

Les nouvelles technologies de santé

CONCILIER ACCÈS, VALEUR ET VIABILITÉ

Le rapport *New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability* est publié exclusivement en anglais.

Ce document est une traduction en français du chapitre 1 du rapport *New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability*.

La version complète du rapport en anglais peut être consultée à l'adresse suivante :
<http://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en>.

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre 1. Les nouvelles technologies de santé : Concilier accès, valeur et viabilité

Chapitre 2. Les effets, dans le passé et à venir, des nouvelles technologies de santé

Chapitre 3. Innovation, accès et valeur en matière de produits pharmaceutiques

Chapitre 4. Garantir l'accès aux dispositifs médicaux en temps opportun et à un prix accessible

Chapitre 5. Réaliser les objectifs de la médecine de précision

Chapitre 6. La technologie numérique : Faire un meilleur usage des données sur la santé

Chapitre 1

Les nouvelles technologies de santé : Concilier accès, valeur et viabilité

par Valérie Paris, Luke Slawomirski et Allison Colbert

Le présent chapitre donne un aperçu du rapport analytique, intitulé « Les nouvelles technologies de santé : concilier accès, valeur et viabilité », que le Secrétariat de l'OCDE a élaboré en vue de la Réunion des ministres de la Santé de 2017 et dans lequel il développe une réflexion sur la nécessité d'appliquer aux technologies de santé une gestion intégrée et itérative dans le double objet de maîtriser les risques cliniques et financiers et d'optimiser les dépenses. Nous envisagerons ici les ajustements qui semblent souhaitables de la part des systèmes de santé et des responsables publics quant au développement, à l'évaluation et à l'utilisation de ces technologies. Après un bref retour sur l'adoption et l'impact des technologies médicales par le passé, nous nous intéresserons au potentiel des technologies récentes ou à venir et aux enjeux auxquels les pouvoirs publics doivent aujourd'hui faire face. En guise de conclusion, un possible nouveau cadre de gouvernance à la hauteur de ces enjeux est présenté.

Les auteurs remercient Mark Pearson et Francesca Colombo (OCDE) pour les commentaires détaillés qu'ils ont formulés sur des versions précédentes de ce chapitre. Nos remerciements s'étendent à l'ensemble des délégués et experts nationaux de même qu'aux membres du BIAC pour leurs remarques sur les versions préliminaires.

Introduction

La technologie a profondément modifié la pratique de la médecine et la manière de prodiguer les soins. Principalement du fait des innovations introduites dans le domaine des technologies médicales, un service de santé moderne n'a pour ainsi dire plus rien à voir avec ce qu'il était il y a seulement quelques décennies. Si l'on ne saurait discuter leurs bienfaits pour la santé humaine, ces technologies n'en ont pas moins un coût considérable qui fait que leur valeur – autrement dit leur bénéfice clinique en regard de leur coût¹ – est fréquemment mise en question. Mesurées à cette aune, toutes les technologies, nouvelles ou existantes, ne justifient pas nécessairement la dépense.

Le paysage des technologies de santé est en perpétuelle évolution cependant que l'innovation s'aventure sur de nouveaux sentiers qui ont pour nom intelligence artificielle, télédétection, robotique, impression tridimensionnelle, données massives, génomique, thérapies cellulaires, pour ne pas en citer davantage (encadré 1.1). L'introduction de ces nouvelles technologies dans les systèmes de santé vient parfois en bouleverser les procédures, les interactions et les dotations en personnel et en matériel. À l'heure où les ressources sont limitées et où le public se fait de plus en plus exigeant quant à l'efficacité des soins et leur accessibilité financière, les responsables de l'élaboration des politiques doivent impérativement prévoir l'impact potentiel des nouvelles technologies sur les plans de la viabilité, des bénéfices pour la santé et des coûts. L'évolution des dynamiques du marché des technologies de santé réclame de nouveaux modèles de régulation et de nouvelles mesures d'incitation. On ne peut exclure que les institutions, les parcours réglementaires et les systèmes de remboursement actuels ne finissent par se révéler obsolètes.

L'objet du présent rapport est de développer une réflexion quant aux adaptations qui paraissent souhaitables de la part des systèmes de santé et des responsables de l'élaboration des politiques en ce qui concerne le développement, l'évaluation et l'utilisation des technologies de santé. La finalité de la politique de santé est une population en meilleure santé dans un périmètre budgétaire souvent restreint. Il appartient donc à ceux qui élaborent cette politique :

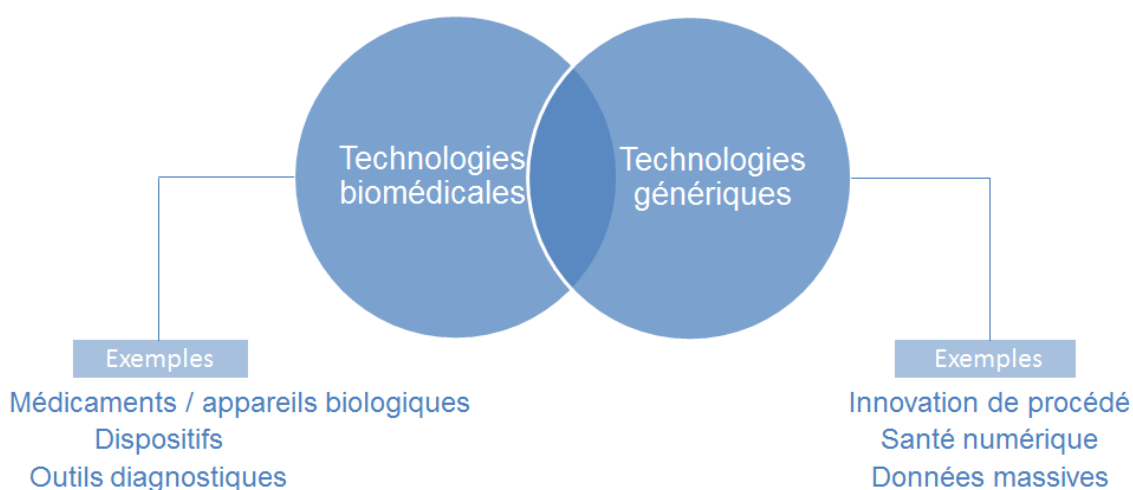
- d'encourager la mise au point et l'adoption de technologies propres à améliorer l'état de santé de la population ;
- d'assurer un accès équitable à ces technologies ; et
- d'assurer la viabilité des systèmes de santé.

Cela suppose que les technologies soient proposées à un prix justifié et abordable. Tels sont les principes qui sous-tendent les recommandations formulées dans le présent rapport.

Encadré 1.1. Technologies de santé : taxinomie élémentaire

Dans le domaine de la santé, la technologie et l'innovation sont définies comme l'application de la connaissance à la solution d'un problème clinique ou sanitaire concret, qu'il s'agisse de produits, de procédures ou de nouvelles pratiques modifiant le mode d'administration d'un soin de santé. Une telle définition englobe la technologie biomédicale – médicaments, dispositifs médicaux et outils diagnostiques – ainsi que les technologies génériques que sont par exemple la santé numérique, les « big data » ou l'innovation de procédé ou encore l'innovation dans la prestation des soins. L'innovation de procédé n'est abordée dans ce rapport que lorsqu'elle est la résultante ou le corolaire de la mise au point et de l'introduction d'autres technologies. À titre d'exemples, la chirurgie ambulatoire doit son développement à celui d'équipements autorisant des interventions faiblement invasives sur le corps humain tandis que l'essor des technologies numériques a conduit toutes les structures de soins à remettre à plat leurs procédures.

Graphique 1.1. Technologies de santé : taxinomie élémentaire



Après un bref retour sur l'adoption et l'impact des technologies de santé dans le passé, l'accent est mis, dans le présent chapitre de synthèse, sur les opportunités liées aux technologies nouvelles et émergentes ainsi que sur les difficultés auxquelles les dirigeants se heurtent aujourd'hui. On proposera ensuite une nouvelle gouvernance propre à répondre à ces difficultés. Tout cela nous ramènera à la nécessité d'inscrire la gestion des technologies de santé dans une démarche intégrée et itérative pour limiter les risques cliniques et financiers et produire de la valeur dans une mesure acceptable.

1. Impact des technologies de santé sur la santé et les dépenses de santé : quels enseignements tirer du passé ?

Le passé recèle quelques leçons utiles pour exploiter au mieux les technologies, aussi bien émergentes qu'existantes, au service des objectifs énoncés plus haut. Les progrès de la médecine ont déterminé des avancées majeures dans la compréhension des maladies et la capacité des sociétés de mettre au point des traitements et de les perfectionner. Les exemples ne manquent pas pour illustrer les immenses bienfaits thérapeutiques prodigués par la technologie médicale. Si ces innovations ont eu un coût variable, le retour sur investissement au regard des ressources consacrées à leur développement et à leur utilisation (autrement dit leur valeur) est correct pour la

plupart d'entre elles, mais certaines ont apporté un gain dérisoire, sinon nul, sur le plan sanitaire (malgré un coût substantiel), quand elles ne se sont pas révélées nocives².

La technologie a influencé à plus d'un titre la manière dont les soins sont prodigués : par l'élargissement de l'éventail des pathologies traitables et des catégories de patients ; par le remplacement de certaines interventions, ou un meilleur ciblage ; par l'intensification du traitement de certaines affections ; et par les modifications induites dans les procédures de soin. La diffusion des technologies de santé – au même titre que d'autres facteurs liés au niveau de revenu, aux systèmes de remboursement, à la culture médicale et à l'évolution démographique – a été l'un des principaux ressorts de la croissance spectaculaire des dépenses de santé observée dans les pays de l'OCDE depuis le milieu du XX^e siècle. Selon la méthode employée, on estime qu'entre un-cinquième et 70 % de cet accroissement est directement attribuable aux technologies de santé (Chernew et Newhouse, 2012). Compte tenu de la diversité des systèmes de santé et des incitations offertes par chacun aux acteurs et parties prenantes, il est impossible de retenir une valeur commune à tous les systèmes. En tout état de cause, et attendu que les pays de l'OCDE consacrent à la santé une part toujours plus grande du revenu national, toute valeur comprise entre ces deux termes ne peut qu'être considérable. Sachant que le financement des dépenses de santé se fait nécessairement au détriment d'autres postes qui, tels l'éducation, le logement et les infrastructures, concourent eux aussi au bien-être des individus, il est indispensable de prendre en considération le coût d'opportunité lié à l'adoption d'une technologie de santé.

Selon une étude portant sur un sous-ensemble de maladies à forte prévalence aux États-Unis, comme les maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies infectieuses, le surcoût induit par les technologies dans le passé a été contrebalancé par des résultats d'une valeur acceptable et s'en trouve ainsi légitimé. Dans l'ensemble, les ressources employées au développement et à l'adoption des technologies de santé ont apporté des gains satisfaisants en termes de longévité et de survie humaines. Les résultats de cette étude sont toutefois influencés par 1) les hypothèses prises en compte, tendant à attribuer les effets observés aux technologies examinées plutôt qu'à d'autres facteurs, non médicaux, ayant une incidence sur la santé humaine, et 2) l'absence de données de qualité sur l'état de santé des patients et de la population qui ne soient pas cantonnées à la mortalité mais rendent compte également de la qualité de vie et de la situation des individus. Quoiqu'il en soit, il est de plus en plus largement admis que l'emballlement, ces dernières décennies, des dépenses dédiées aux thérapeutiques fondées sur la technologie n'entraîne pas nécessairement des retombées d'égale ampleur sur le plan sanitaire. Le rapport coût-bénéfice tend dans ces cas-là à se révéler nettement moins favorable, ce qui donne à penser qu'une plus grande circonspection doit dorénavant être de rigueur dans l'introduction et l'adoption de nouvelles technologies.

Les retombées pour les patients, les populations et les systèmes de santé sont très variables, selon la technologie considérée, ses applications, l'affection ou le type de patients traités et du contexte d'utilisation. Considérant les technologies de santé à travers le prisme de leur « valeur », il est possible de les classer en trois groupes (Chandra et Skinner, 2008, 2012). Le premier groupe est constitué de celles qui sont efficaces et apportent un bénéfice élevé. Il s'agit, pour beaucoup d'entre elles, de techniques à la fois peu sophistiquées et bon marché, largement utilisées. Des interventions onéreuses peuvent également être d'une valeur considérable, pour autant qu'elles soient efficaces et la population cible clairement identifiée. Les plus coûteuses des technologies entrant dans cette catégorie ont ceci en commun que leurs indications thérapeutiques sont bien déterminées. Citons comme exemple les techniques

aseptiques, les vaccins, l'emploi conjoint de bêtabloquants et d'aspirine, l'opération de la cataracte et les traitements antirétroviraux servant à combattre le VIH.

Le deuxième groupe comprend des technologies efficaces dans certaines indications mais dont l'application tend à s'étendre à des populations et à des cas dans lesquels leur utilité clinique est moindre. L'amenuisement du bénéfice marginal dilue la valeur de ces technologies. Font partie de ce groupe de nombreuses technologies diagnostiques (telles que la radiologie et l'endoscopie). Le cathétérisme cardiaque et l'angioplastie sont deux exemples supplémentaires de techniques médicales à l'efficacité avérée pour une certaine catégorie de patients mais dont l'application s'est progressivement étendue à d'autres pour lesquelles il existait pourtant des solutions plus appropriées, souvent plus conservatrices et moins onéreuses. On observe fréquemment, dans l'utilisation de ces technologies, des variations géographiques considérables tenant pour partie à des facteurs étrangers aux besoins sanitaires de la population. C'est l'une des raisons qui font que des technologies pourtant génératrices d'économies au niveau individuel contribuent au bout du compte à l'alourdissement des dépenses globales : elles finissent par être employées dans des cas où elles ont peu d'intérêt, ce qui diminue leur valeur.

