

2013RP-18

**Contrat-cadre pour l'accès aux médicaments et pour
l'innovation au Québec (CAMI)**

Mélanie Bourassa Forcier

Rapport de projet
Project report

Montréal
Octobre 2013

© 2013 Mélanie Bourassa Forcier. Tous droits réservés. *All rights reserved.* Reproduction partielle permise avec citation du document source, incluant la notice ©.

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



Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations

CIRANO

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

CIRANO is a private non-profit organization incorporated under the Québec Companies Act. Its infrastructure and research activities are funded through fees paid by member organizations, an infrastructure grant from the ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie, and grants and research mandates obtained by its research teams.

Les partenaires du CIRANO

Partenaire majeur

Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie

Partenaires corporatifs


Autorité des marchés financiers
Banque de développement du Canada
Banque du Canada
Banque Laurentienne du Canada
Banque Nationale du Canada
Banque Scotia
Bell Canada
BMO Groupe financier
Caisse de dépôt et placement du Québec
Fédération des caisses Desjardins du Québec
Financière Sun Life, Québec
Gaz Métro
Hydro-Québec
Industrie Canada
Investissements PSP
Ministère des Finances et de l'Économie
Power Corporation du Canada
Rio Tinto Alcan
State Street Global Advisors
Transat A.T.
Ville de Montréal

Partenaires universitaires

École Polytechnique de Montréal
École de technologie supérieure (ÉTS)
HEC Montréal
Institut national de la recherche scientifique (INRS)
McGill University
Université Concordia
Université de Montréal
Université de Sherbrooke
Université du Québec
Université du Québec à Montréal
Université Laval

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

ISSN 1499-8629 (Version en ligne)

Partenaire financier
**Enseignement supérieur,
Recherche, Science
et Technologie**
Québec 

Contrat-cadre pour l'accès aux médicaments et pour l'innovation au Québec (CAMI)

Mélanie Bourassa Forcier¹
CIRANO et Université de Sherbrooke

RAPPORT FINAL

¹ Mélanie Bourassa Forcier est avocate et professeure adjointe à la Faculté de droit de l'Université de Sherbrooke. Elle dirige les programmes de maîtrise en droit et politiques de la santé ainsi qu'en droit et sciences de la vie. Elle est associée au groupe de recherche le CIRANO depuis 2010. Elle peut être rejointe par courriel : Melanie.Bourassa.Forcier@USherbrooke.ca

1. Présentation du rapport final

Le présent rapport du projet de recherche « Contrat-cadre pour l'accès aux médicaments et pour l'innovation au Québec » (« CAMI ») comporte le résultat final dudit projet dont l'objectif était de proposer un contrat-cadre (« Contrat ») permettant de régir la conclusion et la négociation d'ententes de partenariats visant l'inscription de nouveaux médicaments (« Ententes ») conclues entre le ministre de la Santé et des Services sociaux (« Ministre ») et des fabricants de médicaments novateurs (« Fabricants »).

Afin de faciliter la compréhension du présent rapport, nous suggérons au lecteur de se référer à notre étude intitulée « Ententes entre gouvernements et compagnies pharmaceutiques, Rapport sur la situation canadienne et internationale », figurant à l'Annexe 1 du présent rapport.

Le Contrat proposé a pour objectif de maximiser l'objectif du Régime général d'assurance médicaments, prévu à l'article 2 de la *Loi sur l'assurance médicaments*, chapitre A-29.01 (« Loi »), qui est « d'assurer à l'ensemble de la population du Québec un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes ». Nous sommes en effet d'opinion que la conclusion d'Ententes avec des Fabricants comporte le potentiel, non seulement d'accroître l'accès à certains médicaments, mais aussi de réduire les dépenses étant associées à leur inscription sur l'une des listes de médicaments remboursables en vertu de la Loi. À ce sujet, il ressort de l'avis de l'Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) au Ministre, publié en date du 15 novembre 2012¹, que certains types d'Ententes permettent de réduire, de 5 à 30 pour cent, les coûts associés à la couverture d'un nouveau médicament. Ainsi, nous pourrions conclure que, pour sept (7) médicaments destinés au traitement du cancer et inscrits à l'une des listes de médicaments en date du 15 mars 2013², des économies auraient pu résulter de leur inscription puisque l'INESSS avait recommandé au Ministre la conclusion d'Ententes pour ces dits médicaments. À notre connaissance, malgré les recommandations de l'INESSS, le Ministre a inscrit ces médicaments sans préalablement négocier d'ententes avec les Fabricants concernés.

Le Contrat proposé vise par ailleurs à favoriser l'efficacité et la transparence du processus de négociation et de conclusion d'Ententes entre le Ministre et des Fabricants. Son implantation fera du Québec la première province à se doter d'un mécanisme complet et transparent quant à la conclusion de telles Ententes.

Le présent Contrat comprend plusieurs clauses à caractère légal, ceci afin de limiter les risques de litiges pouvant découler de la conclusion d'Ententes au Québec. Ces clauses pourront sembler complexes pour le lecteur mais sont, à notre avis, requises afin de limiter les coûts sociétaux pouvant résulter de divergences d'interprétation quant à la portée de certaines Ententes.

¹ En ligne :

http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2012/_Avis_Ministre_2012_11_WEB.pdf

² Avis au ministre, 15 mars 2013, en ligne :

http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2013/Avis-ministre_2013_02_WEB.pdf

Nous soulignons que cette proposition de Contrat a préalablement fait l'objet de consultations auprès des parties qui ont financé le projet, auprès du comité consultatif constitué afin d'assurer l'objectivité du projet et auprès du comité de supervision. Plusieurs commentaires pertinents ont été soulevés lors de cette consultation. Notre objectif, lors de ces consultations, était d'élaborer un modèle de contrat maximisant l'intérêt collectif mais aussi, étant viable d'un point de vue politique.

Compte tenu de cet objectif, il nous a été impossible de retenir certains commentaires soulevés lors de nos consultations. Néanmoins, afin d'informer le lecteur des préoccupations que pourraient soulever certaines clauses, nous avons, dans ces situations, ajouté des notes en marge de ces clauses.

Nous notons que des représentants de l'industrie pharmaceutique auraient souhaité un contrat considérablement plus court et moins détaillé d'un point de vue juridique. Nous avons tenté de réduire le tout afin de favoriser ses chances d'implantation. Toutefois, chacune des clauses qui y figurent est, à notre avis, incontournable à un bon encadrement et à la transparence de la négociation et de la conclusion d'Ententes avec le Ministre. Le caractère complet de notre proposition fournit ainsi, au Ministre et aux Fabricants, l'ensemble des critères à prendre en compte dans le cadre de l'élaboration d'un contrat-cadre qui résultera d'un consensus entre ces acteurs. Les clauses qui ne seraient pas reprises lors de l'implantation d'un tel contrat pourraient néanmoins figurer dans les Ententes particulières conclues avec les Fabricants.

Enfin, bien que dans le but de réaliser la présente proposition de Contrat nous ayons reçu des commentaires de la part de l'ensemble des acteurs susceptibles d'être touchés par la conclusion d'Ententes au Québec, il demeure qu'en aucun temps cette proposition ne devrait être perçue comme avalisée par l'un ou l'autre de ces acteurs. L'ensemble des clauses proposées ne lie que leur auteur.

2. Types d'Ententes proposées dans le Contrat

Le Contrat prévoit la possibilité, pour le Ministre, de conclure différents types d'Ententes permettant le remboursement de médicaments qui, lors de l'évaluation d'une demande d'inscription d'un nouveau médicament effectuée par l'INESSS, auront présenté des incertitudes cliniques et/ou financières et/ou un impact budgétaire trop important lié à leur inscription sur l'une des listes de médicaments. Le Contrat offre au Ministre et aux Fabricants une boîte à outils où un ou plusieurs outils proposés peuvent être sélectionnés afin de répondre à l'incertitude identifiée ou à l'impact budgétaire trop élevé susceptible de découler de l'inscription d'un médicament particulier.

Particulièrement, les types d'Ententes identifiés³ ont pour but de favoriser l'accès raisonnable et équitable aux médicaments, leur utilisation optimale et le développement du secteur des sciences de la vie au Québec, des objectifs clés du Régime général d'assurance médicaments et de la Politique du médicament du Québec. Sont ainsi prévues les Ententes à portée financière et/ou

³ Contrat, article 5.

clinique ainsi que les Ententes prévoyant la reconnaissance de dépenses dans des programmes d'utilisation optimale de médicaments et/ou dans la recherche et le développement de produits pharmaceutiques dans le contexte d'une demande d'inscription de médicaments à l'une des listes de médicaments. Notons qu'il ressort des discussions tenues entre les membres du Comité consultatif, qu'en raison de considérations éthiques, le Contrat devrait s'appliquer à toutes les classes de médicaments et non à certaines pathologies particulières.

En ce qui a trait à la valeur des dépenses effectuées par les Fabricants dans des programmes d'utilisation optimale de médicaments et/ou en recherche et développement, nous nous sommes inspirés de deux études économiques dirigées par le professeur François Vaillancourt, économiste associé au Centre interuniversitaire de recherche, de liaison et de transfert des savoirs en analyse des organisations (« CIRANO »)⁴. De ces études, il appert que les dépenses effectuées par un Fabricant, dans un compte ou dans un fonds géré par le gouvernement, représentent une économie pour le gouvernement qui est au moins équivalente aux dites dépenses. Considérant cette situation, le Contrat prévoit la création d'un compte d'innovation en sciences de la vie (article 5.2.1 du Contrat) ainsi qu'un compte destiné à la création de programmes visant l'utilisation optimale de médicaments⁵.

Le Contrat propose la création de comptes à fin déterminée plutôt que des fonds spéciaux, les comptes à fin déterminée comportant des objectifs généraux et des mécanismes de réalisation plus flexibles que les fonds spéciaux. Plus spécifiquement, un fonds spécial (ou dédié) se distingue d'un compte à fin déterminée du fait qu'il fait partie du fonds consolidé du revenu. Il doit ainsi être institué par une loi et son budget doit être approuvé annuellement par les parlementaires. Un compte à fin déterminée est créé par décret par le gouvernement sur proposition conjointe du président du Conseil du trésor et du ministre chargé de son administration. Le décret doit être approuvé par le Conseil des ministres. Notons que le Contrat ne prévoit pas le processus de création des comptes proposés ni leurs objectifs particuliers. Cette omission est volontaire et vise à conférer une discrétion au gouvernement et aux acteurs impliqués à ces sujets.

Parce que les Ententes avec ristournes directes sont exclues de notre proposition de Contrat, nous sommes d'opinion que son implantation, telle quelle, ne nécessite qu'un seul amendement à la Loi, soit celui de prévoir la possibilité, pour le Ministre, de conclure des Ententes avec reconnaissance de dépenses en recherche, plus particulièrement, dans un compte d'innovation en sciences de la vie. Ce type d'Ententes est proposé dans le but de présenter une nouvelle façon de réaliser le quatrième objectif de la Politique du médicament, qui est celui de promouvoir le développement de l'industrie des sciences de la vie au Québec. À ce sujet, nous soulignons toutefois que certains membres du comité consultatif, constitué afin d'assurer l'objectivité du projet et son reflet de l'intérêt collectif, ont soulevé un malaise à relier l'inscription de

⁴François Vaillancourt et Joëlle Chatel-DeRepentigny, « Entente avec reconnaissance de dépenses en R-D », Rapport rédigé dans le cadre du Contrat pour l'accès aux médicaments et pour l'innovation au Québec (CAMI). Voir l'Annexe 2 du présent rapport; François Vaillancourt et Pouya Ebrahimi, « Évaluation économique des programmes d'utilisation optimale », Rapport rédigé dans le cadre du Contrat pour l'accès aux médicaments et pour l'innovation au Québec (CAMI). Voir l'Annexe 3 du présent rapport.

⁵ Contrat, article 5.2.2.

médicaments à la reconnaissance de dépenses en recherche et développement. D'autres sont toutefois d'avis que cette option pourrait notamment encourager les partenariats entre Fabricants et universités et ainsi contribuer au développement de l'innovation et de l'économie au Québec.

3. Objectifs d'efficacité et de transparence du Contrat

Efficacité

Dans un premier temps, le Contrat proposé permet d'accroître l'efficacité du processus d'inscription de médicaments puisqu'il favorise une meilleure communication entre l'INESSS et les Fabricants. Il y est en effet proposé que l'INESSS avise le Fabricant dès qu'une incertitude clinique ou financière, relative à l'inscription du médicament, est identifiée. Le Fabricant a, par la suite, l'opportunité de demander une rencontre avec les experts scientifiques responsables de l'évaluation de sa demande d'inscription. Ce mécanisme est inspiré du modèle australien où une communication continue, entre le Fabricant et l'organisme responsable de l'évaluation du médicament, s'établit dès qu'une incertitude se présente dans le cadre de l'évaluation pharmacoéconomique du médicament. Nous prévoyons que la mise en place de ce mécanisme peut non seulement accroître l'efficacité du processus d'inscription d'un nouveau médicament, mais aussi limiter le nombre de propositions d'Ententes par les Fabricants.

Dans un deuxième temps, la création d'un Comité d'évaluation spécifiquement constitué aux fins de l'évaluation et de la négociation de propositions d'Ententes est prévue au Contrat. Le Comité d'évaluation proposé est constitué d'un représentant du Ministre et d'un représentant du ministère des Finances qui pourront s'adjoindre les services d'un représentant de l'INESSS et d'un expert indépendant. Le représentant de l'INESSS peut, par exemple, être l'un des experts ayant évalué la demande d'inscription du Fabricant, ceci afin d'accélérer le processus d'évaluation de la proposition et d'en limiter les coûts. Enfin, en raison du caractère ponctuel des propositions d'Ententes, il peut être difficile pour le gouvernement de développer une expertise dans la négociation d'Ententes avec des Fabricants en vue de l'inscription de médicaments. Pour cette raison, il peut être pertinent, pour le Comité d'évaluation, de s'adjoindre un expert indépendant ayant une expertise continue dans la négociation de telles Ententes. Bien que cela ne soit pas explicitement mentionné au Contrat, le Comité d'évaluation peut être mis en place par l'INESSS si le Ministre lui en confère le mandat⁶.

Finalement, afin de favoriser l'efficacité de la négociation des propositions d'Ententes, il est prévu que les Fabricants doivent soumettre, avec leur proposition, un échéancier devant être respecté à moins qu'un autre échéancier soit proposé par le Ministre⁷.

Transparence

En ce qui concerne la transparence, le Contrat prévoit, entre autres, la création d'un site internet qui permettra aux consommateurs, aux employeurs, aux courtiers en assurance et aux assureurs, de prendre en compte les médicaments faisant l'objet d'Ententes et, plus particulièrement, de quel

⁶ À ce sujet voir les articles 5 et 10 de la Loi sur l'INESSS, chapitre I-13.03.

⁷ Contrat, articles 7.7. et 7.8.

type d'Ententes⁸. Cette proposition est inspirée de l'Angleterre, qui est certainement le pays le plus transparent en ce qui concerne la conclusion d'Ententes avec des Fabricants. La transparence des informations relatives aux Ententes conclues, à l'exception des informations confidentielles en raison de leur nature commerciale, devrait inciter les employeurs à demander à leurs assureurs une négociation de prix avec les Fabricants pour les médicaments faisant l'objet d'Entente de type prix-volume avec les Fabricants (les autres types d'Ententes ayant un potentiel de bénéfice sociétal et non exclusif aux assurés du régime public d'assurance médicaments).

4. Dix principaux points à retenir du contrat-cadre proposé

- 1) Seuls les médicaments ayant une valeur thérapeutique démontrée peuvent faire l'objet d'une entente de partage de risques;
- 2) Le processus actuel d'évaluation des médicaments de l'INESSS demeure. La négociation d'une entente intervient lorsqu'une incertitude se présente au cours de cette évaluation;
- 3) Par mesure d'équité, les ententes de partage de risques ne sont pas limitées aux médicaments destinés à traiter le cancer;
- 4) Un comité d'évaluation indépendant de l'INESSS est créé;
- 5) La proposition d'entente doit émaner du fabricant et être accompagnée de l'ensemble des données permettant d'en évaluer les retombées sociétales;
- 6) Un site Web prévoyant quels médicaments font l'objet d'une entente, et de quel type d'entente, doit être accessible au public;
- 7) Les ententes avec ristournes sont interdites;
- 8) Les ententes peuvent prévoir la reconnaissance de dépenses dans un compte à fin déterminée et indépendant dans le but de favoriser l'innovation dans le secteur biopharmaceutique et le développement de la recherche universitaire (seule cette proposition requiert un amendement législatif);
- 9) Les ententes peuvent prévoir la reconnaissance de dépenses dans un compte à fin déterminée et indépendant dans le but de favoriser la mise en place de programmes visant l'utilisation optimale de médicaments;
- 10) Le Ministre a discrétion pour demander une réévaluation d'une entente lorsqu'une version concurrente du médicament visé par cette entente est mise en marché.

5. Remerciements de la part du chercheur principal

Je tiens à remercier les parties qui ont accepté de subventionner ce projet de recherche soit le *Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations* (« CIRANO »), Merck Canada, AstraZeneca Canada, Pfizer Canada, Sanofi Canada, Bristol-Myers Squibb et Shire Canada.

Je remercie particulièrement Monsieur Yves Dubé du Technoparc de Montréal qui m'a contactée alors que j'avais publié un article dans *La Presse* selon lequel il serait pertinent d'envisager la création d'ententes au Québec afin de favoriser l'accès aux médicaments ainsi que l'innovation au Québec. Monsieur Dubé m'avait alors proposé de mettre en place un projet de recherche sur le sujet et m'a donné l'occasion d'en faire valoir la pertinence auprès de différents acteurs.

⁸ Contrat, article 13.

Je tiens aussi à remercier les membres du comité consultatif, plus précisément, Jean-Pierre Grégoire, Carolyn Ells, Yves Richelle, Claude Montmarquette, Jean Lachaine, Mathieu Gagné, Michelle Savoie et Louis Valiquette, pour leur temps et leurs commentaires précieux qui ont contribué à l'objectivité de ce rapport final et à sa prise en compte de l'intérêt de l'ensemble des Québécois et Québécoises.

Plusieurs acteurs susceptibles d'être touchés par la conclusion d'Ententes au Québec ont aussi fréquemment pris le temps de nous rencontrer et de discuter de leur position à cet égard. J'aimerais donc remercier, sans les nommer, des représentants de différents ministères québécois et d'autres provinces, d'assureurs privés, des courtiers en assurance collective de personnes, des pharmaciens d'établissements, plusieurs consommateurs, mes étudiants inscrits dans les programmes de droit et sciences de la vie et de droit et politiques de la santé de la Faculté de droit de l'Université de Sherbrooke, des économistes canadiens et étrangers et plusieurs avocats.

Enfin, un merci tout particulier à l'ensemble des chercheurs qui ont travaillé à la réalisation du projet CAMI et qui, sans leur travail, n'aurait pu être de si grande qualité. Un merci spécial est attribué à François Vaillancourt, François Noël, Stéphanie Boulenger, Marie-Gabrielle Bélanger-Fortin, Henri Thibaudin, Misha Benjamin, Joëlle Chatel-DeRepentigny et Pouya Ebrahimi.

J'insiste sur le fait que ce projet n'a été mandaté par aucune des parties l'ayant financé. Je réitère que les propositions présentées dans ce rapport ne lient aucune de ces dernières ainsi qu'aucun autre des acteurs y ayant participé.

5. Déclaration de conflits d'intérêts du chercheur principal

Je déclare avoir reçu du financement de compagnies pharmaceutiques novatrices afin de réaliser le présent projet; le Conseil de recherche en sciences humaines ayant d'abord refusé son financement... Je déclare collaborer de façon ponctuelle, depuis le 1^{er} mars 2013, avec le cabinet d'avocats Fasken Martineau. Dans le cadre de mes fonctions, il m'est possible d'être appelée à conseiller notamment des représentants de l'industrie pharmaceutique. Enfin, je déclare avoir un intérêt certain envers la promotion de politiques coûts-efficaces, favorisant l'accès raisonnable et équitable aux médicaments, leur utilisation optimale et le développement de l'industrie biopharmaceutique au Québec.



Mélanie Bourassa Forcier, Chercheur principal

TABLE DES MATIÈRES

1.	PRÉAMBULE	1
2.	INTERPRÉTATION	2
2.1.	Terminologie	2
2.1.1.	Analyse de l'impact budgétaire.....	2
2.1.2.	Centre de recherche universitaire.....	3
2.1.3.	Compte d'innovation en sciences de la vie.....	3
2.1.4.	Compte pour l'utilisation optimale de médicaments	3
2.1.5.	Entente	3
2.1.6.	Entente à portée clinique.....	3
2.1.7.	Entente à portée financière.....	4
2.1.8.	Entente à portées multiples	5
2.1.9.	Entente avec reconnaissance de Dépenses en R-D et Dépenses autres liées à la R-D	5
2.1.10.	Entente avec reconnaissance de dépenses dans un Programme d'utilisation optimale	5
2.1.11.	Entente de gestion de maladie ou de l'utilisation optimale	5
2.1.12.	Dépenses autres liées à la R-D.....	5
2.1.13.	Dépenses en R-D non reconnues	6
2.1.14.	Dépenses en R-D reconnues	6
2.1.15.	Fabricant	6
2.1.16.	INESSS	6
2.1.17.	Information confidentielle.....	6
2.1.18.	Listes de médicaments du RGAM	7
2.1.19.	Médicament.....	7
2.1.20.	Médicaments d'exception	7
2.1.21.	Ministère	7
2.1.22.	Ministre	7
2.1.23.	Programme d'utilisation optimale.....	7
2.1.24.	Proposition	7
2.1.25.	Secteur des sciences de la vie	7
2.1.26.	Utilisation optimale.....	8
2.1.27.	Valeur thérapeutique	8
2.2.	Juridiction	8
3.	OBJET.....	8
3.1.	Conclusion d'Ententes	8
3.2.	Respect des valeurs.....	8
3.3.	Politique québécoise du Médicament	8
3.4.	Signataires	8
4.	PROPOSITION D'ENTENTE	9
4.1.	Conditions d'admissibilité.....	9
4.1.1.	Valeur Thérapeutique démontrée.....	9
4.1.2.	Incertitudes.....	9

4.1.3.	Entente avec reconnaissance de dépenses dans un Programme d'utilisation optimale	9
4.1.4.	Entente avec reconnaissance de Dépenses en R-D	9
4.1.5.	Exclusion d'un Médicament	9
4.1.6.	Approbation par Santé Canada	9
4.1.7.	Aucun avis de conformité	9
4.1.8.	Brevets et protection commerciale	10
4.1.9.	Signature	10
4.1.10.	Documents additionnels	10
4.1.11.	Exigences particulières	10
4.2.	Lettre de reconnaissance du consentement et de confidentialité	10
4.2.1.	Contenu de la lettre	10
4.2.2.	Avis écrit du Ministre	11
4.2.3.	Changement de statut des informations	11
4.3.	Dépôt de la Proposition	11
4.3.1.	Moment du dépôt	11
4.3.2.	Autorisation du Ministre	12
4.3.3.	Délai de présentation	12
4.3.4.	Avis de l'INESSS	12
4.3.5.	Réception de l'avis	12
4.3.6.	Rencontre avec les experts scientifiques de l'INESSS	12
4.3.7.	Défaut du Fabricant	12
5.	CONTENU SPÉCIFIQUE DES PROPOSITIONS SELON LE TYPE D'ENTENTE	13
5.1.	Entente à portée financière	13
5.1.1.	Objectif	13
5.1.2.	Objet de l'Entente	13
5.1.3.	Ristourne	13
5.1.4.	Contenu de la Proposition	13
5.1.5.	Évaluation coûts/bénéfices	13
5.2.	Entente à portée financière avec demande de reconnaissance de dépenses	14
5.2.1.	Compte d'innovation en sciences de la vie	14
5.2.2.	Compte pour l'utilisation optimale	14
5.2.3.	Valeur d'Autres dépenses en R-D et dans un Programme d'utilisation optimale	14
5.3.	Entente à portée clinique	14
5.3.1.	Contenu de la Proposition	14
5.3.2.	Exigences	14
5.3.3.	Renseignements additionnels (Continuation de traitement)	15
5.3.4.	Renseignements additionnels (Développement de la preuve)	15
5.3.5.	Implication du Ministère	15
5.3.6.	Remboursement de la RAMQ	16
5.4.	Entente à portées multiples	16
5.5.	Entente de gestion de maladie ou d'utilisation optimale	16
6.	COMITÉ D'ÉVALUATION	16
6.1.	Constitution	16
6.2.	Composition	16

6.3.	Rôle.....	16
6.4.	Services additionnels	16
7.	ÉVALUATION ET NÉGOCIATION D'UNE PROPOSITION	16
7.1.	Autorisation du Ministre.....	16
7.2.	Refus du Ministre	17
7.3.	Évaluation.....	17
7.4.	Décision	17
7.5.	Propositions prioritaires.....	17
7.6.	Ordre d'évaluation et de négociation.....	17
7.7.	Échéancier	17
7.8.	Modification de l'échéancier	18
7.9.	Délais	18
7.10.	Examen du progrès de l'évaluation par le Ministre.....	18
7.11.	Arrêt de l'évaluation	18
7.12.	Fin de la négociation.....	18
7.13.	Information additionnelle	18
7.14.	Recommandation du Comité d'évaluation	18
7.15.	Discrétion du Ministre	18
7.16.	Évaluation préalable obligatoire.....	19
7.17.	Conclusion de l'Entente.....	19
7.18.	Frais d'évaluation et de négociation.....	19
8.	AMENDEMENT DE LA PROPOSITION.....	19
8.1.	Avis du Comité d'évaluation.....	19
8.2.	Proposition amendée.....	19
8.3.	Avis au Ministre	19
9.	REFUS D'UNE PROPOSITION.....	19
10.	ENTENTE À TERMES PARTAGÉS	20
10.1.	Objet	20
10.2.	Processus	20
11.	COMPTES À FIN DÉTERMINÉE.....	20
11.1.	Compte d'innovation en sciences de la vie	20
11.1.1.	Création.....	20
11.1.2.	Administration	20
11.1.3.	Contenu	21
11.2.	Compte pour l'utilisation optimale de médicaments.....	21
11.2.1.	Création.....	21
11.2.2.	Administration	21
11.2.3.	Direction	21
11.2.4.	Objectifs cliniques	21
11.2.5.	Registre centralisé.....	21
11.2.6.	Contenu	21
12.	ÉVALUATION ANNUELLE D'UNE ENTENTE.....	21
12.1.	Rapport du Fabricant	21
12.2.	Évaluation.....	22

12.3.	Recommandation de réévaluation	22
12.4.	Réévaluation d'une Entente.....	22
13.	PUBLICATION	22
13.1.	Liste des Ententes	22
13.2.	Information disponible	22
14.	CONFIDENTIALITÉ.....	22
14.1.	Divulgence	22
14.2.	Informations du domaine public.....	23
14.3.	Information financière	23
14.4.	Obligation de confidentialité du Ministre.....	23
14.5.	Obligation de confidentialité du Fabricant	23
14.6.	Tiers	23
14.7.	Poursuite	23
15.	CONSENTEMENT À L'UTILISATION D'INFORMATIONS SUR LE FABRICANT	23
15.1.	Collecte d'informations	24
15.2.	Protection des renseignements personnels	24
16.	RESPONSABILITÉ.....	24
16.1.	Décharge de responsabilité.....	24
16.2.	Discretion du Ministre	24
17.	INDEMNISATION	24
17.1.	Indemnisation	24
18.	CONFLIT D'INTÉRÊTS	25
19.	QUESTION DU FABRICANT ET DEMANDE DE RENSEIGNEMENT	25
19.1.	Demande de renseignement.....	25
19.2.	Contact.....	25
19.3.	Réponse du Ministre	25
20.	DURÉE DE L'ENTENTE	25
20.1.	Durée	25
20.2.	Prolongation.....	25
21.	AMENDEMENT ET RÉSILIATION D'UNE ENTENTE	26
21.1.	Amendement d'une Entente	26
21.1.1.	Discretion du Ministre	26
21.1.2.	Circonstances	26
21.2.	Résiliation d'une Entente.....	26
21.2.1.	Circonstances	26
21.2.2.	Résiliation avec préavis	26
21.2.3.	Résiliation avec préavis d'une Entente à portée clinique	26
21.2.4.	Résiliation sans préavis.....	27
21.2.5.	Correction d'un manquement	27
21.2.6.	Défaut de remédier au manquement	27
21.2.7.	Fin de l'Entente à l'arrivée du terme	28

21.2.8.	Mécanisme de transition	28
21.2.9.	Cession des droits de propriété	28
21.2.10.	Prise d'effet de la résiliation	28
22.	AMENDEMENT ET FIN DU CONTRAT	28
22.1.	Amendement.....	28
22.2.	Résiliation unilatérale par le Ministre	28
22.3.	Retrait du Contrat	28
22.3.1.	Fabricant non signataire d'une Entente.....	29
22.3.2.	Fabricant signataire d'une Entente.....	29
22.4.	Échéance du présent Contrat	29
23.	AVIS	29
23.1.	Forme.....	29
23.2.	Prise d'effet.....	29
24.	DROITS ET RECOURS CUMULATIFS.....	30
25.	INTÉGRALITÉ DU CONTRAT.....	30
26.	MAINTIEN DE L'AUTORITÉ DU MINISTRE.....	30
27.	PRISE D'EFFET	30
	ANNEXE A : FORMULAIRE DE RETRAIT	32
	ANNEXE B : DOCUMENTS REQUIS - LISTE DE VÉRIFICATION	33

1. PRÉAMBULE

Le gouvernement du Québec, dans la Politique du médicament de 2007, énonce 29 orientations ministérielles regroupées autour de quatre axes, soit l'accessibilité aux médicaments, l'établissement d'un prix juste et raisonnable des médicaments, leur usage optimal et le maintien d'une industrie biopharmaceutique dynamique au Québec.

Notamment, afin d'atteindre ces objectifs, le Ministère de la Santé et des Services sociaux (« Ministère ») a réitéré, dans cette politique, la possibilité pour le ministre de la Santé (« Ministre ») de conclure des ententes de partenariat et de partage de risques financiers avec des fabricants de médicaments novateurs. Cette possibilité a d'abord été intégrée en 2002 dans la *Loi sur l'assurance médicaments* (ci-après la « Loi »), puis accrue en 2005. En vertu de l'article 52.1 de la Loi, le Ministre peut ainsi conclure des ententes de partenariat avec des Fabricants de médicaments.

La Politique du médicament de 2007 prévoit que ces ententes doivent viser : des partenariats avec l'industrie pharmaceutique pour la mise sur pied de programmes d'utilisation optimale de médicaments, d'ententes permettant l'indexation du prix des médicaments et d'ententes de partage de risques financiers. Dans ce dernier cas, la Politique prévoit que ces ententes permettent particulièrement de contrôler l'impact budgétaire pouvant être lié au transfert d'un Médicament de la liste des Médicaments d'exception à liste de remboursement régulière.

Considérant le fait que, depuis 2007, plusieurs provinces canadiennes ont développé la pratique de conclure des partenariats avec des Fabricants de produits pharmaceutiques dont le but est de réduire les incertitudes liées à l'inscription de nouveaux médicaments et, considérant qu'il appert que ces partenariats ont des résultats bénéfiques en termes d'accès et d'économies pour les gouvernements, il est pertinent pour le Québec de prévoir la conclusion de tels partenariats et de régir leurs conditions d'implantation afin de permettre la poursuite des objectifs de la Politique québécoise du médicament.

Ainsi, le présent contrat-cadre pour l'accès aux médicaments et l'innovation (« Contrat ») s'impose étant donné que :

- (1) Certains médicaments, à valeur thérapeutique démontrée, ne sont présentement pas remboursés en raison des preuves limitées quant à leur efficacité clinique par rapport à leur coût de remboursement. Des ententes avec des fabricants de médicaments rendront possible, à certaines conditions, l'inscription de certains de ces médicaments et donc, leur remboursement.
- (2) Certains médicaments ne sont présentement pas inscrits sur l'une ou l'autre des listes de médicaments en raison de leur impact budgétaire trop

Tel que le prévoit l'avis au ministre de l'INESSS du 15 novembre 2012, le but de conclure de telles Ententes est de réduire le coût de traitement de certains médicaments afin d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable et d'assurer l'accessibilité à ces médicaments.

Dans ses publications, l'INESSS suggère que la conclusion de certaines Ententes peut permettre de générer de 5 à 30 pour cent d'économie liée à l'inscription de médicaments. Ainsi, le prix des médicaments à caractère jugé prometteur dont l'INESSS a recommandé le remboursement conditionnel à une entente de partage de risques financiers en date du 15 mars 2013 pourrait diminuer dans la même proportion. Ces médicaments sont :

- Inlyta
- Jakavi
- Vectibix
- Halaven
- Sutent
- Yervoy
- Zelboraf

(1) Valeur thérapeutique : Il est entendu que nous considérons que l'évaluation de la Valeur thérapeutique se fait indépendamment de la considération des coûts de médicaments ou d'un médicament équivalent.

important. Des ententes à portée financière, limitant les risques budgétaires liés au remboursement de nouveaux médicaments, permettront le remboursement de ces derniers.

(3) Certains médicaments sont présentement inscrits sur l'une ou l'autre des listes de médicaments alors que leur coût pourrait être réduit de par la négociation et la conclusion d'ententes avec certains fabricants.

(4) Des dépenses plus importantes dans des programmes d'utilisation optimale sont utiles et souhaitables afin d'assurer une meilleure efficacité du régime général d'assurance médicaments. Pour ce faire, il est pertinent, lors de demandes d'inscription de médicaments, de reconnaître, par ententes, les dépenses de fabricants dans certains programmes d'utilisation optimale et dans un compte spécifiquement créé à cette fin.

(5) Avec le retrait de la Règle des 15 ans, avec le recours grandissant à la notion de « prix maximum payable » applicable aux médicaments novateurs, avec le retour de la politique de gel de prix pour une période déterminée, peu d'incitatifs visant le développement du secteur des sciences de la vie demeurent au Québec. Le recours à des ententes représente un nouvel outil permettant la réalisation de cet objectif clé réitéré dans la Politique du médicament de 2007. En effet, de telles ententes pourront permettre la reconnaissance de dépenses en recherche, au Québec, par des fabricants.

(4) Une meilleure efficacité pourra permettre une réduction du taux d'hospitalisation dû à une consommation non appropriée et/ou non optimale d'un médicament.

(5) Il existe différentes positions à ce sujet au sein du comité consultatif. Certains membres sont d'avis qu'il s'agit d'une façon favorable de promouvoir la R-D et l'innovation alors que d'autres estiment que la reconnaissance de dépenses en R-D dans la décision d'inscrire un médicament n'a pas d'impact direct sur la santé d'un patient, ce qui peut être discutable d'un point de vue éthique.

À CES FINS, LES PARTIES CONVIENNENT DE CE QUI SUIT :

2. INTERPRÉTATION

2.1. Terminologie

Aux fins de ce Contrat, les définitions suivantes sont applicables :

2.1.1. Analyse de l'impact budgétaire

Une estimation de l'évolution du volume des ventes du nouveau Médicament présentant l'évolution prévisible du volume d'utilisation du Médicament, à court et moyen terme, soit pour chacune des trois premières périodes de douze mois suivant l'inscription. L'estimation de l'évolution des coûts liés à l'inscription du nouveau Médicament (impact brut) doit tenir compte des coûts globaux de la classe thérapeutique (impact net) et donc de l'effet de cette inscription sur l'ensemble du régime général d'assurance médicaments (RGAM) et sur d'autres

budgets gouvernementaux, tels le budget des dépenses globales en santé et le budget des dépenses dans le secteur des sciences de la vie.

2.1.2. Centre de recherche universitaire

Un centre de recherche ou un institut de recherche reconnu par le Fonds de recherche du Québec – Santé institué par la *Loi sur le ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation*.

2.1.3. Compte d'innovation en sciences de la vie

Un compte à fin déterminée créé en vertu des articles 6 et 7 de la *Loi sur l'Administration financière* (LRQ, c. A-6.001), institué par l'application de l'article 5.2.1 de ce Contrat, et ayant comme objet le renforcement de partenariats dans le Secteur des sciences de la vie, notamment entre Fabricants et/ou organismes reconnus et centres de recherche universitaires dans le but de stimuler la recherche et l'innovation dans ce secteur au Québec.

2.1.4. Compte pour l'utilisation optimale de médicaments

Un compte à fin déterminée créé en vertu des articles 6 et 7 de la *Loi sur l'Administration financière* (LRQ, c. A-6.001), institué par l'application de l'article 5.2.2 de ce Contrat, et ayant comme objet l'utilisation optimale de médicaments dans les secteurs prioritaires d'intervention identifiés par le Ministère.

2.1.5. Entente

Une Entente à portée financière, une Entente à portée clinique, une Entente avec reconnaissance de Dépenses en R-D, une Entente avec reconnaissance de dépenses dans un Programme d'utilisation optimale, une Entente à portées multiples ou une Entente de gestion de maladie conclue entre le Ministre et un Fabricant en vertu de l'article 52.1 de la *Loi sur l'assurance médicaments* et visant l'inscription d'un Médicament sur la liste des médicaments remboursables au sens de l'article 60 de la *Loi sur l'assurance médicaments*.

2.1.6. Entente à portée clinique

Une Entente dont l'objet est de limiter des incertitudes cliniques liées au remboursement d'un Médicament. Cette Entente comporte, de façon obligatoire, des considérations d'ordre financier. Elle peut impliquer l'une ou l'autre de ces considérations cliniques :

a) Couverture conditionnelle

Le remboursement du Médicament est conditionnel à la mise en place d'un programme de suivi des patients qui bénéficient du remboursement du Médicament. Ce programme peut viser la collecte de données cliniques relatives au Médicament dans la population desservie par l'assureur, ou s'assurer qu'un niveau d'efficacité minimal est atteint sans quoi il y a cessation et/ou ajustement du traitement.

b) Développement de la preuve

Le remboursement du Médicament est conditionnel à la collecte de nouveaux résultats cliniques, par le biais d'une étude clinique préspecifiée, à l'issue de laquelle une décision concernant le remboursement sera prise par le Comité d'évaluation selon les termes spécifiés dans l'Entente (par exemple, le remboursement ou l'arrêt du remboursement du Médicament). Le remboursement peut être effectif pendant la collecte de données.

c) Continuation de traitement conditionnelle

Permet de s'assurer que seuls les patients qui obtiennent des résultats cliniques positifs bénéficient du Médicament. La continuation de la couverture pour un patient est conditionnelle à l'atteinte d'objectifs cliniques prédéterminés.

d) Remboursement en fonction de l'efficacité clinique et de l'efficience des ressources cliniques

Le remboursement du Médicament en fonction de l'efficacité clinique sur la population visée. Implique habituellement un programme de collecte des données cliniques.

e) Garantie de résultats cliniques

Le remboursement du Médicament est conditionnel à une garantie de résultats cliniques. Le Fabricant accorde un rabais, un remboursement ou un ajustement de prix si les résultats cliniques préalablement fixés ne sont pas atteints. La garantie peut porter sur des résultats cliniques intermédiaires.

f) Impact sur le processus de traitement

Le niveau de remboursement du Médicament est lié à son impact sur l'amélioration démontrée des pratiques de prescription des médecins et de l'usage approprié ou sur le processus de décision clinique et sur le processus d'efficience de trajectoire clinique.

2.1.7. Entente à portée financière

Une Entente dont l'objet est de limiter des incertitudes financières liées au remboursement d'un Médicament. L'Entente peut comporter les éléments suivants :

a) Rabais prix/volume

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

b) Plafond d'utilisation

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

c) Gratuité du début de traitement

Les Ententes avec gratuité du début de traitement impliquent l'engagement du Fabricant à payer les premiers mois d'utilisation du Médicament, après quoi il est remboursé par l'assureur. Ils sont souvent combinés à une Entente à portée clinique prévoyant la cessation du traitement si celui-ci est inefficace chez un patient.

2.1.8. Entente à portées multiples

Une Entente à portée financière et à portée clinique et/ou avec reconnaissance de dépenses et/ou de gestion de maladie ou de l'utilisation optimale.

2.1.9. Entente avec reconnaissance de Dépenses en R-D et Dépenses autres liées à la R-D

Une Entente avec reconnaissance de dépenses en R-D et de Dépenses autres liées à la R-D implique la reconnaissance de ces dépenses dans l'évaluation de l'impact budgétaire du Médicament. Ces dépenses peuvent être passées ou prospectives. Elles peuvent être libres ou dirigées dans un Compte d'innovation en sciences de la vie administré par le Ministère des Finances aux termes de l'article 11.1.

2.1.9. Une modification la *Loi sur l'assurance médicaments* est requise pour permettre la conclusion d'Ententes avec reconnaissance de Dépenses en R-D.

2.1.10. Entente avec reconnaissance de dépenses dans un Programme d'utilisation optimale

Une Entente avec reconnaissance de dépenses dans des Programmes d'Utilisation optimale implique la reconnaissance de ces dépenses dans l'évaluation du caractère coût-efficace et/ou de l'impact budgétaire, selon le cas, du Médicament. Ces dépenses reconnues peuvent être passées ou prospectives. Elles peuvent être libres ou dirigées dans un compte pour l'Utilisation optimale de médicaments administré par le Ministère aux termes de l'article 11.2.

