on the PBS in 2003 following an agreement between the drug's manufacturer, the PBAC and the Australian Rheumatology Association. Enbrel, along with its alternatives (Remicade (infliximab), Humira (adalimumab) and Kineret (anakinra)), had previously not been deemed cost-effective for reimbursement due to their relatively high cost per patient, per year, in addition to other uncertainties over longer-term safety. [...]The government had calculated that the cost of the scheme would total around A\$140 million a year, yet Wyeth believed that it would not go over A\$100 million annually. In order to obtain an agreement Wyeth agreed to cover any spending required above A\$100 million, with this figure adjusted annually to take into account actual and expected consumption and expenditure. Evidence since the agreement suggests that the expected amount of annual consumption has never been reached.

¹²⁶ J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 6 : “Abacavir - the Pharmaceutical Benefit Scheme would only pay for 2 packs for every 3 supplied”.

2006	Deferasirox (Exjade)/ <i>Régulation de l'érythropoïèse.</i>	DHA – Novartis	Diminution de prix	La compagnie fournit un rabais de 20 % sur le produit ¹²⁷ .
Les ententes qui suivent, à portée strictement financière (prix/volume ou ristournes), nous ont été communiquées par un représentant du PBAC. Leurs termes sont confidentiels.				
-	Abatacept (Orencia)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Bristol-Myers Squibb	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Adalimumab (Humira)/ <i>Psoriasis sévère en plaques</i>	DHA – Abott	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Adalimumab (Humira)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Abott	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Adalimumab (Humira)/ <i>Crohn</i>	DHA – Abott	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Adapalene (Différine) / <i>Acné sévère</i>	DHA – Galderma	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Ambrisentan (Volibris) / <i>Hypertension artérielle pulmonaire</i>	DHA – GlaxoSmithKline	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Azacitidine (Vidaza)/ <i>Syndrome myelodysplastique</i>	DHA – Celgene	Entente à portée financière	Termes confidentiels

¹²⁷ *Id.* : “Cirone progesterone gel - Listing was achieved with the help of a 49.5% discount, and Deferasirox - a 20% discount was applied to achieve reimbursement”.

-	Bevacizumab (Avastin)/ <i>Cancer colorectal métastatique</i>	DHA – Roche	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Bortezomib (Velcade)/ <i>Myélome multiple</i>	DHA – Janssen Cilag	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Bosentan (Tracleer)/ <i>Hypertension artérielle pulmonaire</i>	DHA – Actelion	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Botulinum toxin type A (Botox)/ <i>Spasmes</i>	DHA – Allergan	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Botulinum toxin type A (Botox)/ <i>Hyperhidrose sévère</i>	DHA – Allergan	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Certolizumab (Climzia)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – UCB Pharma	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Cetuximab (Erbix)/ <i>Cancer colorectal métastatique</i>	DHA – Bristol-Myers Squibb	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Cinacalcet (Sensipar)/ <i>Affection du foie</i>	DHA – Amgen	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Darunavir (Prezista)/ <i>VIH</i>	DHA – Janssen Cilag	Entente à portée financière	Termes confidentiels

-	Dasatinib (Sprycel)/ <i>Leucémie myéloïde chronique</i>	DHA – Bristol-Myers Squibb	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Deferasirox (Exjade)/ <i>Régulation de l'érythropoïèse.</i>	DHA – Novartis	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Desvenlafaxine (Pristiq)/ <i>Dépression majeure</i>	DHA – Wyeth	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Dutasteride (Avodart)/ <i>Symptômes du tract urinaire inférieur</i>	DHA – GlaxoSmithKline	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Efavirenz (Stocrin)/ <i>VIH</i>	DHA – Merck Sharp	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Eltrombopag (Revolade)/ <i>Purpura thrombopénique idiopathique</i>	DHA – GlaxoSmithKline	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Erlotinib (Tarceva)/ <i>Cancer du poumon</i>	DHA – Roche	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Etanercept (Enbrel)/ <i>Psoriasis sévère en plaques</i>	DHA – Pfizer	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Etanercept (Enbrel)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Pfizer	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Exenatide (Byetta)/ <i>Diabète</i>	DHA – Eli Lilly	Entente à portée financière	Termes confidentiels

-	Fentanyl citrate (Actiq)/ <i>Soins palliatifs du cancer</i>	DHA – Orphan Australia	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Fingolimod (Gilenya)/ <i>Sclérose en plaques</i>	DHA – Novartis	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Fludarabine phosphate (Fludara)/ <i>Leucémie lymphotique</i>	DHA – Genzyme	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Golimumab (Simponi)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Janssen Cilag	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Iloprost trometamol (Ventavis)/ <i>Hypertension artérielle</i>	DHA – Bayer	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Imatinib mesylate (Gleevec)/ <i>Leucémie myéloïde chronique</i>	DHA – Novartis	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Infliximab (Remicade)/ <i>Crohn</i>	DHA – Janssen Cilag	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Infliximab (Remicade)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Janssen Cilag	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Insulin detemir (Levemir)/ <i>Diabète</i>	DHA – Novo Nordisk	Entente à portée financière	Termes confidentiels