La dernière catégorie recouvre des technologies, pour lesquelles les preuves d'un intérêt thérapeutique sont faibles, voire inexistantes, et qui équivalent, d'un point de vue clinique, à une « mise en observation » ou à d'autres interventions conservatrices moins complexes. Bon nombre de ces interventions sont coûteuses et se doublent d'un risque d'accident iatrogène. Appartiennent à cette catégorie certaines techniques de chirurgie de la colonne vertébrale, divers outils diagnostiques, comme les tests de la fonction hépatique, ainsi que différents dispositifs, tels les appareils servant à mesurer la tension artérielle pulmonaire. On ne manquera pas de remarquer que de tels actes continuent d'être pratiqués (et remboursés) quand bien même leur inefficacité est établie depuis des décennies dans certains cas.

Le passé nous enseigne que l'application, la diffusion et la mise en œuvre sous-optimales et inappropriées des technologies de santé en déprécient la valeur. Un bénéfice identique pourrait être retiré à moindre coût avec l'arsenal thérapeutique dont nos sociétés disposent pour peu que son utilisation à bon escient soit encouragée. Le chapitre 2 fournit plusieurs exemples à ce sujet. On constate notamment une forte progression des admissions en soins intensifs, sans réelle incidence sur les résultats cliniques mais avec un net alourdissement des coûts. L'acharnement thérapeutique entraîne parfois des dépenses importantes non seulement pour un résultat mineur mais également – dans bien des cas documentés – au prix d'une désutilité ou de souffrances pour les patients et leurs proches. On peut mentionner aussi la résistance aux antimicrobiens, qui découle dans une large mesure du recours immodéré aux antibiotiques, véritable « remède miracle ». Un emploi plus prudent et judicieux de ces produits – aussi bien dans le domaine de la médecine que dans celui de l'agriculture – nous aurait peut-être épargné aujourd'hui le coût exorbitant de ce phénomène.

La leçon qu'il faut retenir est que les technologies doivent désormais être développées et appliquées avec discernement, sur la base de preuves, avec pour objectif l'amélioration des bénéfices sanitaires pour les individus et les populations. Un cadre adapté doit permettre de donner aux technologies de santé un maximum de valeur ajoutée. De l'observation de cette règle dépendra la viabilité financière et institutionnelle des systèmes de santé alors que des technologies toujours plus complexes – et probablement coûteuses – s'annoncent pour les années ou décennies à venir. Il devient par ailleurs urgent de développer et mettre en œuvre des technologies structurantes, telles les TIC (technologies de l'information et des communications),

pour recueillir et diffuser des informations propres à favoriser un déploiement rationnel des traitements, des interventions et, de manière plus générale, des ressources du système de santé.

2. Promesses et enjeux des technologies nouvelles et émergentes

L'afflux de nouvelles technologies laisse entrevoir maints bienfaits pour les patients de demain mais aussi de nombreux défis pour les responsables publics. Certaines de ces technologies tendent à gommer la distinction traditionnelle entre médicaments et dispositifs médicaux ou intègrent des technologies numériques et réclament dès lors la définition de nouveaux parcours réglementaires. D'autres sont proposées à des prix très élevés qui sont une entrave à l'accès aux traitements en même temps qu'une menace pour la pérennité de nos modèles de financement.

2.1. De nouveaux types de technologies viennent remettre en cause les parcours réglementaires

Autrefois, les technologies de santé étaient distinctes les unes des autres et intervenaient à des étapes précises du parcours de soin. Aujourd'hui, la convergence toujours plus grande des différentes catégories de technologies modifie profondément la manière dont les soins sont administrés. Pour beaucoup d'entre elles, ces technologies viennent bousculer les systèmes de régulation, ceux-ci s'appliquant d'ordinaire à un seul type de technologie (médicaments, dispositifs médicaux).

Des traitements de plus en plus ajustés aux besoins de chaque patient

La médecine de précision a le pouvoir de transformer radicalement la médecine. Les recherches en cours dans ce domaine permettent à la communauté médicale de mieux connaître, prédire, prévenir et traiter les maladies (encadré 1.2). Pour l'heure, la médecine de précision trouve l'essentiel de ses applications concrètes dans la mise au point de médicaments personnalisés ou stratifiés, qui offrent aux patients des traitements plus sûrs et plus efficaces.

Encadré 1.2. Médecine de précision : quelques définitions

Selon la définition qu'en donne le Programme Coordination Group au Royaume-Uni, la *médecine de précision* nous aide à parfaire notre connaissance de la prédiction et de la probabilité des maladies, de leur survenue et de leur progression chez les patients, permettant ainsi davantage de discernement dans le choix et le développement de thérapies ciblées, fondées sur des observations concrètes, et d'outils diagnostiques connexes. Les traitements et autres interventions sont ajustés en fonction du profil génétique du patient et d'autres de ses caractéristiques biologiques, ainsi qu'en fonction de son état de santé, des médicaments qu'il prend par ailleurs et d'autres facteurs environnementaux et comportementaux (Innovate UK, 2016). La médecine de précision a le potentiel de transformer radicalement la médecine, en changeant de paradigme pour passer d'une médecine des organes (le cœur, le foie) à une médecine ciblant cellules, molécules, gènes, etc. À titre d'exemple, il y a quelques décennies, les cancers du sang étaient classés en cinq catégories : la leucémie chronique, la leucémie aiguë, la pré-leucémie, le lymphome indolent et le lymphome agressif. Aujourd'hui, la science médicale dénombre 94 types de cancers du sang (OMS, 2016), un raffinement qui a contribué au développement de traitements qui ont fait passer les taux de survie à 5 ans de presque zéro à pas moins de 82 % pour certaines sous-catégories (American Cancer Society, 2016).

La médecine personnalisée ou la médecine stratifiée renvoient à des produits pharmaceutiques dont l'utilisation est liée au résultat d'un test diagnostique utilisant un biomarqueur¹ permettant de déterminer la population cible. Ce type de test est utilisé pour identifier, avant ou pendant le traitement, les patients les plus susceptibles de bénéficier du produit thérapeutique correspondant, ou les plus exposés au risque d'effets secondaires indésirables graves. Ce test est essentiel à l'utilisation sûre et efficace du produit en question. Il est

effectué grâce à un outil de « diagnostic compagnon » *in vitro*, dont l'utilisation est mentionnée dans la notice à la fois du test diagnostique et du produit thérapeutique correspondant.

Si les diagnostics biomarqueurs était envisagée jusqu'ici comme « un test – une stratégie thérapeutique », le paysage change avec le développement du Séquençage de nouvelle génération (SNG). Le SNG renvoie à différentes technologies modernes de séquençage de l'ADN et de l'ARN bien plus rapides et moins coûteuses que par le passé. Les *tests multiplexes* — grâce auxquels il est possible de mesurer plusieurs biomarqueurs en parallèle — se développent également. Ainsi trois tests diagnostiques du cancer du sein permettent désormais de tester simultanément 12, 21 et 70 gènes. Le SNG devrait être à terme plus efficace et potentiellement plus coût-efficace que les tests biomarqueurs actuels (Bücheler et al., 2014 ; Van den Bulcke et al., 2015) et sera préféré aux tests biomarqueurs ne mesurant qu'un seul paramètre associés à des traitements donnés.

Le séquençage complet du génome (WGS – séquençage du génome entier d'un individu) et le séquençage de l'exome entier (WES – où l'investigation ne porte que sur 1 % du génome) se développent également. À la différence d'autres tests, ceux-ci ne sont pas conçus pour mettre en évidence des caractéristiques prédéfinies (Evans et al, 2015). Ils peuvent servir plusieurs finalités, et être également à l'origine de découvertes fortuites (information non recherchée au départ), y compris des informations « immédiatement utiles » (par exemple des informations pouvant servir à prévenir ou traiter une maladie). En France, selon l'Institut national du cancer, les tests ne mesurant qu'un seul gène auront disparu d'ici 2019, au profit d'approches multiplexes pour les patients en oncologie (INCa, 2014).

1. Un biomarqueur est une molécule biologique dont la présence dans le sang, dans d'autres fluides corporels, ou dans les tissus est l'indicateur d'un processus, normal ou anormal, révélateur d'un état physiologique donné ou d'une pathologie particulière.

La médecine de précision bouscule à plus d'un titre les parcours réglementaires tels que nous les connaissons. D'abord, de nouveaux protocoles d'essais cliniques sont expérimentés. En oncologie, par exemple, les habituels essais contrôlés randomisés (ECR), consistant à comparer un traitement à un placebo, laissent parfois la place à des essais dans lesquels le patient se voit administrer un traitement choisi en fonction des caractéristiques moléculaires de sa tumeur. Ces essais ont pour l'heure donné des résultats variables, montrant la nécessité de poursuivre les études prospectives. Dans certains cas, les populations cibles sont extrêmement restreintes ; il est impossible de trouver des centaines de patients acceptant de se prêter aux essais et les résultats doivent être extrapolés à partir de très petits échantillons. Par ailleurs, les médicaments personnalisés sont souvent destinés à soigner des affections lourdement invalidantes ou potentiellement mortelles pour lesquelles il n'y a aucun traitement, si bien que les autorités compétentes se voient souvent pressées de donner rapidement accès à ces médicaments. Si les essais comparatifs contrôlés ont toutes les chances de rester la référence pour les études préalables à la commercialisation, les changements à l'œuvre appellent la formulation de nouvelles méthodes pour apprécier l'innocuité et l'efficacité des nouveaux produits pharmaceutiques.

Ensuite, l'innocuité et l'efficacité des médicaments personnalisés dépendant de la réalisation et de la valeur prédictive du test diagnostique dont il est fait mention sur la notice, il convient de prendre celui-ci en compte dans le cadre de la procédure d'approbation. À l'heure actuelle, les exigences réglementaires conditionnant l'approbation d'un test diagnostique faisant appel aux biomarqueurs diffèrent non seulement selon le pays, mais aussi en fonction de qui met au point et effectue ce test. Ainsi en Europe et aux États-Unis, les dispositifs de diagnostic *in vitro* commercialisés doivent être validés par les autorités compétentes quand ceux voués à un usage en laboratoire ou en interne ne sont pas soumis aux mêmes exigences (Garrison et Towse, 2014). Sans un contrôle réglementaire harmonisé de l'ensemble de tests au regard de la qualité et des conditions dans lesquelles ils sont effectués, il pourrait bien

s'avérer difficile pour les systèmes de santé d'apprécier correctement les coûts et avantages de tests provenant de différentes origines et institutions.

Enfin, la mise au point de tests multiplexes et le recours au séquençage total du génome à des fins cliniques nécessiteront divers ajustements propres à répondre à diverses questions techniques et éthiques, dont les suivantes : comment les autorités de régulation et les autorités chargées de l'évaluation des technologies de santé (ETS) détermineront-elles l'utilité clinique de tels outils de diagnostic ? Quelle forme de consentement demander au patient et à qui appartient l'information ? Qui sera tenu responsable dans le cas où les résultats d'un test n'auront pas été exploités pour prévenir ou traiter telle affection dont ils auront prédit ou révélé la présence chez un patient donné ?

Les applications mobiles de santé inondent le marché

D'après une estimation, il existait plus de 165 000 applications mobiles de santé en 2015, soit deux fois plus qu'en 2013. Ces applications ont une multitude de fonctions différentes : rappel de traitement, suivi du mouvement et de l'activité physique, de la fertilité, de la grossesse, analyse de la voix de l'individu au service de la gestion des troubles mentaux, pour ne citer que ces exemples. Les applications de santé pour mobile promettent une amélioration des soins grâce à un suivi de chaque instant et des interventions au bon moment, à des interactions entre les patients et les professionnels de santé en dehors des cadres traditionnels et à la communication avec des systèmes permettant le recueil d'informations en temps réel tout au long du parcours de soin, du stade de la prévention à ceux du diagnostic, du traitement et du suivi. Ce potentiel est bienvenu à l'heure où la prévalence et l'incidence des maladies chroniques et des polyopathologies vont croissant. Les contacts des individus avec le système de santé passant de brefs épisodes de soins intensifs à un suivi et un traitement en continu, inscrits dans la durée et exigeant un travail d'équipe, les smartphones et autres appareils mobiles n'en deviendront que plus utiles. Les applications mobiles de santé favorisent par ailleurs l'autonomisation du patient et son implication dans la gestion de son état de santé. Elles sont de nature à faire de l'individu le premier acteur de sa santé, à le rapprocher du système de soin et à lui offrir la possibilité de consulter les informations, services et structures idoines au moment opportun.

Les cadres, procédures et institutions actuels sont cependant pris au dépourvu par l'arrivée de ces nouvelles technologies. L'adoption passive d'applications mobiles de santé n'en garantira pas le succès sur le plan des résultats cliniques ou sur celui de l'optimisation des ressources. Une intégration réussie de ces applications dans les systèmes de santé suppose que l'on procède à certains aménagements : les applications doivent faire l'objet d'une évaluation au regard de la performance et de l'utilité clinique, afin que leur fiabilité et leur efficacité dans un contexte de soins soient contrôlées, et des incitations financières sont nécessaires pour encourager l'adoption de celles d'entre elles qui se révèlent efficaces et coût-efficaces. En outre, les échanges de renseignements doivent être dûment protégés et les bénéfices attendus pour les individus et la société pesés en regard des risques pour la vie privée et la sécurité.

Les produits combinés tendent à brouiller la frontière entre médicaments et dispositifs médicaux

Beaucoup de thérapies émergentes sont des hybrides « intelligents », à mi-chemin entre médicament et dispositif médical. Citons ainsi l'exemple des médicaments contenant des nanotechnologies destinées à cibler des tumeurs ou des caillots, ou celui des « médicaments numériques » qui renseignent sur l'observance du traitement par le

patient. Leur finalité à tous est la même : faire en sorte que le traitement médicamenteux soit mieux ciblé, qu'il agisse au bon endroit dans l'organisme du patient, par exemple, afin de le rendre plus sûr et plus efficace.