2.1.11. Entente de gestion de maladie ou de l'utilisation optimale

Une Entente de gestion de maladie ou de l'utilisation optimale vise le remboursement de plus d'un Médicament pour la prise en charge des patients atteints d'une maladie déterminée et/ou l'utilisation optimale du médicament.

2.1.12. Dépenses autres liées à la R-D

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

- analyse de coûts et de bénéfices, dans une perspective sociétale;
- programmes de pharmacovigilance;
- programmes de gestion de maladies et/ou d'utilisation optimale;
- programmes désignés comme « real world evidence »;
- mise en place de programmes de collecte de données liés à l'utilisation;

- dépenses d'affaires réglementaires/administratives dans les demandes d'essais cliniques;
- surveillance après le lancement post réglementaire de nouveaux Médicaments dans le cadre de l'engagement d'avis de conformité;
- financement de chaires de recherche universitaires (recherche non dirigée);
- financement à risque de l'industrie des biotechnologies;
- Chaires universitaires de recherche.

2.1.13. **Dépenses en R-D non reconnues**

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

2.1.14. **Dépenses en R-D reconnues**

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

2.1.15. **Fabricant**

Un Fabricant reconnu au sens de l'article 1 du *Règlement sur les conditions de reconnaissance d'un Fabricant de Médicaments et d'un grossiste en Médicaments*.

2.1.16. **INESSS**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, tel qu'institué par l'article 1 de la *Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*.

2.1.17. **Information confidentielle**

Toute information commerciale, technique, financière, juridique, personnelle ou autre divulguée par une partie. Sont qualifiées d'informations confidentielles les plans stratégiques et d'affaires, les prix, les marges bénéficiaires, les plans marketing, les données concernant le marché, les factures de vente, les termes des accords de licence, les conditions financières des Contrats, toute information divulguée dans un contexte de confidentialité ou comprise par l'autre partie, faisant preuve d'un jugement d'affaires raisonnable, comme étant confidentielle ou toute information n'étant pas clairement désignée comme étant de nature publique par le Fabricant en vertu de l'article 4.1.10 a).

Sont exclues du champ d'application de l'information confidentielle les informations suivantes :

- le nom du Médicament faisant l'objet d'une Entente;
- le nom du Fabricant;
- l'existence et le type d'Entente;
- l'information connue du public ou disponible au public avant la date de sa divulgation;
- l'information qui devient connue du public ou disponible au public après la date de divulgation et qui ne provient pas d'une violation de l'engagement de confidentialité de la part d'une partie;
- l'information reçue d'une autre personne légalement autorisée à transmettre cette information et qui n'est pas soumise à un engagement de confidentialité.

2.1.18. Listes de médicaments du RGAM

L'une des Listes des médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments tenue par le Ministre en vertu de l'article 60 de la *Loi sur l'assurance médicaments*.

2.1.19. Médicament

Un médicament, un produit biologique, un vaccin, un agent ou un appareil diagnostique, ou n'importe quel produit novateur ou autre technologie médicale.

2.1.20. Médicaments d'exception

Les Médicaments dont le coût est couvert par le régime général d'assurance médicaments dans les cas, aux conditions ou pour les indications thérapeutiques, déterminés par règlement.

2.1.21. Ministère

Le Ministère de la Santé et des Services sociaux.

2.1.22. Ministre

Le Ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec ou l'un de ses délégués.

2.1.23. Programme d'utilisation optimale

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

2.1.24. Proposition

Une Proposition d'Entente présentée selon les termes du présent Contrat.

2.1.25. Secteur des sciences de la vie

L'ensemble des entreprises ayant des activités qui permettent l'amélioration de la qualité de vie des humains à travers la recherche, le développement et l'application de procédés biologiques, d'outils et traitements médicaux avancés.

2.1.26. Utilisation optimale

L'usage d'un Médicament qui en maximise les bienfaits et en minimise les risques pour la santé, en tenant compte des diverses interventions possibles, des coûts et des ressources disponibles, des valeurs des patients et des valeurs sociales.

2.1.27. Valeur thérapeutique

La Valeur thérapeutique d'un Médicament, en plus de tenir compte de ses bienfaits et de ses risques, comprend les avantages thérapeutiques pouvant être reliés à sa voie d'administration, à sa facilité d'emploi, à sa posologie favorisant à divers degrés l'observance thérapeutique, à sa capacité de permettre un traitement en milieu ambulatoire, etc. De plus, le fait d'apporter une option additionnelle de thérapie, pour une condition médicale donnée, peut être considéré comme s'ajoutant à la Valeur thérapeutique d'un produit.

La notion de Valeur thérapeutique exclut toute considération du prix du Médicament ou de Médicaments équivalents.

2.2. Juridiction

Le présent Contrat ainsi que les droits, obligations et relations des parties seront régis et interprétés conformément aux lois de la province de Québec et aux lois fédérales qui y sont applicables. Les parties se soumettent irrévocablement et sans réserve à la compétence non-exclusive des tribunaux de la province de Québec et de tous les tribunaux compétents pour entendre les appels de leur part.

3. OBJET

3.1. Conclusion d'Ententes

Le présent Contrat vise à régir les conditions de conclusion des Ententes.

3.2. Respect des valeurs

Ce Contrat vise à assurer le respect des valeurs propres aux Québécois et aux Québécoises dans la négociation et la conclusion de tels Contrats intervenant entre le gouvernement et des Fabricants de produits pharmaceutiques.

3.3. Politique québécoise du Médicament

Le Contrat réitère les valeurs de la Politique québécoise du Médicament comme étant :

- l'accès à des Médicaments ayant une Valeur thérapeutique démontrée;
- la transparence;
- l'équité.

3.3. Transparence : Le Contrat prévoit en effet un processus de négociation des Ententes transparent (voir arts. 4, 5, 6, 7 et 8) ainsi que la publication des informations non confidentielles relatives à ces ententes (voir art. 13.2).

3.4. Signataires

Afin de pouvoir présenter une Proposition d'Entente, le Fabricant d'un Médicament novateur doit être signataire du présent Contrat.

4. PROPOSITION D'ENTENTE

4.1. Conditions d'admissibilité

4.1.1. Valeur Thérapeutique démontrée

Une Proposition est admissible si le Médicament faisant l'objet de la Proposition a, selon l'INESSS, une Valeur thérapeutique démontrée.

4.1.2. Incertitudes

Une Proposition est admissible si l'Entente proposée vise à réduire une ou des incertitudes quant :

- a)** au ratio coût-efficacité du Médicament;
- b)** à l'impact budgétaire lié au remboursement du Médicament;
- c)** à l'efficacité clinique du Médicament;
- d)** à l'utilisation optimale du Médicament.

4.1.3. Entente avec reconnaissance de dépenses dans un Programme d'utilisation optimale

Nonobstant l'article 4.1.2., une Proposition est admissible si elle concerne une Entente avec reconnaissance de dépenses dans un Programme d'utilisation optimale.

4.1.4. Entente avec reconnaissance de Dépenses en R-D

Nonobstant l'article 4.1.2., une Proposition est admissible si elle concerne une Entente avec reconnaissance de Dépenses en R-D.

4.1.5. Exclusion d'un Médicament

Une Proposition dont le but est d'exclure ou d'éviter l'inscription d'un Médicament sur la Liste de médicaments est inadmissible.

4.1.6. Approbation par Santé Canada

Seules les Propositions relatives à des Médicaments faisant l'objet d'un avis de conformité, ou d'un avis de conformité conditionnel, émis par Santé Canada, sont admissibles.

4.1.7. Aucun avis de conformité

Nonobstant l'article 4.1.6, une Proposition est admissible sans qu'un avis de conformité n'ait été délivré pour le Médicament visé, dans le cas où le Médicament démontre une certaine efficacité à l'égard d'une pathologie

potentiellement mortelle, pour laquelle aucun autre traitement n'existe, ou dont les résultats cliniques actuels portent à croire qu'il est substantiellement plus efficace que toute autre alternative disponible au Canada.

4.1.8. **Brevets et protection commerciale**

Seules les Propositions relatives à des produits pharmaceutiques brevetés, faisant l'objet de demandes pendantes de brevets et/ou faisant l'objet d'une protection commerciale comme la protection des données, prévue au *Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C. c. 870, sont admissibles.

4.1.9. **Signature**

La Proposition doit être signée par un représentant autorisé du Fabricant.

4.1.10. **Documents additionnels**

Pour être admissible, toute Proposition doit être accompagnée :

- a) conformément à l'article 4.2 du présent Contrat, d'une Lettre de reconnaissance du consentement et de confidentialité identifiant les Informations commerciales de nature publique pouvant être divulguées; et
- b) d'un échéancier d'évaluation que le Fabricant s'engage à respecter, à défaut de rendre caduque sa Proposition.

4.1.11. **Exigences particulières**

a) **Utilisation des données**

Pour la préparation de la Proposition, les données relatives au Québec concernant la part de marché, la prévalence et les données cliniques devraient être utilisées lorsque possible.

b) **Horizon temporel minimal**

Les Propositions doivent avoir un horizon de temps de trois ans et les projections doivent être concordantes avec ces périodes.

c) **Informations supplémentaires**

Des informations supplémentaires peuvent être attachées à la Proposition si nécessaire.

4.2. **Lettre de reconnaissance du consentement et de confidentialité**

4.2.1. **Contenu de la lettre**

Au moment de présenter une Proposition prévue à l'article 4.3.1., un Fabricant doit, en vertu de l'article 4.1.10 a), présenter une Lettre de reconnaissance du consentement et de confidentialité, dans laquelle il consent à ce que le Ministre ou une personne désignée par ce dernier utilise les informations soumises dans le cadre du processus.

Elle doit, en sus, prévoir les éléments suivants :

- a) les Informations désignées de nature publique par le Fabricant, de la manière prévue dans le présent Contrat;
- b) une autorisation au Ministre d'accéder, de discuter, d'utiliser, de recueillir et de communiquer à Santé Canada, au Conseil d'examen du prix des Médicaments brevetés et à l'Office canadien de la propriété intellectuelle, toute information incluse dans une Proposition, sauf l'Information confidentielle au sens de l'article 2.1.17 du présent Contrat ceci, sans son consentement préalable écrit;
- c) une autorisation au Ministre d'accéder, de discuter, d'utiliser, de recueillir et de divulguer à ses agents, consultants et conseillers, toutes les informations incluses dans la Proposition, y compris les informations confidentielles, dans le but d'évaluer la Proposition. Avant de divulguer des informations confidentielles à ces personnes ou organisations, le Ministre obtiendra des ententes de confidentialité et de divulgation avec celles-ci, et obtiendra l'accord du Fabricant concerné.

4.2.2. **Avis écrit du Ministre**

Lorsqu'il reçoit une demande en vertu des lois applicables en matière d'accès à l'information, ou par toute autre procédure légale ayant pour effet la divulgation d'informations confidentielles, le Ministre donne au Fabricant un avis écrit faisant état de la demande. Celui-ci peut, dans la mesure permise par la loi, faire des représentations devant l'organisme public concerné ou la Cour afin de protéger le caractère confidentiel des informations. Le Ministre n'est toutefois pas tenu d'assumer la défense du Fabricant.

4.2.3. **Changement de statut des informations**

Lorsqu'un Fabricant ne considère plus comme étant confidentielles certaines informations contenues dans une Proposition, il peut informer le Ministre de ce changement de statut. Lorsqu'il y a conflit entre la lettre de confidentialité et un jugement ou une ordonnance de la Cour, l'ordonnance de la Cour a préséance sur le contenu de cette lettre.

4.3. **Dépôt de la Proposition**

4.3.1. **Moment du dépôt**

Une Proposition peut être présentée :

- a) conjointement au dépôt d'une demande d'inscription d'un Médicament à la Liste de médicaments;
- b) suivant la réception, par le Fabricant, d'un avis de l'INESSS l'informant d'une incertitude clinique et/ou financière liée à l'inscription de son Médicament selon les délais prévus dans la présente section; ou

- c) dans les trente (30) jours ouvrables suivant un avis public du Ministre invitant les Fabricants à proposer des Ententes permettant le remboursement de Médicaments faisant l'objet de priorité clinique.

4.3.2. Autorisation du Ministre

Nonobstant l'article 4.3.1 et malgré le dépôt d'une Proposition avant l'évaluation de la demande d'inscription du Médicament par l'INESSS, aucune Proposition ne sera évaluée sans l'autorisation du Ministre, conformément à l'article 7 du présent Contrat.

4.3.3. Délai de présentation

Si une Proposition n'est pas déjà incluse dans le dossier de l'INESSS, celle-ci doit être présentée dans les trente (30) jours ouvrables suivant l'avis de l'INESSS l'informant d'une incertitude clinique et/ou financière liée au remboursement de son Médicament.

4.3.4. Avis de l'INESSS

L'avis de l'INESSS informant le Fabricant d'une incertitude clinique et/ou financière liée au remboursement de son Médicament doit être envoyé au Fabricant au plus tard dans les cinq (5) jours ouvrables suivant l'évaluation de la demande de remboursement du Médicament par le Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI).

4.3.5. Réception de l'avis

Dans les trente (30) jours ouvrables suivant la réception de l'avis visé au point 4.3.4. du présent Contrat, le Fabricant peut :

- a) modifier sa demande d'inscription de façon à ce qu'elle réponde à l'incertitude identifiée;
- b) demander une rencontre avec les experts scientifiques de l'INESSS ayant évalué la demande de remboursement du Médicament présentée par le Fabricant; ou
- c) soumettre une Proposition d'Entente à l'INESSS qui l'achemine au Ministre.

4.3.6. Rencontre avec les experts scientifiques de l'INESSS

- a) La rencontre prévue à l'article 4.3.5. b) doit avoir lieu dans les dix (10) jours ouvrables suivant la demande du Fabricant.
- b) À la suite de la rencontre prévue à l'article 4.3.5. b), le Fabricant dispose d'un délai de trente (30) jours ouvrables soit pour modifier sa demande d'inscription de façon à ce qu'elle réponde à l'incertitude identifiée si cette incertitude n'a pas été résolue lors de ladite rencontre, soit pour déposer une Proposition d'Entente.

4.3.7. Défaut du Fabricant

Le défaut du Fabricant de remédier aux incertitudes identifiées par l'INESSS suite à l'avis envoyé aux termes de l'article 4.3.4 dans les trente (30) jours ouvrables

4.3.4. Le comité consultatif s'est questionné quant à la possibilité pour l'INESSS d'aviser le Fabricant d'un prix maximum payable envisagé pour un médicament novateur prometteur qui présente une incertitude clinique ou financière au moment de la demande d'inscription et dont l'INESSS ne recommanderait pas l'inscription sur la liste des médicaments remboursés.

Dans une telle situation, le prix maximum payable serait susceptible d'être réduit, voire même éliminé dans l'éventualité où se dissiperait l'incertitude clinique ou financière post-commercialisation.

Lors de la réception de l'avis de l'INESSS, le Fabricant pourrait accepter, ou non, une telle recommandation. Dans ce dernier cas, les parties s'en remettraient au processus de Proposition prévu au présent Contrat.

Cette suggestion, bien que facilitant le processus de mise en marché de nouveaux médicaments, comporte toutefois certaines faiblesses. Par exemple, elle ne pourrait être applicable aux personnes de 65 ans et plus et à plus faible revenu tel que le prévoit l'article 29 de la *Loi sur l'assurance médicaments* et elle présente le risque de s'associer au concept de prix de référence, concept exclu des discussions tenues au sein du comité consultatif.

suivant la date d'envoi dudit avis, ou suite à la rencontre prévue à 4.3.5. b), dans les trente (30) jours ouvrables de ladite rencontre, entraîne la non recommandation de l'inscription du Médicament à la Liste de médicaments par l'INESSS.

5. CONTENU SPÉCIFIQUE DES PROPOSITIONS SELON LE TYPE D'ENTENTE

5.1. Entente à portée financière

5.1.1. Objectif

Une Entente à portée financière doit avoir pour seul objectif de réduire une incertitude financière liée à l'inscription du Médicament.

5.1.2. Objet de l'Entente

Une Entente à portée financière peut viser, sans limiter la généralité de ce qui suit :

- a) un rabais au Ministre en fonction du taux d'utilisation du Médicament;
- b) une compensation financière au Ministre lors de l'atteinte d'un taux maximal d'utilisation d'un Médicament;
- c) une compensation financière au Ministre pour l'utilisation non optimale du Médicament;
- d) la gratuité d'un début de traitement permettant d'évaluer son efficacité et les pratiques d'utilisation d'un Médicament.

5.1.3. Ristourne

Une Entente à portée financière ne peut comporter une ristourne uniquement destinée à prévoir un prix de remboursement du Médicament différent de son prix affiché.

5.1.4. Contenu de la Proposition

Une Proposition d'Entente à portée financière doit contenir :

- a) une analyse d'impact budgétaire relative au Médicament prenant en compte l'application de l'Entente telle que proposée dans la Proposition;
- b) le volume d'utilisation anticipé du Médicament;
- c) le fonctionnement détaillé de l'Entente; et
- d) les modalités de paiement.

5.1.5. Évaluation coûts/bénéfices

Une Entente à portée financière doit prévoir, pendant sa durée, un suivi de ses coûts et bénéfices économiques. Cette évaluation doit être réalisée par un expert indépendant du Fabricant, selon les modalités convenues entre les parties.

4.3.4. (suite) Cet article implique une modification au niveau du processus administratif présent au sein de l'INESSS. Présentement, les avis envoyés par l'INESSS ne sont pas détaillés quant aux incertitudes identifiées.

Il est proposé par l'industrie que dans la situation de l'article 4.3.5 c), le dossier porte la mention de « maintenu à l'étude ».

4.3.6. Cet article implique une modification au sein du processus administratif de l'INESSS.

5.1.3. Les Ententes avec ristournes ne visant pas le partage d'un risque financier ne sont pas admissibles au sens de l'article 52.1(2) (1) de la *Loi sur l'assurance médicaments*.

5.2. Entente à portée financière avec demande de reconnaissance de dépenses

5.2.1. Compte d'innovation en sciences de la vie

Aux fins de la reconnaissance de dépenses dans le cadre d'une Entente à portée financière, il est entendu qu'un dollar de contribution du Fabricant dans le Compte d'innovation en sciences de la vie équivaut à un dollar d'économie pour le gouvernement.

5.2.2. Compte pour l'utilisation optimale

Aux fins de la reconnaissance de dépenses dans le cadre d'une Entente à portée financière, il est entendu qu'un dollar de contribution du Fabricant dans le Compte pour l'Utilisation optimale de médicaments équivaut à un dollar d'économie pour le gouvernement.

5.2.3. Valeur d'Autres dépenses en R-D et dans un Programme d'utilisation optimale

Il est entendu que toute autre demande de reconnaissance de Dépenses en R-D et de Dépenses dans un Programme d'utilisation optimale devra être présentée par le Comité d'évaluation au Ministre. Ce dernier déterminera la valeur de telles Dépenses.

5.3. Entente à portée clinique

5.3.1. Contenu de la Proposition

Toute Proposition d'une Entente à portée clinique doit contenir l'ensemble des informations cliniques et financières permettant au Comité d'évaluation d'en évaluer les retombées cliniques et financières pouvant découler de sa conclusion. Sans limiter la généralité de ce qui suit, la Proposition devra notamment comprendre :

- a) une Analyse d'impact budgétaire relative au Médicament prenant en compte l'application de l'Entente telle que proposée dans la Proposition;
- b) le volume d'utilisation prévu pour le Médicament visé par la Proposition;
- c) le fonctionnement de l'Entente;
- d) les modalités de paiement.

5.3.2. Exigences

Toute Proposition d'une Entente à portée clinique doit :

- a) détailler les conditions d'opération de l'Entente proposée et identifier une partie indépendante chargée de son opération et de l'évaluation de ses retombées cliniques;
- b) être accompagnée d'une proposition d'un suivi économique des coûts et des bénéfices économiques découlant de la réalisation de l'Entente. Le Fabricant doit identifier une partie indépendante qui sera chargée de cette étude. Les modalités de paiement des frais de

5.2.1. L'étude réalisée par F. Vaillancourt démontre qu'une dépense de 1 dollar dans le Compte d'innovation en sciences de la vie équivaut à au moins 1 dollar d'économie pour le gouvernement.

5.2.2. L'étude réalisée par F. Vaillancourt démontre qu'une dépense de 1 dollar dans le Compte d'utilisation optimale équivaut à au moins 1 dollar d'économie pour le gouvernement.

Certains membres du comité consultatif ont soulevé des préoccupations quant à la reconnaissance de dépenses dans des programmes d'utilisation optimale qui ne proviendraient de la gestion dudit compte, compte tenu du fait que des Fabricants retirent parfois un bénéfice direct découlant de la mise en place de ces programmes.

5.3.2 a) Certains représentants de l'industrie pharmaceutique ont toutefois soulevé que dans certaines situations, il pourrait être complexe d'identifier une partie indépendante pour l'identification des retombées cliniques et économiques d'une Entente.

- cette étude sont convenues entre les parties;
- c) prévoir la tenue d'un registre permettant de recueillir les données cliniques collectées pendant la durée de l'Entente proposée. Les données contenues dans le registre doivent être accessibles aux parties signataires de l'Entente à portée clinique. Les modalités de paiement des frais sont convenues entre les parties;
 - d) faire état de la capacité du Fabricant à obtenir des données cliniques indépendantes et robustes; et
 - e) faire état des limites de l'Entente proposée, notamment en termes d'accès à des professionnels de la santé ou à des technologies informatiques.

5.3.3. Renseignements additionnels (Continuation de traitement)

Dans le cadre d'une Entente à portée clinique avec Continuation de traitement conditionnelle à l'atteinte de résultats cliniques, le Fabricant devra également, sans limiter la généralité de ce qui suit, fournir :

- a) le critère objectif justifiant la continuation du traitement et son mode de mesure;
- b) le mode de gestion des résultats;
- c) l'impact de la mise en vigueur de l'Entente sur les différentes composantes du système de santé; et
- d) une étude pharmacoéconomique prenant en compte l'application de l'Entente.

5.3.3 Certains représentants de l'industrie pharmaceutique ont toutefois soulevé que l'application de cet article dans certaines situations pourrait s'avérer complexe, notamment au niveau de l'identification d'une partie indépendante pour évaluer la compétitivité des Ententes.

5.3.4. Renseignements additionnels (Développement de la preuve)

Dans le cadre d'une Entente à portée clinique avec Développement de la preuve, le Fabricant devra également, sans limiter la généralité de ce qui suit, fournir :

- a) un sommaire des incertitudes que l'étude clinique proposée vise à réduire;
- b) des cibles cliniques claires et non contentieuses (par exemple, pourcentage anticipé de réduction d'une tumeur);
- c) le protocole de recherche lié à l'étude clinique proposée;
- d) un projet de formulaire de consentement; et
- e) un sommaire des dépenses potentielles et des ressources du système de santé qui seront touchées par la conclusion de l'Entente, y compris la disponibilité, l'accessibilité et la complexité de l'accès du personnel, des installations et des infrastructures nécessaires à l'exécution de l'Entente.

5.3.5. Implication du Ministère

Toute Proposition d'une Entente à portée clinique qui implique un partenariat avec le Ministère doit détailler l'implication anticipée du Ministère et en évaluer ses coûts. Notamment, la Proposition doit identifier le nombre de ressources humaines faisant partie du système de santé (par exemple : médecins, pharmaciens, infirmières) et requises à temps plein, par année, pour assurer la réalisation de l'Entente à portée clinique.

5.3.6. Remboursement de la RAMQ

Aux termes de l'Entente à portée clinique, si les engagements du Fabricant n'ont pas été réalisés, ce dernier est tenu de rembourser la Régie de l'assurance maladie du Québec pour les dépenses de Médicaments générées en raison de la conclusion de l'Entente à portée clinique.

5.4. Entente à portées multiples

Une Entente à portées multiples doit répondre aux exigences particulières propres à chacun de ces types d'Ententes.

5.5. Entente de gestion de maladie ou d'utilisation optimale

Une Entente de gestion de maladie doit répondre aux exigences du présent Contrat. Pour être admissible, elle doit viser au moins l'inscription d'un Médicament représentant des incertitudes de remboursement cliniques et/ou financières.

6. COMITÉ D'ÉVALUATION

6.1. Constitution

Aux fins de la réalisation du présent Contrat, un Comité d'évaluation est constitué.

6.2. Composition

Le Comité d'évaluation est composé d'un représentant du Ministère et d'un représentant du Ministère des Finances.

6.3. Rôle

Le Comité d'évaluation est chargé de l'évaluation et de la négociation des Propositions.

6.4. Services additionnels

Le Comité d'évaluation est habilité à s'adjoindre les services d'un représentant de l'INESSS et d'un expert indépendant lorsque cela est requis pour l'évaluation et la négociation d'une Proposition. Les modalités de paiement des frais liés à ces services sont convenues entre les parties.

7. ÉVALUATION ET NÉGOCIATION D'UNE PROPOSITION

7.1. Autorisation du Ministre

L'évaluation d'une Proposition et la négociation d'une Entente ne peuvent être effectuées sans l'autorisation préalable du Ministre.

6.1. Ce comité peut ou non être constitué par l'INESSS tel que le prévoit l'article 10 de la *Loi sur l'INESSS*. Dans un tel cas, l'INESSS doit en avoir reçu le mandat par le Ministre en vertu de l'article 7 de cette loi.

6.4. Comme il peut être difficile pour le gouvernement de se constituer une expertise dans la négociation d'Ententes, l'expert proposé pourrait être un expert consultant spécialisé dans ce domaine.

6.4. Le représentant de l'INESSS pourrait être l'expert scientifique ayant évalué la demande d'inscription du médicament présentée par le Fabricant ceci afin de limiter les coûts liés à l'évaluation de la proposition.

7.2. Refus du Ministre

Le Ministre se réserve le droit de rejeter la Proposition si celle-ci ne remplit pas les conditions d'admissibilité prévues au présent Contrat.

7.3. Évaluation

Sur autorisation du Ministre, le Comité d'évaluation nommé aux termes de l'article 6 du présent Contrat procède à l'évaluation et la négociation d'une Proposition.

7.4. Décision

Dans sa décision de recommander ou non la conclusion de l'Entente proposée, le Comité d'évaluation considère les éléments suivants :

- a) la Valeur thérapeutique, le rapport coût-efficacité et/ou l'impact budgétaire du Médicament;
- b) l'utilité d'un Médicament à traiter un besoin médical urgent, grave, ou présentant un risque pour la vie;
- c) si l'indication fait l'objet d'une croissance importante quant aux coûts;
- d) si le Médicament vise le traitement d'une maladie chronique qui affecte une partie importante de la population;
- e) Si le Médicament vise le traitement d'une maladie rare présente au Québec;
- f) la valeur financière des différentes composantes de l'Entente;
- g) la complexité d'implantation des différentes composantes de l'Entente; et
- h) si l'Entente vise l'optimisation d'un ou des objectifs de la Politique du médicament.

7.5. Propositions prioritaires

Sont évaluées en priorité les Propositions liées aux évaluations jugées et identifiées prioritaires par l'INESSS.

7.6. Ordre d'évaluation et de négociation

Le Ministre détermine les priorités ainsi que l'ordre d'évaluation et de négociation des Propositions.

7.7. Échéancier

L'évaluation de la Proposition et la négociation d'une Entente par le Comité d'évaluation se font conformément à l'échéancier proposé par le Fabricant aux termes de l'article 4.1.10 b).

7.8. Modification de l'échéancier

Le Ministre a discrétion pour requérir une modification de l'échéancier proposé aux termes de l'article 4.1.10 b).

7.9. Délais

Le Comité d'évaluation est habilité à imposer des délais raisonnables au Fabricant qui doit lui fournir des informations additionnelles. Le défaut du Fabricant de fournir l'information dans les délais requis est susceptible de rendre caduque sa Proposition.

7.10. Examen du progrès de l'évaluation par le Ministre

Nonobstant l'échéancier proposé par le Fabricant dans le but de favoriser le processus d'évaluation de la Proposition et de négociation d'une Entente par le Comité d'évaluation, le Ministre examinera les progrès de l'évaluation et de la négociation des Propositions dans les six mois suivant le début de leur évaluation et de leur négociation.

7.11. Arrêt de l'évaluation

Nonobstant toute disposition à l'effet contraire, le Ministre se réserve le droit d'imposer l'arrêt de l'évaluation d'une Proposition.

7.12. Fin de la négociation

Dans le cas où les négociations avec le Fabricant ne progressent pas selon l'échéancier convenu, le Comité d'évaluation peut recommander au Ministre de ne pas inscrire le Médicament sur la Liste de médicaments.

7.13. Information additionnelle

Aux fins de son évaluation, le Comité d'évaluation peut requérir du Fabricant, ou de toute autre personne, les informations requises pour évaluer la Proposition et négocier l'Entente.

7.14. Recommandation du Comité d'évaluation

Sous réserve de l'article 8.1 du présent Contrat, à la suite de son évaluation, le Comité d'évaluation recommande au Ministre la conclusion ou non de l'Entente négociée suivant la présentation de la Proposition. L'avis de recommandation ou de non recommandation au Ministre est public et accessible via le site internet créé à cette fin.

7.15. Discrétion du Ministre

Si le Comité d'évaluation recommande le rejet de la Proposition, le Ministre, à sa discrétion, peut considérer tout autre facteur justifiant sa réévaluation et/ou la

conclusion de l'Entente présentée lors de la Proposition.

7.16. Évaluation préalable obligatoire

Nonobstant l'article 7.15, en aucun temps le Ministre ne pourra négocier une Entente à sa discrétion sans qu'elle n'ait fait l'objet d'une évaluation par le Comité d'évaluation.

7.17. Conclusion de l'Entente

Le Ministre est le seul habilité à conclure une Entente au nom du gouvernement du Québec.

7.18. Frais d'évaluation et de négociation

Tous les frais associés à l'évaluation et à la négociation d'une Proposition sont convenus entre les parties.

8. AMENDEMENT DE LA PROPOSITION

8.1. Avis du Comité d'évaluation

Nonobstant l'article 7.14 du présent Contrat, si, à la suite de son évaluation, le Comité d'évaluation considère que la Proposition ne permet pas de limiter de façon satisfaisante les incertitudes cliniques ou financières identifiées et donc, ne permet pas la recommandation de la conclusion de l'Entente au Ministre, le Comité d'évaluation achemine au Fabricant un avis écrit identifiant la ou les problématiques de sa Proposition.

8.2. Proposition amendée

À la suite de la réception de cet avis, le Fabricant peut soumettre une Proposition amendée dans les dix (10) jours ouvrables suivant la réception dudit avis.

8.3. Avis au Ministre

Le défaut du Fabricant d'amender sa Proposition selon les termes prévus à l'article 8.2 du présent Contrat entraîne un avis de non recommandation de la conclusion de l'Entente au Ministre. L'avis au Ministre est public et accessible via le site internet créé à cette fin.

9. REFUS D'UNE PROPOSITION

Le Ministre expose, à la demande écrite d'un Fabricant, les motifs sous-tendant son refus d'une Proposition. La demande du Fabricant doit être reçue au plus tard dix (10) jours ouvrables après la notification de la décision du Ministre de refuser la Proposition.

Suite au refus d'une Proposition par le Ministre, le Fabricant est habilité, tel que le permet l'article 4.3.1. à présenter une nouvelle proposition lors d'une nouvelle demande d'inscription relative à son Médicament. Le Fabricant est alors habilité à demander, lors de la présentation de la Proposition, que le Comité d'évaluation soit composé d'un expert indépendant autre que celui ayant évalué la première Proposition, le cas échéant.

10. ENTENTE À TERMES PARTAGÉS

10.1. Objet

La nécessité d'une Entente à termes partagés survient lorsque, pour une indication, un Médicament fait déjà l'objet d'une Entente et qu'un autre Médicament est subséquemment évalué pour cette même indication. Dans cette situation, les deux Fabricants, soit celui du Médicament inscrit et celui du Médicament subséquent, sont tenus de divulguer certaines informations utiles pour la conclusion de l'Entente à termes partagés.

10.2. Processus

Lorsqu'un Médicament est évalué pour la même indication qu'un autre, le Ministre peut exiger des Fabricants la divulgation de toute information qu'il juge nécessaire afin d'assurer l'équité entre les deux Fabricants. Le Fabricant du Médicament subséquent peut décider de partager ou non l'Entente déjà conclue. Toutefois, s'il choisit de le faire, l'Entente sera soumise aux mêmes règles que celles prévues dans l'Entente préexistante.

11. COMPTES À FIN DÉTERMINÉE

11.1. Compte d'innovation en sciences de la vie

11.1.1. Création

Aux fins de la réalisation du présent Contrat, un compte à fin déterminée destiné à promouvoir le renforcement de partenariats dans le Secteur des sciences de la vie au Québec et l'innovation dans ce secteur est créé conformément à la *Loi sur l'administration financière* (Ch.A-6.001).

11.1.2. Administration

Le compte créé en vertu de l'article 11.1.1. est administré par le Ministère des Finances conformément au décret qui est présenté dans le but de la création dudit compte.

10. Cet article est inspiré de la politique albertaine relative aux ententes de partage de risques. Nous soulignons que, selon certains représentants de l'industrie, cet article pourrait difficilement être mis en place puisqu'il génère des incertitudes financières d'un point de vue corporatif.

11.1. Une modification la *Loi sur l'assurance médicaments* est requise pour permettre la conclusion d'Ententes avec reconnaissance de Dépenses en R-D.

11.1.2. L'industrie souhaite élaborer, de concert avec le gouvernement, les objectifs du Compte d'innovation en sciences de la vie.

11.1.3. Contenu

Le compte créé en vertu de l'article 11.1.1. comprend les dépenses de Fabricants découlant de la conclusion de Contrat avec reconnaissance de Dépenses en R-D.

11.2. Compte pour l'utilisation optimale de médicaments

11.2.1. Création

Afin de promouvoir l'Utilisation optimale de médicaments, un compte à fin déterminée est créé conformément à la *Loi sur l'administration financière* (Ch. A-6.001)

11.2.2. Administration

Le compte créé en vertu de l'article 11.2.1. est administré par le Ministère conformément au décret présenté dans le but de la création dudit compte.

11.2.2. L'industrie souhaite élaborer, de concert avec le gouvernement, les objectifs du Compte pour l'Utilisation optimale de médicaments.

11.2.3. Direction

Les Programmes d'Utilisation optimale financés à partir du compte créé en vertu de l'article 11.2.1. doivent être dirigés par des groupes indépendants reconnus dans la gestion optimale des traitements médicamenteux.

11.2.4. Objectifs cliniques

Les Programmes d'Utilisation optimale financés à partir du compte créé en vertu de l'article 11.2.1. doivent comprendre des objectifs cliniques à atteindre et prévoir, avant leur mise en place, des moyens permettant d'en évaluer leurs retombées concrètes.

11.2.5. Registre centralisé

L'ensemble des données cliniques colligées pendant la durée du Programme d'utilisation optimale doit être enregistré dans un registre centralisé créé à cette fin.

11.2.6. Contenu

Le compte créé en vertu de l'article 11.2.1. comprend les dépenses de Fabricants découlant de la conclusion d'Ententes avec reconnaissance de dépenses dans des Programmes d'Utilisation optimale.

12. ÉVALUATION ANNUELLE D'UNE ENTENTE

12.1. Rapport du Fabricant

Le Fabricant doit soumettre annuellement, au Comité d'évaluation, un rapport relatif aux bénéfiques et aux coûts découlant de l'Entente en fonction des données disponibles.

12.2. Évaluation

Le Comité d'évaluation évalue annuellement les bénéfiques, les coûts et la qualité de gestion d'une Entente.

12.3. Recommandation de réévaluation

À la suite de l'évaluation prévue au point 12.2., le Comité d'évaluation qui constate des difficultés de réalisations de l'Entente, recommande sa réévaluation auprès du Ministre.

12.4. Réévaluation d'une Entente

À moins d'une entente à l'effet contraire prévue à l'Entente, le Ministre a discrétion pour demander une réévaluation d'une Entente lorsqu'une version concurrente du Médicament visé par Entente est mise en marché.

12.3 Certains représentants de l'industrie pharmaceutique ont suggéré que cet article confère un pouvoir unilatéral et subjectif laissant beaucoup de discrétion au Comité d'évaluation. Au surplus, l'expression « difficultés de réalisation » s'avère ambiguë.

12.4 Selon certains représentants de l'industrie pharmaceutique, la révision d'une Entente lors de la mise en marché d'un médicament concurrent faisant l'objet d'une Entente est problématique compte tenu de l'absence de bioéquivalence de certains médicaments concurrents. Il est plutôt proposé par l'industrie de substituer le terme « concurrente » par le terme « générique ».

13. PUBLICATION

13.1. Liste des Ententes

Le Ministre publie, sur le site du Ministère, la liste des Ententes conclues avec un Fabricant.

13.2. Information disponible

L'information qui figure sur le site du Ministère est la suivante :

- a) le type d'Entente;
- b) le Médicament visé par l'Entente;
- c) les parties signataires de l'Entente;
- d) la durée de l'Entente;
- e) si applicable, les cibles cliniques déterminées par l'Entente; et
- f) si applicable, la description du Programme d'utilisation optimale financé par le Fabricant.

13.2. Cet article permet d'inciter les employeurs à demander à leurs assureurs une négociation de prix avec les Fabricants pour les médicaments faisant l'objet d'Ententes de type prix-volume avec les Fabricants.

Il est entendu que les informations ci-haut sont mises à jour lors d'amendements apportés à une Entente.

14. CONFIDENTIALITÉ

14.1. Divulgence

Si une information n'est pas clairement désignée comme étant de nature publique par le Fabricant ou entre dans la définition d'Information confidentielle prévue au présent Contrat, elle ne sera pas divulguée par le Ministre. Le Fabricant est conscient que toutes les informations fournies ou accessibles par le Ministre en vertu de l'application de ce Contrat sont soumises aux différentes lois d'accès à l'information. Dans le cas où le Ministre reçoit une procédure dont l'application aurait pour effet la divulgation d'informations confidentielles, il avisera par écrit le

Fabricant. Celui-ci pourra, dans la mesure permise par la loi, faire des représentations auprès de la Cour ou de l'organisme public concerné afin de protéger le caractère confidentiel des informations. Le Ministre n'est pas tenu de faire des représentations au nom du Fabricant dans le cas d'un recours.

14.2. Informations du domaine public

Nonobstant toute disposition contraire, le Ministre et le Fabricant peuvent publier et divulguer toute Information confidentielle qui est dans le domaine public.

14.3. Information financière

Le Ministre et le Fabricant conviennent que tout prix et toute information financière présentés par le Fabricant au Ministre aux fins de la conclusion d'une Entente sont fournis à titre confidentiel et leur divulgation serait raisonnablement susceptible de causer un préjudice commercial ou concurrentiel au Fabricant.

14.4. Obligation de confidentialité du Ministre

Le Ministre s'engage à garder confidentiels, et à ne pas divulguer à des tiers, tout prix ou toute autre Information confidentielle de nature financière présentée par le Fabricant au Ministre aux fins de la conclusion d'une Entente.

14.5. Obligation de confidentialité du Fabricant

Le Fabricant ne doit pas communiquer publiquement des informations relatives à la conclusion d'une Entente et obtenues à l'inscription nouvelle ou révisée d'un produit pharmaceutique sur la Liste de médicaments jusqu'à ce que la mise à jour de la Liste de médicaments soit publiée, annoncée, ou autrement rendue publique par le Ministre.

14.6. Tiers

L'obligation de confidentialité imposée au Ministre s'étend à tout tiers que le Ministre consulte dans le cadre de l'application de ce Contrat conformément à l'article 4.2.1 du présent Contrat.

14.7. Poursuite

Toute divulgation par le Ministre d'une Information confidentielle non autorisée par le Fabricant pourrait entraîner une poursuite par le Fabricant.

15. CONSENTEMENT À L'UTILISATION D'INFORMATIONS SUR LE FABRICANT

15.1. Collecte d'informations

Dans le but de s'assurer de l'exactitude et de la fiabilité des informations, le Fabricant consent à ce que le Ministre collecte des informations sur lui.

15.2. Protection des renseignements personnels

Avant le début de l'Entente, le Fabricant doit, si demandé par le Ministre, fournir un plan détaillé décrivant les mesures de sécurité à mettre en œuvre concernant la protection des renseignements personnels et s'assurer que seules les personnes nommées par le Ministre soient autorisées à accéder aux renseignements personnels. Le plan doit notamment prévoir les éléments suivants :

- a) le processus de collecte des renseignements;
- b) le but de la collecte; et
- c) l'assurance d'exactitude.

16. RESPONSABILITÉ

16.1. Décharge de responsabilité

Le Fabricant reconnaît que le processus de conclusion d'Ententes est un processus extraordinaire sous la responsabilité du Ministre. Le Ministre ou ses délégués ne s'engagent à aucune obligation de diligence ou obligation contractuelle vis-à-vis du Fabricant et déclinent expressément toute responsabilité ou obligation que ce soit à tout Fabricant, par toute action effectuée dans le cadre du processus établi par le Contrat ou dans le cadre d'une Entente. Le Fabricant qui s'engage dans un tel processus le fait à ses propres risques.