-	Insulin glargine (Lantus)/ <i>Diabète</i>	DHA – Sanofi Anventis	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Lacosamide (Vimpat)/ <i>Épilepsie</i>	DHA – UCB Pharma	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Lanthanum carbonate (Fosrenol)/ <i>Troubles du foie</i>	DHA – Shire	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Lapatinib (Tykerb)/ <i>Cancer du sein métastatique</i>	DHA – GlaxoSmithKline	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Lenalidomide (Revlimid)/ <i>Myélome multiple</i>	DHA – Celgene	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Levodopa plus carbidopa (Duodopa) / <i>Parkinson</i>	DHA – Merck Sharp	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Maraviroc (Celsentri)/ <i>VIH</i>	DHA – ViiV Healthcare	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Methylnatrexone bromide (Relistor)/ <i>Constipation induite</i>	DHA – Link Medical	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Natalizumab (Tysabri)/ <i>Sclérose en plaques</i>	DHA – Biogen	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Olanzapine (Zyprexa)/ <i>Schizophrénie</i>	DHA – Eli Lilly	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Omalizumab (Xolair)/ <i>Asthme allergique</i>	DHA – Novartis	Entente à portée financière	Termes confidentiels

	<i>sévère</i>			
-	Oxybutynin (Oxytrol)/ <i>Hyperactivité</i>	DHA – Hospira	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Paliperidone (Invega)/ <i>Schizophrénie</i>	DHA – Janssen Cilag	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Poly-L-lactic acid (Sculptra)/ <i>Lipoathrophie faciale</i>	DHA – Sanofi Aventis	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Posaconazole (Noxafil)/ <i>Prophylaxie</i>	DHA – Merck Sharp	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Prasugrel (Effient)/ <i>Syndromes coronariens</i>	DHA – Eli Lilly	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Ranibizumab (Lucentis)/ <i>Dégénérescence maculaire</i>	DHA – Novartis	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Rituximab (Mabthera)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Roche	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Rituximab (Mabthera)/ <i>Leucémie lymphatique chronique</i>	DHA – Roche	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Rivaroxaban (Xarelto)/ <i>Prévention de thrombose veineuse.</i>	DHA – Bayer	Entente à portée financière	Termes confidentiels

-	Romiplostim (Nplate)/ <i>Purpura thrombopénique idiopathique</i>	DHA – Amgen	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Sevelamer (Renagel)/ <i>Troubles du foie</i>	DHA – Genzyme	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Sorafenib (Nexavar)/ <i>Carcinome hépatique avancé</i>	DHA – Bayer	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Sunitinib (Sutent)/ <i>Carcinome rénal et gastro-intestinal</i>	DHA – Pfizer	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Teriparatide (Forteo)/ <i>Ostéoporose sévère</i>	DHA – Eli Lilly	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Thalidomide (Thalomid)/ <i>Myélome multiple – première ligne</i>	DHA – Celgene	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Tipranavir (Aptivus)/ <i>VIH</i>	DHA – Boehringer Ingelheim	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Tobramycin (Tobrex)/ <i>Pseudomonas aeruginosa chez patients atteints de fibrose kystique.</i>	DHA – Alcon	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Tocilizumab (Actmera)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Roche	Entente à portée financière	Termes confidentiels

-	Trastuzumab (Herceptin)/ <i>Cancer du sein métastatique</i>	DHA – Roche	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Ustekinumab (Stelara)/ <i>Psoriasis en plaques sévère</i>	DHA – Janssen Cilag	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Varenicline tartrate (Champix)/ <i>Cessation du tabac</i>	DHA – Pfizer	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Voriconazole (Vfend)/ <i>Infections fongiques</i>	DHA – Pfizer	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Zoledronic acid (Zometa et Aclasta)/ <i>Myélome multiple et métastases osseuses</i>	DHA – Novartis	Entente à portée financière	Termes confidentiels

ANNEXE E : ALLEMAGNE

Le processus d'évaluation des médicaments en Allemagne a été grandement modifié en 2011. Avant cette date, aucune mesure d'établissement des prix ne s'appliquait aux produits pharmaceutiques. La compagnie était donc libre d'établir librement le prix de vente¹²⁸. Cependant, afin d'éviter que les produits se retrouvent sur la liste « négative » de remboursement, plusieurs ententes prévoyant des ristournes ou prix-volume ont alors été signées par les *Sickness Funds*, soit les Agences régionales de la santé, et les compagnies pharmaceutiques. Ces ententes étaient de nature strictement financière et hautement confidentielles¹²⁹.

Depuis janvier 2011, la conclusion d'ententes de partage de risques peut se faire à l'issue d'un processus centralisé d'évaluation des produits pharmaceutiques conduit conjointement par le *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) et le *Federal Joint Committee* (FDL)¹³⁰. Tous les produits pharmaceutiques brevetés recevant l'autorisation de commercialiser doivent maintenant faire l'objet de ce processus d'évaluation¹³¹.

Notons que le nouveau prix atteint à l'issue de négociations n'est pas le prix officiel d'inscription, qui demeure celui publiquement identifié au moment de l'inscription du médicament à la liste de médicaments remboursables¹³². Ce prix affiché est celui qui s'applique aux assureurs privés¹³³.