Combiner l'action bénéfique des médicaments et celle des dispositifs médicaux ne va pas sans risques. L'évaluation des risques et bénéfices de chaque type de technologie réclame des compétences spécialisées, raison pour laquelle de nombreux pays l'ont confiée à des autorités de régulation distinctes ou, à défaut, à des services séparés relevant d'un même organisme. L'évaluation des éléments de preuve recueillis au sujet d'un produit hybride requiert par conséquent un surcroît de coordination et de collaboration au sein des systèmes de santé et entre ceux-ci.

Des dispositifs et des capteurs « portables » intègrent des outils de communication numériques

Certains dispositifs médicaux traditionnels comme les dispositifs implantables (tels les stimulateurs cardiaques) utilisent des outils de communication numériques aptes à transmettre et/ou recevoir des données, en lien par exemple avec une application mobile installée sur le smartphone du patient ou celui du prestataire de santé. Les dispositifs et capteurs « portables » sont en mesure de communiquer en temps réel à ce dernier les paramètres vitaux du patient pour un traitement plus efficace et personnalisé de ses problèmes de santé.

Ces technologies cumulent les problèmes qui se posent actuellement en matière de réglementation des dispositifs médicaux à ceux qui se font jour, toujours en matière réglementaire, dans le sillage des applications mobiles de santé, les uns et les autres ayant été exposés plus haut. La performance des outils de communication numériques, en particulier, est d'une importance primordiale, au même titre que la formation et l'accompagnement adéquats de l'utilisateur (qu'il soit prestataire de santé ou patient). Cela vaut pour tout élément de quelque poids dans la prise de décisions cliniques, et plus encore depuis que ces décisions tendent à s'automatiser.

L'impression 3D de dispositifs est entrée dans la pratique et la bio-impression 3D émerge

L'impression tridimensionnelle (dite également impression 3D) est déjà d'usage courant dans le monde médical (par exemple dans les soins dentaires ou pour la fabrication de prothèses articulaires). Elle permet aux prestataires de santé de créer des dispositifs parfaitement adaptés à l'anatomie du patient, ce qui a conséquemment une incidence sur leur sécurité et leur efficacité. Il en résulte une perturbation de la chaîne logistique, qui remet en cause non seulement le modèle économique de l'industrie des dispositifs médicaux, mais aussi la réglementation qui leur est applicable.

La bio-impression tridimensionnelle, en cours de développement, réserve encore plus de défis. Elle rend possible la production de tissus biologiques à partir de cellules humaines. Il est envisageable que cette technologie permette à terme le remplacement de tissus nerveux endommagés, et même d'organes entiers, ce qui offrirait une réponse à un problème de santé publique qui va s'aggravant : le manque de greffons à transplanter. Ce ne sont toutefois pas là les seules applications cliniques que cette technologie peut trouver – supports de régénération tissulaire et osseuse, dispositifs d'attente de transplantation, impression de cellules à-même les blessures – sans parler des possibles applications cosmétiques. Si l'impression de biotissus en est encore au stade expérimental en ce qui concerne les greffes humaines, certaines techniques entrent dans les essais cliniques. Il se développe actuellement un marché des biotissus

destinés à la recherche-développement (R-D) – ainsi, les études de toxicité hépatique réalisées sur des biotissus imprimés en 3D pourraient un jour se substituer aux essais précliniques pratiqués sur des animaux. L'utilisation de ces tissus serait susceptible de faire diminuer de manière significative le coût des processus de R-D.

Les considérations d'ordre réglementaire en ce qui concerne l'impression et la bio-impression 3D dépendront dans une large mesure du modèle de diffusion choisi. À titre d'exemple, dans le cas de la bio-impression tridimensionnelle, l'une des principales interrogations a trait à ce qu'il faut regarder comme un « produit » : est-ce l'imprimante, le biotissu obtenu ou tel élément constitutif d'une intervention chirurgicale ? La plupart des acteurs intéressés pensent que le parcours réglementaire relatif aux produits cellulaires/tissulaires s'appliquera, mais le niveau de certitude requis, et le niveau de détail des spécifications du produit, demandent à être précisés à l'heure où l'on s'apprête à employer cette technique en thérapeutique humaine.

2.2. La prolifération des médicaments coûteux remet en cause les modèles de prix actuels

Les payeurs doivent de plus en plus souvent composer avec des médicaments vendus à des prix élevés par leurs fabricants. Les dépenses pharmaceutiques se concentrent sur des médicaments spécialisés³. Si nombre de ces spécialités pharmaceutiques ont une valeur thérapeutique considérable pour les patients et procurent un bénéfice significatif par rapport aux autres options de traitement disponibles, leur prix est généralement supérieur de beaucoup à celui des médicaments ordinaires. Le traitement de la sclérose en plaques, pour prendre cet exemple, revient aujourd'hui à 60 000 USD par an, soit près de dix fois ce qu'il coûtait il y a dix ans (Hartung et al., 2015). Une nouvelle thérapie génique (Glybera®) est arrivée sur le marché allemand en 2014 au prix de 1 million USD pour un traitement complet. On remarquera que les médecins s'abstiennent de prescrire cette thérapie en raison de son coût (Regalado, 2016).

La tendance en oncologie est particulièrement préoccupante à cet égard. Le nombre d'approbations d'indications anticancéreuses est orienté à la hausse, et d'autres médicaments, plus nombreux encore, sont en développement, cependant que les prix des traitements s'envolent. Ainsi en Australie, le prix de remboursement moyen d'un anticancéreux délivré sur ordonnance a augmenté de 133 % en termes réels entre 1999 et 2012, alors que le prix de tous les autres médicaments soumis à prescription médicale n'a progressé dans le même temps que de 37 %. Sachant qu'il en va de même dans d'autres pays de l'OCDE, il y a lieu de s'interroger sur la viabilité des modèles en vigueur pour la détermination des prix.

L'évolution observée sur le marché des médicaments orphelins⁴ est également inquiétante. Les États-Unis, l'Union européenne, l'Australie et le Japon se sont employés à encourager la mise au point de traitements contre les maladies rares avec l'adoption de mesures d'incitation de différentes natures : crédits d'impôts sur les dépenses de R-D, exclusivité commerciale élargie, assistance pour les protocoles relatifs aux essais cliniques, allègement des redevances de procédure d'autorisation de mise sur la marché, pour donner quelques exemples. Les incitations offertes ont indubitablement favorisé le développement de médicaments orphelins, à telle enseigne que ceux-ci représentent aujourd'hui près de la moitié des nouvelles entités moléculaires approuvées chaque année par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis. Or ces médicaments arrivent sur le marché à des prix extrêmement élevés, souvent supérieurs à 100 000 USD, si bien qu'ils ne sont pas accessibles à tous les patients qui en auraient besoin. Soixante médicaments orphelins disposaient d'une

autorisation de mise sur le marché européen en 2010 ; pratiquement tous étaient disponibles en France, aux Pays-Bas et au Danemark, les deux tiers environ l'étaient en Belgique, en Hongrie et en Italie mais un tiers seulement l'étaient en Espagne et en Grèce (Eurordis, 2010).

Les médicaments onéreux n'apportent pas nécessairement un bénéfice thérapeutique proportionné à leur coût. Les médicaments utilisés pour traiter des affections et/ou maladies particulièrement graves pour lesquelles aucun traitement n'est disponible, voient leur prix fixé à un niveau très élevé, par trop souvent sans commune mesure avec le service médical rendu aux patients. Beaucoup de ces médicaments ne présentent pas un bon rapport coût-efficacité au regard des seuils habituels⁵. Une étude récente a montré que le bénéfice moyen apporté par 58 médicaments oncologiques approuvés aux États-Unis entre 1995 et 2013 était d'un peu moins de six mois de survie alors que les coûts de traitement – ajustés de l'inflation – par année de vie gagnée avaient augmenté de 10 % (soit 8 500 USD) par an pour s'établir à 207 000 USD en 2013. Encore ces coûts ne tiennent-ils pas compte de ceux des autres médicaments ou traitements utilisés en parallèle ni de ceux induits par la prise en charge des effets indésirables (Howard et al, 2015). S'agissant des médicaments orphelins, les coûts additionnels par année de vie ajustée par la qualité excèdent facilement les 100 000 USD, voire le million d'euros dans certains cas extrêmes (Schuller et al., 2015).

L'arrivée de nouveaux traitements contre l'hépatite C en 2013 et 2014 a mis tous les pays de l'OCDE aux prises avec un problème inédit. Ces médicaments représentent une avancée médicale majeure pour les patients, avec des taux de guérison de 95 % ou plus dans certaines populations cibles. Malgré leur prix élevé, ces médicaments ont été jugés coût-efficaces. L'impact budgétaire immédiat de leur prise en charge pour l'ensemble de la population affectée s'est toutefois révélé insoutenable pour les pays de l'OCDE, si bien que les payeurs ont tous décidé de réserver le traitement aux patients les plus gravement atteints. Dans certains pays, où l'on n'avait encore jamais rationné l'accès à un traitement à l'efficacité exceptionnelle, cette décision a suscité les protestations des patients et des médecins. Au-delà du problème de l'accessibilité, c'est la stratégie de prix adoptée par l'entreprise commercialisant le sofosbuvir (Gilead) qui pose questions (encadré 1.3).

Sur la scène internationale, les débats sur mécanismes employés pour fixer les prix des médicaments se multiplient. Payeurs, médecins et patients s'interrogent de plus en plus sur la logique qui sous-tend les stratégies suivies en la matière par les fabricants, stratégies qui, en plus d'entraver l'accès aux traitements, ne semblent pas tenables. De quelque point de vue que l'on se place, que ce soit de celui de la « justice » ou de la « valeur » (pour les patients et le grand public), la situation est également décourageante. Certaines parties prenantes de bonne volonté reconnaissent qu'il faut restaurer la confiance entre l'industrie pharmaceutique et le reste de la société et réviser les mécanismes de détermination des prix.

Encadré 1.3. Le problème soulevé par les nouveaux traitements de l'hépatite C

La stratégie du laboratoire Gilead en matière de tarification des médicaments soulève des questions légitimes et a conduit à l'ouverture d'une enquête du Sénat américain. Le prix de sofosbuvir (Solvadi®) avait initialement été fixé à 84 000 USD pour un traitement complet de douze semaines et celui de la combinaison sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®), mise sur le marché à quelques mois de distance par le même laboratoire, à 94 500 USD. Aux États-Unis, ces deux produits ont contribué à une hausse de 12.2 % des dépenses au titre des prescriptions pharmaceutiques en 2014, en dépit des restrictions d'accès imposés par l'ensemble des payeurs. Pourtant, seulement 2.4 % des bénéficiaires de Medicaid infectés ont eu accès à ces traitements. Situation encore plus grave dans les prisons : un tiers des 2.2 millions de prisonniers sont infectés par le virus de l'hépatite C, et seulement 222 parmi eux ont eu accès à ces traitements en 2015 (Kapczynski et Kesselheim, 2016). En 2015, le prix fabricant « catalogue » d'un traitement de 12 semaines par le sofosbuvir dans 26 pays de l'OCDE se situait dans une fourchette allant de 48 999 USD au Japon à 84 000 USD aux États-Unis. Ajusté par les parités de pouvoir d'achat, le tarif semble particulièrement élevé en Pologne, en Turquie, aux États-Unis et en République slovaque, les prix les plus bas se retrouvant dans les pays européens nordiques, la Suisse et le Royaume-Uni. Traiter toute la population ciblée dans ces pays – en partant de l'hypothèse d'une diminution du tarif de 23 % dans chacun d'entre eux – coûterait entre 10.6 % des dépenses pharmaceutiques totales aux Pays-Bas et plus de 150 % de ces dépenses en Nouvelle-Zélande ou en Pologne (Iyengar et al., 2016). S'il n'y a guère de transparence quant aux prix effectivement payés dans chaque pays, traiter toute la population cible représenterait une dépense inabordable dans nombre d'entre eux, même si les prix étaient abaissés de moitié.

Selon le rapport du Sénat américain, les dépenses de recherche-développement pour le sofosbuvir ont été estimées entre 125.6 millions USD et 942.4 millions USD (selon les chiffres communiqués respectivement par Pharmasset – le développeur initial du sofosbuvir – et Gilead). En retour, Gilead a gagné 26.6 milliards USD dans les 21 mois qui ont suivi la mise sur le marché du Sovaldi® (Kapczynski et Kesselheim, 2016), ce qui représente plus de 25 fois l'investissement initial en R-D.

En dépit d'efforts notables de la part de Gilead pour rendre ces traitements accessibles dans les pays à faible revenu à des prix très minorés, l'accessibilité financière dans les pays à revenu élevé ou intermédiaire est un véritable enjeu. Même si les pays ne souhaitent peut-être pas traiter tous les patients avec une molécule dont les effets à long terme ne sont pas encore connus, l'accès est considéré actuellement par les médecins et les patients comme bien trop restrictif. De nombreuses parties prenantes condamnent Gilead et estiment que le laboratoire pourrait réduire ses prix afin d'élargir l'accès tout en se ménageant un retour sur investissement suffisant. Ce raisonnement est certes en contradiction avec la logique de fixation des prix en fonction de la valeur (le médicament est économiquement coût-efficace selon les critères habituels au prix proposé), mais il est valable si l'on considère que le médicament serait encore plus économiquement coût-efficace à un prix plus bas et que la valeur totale créée serait mieux partagée entre le laboratoire et la société.