16.2. Discrétion du Ministre

En aucun cas, le Ministre ne sera tenu responsable face à un Fabricant relativement à :

- a) la manière dont le processus est conduit;
- b) la conclusion d'une Entente; ou
- c) la non-conclusion d'une Entente.

17. INDEMNISATION ET ASSURANCE

17.1. Indemnisation

Le Fabricant s'engage à indemniser et à dégager de toute responsabilité les parties indemnisées à l'égard de toute « réclamation » incluant : perte, coût, dommage et dépense, action, réclamation, demande, poursuite ou autre procédure faite par qui que ce soit, y compris pour lésions corporelles occasionnées à un tiers (incluant le décès) ou blessures et dommages matériels occasionnés par ou attribuables à un acte ou une omission par le Fabricant ou par le personnel du Fabricant et dans le cadre de l'exécution des obligations du Fabricant dans le cadre d'une Entente.

18. CONFLIT D'INTÉRÊTS

Le Fabricant signataire du présent Contrat doit divulguer par écrit au Ministre ou à la personne désignée par lui toute situation de conflit d'intérêts ou toute situation pouvant être perçue comme telle. Le Ministre évalue ces situations et détermine s'il peut y avoir conclusion d'une Entente avec ledit Fabricant.

19. QUESTION DU FABRICANT ET DEMANDE DE RENSEIGNEMENT

19.1. Demande de renseignement

Toute question d'un Fabricant concernant le processus établi par le Contrat doit être adressée par écrit au Ministre ou à une personne désignée par celui-ci. Les demandes de renseignement seront consignées par le Ministre ou par la personne désignée par celui-ci.

19.2. Contact

Toute question relative au processus établi dans le présent Contrat doit être adressée à :

(NOM DU CONTACT)

(ADRESSE)

(TÉLÉPHONE – FAX)

19.3. Réponse du Ministre

La réponse sera retournée par écrit au Fabricant ayant formulé la question, ou à l'ensemble des Fabricants concernés si le Ministre le juge opportun.

20. DURÉE DE L'ENTENTE

20.1. Durée

À moins d'entente à l'effet contraire entre le Ministre et le Fabricant, une Entente ne peut excéder une durée de trois (3) ans.

20.2. Prolongation

Nonobstant l'article 20.1, une Entente peut être prolongée ou renouvelée avec le consentement des parties.

21. AMENDEMENT ET RÉSILIATION D'UNE ENTENTE

21.1. Amendement d'une Entente

21.1.1. Discretion du Ministre

Dans le but de respecter les objectifs de la Politique du médicament, le Ministre peut, à sa seule discrétion et suivant la recommandation du Comité d'évaluation, négocier un amendement à l'Entente conclue avec un Fabricant.

21.1.2. Circonstances

Sans limiter la généralité de ce qui suit, un amendement est susceptible de survenir dans l'une ou l'autre des circonstances suivantes :

- a) la gestion ou le suivi de l'Entente s'avère impossible à réaliser selon l'une ou l'autre des parties signataires de l'Entente; ou
- b) un engagement de conformité volontaire, déposée auprès du Conseil d'examen du prix des Médicaments brevetés prévoit, pour le médicament faisant l'objet de l'Entente, un prix plus bas que le prix convenu par le Fabricant et le Ministre.

21.2. Résiliation d'une Entente

21.2.1. Circonstances

Sans limiter la généralité de ce qui suit, la résiliation de l'Entente est susceptible de survenir dans l'une ou l'autre des circonstances suivantes :

- a) la gestion ou le suivi de l'Entente s'avère impossible à réaliser;
- b) les bénéfices cliniques ou financiers liés à l'Entente ne sont pas suffisants pour justifier sa poursuite selon les termes entendus en raison de la commercialisation : (1) d'un nouveau Médicament représentant plus de bénéfices pour le patient ou (2) d'un Médicament bioéquivalent au Médicament visé par Entente, ou bioéquivalent à un Médicament novateur concurrent au Médicament visé par Entente pendant la durée de l'Entente;
- c) un engagement de conformité volontaire, déposée auprès du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés prévoit, pour le Médicament faisant l'objet de l'Entente, un prix plus bas que le prix convenu par le Fabricant et le Ministre.

21.2.2. Résiliation avec préavis

Sous réserve de toute disposition contraire prévue dans le présent Contrat ou à l'Entente, chacune des parties peut résilier une Entente en tout temps, pour toute raison, après avoir donné au moins quatre-vingt-dix (90) jours ouvrables d'avis à l'autre partie.

21.2.3. Résiliation avec préavis d'une Entente à portée clinique

Nonobstant l'article 21.2.2, un Fabricant ne peut mettre fin à une Entente à portée clinique sans autorisation préalable du Ministre.

21.2.4. Résiliation sans préavis

Le Ministre peut résilier une Entente immédiatement en transmettant un avis au Fabricant si :

- a) de l'avis du Ministre agissant raisonnablement :
 - i) le Fabricant a sciemment fourni des renseignements faux ou trompeurs dans une des communications avec le Ministre;
 - ii) le Fabricant a violé l'une des dispositions de l'Entente; ou
 - iii) la résiliation est nécessaire pour des raisons relatives à la protection de la santé publique; ou le respect des valeurs de la Politique du médicament;
- b) le Fabricant procède à une cession, une Proposition, un compromis ou un concordat au bénéfice de créanciers, ou est mis en faillite, ou demande la nomination d'un séquestre; ou le Fabricant cesse d'exercer ses activités.

21.2.4 a) iii) À la suite des commentaires reçus, il a été soulevé que la mention « respect des valeurs de la Politique du médicament » est sujette à interprétation et donc à litige et qu'il serait préférable de la supprimer.

21.2.5. Correction d'un manquement

Si le Ministre estime qu'il est approprié de permettre au Fabricant de remédier à une violation de l'Entente, le Ministre peut donner au Fabricant la possibilité de remédier au manquement en lui donnant un avis dans un délai raisonnable :

- a) concernant les détails de la violation;
- b) concernant la période de temps allouée au Fabricant afin de remédier à la violation; et
- c) voulant que le Ministre doive résilier l'Entente :
 - i) à la fin de la période de préavis prévue par l'avis si le Fabricant n'a pas réussi à remédier au manquement dans le délai de temps spécifié dans l'Avis; ou
 - ii) avant la fin de la période de préavis prévue par l'avis s'il devient évident pour le Ministre que le Fabricant ne peut pas remédier complètement au manquement dans ce délai ou dans un délai supplémentaire que le Ministre juge acceptable, ou que le Fabricant ne met rien en œuvre pour remédier à la violation d'une manière qui soit satisfaisante pour le Ministre, agissant raisonnablement.

21.2.6. Défaut de remédier au manquement

Si le Ministre a accordé au Fabricant la possibilité de remédier à la violation, et que :

- a) le Fabricant ne remédie pas au manquement dans le délai précisé dans l'avis; ou
- b) le Fabricant ne remédie pas à la violation d'une manière qui soit satisfaisante pour le Ministre, agissant raisonnablement;

le Ministre peut immédiatement mettre fin à l'accord moyennant un préavis de résiliation au Fabricant.

21.2.7. **Fin de l'Entente à l'arrivée du terme**

L'Entente se termine à la fin de la durée prévue par celle-ci. Six (6) mois avant la fin de l'Entente, le Fabricant et le Ministre peuvent renégocier les termes de l'Entente, à la lumière de la preuve additionnelle collectée depuis l'inscription initiale. Jusqu'à la conclusion de l'Entente subséquente, les termes de l'Entente initiale subsistent.

21.2.8. **Mécanisme de transition**

Nonobstant toute clause à l'effet contraire du présent Contrat, il est entendu qu'une Entente ne peut prendre fin avant que le Ministre n'ait mis en place des mesures visant à assurer la bonne prise en charge des patients touchés par la fin de l'Entente.

21.2.9. **Cession des droits de propriété**

La cession, totale ou partielle, des droits de propriété du Médicament associé à l'Entente à un tiers ne met pas fin à l'Entente. L'Entente est automatiquement transférée à l'acquéreur des droits de propriété du Médicament concerné. Le cédant s'engage à transmettre toute information pertinente relative à l'Entente au cessionnaire et le cessionnaire s'engage à respecter les termes de l'Entente conclue en vertu du présent Contrat.

21.2.10. **Prise d'effet de la résiliation**

La date d'effet de la résiliation en vertu du présent article est le dernier jour du délai de préavis, le dernier jour de tout délai de préavis subséquent ou immédiatement, selon le cas.

21.2.8 Il a été soulevé que la clause devait aussi prévoir la possibilité que l'Entente conclue fonctionne mieux que prévu compte tenu de la reconnaissance clinique du médicament afin de laisser la possibilité aux Parties d'en renégocier les termes sans que le médicament ne soit retiré au patient bénéficiant de l'Entente conclue précédemment.

22. **AMENDEMENT ET FIN DU CONTRAT**

22.1. **Amendement**

Le Contrat peut être amendé par le Ministre suivant l'accord écrit des Fabricants signataires.

22.2. **Résiliation unilatérale par le Ministre**

Le Ministre peut mettre fin au présent Contrat en tout temps, sous réserve de l'envoi d'un avis écrit à cette fin signifié aux Fabricants signataires. Le présent Contrat prend fin dans les trente (30) jours ouvrables suivant la date d'envoi d'un tel avis.

La résiliation unilatérale du présent Contrat n'a pas pour effet de résilier les Ententes en cours conclues en vertu de celle-ci. Lesdites Ententes prennent fin selon les termes convenus entre les parties signataires.

22.3. **Retrait du Contrat**

22.3.1. Fabricant non signataire d'une Entente

Un Fabricant signataire peut se retirer en tout temps du Contrat, sous réserve de l'envoi d'un avis écrit à cette fin prévu à l'ANNEXE A : FORMULAIRE DE RETRAIT du présent Contrat et signifié au Ministre dans les trente jours ouvrables suivant la date d'envoi de cet avis.

22.3.2. Fabricant signataire d'une Entente

Un Fabricant signataire ne peut se retirer du Contrat s'il est signataire d'une Entente.

22.4. Échéance du présent Contrat

Le présent Contrat a une durée de trois (3) ans. Toutefois, les dispositions du présent Contrat peuvent survivre jusqu'à échéance de toute Entente signée en vertu du présent Contrat, à la discrétion du Ministre.

23. AVIS

23.1. Forme

Tout Avis prévu par le présent Contrat doit être :

- a) par écrit;
- b) remis en mains propres ou par service de messagerie prépayé, ou envoyé par télécopieur, courrier certifié ou recommandé ou courrier affranchi avec accusé de réception; ou par tout autre moyen de communication qui comporte une preuve de réception, y compris la messagerie internet et,
- c) adressé à l'autre partie conformément aux dispositions ci-dessous, ou tel que chacune des parties désignera à l'autre ultérieurement par écrit :

Au Ministère :

Ministère de la Santé et des Services sociaux

Au Fabricant :

<Entrez l'adresse du Fabricant>

23.2. Prise d'effet

Tous les avis prennent effet :

- a) au moment où la livraison est effectuée si l'avis est remis en mains propres, par service de messagerie prépayé ou par télécopieur;
- b) trois jours ouvrables suivants le jour où l'avis a été déposé à la poste si l'avis est envoyé par courrier certifié, recommandé ou affranchi, à moins que le jour où l'avis est en vigueur tombe un jour où le

- Ministère est normalement fermé aux opérations, auquel cas l'avis est sans effet jusqu'au jour suivant où le Ministère est normalement ouvert aux opérations; ou
- c) au moment indiqué sur la preuve de réception.

24. DROITS ET RECOURS CUMULATIFS

Les droits et recours des parties aux présentes sont cumulatifs, s'ajoutent et ne se substituent pas aux autres droits et recours prévus par la loi ou en équité.

25. INTÉGRALITÉ DU CONTRAT

Ce Contrat ainsi que les annexes ci-jointes constituent le Contrat intégral entre les parties relativement à l'objet dans la présente convention et annulent et remplacent toutes les déclarations antérieures, verbales ou écrites, accords et ententes.

26. MAINTIEN DE L'AUTORITÉ DU MINISTRE

Aucune disposition du présent Contrat ne limite le pouvoir du Ministre d'inscrire ou de retirer des Médicaments de la Liste des médicaments en vertu de la *Loi sur l'assurance médicaments du Québec*.

27. PRISE D'EFFET

Le présent Contrat prend effet en date de la signature du Ministre.

EN FOI DE QUOI, les parties ont signé le présent Contrat conclu à la date à laquelle il est signé par le Ministre (la « date d'exécution »).

1. Je [*nom du représentant, en sa capacité de x)*] certifie que la compagnie ci-dessus mentionnée accepte les termes du présent Contrat.
2. Je,, suis pleinement autorisé à signer le présent Contrat, signé en date du, à Montréal.

Signature

Date

ANNEXE A : FORMULAIRE DE RETRAIT

(ADRESSE DU CONTACT À LA RAMQ)

Dns le cas où le Contrat est signé par un groupe de compagnies, le Fabricant, en signant ce formulaire, se retire de l'application de celle-ci. Le Fabricant est néanmoins conscient qu'en se retirant de celui-ci, il ne pourra plus bénéficier du processus de conclusion de cette Entente.

Nom légal du Fabricant : _____

Adresse postale : _____

Téléphone : _____

Facsimilé : _____

Nom du représentant (lettres moulées) : _____

Titre du représentant : _____

Signature

Date

ANNEXE B : DOCUMENTS REQUIS - LISTE DE VÉRIFICATION

Type d'Entente	Documents à inclure	X	Dispositions
Entente à portée financière	Proposition		conforme à 4 et 5.1
	Signature du Contrat-cadre		Annexe A
	Lettre de reconnaissance du consentement et de confidentialité		4.1.10 a) et 4.2
	Échéancier d'évaluation		4.1.10 b)
Entente à portée financière avec demande de reconnaissance de dépenses	Proposition		conforme à 4 et 5.2
	Signature du Contrat-cadre		Annexe A
	Lettre de reconnaissance du consentement et de confidentialité		4.1.10 a) et 4.2
	Échéancier d'évaluation		4.1.10 b)
Entente à portée clinique	Proposition		conforme à 4 et 5.3
	Signature du Contrat-cadre		Annexe A
	Lettre de reconnaissance du consentement et de confidentialité		4.1.10 a) et 4.2
	Échéancier d'évaluation		4.1.10 b)
	Exigences additionnelles Proposition d'un suivi économique des coûts et des bénéfices économiques découlant de la réalisation de l'Entente		5.3.2 5.3.2 b)
Entente à portée clinique avec continuation de traitement	Proposition avec renseignements additionnels		5.3.3
Entente à portée clinique avec développement de la preuve	Proposition avec renseignements additionnels		5.3.4
Entente à portées multiples	Exigences particulières à chacun des types d'Ententes		5.4

Annexe 1

ENTENTES ENTRE GOUVERNEMENTS ET COMPAGNIES PHARMACEUTIQUES

**Rapport sur la situation canadienne et internationale
Préparé* par
Mélanie Bourassa Forcier et François Noël**

25 avril 2012

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	3
LISTE DES PRINCIPAUX ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS.....	4
INTRODUCTION	5
MÉTHODOLOGIE.....	7
1. DÉFINITIONS GÉNÉRALES.....	8
2. DÉFINITIONS DES TYPES D'ENTENTES	11
2.1. ENTENTES A PORTEE CLINIQUE.....	11
2.2. ENTENTES A PORTEE FINANCIERE.....	13
3. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES ENTENTES.....	16
3.1. AVANTAGES.....	17
3.2. INCONVENIENTS.....	19
4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	21
ANNEXE A : CANADA.....	26
QUÉBEC.....	26
ONTARIO	29
ALBERTA.....	39
ANNEXE B : ANGLETERRE.....	43
ANNEXE C : FRANCE	54
ANNEXE D : AUSTRALIE.....	57
ANNEXE E : ALLEMAGNE	69
ANNEXE F : SUÈDE	72
ANNEXE G : ITALIE	77

RÉSUMÉ

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

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

SUMMARY

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

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

LISTE DES PRINCIPAUX ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

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

INTRODUCTION

Le présent rapport s'inscrit dans le cadre du projet de recherche « Contrat pour l'innovation et l'accès aux médicaments (CAMI) » effectué par l'Université de Sherbrooke et le Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations (CIRANO). Le projet CAMI a pour objectif d'élaborer une proposition de contrat-cadre permettant d'encadrer la négociation et la conclusion d'ententes de partage de risques entre le gouvernement du Québec et des compagnies pharmaceutiques¹.

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

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

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

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

¹ Le projet de recherche « Contrat pour l'innovation et l'accès aux médicaments (CAMI) » est réalisable grâce à l'obtention d'une subvention paritaire publique-privée octroyée par le CIRANO (grâce à l'appui du ministère des Finances du Québec) et de six compagnies pharmaceutiques (AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Sanofi-Aventis et Shire). Nous tenons par ailleurs à remercier le ministère de la Santé et des Services sociaux et le ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation d'avoir accepté de nous fournir des informations sur leur fonctionnement interne afin que nous puissions ainsi accroître la viabilité politique du projet CAMI. Nous tenons à souligner que les résultats de nos recherches ainsi que les idées que nous véhiculons dans ce rapport et dans le cadre du projet sont les nôtres et ne lient aucunement les parties qui ont accepté de le financer ou d'y collaborer.

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

Compte tenu de notre analyse et considérant les dernières recommandations de l'Institut d'excellence en santé et en services sociaux (l'INESSS) qui pavent la voie à la conclusion d'ententes à portée clinique et financière pour certains médicaments², nous concluons qu'il est impératif que le Québec se dote d'une politique claire et définie permettant d'encadrer la négociation de ces ententes ainsi que leur mise en place. Une politique à cet effet est incontournable si le gouvernement souhaite limiter les inconvénients importants liés à ces ententes pour que soit ainsi maximisé l'intérêt collectif des Québécois et des Québécoises.

² En effet, l'INESSS a recommandé l'inscription de trois médicaments, l' Afinitor, l' Alimta et le Tarceva, dans le cadre d'un projet pilote pour les médicaments en oncologie. À ce sujet, voir INESSS, *Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux*, Québec, 2012, p.10, en ligne : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/inesss/DocuAdmin/Document_synthese_final_CAV.pdf> (site consulté le 19 janvier 2012). De plus, l'INESSS a recommandé, dans l'avis au ministre du 1^{er} février 2012, d'inscrire quatre médicaments, l'Erbitux, l'Herceptin, le Zytiga et le Revlimid conditionnellement à la négociation d'une entente financière avec chacun des fabricants. Voir INESSS, *Avis au ministre pour la mise à jour des médicaments de février 2012* (février 2012) en ligne : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/cdm/CapsulesAvis/AvisMinistre_Innovateurs_201110.pdf> (site consulté le 4 avril 2012).

MÉTHODOLOGIE

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

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

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

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

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

1. DÉFINITIONS GÉNÉRALES

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

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

Efficacité clinique : Rendement d'un médicament pour l'indication qu'il vise à traiter. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé distingue l'efficacité clinique théorique, soit dans le cadre d'essais contrôlés, et l'efficacité clinique pratique, soit le rendement d'une technologie dans le monde réel³.

Ententes de partage de risques : Les ententes de partage de risques sont définies comme un contrat entre un assureur et une compagnie pharmaceutique qui vise à limiter les incertitudes reliées au remboursement d'un médicament. Le dénominateur commun de ces ententes est qu'un ou plusieurs risques soient partagés entre l'assureur et la compagnie pharmaceutique, et que ceux-ci soient d'ordre clinique ou financier⁴.

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

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

Recherche et développement (R-D) : La recherche et le développement expérimental englobent «les travaux de création entrepris de façon systématique en vue d'accroître la somme des connaissances, y compris la connaissance de l'homme, de la culture et de la société, ainsi que l'utilisation de cette somme de connaissances pour de nouvelles applications»⁵. Le terme R-D

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

⁴ Jakub ADAMSKI, Brian GODMAN, Gabriella OFIERSKA-SUJKOWSKA, Bogusława OSIŃSKA, Harald HERHOLZ, Kamila WENDYKOWSKA, Ott LAIUS, Saira JAN, Catherine SERMET, Corrine ZARA, Marija KALABA, Roland GUSTAFSSON, Kristina GARUOLIENÈ, Alan HAYCOX, Silvio GARATTINI et Lars L. GUSTAFSSON, "Risk Sharing Arrangements for Pharmaceuticals: Potential Considerations and Recommendations for European Payers" (2010) 10-153 *BMC Health Services Research* 1, 2. Note: Il peut survenir des ententes où le payeur n'assume aucun risque.

⁵ ORGANISME DE COOPERATION ET DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUES (OCDE), *Manuel de Frascati – Méthode type proposée pour les enquêtes sur la recherche et le développement expérimental*, 2002, Publications de l'OCDE, au para. 63.

recouvre trois activités : la recherche fondamentale, la recherche appliquée (essais cliniques) et le développement expérimental.

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

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

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

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

Risques ou Incertitudes : Les risques/incertitudes qui surviennent dans le cadre de l'évaluation d'un médicament aux fins de remboursement. Ces incertitudes peuvent concerner notamment les bénéfices cliniques qui découlent de l'utilisation d'un médicament pour l'ensemble des patients traités ou pour un sous-groupe spécifique de patients, les bénéfices sociétaux ou le coût d'opportunité lié au remboursement du médicament, l'adoption et la diffusion dans la pratique clinique ou encore son volume réel d'utilisation dans la population desservie par un assureur⁶.

⁶ Tania STAFINSKI, Christopher J. MCCABE et Devidas MENON, "Funding the Unfundable: Mechanisms for Managing Uncertainty in Decisions on the Introduction of New and Innovative Technologies into Healthcare Systems" (2010) 28-2 *Pharmacoeconomics* 114, 114.

Ces incertitudes découlent généralement de la faible qualité des données cliniques disponibles concernant un aspect spécifique du médicament ou encore de la difficulté d'évaluer le volume d'utilisation du médicament postremboursement.

Utilisation optimale des médicaments : L'utilisation optimale des médicaments désigne «un usage qui en maximise les bienfaits et en minimise les risques pour la santé, en tenant compte des diverses interventions possibles, des coûts et des ressources disponibles, des valeurs des patients et des valeurs sociales»⁷.

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

⁷ CONSEIL DU MÉDICAMENT, *Usage optimal des médicaments au Québec*, Québec, 2009, en ligne : <<http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs1945104>> (site consulté le 23 mars 2012).

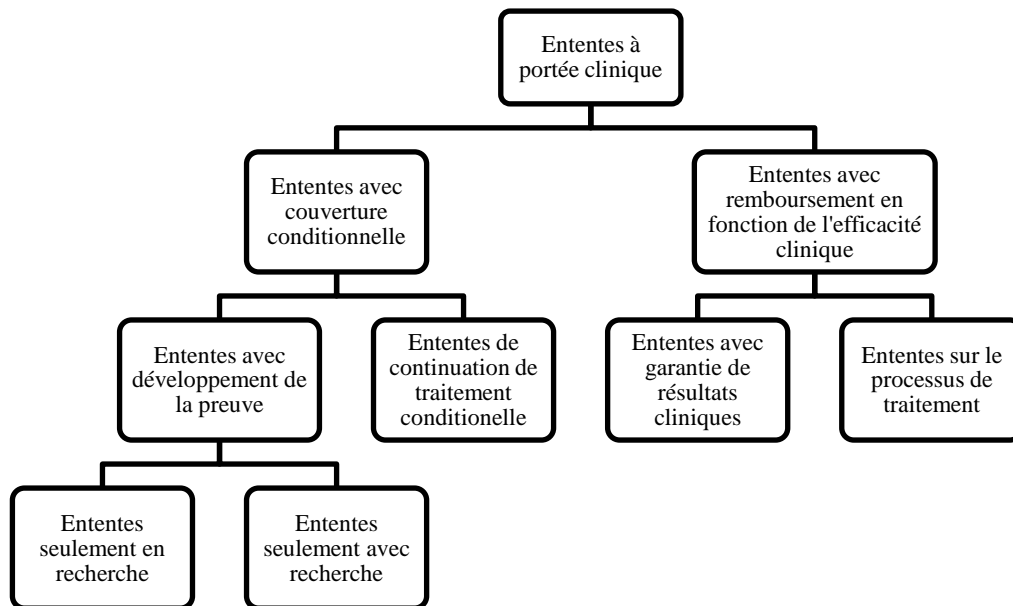
2. DÉFINITIONS DES TYPES D'ENTENTES

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

2.1. ENTENTES À PORTÉE CLINIQUE

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

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



Source : Tableau des auteurs

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

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

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

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

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

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

Ententes de continuation de traitement conditionnelle : Les ententes de continuation de traitement conditionnelle permettent de s'assurer que seuls les patients qui obtiennent des résultats cliniques positifs bénéficient du médicament. La continuation de la couverture pour un patient est conditionnelle à l'atteinte d'objectifs cliniques prédéterminés⁸ (voir l'exemple du Donepezil en Ontario, Annexe A, Tableau 2 et du programme CRONOS en Italie pour les médicaments d'Alzheimer, Annexe G, Tableau 9).

Ententes avec remboursement en fonction de l'efficacité clinique : Les ententes avec remboursement en fonction de l'efficacité clinique impliquent un ajustement de prix du médicament en fonction de l'efficacité clinique démontrée du médicament dans la population

⁸ Josh J. CARLSON, Sean D. SULLIVAN, Louis P. GARRISON, Peter J. NEUMANN et David L. VEENSTRA, "Linking Payment to Health Outcomes: A Taxonomy and Examination of Performance-based Reimbursement Schemes between Healthcare Payers and Manufacturers", (2010) 96-3 *Health Policy* 179, 185.

desservie par l'assureur. Elles impliquent habituellement un programme de collecte des données cliniques (voir l'exemple du Tassigna en Italie, Annexe G, Tableau 9).

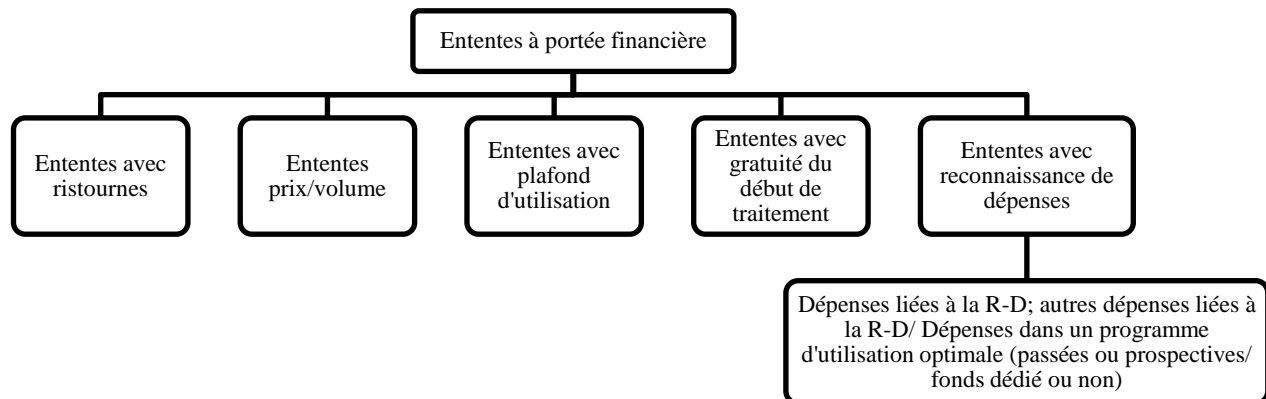
Ententes avec garantie de résultats cliniques : Les ententes avec garantie de résultats cliniques prévoient que le fabricant accorde un rabais, un remboursement ou un ajustement de prix si les résultats cliniques préalablement fixés ne sont pas atteints. La garantie peut porter sur des résultats cliniques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

Ententes concernant le processus de traitement : Les ententes lient le niveau de remboursement du médicament à son impact sur les pratiques de prescription ou sur le processus de décision clinique⁹.

2.2. ENTENTES À PORTÉE FINANCIÈRE

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

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



Source : Tableau des auteurs

Ententes à portée financière : Les ententes à portée financière visent à contrôler le prix, le coût sociétal et/ou l'impact budgétaire lié au remboursement d'un médicament par le biais de

⁹ Voir Andrew POLLACK, "Pricing Pills by the Results" (14 juillet 2007) *New York Times*, en ligne : < <http://www.nytimes.com/2007/07/14/business/14drugprice.html?pagewanted=all> > (site consulté le 20 janvier 2012). United Healthcare a accepté de rembourser l'Oncotype Dx, un test diagnostique permettant de prédire la réponse à une chimiothérapie, pour une période de 18 mois pendant lesquels l'assureur et le fabricant collectent les résultats cliniques associés aux tests. Si, pendant cette période, le nombre de femmes recevant une chimiothérapie est supérieur à un seuil préspecifié, même si le test indiquait que la chimiothérapie ne serait pas efficace, l'assureur négocierait un prix moins élevé afin de s'assurer de rembourser un test considéré coût-efficace.

ristournes, de rabais ou toute autre forme directe ou indirecte de diminution du prix réel. Elles peuvent porter sur un panier de médicaments d'une compagnie ou sur un médicament en particulier.

Ententes avec ristournes : L'évaluation du caractère raisonnable du prix des médicaments se fait fréquemment par le biais d'une comparaison avec le prix de vente du même médicament vendu dans d'autres pays. Il importe donc pour plusieurs fabricants d'afficher un prix public plus élevé que le prix réel négocié avec les gouvernements de chacun des pays de comparaison¹⁰. Une ristourne permet une réduction du prix réel payé par l'assureur pour un médicament, sans pour autant diminuer le prix public affiché. Le mécanisme de ristournes prévoit le retour d'une proportion prédéterminée des ventes faites pour un médicament par un fabricant à un assureur. Ces ententes sont habituellement très opaques et confidentielles.

Ententes prix/volume : Les ententes prix/volume visent à limiter l'incertitude qui concerne l'impact budgétaire lié au volume d'utilisation d'un médicament¹¹. Généralement, ces ententes prévoient un prix particulier en fonction du volume de ventes.

Ententes avec plafond d'utilisation : Les ententes avec plafond d'utilisation sont à l'effet qu'au-delà d'un certain volume de vente par patient, les coûts des médicaments sont en totalité ou en partie assumés par le fabricant¹².

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

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

Ententes avec reconnaissance de dépenses en R-D et d'autres dépenses liées à la R-D :
Les ententes avec reconnaissance de dépenses en R-D et d'autres dépenses liées à la R-D impliquent la reconnaissance, par l'assureur, de ces dépenses dans l'évaluation du ratio

¹⁰ Voir à ce sujet Panos KANAVOS, Elena NICOD, Jaime ESPIN et Stacey VAN DEN AARDWEG, *Short- and Long-Term Effects of Value-Based Pricing vs. External Price Referencing*, janvier 2010, p. 66.

¹¹ Hui ZHANG, Gregory ZARIC, et Tao HUANG "Optimal Design of a Pharmaceutical Price-Volume Agreement" 20-3 *Production and Operations Management* 334, 334.

¹² Jaime ESPIN, Joan. ROVIRA et Laeticia GARCÍA, *Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines*, EMInet, Andalusian School of Public Health, 2011, p. 20, en ligne : <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/risksharing_oncology_012011_en.pdf> (site consulté le 4 janvier 2012).

coût-efficacité du médicament¹³. Ces dépenses reconnues peuvent être passées ou prospectives. Elles peuvent être libres ou dirigées dans un fonds administré par le gouvernement.

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

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

¹³ ALBERTA HEALTH AND WELLNESS, *Product Listing Agreements Policy*, mars 2010, [Ressource électronique], en ligne : <https://www.ab.bluecross.ca/dbl/pdfs/PLA_policy.pdf> (site consulté le 19 mai 2011). L'Alberta, en 2011, a donné la possibilité aux fabricants de conclure des ententes de *Health Research Capacity Development*.

3. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES ENTENTES

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

Les assureurs santé et les programmes publics s'efforcent d'optimiser la valeur sanitaire qu'ils retirent de leurs achats de médicaments. Pourtant, très souvent, au moment de décider, ils ne disposent pas d'informations fiables sur les résultats d'un produit en situation commerciale effective. C'est pourquoi la « garantie de résultats », ou un dispositif de partage des risques, sont des options séduisantes, notamment lorsque les résultats ne sont pas certains ou que le produit a, potentiellement, un impact financier conséquent¹⁴.

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

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

¹⁴ OCDE, *Le prix des médicaments sur un marché global : Politiques et enjeux*, Publications de l'OCDE, 2008, p. 117.

3.1. AVANTAGES

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

Accès plus rapide aux médicaments : Les ententes de partage de risques ont le potentiel de diminuer le temps nécessaire pour que des patients aient accès à un médicament pour lequel les données cliniques de phases III ne sont pas pleinement concluantes quant à son efficacité thérapeutique (incitant la compagnie à poursuivre ses recherches cliniques post-commercialisation) ou pour lequel subsistent des incertitudes financières liées à son remboursement. Une entente à portée financière permet notamment de modifier le ratio coût-efficacité du médicament ou l'impact budgétaire lié à son remboursement (par exemple, l'Erbitux, pour le traitement du cancer colorectal métastatique, a fait l'objet en février 2012 d'une recommandation positive de l'INESSS dans la mesure où une entente à portée financière est conclue avec son fabricant, Bristol-Myers Squibb. L'INESSS a toutefois émis à deux reprises, soit en juin 2009 et en avril 2010, des recommandations de refus en raison d'aspects économique et pharmacoéconomique. Si la possibilité de conclure une entente avait été réelle dès 2009, il est possible que le médicament eût été dès lors inscrit sur la liste des médicaments remboursables au Québec)¹⁵.

Réduction des incertitudes cliniques : Les ententes à portée clinique permettent de limiter les incertitudes quant aux bénéfices cliniques liés au remboursement d'un médicament¹⁶. Ces ententes permettent d'obtenir des données cliniques additionnelles relatives à la valeur thérapeutique et à l'efficacité clinique d'un médicament. Elles permettent aussi un meilleur suivi quant à l'utilisation du médicament.

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

¹⁵ Voir la dernière recommandation. INESSS, *Avis au ministre pour la mise à jour des listes de médicaments*, février 2012, Québec, p. 140. Aussi, Russo et al. ont estimé que l'utilisation d'ententes de partage de risques en Italie a permis de réduire le temps nécessaire d'environ 256 jours pour qu'une nouvelle technologie soit accessible aux patients dans le domaine de l'oncologie. À ce sujet, voir P. RUSSO, F. S. MENNINI, P. D. SIVIERO ET G. RASI, "Time to Market and Patient Access to New Oncology Products in Italy: A Multistep Pathway from European Context to Regional Health Care Providers" (2010) 21-10 *Annals of Oncology* 2081, 2084.

¹⁶ Paul TRUEMAN, David L. GRAINGER et Kristen E. DOWNS, "Coverage with Evidence Development: Applications and issues" (2010) 26-1 *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 79, 81.

Réduction des incertitudes quant à l'adoption du médicament par les professionnels de la santé : Certaines incertitudes concernent l'adoption, par les professionnels de la santé, du médicament. Les ententes sur le processus de traitement visent spécifiquement à encadrer ce type d'incertitudes, en garantissant que le remboursement aura pour effet de changer le processus de traitement et que l'utilisation qui en découle soit donc considérée coût-efficace¹⁷.

Réduction des incertitudes relatives à l'impact budgétaire : Les ententes à portée financière permettent de diminuer, voir même d'éliminer, les risques financiers liés au remboursement de médicaments¹⁸. Ces risques peuvent notamment découler d'incertitudes quant au volume réel d'utilisation du nouveau médicament, une fois remboursé.

Optimisation de l'utilisation d'un médicament ou d'un groupe de médicaments : Les ententes avec garantie de résultats, sur le processus de traitement ou encore avec reconnaissance d'une dépense dans un programme d'utilisation optimale contribuent à l'optimisation de l'utilisation d'un médicament ou d'un groupe de médicaments¹⁹. L'utilisation de telles ententes se révèle notamment un moyen efficace d'encourager les compagnies pharmaceutiques à s'assurer que les médecins prescrivent avec diligence²⁰, que les ressources en santé soient utilisées de manière responsable et que des données relatives à l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments quant à leurs bénéfices cliniques soient colligées²¹.

Promotion de l'innovation : Les ententes avec reconnaissance des dépenses en R-D et d'autres dépenses liées à la R-D peuvent servir de levier pour stimuler l'innovation dans le secteur des sciences de la vie et dans le secteur universitaire²².

¹⁷ En effet, des incertitudes peuvent être relatives à l'adoption et à l'utilisation d'une nouvelle technologie par les professionnels de la santé. Schmidt nous donne l'exemple du Oncotype DX, un test permettant de prédire la réponse, à la chimiothérapie, d'une patiente atteinte du cancer du sein ou des ovaires.. Charlie SCHMIDT, "Assays that Predict Outcomes Make Slow Progress Toward Prime Time" (2010) 102-10 *Journal of National Cancer Institute* 677.

¹⁸ Gérard DE POUVOURVILLE, "Risk-Sharing Agreements for Innovative Drugs: A New Solution to Old Problems?" (2006) 3 *European Journal of Health Economics* 155, 155. Dans les faits, aucun risque n'est réellement partagé par les ententes prix/volume. En effet, G. de Pouvourville décrit ce type d'ententes "As a first simple form of a risk-sharing agreement. There is no inherent financial risk taken by the payer since in most cases the payer benefits from a commercial discount!"

¹⁹ Christopher J. MCCABE, Tania STAFINSKI, Richard EDLIN et Devidas MENON, "Access with Evidence Development Schemes: A Framework for Description and Evaluation", (2010) 28-2 *Pharmacoeconomics* 143, 145. Aussi, Moldrup avance que des ententes de garanties de résultats cliniques peuvent constituer des mécanismes agissant comme incitatifs pour les compagnies à promouvoir une utilisation optimale de ses produits. Voir à ce sujet : Charles MOLDRUP, "No Cure No Pay" 330 *British Medical Journal* 1262.

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

²⁰ A. POLLACK, préc., note 9.

²¹ Stephen CHAPMAN, Elly REEVE, Giri RAJARATNAM et Richard NEARY, "Setting Up an Outcomes Guarantee for Pharmaceuticals: New Approach to Risk Sharing in Primary Care" 326-7391 *British Medical Journal* 707.

²² Au Portugal, une entente avec ristournes (de type *payback*) portant sur un groupe de médicaments a été conclue entre les fabricants de produits pharmaceutiques et l'assureur public. En vertu de cette entente, si le budget total en médicaments dépasse un plafond prédéterminé, les compagnies doivent retourner un certain montant, dont une partie

3.2. INCONVÉNIENTS

Manque de transparence : Plusieurs critiques ont été apportées relativement aux ententes de partage de risques, et plus particulièrement en ce qui concerne les ententes à portée financière, en raison de leur opacité et confidentialité²³.

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

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

Processus administratif complexe de mise en place et de gestion des ententes à portée clinique : Il appert que le processus administratif de mise en place et de gestion des ententes à portée clinique est particulièrement complexe et peut représenter un fardeau financier pour l'assureur²⁴. La mise en place d'un programme de suivi clinique ou d'un registre doit se faire par une partie indépendante à l'entente. Par ailleurs, les ententes à portée clinique impliquent généralement le déploiement de ressources humaines du réseau de la santé ainsi que l'accès à un système informatique efficace.

est dirigée dans un fonds dédié visant à supporter la recherche dans le pays. Voir aussi à ce sujet J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 5.

²³ Irfan DHALLA et Andreas LAUPACIS, "Moving from Opacity to Transparency in Pharmaceutical Policy" (2008) 178-4 *Canadian Medical Association Journal* 427, 429. Dhalla et Laupacis ont d'ailleurs écrit à ce sujet :

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

²⁴ Certaines ententes en Angleterre ont aussi été considérées, par les pharmaciens chargés de les administrer, comme des fardeaux administratifs additionnels : Steve WILLIAMSON, *Report Into the Uptake of Patient Access Schemes in the NHS*, Cancer Network Pharmacist Forum, 2009, p. 27, en ligne : <http://www.bopawebsite.org/content/images/publications/Report_into_Uptake_of_Patient_Access_Schemes_8_11_09.pdf> (site consulté le 16 janvier 2012) . Voir aussi Peter J. NEUMANN, James D. CHAMBERS, Françoise SIMON, et Lisa M. MECKLEY, "Risk Sharing Agreements that Link Payment to Outcomes are Proving Hard to Implement" (2011) 30-12 *HealthAffairs* 23, 29.

Difficultés à évaluer les retombées des ententes à portée financière avec dépenses en R-D ou liées à la R-D : Il est difficile d'évaluer la valeur sociétale qui correspond à des dépenses en R-D, ou liées à la R-D. Il importe notamment de considérer : (1) la teneur des crédits d'impôt conférés pour des dépenses en R-D afin que ces dépenses ne soient pas doublement comptabilisées, (2) si les dépenses sont libres ou dirigées dans un fonds destiné à la R-D et administré par le gouvernement et (3) si les dépenses sont passées ou prospectives. La valeur de chacun des types de dépenses sera variable.