¹²⁸ Andreas GERBER, Stephanie STOCK et Charalabos-Markos DINTSIOS, "Reflections on the Changing Face of German Pharmaceutical Policy: How Far is Germany from Value-Based Pricing?" (2011) 29-7 *Pharmacoeconomics* 549, 549.

¹²⁹ J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 4.

¹³⁰ A. GERBER, S. STOCK et C.-M. DINTSIOS, préc., note 128, 549.

¹³¹ Diana OGNANOVA, Annette ZENTNER et Reinhard BUSSE, "Pharmaceutical reform 2010 in Germany: Striking a balance between innovation and affordability" (2011) 17-1 *Eurohealth* 11,11.

¹³² A. GERBER, S. STOCK et C.-M. DINTSIOS, préc., note 128, 552.

¹³³ D. OGNANOVA, A. ZENTNER et R. BUSSE, préc., note 131,12-13.

Tableau 7 : Ententes conclues en Allemagne

Année	Médicaments/ <i>Indication</i>	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
-	Analogues d'insuline / <i>Diabète</i>	<i>Sickness Funds</i> – Compagnie	Entente confidentielle	Entente confidentielle ¹³⁴
-	Olanzapine (Zyprexa) / <i>Schizophrénie</i>	<i>Sickness Funds</i> – Compagnie	Entente confidentielle	Entente confidentielle ¹³⁵
-	Risperidone (Risperdal) / <i>Schizophrénie</i>	<i>Sickness Funds</i> – Compagnie	Entente confidentielle	Entente confidentielle ¹³⁶
-	Clopidrogel (Plavix) / <i>Événements thrombolitiques</i>	<i>Sickness Funds</i> – Compagnie	Entente confidentielle	Entente confidentielle ¹³⁷
2007	Zoledronic acid (Zometa et Aclasta)/ <i>Ostéoporose</i>	Deutsche Angestellten- Krankenkasse – Novartis	Entente de garantie de résultats – critères d'évaluation	Dans cette entente, Novartis couvre le prix du médicament pour tout patient subissant une fracture un an après l'initiation du traitement à l'un de ces médicaments ¹³⁸ .

¹³⁴ J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 4 : “Current schemes include the insulin analogues.”

¹³⁵ *Id.* : “Current schemes include [...] olanzapine.”

¹³⁶ *Id.* : “Current schemes include [...] risperidone.”

¹³⁷ *Id.* : “Current schemes include [...] clopidrogel.”

¹³⁸ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 186. “Novartis will cover the drug costs of any patient who experiences a fracture within 1 year of being treated with zoledronic acid. In return, the insurer agrees to shift the treatment of its patients to zoledronic acid and ensure Novartis a share of the osteoporosis market.”

			finaux	
2008	Cyclosporin A (Sandimmun optoral), mycophenolic acid (myfortic) or ceverolimus (certican)/ <i>Immuno-suppresseur/ Transplantation de foie</i>	Deutsche Angestellten-Krankenkasse – Novartis	Entente de garantie de résultats – critères d'évaluation finaux	Dans cette entente, Novartis couvre le prix du médicament pour tout patient perdant son foie à la suite d'une transplantation ¹³⁹ .

¹³⁹ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 186. “Novartis agrees to refund the cost of cyclosporin, mycophenol acid or everolimus if a patient loses his/her donor kidney”.

ANNEXE F : SUÈDE

En Suède, le processus d'établissement des prix et celui d'évaluation pour le remboursement des médicaments sont effectués par un processus unique conduit par le *Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* («TLV») ¹⁴⁰. La méthode d'évaluation présente plusieurs similarités avec le *Value Based Pricing* («VBP»). Lorsque le ratio coût-efficacité d'un médicament est jugé trop élevé ou incertain suite à l'évaluation par le TLV, et que la recommandation est négative ou positive assortie de conditions, la compagnie est invitée à délibérer sur ces conditions ou restrictions ¹⁴¹.

Les ententes négociées entre le TLV et la compagnie pharmaceutique visent habituellement à générer des données cliniques sur les incertitudes qui peuvent subsister à l'issue de l'évaluation ¹⁴². Le TLV n'effectue pas de négociation directe sur le prix des médicaments ¹⁴³.

Étant donné le fonctionnement de l'évaluation du médicament et la réévaluation constante des médicaments inscrits, plusieurs ententes de couverture avec développement de la preuve ont été conclues en Suède.

¹⁴⁰ Szymon JAROWSLASKI et Mondher TOUMI, "Market Access Agreements for Pharmaceuticals in Europe : Diversity of Approaches and Underlying" (2011) 11-259 *BMC Health Services Research* 1,2.

¹⁴¹ PHARMACEUTICAL BENEFITS BOARD, *Working guidelines for the pharmaceutical reimbursement review*, 2007, p.15, en ligne : < <http://www.tlv.se/Upload/English/Guidelines-for-Companies.pdf>> (site consulté le 8 février 2012).