2.3. Les systèmes de santé s'efforcent de « viser l'efficience »

La finalité des systèmes de santé, nous l'avons déjà dit, est d'améliorer l'état de santé de la population. Les responsables publics doivent souvent composer pour cela avec des contraintes budgétaires qui leur sont plus ou moins imposées. Il est de plus fréquemment attendu d'eux qu'ils tiennent compte des intérêts de l'industrie biomédicale, dont les activités fondées sur la connaissance sont considérées comme un atout économique de taille dans de nombreux pays de l'OCDE. Dans le présent rapport, l'accent est mis en premier lieu sur la politique de santé. On part du principe que celle-ci doit viser à : 1) encourager le développement et l'adoption de technologies (qu'il s'agisse de produits ou de procédés) qui contribuent à améliorer l'état de santé de la population ; 2) assurer un accès équitable à ces technologies ; et 3) garantir la viabilité des systèmes de santé. Cela suppose que les technologies en question soient proposées à un prix permettant de concilier valeur et accessibilité.

Les pressions croissantes qui s'exercent sur les dépenses publiques de santé, l'augmentation de la demande de soins et le rythme soutenu de l'innovation exigent

des ajustements dans le processus de prise de décisions concernant le financement de nouvelles technologies. Pour tout dire, il n'est pas possible de tout prendre en charge financièrement et des choix doivent être faits. Si ces choix ne sont pas explicites, ils risquent de prendre la forme d'un rationnement à l'échelon local, rationnement dont le caractère arbitraire est source d'inefficiences et d'inégalités. C'est pourquoi les responsables publics doivent s'assurer que les nouvelles technologies qu'ils prennent en charge présentent une réelle valeur pour les patients, les systèmes de santé et les sociétés.

De fait, les pays de l'OCDE se réfèrent toujours plus à la notion de « valeur » lorsqu'ils décident de la prise en charge⁶ et du financement d'interventions dans le domaine de la santé. Ils font appel de plus en plus fréquemment à l'évaluation des technologies de santé (ETS) pour éclairer leurs décisions en matière financière et expliciter les choix publics. Cela ne va toutefois pas sans une certaine ambiguïté sur le sens à donner au terme « valeur ». Dans l'approche extra-welfariste qui prévaut généralement en économie de la santé, la valeur peut se définir comme les résultats sanitaires obtenus par dollar dépensé. Dans le secteur pharmaceutique, par exemple, la détermination des prix en fonction de la valeur⁷ est considérée comme une option intéressante pour conjuguer efficacité statique (payer pour de bons résultats sanitaires aujourd'hui) et efficacité dynamique (offrir les incitations appropriées à l'innovation de demain). Cependant, il s'avère difficile dans les faits d'appliquer cette méthode. Dans certains segments de marché, comme l'oncologie ou les maladies rares, les prix des médicaments sont fixés à des niveaux très élevés qui ne sont pas en proportion du bénéfice thérapeutique (Paris et Belloni, 2013). Dans le cas des services médicaux, le montant payé aux prestataires dépend en règle générale de la quantité de ressources mises en œuvre, sans aucune considération de valeur. Le paiement « au résultat » représente tout au plus une petite fraction des sommes versées (OCDE, 2016).

La définition de la valeur est en effet un problème crucial, puisqu'elle répond potentiellement aux questions suivantes : les décideurs reflètent-ils les « préférences du public » lorsqu'ils paient à prix d'or des médicaments dont l'efficacité n'est pas proportionnée au coût ? La notion de valeur se limite-t-elle aux « bénéfices pour la santé rapportés aux coûts additionnels » ou est-elle plus large que cela ? La réponse à ces questions est ambiguë et dépend du point de vue que l'on adopte (celui du système de santé ou celui de la société)⁸. Dans le cas des médicaments orphelins, l'adhésion du public à ce genre de décisions – autrement dit son consentement à la prise en charge du traitement des patients atteints de maladies rares – n'est pas clairement établie.

Chercheurs et parties prenantes se sont mis en quête de nouvelles méthodes qui rendent plus explicites les critères et éléments pris en compte pour déterminer la valeur. En Europe, diverses parties prenantes (payeurs, acteurs de l'industrie, experts, etc.) ont proposé un cadre conceptuel spécifique pour apprécier la valeur des médicaments orphelins aux fins de leur remboursement et de la détermination de leur prix (MoCA-OMP, 2014). Ce cadre se fonde sur quatre critères – la disponibilité (ou non) d'autres solutions thérapeutiques ; les effets cliniques du médicament considéré ; le taux de réponse au traitement ; le degré d'incertitude lié à l'évaluation – et propose des références qualitatives et quantitatives. Plus récemment, des travaux de recherche, non cantonnés aux médicaments orphelins, ont été engagés afin d'étudier la possibilité de se fonder sur une analyse multicritère pour statuer sur le remboursement et le prix des médicaments (Kanavos et Angelis, 2013). De tels outils pourraient contribuer à rendre plus transparentes et explicites les décisions en matière de prise en charge, mais ils ne permettront pas de résoudre les problèmes tenant à l'asymétrie des pouvoirs de négociation dans le cas de certaines classes thérapeutiques ni ceux touchant à l'accessibilité financière.

3. Diffusion et financement adéquats des technologies qui présentent une valeur ajoutée

Afin d'encourager la diffusion des technologies produisant de la valeur, les pays membres de l'OCDE devraient mieux se préparer à l'arrivée de nouvelles innovations ; assurer un accès rapide aux technologies qui promettent de répondre à des besoins médicaux importants et encore insatisfaits, sans compromettre pour autant la sécurité des patients ; renforcer la réglementation des dispositifs médicaux ; l'adapter aux nouveaux produits de santé ; utiliser le potentiel des TIC pour rendre les nouvelles technologies et les systèmes de santé plus sûrs et plus performants.

3.1. Mieux se préparer aux nouvelles technologies par l'analyse prospective, en coopérant

En guise de première étape vers la définition de priorités et un usage prudent des ressources limitées allouées à la santé, de nombreux pays s'attachent à anticiper les technologies de santé qui seront mises sur le marché. Plus de la moitié des pays l'OCDE procèdent ainsi maintenant à des analyses prospectives plus ou moins poussées, la plupart du temps pour déterminer leurs priorités immédiates aux fins de l'ETS. Ces systèmes de veille et d'alerte précoce permettent d'étudier les technologies à un horizon de deux ou trois ans et certains d'entre eux pourraient se hisser au rang de bonne pratique car ils évaluent l'impact des nouvelles technologies sur le plan de la gouvernance au sens large, par la prise en considération des dimensions suivantes : avantages pour le patient, incidence sur le processus de soin, considérations réglementaires, considérations relatives à l'achat et au remboursement, impact pratique/budgétaire, considérations juridiques et éthiques, et autres facteurs ayant une influence sur la diffusion appropriée d'une nouvelle technologie. La coopération internationale, déjà courante dans le domaine des analyses prospectives, tend à s'intensifier mais il est encore possible d'améliorer la collaboration et le travail en commun dans ce domaine pour éviter la duplication des efforts.

Autre aspect sur lequel il existe une marge de progression, l'identification des besoins médicaux non satisfaits et des priorités de la recherche. Des initiatives en ce sens ont vu le jour dernièrement en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer (OCDE, 2015b) et la résistance aux antimicrobiens (Cecchini et al., 2015) – domaines dans lesquels les problèmes d'ordre scientifique, surajoutés aux dysfonctionnements du marché, ont mis en panne l'innovation (encadré 1.4). Il pourrait être utile de continuer à recenser les besoins médicaux non satisfaits afin d'encourager la recherche dans des domaines pour l'instant négligés.

Prévoir les changements technologiques qui interviendront à moyen et long termes, et en déterminer l'impact possible sur les systèmes de santé, est une entreprise encore plus ardue. Il est difficile en effet de prédire, dès un stade précoce de leur développement, à quel avenir sont promises les technologies. Peu de pays, à vrai dire, consacrent des études prospectives à moyen ou long terme au secteur de la santé. De telles études seraient pourtant utiles pour apprécier, grâce à la définition de scénarios, l'impact que pourraient avoir des technologies potentiellement révolutionnaires afin de réfléchir aux changements à apporter aux niveaux des cadres réglementaires, de la planification des effectifs et de la formation.

Encadré 1.4. Pourquoi ne bénéficions-nous pas des technologies dont nous aurions besoin ? Le cas de la résistance aux antimicrobiens et de la démence

L'échec des modèles d'innovation à produire des technologies de santé dans des domaines où il existe des besoins insatisfaits trouve son illustration dans les nouveaux enjeux liés à la résistance antimicrobienne (AMR) et à la démence.

L'AMR est désormais reconnue comme un enjeu de santé publique prioritaire à l'échelle mondiale. L'AMR est responsable de 700 000 décès chaque année dans le monde et, si rien n'est fait, le phénomène pourrait dégénérer en une véritable crise économique et sanitaire mondiale (Cecchini et al., 2015). Si l'utilisation sans discrimination des antibiotiques a été à l'origine du problème, le développement de nouveaux antibiotiques pour combattre les bactéries résistantes s'est ralenti – la dernière grande classe d'antibiotiques ayant été découverte en 1987 (Butler et al., 2013). Compte tenu des autres mesures destinées à lutter contre l'AMR (la prévention, la limitation du recours aux antibiotiques), l'investissement dans ce secteur a perdu de son intérêt. Les capitaux privés ne sont guère incités à se tourner vers le développement de nouveaux antibiotiques, dans la mesure où la rentabilité attendue est bien moindre que pour d'autres catégories thérapeutiques comme celles qui concernent les maladies chroniques. En outre, des outils diagnostiques efficaces et peu coûteux au point de délivrance des soins font cruellement défaut, et il n'en a pas été développé. Le même constat vaut pour les vaccins efficaces ; il est clair que le marché ne répond pas aux attentes dans cet important domaine.

Des propositions récentes ouvrent des options qui permettraient de remédier à cette défaillance de l'innovation (AMR Review UK 2016 ; OMS, 2015 ; Cecchini et al., 2015). Elles viseraient à « découpler » les incitations du volume et relèveraient de deux catégories :

- Les *interventions en amont* ciblant les premières phases de la recherche fondamentale, qui requièrent généralement des fonds publics en raison de l'incertitude de l'issue et des délais en jeu, ou encore des difficultés à obtenir un retour sur investissement satisfaisant. Au nombre de ces interventions figurent les partenariats, les dons et les financements de démarrage. Les financeurs assument certes une plus grande part du risque, mais l'entreprise est encouragée à participer et l'opération peut être moins coûteuse que la récompense en aval (Spellberg et al., 2012).
- Les *mécanismes en aval* – ex. : attribution de « prix » ou avantages fiscaux – visent à donner plus de poids à la récompense à la fin du processus de développement. Le risque est réduit pour les financeurs, mais ces mécanismes font gonfler le montant requis car leur objet est de remplacer les recettes tirées des ventes mondiales du produit concerné.

L'approche idéale devrait combiner les mécanismes en amont et en aval afin d'encourager l'innovation dans le monde en abaissant le coût des premières phases de développement et en augmentant la récompense en fin de processus. Alors que les pays ont investi dans le premier type d'interventions, une action efficace et ambitieuse sur les mécanismes en aval est nécessaire. Les plateformes mondiales de recherche pourraient rendre les dépenses de recherche plus coût-efficaces (Cecchini et al., 2015).

La démence est également une priorité de santé publique dans le monde. Dans ce cas, la problématique de l'innovation est essentiellement due à la complexité de la maladie. Cette complexité se traduit par des taux élevés d'échec de la recherche, d'où la nécessité de nouveaux modèles d'innovation pour réduire les risques, comme des financements mixtes public-privé ou un investissement public plus élevé dans la recherche fondamentale en amont (la démence draine moins de 0.5 % des budgets de R-D). L'autorisation d'essais cliniques de phase précoce sur des individus au stade pré-symptomatique de la démence est également une option à examiner. Comme dans le cas de l'AMR, le partage des données de recherche à l'échelle mondiale est crucial (OCDE, 2015b).

La réforme de la réglementation et du remboursement est un autre moyen de stimuler l'investissement. Les coûts peuvent être réduits grâce à une simplification des processus et à leur harmonisation internationale. Des politiques claires de remboursement qui garantissent que les personnes qui souffrent ont accès à des interventions efficaces peuvent réduire l'incertitude pour les investisseurs. La R-D consacrée à la démence a du mal à monter en puissance. Les industriels, le monde universitaire, les régulateurs, les payeurs et les associations de malades jouent chacun un rôle important à divers stades, et une plus étroite collaboration entre ces groupes est nécessaire (OCDE, 2015b).

L'AMR et la démence illustrent les difficultés liées au système actuel d'innovation, qui ne fournit pas toujours les technologies dans les domaines où elles seraient le plus nécessaires. Alors que la morbidité dans le monde évolue et que les budgets se contractent, les pouvoirs publics et les décideurs doivent savoir mieux anticiper et travailler avec les industriels tout au long du processus de développement, pour garantir la mise au point de produits véritablement innovants – dans les secteurs de la santé où ils font défaut – qui apportent une valeur ajoutée aux patients, aux populations et à la communauté mondiale.

3.2. L'accès rapide aux technologies aptes à répondre à des besoins non satisfaits ne doit compromettre pas la protection des patients

La réglementation concernant la mise sur le marché doit être aménagée de manière à accélérer la commercialisation de traitements susceptibles de satisfaire des besoins qui ne le sont pas encore, à améliorer la sécurité et les performances des dispositifs médicaux et adapter cette réglementation aux spécificités des nouvelles technologies.

Assurer un accès plus rapide aux médicaments prometteurs à l'égard de besoins non satisfaits tout en maîtrisant les risques pour le patient

Dans le secteur pharmaceutique, la réglementation applicable à la mise sur le marché est jugée coûteuse et excessivement contraignante par les laboratoires et les entreprises des biotechnologies ainsi que par certaines associations de patients, quand les experts en santé publique considèrent qu'elle est au contraire insuffisante. Les deux parties sont dans le vrai. D'un côté les autorisations de mise sur le marché de nouveaux médicaments sont encadrées par des normes pointilleuses exigeant que la sécurité et l'efficacité des traitements soient dûment établies, sur la base d'essais contrôlés randomisés (ECR) qui prennent des années pour aboutir et nécessitent une lourde dépense. L'accès à des médicaments susceptibles de répondre à de réels besoins thérapeutiques s'en trouve parfois retardé, au grand désappointement des patients et des médecins.