Difficultés à évaluer les retombées des ententes à portée financière avec dépenses dans un programme d'utilisation optimale : Il est difficile d'évaluer la valeur sociétale qui correspond à des dépenses dans un programme d'utilisation optimale essentiellement en raison de la variabilité de ces programmes. Il importe de considérer : (1) si les dépenses sont libres ou dirigées dans un fonds visant la mise en place de programmes d'utilisation optimale administré par le gouvernement et (2) si les dépenses sont passées ou prospectives. De plus, la valeur de chacun des types de dépenses sera variable. Il importe aussi de bien définir les paramètres et la durée d'un tel programme afin de mieux en évaluer les retombées. Notamment, les conséquences de sa terminaison doivent être considérées (ex. : dépendance des patients au médicament ou à de nouveaux services, mise à pied de nouvelles ressources humaines créées à la suite de l'entente, mise en marché d'un médicament plus efficace et moins cher etc.) si l'entente venait à être résiliée ou non renouvelée²⁵.

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

Interprétation litigieuse des résultats cliniques : En l'absence de résultats cliniques clairement définis et identifiés, des ententes à portée clinique, notamment avec une garantie de résultats, sont sujettes à des interprétations contradictoires et litigieuses des données collectées²⁶.

²⁵ MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *La politique du médicament*, 2007, Publications Québec, p. 8 en ligne : <<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf>> (site consulté le 12 mars 2012). Relativement à la valeur d'investissements dans des programmes d'utilisation, nous rappelons l'Énoncé de la politique du médicament du Québec :

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

²⁶ À ce sujet, lire P.J. NEUMANN, J.D. CHAMBERS, F. SIMON, et L. M. MECKLEY, préc., note 24. Voir James RAFTERY, "Costly Failure of a Risk-Sharing Scheme" (2010) 340 *British Medical Journal* 1282, 1287. J. Raftery a soulevé le cas de l'entente de couverture avec développement de la preuve pour les produits destinés au traitement de la sclérose en plaques, et conclue avec le NICE en Angleterre :

4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

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

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

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

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

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

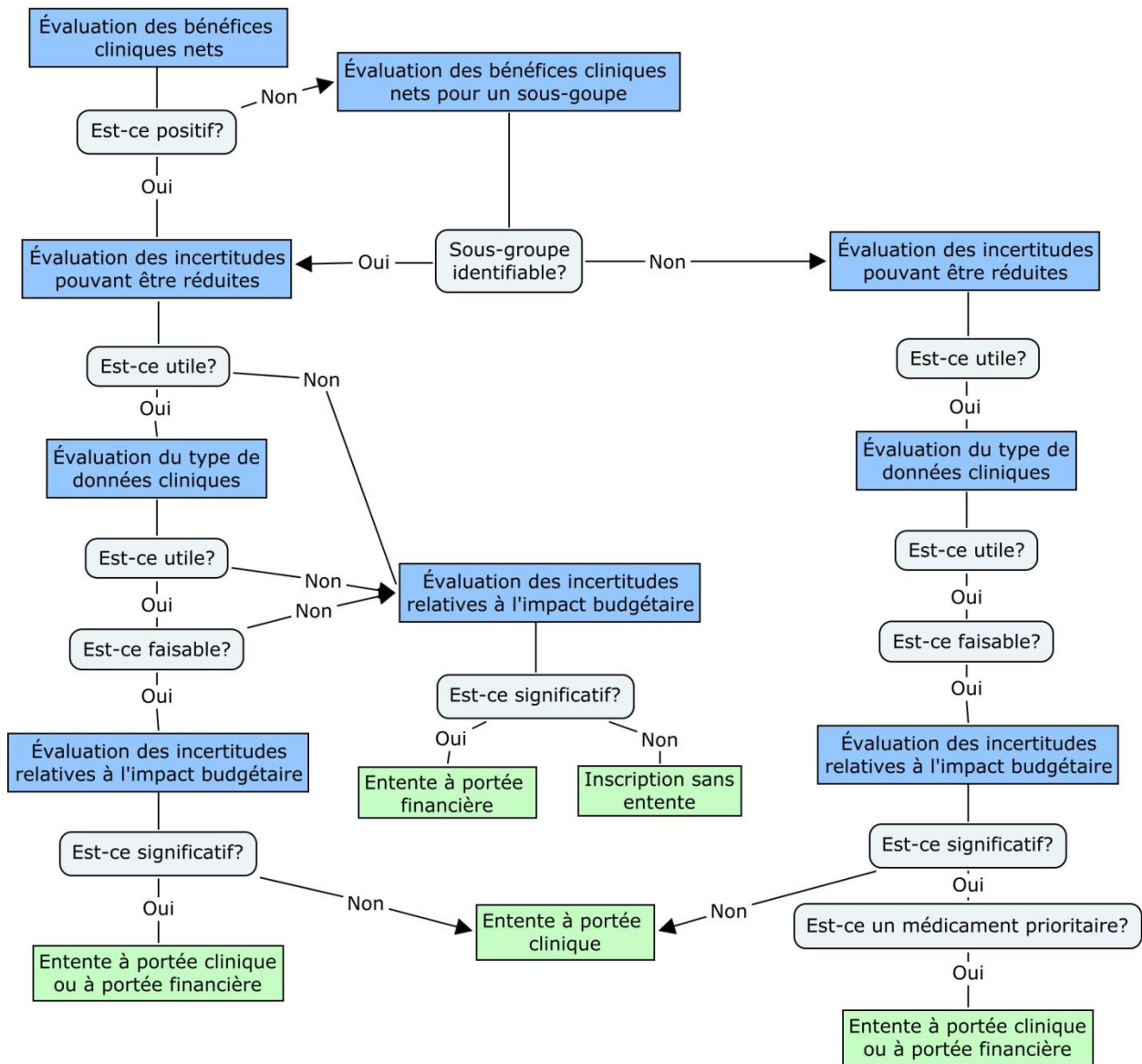
Disease progression was not only worse than predicted by the model used by NICE, it was worse than that in the untreated control group. The primary outcome—the difference between actual and expected benefit as a percentage of expected benefit—was 113%, well above the 20% tolerance for price changes (any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

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

[...]

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

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



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

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

- Les ententes de partage de risques ne doivent représenter que l'exception et doivent viser à limiter les risques inhérents à certaines incertitudes²⁷;
- Afin de réduire son fardeau administratif lié à la négociation d'ententes de partage de risques, l'assureur doit demander aux compagnies pharmaceutiques de présenter une proposition détaillée d'entente et, si cela est pertinent, appuyée de l'ensemble des données permettant d'en évaluer les retombées sociétales;
- Les ententes de partage de risques doivent être les plus transparentes possible, sans que cette transparence ait un impact négatif sur les intérêts commerciaux des compagnies signataires;
- Par mesure d'équité, les ententes de partage de risques ne doivent pas être strictement limitées aux médicaments indiqués pour des maladies identifiées;
- Pour limiter les différentes interprétations des données cliniques collectées, il importe de recourir à des méthodes de mesure simples et précises, ainsi qu'à l'établissement de critères objectifs, prédéterminés et quantifiables (c.-à-d. la pression artérielle, le taux de cholestérol ou la taille d'une tumeur);
- Afin de réduire le fardeau administratif lié à la mise en œuvre des ententes à portée clinique, il est pertinent de prévoir la création d'un registre centralisé permettant de colliger les données relatives aux médicaments faisant l'objet d'ententes de ce type;
- L'évaluation des bénéfices et des coûts liés à une entente de partage de risques doit se faire en considérant (1) le moment à partir duquel un générique pourra être commercialisé et (2) les conséquences de sa résiliation ou terminaison (ex. : mises à pied, dépendance des patients à de nouveaux médicaments ou à de nouveaux services);
- Le développement de lignes directrices destinées aux fabricants et indiquant les modalités entourant le processus de présentation et de négociation des ententes est essentiel afin de faciliter leur implantation et afin d'augmenter la prévisibilité;

²⁷ À cet égard, Chalkidou et al. précisent que le recours à une inscription par le biais d'une couverture seulement dans le contexte d'une recherche doit être l'exception et non la règle. En effet, le rôle des organismes décisionnaires est celui de prendre des décisions quant à la couverture; avoir recours trop fréquemment à ce genre d'ententes pourrait projeter une image d'inaction et d'indécision, leur mandat étant de prendre des décisions en se basant sur les données cliniques disponibles : Kalipso CHALKIDOU, Andrew HOY et Peter LITTLEJOHNS, "Making a Decision to Wait for More Evidence: When the National Institute for Health and Clinical Excellence Recommends a Technology Only in the Context of Research" (octobre 2007) 100 *Journal of the Royal Society of Medicine* 453, 456.

- Lorsque des ententes à portée financière (à l'exception des ententes avec dépenses) sont conclues entre le gouvernement et des compagnies pharmaceutiques, il importe d'évaluer la faisabilité de mettre en place un système de réattribution de fonds afin de limiter leur impact négatif sur la prime des assurés de régimes privés d'assurance collective (au Québec cette considération ne s'applique qu'aux médicaments vendus sur un base ambulatoire);
- Pour faciliter la reconnaissance des dépenses en R-D, d'autres dépenses liées à la R-D ou de dépenses dans un programme d'utilisation optimale, il importe d'élaborer une formule standard de calcul permettant d'évaluer le retour sur investissements de ces différents types de dépenses;
- La valeur conférée à une dépense en R-D ou liée à la R-D ou d'une dépense dans un programme d'utilisation optimale doit prendre en compte (1) si cela est pertinent, les crédits d'impôt déjà conférés pour la R-D, (2) la nature prospective ou passée de la dépense et (3) la nature dirigée ou non de la dépense;
- Les situations où les ententes de partage de risques doivent être rejetées comprennent les situations où :
 - Il existe des traitements efficaces, peu dispendieux et pour lesquels les bénéfices cliniques à long terme sont démontrés;
 - L'adhésion du patient au traitement n'est pas démontrée et la proposition d'entente ne permet pas de pallier cette incertitude;
 - Les coûts administratifs pour l'assureur public, liés à la négociation et à la mise en oeuvre de l'entente, ne permettent pas avec certitude de compenser les bénéfices sociétaux qui en résultent;
- Les situations suivantes peuvent particulièrement justifier la conclusion d'une entente à portée financière :
 - Les bénéfices cliniques d'un médicament par rapport à son comparateur sont démontrés, mais le fabricant refuse de négocier un prix d'inscription plus bas;
 - Il y a des incertitudes sur le volume d'utilisation du médicament dans la population desservie par un assureur;
 - Des incertitudes subsistent par rapport à l'utilisation du médicament par les patients à l'extérieur d'un cadre d'études cliniques contrôlées et celles-ci peuvent être limitées par la mise en place d'un programme d'utilisation optimale;
- Les situations suivantes peuvent particulièrement justifier la conclusion d'une entente à portée clinique²⁸ :
 - Les bénéfices cliniques et sociétaux liés aux médicaments ne sont pas

²⁸ P.TRUEMAN, D.L. GRAINGER et K.E. DOWNS, préc., note 16, 80.

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

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

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

ANNEXE A : CANADA

QUÉBEC

Au Québec, l'article 52.1 de la *Loi sur l'assurance médicaments* prévoit la possibilité pour le ministre de la Santé de conclure des ententes à portée financière avec les fabricants de médicaments. Le libellé de cet article laisse cependant peu de place à la conclusion d'ententes à portée clinique, bien que ces dernières soient cependant possibles pour les médicaments distribués au sein d'établissements hospitaliers tel que le prévoit l'article 118 de la *Loi sur les services de santé et services sociaux*²⁹.

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

Tableau 1 : Ententes avec les pharmaceutiques

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

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

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

²⁹ *Loi sur l'assurance médicaments*, L.R.Q., c. A-29.01 :

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

Il peut également conclure avec des fabricants :

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

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

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

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

Une proposition d'entente de partage de risques financiers devra d'abord émaner d'un fabricant. Elle portera le plus souvent sur un médicament inscrit dans la section d'exception de la Liste de médicaments du RGAM; elle pourra aussi avoir pour objet un produit inscrit dans la section ordinaire lorsqu'un transfert dans la section d'exception sera envisagé. Un avis d'opportunité sera alors demandé au Conseil du médicament. Si ce dernier conclut que cette option est envisageable, il recommandera au ministre le transfert du médicament dans la section ordinaire ou dans la section avec suivi advenant qu'une entente serait conclue. Il lui indiquera le niveau de consommation attribuable à l'usage optimal de ce médicament compte tenu de la population visée et des indications cliniques, et par conséquent le coût attendu pour le RGAM. Le Conseil déterminera le niveau en question, notamment, par une analyse des données présentées par le fabricant. Le coût attendu servira de base à l'entente de partage de risques financiers qui pourra alors être négociée par le ministre³⁰.

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

On recommande l'utilisation de nouveaux outils plus appropriés, soit les ententes de partage de risques : de nouvelles avenues seront explorées afin de trouver des solutions adaptées à la situation des médicaments anticancéreux et à la réalité québécoise. Ces avenues pourraient prendre différentes formes, comme une inscription avec développement de la preuve, une inscription conditionnelle ou réservée à des centres spécialisés en cancer ou une poursuite de traitement conditionnelle à l'atteinte d'objectifs thérapeutiques à court terme, qui peuvent toutes être liées selon la circonstance à des ententes de partenariat novatrices afin de partager le risque financier lié à un accès élargi³¹.

L'analyse des dernières recommandations de l'INESSS du mois de février 2012 permet de noter une ouverture certaine de l'INESSS et du ministre de la Santé à accepter la conclusion d'ententes

³⁰ MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *La politique du médicament*, 2007, Publications Québec, p. 65, en ligne : <<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf>> (date d'accès : 14 octobre 2011).

³¹ INESSS, *Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux*, Québec, 2012, p. 15, en ligne : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/inesss/DocuAdmin/Document_synthese_final_CAV.pdf> (site consulté le 19 janvier 2012). Notons que ces médicaments sont actuellement remboursés même si les ententes à leur sujet ne sont pas encore conclues.

de partage de risques au Québec. En effet, dans ses dernières recommandations, l'INESSS suggère de ne pas inscrire certains médicaments, soit l'Erbitux, l'Herceptin, le Zytiga et le Revlimid à défaut d'une entente à portée financière conclue avec le fabricant de chacun de ces médicaments. Toujours dans cet avis au ministre, la recommandation d'inscrire le Tassigna est quant à elle conditionnelle à une preuve de l'efficacité à court terme chez les patients commençant un traitement, ce qui présente certaines similarités avec une entente à portée clinique avec continuation de traitement conditionnelle.

ONTARIO

En Ontario, les ententes de partage de risques sont utilisées pour tous médicaments. Cependant, les médicaments oncologiques bénéficiant d'un processus d'évaluation particulier, l'inscription d'un médicament peut se faire à l'issue de certains mécanismes d'inscription spécifiques à ces médicaments³².

Les ententes à portée financière

L'Ontario a instauré une politique permettant de conclure des ententes confidentielles, à portée financière, avec les compagnies pharmaceutiques. La majorité de celles-ci impliquent une entente de type prix/volume ou une ristourne. À l'issue de ces ententes, le prix d'inscription demeure inchangé alors que le payeur public bénéficie d'un rabais³³.

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

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

[...]

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

³²MINISTRY OF HEALTH AND LONG-TERM CARE, The CED/Cancer Care Ontario (CCO) Subcommittee [Ressource Électronique], en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/how_drugs_approv/funding_cco.html> (site consulté le 3 juillet 2011). Notons que le ministère de la Santé ontarien et l'organisme Cancer Care Ontario (CCO) ont développé une approche collaborative pour effectuer l'évaluation des médicaments anticancéreux en créant un sous-comité composé de membres du Committee to Evaluate Drugs (CED) et de CCO (sous-comité CED/CCO). Par ce processus conjoint, le CED travaille avec des experts de CCO pour procéder à l'évaluation des soumissions de nouveaux médicaments destinés au cancer quant à l'opportunité de les rembourser par l'entremise du programme régulier de l'ODB ou par le *New Drug Funding Program* (NDFP). Un des corollaires au NDFP, soit le *Evidence Building Program*, permet de conclure des ententes à portée financière avec un fabricant, dans le but de réduire les incertitudes cliniques liées au remboursement du médicament.

³³ MINISTRY OF HEALTH AND LONG-TERM CARE, ONTARIO DRUG BENEFIT, *Transparency of the Drug Review Process*, mai 2010 [Ressource Électronique], en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/pub/drugs/dsguide/docs/transparency.pdf>> (site consulté le 3 juillet 2011).

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

[...]

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

[...]

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

[...]

I have negotiated agreements with manufacturers for volume discounts that reduce the price of drugs by up to 45%. Such negotiations and agreements would not be possible if manufacturers were not given a promise of strict confidentiality in respect of the terms of these agreements, and particularly the pricing provisions of these agreements that reflect or reveal volume discount information³⁴.

Les ententes à portée clinique

Les ententes à portée clinique, avec remboursement conditionnel, font aussi l'objet d'une politique particulière en Ontario. Cette politique prévoit l'inscription conditionnelle de certains médicaments, sur recommandation du *Committee to Evaluate Drugs* (CED). Parmi les conditions, sont considérés la mise en place de mesures visant l'utilisation optimale de médicaments, le remboursement de médicaments pour certaines catégories de patients et les garanties de résultats de la part de compagnies pharmaceutiques³⁵.

Par ailleurs, l'inscription d'un médicament avec utilisation limitée peut aussi être recommandée. Une telle recommandation survient lorsqu'il y a eu démonstration de la valeur thérapeutique et

³⁴ *Ministry of Health and Long-Term Care*, Order PO-2898, 28 juin 2010 (ON I.P.C.), en ligne : <<http://www.ipc.on.ca/images/Findings/PO-2898.pdf>> (site consulté le 18 décembre 2011)

³⁵ MINISTRY OF HEALTH AND LONG-TERM CARE, Ontario Drug Benefit, *Types of Listing Recommendations* [Ressource électronique], en ligne: <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/how_drugs_approv/review_types.html> (site consulté le 26 juin 2011).

du ratio coût\efficacité d'un médicament, mais que des évaluations cliniques additionnelles sont requises pour évaluer l'efficacité du médicament sur certains groupes de patients³⁶.

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

³⁶ *Id.*

Tableau 2 : Ententes conclues en Ontario

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2003	Galantamine (Aricept), le Donepezil (Exelon) et la Rivastigmine (Reminyl)/ <i>Alzheimer</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson	Continuation de traitement conditionnelle	La Galantamine, le Donepezil et la Rivastigmine sont remboursés jusqu'à une période maximale de trois mois. Après, le médicament ne sera remboursé que pour les patients n'ayant pas connu de progression de la maladie au cours de la période ³⁷ .
2008	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)/ <i>Traitement du VIH</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Abbott Labs	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ³⁸ .
2008	Ranizumab (Lucentis)/ <i>Dégénérescence maculaire</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario - Novartis	Diminution du prix de vente / Entente portant sur l'utilisation	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ³⁹ .
2009	Etravarine (Intelence)/ <i>Traitement du VIH</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Janssen-Ortho	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴⁰ .

³⁷ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 8, 184; ONTARIO DRUG BENEFIT, *Handbook of Limited Drug Use*, avril 2004, en ligne : <<http://www.ontla.on.ca/library/repository/ser/256655/200402.pdf>> (site consulté le 20 janvier 2012). : “Initial trial: For patients with mild to moderate Alzheimer’s Disease (Mini-Mental State Exam [MMSE] 10-26). Patients will be reimbursed for a period of up to 3 months after which continued treatment must be reassessed.”

³⁸ COMMITTEE TO EVALUATE DRUGS [CED], *Recommendations and Reasons : Lopinavir/Ritonavir*, juin 2008, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/lopinavir.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “ Based on the CED’s recommendation and a negotiated pricing agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to list lopinavir/ ritonavir (Kaletra) 200/50mg tablet on the ODB Formulary as a General Benefit via the Facilitated Access Mechanism.”

³⁹ CED, *Recommendations and Reasons : Ranizumab*, juin 2008, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/ranibizumab.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a subsequent listing agreement that addresses both price and utilization, the Executive Officer decided to list ranibizumab (Lucentis) on the Ontario Drug Benefit Formulary.”

⁴⁰ CED, *Recommendations and Reasons : Etravarine*, mars 2009, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/intelence.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “ Based on the CED’s recommendation and a subsequent pricing agreement, the Executive Officer decided to list etravirine (Intelence) on the Ontario Drug Benefit Formulary.”

2009	Valsartan - Hydrochlorothiazide (Diovan- HCT)/ <i>Hypertension.</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Novartis	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴¹ .
2010	Tacrolimus Extended-release (Advagraf)/ <i>Médicament antirejet Immunosuppresseur - transplantation de foie</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Astellas Pharma	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴² .
2010	Rivaroxaban (Xarelto)/ <i>Prévention de thrombose</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Bayer	Entente concernant l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur l'utilisation du médicament ⁴³ .
2010	Quetiapine fumarate extended-release (Seroquel XR)/ <i>Schizophrénie</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – AstraZeneca.	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴⁴ .
2010	Methylphenidate extended release	Ministre de la Santé de l'Ontario	Diminution du prix de vente et	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite

⁴¹ CED, *Recommendations and Reasons : Valsartan/Hydrochlorothiazide*, juillet 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/alendronate_cholecalciferol_fosavance.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “ Based on the CED’s recommendation and a subsequent pricing agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to list valsartan/ hydrochlorothiazide (Diovan-HCT) 320mg/12.5mg and 320mg/25mg tablets on the Ontario Drug Benefit Formulary.”

⁴² CED, *Recommendations and Reasons : Tacrolimus*, avril 2010 en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/advagraf.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “ Following the CED’s recommendation and based on a subsequent pricing agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to list extended-release tacrolimus (Advagraf) on the Ontario Drug Benefit Formulary as a Limited Use benefit.”

⁴³ CED, *Recommendations and Reasons : Rivaroxaban*, juin 2010 en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/xarelto.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “ Given the CED’s recommendation and based on a subsequent listing agreement that addresses utilization, the Executive Officer decided to list rivaroxaban as a General Benefit on the ODB Formulary.”

⁴⁴ CED, *Recommendations and Reasons : Quetiapine Fumarate*, juin 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/seroquel_xr.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and based on a subsequent listing agreement with the manufacturer that addresses cost, the Executive Officer decided to list quetiapine fumarate extended-release as General Benefit on the ODB Formulary.”

	(Biphentin)/ <i>Troubles du déficit d'attention</i>	– Purdue Pharma	entente portant sur l'utilisation du médicament	d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament. ⁴⁵
2010	Alendronate - Cholacalciferol (Fosavance)/ <i>Ostéoporose</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Merck Frosst	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴⁶ .
2010	Risedronate Sodium (Actonel)/ <i>Ostéoporose</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – P&G	Diminution du prix de vente et entente portant sur l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et l'utilisation du médicament ⁴⁷ .
2010	Rasagiline (Azilect)/ <i>Parkinson</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Teva Neuroscience	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente ⁴⁸ .
2010	Mesalamine (Mezavant)/ <i>Colites ulcéreuses</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Shire	Diminution du prix de vente et entente portant	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁴⁹ .

⁴⁵ CED, *Recommendations and Reasons* : Methylphenidate extended release, février 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/biphentin.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED's recommendation and a subsequent listing agreement with the manufacturer that addresses costs and utilization, the Executive Officer decided to fund methylphenidate extended release (Biphentin) on the Ontario Drug Benefit Formulary.”

⁴⁶ CED, *Recommendations and Reasons* : Alendronate - Cholecalciferol, juillet 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/alendronate_cholecalciferol_fosavance.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED's recommendation and a subsequent listing agreement which addresses cost, the Executive Officer decided to list alendronate/cholecalciferol 70mg/140mcg (Fosavance®) on the ODB Formulary as a General Benefit.”

⁴⁷ CED, *Recommendations and Reasons* : Risedronate Sodium juillet 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/actonel.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED's recommendation and based on a subsequent listing agreement that addresses price and utilization with the manufacturer, the Executive Officer decided list risedronate sodium (Actonel®) 150mg tablet”.

⁴⁸ CED, *Recommendations and Reasons* : Rasagiline, juillet 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/azilec2.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED's recommendation and a subsequent listing agreement with the manufacturer that addresses cost, the Executive Officer decided to fund rasagiline (Azilect®) through the Exceptional Access Program.”

			sur l'utilisation du médicament	
2010	Duloxetine (Cymbalta)/ <i>Douleurs neuropathiques périphériques liées au diabète</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Eli Lilly	Diminution du prix de vente et entente portant sur l'utilisation appropriée du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation appropriée du médicament ⁵⁰ .
2010	Insulin Lispro (Cymbalta)/ <i>Diabète</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Eli Lilly	Diminution du prix de vente et entente portant sur l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ⁵¹ .
2010	Insulin glargine (Lantus SoloStar)/ <i>Diabète</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Sanofi-Aventis	Diminution du prix de vente et entente portant sur l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ⁵² .
2010	Insulin detemir (Levemir)/	Ministre de la Santé de l'Ontario	Diminution du prix de vente et	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite

⁴⁹ CED, *Recommendations and Reasons : Melasamine*, juin 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/mezavant.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and a subsequent listing agreement with the manufacturer that addresses price, the Executive Officer decided to list mesalamine (Mezavant®) on the Ontario Drug Benefit Formulary as General Benefit.”

⁵⁰ CED, *Recommendations and Reasons : Duloxetine*, août 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/cymbalta2.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation, the Executive Officer decided to list duloxetine (Cymbalta®) on the ODB Formulary as a General Benefit, based on a listing agreement with the manufacturer that addresses cost and appropriate utilization.”

⁵¹ CED, *Recommendations and Reasons : Insulin Lispro*, août 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/humalog_mix_50.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking the CED’s recommendation into consideration and based on a subsequent listing agreement that addresses cost and utilization, the Executive Officer decided to list insulin lispro / insulin lispro protamine (Humalog® Mix 50) on the ODB Formulary.”

⁵² CED, *Recommendations and Reasons : Insulin Glargine*, août 2010, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/lantus_solostar.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a subsequent listing agreement with the manufacturer based on cost and utilization, the Executive Officer decided to list insulin glargine (Lantus SoloStar®) pre-filled disposable pen on the ODB Formulary.”

	<i>Diabète</i>	– Novo Nordisk	entente portant sur l'utilisation du médicament	d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ⁵³ .
2011	Natalizumab (Tysabri)/ <i>Sclérose en plaques</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Biogen Idec	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁴ .
2011	Simponi (Golimumab)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Schering Plough	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁵ .
2011	Simponi (Golimumab)/ <i>Arthrite psoriasique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Schering Plough	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁶ .
2011	Simponi (Golimumab)/ <i>Spondylarthrite ankylosante</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Schering Plough	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁷ .

⁵³ CED, *Recommendations and Reasons : Insulin Detemir*, août 2010, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/levemir.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking the CED’s recommendation into consideration and based on a subsequent listing agreement that addresses cost and utilization, the Executive Officer decided to list insulin detemir (Levemir® Penfill®) on the ODB Formulary.”

⁵⁴ CED, *Recommendations and Reasons : Natalizumab*, février 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/tysabri2.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a listing agreement with the manufacturer that addresses cost, the Executive Officer decided to fund natalizumab (Tysabri®) via the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

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

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

⁵⁷ CED, *Recommendations and Reasons : Golimumab for AS*, avril 2011, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/simponi_as.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and based on a cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund golimumab (Simponi®) for the treatment of ankylosing spondylitis through the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

2011	Cetuximab (Erbixux)/ <i>Cancer colorectal métastatique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Bristol-Myers Squibb	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁵⁸ .
2011	Azacitidine (Vidaza)/ <i>Syndrome myélodysplasique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Celgene	Entente confidentielle, visant à répondre à une incertitude relevée	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament visant à répondre à une incertitude relevée par le comité ⁵⁹ .
2011	Temsirolimus (Torisel)/ <i>Carcinome rénal métastatique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Pfizer	Diminution du prix et entente sur l'utilisation du médicament	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente et sur l'utilisation du médicament ⁶⁰ .
2011	Abatacept (Orencia)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Bristol-Myers Squibb	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁶¹ .
2011	Everolimus (Afinitor)/ <i>Carcinome rénal métastatique</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Novartis	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁶² .

⁵⁸ CED, *Recommendations and Reasons : Erbitux for Metastatic Colorectal Cancer*, avril 2011, en ligne : <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/erbitux_%20metastatic_colorectal_cancer.pdf> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund cetuximab (Erbitux®) in combination with irinotecan for the treatment of metastatic colorectal cancer through the New Drug Funding Program according to specific criteria.”

⁵⁹ CED, *Recommendations and Reasons : Azacitidine*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/vdaza.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a listing agreement with the manufacturer that helps to address concern raised by the CED, the Executive Officer decided to fund Vidaza through the New Drug Funding Program according to specific criteria.”

⁶⁰ CED, *Recommendations and Reasons : Temsirolimus*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/torisel.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and an agreement with the manufacturer that addresses utilization and cost, the Executive Officer decided to fund temsirolimus (Torisel®) through the New Drug Funding Program according to specific criteria.”

⁶¹ CED, *Recommendations and Reasons : Abatacept*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/orencia.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Taking into consideration the CED’s recommendation and based on a subsequent cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund abatacept (Orencia®) through the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

2011	Eculizumab (Soliris)/ <i>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario - Axelion	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle pancanadienne (à l'exception du Québec). Les représentants des provinces ont conclu avec Axelion une entente d'achat groupé de médicaments pour le Soliris ⁶³ .
2011	Everolimus (Adecirca)/ <i>Hypertension artérielle pulmonaire</i>	Ministre de la Santé de l'Ontario – Eli Lilly	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle. Dans la recommandation du CED, on indique qu'il y a eu inscription du médicament à la suite d'une entente sur le prix de vente du médicament ⁶⁴ .
2011	Trastuzumab (Herceptin)/ <i>Cancer du sein métastatique</i>	Cancer Care Ontario – Roche	Couverture avec développement de la preuve / Continuation de traitement conditionnelle	Le Herceptin est remboursé par le biais du <i>Evidence Building Program</i> . Les données cliniques sont donc collectées dans une base de données administrée par Cancer Care Ontario ⁶⁵ .

⁶² CED, *Recommendations and Reasons : Everolimus*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/afinitor.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and an agreement with the manufacturer that addresses cost, the Executive Officer decided to fund everolimus (Afinitor®) through the Exceptional Access Program according to specific criteria.”

⁶³ IMS BROGAN, “Premiers Agree to Bulk-Buying Deal in Canada”, (juillet 2011) 15 *Health Edition* 30, 5 : “At the Council of the Federation meeting last week, provincial and territorial premiers agreed to bulk-buy the drug Soliris which is used to treat a rare blood disorder called PNH. Details of the arrangement, including the price the provinces are getting from manufacturer Alexion, are being kept confidential. The drug can cost \$400,000 a year per patient and \$17,000 for just one treatment. There are an estimated 90 PNH patients in Canada. The deal was not officially announced in the communiqué of the Council meeting. It only said “Participating provinces and territories are successfully negotiating access to some of the most costly drugs in the world.”

⁶⁴ CED, *Recommendations and Reasons : Adecirca*, mai 2011, en ligne : <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/adcirca.pdf>> (site consulté le 23 février 2012) : “Based on the CED’s recommendation and a cost agreement with the manufacturer, the Executive Officer decided to fund tadalafil (Adecirca®) through the Exceptional Access Program for the treatment of pulmonary arterial hypertension according to specific criteria.”

⁶⁵ CANCER CARE ONTARIO (CCO), *Evidence Building Program Eligibility Form*, mai 2011, en ligne : <<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=96684>> (site consulté le 23 février 2012) : “Prior approval by CCO is required. The completed eligibility form along with a copy of the baseline pathology report (with the date of the biopsy, staging and other information [e.g. tumour size, tumour grade, node status, histology, hormone receptor status, HER2 status, HER2 testing information, multifocalilty, etc.]) [...] Cardiac function tests demonstrating normal LVEF must be provided to CCO every three months from the start of trastuzumab therapy to ensure continued reimbursement.” CCO, *Evidence Building Program Policy*, octobre 2010, p.5, en ligne : <<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=118886>> (site consulté le 23 février 2012) : “EBP analyses will rely on data from administrative databases, if they have the relevant information to inform an evaluation of the desired endpoint(s). In some situations, it may be necessary to collect additional data to inform an analysis.”

ALBERTA

En 2009, le gouvernement de l'Alberta a annoncé la mise en place d'une politique régissant la conclusion d'ententes de partage de risques (*Product Listing Agreements* « PLAs ») avec les compagnies pharmaceutiques. Cette politique est entrée en vigueur en avril 2011⁶⁶:

Like other provinces, Alberta will negotiate contracts, known as product listing agreements, with brand name drug manufacturers. These contracts reduce costs through volume discounts, provide faster access to new, innovative drugs and help fund health research. Ontario, Quebec, B.C. and Manitoba currently use product listing agreements. Like other provinces, Alberta will negotiate contracts, known as product listing agreements, with brand name drug manufacturers. These agreements may reduce costs through volume discounts, enable quicker access to new and innovative drugs, or support funding for health research⁶⁷.

Selon sa politique, il appert que l'Alberta accepte la conclusion de divers types d'ententes de partage de risques pour des médicaments novateurs et, plus particulièrement, les ententes prix/volume, les ententes avec garantie de résultats, les ententes avec développement de la preuve et les ententes avec reconnaissance de dépenses (notamment en R-D)⁶⁸.

⁶⁶ GOVERNMENT OF ALBERTA, *News Release : Proposed legislation provides more accessible drug coverage, improved drug review process*, 29 avril 2009, [Ressource électronique], en ligne : <<http://alberta.ca/acn/200904/25824F365C1A0-A6AB-A92C-FFD636C05E0E27E5.html>> (site consulté le 18 mai 2011).

⁶⁷ GOVERNMENT OF ALBERTA, *News Release : Alberta to reduce drug costs and increase access to new drugs*, 30 octobre 2009, [Ressource électronique], en ligne : <<http://alberta.ca/acn/200910/27147728F7862-B441-C5BC-EFE4D66ADF9D5114.html>> (site consulté le 18 mai 2011).

⁶⁸ ALBERTA HEALTH AND WELLNESS, *Product Listing Agreements Policy*, mars 2010, [Ressource électronique], en ligne : <https://www.ab.bluecross.ca/dbl/pdfs/PLA_policy.pdf> (site consulté le 19 mai 2011):

There are four types of product listing agreements being considered:

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

Les deux principaux objectifs qui ont motivé la création de la politique albertaine, il y a près d'un an, sont : (1) l'accès aux médicaments et (2) l'utilisation responsable des ressources financières. Selon cette politique, toute proposition d'entente doit émaner de compagnies pharmaceutiques novatrices et doit être considérablement détaillée. Cette proposition, si elle est acceptée, représentera l'essentiel d'un contrat qui sera signé par le ministre de la Santé et la compagnie. Dans sa décision de conclure ou non une entente, le ministre de la Santé prendra notamment en considération la nature prioritaire de la pathologie, les avantages thérapeutiques du médicament par rapport au comparateur, l'existence de médicaments équivalents efficaces, la complexité de l'entente proposée et les bénéfices sociétaux découlant du remboursement du médicament⁶⁹. Dans la mesure du possible, le ministre tentera de susciter une concurrence entre compagnies pharmaceutiques commercialisant des produits pour la même indication à soumettre une proposition d'entente. La majorité des ententes sont d'une durée maximale de trois ans.

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

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

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

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

⁶⁹ *Id.* Les informations additionnelles relatives au fonctionnement de la politique du programme ont été recueillies lors d'une conversation téléphonique avec M. Filip Palasz, Senior Director, Drug Utilization and Agreements – Pharmaceutical Funding and Guidance Branch.

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

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

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

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

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

Tableau 3 : Ententes conclues en Alberta

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2011	Eculizumab (Soliris)/ <i>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</i>	Ministre de la Santé de l'Alberta - Axelion	Diminution du prix de vente	Entente confidentielle pancanadienne (à l'exception du Québec). Les représentants des provinces ont conclu avec Axelion une entente d'achat groupé de médicament pour le Soliris ⁷⁰ .

⁷⁰ IMS BROGAN, préc., note 63.

ANNEXE B : ANGLETERRE

En Angleterre, la politique des *Patient Access Scheme* («PAS»), qui est prévue dans le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* («PPRS») 2009, encadre la conclusion d'ententes de partage de risques entre le *Department of Health* et les compagnies pharmaceutiques novatrices. Le PAS prévoit la possibilité, pour une compagnie, de proposer une entente à portée clinique et/ou financière⁷¹. Selon les modalités prévues au PAS, le NICE évalue ensuite l'opportunité d'inscrire ou non un médicament à la liste de médicaments remboursables.

⁷¹ DEPARTMENT OF HEALTH, *Pharmaceutical Prices Regulation Scheme 2009*, Angleterre, 2009:

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

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

Financially-based schemes are where:

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

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

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

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

Tableau 4 : Ententes conclues en Angleterre

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2000	Atorvastatin (Lipitor)/ <i>Maladies cardiovasculaires</i>	North Staffordshire Health Authority – Parke-Davis	Continuation de traitement conditionnelle	Parke-Davis a prévu rembourser aux patients et aux assureurs jusqu'à six mois des coûts du médicament si une population de patients définie n'atteint pas une concentration de LDL inférieure. Les objectifs ayant été atteints, aucun remboursement n'a été fait par Parke-Davis. Adamski a cependant noté les difficultés rencontrées lors de la généricisation de son comparateur, le Simvastatin ⁷² .
2002	Beta interferon, glatiramer (Avonex, Betaferon, Copaxone,	NHS – Biogen, Schering, Teva/Aventis, Serono, Actellion Pharmaceuticals	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec	En 2002, le NICE a recommandé l'utilisation de ces médicaments uniquement dans le contexte de recherche ⁷³ . Les patients traités avec ces médicaments sont donc suivis pour une période de dix ans, et le prix des médicaments est ajusté afin de maintenir un seuil de coût-efficacité de 36 000 £ ⁷⁴ . En 2007, certains auteurs ont qualifié cette

⁷² J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 9 : “The pharmaceutical company agreed to fund the health authority for wasted resources if atorvastatin failed to reduce LDL-C levels to agreed targets when patients have been properly titrated. No refunds were given in reality as all properly titrated patients reached target lipid levels helped by the recruitment of two nurses. The nurses worked with GPs and practice nurses aiding issues such as concordance, although a 20% adjustment was included in the outcome guarantee model. GP and patient participation was helped by CHD being a high priority disease area in the UK with national initiatives to improve care. However, there were problems with the scheme once generic simvastatin became available and lipid level targets were lowered in the UK.”

⁷³ NICE, *Technology Appraisal TA032 : Beta Interferon and Glatiramer Acetate for the Treatment of Multiple Sclerosis*, Angleterre, 2002 : “Trusts and health authorities are encouraged to collect data on all people with MS who continue on beta interferon or glatiramer [...] The data collected could usefully include details of the patient and the reason they are receiving treatment. It would be helpful also to record the preparation used, the patient's relapse frequency and disease progression while on treatment, the development of adverse effects and neutralising antibodies, compliance with the therapy, the reasons for discontinuing therapy and the subsequent rate of progression of the disease.”

⁷⁴ PARLIAMENTARY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY, *Postnote : MS Treatments & NICE, #168*, février 2002, p. 3 : “At the start of the scheme, manufacturers will agree target outcomes with the DH for each of the drugs. These are effectively predictions of how well the drugs will perform over a 20 year period. The NHS will start off paying the costs of the drugs outlined above. If the target outcomes are met in full, then the long-term benefits experienced by patients mean that the drugs will have been cost-effective and no price adjustment will be necessary. But if monitoring shows that the drugs have failed to deliver the agreed outcomes, the price will be adjusted accordingly to keep cost-effectiveness of the treatments to an agreed threshold. For the purposes of this scheme, the threshold agreed is £36,000 per QALY. NICE does not have a threshold, although retrospective analysis of its first year of appraisals suggests that positive recommendations were generally associated with costs per QALY (or similar measures) of £30,000 or less. In setting the threshold at £36,000 per QALY the DH

	Rebif)/Sclérose en plaques		recherche	entente d'échec, à la suite de la publication des premières données cliniques et en raison du refus des compagnies pharmaceutiques de modifier le prix des médicaments ⁷⁵ .
2002	Irinotecan (Camptosar) et Oxaliplatin (Eloxatin)/ Cancer colorectal métastatique de première ligne	NHS – Sanofi-Aventis et Pfizer	Couverture avec développement de la preuve – Seulement en recherche	En mars 2002, le NICE a recommandé d'utiliser ni l'oxaliplatin, ni l'irinotecan pour le traitement du cancer colorectal métastatique de première ligne, à l'exception du cadre d'une étude clinique ⁷⁶ . La couverture du médicament a par la suite été réévaluée en 2005 et l'inscription de ces produits a été recommandée selon les nouvelles données collectées dans le cadre des recherches cliniques ⁷⁷ .
2003	Imatinib (Gleevec)/ Leucémie myéloïde chronique	NHS – Novartis	Couverture avec développement de la preuve – Seulement en	Pour le traitement de la Leucémie myéloïde chronique, l'utilisation du Gleevec n'a été recommandée que dans le contexte d'une étude clinique ⁷⁸ . En 2003, une réévaluation avec les données cliniques collectées a amené le NICE à recommander du Gleevec sans restriction ⁷⁹ .