¹⁴² Michael WILLIS, Ulf PERSSON, York ZOELNER et Birgit GRADL, "Reducing Uncertainty in Value-Based Pricing Using Evidence Development Agreements: The Case of Continuous Intraduodenal Infusion of Levodopa/Carbidopa (Duodopa®) in Sweden" (2010) 8-6 *Applied Health Economics & Health Policy* 377, 380.

¹⁴³ PHARMACEUTICAL BENEFITS BOARD, *The Swedish Pharmaceutical Reimbursement System*, 2007, p. 3, en ligne : <<http://www.tlv.se/Upload/English/ENG-swe-pharma-reimbursement-system.pdf>> (site consulté le 8 février 2012).

On indique dans les lignes directrices que l'organisme n'effectue pas de négociation des prix pour trois raisons :

Why are we not eager to force the price down as much as possible? There are mainly three reasons:

Not possible to efficiently set prices

We don't believe that it really is possible for a government agency to efficiently set prices as the pharmaceutical companies will soon learn to adjust their prices accordingly. For example, if the reimbursement agency always tries to get a 30 percent lower price, the companies will learn to start the negotiation with a price 30 percent higher than they actually want.

Let the market work as freely as possible

Secondly, the pharmaceutical market is very regulated. But we do not want to regulate it more than necessary. We want to allow the market to work as freely as possible by letting the companies set the price and then decide whether or not we as taxpayers and patients are willing to buy that particular drug.

Stimulate innovations

And thirdly, a reimbursement system which uses cost-effectiveness from a societal perspective can play an important role when it comes to stimulating innovations.

If the pharmaceutical industry can rely on us being ready to pay a high price for drugs which are beneficial to society, then they will probably deliver more new drugs for urgent treatments.

Tableau 8 : Ententes conclues en Suède

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2003	Levodopa/Cardidopa (Duodopa)/ <i>Parkinson</i>	PBB – Abbott Labs	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur le coût-efficacité sont requises ¹⁴⁴ .
2003	Insulin glargine (Lantus)/ <i>Diabète</i>	PBB – Sanofi- Aventis	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur le coût-efficacité sont requises chez les patients atteints de diabète de type II ¹⁴⁵ .
2003	Orlistat (Xenical) and sibutramine (Sibutral)/ <i>Obésité</i>	PBB – Roche et Abbott Labs	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données sur l'utilisation dans le système de santé suédois sont requises ¹⁴⁶ .
2003	Gel de Testosterone (Androgel)/ <i>Hypogonadisme</i>	PBB – Abbott Labs	Couverture avec développement de la preuve –	Des données sur l'utilisation dans le système de santé suédois sont requises ¹⁴⁷ .

¹⁴⁴ M.WILLIS, U. PERSSON, Y. ZOELLNER et B. GRADL, préc., note 142, 378 :

TLV was uncertain of the cost effectiveness in actual practice and deferred a final decision until observational data from the DAPHNE study became available. Second, acceptance of economic modelling and use of temporary reimbursement conditional on additional evidence development provide a mechanism for risk sharing between TLV and manufacturers, which enabled patient access to a drug with proven clinical benefit while necessary evidence to support claims of cost effectiveness could be generated.

¹⁴⁵ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 181.

¹⁴⁶ *Id.*

¹⁴⁷ *Id.*

			seulement avec recherche	
2003	Rosuvastatin (Crestor) et ezetimibe (Ezetrol)/ <i>Hypercholestérolémie</i>	PBB – AstraZeneca, Merck Sharp & Dome Schering Plough	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données sur la pratique clinique en Suède et sur les effets à long terme sur la morbidité et sur la mortalité sont requises ¹⁴⁸ .
2004	Insulin detemir (Levemir)/ <i>Diabète</i>	PBB – Novo Nordisk	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	La compagnie doit fournir des données additionnelles sur la relation entre les événements d’hypoglycémie nocturnes et sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur les bénéfices à long terme de la thérapie ¹⁴⁹ .
2004	Efalizumab (Raptiva)/ <i>Psoriasis en plaques</i>	PBB – Roche	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur la qualité de vie et sur l’efficacité à long terme provenant de l’usage dans la pratique clinique en Suède sont requises ¹⁵⁰ .
2004	Risperidone (Risperdal)/ <i>Schizophrénie</i>	PBB – Johnson & Johnson	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur la qualité de vie et sur l’efficacité à long terme provenant de l’usage dans la pratique clinique en Suède sont requises ¹⁵¹ .
2005	Pimecrolimus (Elidel)/ <i>Eczéma atopique</i>	PBB – Novartis	Couverture avec développement de la preuve –	Des données additionnelles sur l’efficacité du pimecrolimus chez les patients résistant au traitement stéroïdien et sur l’usage dans la pratique clinique quotidienne sont requises ¹⁵² .

¹⁴⁸ *Id.*

¹⁴⁹ *Id.*, p. 4 : “The company must provide additional data on the relationship between the number of nightly hypoglycemia events and patients’ quality of life as well as the long-term benefits of therapy.”

¹⁵⁰ *Id.*: “Additional data on quality of life and effectiveness from use in real clinical practice required.”