D'un autre côté, la réglementation en vigueur n'est pas pleinement satisfaisante. Plusieurs études ont en effet révélé que les renseignements communiqués par les entreprises chargées de procéder aux essais cliniques sont incomplets et biaisés de manière à donner des résultats positifs. Par trop souvent, les ECR consistent à comparer un nouveau produit à des placebos alors même que le produit en question est appelé à concurrencer d'autres traitements déjà disponibles. En outre, les patients recrutés aux fins de ces essais ne constituent pas, dans bien des cas, un échantillon représentatif de la population cible, laquelle peut, par exemple, avoir développé des pathologies multiples, ce qui aura une incidence sur son taux de réponse au traitement.

Depuis la fin des années 80 et les pressions exercées par les malades du VIH pour accélérer l'arrivée de nouveaux traitements, les autorités de réglementation ont mis en place des procédures accélérées pour une autorisation de mise sur le marché anticipée et plus rapide des traitements susceptibles de répondre à d'importants besoins médicaux non couverts (maladies graves sans aucun traitement). De tels traitements peuvent être approuvés à un stade précoce de développement, avec de moindres exigences de preuves quant à leur efficacité, sur la base de critères intermédiaires⁹ remplaçant par exemple celui de la survie des patients. Aux États-Unis et en Europe, des autorisations conditionnelles¹⁰ peuvent être accordées aux laboratoires, qui s'engagent en contrepartie à démontrer ultérieurement que leurs médicaments donnent de bons résultats en conditions réelles.

Les organismes de réglementation se voient pressés d'aller plus loin encore. Des « parcours adaptatifs » sont à l'étude aux États-Unis et au Canada et en phase pilote en Europe. Ils consistent en une approbation précoce, sur la base de résultats partiels des essais cliniques, dans l'attente d'études postérieures à la commercialisation qui devront être réalisées par les entreprises. S'il est fondé de chercher à répondre aux attentes de patients qui ont désespérément besoin d'un traitement, il conviendrait que les pays tiennent compte de plusieurs paramètres pour qu'un système de ce genre fonctionne correctement. Premièrement, les patients doivent être dûment informés du statut quasi-expérimental des produits approuvés dans le cadre de ces parcours.

Deuxièmement, les organismes de réglementation doivent se voir octroyer les moyens de s'assurer que les entreprises honorent l'engagement pris de produire des données complémentaires dans les délais impartis. La menace d'un retrait d'autorisation en cas de manquement aurait sans doute plus d'effet que les régimes de pénalités actuels puisque les amendes ne semblent pas suffisamment lourdes pour inciter au respect des règles du jeu. Cette solution aurait en outre pour effet de rejeter clairement la responsabilité sur les entreprises en cas de retrait effectif de l'autorisation. En outre, les parcours adaptatifs étant de nature à faire diminuer de façon significative les coûts attachés à la production d'éléments probants avant la mise sur le marché et à fournir aux entreprises des retours sur investissement plus rapides, il s'agirait que les économies ainsi réalisées soient répercutées aux payeurs et aux patients sous forme de baisses de prix et d'une meilleure accessibilité financière. Il conviendrait enfin qu'ils gardent un caractère d'exception et que la production de données probantes en préalable à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché demeure la règle.

Renforcer la réglementation applicable pour des dispositifs médicaux plus sûrs et plus performants

La réglementation applicable à la mise sur le marché de dispositifs médicaux est souvent jugée moins contraignante que celle relative aux produits pharmaceutiques. Les éléments de preuve à produire varient selon les catégories de dispositifs, en fonction des risques potentiels pour les patients, mais également selon les pays. Les dispositifs qui comportent les plus grands risques pour les patients (tels les implants chirurgicaux) sont aussi, en règle générale, ceux qui sont soumis à l'examen le plus rigoureux et ce, dans tous les pays.

Cette réglementation n'en est pas moins insatisfaisante à plus d'un égard. Pour commencer, au vu du grand nombre de rappels de produits commercialisés, il semblerait que les éléments de preuve produits avant la mise sur le marché ne suffisent pas. En Europe, où les dispositifs peuvent être proposés à la vente dès lors que le « marquage CE »¹¹ leur a été délivré par l'un des nombreux organismes habilités, les incidents de sécurité ne sont pas rares. Ces organismes habilités se livrant à une concurrence dont l'enjeu est l'obtention des redevances des entreprises ayant recours à eux, ont intérêt à afficher de courts délais de traitement des dossiers et des taux de réponses positives élevés. Par conséquent, ils ne s'appuient pas systématiquement sur les normes les plus exigeantes pour accorder le marquage en question. On invoque souvent le fait que la grande majorité des fabricants de dispositifs médicaux est constituée de petites et moyennes entreprises pour justifier que les critères d'approbation ne soient pas renforcés, mais l'argument n'apparaît guère recevable dans une optique de maîtrise des risques.

En deuxième lieu, les systèmes de surveillance après commercialisation¹², tous axés principalement sur les questions de sécurité, pourraient jouer un rôle bien plus important. Le signalement des problèmes de sécurité lui-même présente des insuffisances car il repose essentiellement sur les informations communiquées par le fabricant et trop peu sur les contributions des professionnels de santé et des patients. Le suivi de la performance après commercialisation est loin d'être systématique. Pourtant, la tenue, dans différents pays, de registres consacrés à certaines maladies s'avère particulièrement utile lorsqu'il s'agit d'identifier les dispositifs médicaux qui ne sont pas à la hauteur des attentes et d'infléchir en conséquence la pratique clinique et les politiques de remboursement. L'étude des registres orthopédiques de l'Australie et du Royaume-Uni a ainsi révélé que les prothèses cimentées de la hanche donnaient de meilleurs résultats que les autres. De même, il est ressorti d'un registre suédois des

maladies cardiaques que les stents actifs (à élution médicamenteuse) étaient moins sûrs que les stents métalliques nus, alors qu'ils se voulaient à l'origine une amélioration clinique par rapport à ceux-ci du fait de la libération prolongée d'un médicament destiné à prévenir la fibrose (Lagerqvist et al., 2007). Une fois l'information connue, les pays montrent plus ou moins d'empressement à en tenir compte : si la Suède a rapidement eu recours à des prothèses cimentées dans 98 % des opérations de remplacement de la hanche, la France n'en était qu'à 51 % en 2012. De tels renseignements sont déterminants pour la qualité des soins et devraient pouvoir circuler plus rapidement entre les pays.

De nombreux pays se sont aperçus de fait qu'il est nécessaire de durcir la réglementation applicable aux dispositifs médicaux. Les modifications à apporter à la législation européenne ont fini par être acceptées et leur adoption est maintenant imminente (Conseil de l'Union européenne, 2016). Le nouveau règlement comprendra une description plus complète de la classification et de la gestion des risques, encadrera plus étroitement les données cliniques, prévoira un contrôle plus rigoureux des dispositifs à haut risque avant leur commercialisation, renforcera l'obligation faite aux fabricants de recueillir des données sur les performances de leurs dispositifs en conditions réelles et déterminera les informations normalisées à fournir dans toute l'UE aux patients recevant un dispositif implantable (Hansson, 2016). Il doit amener davantage de transparence et de sécurité, grâce notamment au signalement systématique des investigations cliniques, au contrôle accru des organismes habilités par les autorités compétentes, et à l'alignement des règles régissant les investigations cliniques sur les normes internationales applicables en la matière de façon à faciliter l'exploitation des résultats de ces investigations dans d'autres pays et territoires. La surveillance après commercialisation se fera plus étroite de par la création d'un système électronique et d'une base de données centralisée dédiés à la notification des incidents, l'obligation faite aux fabricants de mettre en place un système de gestion des risques, l'introduction d'un système d'identification unique des dispositifs (IUD) et l'accès facilité à l'information pour toutes les parties prenantes. Les États-Unis également ont introduit un système IUD pour améliorer la traçabilité et le suivi des dispositifs. Les informations de ce système permettent non seulement un suivi rapproché mais ouvrent aussi d'intéressantes possibilités en ce qu'elles permettraient, couplées avec le dossier médical électronique (DME), d'obtenir des données en vie réelle quant à la sécurité des dispositifs médicaux et à leurs performances relatives lorsqu'il s'agit de produits concurrents. Les pays devraient saisir l'occasion qui s'offre à eux et imaginer des moyens d'échanger efficacement les éléments concrets dont ils disposent.

Adapter la réglementation aux technologies hybrides et aux applications mobiles

Les pays se trouvent confrontés aux problèmes de régulation soulevés par les technologies hybrides, auxquelles appartiennent notamment la médecine de précision, les dispositifs portables et la bio-impression tridimensionnelle. Un exemple de solution envisageable nous est donné par les États-Unis, pays où, en 2002, la FDA a créé un bureau spécial chargé des produits hybrides (par exemple combinaison médicament-dispositif). La mission de ce bureau consiste s'assurer que ces produits sont contrôlés quand et comme il se doit, aussi bien avant leur mise sur le marché qu'après celle-ci, ce qui suppose de veiller à la rapidité et à la coordination des contrôles, ceux-ci faisant intervenir plus d'un organisme. Le bureau permet en outre une procédure simplifiée en ce qu'il reçoit une seule et unique demande d'autorisation à titre expérimental par produit hybride et, s'il y a lieu, se prononce au cas par cas sur

la nécessité de déposer des demandes distinctes d'autorisation de mise sur le marché. Le promoteur a la possibilité de présenter deux demandes d'autorisation pour un même produit s'il entend se voir reconnaître certains avantages qui ne peuvent être obtenus que dans le cadre d'une procédure particulière (exclusivité d'un nouveau médicament, statut de médicament orphelin, ou protection des données propriétaires lorsque deux entreprises sont concernées).

En Australie, la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) a constaté dernièrement que certains produits thérapeutiques approuvés ne relevaient pas des catégories ordinaires et propose désormais une liste de cas limites, indiquant si les produits en question ont été classés en tant que médicaments ou dispositifs. La TGA a par ailleurs engagé un ample réexamen de ses processus réglementaires, qui pourrait éclairer plus utilement le choix du processus le mieux indiqué pour ces nouveaux produits thérapeutiques. Des problèmes subsisteront dans les pays où médicaments et dispositifs médicaux ne relèvent pas d'un même organisme de réglementation. Les progrès des technologies de santé convergentes imposeront de refonder les structures institutionnelles existantes pour rendre possible un contrôle efficace et opportun qui transcende les frontières disciplinaires traditionnelles.

Les pays de l'OCDE doivent de plus répondre aux problèmes spécifiques soulevés par l'évolution de la médecine de précision et des diagnostics biomarqueurs. Aux États-Unis et en Europe, des réformes sont en cours ou à l'étude pour harmoniser les exigences réglementaires applicables aux dispositifs de diagnostic *in vitro* développés aussi bien par des promoteurs commerciaux que par des laboratoires.

Les décideurs se heurtent de même à des problèmes réglementaires particuliers en ce qui concerne les TIC et plus spécifiquement les applications mobiles de santé. Certaines de ces applications sont intégrées à des dispositifs médicaux et, de ce fait, déjà soumises au contrôle prévu par la réglementation. Cependant, d'autres applications mobiles directement accessibles aux consommateurs tendent à rendre de plus en plus poreuse la frontière entre conseil de bien-être et avis médical.

Pour répondre à la révolution enclenchée par les applications mobiles de santé de manière à protéger les patients sans faire entrave aux innovations utiles, les systèmes de santé devraient établir un cadre réglementaire propre à prévenir les risques cliniques et les risques pour la vie privée et la sécurité, à encourager l'innovation à forte valeur ajoutée et à éviter que des produits inefficaces, dangereux et de faible valeur n'inondent le marché et n'y supplantent ceux qui procurent davantage de bienfaits. Compte tenu des spécificités du domaine considéré – évolution rapide, arrivée de nouveaux acteurs et de nouvelles parties prenantes et extension du risque relatif à la confidentialité des données – une approche réglementaire innovante s'impose combinant des processus adéquatement nuancés, de l'expertise et de la supervision. Certains pays en ont bien pris conscience et avancent dans la bonne direction.

3.3. L'adoption d'une approche de l'ETS fondée sur le cycle de vie est envisageable pour éclairer les décisions en matière de prise en charge et de financement

L'ETS est de plus en plus fréquemment utilisée pour éclairer les décisions concernant la prise en charge et le financement mais les payeurs pourraient aller plus loin encore en réponse aux défis posés par l'approbation anticipée des technologies prometteuses, de même que pour rendre les dispositifs médicaux plus performants et accroître encore leur valeur.

Les méthodes d'ETS, leur utilisation, leur portée et leur rôle diffèrent beaucoup selon les pays et les technologies. Si certains pays ont recours à l'ETS en préalable à toute décision concernant la prise en charge (par exemple l'Australie et de la France), d'autres n'y font appel qu'à l'égard de nouvelles technologies à l'efficacité incertaine ou au prix élevé (par exemple l'Angleterre). L'ETS intègre systématiquement dans quelques pays (Angleterre, Australie, Canada, Suède, par exemple) un volet économique qui ne se retrouve que de façon occasionnelle dans d'autres (telle la France). Dans bien des pays – mais non dans tous – les médicaments sont plus souvent l'objet de l'ETS que les autres technologies ou procédures (Auraaen et al., 2016).