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

⁷⁵ À ce sujet, voir J. RAFTERY, préc., note 26.

⁷⁶ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 8, 181, et K. CHALKIDOU, A. HOY et P. LITTLEJOHNS, préc., note 27, 455. NICE, *Technology Appraisal TA033 : Irinotecan, Oxaliplatin Andralitrexed for the Treatment of Colorectal Cancer*, Angleterre, 2002 : “On the balance of clinical and cost-effectiveness, neither irinotecan nor oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and folinic acid (5FU/FA) are recommended for routine first-line therapy for advanced colorectal cancer.”

⁷⁷ NICE, *Technology Appraisal TA093 : Irinotecan, Oxaliplatin Andralitrexed for the Treatment of Colorectal Cancer*, Angleterre, 2005. “In 2003, the available data did not support widespread use of irinotecan or oxaliplatin. At the same time, the Medical Research Council (MRC) established the FOCUS trial to address the uncertainties surrounding the value of irinotecan as a first-line therapy. NICE guidance actively encouraged oncologists to enrol patients (following discussion and consent) in this trial to ensure that patients would be treated appropriately and data collected to determine the true value of these treatments. The MRC FOCUS trial reported in 2004, and NICE guidance was reviewed in 2005. Both FOCUS and other studies were used to inform the review and support a positive recommendation for irinotecan and oxaliplatin.”

⁷⁸ K. CHALKIDOU “Only in Research”: A Polite “No” or a Valuable Policy Option?” (2006) *NICE : Tackling Health Priorities*. Voir aussi. J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 8, 181.

⁷⁹ NICE, *TA70 : Guidance on the Use of Imatinib for Chronic Myeloid Leukaemia*, 2003, Angleterre. “One RCT and three case series were identified in published literature; all were sponsored by the manufacturer of imatinib. All three case series were described as open-label, non-randomised, phase II studies. Of these, one investigated the efficacy of imatinib as a second-line treatment (after failure of IFN- α) in 454 people with chronic-phase CML; one investigated the efficacy of imatinib in 181 people in the accelerated phase; and the third investigated imatinib in 229 people in blast crisis. These three case series were reviewed by the

			recherche	
2007	Bortézomib (Velcade)/ <i>Myélome multiple</i>	NHS – Johnson & Johnson	Garantie de résultats – Critères intermédiaires	En 2006, un rapport du NICE faisait état que Velcade, pour le traitement du myélome multiple, n’était pas coût-efficace au coût proposé ⁸⁰ . Johnson & Johnson a donc proposé dans sa soumission de rembourser le médicament chez les patients n’y ayant pas répondu ⁸¹ . La réponse des patients au bortézomib est mesurée par le taux de protéine M après au maximum quatre cycles de traitement. Le traitement est poursuivi uniquement chez les patients qui ont une réponse complète ou partielle, c’est-à-dire ceux qui ont une réduction de protéine M de 50 % ou plus. La compagnie s’est engagée à rembourser au NHS le coût total du traitement pour les patients chez qui cet indicateur n’était pas atteint ⁸² . On a cependant fait état de la lourdeur administrative de l’entente ⁸³ .
2008	Ranibizumab (Lucentis)/ <i>Dégénérescence</i>	NHS – Novartis	Plafond d’utilisation / continuation de	Afin de s’assurer de financer un médicament considéré coût-efficace, le NICE a recommandé l’utilisation du Lucentis à l’issue d’une entente de partage de risques conclue avec la compagnie

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

⁸⁰ Craig A. HUNTER, John GLASSPOOL, Rebecca SINGER COHEN, et Abdulkadir KESKINASLAN, “A Literature Review of Risk-sharing Agreements” (2010) 2-1 *Journal of Korean Academy of Managed Care Pharmacy* 1, 4 : “The reason for the agreement dates back to 2006, when a NICE assessment concluded that Velcade was not cost-effective, costing approximately £3,000 per treatment cycle) (£38,000 per QALY)), and did not recommend its adoption. To avoid non-recommended status—which would have resulted in no or limited prescribing, and resistance by NHS to pay for the drug—Johnson & Johnson proposed a scheme in which the NHS would pay for the drug only when it was effective (determined by patients’ response; measured by tumors shrinking at a given rate during treatments as indicated by blood protein levels).”

⁸¹ NICE, *TA129 : Bortezomib Monotherapy for Relapsed Multiple Myeloma*, Angleterre, octobre 2007, p.4.

⁸² *Id.*

⁸³ S. WILLIAMSON, préc., note 24 : “Those that were managing the VRS successfully had allocated a member of staff to track all patients manually and follow up on a monthly basis. This was noted as being a time consuming process and very labour intensive. The 60 day claim period was sited as being too tight, with some Trusts reporting missing claims. Further anecdotal reports received whilst this work was underway indicate that many centres have missed multiple claims for bortezomib, losing significant sums of income.”

	<i>maculaire</i>		traitement conditionnelle	pharmaceutique prévoyant qu'au-delà de 14 doses, les coûts associés au traitement avec le Lucentis seraient aux frais de la compagnie ⁸⁴ . Le NICE a également émis comme condition que l'utilisation ne soit continuée que dans le cas où le traitement est considéré efficace selon des critères préétablis ⁸⁵ .
2008	Erlotinib (Tarceva)/ <i>Cancer bronchique non à petites cellules</i>	NHS – Roche	Plafond d'utilisation	Un coût global de traitement (y compris l'administration, les traitements des événements indésirables et les coûts de surveillance) doit être égal à celui du docétaxel ⁸⁶ . Malgré la simplicité de l'entente, certains pharmaciens ont révélé la lourdeur administrative de cette entente, qui fut cessée moins d'un an après sa conclusion ⁸⁷ .
2009	Lénalidomide (Revlimid)/ <i>Myélome multiple</i>	NHS – Celgene	Plafond d'utilisation	Dans le but de partager le risque lié à l'incertitude quant au coût-efficacité, Celgene a proposé une entente prévoyant que le coût de lénalidomide (à l'exception des coûts connexes) pour les personnes qui restent sous le traitement plus de 26 cycles (chacun de 28 jours,

⁸⁴ Adrian TOWSE et Louis. P. GARRISON, "Can't Get No Satisfaction? Will Pay for Performance Help? Toward an Economic Framework for Understanding Performance-Based Risk-Sharing Agreements for Innovative Medical Products" (2010) 28-2 *PharmacoEconomics* 93, 100 et NICE, *TA155 : Ranibizumab and Pegaptanib for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration*, Angleterre, août 2008 : "Ranibizumab, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of wet age-related macular degeneration if [...]the cost of ranibizumab beyond 14 injections in the treated eye is met by the manufacturer."

⁸⁵ *Id.*, p. 4 : "It is recommended that treatment with ranibizumab should be continued only in people who maintain adequate response to therapy. Criteria for discontinuation should include persistent deterioration in visual acuity and identification of anatomical changes in the retina that indicate inadequate response to therapy. It is recommended that a national protocol specifying criteria for discontinuation is developed."

⁸⁶ NICE, *TA162 : Erlotinib for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer*, Angleterre, novembre 2008 : "Erlotinib is recommended, within its licensed indication, as an alternative to docetaxel as a second-line treatment option for patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) only on the basis that it is provided by the manufacturer at an overall treatment cost (including administration, adverse events and monitoring costs) equal to that of docetaxel."

⁸⁷ S. WILLIAMSON, préc., note 24, p. 27 : "We found that it took on average 17.5 minutes of staff time to administer the scheme per patient episode. It was perceived as the best of the four schemes as it was the simplest to operate since there was no need for tracking of forms for individual patients as a discount in form of credit note was processed automatically by the manufacturer. The problems encountered appeared to be general problems with handling credit notes and maintaining financial flows. This scheme was abandoned when NICE approved erlotinib in November 2008 and was replaced by a straightforward discounted price."

				normalement pour une période de 2 ans) est pris en charge par la compagnie pharmaceutique ⁸⁸ . Le NICE a recommandé l'inscription du Revlimid, en tenant compte de l'entente de partage de risques proposée, ayant pour effet de descendre le ratio coût-efficacité à un niveau raisonnable ⁸⁹ .
2009	Ustékinumab (Stelara)/ <i>Psoriasis modéré à sévère</i>	NHS – Janssen-Cilag	Diminution du prix de vente réel/visant sous-groupe spécifique	La compagnie pharmaceutique fournit la dose de 90 mg (deux flacons de 45 mg) pour les personnes qui pèsent plus de 100 kg au coût de flacon de 45 mg ⁹⁰ .
2009	Sunitinib (Sutent)/ <i>Tumeurs stromales gastro-intestinales</i>	NHS – Pfizer	Gratuité de début de traitement	Selon le PAS proposé par Pfizer, le premier cycle de traitement de sunitinib est à ses frais pour les patients traités pour cette indication. Le NICE a recommandé l'utilisation du médicament selon le ratio coût-efficacité modifié par les modalités de cette entente ⁹¹ . Plusieurs

⁸⁸ NICE, *TA171 : Lenalidomide for the Treatment of Multiple Myeloma in People Who Have Received at Least One Prior Therapy*, Angleterre, avril 2009, p. 12 : “The cost of lenalidomide to the NHS for a person with multiple myeloma will be capped at 26 cycles of treatment (each of 28 days, so normally administered over 2 years). A cycle will still be considered as having been completed within the scheme even if there are dose reductions and treatment interruptions during the cycle.”

⁸⁹ ISPOR, *New PPRS Scheme, 2007*, p. 16, en ligne : <http://www.ispor.org/sigs/HTA_MD/UK-National-Health-Service-Pharmaceutical-Price-Regulation-Scheme.pdf>(site consulté le 10 janvier 2012) : “Taking into account the limitation on patient numbers, and the price capping scheme, the assessed cost per QALY was in the range £28,941 to £30,350. The predicted average savings from the cost capping were in the range £3,500 to £8,000, applying to between 11% and 17% of patients. Average lifetime treatment costs (with the cost cap) were estimated at between £46,300 and £51,800.”

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

⁹¹ NICE, *TA179: Sunitinib for the First-Line Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumours*, septembre 2009, Angleterre, p. 4 : “The manufacturer of sunitinib has agreed a patient access scheme with the Department of Health for GIST, in which the first treatment cycle of sunitinib is free to the NHS. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS. Costs of subsequent treatment cycles may vary in different settings because of negotiated procurement discounts.”

				pharmaciens ont cependant fait état de la lourdeur administrative de l'entente ⁹² .
2009	Cetuximab (Erbix) <i>Cancer colorectal métastatique (première ligne)</i>	NHS – Merck Serono	Diminution de prix – Médicaments sans frais/Ristournes	Merck rembourse 16 % des frais associés au traitement avec le cetuximab lorsque donné en combinaison avec le FOLFOX pour les patients KRAS de type sauvage. Le remboursement se fait soit par la fourniture de doses gratuites ou par un remboursement direct en argent ⁹³ .
2009	Sunitinib (Sutent) <i>Cancer du rein</i>	NHS – Pfizer	Gratuité du début du traitement	Selon le PAS proposé, le premier cycle de traitement de sunitinib est aux frais de la compagnie pharmaceutique pour les patients traités pour cette indication ⁹⁴ . Plusieurs pharmaciens ont cependant fait état de la lourdeur administrative de l'entente ⁹⁵ .
2010	Trabectédine (Yondelis)/	NHS – PharmaMar	Plafond d'utilisation	PharmaMar, dans le but d'encadrer les incertitudes concernant le critère de coût-efficacité du Yondelis ⁹⁶ , a proposé une entente sur un

⁹² S. WILLIAMSON, préc., note 24, p.27 : “The responses to the sutent scheme highlight the difficulty of processing free stock and ensuring financial accountability. Pharmacy computer systems are not set up to handle free stock. This can have a detrimental effect on the average price of a drug and make the charging/ recharging of drug costs between trust finance departments and Primary Care Trusts (PCT) who pay for the cancer medicines very problematic.”

⁹³ NICE, *TA176: Cetuximab for the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer*, août 2009, Angleterre, p. 16 : “Details of a patient access scheme were provided by the manufacturer based on a 16% rebate of the amount of cetuximab used when given in combination with FOLFOX for people with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer who have metastases confined to the liver. The scheme requires that patients are treated according to the final NICE guidance and that data should be provided to the manufacturer to show that the NICE guidance has been followed. Cetuximab would normally be rebated in the form of free stock at a rate of 16% for all patients in the scheme on a per patient basis, with an option for rebate via credit note or cash.”

⁹⁴ NICE, *TA169: Sunitinib for the First-Line Treatment of Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma*, mars 2009, Angleterre, p. 4 : “ The average daily cost of sunitinib is £74.74, with an average 6- week cycle costing £3139. The manufacturer of sunitinib (Pfizer) has agreed a patient access scheme with the Department of Health, in which the first treatment cycle of sunitinib is free to the NHS.”

⁹⁵ S. WILLIAMSON, préc., note 24, p.27 : “The responses to the sutent scheme highlight the difficulty of processing free stock and ensuring financial accountability. Pharmacy computer systems are not set up to handle free stock. This can have a detrimental effect on the average price of a drug and make the charging/ recharging of drug costs between trust finance departments and Primary Care Trusts (PCT) who pay for the cancer medicines very problematic.”

⁹⁶ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 20.

	<i>Sarcome des tissus mous avancé</i>			plafond d'utilisation de cinq cycles par patient, au-delà desquels le coût du traitement serait aux frais de PharmaMar ⁹⁷ . La conclusion de l'entente de partage de risques a eu pour effet de descendre le coût incrémental par année de vie gagnée (ICER/QALY) à 28,712 £, en assumant que 41 % des patients utiliseraient plus de cinq cycles de traitement ⁹⁸ .
2010	Certolizumab pegol (Cimzia)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	NHS – UCB Pharma	Gratuité du début de traitement	La compagnie fournit les 12 premières semaines de certolizumab pegol (10 seringues préremplies, Cimzia 200-mg) gratuitement pour tous les patients qui initient le traitement ⁹⁹ .
2010	Gefitinib (Iressa)/ <i>Cancer bronchique non à petites cellules</i>	NHS – AstraZeneca	Gratuité du début de traitement/ Plafond d'utilisation	Le traitement est disponible au coût unique de 12 200 £ par patient, indépendamment de la durée du traitement. La compagnie ne facture pas de traitement au NHS avant le troisième mois de traitement. Cela signifie que les patients qui ont besoin moins de 3 mois de traitement n'occasionnent pas de dépenses ¹⁰⁰ .

⁹⁷ NICE, *TA185: Trabectedin for the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma*, février 2010, Angleterre, p.12: “the manufacturer proposed a patient access scheme for trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma when treatment with anthracyclines and ifosfamide has failed or a person is intolerant of or has contraindications for anthracyclines and ifosfamide. Under this patient access scheme, the acquisition cost of trabectedin to the NHS would be capped at five cycles of treatment. The acquisition cost of trabectedin for treatment needed after the fifth cycle (that is, cycle 6 and beyond) would be met by the manufacturer.”

⁹⁸ *Id.*

⁹⁹ NICE, *TA186: Certolizumab Pegol for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*, février 2010, Angleterre, p. 5: “The manufacturer has agreed a patient access scheme with the Department of Health. Under the scheme, people receive the first 12 weeks of therapy (currently 10 pre-loaded syringes of 200 mg each) of certolizumab pegol free of charge. The scheme will be managed by a homecare provider with alternative arrangements for hospitals who initially treat patients in the hospital or hospitals that do not use a homecare provider.”

¹⁰⁰ NICE, *TA192: Gefitinib for the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*, juillet 2010, Angleterre, p.4-5: “The manufacturer has agreed with the Department of Health a patient access scheme in which gefitinib for first-line treatment of NSCLC will be available at a single fixed cost of £12,200 per patient irrespective of the duration of treatment. The manufacturer will not invoice the NHS until the third monthly pack of gefitinib is supplied. This means that patients who need less than 3 months of treatment will not incur a charge.”

2010	Pazopanib (Votrient)/ <i>Cancer du rein avancé</i>	NHS – GlaxoSmithKline	Diminution de prix/Garantie de résultats cliniques – critères intermédiaires	La compagnie fournit pazopanib avec la réduction de prix de 12,5 %. De plus, GSK s’est engagé à offrir des ristournes selon les résultats cliniques obtenus dans l’étude COMPARZ ¹⁰¹ .
2011	Azacitidine (Vidaza)/ <i>Syndrome myélodysplasique, LMC, LAM</i>	NHS – Celgene	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰² .
2011	Golimumab (Simponi)/ <i>Arthrite psoriasique</i>	NHS – Scherring-Plough/Centocor	Diminution du prix de vente	Le coût de dose de 100 mg de golimumab est disponible pour le NHS au coût de la dose de 50 mg ¹⁰³ .
2011	Romiplostim (Nplate)/ <i>Purpura</i>	NHS – Amgen	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰⁴ .

¹⁰¹ NICE, *TA215: Pazopanib for the First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*, février 2011, Angleterre, p. 5-6: “Part A of the patient access scheme provides a 12.5% discount from the list price. Therefore the daily acquisition cost of pazopanib is £65.39. Part B of the patient access scheme, the details of which are ‘commercial in confidence’, offers a future rebate linked to the outcome of the head-to-head COMPARZ trial. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.”

¹⁰² NICE, *TA218: Azacitidine for the Treatment of Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukaemia and Acute Myeloid Leukaemia*, mars 2011, Angleterre, p. 5: “The manufacturer had agreed a patient access scheme with the Department of Health in which azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia would be available with a discount applied to all invoices (referred to as the ‘original’ patient access scheme in this document). The manufacturer subsequently proposed a revised patient access scheme, in which the discount level is revised and is commercial-in-confidence.”

¹⁰³ NICE, *TA220: Golimumab for the Treatment of Psoriatic*, avril 2010, Angleterre, p. 5: “The manufacturer of golimumab has agreed a patient access scheme with the Department of Health, in which the 100 mg dose of golimumab will be available to the NHS at the same cost as the 50 mg dose. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.”

¹⁰⁴ NICE, *TA221: Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura*, avril 2011, Angleterre, p. 37: “The Department of Health and the manufacturer have agreed that romiplostim will be available to the NHS with a patient access scheme which makes romiplostim available with a discount on the 250 microgram vial. The size of the discount is commercial in confidence. It is the responsibility of the manufacturer to communicate details of the discount to the relevant NHS organisations.”

	<i>thrombopénique auto-immun (PTI) chronique idiopathique</i>			
2011	Golimumab (Simponi)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	NHS – Scherring-Plough/Centocor	Diminution du prix de vente	Le coût de dose de 100 mg de golimumab est disponible pour le NHS au coût de dose de 50 mg ¹⁰⁵ .
2011	Golimumab (Simponi)/ <i>Spondylarthrite ankylosante</i>	NHS – Scherring-Plough/Centocor	Diminution du prix de vente	Le coût de dose de 100 mg de golimumab est disponible pour le NHS au coût de dose de 50 mg ¹⁰⁶ .
2011	Mifamurtide (Mepact)/ <i>Ostéosarcome non métastatique de haut grade résecable</i>	NHS – Takeda	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰⁷ .
2011	Tocilizumab (RoActemra)/	NHS – Roche	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰⁸ .

¹⁰⁵ NICE, TA225: *Golimumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After the Failure of Previous Disease-Modifying Anti-Rheumatic drugs*, juin 2011, Angleterre, p. 6: “The manufacturer has agreed a patient access scheme with the Department of Health, in which the 100 mg dose of golimumab will be available to the NHS at the same cost as the 50 mg dose. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.”

¹⁰⁶ NICE, TA233: *Golimumab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis*, août 2011, Angleterre, p. 5: “The manufacturer of golimumab has agreed a patient access scheme with the Department of Health in which the 100 mg dose of golimumab will be available to the NHS at the same cost as the 50 mg dose.”

¹⁰⁷ NICE, TA235: *Mifamurtide for the Treatment of Osteosarcoma*, octobre 2011, Angleterre, p. 5: “The manufacturer of mifamurtide has agreed a revised patient access scheme with the Department of Health (which replaces an earlier patient access scheme, referred to as the 'original' patient access scheme in this document), in which mifamurtide for the treatment of osteosarcoma will be available at a reduced cost to the NHS. The nature of this cost reduction is confidential. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.”

¹⁰⁸ NICE, TA238: *Tocilizumab for the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*, décembre 2011, Angleterre, p. 5: “The manufacturer of tocilizumab (Roche Products) has agreed a patient access scheme with the Department of Health which makes tocilizumab available with a discount applied to all invoices. The level of the discount is commercial-in-confidence.”

	<i>Arthrite idiopathique juvénile systémique</i>			
2012	Nilotinib (Tasigna)/ <i>Leucémie myéloïde chronique résistante à l'imatinib</i>	NHS – Novartis	Diminution du prix de vente	Diminution du prix de vente – niveau de rabais confidentiel ¹⁰⁹ .

¹⁰⁹ NICE, *TA241: Dasatinib, High-Dose Imatinib and Nilotinib for the Treatment of Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukaemia (CML) (Part Review of NICE Technology Appraisal Guidance 70), and Dasatinib and Nilotinib for People with CML for Whom Treatment With Imatinib has Failed Because of Intolerance*, janvier 2012, Angleterre, p. 53: “The Department of Health and the manufacturer have agreed that nilotinib will be available to the NHS with a patient access scheme which makes nilotinib available with a discount. The size of the discount is commercial in confidence.”

ANNEXE C : FRANCE

En France, tous les médicaments font en principe l'objet d'ententes de remboursement sur des groupes de médicaments de type « remboursement » (*payback*). En effet, les ententes portant sur les groupes de médicaments ont été introduites en 2002. Celles-ci prévoient un remboursement partiel, par les compagnies pharmaceutiques, des dépenses supérieures à un seuil fixé au début de l'année pour chaque groupe de médicaments d'une même classe thérapeutique, dépendamment de plusieurs facteurs (par exemple, le cancer n'est soumis à presque aucun plafond)¹¹⁰. Un rapport de 2008 de l'OCDE fait état de ce système :

Les fabricants doivent verser des ristournes lorsque leur chiffre d'affaires réalisé sur le marché national des médicaments remboursés dépasse l'objectif de croissance fixé par le Parlement. Cette politique a atteint un certain niveau de sophistication et différencie les ristournes à verser selon la classe thérapeutique et le degré d'innovation des produits, afin de remplir les objectifs de santé publique et d'instaurer ce qui est considéré comme une juste rémunération de l'innovation¹¹¹.

Depuis 2008, les médicaments destinés au traitement des maladies orphelines ont été enlevés du champ d'application de ce système, mais peuvent tout de même faire l'objet d'ententes prix/volume spécifiques à un médicament. Deux ententes spécifiques ont été conclues en 2008, soit pour le Soliris et pour le Naglazyme¹¹².

D'autres ententes concernant l'inscription peuvent également être conclues entre les compagnies pharmaceutiques et le gouvernement. Enfin, le Comité économique des prix de la santé (CEPS), qui évalue le prix des médicaments, peut accorder l'autorisation de commercialiser à un prix donné, conditionnellement à la collecte de données cliniques additionnelles¹¹³.

Notons que la majorité de ces ententes sont hautement confidentielles.

¹¹⁰ J. ADAMSKI, et al., note 4, 4.

¹¹¹ OCDE, *Le prix des médicaments sur un marché global : Politiques et enjeux*, Publications de l'OCDE, 2008, p.121.

¹¹² J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 4.

¹¹³ J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 14 et ss.

Tableau 5 : Ententes conclues en France

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
Depuis 2002	Groupes de médicaments faisant partie d'une même classe thérapeutique	Haute Autorité de la Santé – <i>Les entreprises du médicament</i>	Entente sur des groupes de médicaments de type «remboursement» (<i>payback</i>)	Ententes pour chacun des groupes de médicaments faisant partie d'une même classe thérapeutique, avec des facteurs différents, selon la nécessité médicale dans le domaine. Les médicaments hautement novateurs et destinés au traitement des maladies orphelines sont exclus du champ d'application de ces ententes ¹¹⁴ .
2003	Risperidone (Risperdal Consta)/ <i>Schizophrénie</i>	Haute Autorité de la Santé – Johnson & Johnson	Entente de garantie de résultats – critères d'évaluation intermédiaires	Le CEPS accepte de couvrir le médicament à un prix donné, conditionnellement à la mise en place d'études cliniques. Si les résultats cliniques ne sont pas concluants, la compagnie doit rembourser le ministère pour l'excédent du prix acceptable déboursé. L'inscription du médicament a par la suite été recommandée ¹¹⁵ .
2006	Glitazone (Avandia)/ <i>Diabète</i>	Haute Autorité de la Santé – GlaxoSmithKline	Entente de garantie de résultats – critères d'évaluation	Le CEPS accepte de couvrir le médicament à un prix donné, conditionnellement à la mise en place d'études cliniques ¹¹⁶ .

¹¹⁴ OCDE, *Le prix des médicaments sur un marché global : Politiques et enjeux*, préc., note 111, p.121. Voir aussi J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 14 et ss.

¹¹⁵ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 8, 181 : “France’s ministry of health agreed to cover risperidone at J&J’s asking price if J&J performed studies to evaluate whether it helps patients stay on their medications. If the studies show otherwise, J&J will reimburse France a portion of the money it spent on the drug”. Voir aussi HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, *Avis du 5 mai 2010 : Risperidone*, France, 2010, en ligne : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/risperdalconsta_-_ct-7257.pdf> (site consulté le 29 mars 2012).

¹¹⁶ J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 15 : “In this agreement, called “price maintained according to evidence generation” and which applies to Glitazone, consensus was reached that the reimbursement price would only be maintained if the medicine achieved a higher ASMR (Amelioration *du service medical rendu*, which refers to the additional therapeutic benefit versus current standards) price rating depending on the results of observational/clinical studies. If the results of those studies are negative, the company is required to pay back the difference for past utilisation and apply a price reduction on future sales.”

			intermédiaires	
.2008	Gasulfase (Naglazyme)/ <i>Syndrome de Maroteaux-Lamy</i>	Haute Autorité de la Santé – BioMarin	Entente prix-volume	Entente prix-volume avec remboursement au gouvernement en cas de dépassement du budget alloué. Entente dont les termes sont confidentiels. Se termine en 2013 ¹¹⁷ .
2008	Eculizumab (Soliris)/ <i>Hémoglobinurie hémolytique nocturne</i>	Haute Autorité de la Santé – Axelion	Entente prix-volume	Entente prix-volume avec remboursement au gouvernement en cas de dépassement du budget alloué. Entente dont les termes sont confidentiels. Se termine en 2013 ¹¹⁸ .

¹¹⁷ J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p.15. Voir aussi J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 4.

¹¹⁸ *Id.* Voir aussi J. ADAMSKI, et al., préc., note 4, 4.

ANNEXE D : AUSTRALIE

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

À l'issue de l'évaluation, le PBAC et le PBPA peuvent émettre la recommandation de conclure une entente de partage de risques avec la compagnie pharmaceutique en précisant la nature que l'entente devrait prendre. Le cas échéant, le *Australian Government Solicitor* rédige une ébauche d'entente qui est soumise à la compagnie pharmaceutique. Celle-ci est alors libre de proposer des modifications à la condition que celles-ci soient appuyées par une preuve d'atteinte possible à ses intérêts commerciaux. Le *Department of Health and Ageing* (DHA) est responsable de contracter ces ententes avec les compagnies¹¹⁹.

Au moment d'écrire ces lignes, plus d'une cinquantaine d'ententes prix-volume avaient été conclues en Australie. Il s'agit donc du type d'entente le plus courant en Australie¹²⁰. Ces ententes peuvent porter soit sur un médicament ou un groupe de médicaments visant la même indication¹²¹. Le DHA définit dans ses lignes directrices deux types d'ententes, soit les *Rebating or Recovery Arrangements* et les *Price/Volume Arrangements*, que nous assimilons toutes deux, aux fins de ce rapport, à des ententes prix-volume. Ces deux classes ne diffèrent en fait que par le caractère rétroactif de l'ajustement des prix de la première classe d'entente¹²².

¹¹⁹ DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING, *Guidelines for Deeds of Agreement for the Pharmaceutical Benefits Scheme*, août 2009, p. 9, en ligne: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/deedsagreement/Guidelines_for_Deeds_of_Agreement.pdf> (site consulté le 5 mars 2012).

¹²⁰ J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 4.

¹²¹ Meir PUGATCH, Paul HEALY and Rachel CHU, *Sharing the Burden: Could risk-sharing change the way we pay for healthcare?*, The Stockholm Network, 2010, p. 16.

¹²² DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING, préc., note 119, p. 10-11:

Rebating or Recovery Arrangements

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

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

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

Le PBAC peut aussi recommander la conclusion d'ententes à portée clinique, soit visant la collecte de données additionnelles (*Data provision arrangements*)¹²³.

Une particularité intéressante du modèle australien est qu'il prévoit les différentes modalités et décisions que peuvent prendre le PBAC et le PBPA advenant qu'une compagnie pharmaceutique présente une demande d'évaluation pour un médicament destiné au traitement d'une indication pour laquelle il existe déjà un médicament faisant l'objet d'une entente de partage de risques. À ce sujet, le PBAC peut recommander l'inscription du nouveau médicament à la condition que la compagnie se joigne à l'entente de partage de risques conclue pour le médicament précédemment listé¹²⁴.

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

Price Volume Arrangements

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

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

¹²³ *Id.*, p. 11:

Data provision arrangements

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

¹²⁴ *Id.*:

Shared Deeds of Agreement

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

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

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

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

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

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

Example:

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

Tableau 6 : Ententes conclues en Australie

Année	Médicaments <i>l'indication</i>	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2002	Progesterone gel (Crinone)/ <i>Technique de reproduction</i>	DHA – Serono	Diminution de prix	La compagnie fournit un rabais de 49.5 % sur le produit ¹²⁵ .
2003	Etanercept (Enbrel)/ <i>Arthrite rhumatoïde</i>	DHA – Wyeth	Entente de couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche / Entente prix- volume	Le Enbrel a été inscrit suite à la conclusion d'une entente entre le PBAC, Wyeth et la Australian Rheumatology Association, prévoyant la création d'un registre en raison d'incertitudes par rapport au coût-efficacité du médicament et d'incertitudes par rapport à sa sécurité à long terme. Le gouvernement a évalué le coût total du schème à 140 millions A\$, alors que Wyeth l'avait estimé à 100 millions A\$; Wyeth s'est donc engagé à rembourser les dépenses supérieures à ce montant. Pugatch et al. rapportent cependant que les données laissent croire que le plafond n'a jamais été dépassé. ¹²⁶
2005	Abacavir (Ziagen)/ <i>VIH</i>	DHA – GlaxoSmithKline	Diminution de prix	La compagnie fournit sans frais un cycle d'Abacavir sur trois ¹²⁷ .

¹²⁵ J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 6 : “ Cirone progesterone gel - Listing was achieved with the help of a 49.5% discount”.

¹²⁶ M. PUGATCH, P. HEALY and R. CHU, préc., note 121, 16 :

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

¹²⁷ J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 6 : “Abacavir - the Pharmaceutical Benefit Scheme would only pay for 2 packs for every 3 supplied”.

2006	Deferasirox (Exjade)/ <i>Régulation de l'érythropoïèse.</i>	DHA – Novartis	Diminution de prix	La compagnie fournit un rabais de 20 % sur le produit ¹²⁸ .
Les ententes qui suivent, à portée strictement financière (prix/volume ou ristournes), nous ont été communiquées par un représentant du PBAC. Leurs termes sont confidentiels.				
-	Abatacept (Orencia)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Bristol-Myers Squibb	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Adalimumab (Humira)/ <i>Psoriasis sévère en plaques</i>	DHA – Abott	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Adalimumab (Humira)/ <i>Arthrite rhumatoïde sévère</i>	DHA – Abott	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Adalimumab (Humira)/ <i>Crohn</i>	DHA – Abott	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Adapalene (Différine) / <i>Acné sévère</i>	DHA – Galderma	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Ambrisentan (Volibris) / <i>Hypertension artérielle pulmonaire</i>	DHA – GlaxoSmithKline	Entente à portée financière	Termes confidentiels
-	Azacitidine (Vidaza)/ <i>Syndrome myelodysplastique</i>	DHA – Celgene	Entente à portée financière	Termes confidentiels

¹²⁸ *Id.* : “Cirone progesterone gel - Listing was achieved with the help of a 49.5% discount, and Deferasirox - a 20% discount was applied to achieve reimbursement”.

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

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

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

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

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

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

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

ANNEXE E : ALLEMAGNE

Le processus d'évaluation des médicaments en Allemagne a été grandement modifié en 2011. Avant cette date, aucune mesure d'établissement des prix ne s'appliquait aux produits pharmaceutiques. La compagnie était donc libre d'établir librement le prix de vente¹²⁹. Cependant, afin d'éviter que les produits se retrouvent sur la liste « négative » de remboursement, plusieurs ententes prévoyant des ristournes ou prix-volume ont alors été signées par les *Sickness Funds*, soit les Agences régionales de la santé, et les compagnies pharmaceutiques. Ces ententes étaient de nature strictement financière et hautement confidentielles¹³⁰.

Depuis janvier 2011, la conclusion d'ententes de partage de risques peut se faire à l'issue d'un processus centralisé d'évaluation des produits pharmaceutiques conduit conjointement par le *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) et le *Federal Joint Committee* (FDL)¹³¹. Tous les produits pharmaceutiques brevetés recevant l'autorisation de commercialiser doivent maintenant faire l'objet de ce processus d'évaluation¹³².

Notons que le nouveau prix atteint à l'issue de négociations n'est pas le prix officiel d'inscription, qui demeure celui publiquement identifié au moment de l'inscription du médicament à la liste de médicaments remboursables¹³³. Ce prix affiché est celui qui s'applique aux assureurs privés¹³⁴.

¹²⁹ Andreas GERBER, Stephanie STOCK et Charalabos-Markos DINTSIOS, "Reflections on the Changing Face of German Pharmaceutical Policy: How Far is Germany from Value-Based Pricing?" (2011) 29-7 *Pharmacoeconomics* 549, 549.

¹³⁰ J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 4.

¹³¹ A. GERBER, S. STOCK et C.-M. DINTSIOS, préc., note 129, 549.

¹³² Diana OGNANOVA, Annette ZENTNER et Reinhard BUSSE, "Pharmaceutical reform 2010 in Germany: Striking a balance between innovation and affordability" (2011) 17-1 *Eurohealth* 11,11.

¹³³ A. GERBER, S. STOCK et C.-M. DINTSIOS, préc., note 129, 552.

¹³⁴ D. OGNANOVA, A. ZENTNER et R. BUSSE, préc., note 132,12-13.

Tableau 7 : Ententes conclues en Allemagne

Année	Médicaments/ <i>Indication</i>	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
-	Analogues d'insuline / <i>Diabète</i>	<i>Sickness Funds</i> – Compagnie	Entente confidentielle	Entente confidentielle ¹³⁵
-	Olanzapine (Zyprexa) / <i>Schizophrénie</i>	<i>Sickness Funds</i> – Compagnie	Entente confidentielle	Entente confidentielle ¹³⁶
-	Risperidone (Risperdal) / <i>Schizophrénie</i>	<i>Sickness Funds</i> – Compagnie	Entente confidentielle	Entente confidentielle ¹³⁷
-	Clopidrogel (Plavix) / <i>Événements thrombolitiques</i>	<i>Sickness Funds</i> – Compagnie	Entente confidentielle	Entente confidentielle ¹³⁸
2007	Zoledronic acid (Zometa et Aclasta)/ <i>Ostéoporose</i>	Deutsche Angestellten- Krankenkasse – Novartis	Entente de garantie de résultats – critères d'évaluation	Dans cette entente, Novartis couvre le prix du médicament pour tout patient subissant une fracture un an après l'initiation du traitement à l'un de ces médicaments ¹³⁹ .

¹³⁵ J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 4 : “Current schemes include the insulin analogues.”

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

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

¹³⁸ *Id.* : “Current schemes include [...] clopidrogel.”

¹³⁹ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D, L. VEENSTRA, préc., note 8, 186. “Novartis will cover the drug costs of any patient who experiences a fracture within 1 year of being treated with zoledronic acid. In return, the insurer agrees to shift the treatment of its patients to zoledronic acid and ensure Novartis a share of the osteoporosis market.”

			finaux	
2008	Cyclosporin A (Sandimmun optoral), mycophenolic acid (myfortic) or ceverolimus (certican)/ <i>Immuno-suppresseur/ Transplantation de foie</i>	Deutsche Angestellten-Krankenkasse – Novartis	Entente de garantie de résultats – critères d'évaluation finaux	Dans cette entente, Novartis couvre le prix du médicament pour tout patient perdant son foie à la suite d'une transplantation ¹⁴⁰ .

¹⁴⁰ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 8, 186. “Novartis agrees to refund the cost of cyclosporin, mycophenol acid or everolimus if a patient loses his/her donor kidney”.

ANNEXE F : SUÈDE

En Suède, le processus d'établissement des prix et celui d'évaluation pour le remboursement des médicaments sont effectués par un processus unique conduit par le *Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* («TLV») ¹⁴¹. La méthode d'évaluation présente plusieurs similarités avec le *Value Based Pricing* («VBP»). Lorsque le ratio coût-efficacité d'un médicament est jugé trop élevé ou incertain suite à l'évaluation par le TLV, et que la recommandation est négative ou positive assortie de conditions, la compagnie est invitée à délibérer sur ces conditions ou restrictions ¹⁴².

Les ententes négociées entre le TLV et la compagnie pharmaceutique visent habituellement à générer des données cliniques sur les incertitudes qui peuvent subsister à l'issue de l'évaluation ¹⁴³. Le TLV n'effectue pas de négociation directe sur le prix des médicaments ¹⁴⁴.

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

¹⁴¹ Szymon JAROWSLASKI et Mondher TOUMI, "Market Access Agreements for Pharmaceuticals in Europe : Diversity of Approaches and Underlying" (2011) 11-259 *BMC Health Services Research* 1,2.

¹⁴² PHARMACEUTICAL BENEFITS BOARD, *Working guidelines for the pharmaceutical reimbursement review*, 2007, p.15, en ligne : < <http://www.tlv.se/Upload/English/Guidelines-for-Companies.pdf>> (site consulté le 8 février 2012).

¹⁴³ Michael WILLIS, Ulf PERSSON, York ZOELNER et Birgit GRADL, "Reducing Uncertainty in Value-Based Pricing Using Evidence Development Agreements: The Case of Continuous Intraduodenal Infusion of Levodopa/Carbidopa (Duodopa®) in Sweden" (2010) 8-6 *Applied Health Economics & Health Policy* 377, 380.

¹⁴⁴ PHARMACEUTICAL BENEFITS BOARD, *The Swedish Pharmaceutical Reimbursement System*, 2007, p. 3, en ligne : <<http://www.tlv.se/Upload/English/ENG-swe-pharma-reimbursement-system.pdf>> (site consulté le 8 février 2012).

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

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

Not possible to efficiently set prices

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

Let the market work as freely as possible

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

Stimulate innovations

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

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

Tableau 8 : Ententes conclues en Suède

Année	Médicaments / Indication	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2003	Levodopa/Cardidopa (Duodopa)/ <i>Parkinson</i>	PBB – Abbott Labs	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur le coût-efficacité sont requises ¹⁴⁵ .
2003	Insulin glargine (Lantus)/ <i>Diabète</i>	PBB – Sanofi- Aventis	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur le coût-efficacité sont requises chez les patients atteints de diabète de type II ¹⁴⁶ .
2003	Orlistat (Xenical) and sibutramine (Sibutral)/ <i>Obésité</i>	PBB – Roche et Abbott Labs	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données sur l'utilisation dans le système de santé suédois sont requises ¹⁴⁷ .
2003	Gel de Testosterone (Androgel)/ <i>Hypogonadisme</i>	PBB – Abbott Labs	Couverture avec développement de la preuve –	Des données sur l'utilisation dans le système de santé suédois sont requises ¹⁴⁸ .

¹⁴⁵ M.WILLIS, U. PERSSON, Y. ZOELLNER et B. GRADL, préc., note 143, 378 :

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

¹⁴⁶ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 8, 181.