¹⁵¹ *Id.*: “Additional data on quality of life and hospitalization from use in real clinical practice required.”

			seulement avec recherche	
2006	Inhalable insulín (Exubera) <i>Diabète</i>	PBB – Pfizer	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles pour supporter la valeur économique de l’insuline inhalable dans un contexte clinique quotidien en Suède sont requises ¹⁵³ .
2006	Rimonabant (Acomplia)/ <i>Obésité</i>	PBB – Sanofi Aventis	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur les effets à long terme et sur la valeur économique dans un contexte suédois d’utilisation quotidienne sont requises ¹⁵⁴ .
2006	Rasagiline (Azilect)/ <i>Parkinson</i>	PBB – H. Lundbeck	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur le coût-efficacité de la rasagiline versus l’entakapon et la seligilin sont requises ¹⁵⁵ .
2007	Lyophilisate (DesmoMelt)/ <i>Énurésie nocturne</i>	PBB – ALK Sverige	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur les effets à long terme du lyophilisate et une nouvelle évaluation économique basée sur les coûts et les effets dans la pratique médicale suédoise sont requises ¹⁵⁶ .
2007	Varenicline (Champix)/	PBB – Pfizer	Couverture avec développement	Des données additionnelles sur les effets à long terme provenant du Champix en Suède sont requises ¹⁵⁷ .

¹⁵² *Id.*: “The company shall provide additional data on the effect of pimecrolimus for patients who are resistant to steroid-treatment and its use in the Swedish clinical day-to-day setting.”

¹⁵³ *Id.*: “The company shall provide additional data to support the economic value of inhalable insulin in a Swedish clinical day-to-day setting.”

¹⁵⁴ *Id.*: “The company shall provide additional data on the long-term effects of rimonabant and its economic value in a Swedish clinical day-to-day setting.”

¹⁵⁵ *Id.*: “The company shall provide additional data on the cost-effectiveness of rasagiline versus entakapon and selegilin.”

¹⁵⁶ *Id.*: “The company shall provide additional data on the long-term effects of lyophilisate and a new health-economic evaluation based on costs and medical effects of the drug in clinical practice.”

¹⁵⁷ *Id.*: “The company shall provide additional data on the long-term effects of Champix.”

	<i>Arrêt du tabagisme</i>		de la preuve – seulement avec recherche	
2007	Human papillomavirus quadrivalent (Gardasil)/ <i>Vaccin</i>	PBB – Sanofi Pasteur	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur le cout-efficacité à long terme sont requis ¹⁵⁸ .
2007	Rotigotine (Neupro)/ <i>Parkinson précoce</i>	PBB – Schwarz Pharma	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur l’efficacité du Neupro dans un contexte quotidien d’utilisation sont requis ¹⁵⁹ .

¹⁵⁸ *Id.*: “The company shall provide additional data on ongoing and planned studies in order to determine the cost-effectiveness from a long-term perspective. Data provided every 6 months starting from 01/10/2007.”

¹⁵⁹ *Id.*: “The company shall provide additional data the effect of Neupro in the Swedish clinical day-to-day setting.”

ANNEXE G : ITALIE

L'Italie est l'un des pays ayant le plus largement implanté l'utilisation des ententes de partage de risques, principalement pour les médicaments indiqués pour le traitement du cancer. Aucun instrument législatif ne prévoit spécifiquement ces outils; leur utilisation est plutôt intrinsèque au processus de négociation et d'établissement des prix des médicaments, qui est fait conjointement en Italie¹⁶⁰. À la suite de commercialisation d'un médicament, c'est le *Comité pour l'établissement des prix et pour le remboursement de l'Agence italienne des médicaments* (AIFA) qui effectue l'évaluation et qui propose différents types d'ententes de partage de risques selon l'incertitude relative au remboursement du médicament. L'Italie a son propre système de classification des ententes de partage de risques : (1) paiement avec garantie de résultats (*Payment by results*), (2) partage de coûts (*Cost-sharing*) et (3) partage de risques (*Risk-sharing*)¹⁶¹.

Les ententes de partage de coûts sont strictement basées sur des considérations financières. Espin et al. ont cependant relevé environ 35 ententes prix-volume pour des produits pharmaceutiques¹⁶². Ces ententes étant cependant confidentielles, nous ne connaissons ni les médicaments ni les termes en faisant l'objet. Les ententes de partage de coûts en Italie incluent aussi les ententes de gratuité de début de traitement¹⁶³.

Les ententes de paiement avec garantie de résultats et de partage de risques lient le remboursement d'un médicament aux résultats cliniques obtenus. En effet, le ministère de la Santé italien module le remboursement selon la réponse clinique chez les patients. Pour les ententes *de paiement avec garantie de résultats*, les patients non-répondeurs cessent le traitement, et il y a remboursement complet du coût du traitement par la compagnie pharmaceutique¹⁶⁴. Les ententes de partage de risques prévoient quant à elles un remboursement partiel du coût du traitement chez les non-répondeurs¹⁶⁵.

¹⁶⁰ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 16.