Dans la plupart des cas, l'ETS n'est réalisée qu'une seule fois, au moment de la mise sur le marché ou juste après celle-ci, sur la base des données factuelles dont on dispose alors. Elle vient en règle générale étayer des décisions ponctuelles quant à l'inclusion de nouvelles technologies parmi le panier de prestations prises en charge par les régimes de couverture santé. Seuls quelques pays procèdent à des réévaluations, systématiques ou au coup par coup, des technologies dans le but d'ajuster ce panier. Les exclusions sont rares et s'expliquent généralement par le caractère obsolète des interventions cliniques concernées ou par des coupes budgétaires, sans guère de référence à l'ETS. Une réévaluation systématique de toutes les technologies à intervalles réguliers serait probablement trop coûteuse au regard du bénéfice que l'on en retirerait, mais il serait souhaitable de procéder à des réévaluations au coup par coup, dès lors que de nouvelles données probantes sont disponibles ou que l'examen initial ne s'est pas révélé concluant.

Mieux articuler autorisation de mise sur le marché, ETS, prise en charge et décisions en matière de financement

En ce concerne les produits pharmaceutiques, la tendance à une autorisation de mise sur le marché anticipée, fondée sur un faisceau restreint de preuves, complique l'ETS, censée éclairer les décisions quant à la prise en charge de ces produits ou à la détermination de leur prix. Pour bon nombre de médicaments approuvés récemment, les organismes chargés de procéder à cette évaluation ont eu des difficultés à apprécier leur intérêt clinique, sans parler de leur rapport coût-efficacité, et n'ont pas été en mesure de communiquer des résultats concluants aux décideurs concernés. En pareils cas, les payeurs se trouvent devant un dilemme : soit surseoir à leur décision au sujet du remboursement d'un produit, soit statuer malgré l'insuffisance de preuves.

Une prise en charge temporaire, assortie de conditions concernant la production de nouvelles données probantes, est prévue dans plusieurs pays pour certains médicaments, dispositifs et procédés. À l'issue du délai accordé pour la réalisation d'études complémentaires, les payeurs doivent recevoir, de la part de l'entreprise concernée, un supplément d'information quant à l'efficacité, et parfois à le ratio coût-efficacité, de la technologie considérée et décider sur la base de ces informations d'en maintenir ou interrompre la prise en charge ou encore de restreindre cette prise en charge à certaines indications ou sous-groupes de population. Les Pays-Bas, la Suède et les États-Unis (dans le cadre du programme Medicare) utilisent de tels mécanismes. Les résultats sont mitigés mais on a aujourd'hui un recul suffisant pour qu'il soit possible d'en tirer quelques leçons. Premièrement, il est extrêmement difficile de revenir sur une prise en charge pour des motifs économiques, quelles que soient les conclusions de l'évaluation, à plus forte raison si le traitement visé concerne des affections graves et ne peut être remplacé par aucun autre. Deuxièmement, les exigences concernant la production de nouvelles données probantes ne sont pas

systématiquement respectées, ce qui laisse à penser que les mesures mises en place pour inciter les entreprises à tenir leurs engagements sont insuffisantes.

Pour faire face à l'incertitude et au manque d'éléments factuels, les payeurs tendent de plus en plus à conclure des accords de mise sur le marché « gérée » (*Managed entry agreements*) pour les produits pharmaceutiques, qui lient le prix final du médicament à leur efficacité observée. Dans le cadre de ces accords, l'efficacité du médicament constatée en conditions réelles est confrontée aux performances revendiquées par le fabricant, qui doit rembourser une partie des dépenses engagées si les résultats observés ne sont pas à la hauteur des attentes. Ces remboursements prennent en règle générale la forme de rabais ultérieurs mais peuvent également consister en la fourniture de stocks gratuits, entre autres. Ce genre d'accords est d'usage fréquent en Italie et en Angleterre, en particulier dans le cas des traitements anticancéreux. Là encore, le bilan est mitigé. En Italie, le dispositif a été jugé relativement lourd administrativement parlant, à quoi s'ajoute que les montants recouverts par le système de santé national ne représentent que 5 % du total des dépenses correspondant aux indications pharmaceutiques considérées, ce qui ne reflète pas d'importants succès thérapeutiques mais bien plutôt la difficulté d'obtenir un retour de la part des entreprises au sujet des conclusions de l'évaluation après commercialisation. D'une manière plus générale, les résultats cliniques concernant les médicaments couverts par des accords de mise sur le marché progressive – dont 40 % portent sur des médicaments oncologiques en Europe – ne sont, d'ordinaire, communiqués à personne en dehors des parties en présence. Il apparaît à ce jour que les accords fondés sur la performance des produits ne concourent pas à mieux établir les bienfaits thérapeutiques des nouveaux médicaments. Si les organismes payeurs et les régulateurs continuent de compter sur ces accords pour maîtriser l'incertitude en dépit de ces résultats mitigés, ils devraient en faire un usage mesuré en attendant d'avoir trouvé une solution aux inconvénients qu'ils présentent. En tout état de cause, il conviendrait de veiller à ce que les données probantes réunies après commercialisation soient mises à la disposition de la communauté scientifique et des parties intéressées au niveau international.

Enfin, un dialogue précoce (avis scientifique), parallèle ou conjoint, au niveau des organismes de réglementation et de ceux chargés de l'ETS pourrait aider les laboratoires pharmaceutiques à concevoir et structurer des études susceptibles (dans l'idéal) d'apporter une réponse à toutes les interrogations, c'est-à-dire à démontrer l'innocuité et l'efficacité du produit en vue de son autorisation de mise sur le marché et à comparer son efficacité au traitement de référence retenu aux fins de l'ETS. Ce dialogue précoce est actuellement encouragé au niveau européen, par l'intermédiaire d'un réseau d'organismes d'ETS et de l'Agence européenne des médicaments. Il pourrait rendre plus rapide et moins coûteuse la mise au point des traitements et accélérer l'accès à ceux-ci. Un dialogue multi-parties prenantes s'est engagé en ce sens en Europe.

Utiliser les données en vie réelle pour ajuster la prise en charge des technologies

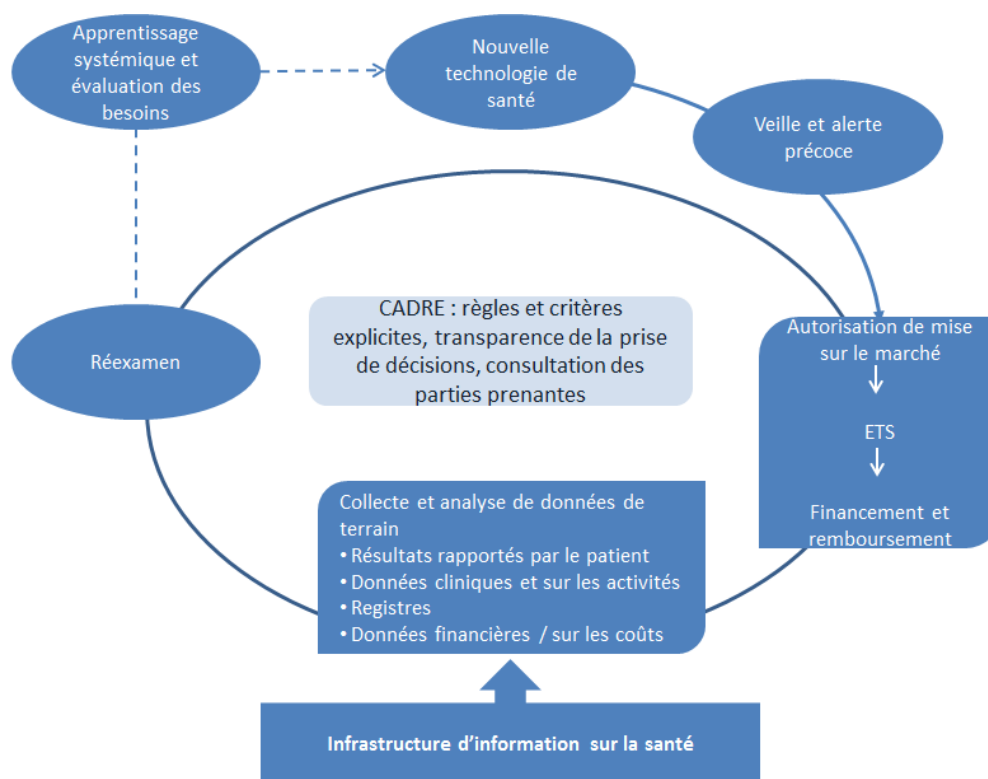
Le recueil de données en vie réelle améliorerait sensiblement la gestion des nouvelles technologies. Ces données peuvent être réunies de deux manières : il peut s'agir soit de données issues d'études prospectives après mise sur le marché, conçues pour apporter des renseignements précis sur les résultats thérapeutiques – et éventuellement les coûts –, soit de données collectées en routine. Dans un cas comme dans l'autre, les méthodes d'évaluation diffèrent de celles employées dans les essais

cliniques préalables à la commercialisation et demandent à être redéfinies. On ne peut attendre de ces données qu'elles compensent le manque d'information dans les cas où les éléments réunis avant la mise sur le marché d'un produit laissent subsister de fortes incertitudes quant à l'efficacité de celui-ci. Par ailleurs, l'efficacité d'un médicament en conditions réelles peut dépendre de plusieurs facteurs – dont l'observance du traitement par le patient – qui n'entrent généralement pas en ligne de compte dans les essais cliniques. Néanmoins les données en vie réelle peuvent aider à comprendre comment un produit à l'efficacité clinique démontrée se comporte dans différents cas de figure concrets et servir, par exemple, à ajuster la posologie d'un traitement, son ciblage (s'il s'avère que certains patients polypathologiques ne réagissent pas correctement) ou les estimations relatives à son efficacité par rapport aux coûts, toutes adaptations qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur les conditions de prise en charge.

Les nouvelles capacités de production et de traitement des données de santé offrent de grandes possibilités de combler les lacunes actuelles – que ce soit au sujet de thérapies nouvelles ou existantes. Les informations produites par les cliniciens, les établissements, les payeurs et les patients eux-mêmes permettent de générer de plus en plus de données, c'est-à-dire des informations critiques sur la sécurité et l'efficacité des technologies en vie réelle. Il pourrait être nécessaire d'établir un nouveau cadre juridique pour mettre en place des incitations à l'adresse des médecins, des patients et des entreprises et concilier production d'éléments probants et protection des données des patients. Cela supposera d'adapter les organismes et méthodes d'ETS existants. Au lieu de considérer l'ETS comme un événement ponctuel, il serait souhaitable que les parties prenantes exploitent continuellement les données en vie réelle pour suivre le recours aux interventions médicales et leurs résultats et mettre à jour en permanence les conditions de prise en charge et les recommandations cliniques (graphique 1.2).

La question de savoir qui générera ces données factuelles et financera leur collecte reste ouverte. Il se pourrait dans certains cas que le payeur soit à même de se charger de cette collecte et prêt à en endosser le coût. Dans d'autres, le promoteur de la technologie pourrait être tenu de le faire. Quoi qu'il en soit, les parties prenantes devraient considérer les données de santé comme un bien public et mettre en commun ces données, ainsi que leurs propres observations et données. Une collaboration internationale, notamment entre experts, pourrait être requise afin de fixer des normes rigoureuses pour la production d'éléments de preuve de qualité. Au niveau de l'UE, il existe plusieurs initiatives œuvrant à la définition de normes élevées pour la production de données en vie réelle (PARENT¹³, IMI GetReal¹⁴) tandis que le réseau européen des organismes d'ETS (EUnetHTA) planche sur les méthodologies propres à favoriser la production d'éléments probants après la mise sur le marché¹⁵.

Graphique 1.2. Cadre fondé sur le cycle de vie pour une bonne intégration des technologies de santé dans les systèmes de santé



3.4. Il faut trouver des solutions pour gérer l'accès aux médicaments onéreux et leur financement

Les pays doivent trouver des solutions face à la prolifération des médicaments onéreux. Ils devraient en premier lieu rechercher des mécanismes propres à accroître le pouvoir de négociation des acheteurs (payeurs et prestataires) et en second reconsidérer les incitations créées par les législations sur les médicaments orphelins.

Rechercher des mécanismes propres à accroître le pouvoir de négociation des acheteurs

Sur les marchés des produits pharmaceutiques, les pouvoirs de négociation respectifs des acheteurs et des vendeurs demandent à être rééquilibrés. L'une des solutions envisagées pour consolider la position des premiers dans leurs tractations avec des entreprises multinationales consiste en la passation conjointe de marchés. Plusieurs pays, en Europe et en Amérique latine, réfléchissent à des initiatives de ce genre, qui ne peuvent aboutir que si les participants partagent certains objectifs et caractéristiques, par exemple si le niveau de revenu et/ou le consentement à payer y sont comparables. À tout le moins, les pays et les payeurs devraient privilégier la transparence et l'échange de renseignements pour réduire l'asymétrie de l'information entre eux et les entreprises multinationales.

Les payeurs cherchent également des occasions de stimuler la concurrence dans certains domaines thérapeutiques, comme l'oncologie. La concurrence pourrait se jouer au niveau des prestataires ou à celui des acheteurs, à travers par exemple des appels d'offres, pour autant qu'il existe plusieurs médicaments présentant la même

indication et ayant des effets comparables sur les patients. L'entreprise n'est guère aisée étant donné qu'en règle générale, prestataires et patients aiment avoir le choix et apprécient qu'on leur offre un large éventail de possibilités thérapeutiques. Elle se révèle d'autant plus complexe que, dans une mesure croissante, les traitements sont ajustés à des catégories de patients déterminées (médecine de précision), ce qui laisse moins de place à la concurrence.

Enfin, d'aucuns avancent des solutions plus radicales, comme le recours aux licences obligatoires, pour les cas où des traitements essentiels sont rendus inabornables du fait des stratégies de prix. Les pays de l'OCDE se sont montrés jusque-là réticents à recourir à cette solution, quand bien même ils en avaient la possibilité (Kapczynski et Kesselheim, 2016), de crainte d'envoyer un signal trop négatif aux investisseurs et aux entreprises qui consacrent des moyens à la recherche et au développement de nouveaux traitements.