¹⁴⁷ *Id.*

¹⁴⁸ *Id.*

			seulement avec recherche	
2003	Rosuvastatin (Crestor) et ezetimibe (Ezetrol)/ <i>Hypercholestérolémie</i>	PBB – AstraZeneca, Merck Sharp & Dome Schering Plough	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données sur la pratique clinique en Suède et sur les effets à long terme sur la morbidité et sur la mortalité sont requises ¹⁴⁹ .
2004	Insulin detemir (Levemir)/ <i>Diabète</i>	PBB – Novo Nordisk	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	La compagnie doit fournir des données additionnelles sur la relation entre les événements d’hypoglycémie nocturnes et sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur les bénéfices à long terme de la thérapie ¹⁵⁰ .
2004	Efalizumab (Raptiva)/ <i>Psoriasis en plaques</i>	PBB – Roche	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur la qualité de vie et sur l’efficacité à long terme provenant de l’usage dans la pratique clinique en Suède sont requises ¹⁵¹ .
2004	Risperidone (Risperdal)/ <i>Schizophrénie</i>	PBB – Johnson & Johnson	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur la qualité de vie et sur l’efficacité à long terme provenant de l’usage dans la pratique clinique en Suède sont requises ¹⁵² .
2005	Pimecrolimus (Elidel)/ <i>Eczéma atopique</i>	PBB – Novartis	Couverture avec développement de la preuve –	Des données additionnelles sur l’efficacité du pimecrolimus chez les patients résistant au traitement stéroïdien et sur l’usage dans la pratique clinique quotidienne sont requises ¹⁵³ .

¹⁴⁹ *Id.*

¹⁵⁰ *Id.*, p. 4 : “The company must provide additional data on the relationship between the number of nightly hypoglycemia events and patients’ quality of life as well as the long-term benefits of therapy.”

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

¹⁵² *Id.*: “Additional data on quality of life and hospitalization from use in real clinical practice required.”

			seulement avec recherche	
2006	Inhalable insulín (Exubera) <i>Diabète</i>	PBB – Pfizer	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles pour supporter la valeur économique de l'insuline inhalable dans un contexte clinique quotidien en Suède sont requises ¹⁵⁴ .
2006	Rimonabant (Acomplia)/ <i>Obésité</i>	PBB – Sanofi Aventis	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur les effets à long terme et sur la valeur économique dans un contexte suédois d'utilisation quotidienne sont requises ¹⁵⁵ .
2006	Rasagiline (Azilect)/ <i>Parkinson</i>	PBB – H. Lundbeck	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur le coût-efficacité de la rasagiline versus l'entakapon et la seligilin sont requises ¹⁵⁶ .
2007	Lyophilisate (DesmoMelt)/ <i>Énurésie nocturne</i>	PBB – ALK Sverige	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur les effets à long terme du lyophilisate et une nouvelle évaluation économique basée sur les coûts et les effets dans la pratique médicale suédoise sont requises ¹⁵⁷ .
2007	Varenicline (Champix)/	PBB – Pfizer	Couverture avec développement	Des données additionnelles sur les effets à long terme provenant du Champix en Suède sont requises ¹⁵⁸ .

¹⁵³ *Id.*: “The company shall provide additional data on the effect of pimecrolimus for patients who are resistant to steroid-treatment and its use in the Swedish clinical day-to-day setting.”

¹⁵⁴ *Id.*: “The company shall provide additional data to support the economic value of inhalable insulin in a Swedish clinical day-to-day setting.”

¹⁵⁵ *Id.*: “The company shall provide additional data on the long-term effects of rimonabant and its economic value in a Swedish clinical day-to-day setting.”

¹⁵⁶ *Id.*: “The company shall provide additional data on the cost-effectiveness of rasagiline versus entakapon and selegilin.”

¹⁵⁷ *Id.*: “The company shall provide additional data on the long-term effects of lyophilisate and a new health-economic evaluation based on costs and medical effects of the drug in clinical practice.”

¹⁵⁸ *Id.*: “The company shall provide additional data on the long-term effects of Champix.”

	<i>Arrêt du tabagisme</i>		de la preuve – seulement avec recherche	
2007	Human papillomavirus quadrivalent (Gardasil)/ <i>Vaccin</i>	PBB – Sanofi Pasteur	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur le cout-efficacité à long terme sont requis ¹⁵⁹ .
2007	Rotigotine (Neupro)/ <i>Parkinson précoce</i>	PBB – Schwarz Pharma	Couverture avec développement de la preuve – seulement avec recherche	Des données additionnelles sur l’efficacité du Neupro dans un contexte quotidien d’utilisation sont requis ¹⁶⁰ .

¹⁵⁹ *Id.*: “The company shall provide additional data on ongoing and planned studies in order to determine the cost-effectiveness from a long-term perspective. Data provided every 6 months starting from 01/10/2007.”

¹⁶⁰ *Id.*: “The company shall provide additional data the effect of Neupro in the Swedish clinical day-to-day setting.”

ANNEXE G : ITALIE

L'Italie est l'un des pays ayant le plus largement implanté l'utilisation des ententes de partage de risques, principalement pour les médicaments indiqués pour le traitement du cancer. Aucun instrument législatif ne prévoit spécifiquement ces outils; leur utilisation est plutôt intrinsèque au processus de négociation et d'établissement des prix des médicaments, qui est fait conjointement en Italie¹⁶¹. À la suite de commercialisation d'un médicament, c'est le *Comité pour l'établissement des prix et pour le remboursement de l'Agence italienne des médicaments* (AIFA) qui effectue l'évaluation et qui propose différents types d'ententes de partage de risques selon l'incertitude relative au remboursement du médicament. L'Italie a son propre système de classification des ententes de partage de risques : (1) paiement avec garantie de résultats (*Payment by results*), (2) partage de coûts (*Cost-sharing*) et (3) partage de risques (*Risk-sharing*)¹⁶².

Les ententes de partage de coûts sont strictement basées sur des considérations financières. Espin et al. ont cependant relevé environ 35 ententes prix-volume pour des produits pharmaceutiques¹⁶³. Ces ententes étant cependant confidentielles, nous ne connaissons ni les médicaments ni les termes en faisant l'objet. Les ententes de partage de coûts en Italie incluent aussi les ententes de gratuité de début de traitement¹⁶⁴.

Les ententes de paiement avec garantie de résultats et de partage de risques lient le remboursement d'un médicament aux résultats cliniques obtenus. En effet, le ministère de la Santé italien module le remboursement selon la réponse clinique chez les patients. Pour les ententes de *paiement avec garantie de résultats*, les patients non-répondeurs cessent le traitement, et il y a remboursement complet du coût du traitement par la compagnie pharmaceutique¹⁶⁵. Les ententes de partage de risques prévoient quant à elles un remboursement partiel du coût du traitement chez les non-répondeurs¹⁶⁶.

¹⁶¹ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 16.

¹⁶² *Id.*

¹⁶³ *Id.*

¹⁶⁴ Livio GARATTINI et Gianluigi CASADEI, "Risk Sharing Agreements : What Lessons from Italy ?" (2011) 27-2 *International Journal of Technology Assesment in Health Care* 169, 169 : "Cost sharing includes no efficacy evaluation; there is just a price discount usually limited to the first 2-3 months or cycles of therapy. These discounts are usually monetary: manufacturers are expected to pay- back half of the reimbursed price."

¹⁶⁵ *Id.* Voir également J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 16.

¹⁶⁶ L. GARATTINI et G. CASADEI, préc., note 164, 169. Ces auteurs distinguent ces deux types d'ententes de la manière suivante :

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

Notons que l'AIFA a développé un portail internet contenant un registre permettant le suivi des patients recevant un traitement fourni dans le cadre d'une entente à portée clinique ¹⁶⁷. Malgré les avantages au niveau de la transparence de ces ententes, Garatini et Casadei soulignent néanmoins la difficulté d'implantation de ces ententes par rapport à des ententes à portée clinique, notamment en raison de leur complexité :

Concerns have been voiced recently about whether outcome arrangements should be preferred to the easier-to-manage price-volume agreements. The experience in Italy seems to support these doubts: despite their “science appeal,” the so-called innovative pricing arrangements are likely to represent a new but more complicated way of discounting and rebating, and the burden ties mainly on payers (i.e., the health authorities). Full transparency on the reliability of nonresponder criteria and actual compliance with registry requirements is needed to understand whether the current Italian experience can evolve toward a credible and consistent tool for assessing cost-effectiveness, and the impact on public expenditure should be transparent too ¹⁶⁸.

L'évaluation des médicaments étant intrinsèquement liée au processus de négociation, les types d'ententes portant sur l'inscription d'un médicament particulier pouvant être conclues par l'AIFA et une compagnie pharmaceutique ne sont pas limités à ceux prévus dans les lignes directrices de l'organisme. Il y a également les ententes de type *Multiple Innovative Access Schemes*, qui sont essentiellement des ententes basées sur des considérations financières, variant par leurs modalités ¹⁶⁹.

Il est intéressant de souligner que les auteurs Russo et al. ont rapporté que l'utilisation des ententes de partage de risques pour les médicaments a permis de réduire le temps nécessaire d'environ 256 jours pour qu'une nouvelle technologie soit accessible aux patients ¹⁷⁰.

¹⁶⁷ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 16 . Pour accéder au registre : <<http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/>>. Voir également à ce sujet L. GARATTINI et G. CASADEI, préc., note 164, 169.

¹⁶⁸ L. GARATTINI et G. CASADEI, préc., note 164, 170.

¹⁶⁹ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p.16.

¹⁷⁰ P. RUSSO, F. S. MENNINI, P. D. SIVIERO et G. RASI, préc., note 15, 2084 : authorization with a risk-sharing agreement was associated with a rapid patient access, characterized by a mean shortening of 256 days [i.e. a median of 83.7 days (SEM = 14.6) for the access of products authorized with a risk-sharing agreement versus a median of 342.7 days (SEM = 20.8) for the access of products authorized without a risk-sharing agreement; P < 0.001, Figure 1B].”

Tableau 9 : Ententes conclues en Italie

Année	Médicaments / indications	Parties contractantes	Type d'entente	Détails de l'entente
2002	Ensembles des médicaments	INHS – Compagnies, distributeurs, pharmaciens, régions	Entente de type « remboursement » (<i>payback</i>)	Les dépenses en médicaments ne peuvent dépasser 13 % du budget alloué à la santé en Italie. En cas de dépassement, il y a remboursement de 60 % des sommes par les compagnies pharmaceutiques, les grossistes et les distributeurs et de 40 % par la région dépassant ce seuil ¹⁷¹ .
-	Médicaments particuliers	INHS – Compagnies pharmaceutiques	Ententes prix-volume	Espin et al. ont fait état d'environ 35 ententes prix-volume visant des médicaments particuliers en Italie ¹⁷² .
2006	Dasatinib (Sprycel)/ <i>Leucémie myéloïde</i>	INHS – Bristol Myers Squibb	Diminution de prix au début de traitement / Continuation de	Le INHS paie le Sprycel la moitié du prix régulier pour les trois premiers mois pour tous les patients, puis la réponse est mesurée. Si elle est positive, le INHS paie ensuite le Sprycel au prix complet ¹⁷³ .

¹⁷¹ Jaime ESPIN et Joan ROVIRA, *Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe – Final Report*, Commission européenne, 2007, p. 109, en ligne : <<http://www.easp.es/web/Documentos/OtrosDocumentos/EASPRReportPandREurope.pdf>> (site consulté le 19 janvier 2012) :

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

Voir aussi J. ADAMSKI et al, note 4, 5.

¹⁷² J. ESPIN, J. ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 16 : “Italy has approximately 35 price volume agreements on pharmaceuticals.”

¹⁷³ T. STAFINSKI, C. J. MCCABE et D. MENON, préc., note 6, 130 :

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

	<i>chronique et Leucémie sévère lymphoblastique</i>		traitement conditionnelle	
2006	Erlotinib (Tarceva) <i>/Cancer du poumon</i>	INHS - Roche	Diminution de prix au début de traitement / Continuation de traitement conditionnelle	Le INHS paie le Tarceva la moitié du prix régulier pour les deux premiers cycles de traitement, puis la réponse est mesurée. Si elle est positive, le INHS paie subséquemment le Tarceva au prix régulier ¹⁷⁴ .
2007	Galantamine (Aricept), le Donepezil (Exelon) et la Rivastigmine (Reminyl)/ <i>Alzheimer</i>	INHS – Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson	Gratuité du début de traitement / Continuation de traitement conditionnelle	Schème CRONOS : Les médicaments faisant partie de CRONOS sont évalués par rapport à leur efficacité à court terme, trois mois après l'initiation du traitement. Lors de cette période, les médicaments étaient fournis sans frais par les compagnies. Ces médicaments sont remboursés pour une période maximale de deux ans. Si les patients étaient répondeurs au médicament, le payeur public remboursait ensuite le médicament ¹⁷⁵ .
2007	Sunitinib (Sutent)/ <i>Carcinome cellulaire rénal</i>	INHS – Pfizer	Diminution de prix au début du traitement / Continuation de traitement conditionnelle	Pour les trois premiers mois d'utilisation, un rabais de 50 % est donné aux hôpitaux. Si les médicaments sont efficaces chez un patient, ils sont ensuite remboursés à leur prix complet. Dans le cas contraire, le traitement est arrêté ¹⁷⁶ .
2007	Sorafenib (Nexavar)/	INHS – Bayer	Diminution de prix au début du	Pour les trois premiers mois d'utilisation, un rabais de 50 % est donné aux hôpitaux. Si les médicaments sont efficaces chez un

¹⁷⁴ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 24.

¹⁷⁵ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 8, 184 : “During first 3 months, patients starting Alzheimer’s disease drugs are assessed for short-term effectiveness. Drug provided free by manufacturer. If treatment goals are met after 3 months, treatment is continued for a max of 2 years—drug costs reimbursed by national health service.” Voir aussi J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 8.

¹⁷⁶ *Id.*, 6 : “A hospital discount of 50% applies to the first 2/3 months of Drugs treatment with [...] Sutent (sunitinib). For responding patients, the treatment is then reimbursed and the discount dropped.”

	<i>Carcinome cellulaire rénal</i>		traitement / Continuation de traitement conditionnelle	patient, ils sont ensuite remboursés à leur prix complet. Dans le cas contraire, le traitement est arrêté ¹⁷⁷ .
2008	Ivradidine (Corientor)/ <i>Angine Pectoris chronique</i>	INHS – Servier	Couverture avec développement de la preuve	L’AIFA a accepté le remboursement temporaire du Corientor pour un certain nombre de temps/patients, afin de pouvoir collecter des données cliniques concernant la sécurité et l’efficacité du médicament ¹⁷⁸ .
2008	Temsirolimus (Torisel) <i>/Carcinome rénal avancé</i>	INHS – Wyeth	Gratuité du début du traitement	Le Torisel est fourni sans frais pour les deux premiers mois d’utilisation, pour les patients non-répondeurs ¹⁷⁹ .
2008	Panitumumab (Vectibix)/ <i>Cancer colorectal</i>	INHS - Amgen	Garantie de résultats cliniques – critères intermédiaires / Continuation de traitement conditionnelle	L’INHS rembourse le médicament pour une durée de deux mois et la réponse est ensuite évaluée. Si la réponse est sous un seuil prédéterminé, il y a cessation de traitement chez le patient et remboursement de la totalité de 50 % des frais liés au médicament par la compagnie. Si elle est supérieure au seuil, il y a continuation du traitement ¹⁸⁰ .
2008	Avastin (Bevacuzimab)/ <i>Toutes</i>	INHS – Novartis	Plafond d’utilisation (de paiement) /	Les dépenses par patient pour le traitement des différentes indications approuvées ne peuvent dépasser 25,941 € par année ¹⁸¹ . Il est intéressant de noter que l’entente se fait indépendamment de

¹⁷⁷ *Id.* : “A hospital discount of 50% applies to the first 2/3 months of Drugs treatment with [...] Nexavar (sorafenib). For responding patients, the treatment is then reimbursed and the discount dropped.”

¹⁷⁸ T.STAFINSKI, C. J. MCCABE et D. MENON, préc., note 6, 123 : “Government agreed to provide provisional funding for drug for a given period of time and/or a given number of treated pts in order to collect relevant clinical information.”

¹⁷⁹ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 24 : “Risk sharing scheme requiring the manufacturer to pay back 50% of the costs for non-responder patients (evaluation after 2 months of treatment).”

¹⁸⁰ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D. L. VEENSTRA, préc., note 8, 6 : “Health outcomes guarantee; NHS pays the full price of lapatinib for a 3-month treatment cycle; response assessed after 3 months; NHS continues to pay for drug for pts who respond to treatment; company refunds the NHS for the cost of the drug for pts who do not respond to treatment.”

¹⁸¹ A. JIRILLO, F. VASCON et M. GIACOBBO, Bevacizumab in advanced cancer, too much or too little? (2008) 19-10 *Annals of Oncology* 1817, 1818.

	<i>indications</i>		Garantie de résultats – Critères intermédiaires / Continuation de traitement conditionnelles	l'indication et ne restreint pas le médecin à un protocole prédéterminé, ce qui lui permet de garder une certaine latitude dans sa pratique. Pour toutes les indications, il y a réévaluation de l'efficacité après 6 mois du début du traitement. Si le médicament n'a pas atteint un certain niveau d'efficacité prédéterminé selon l'indication, Roche doit rembourser 50 % des coûts associés au traitement. Il est intéressant de noter que des ententes de « plafond d'utilisation » existent également en Suède et aux États-Unis pour ce médicament ¹⁸² .
2009	Nilotinib (Tasigna)/ <i>Leucémie Myéloïde chronique</i>	INHS – Novartis	Garantie de résultats cliniques – critères intermédiaires / Continuation de	Novartis rembourse les frais du Nilotinib si un patient initiant le traitement n'atteint pas la réponse hématologique prédéterminée après un mois de traitement, et cessation du traitement ¹⁸³ .

¹⁸² *Id.*:

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

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

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

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

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

Voir aussi J. ADAMSKI et al., préc., note 4, 7.

¹⁸³ J.J. CARLSON, S.D. SULLIVAN, L.P. GARRISON, P.J. NEUMANN et D, L. VEENSTRA, préc., note 8, 6 : “Novartis has agreed to refund the cost of treatment with nilotinib for CML for every patient who does not reach an agreed hematological response after 1 month.”

			traitement conditionnelle	
2009	Lapatinib (Tykerb)/ <i>Cancer du sein HER2+</i>	INHS – GlaxoSmithKline	Garantie de résultats cliniques – critères intermédiaires / Continuation de traitement conditionnelle	L’INHS rembourse le médicament pour une durée de trois mois et la réponse est ensuite évaluée. Si la réponse est sous un seuil prédéterminé, il y a cessation de traitement chez le patient et remboursement de la totalité des frais liés au médicament par la compagnie. Si elle est supérieure, il y a continuation du traitement ¹⁸⁴ .
2009	Bortezomib (Velcade)/ <i>Myélome multiple</i>	INHS – Jansenn	Diminution de prix au début du traitement	Pour le premier cycle de traitement, soit six semaines, un rabais de 50 % est donné sur le Velcade et la réponse est ensuite évaluée. Si le traitement est efficace chez un patient, il est ensuite remboursé à son prix complet. Dans le cas contraire, le traitement est arrêté ¹⁸⁵ .

¹⁸⁴ *Id.*,: “Health outcomes guarantee; NHS pays the full price of lapatinib for a 3-month treatment cycle; response assessed after 3 months; NHS continues to pay for drug for pts who respond to treatment; company refunds the NHS for the cost of the drug for pts who do not respond to treatment”

¹⁸⁵ J. ESPIN, J.ROVIRA et L. GARCÍA, préc., note 12, p. 23 : “Cost-sharing scheme based on requiring the manufacturer to pay back 50% of the expenses for all eligible patients for the first treatment cycle (6 weeks of treatments).”

Annexe 2

Entente avec reconnaissance de dépenses en R-D

Rapport rédigé dans le cadre du Contrat pour l'accès aux médicaments et pour l'innovation au Québec (CAMI)

Par François Vaillancourt et Joëlle Chatel-DeRepentigny

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
MÉTHODOLOGIE	3
DÉFINITIONS GÉNÉRALES	4
1. SECTEUR DES SCIENCES DE LA VIE – PORTRAIT AGRÉGÉ	8
COÛTS D'OPÉRATION	8
EMPLOIS TOTAUX	9
BÉNÉFICES DIRECTS DE LA R-D DANS LE SECTEUR DES SCIENCES DE LA VIE	10
NOMBRE DE BREVETS	10
PUBLICATIONS	11
BÉNÉFICE SOCIÉTAL DE LA R-D	12
DÉVELOPPEMENT DES EXPERTISES ET CONNAISSANCES	13
CONCLUSION	15
2. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	17
EMPLOIS	17
DÉPENSES EN R-D	18
RETOMBÉES INDIRECTES DE LA R-D DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	21
VENTES	22
RECETTES FISCALES	23
CONCLUSION	24
3. ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIE	25
DÉPENSES ET EMPLOIS EN R-D	25
RETOMBÉES DE LA R-D DES ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIES	26
ÉTAT DU FINANCEMENT	28
CONCLUSION	29
4. RECHERCHE UNIVERSITAIRE	30
DÉPENSES	30
EMPLOIS	31
ÉTAT DU FINANCEMENT	33
CONCLUSION	35
5. CONCLUSION	37

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - Emplois reliés au secteur des sciences de la vie au Québec, 2005	9
TABLEAU 2 - Ratio du nombre de publications pour les secteurs de la biologie, de la recherche biomédicale et de la médecine clinique par millions de dollars de DIRD, 1989-2008	12
TABLEAU 3 - Estimations canadiennes du rendement externe domestique des investissements en R-D, 1988-2004	14
TABLEAU 4 - Indicateurs pour les entreprises de biotechnologies au Québec, 1999-2005	27
TABLEAU 5 - Nombre de personnes employées à la recherche et développement en enseignement supérieur, par catégorie du personnel, Québec, Ontario et Canada, 2010	32
TABLEAU 6 - Répartition des dépenses en R-D dans les universités selon leur secteur de financement, sciences naturelles et génie, 2010	33

LISTES DES FIGURES

FIGURE 1 - Comparaison des coûts pour divers secteurs des sciences de la vie, 2011	9
FIGURE 2 - Types de rendements de la R-D	14
FIGURE 3 - Total du personnel en recherche et développement (équivalence temps plein) pour le secteur de la fabrication de produits pharmaceutiques et de médicaments, 1997-2009	17
FIGURE 4 - Dépenses de R-D au Québec par les compagnies pharmaceutiques de produits brevetés (en millions de dollars courants), 1991-2011	19
FIGURE 5 - Dépenses totales intra-muros au titre de la R-D (DIRD) dans les entreprises de fabrication de produits pharmaceutiques et de médicaments, 1997-2010 (dollars x 1 000 000)	20
FIGURE 6 - Dépenses totales en R-D traditionnellement reconnue par les entreprises pharmaceutiques innovatrices de produits brevetés, 2002-2011 (dollars x 1 000 000)	21
FIGURE 7 - Ratio entre la R-D et les ventes au Québec, au Canada et dans les pays comparables, 2004 (%)	22
FIGURE 8 - Ratio entre la R-D et les ventes pharmaceutiques au Québec, 1999-2006 (%)	23
FIGURE 9 - Dépenses de R-D en biotechnologies, au Canada, 1999-2005 (dollars courants x 1 000 000)	25
FIGURE 10 - Répartition des produits biopharmaceutiques en développement au Canada, 2010	26
FIGURE 11 - Dépenses intra-muros de R-D du secteur de l'enseignement supérieur (DIRDES), sciences de la santé, Québec, 1990-2009 (millions de dollars courants)	30
FIGURE 12 - Dépenses intra-muros de R-D du secteur de l'enseignement supérieur (DIRDES), par habitant, sciences de la santé, Québec et Ontario, 1991-2009 (en millions de dollars courants)	31
FIGURE 13 - Nombre de personnes employées en recherche et développement au Québec, par catégorie d'employeur, 2000-2010	32
FIGURE 14 - Répartition des dépenses en R-D dans les universités selon leur secteur de financement, sciences naturelles et génie, 1990-2010	34
FIGURE 15 - Subventions et contrats de recherche selon la source de financement, (1) part totale du domaine des sciences de la santé dans l'ensemble des domaines de recherche universitaire et (2) parts des secteurs de financement dans le domaine des sciences de la santé, Québec, 1992-1993 à 2003-2004	34

INTRODUCTION

L'entente avec reconnaissance de dépenses en recherche et développement implique la reconnaissance par le gouvernement de dépenses par la compagnie pharmaceutique en recherche et développement (R-D) dans l'évaluation du coût du médicament (le coût du médicament est réduit en fonction de la valeur de la dépense). La présente analyse cherche à évaluer les retombées économiques de dépenses en R-D¹.

Aux fins de cette section, nous identifions trois principaux types d'ententes :

- R-D traditionnellement reconnue et effectuée dans l'année précédente au dépôt de la proposition d'entente par une compagnie pharmaceutique soumissionnaire.
- R-D traditionnellement reconnue et effectuée par la compagnie pharmaceutique novatrice soumissionnaire pendant la durée de l'entente advenant sa conclusion.
- Dépenses en R-D par la compagnie pharmaceutique novatrice soumissionnaire dans un fonds de R-D géré par le gouvernement et dont le but est de stimuler le développement de partenariats dans l'industrie pharmaceutique, le milieu de la recherche universitaire et les petites et moyennes compagnies du secteur des sciences de la vie au Québec.

Il sera question dans cette section de qualifier les types de rendements attendus, afin de montrer le type d'entente à préconiser entre le gouvernement et les compagnies pharmaceutiques novatrices. Ce faisant, nous dressons tout d'abord un portrait du secteur des sciences de la vie en présentant les indicateurs de la vigueur de la R-D dans une perspective sociétale et gouvernementale. Une seconde section analyse les tendances et conclut sur le type de dépenses en R-D à privilégier.

L'analyse des impacts de la R-D n'est pas chose facile due à l'intangibilité de certains des effets qui y sont associés (amélioration santé, augmentation connaissances et expertises), au risque des investissements en R-D pharmaceutique, ainsi qu'au montant très élevé d'investissements requis pour la création d'une nouvelle molécule. Des analyses faites avec les données américaines estiment le montant de R-D derrière l'homologation d'une nouvelle entité moléculaire entre 500 millions et 1,1 milliard de dollars US² (Di Masi et al., 2003; Adams et Brantner, 2006; Griller, 2006) et ces recherches s'échelonnent généralement sur une période de 10 à 15 ans (PhRMA, 2012). De plus, sur l'ensemble des nouveaux médicaments introduits sur le marché, seulement 2 sur 10 rapportent des revenus à la compagnie pharmaceutique qui égalent ou excèdent les coûts de R-D (Vernon et al., 2010 cité par PhRMA, 2012). Les compagnies innovatrices de médicaments brevetés ont encaissé 17,8 milliards de ventes pour 1244 produits médicamenteux brevetés et rapporté 991,7 millions dollars de dépenses (CEPMB, 2011). Ce qui équivaut à une moyenne de 14,3 millions de dollars de vente au Canada par molécule. En réalité, le marché est plutôt fait de quelques médicaments « *supervendeurs* » et de plusieurs médicaments qui rapportent beaucoup moins.

¹ Voir section DEFINITION.

² Ces coûts varient selon les maladies traitées, ainsi les coûts vont de 454 millions de dollars US pour les médicaments antibactériens à 1134 millions de dollars US pour le traitement des maladies respiratoires. (Adam et Brantler, 2006 via SECOR, 2006) Di Masi et al. (2003) analysent les données de 68 médicaments entre 1989 et 1999 et trouvent un coût actualisé moyen de 802 millions US \$ (dollars de 2000), alors qu'Adams et Brantner (2006) trouvent un coût actualisé moyen de 868 millions de \$ US (dollars de 2000) après avoir observé 3 000 composés ayant subi des essais cliniques entre 1989 et 2002. Les dépenses moyennes tiennent compte des coûts directs associés à la recherche et du coût d'opportunité qui découle du fait que l'entreprise aurait pu utiliser ce montant pour d'autres investissements.

Les bénéfices sociaux qui découlent des résultats de la recherche pharmaceutique sont grands : prévention et traitement des maladies contagieuses, gestion des maladies chroniques, améliorations des traitements contre le cancer, améliorations diverses comme diminution de la douleur, efficacité des traitements, etc. Ces multiples avancées médicales ont un effet important sur l'espérance de vie de la population, la diminution de la souffrance, l'accélération des traitements, la baisse des coûts associés au système de santé, l'amélioration de la qualité de vie, etc. Des chercheurs ont cherché à mettre un montant sur ces impacts en chiffrant la valeur d'une année supplémentaire de vie en santé ou encore d'une hausse de l'espérance de vie. Nordhaus (2002) estime à 3 millions de dollars US la valeur d'une vie sauvée³, alors que Tolley et al. (1994; cité par Nordhaus, 2002) chiffre la valeur d'une vie à 2 millions de dollars (basée sur une espérance de vie de 39 années supplémentaires). Si on multiplie ces valeurs par le nombre de personnes touchées par les différentes maladies, on arrive rapidement à des chiffres intéressants, pourvu que les bénéfices des innovations touchent un assez grand nombre de patients. De plus, en terme économique, Lakdawalla et al. (2010) indiquent qu'un patient américain récemment diagnostiqué avec un cancer serait prêt à consacrer en moyenne jusqu'à la moitié de son salaire annuel pour avoir les chances de survie que les patients atteints du cancer ont en 2000 plutôt qu'en 1988 (p. 334). Ainsi, il est facile de voir que les bénéfices sociaux associés aux innovations en santé sont grands. Cependant, les bénéfices sociaux de la R-D en un endroit ne découlent pas de la production locale d'une innovation dans cet endroit, puisque lors de l'introduction d'une nouvelle molécule sur le marché, les brevets obtenus permettent à la compagnie d'exploiter la production du médicament au niveau mondial. Ce genre de bénéfices est intéressant si le gouvernement a un objectif de contribuer au bien public global, mais ne doit pas être considéré dans le cadre d'une analyse des bénéfices locaux sauf dans le cas où une maladie rare serait fortement concentrée au Québec. Les liens de causes à effets sont donc difficiles à identifier et c'est pourquoi nous ne pouvons établir les retombées d'un dollar de dépenses dans la R-D.

Plusieurs autres avantages résultent des dépenses en R-D des compagnies pharmaceutiques. Notons par exemple son rôle positif sur l'évolution de la grappe industrielle locale, la croissance des connaissances et des habiletés des travailleurs de l'industrie, le développement d'un pôle d'attraction pour de nouveaux projets, emploi d'une main-d'œuvre qualifiée et mieux rémunérée (Montréal InVivo⁴; CQDM, 2011; Boucher, 2012). Ce sont ces impacts économiques qui découlent directement de l'exploitation locale des effectifs de recherche en santé que nous tenterons de développer qualitativement dans la partie décrivant les bénéfices sociaux.

Notre évaluation se décline donc en cinq sous-sections. En première partie, quelques indicateurs permettent de tracer le portrait économique de l'effort en recherche et développement du secteur des sciences de la vie au Québec. Par la suite, le rapport présente tour à tour les données descriptives des secteurs pharmaceutiques, des entreprises en biotechnologie et de la recherche universitaire en santé, afin d'évaluer les retombées potentielles selon les types d'entente. Nous terminons ensuite par une section qui revient sur les grandes tendances industrielles du secteur des sciences de la vie et présente nos conclusions quant à l'entente de reconnaissances des dépenses en R-D en distinguant entre la R-D reconnue et effectuée par les entreprises pharmaceutiques innovatrices et celle déléguée dans un fonds dédié géré par le gouvernement.

³ L'auteur estime un modèle de consommation pour un cycle de vie et prend la différence de valeur de la consommation entre les différentes courbes de gains d'espérance de vie pour une personne à partir de 40 ans.

⁴ En ligne : <http://www.montreal-invivo.com/fr/>

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie de recherche du présent rapport comprend deux éléments : 1) la recherche et l'examen de statistiques descriptives probantes de l'état des industries du secteur des sciences de la vie et 2) une revue de littérature scientifique, afin de pouvoir asseoir nos conclusions sur des observations rigoureuses.

Dans un premier temps, nous avons effectué une recherche dans les principales bases de données canadiennes telles que Statistique Canada (CANSIM), le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB), l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ, Enquête sur l'innovation, les sciences et la technologie) et l'OCDE. Nous traçons ainsi un portrait économique du secteur des sciences de la vie, afin de montrer son importance relative par rapport au reste de l'économie québécoise, au Canada et ailleurs dans le monde. Étant donné la disponibilité des données, des tendances générales sont tracées pour de grands sous-ensembles du secteur des sciences de la vie. Cependant, plus les données décrivent des sous-groupes précis de l'économie et plus les statistiques sont ponctuelles et s'étendent sur de moins longues périodes de temps, ce qui limite la portée de nos observations.

Afin d'appuyer nos conclusions, nous recensons aussi des opinions de certains acteurs du milieu (entreprises, universités, organismes, etc.).

Avant de commencer l'analyse, certains termes doivent être définis pour situer le lecteur et préciser les définitions utilisées par chacune de nos sources d'information (Statistique Canada, CEPMB, ISQ, OCDE).

DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Secteur des sciences de la vie

Avant de commencer, il importe de distinguer les différentes industries qui composent le secteur des sciences de la vie. Selon la définition d'Industrie Canada, le secteur des sciences de la vie comprend les petites et moyennes entreprises qui mettent au point des produits diagnostiques, biopharmaceutiques et pharmaceutiques et des appareils médicaux, ainsi que les entreprises multinationales qui exploitent des filiales dans les domaines de la recherche, du développement et de la fabrication⁵. Nous tenterons donc, dans la mesure du possible et selon la disponibilité des données, de montrer les indicateurs pour chacune des industries qui composent le secteur des sciences de la vie. Montréal In Vivo, organisme sans but lucratif représentant la grappe des sciences de la vie et des technologies de la santé dans la région métropolitaine de Montréal, classe les industries selon les catégories suivantes : universités, centres de recherche, entreprises pharmaceutiques, entreprises en biotechnologie, entreprises en recherche contractuelle et technologies médicales. Dans le présent rapport, nous avons choisi de présenter trois principales catégories soient : (1) les entreprises pharmaceutiques, (2) les entreprises de biotechnologies et (3) les universités et les centres de recherche. Bien que les entreprises de technologies médicales et de recherche contractuelle fassent aussi partie du secteur des sciences de la vie, elles ne font pas partie du focus de notre analyse.

(1a) Entreprises de produits pharmaceutiques et de médicaments (Statistique Canada)

Ce groupe comprend les établissements dont l'activité principale est la fabrication de drogues, de médicaments et de produits connexes destinés à l'homme ou aux animaux. Les établissements faisant partie de cette classe peuvent utiliser un ou plusieurs procédés, notamment des procédés de base comme la synthèse chimique, la fermentation, la distillation et l'extraction par solvant, le classement, le concassage et le broyage, le conditionnement sous des formes adaptées à l'usage interne et externe comme les comprimés, les flacons, les ampoules et les pommades (selon la définition du Système de classification des industries de l'Amérique du Nord – SCIAN, 2007).

⁵ Définitions d'Industrie Canada, [En ligne] : <http://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/fra/accueil> (page consultée le 27 juin 2012).

(1b) Entreprises pharmaceutiques innovatrices de médicaments brevetés (CEPMB), aussi appelées brevetés

Le CEPMB n'inclut pas les sociétés pharmaceutiques qui n'ont fait aucune vente au Canada ou encore les entreprises qui vendent uniquement des produits médicamenteux non brevetés. Les résultats statistiques ne représentent pas les montants de recherche pharmaceutique totaux. Cependant, l'observation des tendances globales (emploi, dépenses, ventes/R-D) nous permet d'obtenir des indicateurs sur l'évolution générale de la R-D dans les entreprises pharmaceutiques.

(2) Entreprises de biotechnologie⁶

Les entreprises de biotechnologie se basent sur la manipulation d'organismes vivants dans le but de produire différents médicaments et soins de santé. Les biotechnologies sont donc un hybride entre les sciences des êtres vivants et de la biologie, et utilisent différentes techniques issues de disciplines connexes telles que la microbiologie, la biochimie, la biophysique, la génétique, la biologie moléculaire et l'informatique. L'OCDE (2005) décrit le secteur dans ces termes : « *l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services.* » (p. 22)

Pour Statistique Canada, ce type d'entreprise ne fait pas partie d'une seule catégorie industrielle du Système de Classification des Industries de l'Amérique du Nord (SCIAN). L'échantillon de leur enquête sur les biotechnologies comprend les entreprises ayant recours à la biotechnologie ou misant activement sur la biotechnologie dans leurs activités.

(3) Recherche université et centres de recherche

Cette catégorie comprend « *l'ensemble des universités et des grandes écoles, instituts de technologie et autres établissements postsecondaires, quels que soient l'origine de leurs ressources financières et leur statut juridique. Elle comprend tous les instituts de recherche, les stations d'essais et les centres hospitaliers qui travaillent sous le contrôle direct des établissements d'enseignement supérieur ou qui sont administrés par ces derniers ou leur sont associés.* » (OCDE, 2002, p.76)

Pour Statistique Canada, cette catégorie « *inclut toutes les universités, les instituts de technologie et autres établissements postsecondaires, quels que soient l'origine de leurs ressources financières et leur statut juridique. [Cet ensemble] comprend aussi les instituts de recherche, les stations d'essais et les cliniques qui travaillent sous le contrôle direct des établissements d'enseignement supérieur, ou sont administrés par ces derniers.* »⁷

⁶ Montréal In Vivo, Portrait sectoriel - <http://www.montreal-invivo.com/fr/miv/portraitSectoriel.php>

⁷ Statistique Canada, définitions, sources de données et méthodes : secteurs de financement et d'exécution de recherche et développement, 30-secteur de l'enseignement supérieur

Autres catégories⁸:

- Les entreprises en recherche contractuelle appuient les sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques dans la conduite d'essais cliniques, notamment sur les humains. (Ex. : Anapharm, Algorithme Pharma)
- Les technologies médicales sont concentrées dans le développement des innovations en technologies médicales et développement d'outils pour les hôpitaux (imagerie médicale, appareils orthopédiques, technologies de l'information, etc.).

Statistique Canada n'a pas effectué d'enquête sur ces secteurs précisément. Tous comme les biotechnologies, ces catégories ne se retrouvent pas dans une seule catégorie du SCIAN.

Types de dépenses en R-D

- La R-D traditionnellement reconnue correspond aux dépenses admissibles à des crédits d'impôt au sens des sous-sections 37(1) et 127(9) de la *Loi de l'impôt sur le revenu* et de la section 2900 du *Règlement de l'impôt sur le revenu* telles qu'elles sont rédigées au 1^{er} décembre 1987. Les dépenses reconnues sont essentiellement celles qui sont engagées au Canada pour la R-D intra-muros ou pour la R-D dirigée.
- La R-D non reconnue correspond aux dépenses non admissibles au crédit d'impôt selon la *Loi de l'impôt sur le revenu* rédigée au 1^{er} décembre 1987. Notons, par exemple, les dépenses associées aux études de marché, à la promotion des ventes, au contrôle de la qualité et aux essais courants, aux dépenses engagées à l'extérieur du Canada, coûts d'acquisition de droits tels que le droit de brevets, etc.
- Les autres types de dépenses liées à la R-D sont des dépenses non reconnues par la *Loi de l'impôt sur le revenu* dans sa version du 1^{er} décembre 1987, mais qui sont liées à la R-D. Par exemple, analyse de coûts-bénéfices, programme de pharmacovigilance, dépenses administratives reliées aux demandes d'essais cliniques, la surveillance de nouveaux médicaments dans le cadre de l'engagement d'avis de conformité, financement de chaires de recherches universitaires (recherche non dirigée) ou financement à risque de l'industrie des biotechnologies.

Dans ce texte, les données disponibles tiennent compte des dépenses traditionnellement reconnues uniquement, puisque les entreprises doivent faire leur demande de remboursement d'impôt relativement à ces montants. Il est donc plus facile de garder la trace de ces montants. Ainsi, les dépenses de R-D non reconnue ou les autres types de dépenses liées à la R-D ne sont pas comptabilisées dans les bases de données que nous avons parcourues. Les données de R-D traditionnellement reconnues sont aussi celles comptabilisées par le CEPMB dans leur rapport annuel.

Statistique Canada, l'Institut de la statistique du Québec et l'OCDE utilisent la définition de Manuel de Frascati (OCDE, 2002) qui définit la R-D comme : « *La recherche et le développement expérimental (R-D) englobent les travaux de création entrepris de façon systématique en vue d'accroître la somme des connaissances, y compris la connaissance de l'homme, de la culture et de la société, ainsi que*

⁸ Voir note 6

l'utilisation de cette somme de connaissances pour de nouvelles applications. » (p.34) Le plus souvent, les données présentées sont concentrées sur les dépenses intérieures brutes de R-D (DIRD), qui correspondent « à la dépense totale intra-muros afférente aux travaux de R-D exécutés sur le territoire national pendant une période donnée » (p.139)

Étapes de la R-D et distinctions importantes (OCDE, 2002)

Recherche fondamentale : Ce type de recherche consiste en des travaux expérimentaux ou théoriques entrepris principalement en vue d'acquérir de nouvelles connaissances sur les fondements des phénomènes et des faits observables, sans envisager une application ou une utilisation particulière. Pour cette raison, la recherche fondamentale est effectuée en majeure partie dans les milieux universitaires et les entreprises de biotechnologies.

Recherche appliquée (ou clinique) : La recherche appliquée consiste également en des travaux originaux entrepris en vue d'acquérir des connaissances nouvelles. Cependant, elle est surtout dirigée vers un but ou un objectif pratique déterminé. La recherche clinique inclut elle-même plusieurs phases de développement dont la recherche pré-clinique, les essais de phase I, II, III. Cette étape est effectuée dans les entreprises pharmaceutiques, les compagnies de recherches contractuelles et les technologies médicales.