¹⁶¹ *Id.*

¹⁶² *Id.*

¹⁶³ Livio GARATTINI et Gianluigi CASADEI, "Risk Sharing Agreements : What Lessons from Italy ?" (2011) 27-2 *International Journal of Technology Assesment in Health Care* 169, 169 : "Cost sharing includes no efficacy evaluation; there is just a price discount usually limited to the first 2–3 months or cycles of therapy. These discounts are usually monetary: manufacturers are expected to pay- back half of the reimbursed price."

¹⁶⁴ *Id.* Voir également J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 16.

¹⁶⁵ L. GARATTINI et G. CASADEI, préc., note 163, 169. Ces auteurs distinguent ces deux types d'ententes de la manière suivante :

[Those] two types of contracts are based on the rates of "nonresponders," defined as disease progression or progression-related death, unacceptable toxicity not allowing continuation of treatment or toxicity-related death. Non-responders have to be identified within a pre-set time for each drug/indication, usually from 4 to 12 weeks (median, 8 weeks). The manufacturer is expected to pay-back half (risk-sharing) or the full price (payment-by- results) for each nonresponder.

Notons que l'AIFA a développé un portail internet contenant un registre permettant le suivi des patients recevant un traitement fourni dans le cadre d'une entente à portée clinique ¹⁶⁶. Malgré les avantages au niveau de la transparence de ces ententes, Garatini et Casadei soulignent néanmoins la difficulté d'implantation de ces ententes par rapport à des ententes à portée clinique, notamment en raison de leur complexité :

Concerns have been voiced recently about whether outcome arrangements should be preferred to the easier-to-manage price-volume agreements. The experience in Italy seems to support these doubts: despite their “science appeal,” the so-called innovative pricing arrangements are likely to represent a new but more complicated way of discounting and rebating, and the burden ties mainly on payers (i.e., the health authorities). Full transparency on the reliability of nonresponder criteria and actual compliance with registry requirements is needed to understand whether the current Italian experience can evolve toward a credible and consistent tool for assessing cost-effectiveness, and the impact on public expenditure should be transparent too ¹⁶⁷.

L'évaluation des médicaments étant intrinsèquement liée au processus de négociation, les types d'ententes portant sur l'inscription d'un médicament particulier pouvant être conclues par l'AIFA et une compagnie pharmaceutique ne sont pas limités à ceux prévus dans les lignes directrices de l'organisme. Il y a également les ententes de type *Multiple Innovative Access Schemes*, qui sont essentiellement des ententes basées sur des considérations financières, variant par leurs modalités ¹⁶⁸.

Il est intéressant de souligner que les auteurs Russo et al. ont rapporté que l'utilisation des ententes de partage de risques pour les médicaments a permis de réduire le temps nécessaire d'environ 256 jours pour qu'une nouvelle technologie soit accessible aux patients ¹⁶⁹.

¹⁶⁶ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 16 . Pour accéder au registre : <<http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/>>. Voir également à ce sujet L. GARATTINI et G. CASADEI, préc., note 163, 169.

¹⁶⁷ L. GARATTINI et G. CASADEI, préc., note 163, 170.

¹⁶⁸ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p.16.

¹⁶⁹ P. RUSSO, F. S. MENNINI, P. D. SIVIERO et G. RASI, préc., note 14, 2084 : authorization with a risk-sharing agreement was associated with a rapid patient access, characterized by a mean shortening of 256 days [i.e. a median of 83.7 days (SEM = 14.6) for the access of products authorized with a risk-sharing agreement versus a median of 342.7 days (SEM = 20.8) for the access of products authorized without a risk-sharing agreement; P < 0.001, Figure 1B].”

Tableau 9 : Ententes conclues en Italie

Année	Médicaments / indications	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2002	Ensembles des médicaments	INHS – Compagnies, distributeurs, pharmaciens, régions	Entente de type « remboursement » (<i>payback</i>)	Les dépenses en médicaments ne peuvent dépasser 13 % du budget alloué à la santé en Italie. En cas de dépassement, il y a remboursement de 60 % des sommes par les compagnies pharmaceutiques, les grossistes et les distributeurs et de 40 % par la région dépassant ce seuil ¹⁷⁰ .
-	Médicaments particuliers	INHS – Compagnies pharmaceutiques	Ententes prix-volume	Espin et al. ont fait état d'environ 35 ententes prix-volume visant des médicaments particuliers en Italie ¹⁷¹ .
2006	Dasatinib (Sprycel)/ <i>Leucémie myéloïde</i>	INHS – Bristol Myers Squibb	Diminution de prix au début de traitement / Continuation de	Le INHS paie le Sprycel la moitié du prix régulier pour les trois premiers mois pour tous les patients, puis la réponse est mesurée. Si elle est positive, le INHS paie ensuite le Sprycel au prix complet ¹⁷² .

¹⁷⁰ Jaime ESPIN et Joan ROVIRA, *Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe – Final Report*, Commission européenne, 2007, p. 109, en ligne : <<http://www.easp.es/web/Documentos/OtrosDocumentos/EASPRReportPandREurope.pdf>> (site consulté le 19 janvier 2012) :

Since 2002 public pharmaceutical expenditure cannot be higher than 13% of public health expenditure. If, at the year's end, that threshold is crossed (or if periodical monitoring during the year indicates it is likely to be surpassed), then the industry, wholesaler, pharmacists and regions have to refund the excess. Regions refund 40% of the excess while the industry and distributors refund the remaining 60%. Payback applies to the entire pharmaceutical budget. The target is 13% of public health expenditure (16% if hospital expenditure is included).