Reconsidérer la pertinence des incitations créées par les législations sur les médicaments orphelins

Il y aurait lieu pour les pays de l'OCDE de se demander si, oui ou non, les mesures d'incitation consistant à prolonger l'exclusivité de marché au-delà de la durée de protection conférée par un brevet produisent l'effet recherché et conservent leur pertinence. Ces mesures, qui existent pour tous les médicaments, visent à compenser les délais de mise sur le marché dus à la durée du processus d'autorisation. Les médicaments orphelins bénéficient d'une exclusivité de marché encore plus étendue et de diverses mesures d'incitation destinées à encourager leur mise au point et à pallier les dysfonctionnements du marché : crédits d'impôt, approbation précoce et facilitée, dispense des redevances dues aux agences délivrant les autorisations de mise sur le marché.

Les coûts et avantages des mesures d'incitation visant les médicaments orphelins demandent en particulier à être examinés. Les incitations à investir dans la mise au point de traitements pour les maladies rares ont été un succès : le nombre de médicaments orphelins est en constante progression. L'industrie considère aujourd'hui le développement de ces thérapies comme une excellente opportunité puisque les diverses incitations offertes se conjuguent désormais à des prix exceptionnellement élevés (EvaluatePharma, 2015). Les payeurs commencent pour leur part à trouver que la pilule est amère. En dépit des aides publiques, dont le financement de la recherche fondamentale ajouté aux mesures d'incitation susmentionnées, les médicaments orphelins ne sont pas accessibles et abordables pour tous les patients qui en auraient besoin. On soupçonne qui plus est les entreprises d'appliquer des stratégies de « saucissonnage », consistant à mettre sur le marché des médicaments aux indications suffisamment étroites pour pouvoir revendiquer une qualification de médicaments orphelins et les vendre au prix fort avant de définir d'autres indications (orphelines ou non). Enfin, certains médicaments orphelins se vendent bien – deux d'entre eux figurent parmi les cinquante médicaments les plus vendus au monde – ce qui autorise à penser qu'il n'est probablement pas nécessaire de les subventionner davantage pour assurer leur viabilité commerciale. Il conviendrait que les responsables publics entreprennent un réexamen général des coûts associés aux mesures d'incitation visant cette catégorie de médicaments ainsi que des retombées en termes d'accès aux traitements et de bénéfices pour la santé des patients.

3.5. Concevoir une infrastructure et une gouvernance permettant d'exploiter le potentiel des technologies de santé

D'immenses quantités de données numériques sont générées par les systèmes de santé, et de plus en plus par les individus eux-mêmes, au moyen des technologies dont il a été question plus haut mais aussi dans le cadre d'activités quotidiennes, par exemple sur les médias sociaux ou l'internet. Une quantité phénoménale de données en rapport avec la santé circule maintenant dans tous les domaines de l'économie, données que les progrès de l'informatique permettent de recueillir, de traiter et de stocker plus efficacement qu'auparavant. On considère souvent que les systèmes de santé se caractérisent par beaucoup de données et peu d'information mais il se profile des techniques et des technologies – et plus encore une nouvelle façon de penser les données comme une ressource utile et non plus comme un sous-produit – qui devraient permettre d'extraire de cette masse des informations importantes.

L'exploitation des données de santé offre maintes possibilités d'améliorer l'état de santé de la population et le sort des individus. Ces possibilités peuvent être rattachées à quatre thèmes qui se recouvrent partiellement :

- *L'amélioration des soins aux patients.* Les informations inférées des données de santé peuvent aider les prestataires, quel que soit le cadre dans lequel ils exercent, à mieux gérer l'incertitude et favoriser la prise de décisions plus correctes, opportunes et coordonnées. Elles sont également de nature à faciliter l'évaluation et l'amélioration des thérapies, des modèles de soin et des protocoles de traitement et à permettre davantage de personnalisation et de continuité des soins. Ainsi, les algorithmes de données permettent de proposer des traitements anticancéreux encore plus personnalisés et d'identifier avec précision parmi les individus atteints de maladies chroniques ceux qui présentent un risque élevé d'être hospitalisés.
- *La gestion du système de santé.* L'analyse des données de santé peut contribuer au suivi de la performance et favoriser la transparence, la responsabilisation et l'amélioration en continu de la qualité. Elle peut éclairer la prise de décisions concernant l'affectation des ressources et la définition des priorités à l'échelle des systèmes de santé. Dans l'avenir, un système d'information intégré permettra probablement une gestion des financements et des contrats qui se fondera sur les résultats sanitaires et non plus sur les volumes d'activité.
- *Le progrès de la veille sanitaire et de la santé publique.* L'analyse d'importants volumes de données est particulièrement à même de permettre un suivi au plus près des besoins de la population en termes de soins, de faciliter la prévision de leur évolution et de faciliter la modélisation de nouvelles configurations de services. Ainsi, on pourrait avoir recours à l'analyse croisée de données cliniques, sociales, environnementales, socioéconomiques et commerciales et de données concernant l'activité quotidienne et/ou le moral des individus pour prévoir les complications aiguës de maladies chroniques.
- *La recherche médicale.* Mieux exploiter les données rend possible des recherches plus rapides, plus détaillées et sur une échelle considérablement plus grande qu'autrefois. Il devrait en résulter une évaluation approfondie des interventions cliniques et des interventions de santé publique, et partant, des investissements plus productifs dans le domaine de la santé. La prévention et le traitement d'affections complexes, telles que la démence, peuvent en être améliorés.

L'exploitation de ces possibilités peut servir l'objectif d'un « système de santé intelligent », gage de meilleurs résultats au plan sanitaire et d'une utilisation plus efficace et efficiente de ressources limitées. Cela suppose de fournir l'infrastructure et les outils nécessaires à l'évaluation de la sécurité et de l'utilité des technologies de santé de manière cohérente et itérative (graphique 1.2). Toutefois, avant de construire cette infrastructure de l'information du XXI^e siècle, il faut commencer par mettre en place les mécanismes institutionnels et de gouvernance adéquats.

Afin d'extraire des renseignements utiles des données de santé, une liaison systématique doit pouvoir être établie entre les sources de données pertinentes – en effet, aucun ensemble de données ne recèlera jamais la totalité des informations nécessaires. Les systèmes de santé tendent encore à recueillir les données de manière cloisonnée et à les analyser séparément. Les normes et l'interopérabilité constituent deux enjeux majeurs pour les pouvoirs publics – par exemple pour la mise en place du dossier médical électronique (encadré 1.5). Concrètement, l'interopérabilité suppose l'utilisation de protocoles et de nomenclatures communs qui définissent les mécanismes fondamentaux par le truchement desquels les utilisateurs négocient, génèrent, gèrent et exploitent les données. Une enquête menée par l'OCDE en 2013-14 a révélé que seule une minorité de pays opèrent des rapprochements réguliers entre toutes les bases de données de santé pertinentes (OCDE, 2015c).

Encadré 1.5. Le dossier médical électronique

Le dossier médical électronique (DME) est une composante clé de l'infrastructure informationnelle de santé – une base de données interconnectées qui peut centraliser et permettre la mise en commun d'une multitude de données concernant l'état de santé des individus, l'historique de leurs interactions avec le système de santé, les résultats de toutes les interventions diagnostiques ou thérapeutiques et (dans l'idéal) leurs principales caractéristiques sociales et démographiques.

Le DME a pour fonction déterminante de permettre un accès facile aux données de santé des individus et aux informations concernant la gestion de leurs pathologies. Les patients concernés ont la possibilité d'enrichir leur dossier en apportant des informations complémentaires, ce qui est un aspect important. À titre d'exemple, les appréciations communiquées par les patients sur le résultat des soins sont précieuses pour les prestataires, les régulateurs, les payeurs et les chercheurs, ainsi que pour les autres usagers.

Le déploiement des DME est une transformation qui touche l'ensemble de la filière santé, et qui répond à l'exigence de la mise en place d'une infrastructure informatique globale de santé. Elle suppose l'adoption d'une nouvelle législation, par exemple pour assurer la protection de la confidentialité de l'information ; des mécanismes de gouvernance appropriés ; des normes relatives aussi bien à la nomenclature utilisée qu'à l'interopérabilité des DME dans des contextes différents ; la participation à l'effort des autorités régionales, des assureurs et des fournisseurs de soins ; une collaboration avec les vendeurs et le secteur privé ; ou encore la formation et l'éducation du public (OCDE, 2013).

Une enquête réalisée par l'OCDE en 2016 auprès de 30 pays a révélé que si la plupart d'entre eux investissent dans la mise en place d'un système de DME, ils ne sont qu'un petit nombre à envisager sérieusement de tirer parti des données pour saisir les opportunités énumérées plus haut. De plus amples détails sur les résultats de cette enquête sont donnés dans le chapitre 6. Neuf pays semblent bien préparés, tant au regard de la gouvernance que sur les plans technique et opérationnel, à exploiter les données des DME. D'autres ont encore à faire. Ces neuf pays ont dû surmonter diverses difficultés, que ce soit pour réunir les ressources financières et humaines requises, gérer le changement de paradigme, nouer un dialogue effectif avec le public ou garantir l'exploitabilité, la qualité et la sécurité des données et la protection de la vie privée. Ils seront en mesure de saisir l'occasion qui s'offre à eux de créer un

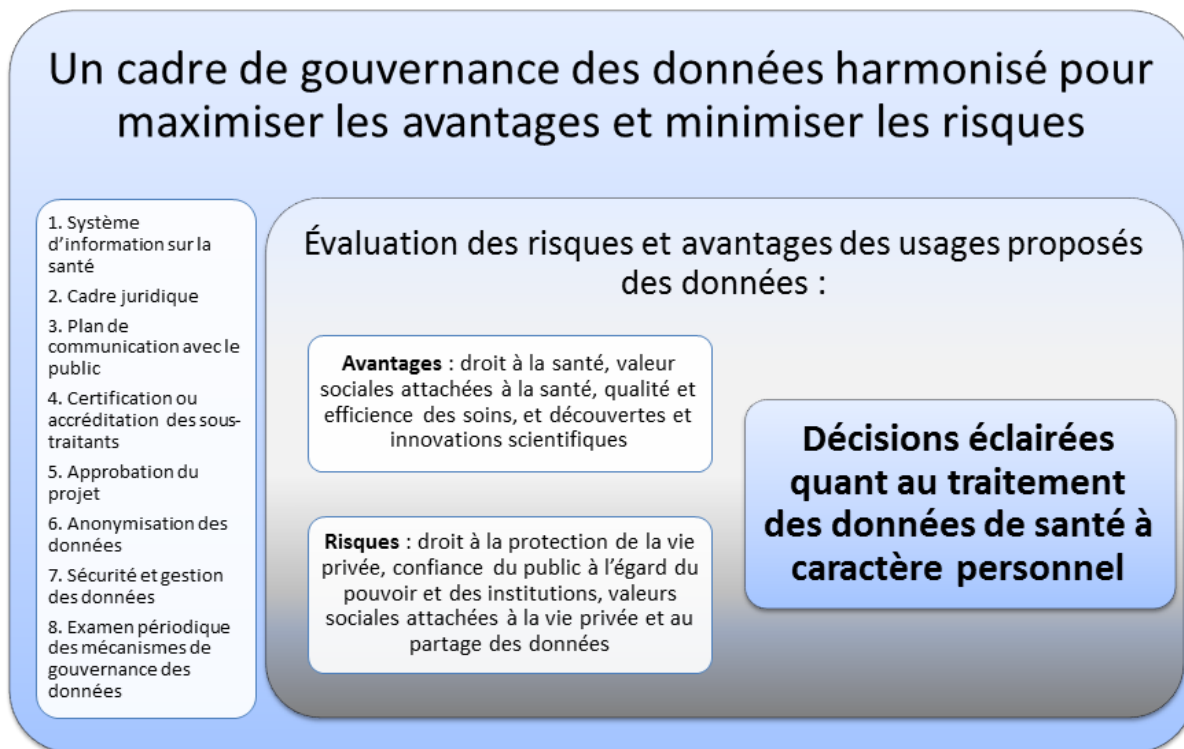
système d'information sur la santé de qualité, qui non seulement leur procure les renseignements nécessaires pour rendre compte de la qualité du système de santé, de son efficacité et des résultats obtenus, mais offre en plus une base solide pour les recherches et les découvertes scientifiques.

Concrétiser le potentiel des données nécessite non seulement d'investir dans l'infrastructure technique mais aussi de disposer de capital humain et de connaissances spécialisées. Les systèmes de santé qui parviennent à moderniser leurs mécanismes de traitement de l'information recrutent et forment des spécialistes des données, des experts en sécurité et des biostatisticiens. Il importe également que les professionnels et gestionnaires de la santé maîtrisent les fondamentaux de la science des données et de l'informatique. Prestataires, responsables de l'élaboration des politiques et gestionnaires doivent avoir les connaissances et compétences requises pour mettre au point et utiliser, aux côtés d'experts en traitement informatique, de professionnels des TIC et de juristes, des outils reposant sur les technologies numériques (OCDE, 2015a). Il faudra peut-être du temps pour venir à bout de leurs réticences et les amener à reconnaître le potentiel des données de santé à tous les niveaux du système.

De nombreux pays de l'OCDE signalent l'existence de barrières juridiques s'opposant à l'utilisation des données de santé à caractère personnel. Comme indiqué plus haut, ces barrières concernent notamment le croisement des données et l'établissement de bases de données (OCDE, 2015c). L'un des problèmes clés à cet égard tient au fait que les textes régissant les données, la protection de la vie privée et la sécurité sont antérieurs à l'avènement du numérique – alors même que la frontière entre les différents usages des données de santé s'estompe progressivement, ainsi dans le domaine du traitement de la démence (OCDE, 2015b). Les mécanismes juridiques autorisant l'exploitation des données de santé demandent à être régulièrement mis à jour.