La majorité des données agrégées ne font pas la distinction entre les données de R-D fondamentale ou clinique. Encore une fois, nous ferons une mention si cette distinction est faite, sinon nous tenons pour acquis que la recherche fondamentale et clinique est incluse dans la R-D.

1. SECTEUR DES SCIENCES DE LA VIE – PORTRAIT AGRÉGÉ

Les dépenses en R-D sont parfois présentées de façon agrégée, puisqu'il en découle des bénéfices qui ne sont pas attribuables aux activités d'une industrie en particulier. Cette première section présente une vue d'ensemble de la grappe des sciences de la vie suivi d'une description des bénéfices globaux émanant de la R-D.

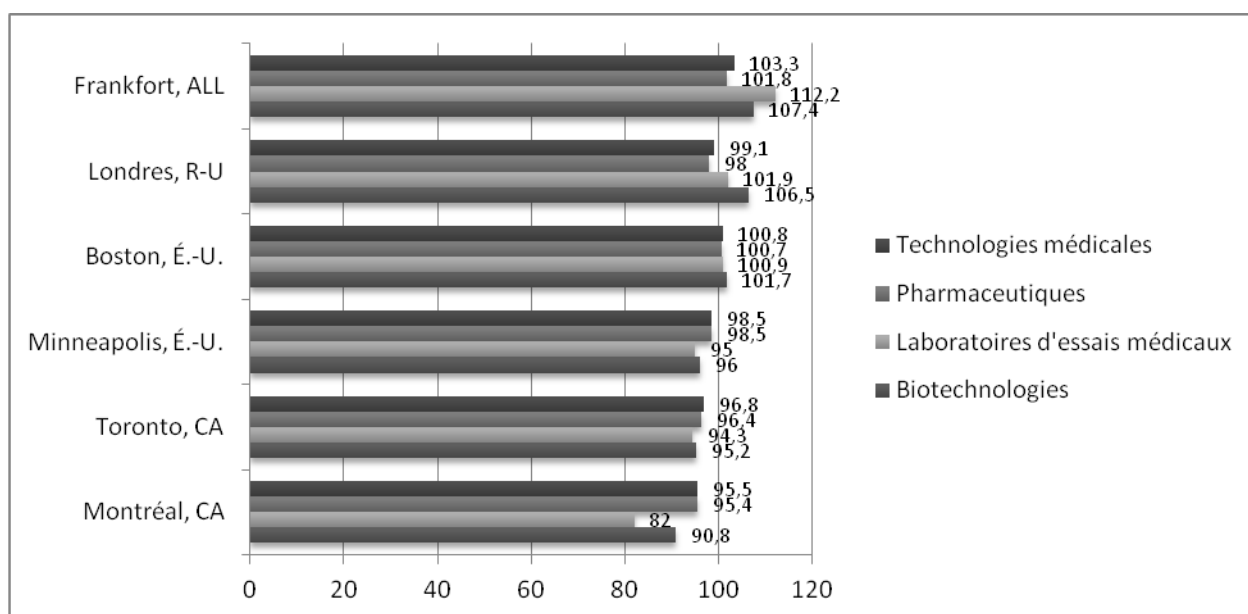
Coûts d'opération

En 2012, une comparaison internationale des coûts d'opération des entreprises a été effectuée par KPMG. L'analyse inclut 133 villes de 14 pays, avec des marchés matures ou émergents, et compare les coûts d'opération des villes pour 19 industries sur plusieurs facteurs. Par exemple, on dénote 26 facteurs de coûts variant en fonction de la localisation des entreprises (ex. : salaires, avantages sociaux des travailleurs, bénéfices fournis par l'employeur, coût des terrains et de la construction, coût du capital, ventes et transaction, taxes, impôts, coûts de transport, etc.) et 30 facteurs reliés à la compétitivité comme la disponibilité de la main-d'œuvre, l'environnement légal, les infrastructures, l'accès au marché, etc. Un index est ensuite créé à l'aide de ces données en comparant les résultats obtenus aux États-Unis (seuil = 100). On peut ainsi connaître la position relative de villes importantes du Québec (Montréal, Québec et Trois-Rivières) par rapport à la compétition mondiale. Ces statistiques sont intéressantes dans la mesure où le gouvernement ne tire pas d'avantages à soutenir un secteur qui accuse un retard par rapport à la compétition.

Sur le plan financier, la FIGURE 1 montre que les coûts de recherche à Montréal sont plus faibles que dans plusieurs métropoles importantes impliquées dans la recherche biomédicale, la fabrication de produits pharmaceutiques, la gestion d'essais cliniques et la fabrication d'instruments médicaux. Montréal affiche d'ailleurs ses meilleures performances dans les secteurs de la recherche et développement des entreprises de biotechnologie et d'essais cliniques.

Note : Leur source principale de données pour le Canada provient de Statistique Canada, (a) dépenses intra-muros en R-D (DIRD), par secteur d'exécution, par province, (b) Produit intérieur brut (basé sur les dépenses), par province et territoire, données de 2008. Les définitions utilisées sont donc les mêmes que celles utilisées pour les autres données présentées dans la suite de l'analyse, lorsque la source est Statistique Canada (voir section DÉFINITIONS).

FIGURE 1 - Comparaison des coûts pour divers secteurs des sciences de la vie, 2011



Source : KPMG (2012) « Competitive Alternatives : KPMG 's Guide to International Business Location Costs, 2012 Edition », version pdf disponible en ligne : <http://www.competitivealternatives.com/>

Emplois totaux

Le TABLEAU 1 présente les données pour l'année 2005 sur les emplois totaux soutenus par les industries en sciences de la vie. En plus de la main-d'œuvre de 31 900 personnes, l'industrie des sciences de la vie donne du travail à 10 500 chercheurs dans les centres de recherche publics et 5 000 étudiants graduent annuellement dans un programme de biopharmaceutique au niveau collégial et universitaire. Ces chiffres montrent que le secteur des sciences de la vie occupe une part non négligeable du marché du travail québécois⁹. Les prochaines sections chercheront à évaluer les bénéfices retirés des dépenses en R-D de ces secteurs.

TABLEAU 1 - Emplois reliés au secteur des sciences de la vie au Québec, 2005

Secteurs	Nombre de compagnies	Main-d'œuvre
Compagnies pharmaceutiques internationales	28	9 300
Technologies de la santé	150	7 800
Recherche contractuelle	29	4 800
Produits de santé naturels	125	3 100
Manufactures (contractuel et générique)	21	4 600
Biotechnologies	67	2 300

⁹ En 2005, on comptait donc environ 42 400 emplois directs (31 900 emplois + 10 500 chercheurs) soutenus par le secteur des sciences de la vie, ce qui représente 1,40 % des 3 029 800 emplois à temps plein au Québec et 2,83 % des 1 499 900 emplois à temps plein de Montréal. (Enquête sur la population active, tableau 282-0008, emplois à temps plein, population de 15 ans et plus, 2005)

Total	420	31 900
--------------	------------	---------------

Source : MDEIE, 2005 tiré de Investissement Québec (2010)

Bénéfices directs de la R-D dans le secteur des sciences de la vie

Comme les rendements de la R-D sont diffus et difficilement séparables de l'effort de production en général, et nous n'avons pu quantifier l'impact d'un dollar de dépense, nous allons plutôt explorer différents indicateurs (brevets, publications, etc.) des retombées de la recherche et du développement en sciences de la vie au Québec. Ces derniers indicateurs sont intéressants à observer, puisqu'ils découlent directement des activités de R-D.

Les résultats sont donc donnés par millions de dollars en dépenses intra-muros en recherche et développement (DIRD). Elle représente la somme des dépenses internes en R-D pour chaque secteur d'exécution (entreprises commerciales, enseignement supérieur, État, organismes privés sans but lucratif) et ce, peu importe la source du financement (canadienne ou étrangère) ou le secteur d'exécution.

Nombre de brevets

Au Québec, le nombre de brevets en sciences de la santé¹⁰ a crû de façon constante entre 1981 et 2004. Cependant, les données pour la période 2005-2008 montrent une baisse dans cette production. Ainsi, l'USPTO rapporte que la recherche au Québec avait produit 693 brevets d'invention en santé pour la période 2001-2004, alors qu'elle en a produit 560 pour la période 2005-2008, soit une baisse de 133 brevets. Ce résultat place le Québec au 11^e rang parmi les 15 juridictions considérées par l'enquête du MDEIE (2012) qui comprend les États-Unis, le Massachusetts, le Royaume-Uni, la France, le Canada, l'Ontario, la Suède, l'Italie, la Finlande, l'Australie, la Colombie-Britannique, le Danemark, l'Alberta et la Norvège. Ainsi, les juridictions ne sont pas toutes de la même ampleur et les données sont comparées de manière absolue. Dès lors, il est préférable d'observer le nombre de brevets produits selon les dépenses en R-D pour avoir une meilleure idée de la position relative du Québec.

En termes relatifs, l'ISQ rapporte le nombre d'inventions triadiques brevetées¹¹ par milliards de dollars de dépenses intra-muros en R-D (DIRD) de l'ensemble des secteurs, pour le Canada, le Québec, l'Ontario et l'ensemble du G8. Leurs données montrent que la recherche au Québec a généré 32 brevets par milliards de DIRD, alors que la recherche en Ontario en produisait 44. Le Québec est aussi en deçà de la moyenne canadienne de 37 brevets qui est lui-même bien en dessous de la moyenne de l'ensemble du G8 qui est de 66 brevets triadiques par milliards de dollars de DIRD (ISQ - Volet science, technologie et innovation), ce qui pourrait expliquer la baisse des dépenses en R-D au Canada (FIGURE 5). Cependant, au Québec, 5,6 % des brevets triadiques sont générés par la recherche universitaire, alors qu'en Ontario la part de la recherche universitaire est de 2,8 %, cela pourrait indiquer la vigueur de la R-D pour le secteur de

¹⁰ Les brevets en sciences de la santé comprennent les classes *Ingénierie médicale, Pharmacie-cosmétique et Biotechnologie* de la classification des brevets de l'OST France.

¹¹ Définition – Brevet triadique : Un brevet triadique permet de protéger simultanément une invention sur les marchés américain, européen et japonais. (ISQ, volet Science, technologie et innovation)

l'enseignement supérieur¹². Globalement, la productivité du Québec est donc moindre que celle de l'Ontario, mais une approche désagrégée nuance cette observation. C'est pourquoi une approche sectorielle sera nécessaire pour distinguer les bénéfices relatifs de chaque secteur d'exécution.

D'autres raisons peuvent expliquer le peu de brevets émanant des efforts de recherche au Québec, mais aussi dans l'ensemble du Canada. En effet, la recherche appliquée (ou recherche clinique) occupe une grande partie des activités de recherche, recevant 55,0 % des dépenses de R-D (CEPMB, 2011). Selon un rapport de Bataïni, Martineau et Trépanier (1997) pour l'INRS, ce type de recherche est moins intéressant sur le plan scientifique, puisqu'il s'agit bien souvent d'essais cliniques sur un grand nombre de patients qui ne mènent pas nécessairement à la production d'un brevet. Les auteurs précisent aussi que les mandats de recherche clinique ne sont pas nécessairement des mandats mondiaux, puisque plusieurs d'entre eux sont réalisés pour satisfaire les exigences canadiennes en matière d'homologation des médicaments.

Le lien entre l'effort de recherche et les brevets générés est aussi affaibli puisque le lieu de développement de l'invention n'est pas nécessairement le même que le lieu de brevet. Ainsi, une invention développée au Québec peut être brevetée aux États-Unis et vice-versa.

Publications

Le MDEIE rapporte que le Québec a produit 21 294 publications entre 2005 et 2008 (nombre d'articles scientifiques publiés selon le *Web of Science*¹³), ce qui représente 50,4 % des publications totales des secteurs prioritaires de recherche au Québec soit la santé, les TIC, la nanotechnologie et l'aérospatiale. Les publications en santé ont plus que doublé depuis la période 1981-1984, où les publications dans le domaine de la santé se chiffraient à 8 837 (MDEIE, 2012). Ce résultat laisse quand même le Québec au 10^e rang par rapport aux autres juridictions citées précédemment¹⁴. Le rapport indique aussi que la part du Québec dans le total mondial s'est maintenue aux environs de 1,2 % - 1,3 % depuis les vingt dernières années, alors que celle des autres provinces canadiennes étudiées a légèrement augmenté, notamment l'Ontario qui a vu la part de sa production de publications scientifiques augmenter pour la période 2005-2008.

Cependant, le rapport effectue des comparaisons sur la base de la valeur absolue de publications sans tenir compte des tailles relatives des économies des juridictions observées. Le TABLEAU 6 présente les ratios entre le nombre de publications pour les secteurs de la biologie, de la recherche biomédicale et de la médecine clinique par millions de dollars de DIRD. On peut ainsi mieux visualiser la position du Canada et du Québec dans le monde. Entre les années 2005 et 2008, le total obtenu pour les trois secteurs est de 23 050 publications, ce qui est assez conforme avec les données rapportées par le MDEIE.

¹² ISQ – Science, technologie et innovation, nombre de brevets triadiques octroyés à des titulaires selon le secteur et répartition par secteur, Québec, Ontario, Colombie-Britannique et ensemble du Canada, 1980-2006

¹³ Le Web of Science est une base de données qui couvre plus de 10 000 revues scientifiques réparties dans 8 grandes disciplines et 98 spécialités. Pour le secteur des sciences de la santé, la base de données comprend 5 474 revues scientifiques incluses dans les disciplines *Médecine clinique*, *Recherche biomédicale*, *Psychologie* et *Sciences sociales de la santé* de la classification de la NSF américaine.

¹⁴ Les autres juridictions considérées par l'enquête du MDEIE sont : l'Ontario, la Colombie-Britannique, l'Alberta, le Canada, le Massachusetts, les États-Unis, la France, le Royaume-Uni, la Suède, l'Italie, l'Australie, la Finlande, la Norvège et le Danemark.

TABLEAU 2 - Ratio du nombre de publications pour les secteurs de la biologie, de la recherche biomédicale et de la médecine clinique par millions de dollars de DIRD, 1989-2008

Pays	1989-1992	1993-1996	1997-2000	2001-2004	2005-2008
Danemark	2,32	1,96	1,56	1,22	1,15
Royaume-Uni	1,48	1,53	1,41	1,19	1,10
Italie	0,83	1,12	1,11	1,03	1,08
Norvège	1,55	1,41	1,27	1,06	1,01
Canada	1,87	1,56	1,25	0,93	0,97
Ontario	1,60	1,32	1,06	0,84	0,93
Québec	1,61	1,41	1,16	0,82	0,90
Suède	1,59	1,35	1,12	0,87	0,83
Finlande	1,71	5,51	1,20	0,90	0,74
Mexique	-	0,76	0,66	0,62	0,62
France	0,76	0,76	0,76	0,62	0,59
Allemagne	0,62	0,64	0,67	0,58	0,53
États-Unis	0,78	0,74	0,58	0,50	0,45
Japon	0,34	0,37	0,38	0,33	0,26
Chine	0,24	0,23	0,24	0,22	0,22

Source : données de publications tirées de Thomson Reuters, Science Citation Index Expanded et Observatoire des sciences et des technologies (mise à jour, août 2011), données sur les DIRD pour le Canada, ses provinces et les pays du G8 tirées de Statistique Canada, *Tableau 358-0001 - Dépenses intérieures brutes en R-D* et données pour les autres économies tirées de l'OCDE, *Principaux indicateurs de la science et de la technologie*, compilation par l'Institut de la Statistique du Québec et calculs de l'auteur

En observant les données des ratios publications/millions de dollars de DIRD, on voit que la position du Québec est loin d'être désavantageuse par rapport aux autres pays. Sa position dans le rapport du MDEIE, le plaçant dans le dernier tiers parmi les 15 juridictions observées, alors qu'il est dans la première moitié du

TABLEAU 2. Cette différence est due à la façon de comparer les pays : le MDEIE (2012) rapporte les publications en nombre absolu, alors que le tableau 2 présente le nombre de publications par dollar de dépenses intra-muros en R-D (DIRD), ce qui donne une meilleure idée de la productivité de la recherche. Tout comme pour les publications, le Québec accuse cependant un retard par rapport au reste du Canada, mais la productivité de ses DIRD en termes de publications est équivalente à celle de l'Ontario.

Bénéfice sociétal de la R-D

Les retombées sociales de la R-D incluent les bénéfices sur la santé des patients, les vies sauvées par les avancées médicales, de meilleures connaissances scientifiques, le développement d'une expertise en recherche, etc. Une récente étude (Lakdawalla et al., 2010) suggère que les retombées sociales nettes des dépenses de la R-D sur le cancer durant la période 1988 à 2000 aux États-Unis sont d'environ 1,6 à 1,9 milliard de dollars, dont la majeure partie, soit 82 % à 95 %, bénéficie les patients et 5 % à 19 % profite aux compagnies pharmaceutiques et fournisseurs d'assurance maladie. Les auteurs estiment que les avancées médicales et technologiques découlant de la R-D sur le cancer peuvent contribuer à prévenir le cancer, à augmenter la probabilité du dépistage du cancer dans les premières phases de la maladie et à améliorer les chances de survie (p. 334). Au Québec, aucune étude n'a tenté de chiffrer ce genre de bénéfices. De plus, les bénéfices sur la santé ne découlent pas nécessairement de la R-D locale, puisque les brevets et licences de médicaments permettent la vente des produits mondialement peu importe le lieu de la découverte. Ainsi, la prochaine section s'attarde à décrire les avantages pour le Québec des efforts de R-D en termes de développement d'expertise et des connaissances. À titre d'information, une revue de la littérature scientifique sur les bénéfices sociaux de la R-D sur la santé est présentée en annexe A (les différentes définitions utilisées de la recherche ou étendues des secteurs observés sont spécifiées dans l'annexe).

Développement des expertises et connaissances

Il existe donc un effet d'entraînement sur le développement des connaissances suivant les efforts de recherche. Bataïni, Martineau et Trépanier (1997) ont fait enquête auprès de compagnies de R-D, ainsi que plusieurs centres de recherches universitaires. Leurs résultats montrent que la participation des chercheurs à la publication de recherches scientifiques dans des revues prestigieuses leur permet de gagner en matière de crédibilité et de visibilité. Dans 8 des 14 institutions sondées, les entreprises ont affirmé que cette crédibilité avait été mise à profit dans l'obtention de nouveaux contrats ou de nouvelles subventions. L'enquête rapporte aussi que 8 répondants sur 14 ont vu une augmentation significative du niveau de compétence et de qualification du personnel suite aux contrats avec les filiales et 7 des 14 institutions rapportent avoir réutilisé ces compétences dans le cadre d'un autre projet. Ce résultat s'explique par le fait que certaines expertises développées étant très spécialisées, elles sont d'un usage très limité en dehors du contrat spécifique.

Un second exemple de rendement de la R-D pour l'industrie apparaît dans la création de l'organisme Montréal InVivo¹⁵ qui participe à la mobilisation des acteurs de la grappe industrielle des sciences de la vie et des technologies de la santé dans le but d'assurer la compétitivité et la croissance des entreprises de la grappe et créer un environnement d'affaires propices à l'innovation. Le Consortium québécois sur la découverte des médicaments (CQDM) écrit aussi dans son rapport annuel de 2011 : « *Le CQDM est une courroie de transmission unique qui met en relation les multiples acteurs impliqués dans le développement des médicaments au Québec. Ainsi, le CQDM favorise la co-crédation de valeur au travers de synergies issues d'un réeseau de collaboration...* » (p. 5) Il semble donc que les efforts collectifs des entreprises de R-D québécoises offrent des avantages à ses membres.

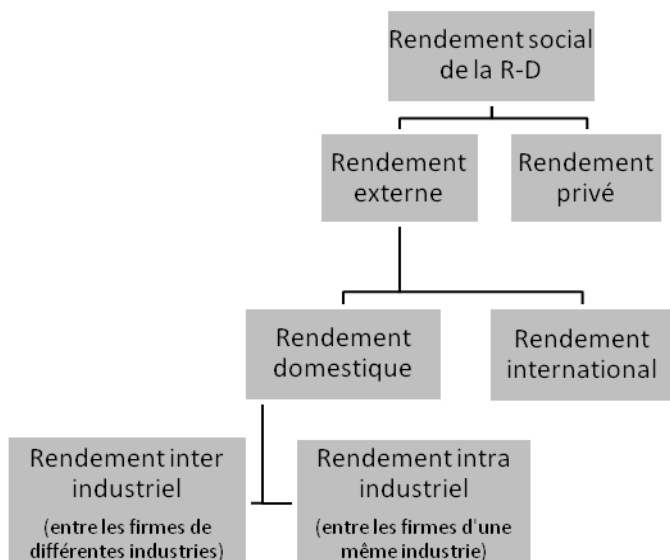
Une étude de Parsons et Phillips (2007) tente d'évaluer le rendement intra-industriel¹⁶ de la R-D au Canada. Ils définissent ainsi le rendement social par la somme du rendement privé de la firme qui fait la R-D et les rendements externes que bénéficient les autres firmes. Le rendement externe se divise lui-même en deux parties soit les externalités internationales émanant de la R-D des autres pays, les externalités domestiques inter industrielles représentant le flux de connaissances des autres industries et les externalités domestiques intra industrielles qui sont les échanges entre firmes d'une même industrie. Ce sont donc les externalités domestiques inter et intra industrielles (ou le rendement externe domestique) qui font l'objet de l'étude. Cependant, comme l'étude inclut tous les secteurs de l'économie, l'impact relatif de l'industrie pharmaceutique à elle seule ne peut être établi. La

¹⁵ www.montreal-invivo.com/fr/ (page consultée le 3 juillet 2012).

¹⁶ Le rendement intra industriel réfère aux externalités positives des activités de R-D sur l'ensemble du secteur industriel, ex. : découvertes ou nouvelles connaissances qui profitent à plusieurs entreprises.

FIGURE 2 montre les différents types de bénéfices associés à la R-D.

FIGURE 2 - Types de rendements de la R-D



Les auteurs procèdent à une revue de la littérature afin d'identifier le rendement domestique de la R-D des firmes canadiennes. Les deux principales méthodologies utilisées par les analyses recensées sont : (1) la spécification d'une fonction de production où la variable de changement technologique distingue la R-D locale et la R-D extérieure, et (2) l'utilisation d'une fonction de coûts où la taille des externalités est estimée par le calcul de la baisse des coûts attribuables au stock de R-D extérieure. Les auteurs ont ensuite dû traiter certains résultats à des fins de comparaison, ces derniers sont présentés dans le TABLEAU 3.

TABLEAU 3 - Estimations canadiennes du rendement externe domestique des investissements en R-D, 1988-2004

	Park (2004)	Griffith, et al. (2004)	Bernstein (1997)	Bernstein, Yan (1997)	Bernstein (1996)	Mohnen, Lepine (1991)	Bernstein (1989)	Bernstein (1998)	Moyenne	Médiane
Période observée	1980-95	1974-90	1966-89	1962-88	1964-86	1975-83	1963-83	1978-81	-	-
Unité d'analyse	Pays	Pays	Industrie	Industrie	Industrie	Industrie	Industrie	Firme/ Industrie	-	-
	Canada	Canada	Produits électriques et électroniques	Manufactures	-	Manufactures	(9 industries)*	Manufactures		
Paramètre estimé	Rend. social domestique	Rend. social domestique	Rend. domestique inter industriel	Rend. domestique inter industriel	Rend. domestique inter industriel	Rend. social domestique	Rend. Domestique inter industriel	Rend. domestique		
(a)	= 160 %	= 70 %	= 113 %	= 124 %	= 38 %	= 86 %	= 16 %	= 9 %	74 %	78 %
Ajustement	-rend. privé	-rend. privé	+rend. intra industriel	+rend. intra industriel	+rend. intra industriel	-rend. privé	+rend. intra industriel	-		
(b)	= -22 %	= -22 %	= +7 %	= +7 %	= +7 %	= -22 %	= +7 %			
Taux de rendement externe domestique (a) + (b)	138 %	48 %	120 %	131 %	45 %	64 %	23 %	9 %	72 %	56 %

Source : Compilation des auteurs - Parsons, Phillips, 2007

(*) Métaux primaires, fabrication en métal, machinerie non électrique, équipement de transport, produits électriques, caoutchouc et plastique, produits pétroliers, produits chimiques, extraction pétrole et gaz

Le rendement retenu dans l'étude est la valeur de la médiane soit un rendement de 56 %, ce qui signifie que pour un dollar dépensé en R-D, le rendement est de 0,56 \$. En plus de retirer les effets des valeurs extrêmes, le résultat de la médiane reste constant avant et après les manipulations des auteurs pour comparer les données. Ce résultat est aussi comparable à une étude de Nadiri (1993) qui obtient un rendement sur les dépenses de R-D de 50 % après observation des données de 21 études américaines et canadiennes. Les auteurs ajoutent que les dépenses additionnelles en R-D injectées dans une économie ouverte améliorent la capacité des firmes domestiques à adopter les innovations étrangères et donc, augmenterait le gain calculé. Ceux-ci nous mettent toutefois en garde face à l'interprétation de ces rendements vu l'étendue des estimations présentées dans la littérature.

En effet, l'étude des résultats nous fait constater la grande variabilité du rendement de la recherche et développement selon les industries et les secteurs intra-industriels. Par exemple, l'analyse de Bernstein (1989) obtient des rendements privés des dépenses en R-D au Canada qui vont de 25 % dans le secteur des produits chimiques à 47 % dans le secteur du plastique et du caoutchouc et l'étude de Parsons et Phillips obtient des résultats dont l'étendue va de 9 % à 138 %.

La grande variabilité des résultats de la littérature ne nous permet pas de statuer sur la question des rendements sociaux de la R-D. Cependant, plusieurs acteurs du domaine mettent de l'importance au développement des connaissances et à la rétention des chercheurs d'élite dans le domaine des sciences de la vie qui découlent du volume de dépenses en R-D (Boucher, 2012), en plus de créer un pouvoir d'attraction des capitaux et investissements futurs (MDEIE, 2009). Les connaissances peuvent ainsi devenir un actif stratégique des entreprises (Gilda, 2000), mais leur intangibilité rend le concept difficilement mesurable. D'ailleurs, il doit y avoir un dispositif de capitalisation des connaissances générées dans les projets de R-D, afin de permettre à l'entreprise de s'enrichir de l'expérience des apprentissages réalisés (Gilda, 2000, p. 1). Si les entreprises ne savent pas tirer profit des nouvelles connaissances acquises, au même titre que d'autres actifs de l'entreprise, les retombées sociales de la R-D diminuent. Ce pourrait être une explication de la volatilité des résultats présentés dans le TABLEAU 3.

Conclusion

Un premier portrait du secteur des sciences de la vie indique que le Québec est un lieu concurrentiel pour effectuer de la R-D en santé de par ses coûts avantageux et sa production de publications scientifiques, sans statuer sur la position du Québec relativement à la production de brevets. Avec ses 420 compagnies œuvrant dans le secteur des sciences de la vie, dix des plus grosses compagnies pharmaceutiques ayant des bureaux au Québec, vingt multinationales dans le secteur pharmaceutique ayant leur siège social canadien au Québec, 32 000 emplois hautement qualifiés additionnés de 10 500 chercheurs, quatre écoles de médecine et 300 organisations de recherche (Investissement Québec, 2010), le Québec est un lieu concurrentiel pour les compagnies désirant y mener leurs efforts de recherche. De plus, l'étude des retombées sociétales, sans réussir à chiffrer les rendements sociaux de la R-D, présente des résultats positifs. Il y aurait donc des externalités positives de la R-D sur les connaissances des entreprises de l'industrie même, mais aussi des autres industries qui pourraient utiliser les mêmes découvertes. De plus, le sondage mené auprès des entreprises pharmaceutiques par Bataïni, Martineau et Trépanier (1997)

montre que plusieurs filiales ayant obtenu des contrats de la compagnie mère ont gagné en termes de connaissances, développement des expertises et obtention de nouveaux contrats.

Les ententes de reconnaissance des dépenses en R-D proposent trois types d'entente; les deux premières impliquant que la recherche est effectuée au sein des entreprises pharmaceutiques innovatrices et la troisième impliquant que les montants décidés par l'entente transigent par un fonds dédié du gouvernement qui décide ensuite où seront imparties les dépenses en R-D (PME en sciences de la vie, recherche universitaire, etc.). Nous verrons donc dans les prochaines sections si un ou plusieurs groupes d'entreprises du secteur des sciences de la vie présentent des conditions qui maximiseraient l'impact économique et social des montants de dépenses en R-D convenus par l'entente. Pour ce faire, nous distinguons trois sections soit une section pour les entreprises pharmaceutiques, une seconde pour les entreprises de biotechnologies et une dernière pour la recherche universitaire.

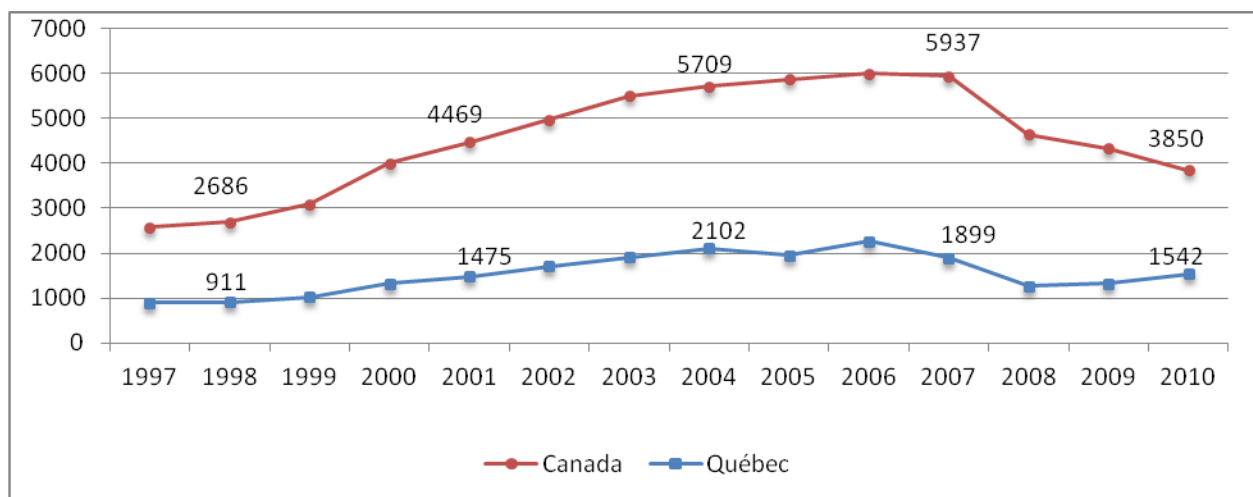
2. Industrie pharmaceutique

La section suivante permet d'évaluer l'efficacité des deux premiers types d'entente, soit de reconnaître les dépenses prospectives ou passées des compagnies pharmaceutiques innovatrices.

Emplois

La FIGURE 3 permet d'observer l'évolution des emplois liés à la recherche et développement dans le secteur de la fabrication de médicament au Québec et au Canada de 1997 à 2010. Depuis 2006, nous pouvons donc apercevoir une tendance à la baisse au Canada mais une reprise à la hausse au Québec à partir de 2008 pour ce type d'emploi.

FIGURE 3 - Total du personnel en recherche et développement (équivalence temps plein) pour le secteur de la fabrication de produits pharmaceutiques et de médicaments, 1997-2009



Source : Statistique Canada. Tableau 358-0161, Tableau 358-0024 – Caractéristiques au titre de la recherche et développement dans les entreprises commerciales (DIRDE), selon le groupe d'industries basé sur le SCIAN, Canada, provinces et territoires.

Selon les propos de David Griller¹⁷ rapportés dans l'article du *Globe and Mail* (12 janvier 2012), cette tendance ne serait pas seulement attribuable à la plus récente récession, mais plutôt à une hausse insoutenable des coûts de recherche d'un nouveau médicament. En effet, si DiMasi et al. (2003) chiffrait ce coût à 802 millions de dollars, des estimations de Bernard Munos¹⁸ tirées de Forbes (2012) montraient que AstraZeneca avait dépensé des sommes pouvant aller jusqu'à 12 milliards de dollars pour chaque médicament approuvé, Amgen aurait dépensé 3,7 milliards de dollars par médicament et Eli Lilly environ 4,5 milliards de dollars par médicament. Ainsi, les dépenses globales en R-D pharmaceutique par les

¹⁷ David Griller est partenaire à la firme SECOR et auteur d'ouvrages spécialisés dans le secteur pharmaceutique dont « *La recherche pharmaceutique et sa valeur pour les Canadiens* » (2006) et « *Bâtir une industrie pharmaceutique : L'histoire du Québec* », avec Denis Côté (2008).

¹⁸ Directeur général, InnoThink Center for Research In Biomedical Innovation.

membres du groupe PhRMA sont passées de 37,0 milliards dollars US en 2004 à 50,7 milliards dollars US en 2010 (PhRMA, 2012), alors que le nombre de nouveaux médicaments approuvés par le *U.S. Food and Drug Administration* est resté constant depuis les 30 dernières années (MDEIE, 2009). Selon Munos, la plus grande part de ces dépenses est attribuable aux échecs de mise en marché. La baisse des rendements des dépenses en R-D serait donc un facteur explicatif important de la perte d'emplois du secteur pharmaceutique. La figure présentée en annexe B illustre la relation entre les dépenses de R-D et la découverte de molécules. L'expiration de plusieurs brevets, ainsi que le ralentissement des mises en marché de *super-vendeurs* feraient aussi partie des causes du ralentissement (CBO, 2006).

Cette tendance est peu désirable pour l'économie québécoise puisque le secteur pharmaceutique offre de meilleurs salaires, en moyenne, à ses employés que l'économie dans son ensemble. La rémunération moyenne pour tous les emplois du secteur de fabrication de produits pharmaceutiques et de médicaments (3254) était de 77 226 \$ par année en 2011. À titre de comparaison, le salaire annuel moyen de l'ensemble des industries est de 47 050 \$/an, la moyenne des industries de fabrication (incluant la fabrication de produits pharmaceutiques) est de 55 861 \$ et l'industrie du commerce de gros offre un revenu annuel moyen de 63 768 \$/an. Lorsqu'on compare le secteur pharmaceutique aux autres secteurs industriels, on voit donc qu'il existe un différentiel salarial avantageux par rapport à d'autres secteurs de l'économie¹⁹, en plus de promouvoir des emplois qui nécessitent un capital humain plus élevé.

Un portrait de l'industrie pharmaceutique (Griller, Denis, 2008) utilise le modèle intersectoriel de l'économie québécoise de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ), afin d'estimer les emplois additionnels générés par les achats des entreprises pharmaceutiques du groupe Rx&D²⁰ chez leurs fournisseurs pour 2006. Ainsi, selon ces calculs, les 9 200 employés appartenant au groupe Rx&D créent 17 000 emplois additionnels dans l'économie québécoise. De plus, par leurs dépenses personnelles, ces 26 200 employés génèrent à leur tour 5 200 emplois supplémentaires. Il y aurait donc un effet multiplicateur important qui fait en sorte que l'industrie pharmaceutique est un levier économique important au Québec.

Dépenses en R-D

Une tendance à la baisse semblable à celle des emplois est observable dans le montant global des dépenses en R-D effectuée par les brevetés comptabilisé au Québec au cours de la période 1991-2010 (FIGURE 4). Malgré cette baisse importante, le Québec garde une part disproportionnée par rapport à son PIB dans l'économie canadienne des dépenses en R-D en comparaison aux autres provinces canadiennes. En effet, en 2010, on retrouvait au Québec 43,1 % du total canadien de 991,7 millions de dollars pour les dépenses en R-D des compagnies de médicaments brevetés (CEPMB, 2011), alors que la part de sa population au Canada est d'environ 23 %²¹, ce qui témoigne de la vigueur et de la qualité du secteur de recherche pharmaceutique au Québec.

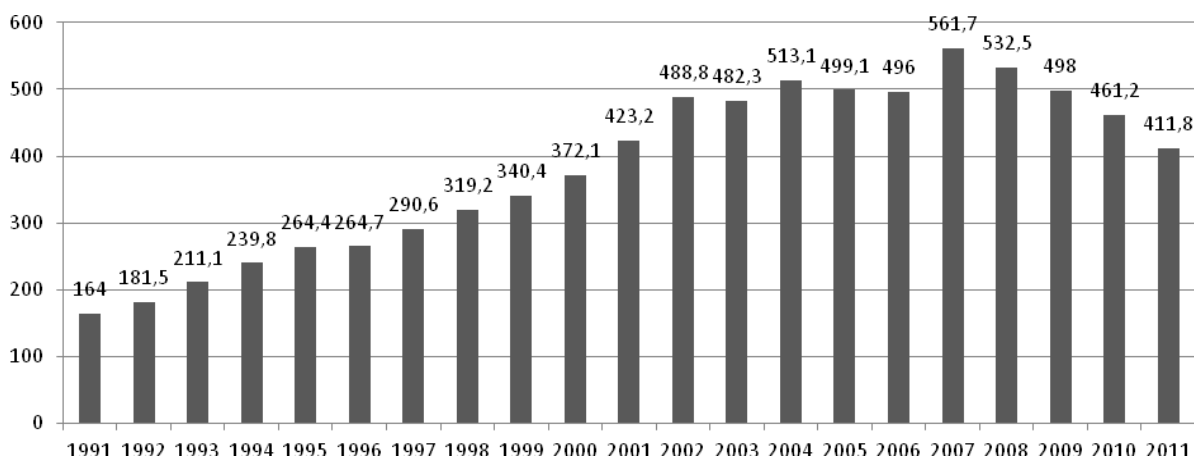
¹⁹ Statistique Canada. *Tableau 383-0010 – Caractéristiques Statistiques du travail par industrie de secteur des entreprises, selon le Système de Classification des Industries de l'Amérique du Nord (SCIAN)*

²⁰ Rx&D est une association de compagnies de recherche pharmaceutique de pointe. Au Canada, Rx&D représente 15 000 emplois dans 50 compagnies membres, donc 9 200 emplois au Québec.

²¹ Voir Statistique Canada, ressources éducatives – horloge démographique au 1^{er} juillet 2012, en ligne : <http://www.statcan.gc.ca/ig-gi/pop-on-fra.htm> Si l'on compare les PIB (aux prix de base), on retrouve environ le même ratio : le PIB du Québec est environ 20,0 % du PIB canadien en 2009. (Tableau 384-0001, PIB, en termes de revenus, comptes économiques provinciaux, annuel)

À noter que cette figure ne présente que les dépenses en R-D traditionnellement reconnues par le gouvernement pour les compagnies pharmaceutiques tirant des revenus de ventes de produits brevetés. Les dépenses d'une compagnie qui ne fait que de la recherche sans vendre de produits ou encore d'une compagnie qui vend des produits non brevetés ne sont pas prises en compte dans les dépenses de R-D. Ce tableau omet aussi la part des dépenses non admissibles au crédit d'impôt ou des dépenses admissibles non couvertes (ex. : salaires des employés de recherche couverts jusqu'à concurrence de 20 %). Au Canada, cela représente une proportion d'environ 18 % du total des dépenses admissibles (KPMG, 2011). Si cette proportion est la même pour le Québec, on peut estimer que les dépenses totales en R-D s'élevaient à 485,9 millions de dollars en 2011. Cependant, nous nous intéressons davantage à la tendance générale des montants dépensés, ainsi la FIGURE 4 nous donne une information suffisante.

FIGURE 4 - Dépenses de R-D au Québec par les compagnies pharmaceutiques de produits brevetés (en millions de dollars courants), 1991-2011



Source : CEPMB, rapports annuels et Griller, Denis, 2008.

L'industrie de la recherche pharmaceutique est très compétitive. Le Québec doit faire face à la concurrence des pays émergents, mais aussi à la concurrence des autres provinces canadiennes, notamment celle de l'Ontario. Sur ce plan, nous obtenons différentes statistiques selon les sources et définitions utilisées.

Ainsi, les données de Statistique Canada qui incluent les entreprises de fabrication de produits pharmaceutiques et de médicament montre que l'Ontario a plus de dépenses que le Québec en valeur absolue (sauf en 2006), mais moins que le Québec si l'on compare ces chiffres avec leur part respective de la population canadienne (23 % pour le Québec et 39 % pour l'Ontario²²).