Voir aussi J. ADAMSKI et al, note 3, 5.

¹⁷¹ J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 16 : “Italy has approximately 35 price volume agreements on pharmaceuticals.”

¹⁷² T. STAFINSKI, C. J. MCCABE et D. MENON, préc., note 5, 130 :

Health outcomes guarantee; NHS agreed to pay for dasatinib at half the regular price for the first 3 months for all pts; response assessed after 3 months; NHS agreed to pay the full price of the drug for pts who continue to receive treatment beyond the first 3 months. Registry established. Information collected: prescribing information, adverse events, disease stage, progression and treatment withdrawals.

	<i>chronique et Leucémie sévère lymphoblastique</i>		traitement conditionnelle	
2006	Erlotinib (Tarceva) /Cancer du poumon	INHS - Roche	Diminution de prix au début de traitement / Continuation de traitement conditionnelle	Le INHS paie le Tarceva la moitié du prix régulier pour les deux premiers cycles de traitement, puis la réponse est mesurée. Si elle est positive, le INHS paie subséquemment le Tarceva au prix régulier ¹⁷³ .
2007	Galantamine (Aricept), le Donepezil (Exelon) et la Rivastigmine (Reminyl)/ Alzheimer	INHS – Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson	Gratuité du début de traitement / Continuation de traitement conditionnelle	Schème CRONOS : Les médicaments faisant partie de CRONOS sont évalués par rapport à leur efficacité à court terme, trois mois après l'initiation du traitement. Lors de cette période, les médicaments étaient fournis sans frais par les compagnies. Ces médicaments sont remboursés pour une période maximale de deux ans. Si les patients étaient répondeurs au médicament, le payeur public remboursait ensuite le médicament ¹⁷⁴ .
2007	Sunitinib (Sutent)/ Carcinome cellulaire rénal	INHS – Pfizer	Diminution de prix au début du traitement / Continuation de traitement conditionnelle	Pour les trois premiers mois d'utilisation, un rabais de 50 % est donné aux hôpitaux. Si les médicaments sont efficaces chez un patient, ils sont ensuite remboursés à leur prix complet. Dans le cas contraire, le traitement est arrêté ¹⁷⁵ .
2007	Sorafenib (Nexavar)/	INHS – Bayer	Diminution de prix au début du	Pour les trois premiers mois d'utilisation, un rabais de 50 % est donné aux hôpitaux. Si les médicaments sont efficaces chez un

¹⁷³ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 24.

¹⁷⁴ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 184 : “During first 3 months, patients starting Alzheimer’s disease drugs are assessed for short-term effectiveness. Drug provided free by manufacturer. If treatment goals are met after 3 months, treatment is continued for a max of 2 years—drug costs reimbursed by national health service.” Voir aussi J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 8.

¹⁷⁵ *Id.*, 6 : “A hospital discount of 50% applies to the first 2/3 months of Drugs treatment with [...] Sutent (sunitinib). For responding patients, the treatment is then reimbursed and the discount dropped.”

	<i>Carcinome cellulaire rénal</i>		traitement / Continuation de traitement conditionnelle	patient, ils sont ensuite remboursés à leur prix complet. Dans le cas contraire, le traitement est arrêté ¹⁷⁶ .
2008	Ivradidine (Corientor)/ <i>Angine Pectoris chronique</i>	INHS – Servier	Couverture avec développement de la preuve	L’AIFA a accepté le remboursement temporaire du Corientor pour un certain nombre de temps/patients, afin de pouvoir collecter des données cliniques concernant la sécurité et l’efficacité du médicament ¹⁷⁷ .
2008	Temsirolimus (Torisel) <i>/Carcinome rénal avancé</i>	INHS – Wyeth	Gratuité du début du traitement	Le Torisel est fourni sans frais pour les deux premiers mois d’utilisation, pour les patients non-répondeurs ¹⁷⁸ .
2008	Panitumumab (Vectibix)/ <i>Cancer colorectal</i>	INHS - Amgen	Garantie de résultats cliniques – critères intermédiaires / Continuation de traitement conditionnelle	L’INHS rembourse le médicament pour une durée de deux mois et la réponse est ensuite évaluée. Si la réponse est sous un seuil prédéterminé, il y a cessation de traitement chez le patient et remboursement de la totalité de 50 % des frais liés au médicament par la compagnie. Si elle est supérieure au seuil, il y a continuation du traitement ¹⁷⁹ .
2008	Avastin (Bevacuzimab)/ <i>Toutes</i>	INHS – Novartis	Plafond d’utilisation (de paiement) /	Les dépenses par patient pour le traitement des différentes indications approuvées ne peuvent dépasser 25,941 € par année ¹⁸⁰ . Il est intéressant de noter que l’entente se fait indépendamment de

¹⁷⁶ *Id.* : “A hospital discount of 50% applies to the first 2/3 months of Drugs treatment with [...] Nexavar (sorafenib). For responding patients, the treatment is then reimbursed and the discount dropped.”