La collecte et l'exploitation de données de santé à caractère personnel comportent un grand nombre de risques sérieux pour la vie privée des personnes, risques qui sont susceptibles d'entamer la confiance du public à l'égard du pouvoir et des institutions. Cela étant, les individus et la société courent des risques non moins sérieux quand les ressources d'information sur la santé sont insuffisamment développées, inexploitées ou très difficiles à utiliser. L'OCDE a défini un cadre de gouvernance comprenant des mécanismes techniques, juridiques et politiques pour aider à tirer parti des avantages offerts par l'exploitation des données, tout en maîtrisant les risques connexes, de manière transparente et explicite (graphique 1.3) (OCDE, 2015c). La recommandation du Conseil de l'OCDE sur la gouvernance des données de santé aidera les pays à faire face à ces difficultés (OCDE, 2017).

Graphique 1.3. Cadre OCDE pour la gouvernance des données de santé



Source : OCDE (2017), *Recommandation du Conseil sur la gouvernance des données de santé*, Éditions OCDE, Paris.

Conclusion

La viabilité des systèmes de santé dépend de l'adoption judicieuse de technologies apportant des gains de santé pour la population. Lorsqu'émergent des technologies qui apportent aux patients des bienfaits indéniables pour un coût modéré, il convient de les intégrer au plus vite dans le système de santé afin d'en accroître l'efficacité. De même, les responsables publics doivent établir des institutions et mécanismes propres à garantir que les technologies qui n'apportent pas de valeur pour les patients et les sociétés cessent d'être prises en charge et financées et que leur usage ne se généralise pas au sein des systèmes de santé. Il faut pour cela :

- Mieux anticiper l'arrivée des nouvelles technologies grâce à des analyses prospective, menées en coopération.
- Envisager de nouvelles incitations et de nouveaux mécanismes pour remédier aux lacunes en termes de R&D dans des domaines où il existe d'importants besoins non satisfaits.
- Assurer un accès rapide aux traitements des maladies graves pour lesquelles il n'existe aucune autre option thérapeutique, sans pour autant compromettre la sécurité, au moyen d'une autorisation de mise sur le marché et/ou prise en charge conditionnelles des produits, dont l'efficacité sera évaluée en conditions réelles. Il conviendrait dans le même temps de bien signifier aux entreprises, aux patients et aux prestataires que la prise en charge ou le prix sont susceptibles d'être revus à la baisse en fonction des résultats observés – et de mettre en place les mécanismes nécessaires à cet effet.

- Adapter le cadre réglementaire à de nouveaux types de produits (technologies hybrides).
- Harmoniser les incitations économiques au sein du système de santé de manière à encourager l'adoption et la diffusion de technologies efficaces au regard de leur coût, ainsi que leur utilisation appropriée (« viser l'efficacité »).
- Rééquilibrer les pouvoirs de négociation des acheteurs et des vendeurs sur certains segments du marché des produits pharmaceutiques caractérisés par des prix excessifs et reconsidérer les coûts et avantages des incitations créées par les législations pour les médicaments orphelins.
- Chercher des occasions d'utiliser les technologies numériques et l'analyse de données pour améliorer les soins, garantir aux parties concernées un accès sûr et aisé à l'information, et améliorer la santé de la population grâce aux services numériques.

En une période marquée par des progrès technologiques sans précédent, l'objectif ultime des responsables de l'élaboration des politiques devrait plus que jamais être de viser l'efficacité et de veiller par là même à ce que les nouvelles technologies offrant une valeur ajoutée soient accessibles aux patients qui en ont besoin tout en décourageant ou en cessant de prendre en charge financièrement les innovations qui n'ont pas de valeur pour le système. Il sera pour cela absolument indispensable de mobiliser de nouveaux systèmes d'information, de s'appuyer sur eux à tous les niveaux du processus d'innovation comme du processus de soin, pour accroître la masse des connaissances générées et validées en permanence au sujet des soins prodigués aux patients, de leurs résultats et de leur efficacité.

Notes

1. C'est la définition qui prévaut dans le présent rapport pour la notion de valeur. Pour une réflexion plus approfondie autour de l'utilisation de ce terme, voir l'encadré 2.1 du chapitre 2.
2. Le chapitre 2 revient plus longuement sur l'impact des technologies de santé par le passé en termes de thérapeutique, de dépenses et de valeur.
3. On retrouve parmi eux la plupart des agents injectables et biologiques servant au traitement d'affections complexes comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques ou le cancer et dont la manipulation ou la délivrance sont souvent l'objet de procédures spécifiques.
4. Les médicaments orphelins sont des médicaments développés pour servir au traitement de maladies rares. Les pays appliquent des seuils différents pour juger de la rareté d'une maladie : sont ainsi dites « rares » les maladies qui affectent moins d'une personne sur 1 500 aux États-Unis, moins d'une sur 2 000 dans l'Union européenne et moins d'une sur 2 500 au Japon.
5. Concrètement, l'évaluation économique consiste la plupart du temps en une analyse coût-utilité reposant sur l'estimation d'un rapport coût-efficacité incrémental, c'est-à-dire le rapport entre le coût additionnel d'une technologie et l'amélioration du service médical rendu (exprimé en années de vie corrigées de la qualité) par rapport à un traitement de référence. Cette analyse devrait en principe aller de pair avec la définition d'une valeur seuil pour le rapport coût-efficacité incrémental au-delà de laquelle la technologie considérée ne serait pas prise en charge par les régimes d'assurance-maladie (Culyer, 2016). Les pays sont souvent réticents à établir et publier de tels seuils. D'après une enquête menée par l'OCDE en 2014-15, seuls cinq pays membres (Corée, Hongrie, Pologne, République slovaque et Royaume-Uni) en avaient publié un.
6. Dans ce rapport, « prise en charge » signifie que le financement est assuré au titre d'une couverture maladie, qu'il s'agisse de régimes universels basés sur un critère de résidence ou d'assurance-maladie.
7. Qui consiste à fixer le prix des médicaments en fonction du service médical rendu.
8. L'encadré 2.1, au chapitre 2 du présent rapport, est consacré à différentes conceptions de la valeur dans les systèmes de santé.
9. Un « critère intermédiaire » est une mesure biologique ou un signe physique utilisé dans le cadre d'essais thérapeutiques en lieu et place d'un critère principal cliniquement pertinent, soit une mesure directe de comment le patient se sent, fonctionne ou survit, et qui est supposé prédire l'effet d'une thérapie.
10. Une autorisation conditionnelle désigne une autorisation temporaire visant un produit médical, délivrée pour une période déterminée au cours de laquelle l'entreprise est tenue d'apporter davantage de preuves établissant l'innocuité et l'efficacité du produit.
11. Le marquage CE (Conformité européenne) est un marquage de conformité obligatoire pour certains produits vendus dans l'Espace économique européen. En apposant ce marquage, le fabricant déclare que son produit est conforme aux normes européennes, la conformité étant établie à l'issue d'une procédure d'auto-certification ou par

l'intermédiaire d'un « organisme habilité », selon les risques potentiels associés au produit. Les dispositifs médicaux sont soumis aux normes CE, au même titre que les machines, les jouets et les équipements hertziens. Les autorités nationales compétentes désignent dans chaque pays un ou plusieurs « organismes habilités » qui sont autorisés à réaliser les opérations d'évaluation de la conformité d'un produit aux exigences des directives européennes s'y rapportant. Ces organismes sont à l'heure actuelle au nombre de 59.

12. La surveillance après commercialisation consiste à s'assurer qu'un médicament ou un dispositif médical continue d'offrir de bonnes garanties de sécurité après sa mise sur le marché.
13. Voir <http://patientregistries.eu/>.
14. Voir <https://www.imi-getreal.eu/>.
15. Voir <http://www.eunetha.eu/activities/eunetha-joint-action-3-2016-20/work-package-5-life-cycle-approach-improve-evidence-gener>.

Références

- American Cancer Society, (2016), *Cancer Facts & Figures 2016*, American Cancer Society, Atlanta.
- AMR Review UK (2016), “Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations”, *Review on Antimicrobial Resistance*, chaired by Jim O’Neill, Wellcome Trust and HM Government, Londres.
- Auraaen, A. et al. (2016), “How OECD health systems define the range of good and services to be financed collectively?”, OECD Health Working Paper, No. 90, OECD Publishing, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/5jlnb59ll80x-en>.
- Bücheler, M., B. Brüggengjürgen and S. Willich (2014), “Personalised Medicine in Europe – Enhancing Patient Access to Pharmaceutical Drug-diagnostic Companion Products”, EPAMED, White paper, Berlin.
- Butler, M.S. et al. (2013), “Antibiotics in the Clinical Pipeline in 2013”, *Journal of Antibiotics*, Vol. 66, pp. 571–591.
- Cecchini, M., J. Langer, and L. Slawomirski (2015), “Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action”, OECD Publishing, Paris, <https://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>.
- Chandra, A. and J. Skinner (2012), “Technology Growth and Expenditure Growth in Health Care”, *Journal of Economic Literature*, Vol. 50, No. 3, pp. 645–680.
- Chandra, A. and J. Skinner (2008), “Technology and Expenditure Growth in Health Care”, *NBER Working Paper Series*, Cambridge, Etats-Unis.
- Chernew, M. and J. Newhouse, (2012), “Health Care Spending and Growth”, *Handbook of Health Economics Vol. 2*, Elsevier.
- Conseil de l’Union européenne (2016), “Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Medical Devices, and Amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No. 178/2002 and Regulation (EC) No. 1223/2009”, <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9364-2016-REV-3/en/pdf> (accessed 18 July 2016).
- Eurordis (2010), “Inventory of Access and Prices of Orphan Drugs across Europe”, <http://www.eurordis.org/content/survey-patients%E2%80%99-access-orphan-drugs-europe> (accessed 15 November 2016).
- EvaluatePharma (2015), *Orphan Drug Report 2015*, Londres.
- Evans, B.J., W. Burke and G. Jarvik (2015), “The FDA and Genomic Tests – Getting the Regulation Right”, *New England Journal of Medicine*, Vol. 372, No. 23, pp. 2258–2264.

- Garrison, L.P. and A. Towse (2014), “Personalized Medicine: Pricing and Reimbursement Policies as a Potential Barrier to Development and Adoption”, in Anthony J. Culyer (ed.), *Encyclopedia of Health Economics*, Vol. 2, Elsevier, pp. 484-490.
- Hansson, E. (2016), “Update on EU Regulatory Developments”, IMDRF 13–15 September, Florianopolis, Brésil.
- Hartung, D. et al. (2015), “The Cost of Multiple Sclerosis Drugs in the US and the Pharmaceutical Industry – Too Big to Fail?”, *Neurology*, Vol. 84, pp. 1–8.
- INCa – French National Cancer Institute (2014), *Scientific Report 2013–2014*, Paris.
- Innovate UK (2016), “Mapping the Precision Medicine Landscape”, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/483560/Precision_Medicines_Booklet_Final_Web_002_.pdf (accessed 19 October 2016).
- Iyengar, S. et al. (2016), “Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis”, *PLoS Medicine*, Vol. 13, No. 5.
- Kanavos, P. and A. Angelis (2013), “Multiple Criteria Decision Analysis for Value-Based Assessment of New Medical Technologies: A Conceptual Framework”, Working Paper No 33/2013, LSE Health, Londres.
- Kapczynski, A. and A.S. Kesselheim (2016), “Government Patent Use: A Legal Approach To Reducing Drug Spending”, *Health Affairs*, Vol. 35, No. 5, pp. 791–797.
- MoCA-OMP – Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (2014), “Transparent Value Framework, Process on Corporate Social Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Platform on Access to Medicines in Europe”, Bruxelles.
- OCDE (2017), *Recommandation du Conseil sur la gouvernance des données de santé*, Éditions OCDE, Paris
- OCCD (2016), “Better Ways to Pay for Health Care”, *OECD Health Policy Studies*, Éditions OCDE, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264258211-en>.
- OCDE (2015a), *Data-driven Innovation: Big Data for Growth and Well-being*, Éditions OCDE, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264229358-en>.
- OCDE (2015b), *Dementia Research and Care. Can Big Data Help?*, Éditions OCDE, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264228429-en>.
- OCDE (2015c), *Health Data Governance: Privacy, Monitoring and Research*, Éditions OCDE, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264244566-en>.
- OCDE (2013), *Strengthening Health Information Infrastructure for Health Care Quality Governance*, Éditions OCDE, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264193505-en>.
- OMS – Organisation mondiale de la santé (2016), *International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10)*, Version 2016, Genève, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (accessed 6 June 2016).

- OMS (2015), *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*, Organisation mondiale de la santé, Genève.
- Paris, V. and A. Belloni (2013), “Value in Pharmaceutical Pricing”, *OECD Health Working Paper*, No. 63, OECD Publishing, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>.
- Regalado, A. (2016), “The World’s Most Expensive Medicine is a Bust”, *MIT Technology Review*, May 4, <https://www.technologyreview.com/s/601165/the-worlds-most-expensive-medicine-is-a-bust/>.
- Schuller, Y., C.E.M. Hollak and M. Biegstraaten (2015), “The Quality of Economic Evaluation of Ultra-orphan Drugs in Europe – A Systematic Review”, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Vol. 10, p. 92.
- Spellberg, B. et al. (2012), “The Critical Impact of Time Discounting on Economic Incentives to Overcome the Antibiotic Market Failure”, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 11, No. 2, p. 168.
- Van den Bulcke, M. et al. (2015), “Next Generation Sequencing Gene Panels for Targeted Therapy in Oncology and Haemato-oncology – Synthesis”, *KCE Reports No. 240Cs*, Health Technology Assessment (HTA), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Bruxelles.