¹⁷⁷ T.STAFINSKI, C. J. MCCABE et D. MENON, préc., note 5, 123 : “Government agreed to provide provisional funding for drug for a given period of time and/or a given number of treated pts in order to collect relevant clinical information.”

¹⁷⁸ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 24 : “Risk sharing scheme requiring the manufacturer to pay back 50% of the costs for non-responder patients (evaluation after 2 months of treatment).”

¹⁷⁹ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 7, 6 : “Health outcomes guarantee; NHS pays the full price of lapatinib for a 3-month treatment cycle; response assessed after 3 months; NHS continues to pay for drug for pts who respond to treatment; company refunds the NHS for the cost of the drug for pts who do not respond to treatment.”

¹⁸⁰ A. JIRILLO, F. VASCON et M. GIACOBBO, Bevacizumab in advanced cancer, too much or too little? (2008) 19-10 *Annals of Oncology* 1817, 1818.

	<i>indications</i>		Garantie de résultats – Critères intermédiaires / Continuation de traitement conditionnelle	l'indication et ne restreint pas le médecin à un protocole prédéterminé, ce qui lui permet de garder une certaine latitude dans sa pratique. Pour toutes les indications, il y a réévaluation de l'efficacité après 6 mois du début du traitement. Si le médicament n'a pas atteint un certain niveau d'efficacité prédéterminé selon l'indication, Roche doit rembourser 50 % des coûts associés au traitement. Il est intéressant de noter que des ententes de « plafond d'utilisation » existent également en Suède et aux États-Unis pour ce médicament ¹⁸¹ .
2009	Nilotinib (Tasigna)/ <i>Leucémie Myéloïde chronique</i>	INHS – Novartis	Garantie de résultats cliniques – critères intermédiaires / Continuation de	Novartis rembourse les frais du Nilotinib si un patient initiant le traitement n'atteint pas la réponse hématologique prédéterminée après un mois de traitement, et cessation du traitement ¹⁸² .

¹⁸¹ *Id.*:

“The new agreement is on the basis of the identification of an annual maximum cost for patient in charge of Italian National Health System (SSN) for all the indications independently from Bevacizumab protocol and doses :

1. Identification of an annual maximum cost for patient in charge of the SSN based on the Colon-Recto indication (low dosage for 52 weeks).
2. Identification of the cycle number in charge of the hospital, for year of treatment, in order to maintain the cost of the high dosage schedules in the limits of point 1.
3. Risk sharing to 50% for the first 1.5 months (6 weeks) for all the indications, schedules, dosages and frequency (every 2, 3 weeks).
4. Payback from the company at the end of the treatment.
5. This protocol Roche/AIFA will be in use for 24 months.
6. Otherwise for high dosages and every schedule of Avastin, the agreement defines a cut-off on the basis of bevacizumab dosage approved in colon–rectal cancer, for this reason the reimbursement is on the basis of 5 U/kg (lung, breast and renal cancer)

AIFA has identified the annual maximum cost in charge of the SSN on the base of the treatment of the colon rectal cancer with the avastin dosages (5 mg/kg every 2 weeks) for a patient with a medium weight of 70 kg.

If the treatment exceeds the year, it will be not applied the risk sharing for the first 6 weeks.

In Italy, at the present time, the treatment with Avastin cannot exceed 25,941 per year, for all approved pathologies.”

Voir aussi J. ADAMSKI et al., préc., note 3, 7.

¹⁸² J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D, L. VEENSTRA, préc., note 7, 6 : “Novartis has agreed to refund the cost of treatment with nilotinib for CML for every patient who does not reach an agreed hematological response after 1 month.”

			traitement conditionnelle	
2009	Lapatinib (Tykerb)/ <i>Cancer du sein HER2+</i>	INHS – GlaxoSmithKline	Garantie de résultats cliniques – critères intermédiaires / Continuation de traitement conditionnelle	L’INHS rembourse le médicament pour une durée de trois mois et la réponse est ensuite évaluée. Si la réponse est sous un seuil prédéterminé, il y a cessation de traitement chez le patient et remboursement de la totalité des frais liés au médicament par la compagnie. Si elle est supérieure, il y a continuation du traitement ¹⁸³ .
2009	Bortezomib (Velcade)/ <i>Myélome multiple</i>	INHS – Jansenn	Diminution de prix au début du traitement	Pour le premier cycle de traitement, soit six semaines, un rabais de 50 % est donné sur le Velcade et la réponse est ensuite évaluée. Si le traitement est efficace chez un patient, il est ensuite remboursé à son prix complet. Dans le cas contraire, le traitement est arrêté ¹⁸⁴ .

¹⁸³ *Id.*: “Health outcomes guarantee; NHS pays the full price of lapatinib for a 3-month treatment cycle; response assessed after 3 months; NHS continues to pay for drug for pts who respond to treatment; company refunds the NHS for the cost of the drug for pts who do not respond to treatment”

¹⁸⁴ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 11, p. 23 : “Cost-sharing scheme based on requiring the manufacturer to pay back 50% of the expenses for all eligible patients for the first treatment cycle (6 weeks of treatments).”