Les données de la FDA montrent que le nombre de nouvelles molécules innovatrices approuvées est resté stable depuis les dernières années. Lorsque mis en relation avec les dépenses en R-D, il apparaît que la performance des compagnies pharmaceutiques a décliné. De plus, selon une analyse du Congressional Budget Office des États-Unis (CBO, 2006), d'autres facteurs indiquent une baisse de productivité de la R-D, par exemple : a) la tendance vers la recherche sur les maladies plus compliquées et difficiles à traiter

²² Statistique Canada – Horloge démographique, en ligne : <http://www.statcan.gc.ca/ig-gi/pop-on-fra.htm> (page consultée 16 juillet 2012)

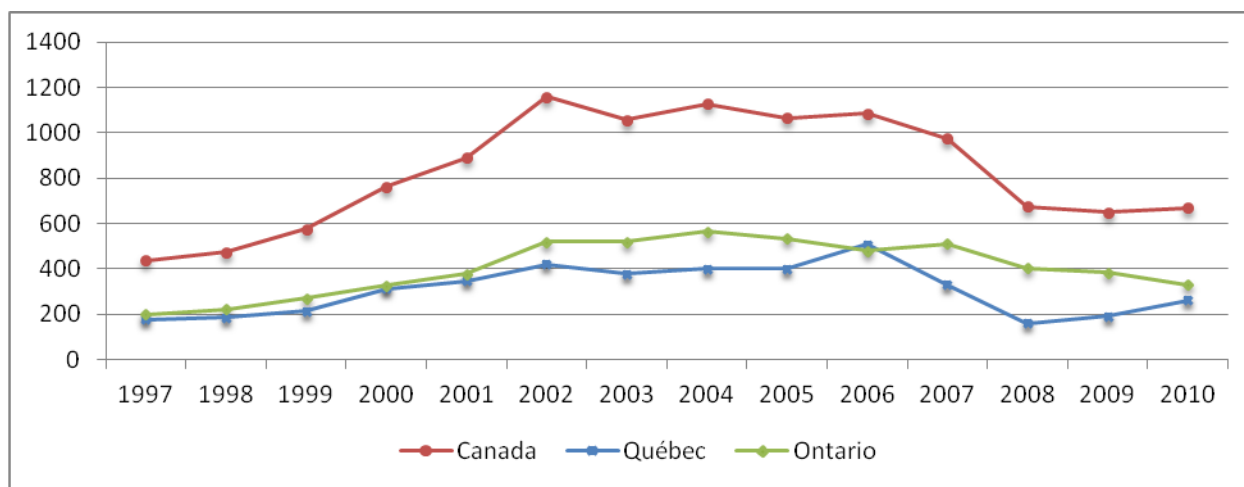
(maladies chroniques et dégénératives), b) la complexité des technologies de recherche utilisée difficile à assimiler, c) une forte demande du marché influence les firmes à investir jusqu'à obtenir des rendements marginaux décroissants, etc. Il serait donc risqué de bâtir une entente avec dépenses en R-D reconnue par la compagnie pharmaceutique soumissionnaire. De plus, vu le déclin graduel des dépenses et des emplois en R-D des compagnies pharmaceutiques au Québec, il serait contre-intuitif de reconnaître les dépenses passées ou prospectives des compagnies pharmaceutiques au terme de l'entente avec le gouvernement.

Cependant, la bonne position du Québec par rapport au reste du Canada (part des dépenses totales, ratio R-D/ventes, etc.) témoigne de la productivité de son industrie et donc, il serait intéressant d'observer l'efficacité de la R-D dans les autres secteurs des sciences de la vie. Ainsi, nos constatations nous poussent à nous tourner vers le troisième type d'entente où les fonds transigeraient par un fonds administré par le gouvernement qui déciderait alors à qui octroyer des subventions (vers de la recherche libre ou dirigée). Les deux prochaines sections vont donc évaluer si les rendements de la R-D dans les domaines des biotechnologies et de la recherche universitaire présentent des opportunités plus intéressantes en termes de retombées économiques.

D'ailleurs, comme les entreprises pharmaceutiques délèguent de plus en plus leur recherche fondamentale à ce type d'entreprises, il nous est permis de penser que la recherche des biotechnologies et des universités pourrait stimuler à leur tour les dépenses en recherche clinique des pharmaceutiques advenant plusieurs découvertes scientifiques prometteuses (CBO, 2006). En effet, sur les 21 médicaments les plus importants introduits entre 1965 et 1992, seulement 5 d'entre eux ont été développés presque entièrement par le secteur privé (Cockburn, Henderson, 2000 tiré de CBO, 2006). De plus, une étude montre qu'une augmentation de 1 % dans les recherches subventionnées par le National Institute of Health (NIH) fait varier les dépenses de R-D privées par 2,5% sur un horizon de 7 ans (Ward, Dranove, 1995 tiré de CBO, 2006).

La FIGURE 5 montre que la tendance récente des investissements en Ontario est à la baisse à l'opposé du Québec et du Canada.

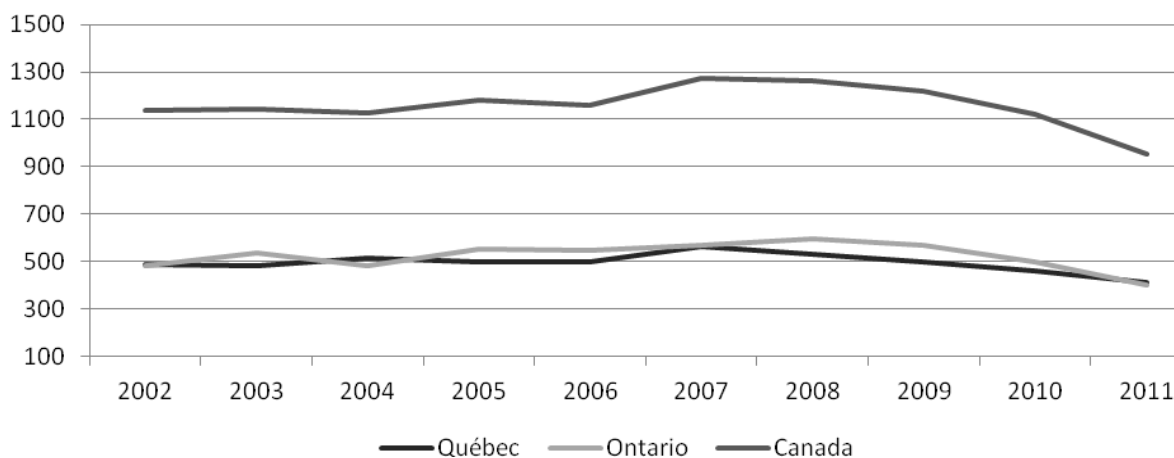
FIGURE 5 – Dépenses totales intra-muros au titre de la R-D (DIRD) dans les entreprises de fabrication de produits pharmaceutiques et de médicaments, 1997-2010 (dollars x 1 000 000)



Source : Statistique Canada. *Tableau 358-0161 – Caractéristiques au titre de la recherche et développement dans les entreprises commerciales (DIRDE), selon le groupe d'industries basé sur le SCIAN, provinces et territoires.*

Les plus récentes données du CEPMB nous permettent de poursuivre notre analyse jusqu'en 2011 (FIGURE 6). Les montants totaux ne sont pas les mêmes, puisque le CEPMB inclut une catégorie spécifique de compagnies pharmaceutiques : les compagnies pharmaceutiques de produits brevetés. Si l'on observe seulement ces compagnies, on voit que depuis 2011, le Québec obtient une plus grande part absolue des dépenses en R-D que l'Ontario. Les prochains rapports pourront vérifier si la tendance se maintiendra dans les années subséquentes.

FIGURE 6 - Dépenses totales en R-D traditionnellement reconnue par les entreprises pharmaceutiques innovatrices de produits brevetés, 2002-2011 (dollars x 1 000 000)



Source : Rapports annuels CEPMB.

Le niveau des dépenses en R-D semble donc être précaire en raison de la forte compétition au sein de l'industrie, de la baisse des rendements de la recherche en termes de découverte de nouveaux médicaments et de volumes de ventes, ainsi que de l'arrivée à échéance de plusieurs brevets entraînant des pertes importantes pour les compagnies qui les exploitent. Cependant, il importe de souligner que malgré la tendance générale en baisse des dépenses en R-D au Canada, le Québec garde une position avantageuse par rapport aux autres provinces avec 43,1 % des dépenses totales en R-D.

Retombées indirectes de la R-D dans l'industrie pharmaceutique

Les retombées indirectes de la R-D font référence aux effets qui découlent de l'ensemble des dépenses du domaine pharmaceutique (vente, distribution, marketing, recherche et développement, etc.). En effet, la R-D permet la création d'une molécule aux premiers stades du développement du produit. Par la suite, les dépenses de marketing ou autres permettent la mise en marché du produit pharmaceutique. Ces dépenses ne sont pas couvertes par les crédits d'impôt, mais sont essentielles si l'on veut tirer profits de l'innovation découlant de la R-D. Ces indicateurs permettent d'avoir une idée des avantages monétaires reliés à la production pharmaceutique. L'annexe C présente des résultats pour les activités de l'industrie pharmaceutique aux États-Unis. Évidemment, ce genre de résultats n'est pas applicable au Québec vu le

territoire beaucoup plus restreint, mais, toutes proportions gardées, donne une idée de l'effet de levier des activités des compagnies pharmaceutiques sur une économie.

Ventes

Plusieurs études de retombées économiques des activités de l'industrie pharmaceutique qualifient en fait la R-D comme étant une retombée. En effet, les montants réinvestis par une compagnie dans la région où elle s'implante seront utilisés pour payer les salaires et les avantages sociaux de la main-d'œuvre, les équipements et le matériel aux fournisseurs, les dépenses en immobilisation, etc. Ce sont donc généralement des montants qui restent dans l'économie locale. Par exemple, en contrepartie de l'adoption d'amendements à la Loi sur les brevets en 1987, amendements qui ont notamment réduit les droits de licences obligatoires, les membres de Rx&D s'engageaient à augmenter leurs dépenses en R-D pour atteindre un ratio de 10 % de leurs ventes en 1996 (CEPMB, 2011)²³.

Si on regarde l'ensemble du Canada, cette cible n'a pas encore été atteinte, alors que pour le Québec les chiffres sont plus encourageants. En effet, pour chaque tranche de 100 \$ de ventes, les compagnies pharmaceutiques (membres de Rx&D) ont injecté 16,20 \$ au Québec en 2006, alors que ce ratio est de 8,30 \$ pour l'ensemble du Canada, 8,10 \$ pour l'Ontario et 2,8 \$ en Colombie-Britannique. Ces données montrent la réussite relative du Québec au sein du Canada dans le développement des entreprises intensives en R-D. Cependant, lorsque comparé à d'autres pays, le Québec n'est plus le chef de file (

FIGURE 7) et son ratio R-D/ventes a connu une baisse de 6,4 points de pourcentage depuis 1999 (

FIGURE 8). Malgré tout, il semble se maintenir à un niveau similaire à ceux des États-Unis, de l'Allemagne et de la France.

En outre, ces données n'indiquent pas s'il s'agit également d'un avantage net sur le plan économique. Il faudrait pour cela comparer ce ratio avec celui d'autres industries. Par exemple, pour l'ensemble de l'industrie de fabrication canadienne (catégories 31 à 33 du SCIAN), le ratio R-D sur ventes en 2004 était de 1,2 %, ce qui est nettement inférieur au 8,3 % observé pour l'industrie pharmaceutique²⁴.

FIGURE 7 - Ratio entre la R-D et les ventes au Québec, au Canada et dans les pays comparables, 2004 (%)

²³ C'est d'ailleurs en vertu de cette loi que le CEPMB surveille et rapporte les dépenses en R-D, mais sans avoir d'autorité sur les montants ou le type de recherche effectuée.

²⁴ Calculs effectués à l'aide des tableaux 180-0003 (statistiques financières des entreprises selon la classification du SCIAN – ventes de biens et services) et 358-0024 (caractéristiques au titre de la recherche et développement dans les entreprises commerciales selon la classification du SCIAN – dépenses totales intra-muros)

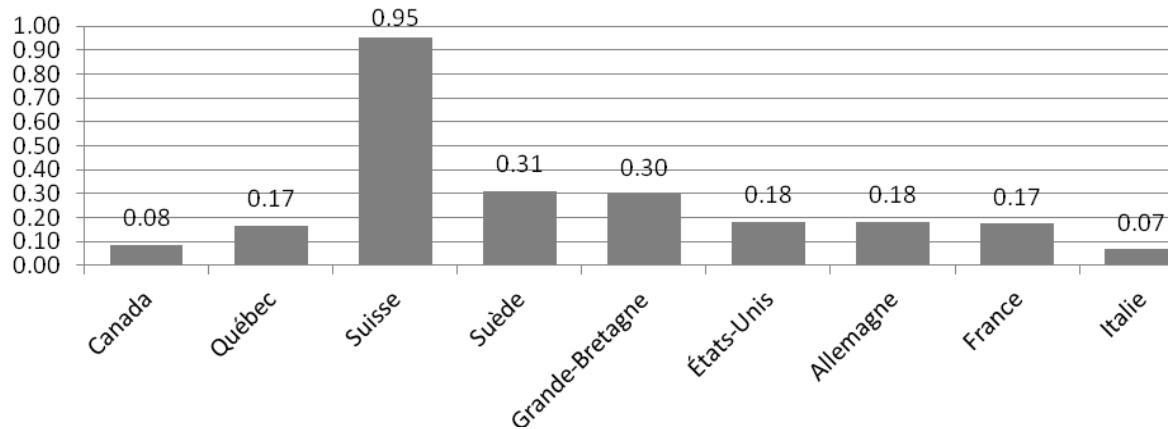
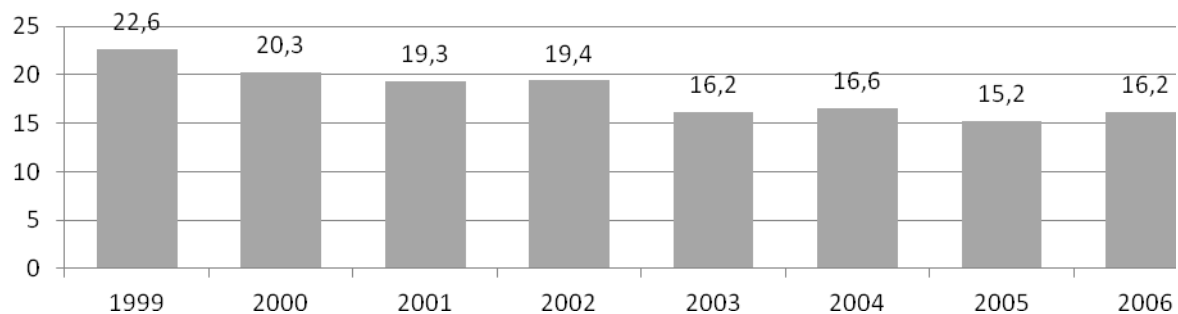


FIGURE 8 - Ratio entre la R-D et les ventes pharmaceutiques au Québec, 1999-2006 (%)



Source : Deloitte, tiré de Griller et Denis (2008), R-D traditionnellement reconnue.

Un second avantage serait la fabrication des produits développés localement pour un marché plus large que le marché canadien permettant ainsi au Québec de s'approprier une part des profits associés à la commercialisation d'un brevet ou d'une molécule, à condition que le capital provienne du Québec. Selon l'enquête du rapport de Bataïni, Martineau et Trépanier (1997), aucun mandat en R-D des filiales québécoises n'avait mené à d'importants mandats de fabrication en 1997 et ceux-ci se montraient pessimistes pour le futur.

Recettes fiscales

À l'aide du modèle intersectoriel de l'ISQ, Griller et Denis (2008) chiffrent les recettes du gouvernement du Québec provenant de l'impôt sur les revenus de travail des employés (directs et indirects) du secteur pharmaceutique de 2006 à 118 millions de dollars. À cela s'ajoutent plus de 17 millions en revenus des taxes de vente, 174 millions de dollars en avantages sociaux (ex. : retraite) et 34 millions de dollars en impôt des sociétés, pour un total de 343 millions de recettes fiscales émanant des activités de l'industrie pharmaceutique. Cependant, il faut faire attention lorsqu'on analyse de telles données. En effet, les

données agrégées pour le secteur pharmaceutique comprennent une part importante du total des emplois pour la représentation commerciale (marketing, distribution, etc.) qui gagne en moyenne 18 % de plus que les employés de recherche (PriceWaterhouseCoopers et Rx&D, tiré de Gagnon, 2012). Ces bénéfices découlent des activités économiques additionnelles qui découlent de l'environnement d'affaires québécoises où la politique publique est favorable à l'industrie pharmaceutique de médicaments de marque.

Nous ne pourrions donc pas appliquer leurs méthodes de calculs aux statistiques du secteur de la R-D. Cependant, l'ISQ nous a indiqué²⁵ que leur modèle distinguerait les dépenses en R-D des dépenses de production pour chaque secteur industriel à partir de novembre 2012, ce qui nous permettra de réactualiser cette partie de l'analyse.

Conclusion

Les données de la FDA montrent que le nombre de nouvelles molécules innovatrices approuvées est resté stable depuis les dernières années. Lorsque mis en relation avec les dépenses en R-D, il apparaît que la performance des compagnies pharmaceutiques a décliné. De plus, selon une analyse du Congressional Budget Office des États-Unis (CBO, 2006), d'autres facteurs indiquent une baisse de productivité de la R-D, par exemple : a) la tendance vers la recherche sur les maladies plus compliquées et difficiles à traiter (maladies chroniques et dégénératives), b) la complexité des technologies de recherche utilisée difficile à assimiler, c) une forte demande du marché influence les firmes à investir jusqu'à obtenir des rendements marginaux décroissants, etc. Il serait donc risqué de bâtir une entente avec dépenses en R-D reconnue par la compagnie pharmaceutique soumissionnaire. De plus, vu le déclin graduel des dépenses et des emplois en R-D par les compagnies pharmaceutiques au Québec, il serait contre-intuitif de reconnaître les dépenses passées ou prospectives des compagnies pharmaceutiques au terme de l'entente avec le gouvernement.

²⁵ Communication interne, juin 2012

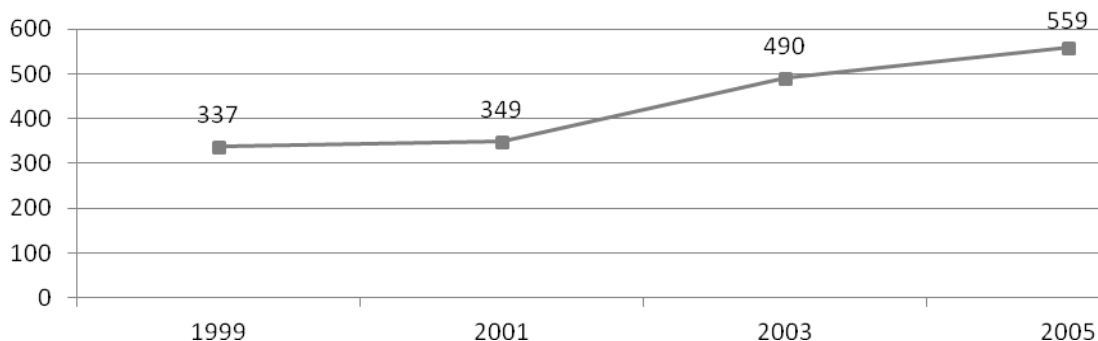
3. Entreprises de biotechnologie

En 2010, au Canada, on dénombrait 180 entreprises de biotechnologies privées et publiques, principalement situées dans les villes de Montréal, Toronto et Vancouver. Les entreprises de biotechnologie sont généralement des PME spécialisées dans divers domaines (cancer, troubles neurologiques, maladies infectieuses, vaccins) dont les produits sont à l'étape de la R-D²⁶ et environ 53 % d'entre elles appartiennent au secteur de la santé humaine (Statistique Canada, 2003).

Dépenses et emplois en R-D²⁷

Le secteur des biotechnologies a connu une croissance appréciable au cours des dernières années. La FIGURE 9 montre que les dépenses en R-D des biotechnologies sont passées de 337 à 559 millions de dollars entre 1999 et 2005 au Canada. Les emplois de ce secteur ont aussi fortement augmenté entre 1999 et 2005 passant de 2557 à 4554 employés ayant des responsabilités liées à la biotechnologie, ce qui représente 40 % des emplois canadiens dans ce domaine (Statistique Canada, 2003). Ces emplois sont d'ailleurs majoritairement concentrés dans les postes de recherche et direction scientifique et techniciens (57 %), ces postes forment 33 % du total des emplois en biotechnologie en Ontario. La vigueur relative du Québec est donc d'autant plus observable pour les entreprises de biotechnologies.

FIGURE 9 - Dépenses de R-D en biotechnologies, au Canada, 1999-2005 (dollars courants x 1 000 000)



Source: Statistique Canada. Tableau 358-0120 - Enquête sur l'utilisation et le développement de la biotechnologie (site consulté le 15 mai 2012).

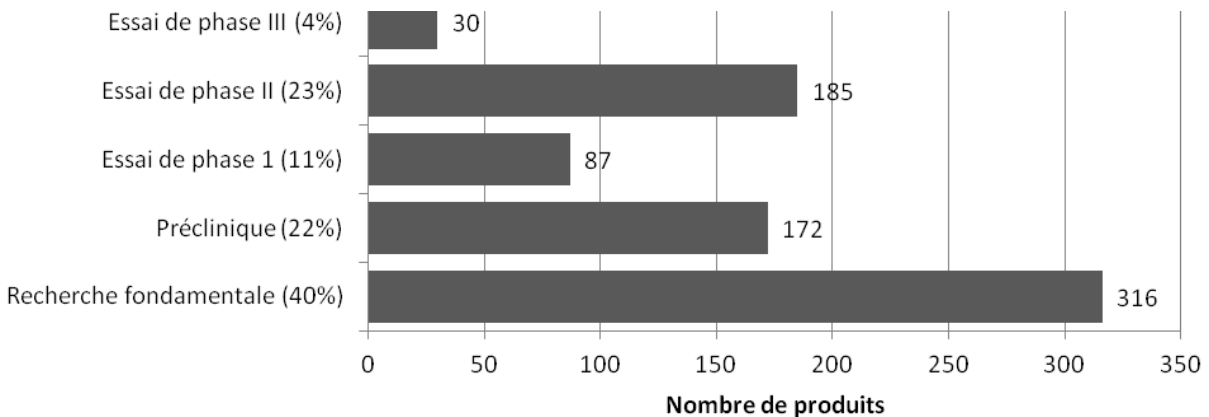
La plupart des recherches en biotechnologie en sont à l'étape de la recherche fondamentale (FIGURE 10). Lorsque cette étape mène à une découverte, les produits sont généralement achetés par les compagnies pharmaceutiques qui poursuivent la recherche aux étapes cliniques. Les compagnies de biotechnologie absorbent ainsi une grande part de risque relié à la recherche en santé. Les petites et les moyennes

²⁶ Industrie Canada, en ligne : http://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/fra/h_hn01702.html (site consulté le 14 juillet 2012).

²⁷ Nos données ne dépassent pas 2005, puisque Statistique Canada n'a pas poursuivi son enquête au-delà de cette date.

entreprises en biotechnologie du secteur de la santé humaine auraient des taux de risque de 56,03 % et 72,03 % de ne pas survivre jusqu'à l'année suivante. Les auteurs de cette analyse spécifient que ces taux sont supérieurs aux autres secteurs des biotechnologies, mais sans mentionner de combien (Beaudry, Levasseur, 2012, p.112). Leurs résultats montrent aussi que les ententes de collaboration à des fins d'acquisition de connaissance augmentent la probabilité des moyennes entreprises de 6,56 %, mais le résultat n'est pas significatif pour les petites entreprises de biotechnologies.

FIGURE 10 - Répartition des produits biopharmaceutiques en développement au Canada, 2010



Source : Industrie Canada, Profil de l'industrie biopharmaceutique, [En ligne] : <http://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/fra/hn01728.html>

Retombées de la R-D des entreprises de biotechnologies

Revenus

Ici, le ratio recettes/dépenses de R-D est considéré comme une retombée directe de la R-D (contrairement aux industries pharmaceutiques), puisque la recherche et développement représente la plus grande proportion des activités du domaine des biotechnologies. Jusqu'à 2005, on aperçoit une tendance à la baisse des rendements des dépenses de R-D en termes de recettes (tableau 4). La baisse de découverte de nouvelles entités moléculaires pourrait expliquer le phénomène.

Des 181 entreprises totales en biotechnologie, 106 appartiennent au domaine de la santé humaine, 51 à l'agriculture, 16 à l'environnement et 9 aux autres domaines (bioinformatique, aquaculture, ressources naturelles).

TABLEAU 4 - Indicateurs pour les entreprises de biotechnologies au Québec, 1999-2005

	1999	2001	2003	2005
Nombre d'entreprises	107	130	146	181
Recettes tirées de la biotechnologie en dollars courants (x 1 000 000)	554	1515	480	549
Dépenses de r-d en biotechnologie en dollars courants (x 1 000 000)	337	349	490	559
Ratio recettes/dépenses en r-d	1,64	4,34	0,98	0,98

Source: Statistique Canada. Tableau 358-0120 - Enquête sur l'utilisation et le développement de la biotechnologie (site consulté le 15 mai 2012).

Au Québec, en 2001, deux tiers des PME en biotechnologies ont tiré des revenus de leurs activités et environ trois quarts des grandes entreprises, ce qui la place en tête des autres provinces canadiennes. De ces entreprises, 46 % appartenaient au secteur de la santé humaine. C'est d'ailleurs ce secteur qui obtient les revenus les plus élevés et le plus grand nombre d'entreprises générant des revenus. (Statistique Canada, 2003) Cependant, de 2001 à 2005, on observe une baisse des revenus des biotechnologies en santé humaine au Québec (2691,1 à 1492,3 millions de dollars), alors qu'ils augmentent dans l'ensemble du Canada (2288,0 à 2747,6 millions de dollars) (Beaudry, Levasseur, 2012).

Si l'on tient compte de toutes les sources de revenus de ces entreprises, les petites entreprises sont les moins susceptibles de déclarer des revenus (72 % contre 100 % des grandes entreprises). Selon le rapport de Statistique Canada (2003), « *contrairement aux grandes et aux moyennes entreprises, qui ont suffisamment de ressources pour diversifier leurs activités, les petites entreprises sont plus susceptibles de se concentrer sur leurs activités de biotechnologie. Il faut beaucoup de temps pour que ces activités, et plus particulièrement la R-D en biotechnologie, se matérialisent en produits et en procédés prêts à être commercialisés.* »

Brevets, produits et procédés

Entre 1999 et 2005, le nombre de produits et procédés a diminué pour tous les secteurs reliés à la biotechnologie au Québec, alors qu'il a augmenté dans le secteur de la santé humaine. Le nombre de brevets en santé humaine est passé de 2591 en 1999 à 3686 en 2005, le nombre de produits créés est resté plutôt stable passant de 623 à 629,5 (Beaudry, Levasseur, 2012). Cependant, dans le domaine de la santé, il arrive qu'une vente ait lieu avant le brevet du produit, ainsi l'observation de la production de brevets n'est pas le meilleur indicateur de la réussite relative des investissements en recherche dans le domaine des biotechnologies.

Cas de BioChem Pharma

Le rapport présentant la stratégie québécoise pour les entreprises de biotechnologies recense l'expérience de la compagnie *BioChem Pharma*, afin de témoigner des bénéfices potentiels associés à la recherche dans ce secteur. Sous l'impulsion d'un investissement initial de 15 millions de dollars en 1986, la compagnie obtient l'approbation de 3TC (médicament contre le SIDA) au Canada et aux États-Unis en 1995. Ainsi, en 2000, la compagnie comptait 416 employés au Québec et générait des revenus de 325 millions de dollars (dont 60 % en redevances). Bien que *BioChem Pharma* ait été vendue à des intérêts britanniques en 2001, Montréal et Laval ont conservé près de 1150 emplois. Ainsi, l'investissement initial de 15 millions de dollars a généré un revenu de vente de 5,9 milliards de dollars (vente de *BioChem Pharma* à la société britannique *Shire*), créé 1200 emplois, propulsé la construction d'un centre de recherche à Laval, en plus de donner de la visibilité au Québec comme le médicament était le meilleur vendeur de sa catégorie (contre le sida). Cependant, l'absence d'estimations des coûts d'opération succédant à l'investissement initial nous empêche d'estimer le rendement des dépenses en R-D de *BioChem Pharma*. Il nous manque également les données sur les dettes engrangées par les activités d'exploitation de *BioChem Pharma* pour savoir si l'exploitation aura apporté des profits nets.

Lorsque comparés aux résultats du

TABLEAU 4, force est de constater que les investissements en biotechnologies sont tout de même volatiles et risqués. Par exemple, en 2005, l'ensemble du secteur a enregistré plus de dépenses que de revenus. Par ailleurs, Gilles Duruflé, consultant, dans le cadre du Forum québécois des sciences de la vie (2012), rapportait que ces quelques grands succès québécois (BioChem, Axcan, Cryocath, Virochem, Gemin X, Enobia) ont tous été vendus à des sociétés étrangères faute d'investisseurs canadiens importants et de faiblesses managériales. Il apparaît donc que le Québec possède des lacunes dans la mise en marché de ses découvertes scientifiques. Le sous-financement de la phase précompétitive ferait partie des causes de cet échec de mise en marché.

État du financement

Globalement, les capitaux de financement des entreprises en biotechnologie en santé humaine canadiennes se divisaient comme suit : (Statistique Canada, Enquête sur l'utilisation et de développement de la biotechnologie, 2003)

- Capital de risque canadien : 42 %
- Capital de risque américain : 7 %
- Investisseurs « anges gardiens » ou famille : 18 %
- Sources gouvernementales : 7 %
- Sources conventionnelles (ex. : banques) : 6 %
- Autres (investissements privés, titres publics, partenariat et collaboration, capital de risque européen) : 20 %

Les raisons invoquées limitant le financement des entreprises sont (1) le manque de disponibilité de capitaux de financement en raison de la conjoncture du marché, (2) un besoin de preuve plus poussée sur le produit ou procédé, (3) ou un produit ou procédé pas suffisamment développé. Ce sont généralement les petites entreprises qui souffrent le plus de ces refus de financement.

Également, une analyse (Beaudry, Levasseur, 2012) montre que les entreprises dont les produits sont en phase de production (développement du produit) ont une moins grande probabilité de survie sur le marché, mais que celles qui survivent à cette étape croissent de façon appréciable par la suite. La somme d'argent investie dans ce stade de la recherche rendrait les entreprises vulnérables et ceci a des répercussions néfastes sur les étapes suivantes du développement comme la commercialisation et mise en marché. Le rapport suggère ainsi d'améliorer le soutien aux entreprises pour les phases de lancement des produits/procédés.

La stratégie biopharmaceutique québécoise (MDEIE, 2009) fait également ce constat : « À un stade de développement prometteur au cours de la phase précommerciale, la vente de l'entreprise ou un partenariat financier et commercial avec une grande entreprise devient alors un moyen de recueillir le fruit de plusieurs années de recherche. Plus tard, les redevances sur les produits commercialisés deviennent l'une des principales sources de recettes de l'entreprise. La vente directe de produits commerciaux est, en général, réservée aux grandes multinationales biopharmaceutiques, compte tenu des importantes ressources financières nécessaires pour commercialiser ces produits. » (p.11)

Conclusion

L'analyse des statistiques sur le secteur de la biotechnologie nous montre que le Québec réunit la plus grande part des entreprises de ce marché relativement au reste du Canada. Parmi celles-ci, les entreprises en santé humaine seraient les plus performantes en termes de croissance (15,4 % de croissance moyenne par année). La hausse des investissements et des dépenses jusqu'en 2005 nous montre que l'industrie était vigoureuse et ce, malgré les difficultés rencontrées pour trouver le financement nécessaire aux opérations de ces entreprises et le haut risque relié à leurs activités. De ce côté, nous observons cependant certaines faiblesses relativement à la performance des petites entreprises et à leur financement.

Une recommandation du rapport Beaudry, Levasseur (2012) propose alors la mise en place de mécanisme de soutien aux entreprises en sus des incitatifs fiscaux et une aide gouvernementale directe. On pourrait ainsi penser que cela contrebalancerait les difficultés de financement des petites et moyennes entreprises en leur apportant de la stabilité. Les phases de développement d'une molécule semblent être particulièrement à risque étant donné les dépenses qu'elles requièrent. Il serait donc intéressant de concentrer le financement dans cette étape, afin de bénéficier des revenus de la vente directe des produits. Cela améliorerait leur probabilité de survie et permettrait d'atteindre les stades plus profitables des développements moléculaires.

Enfin, le rapport du CBO (2006) soutient que le déclin dans les dépenses en R-D du secteur pharmaceutique (voir section 2.1) pourrait éventuellement s'inverser suite à des avancements en recherche fondamentale (biologie cellulaire et moléculaire et biochimie), ce type de recherche servant de pierre d'assise aux développements des innovations en santé. Cette conclusion est aussi valable pour la recherche universitaire que nous développons dans la prochaine section.

4. Recherche universitaire

Au Québec, la recherche universitaire comporte 300 groupes de recherche publique qui innovent dans les secteurs de la neurologie, l'oncologie, l'immunologie et la génomique au sein de 75 centres de recherche et 9 réseaux canadiens de centres d'excellence en maladies contagieuses, génétique et cellules souches (Investissement Québec, 2011). Les universités de Laval à Québec, Montréal, McGill et Sherbrooke sont toutes des établissements offrant des programmes reconnus en santé.

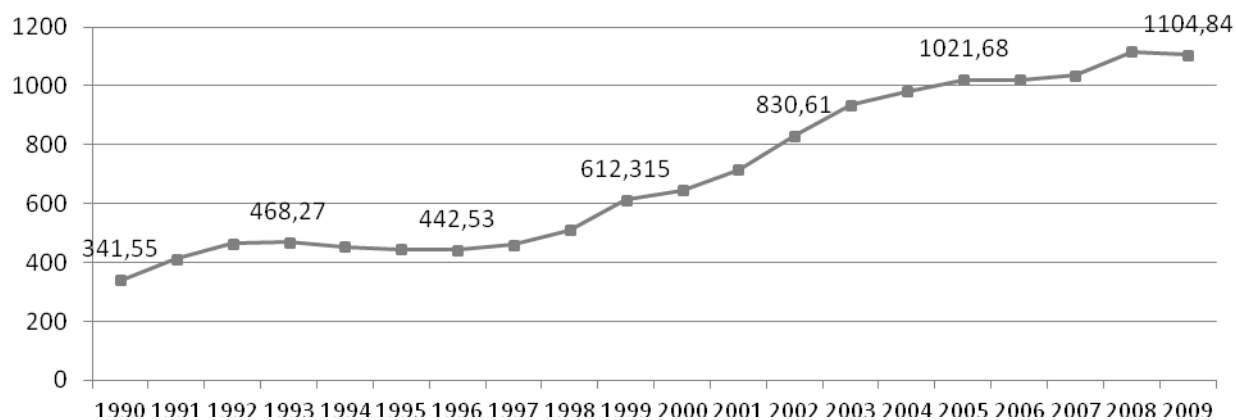
Dépenses

Nous avons estimé que la catégorie de disciplines qui représentait le mieux la part du secteur des sciences de la vie dans l'effort de recherche universitaire était *Sciences naturelles et génie* par opposition aux *Sciences sociales et humaines*. La

FIGURE 11 montre l'évolution des dépenses totales intra-muros du secteur de l'enseignement universitaire au Québec pour les disciplines des sciences de la santé. Ces parts sont une estimation faite à partir des montants de DIRDES dans le secteur des sciences naturelles et génie. Généralement, nous estimons donc que 49,5 % de la R-D de ce secteur est attribué aux sciences de la santé (voir détail du calcul en annexe D). Afin de faire une comparaison avec l'Ontario, la

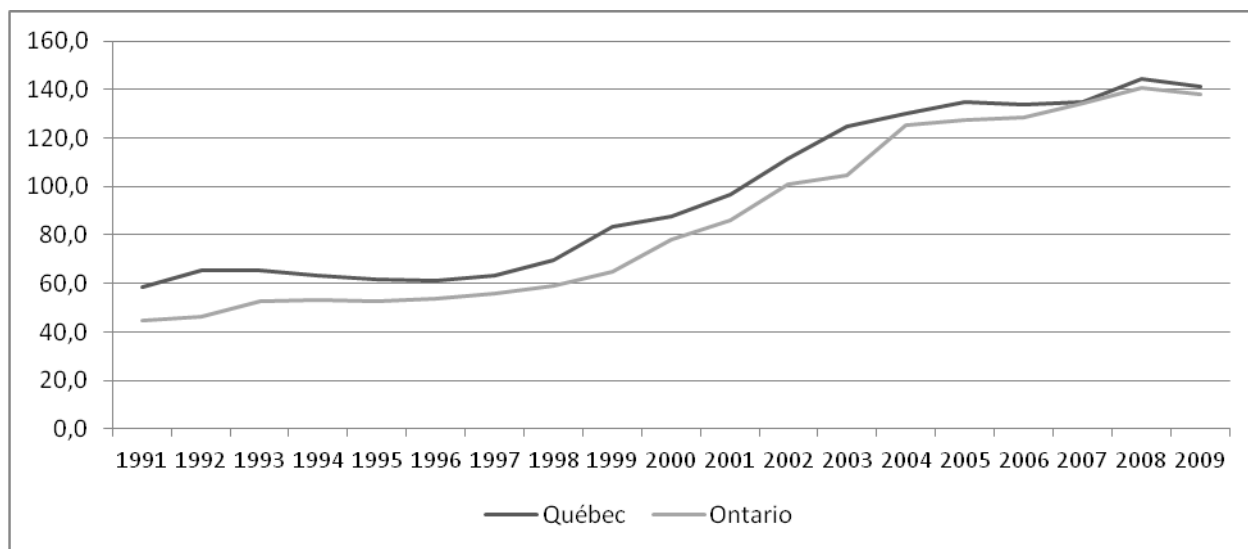
FIGURE 12 présente les dépenses en R-D par habitant. On voit ainsi que les deux provinces sont très comparables sur ce plan.

FIGURE 11 - Dépenses intra-muros de R-D du secteur de l'enseignement supérieur (DIRDES), sciences de la santé, Québec, 1990-2009 (millions de dollars courants)



Source : Statistique Canada. Tableau 358-0001 – *Dépenses intérieures brutes en recherche et développement, selon le type de science et selon le secteur de financement et le secteur d'exécution*, CANSIM.

FIGURE 12 - Dépenses intra-muros de R-D du secteur de l'enseignement supérieur (DIRDES), par habitant, sciences de la santé, Québec et Ontario, 1991-2009 (en millions de dollars courants)



Source : Statistique Canada. *Estimation des dépenses au titre de la recherche et du développement dans le secteur de l'enseignement supérieur*, bulletin « Statistique des sciences » (88-001-X), tableau 358-0001 (CANSIM), compilation de l'Institut de la Statistique du Québec et calculs de l'auteur.

Emplois

Peu de données décrivent fidèlement la réalité de la main-d'œuvre dans le domaine de la recherche publique. Quelques données désagrégées nous permettent de nous faire une idée du marché : (Investissement Québec, 2011)

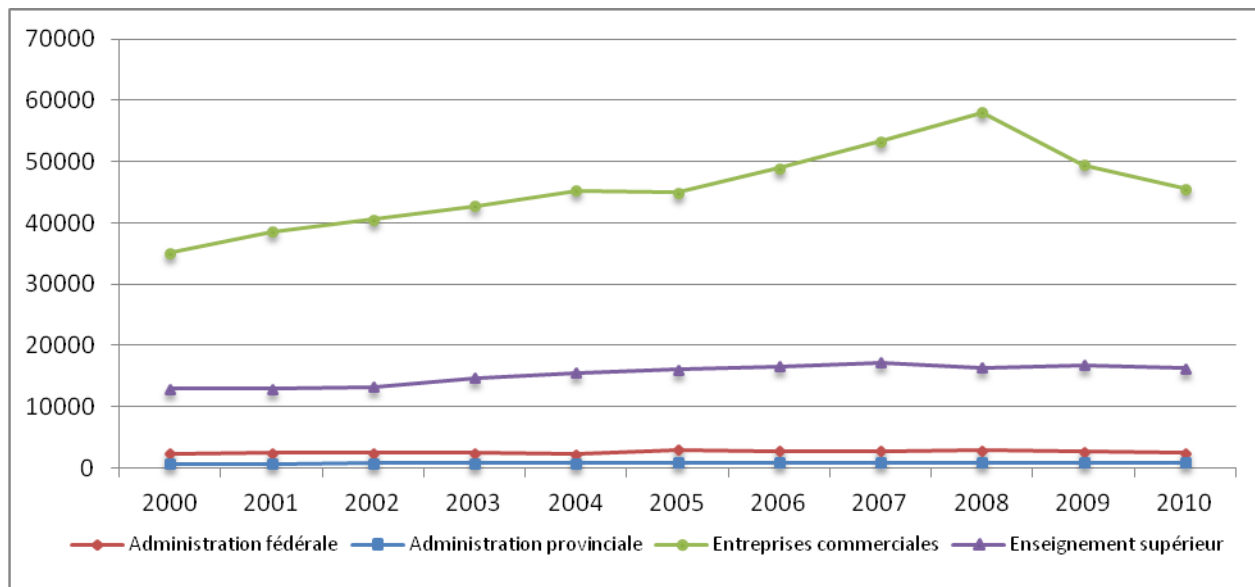
- Institut de cardiologie de Montréal : 200 chercheurs
- Institut de recherches cliniques de Montréal : 400 chercheurs
- Institut neurologique de Montréal et son hôpital affilié : 270 chercheurs
- Université McGill (25 instituts et centres de recherche, cinq hôpitaux universitaires affiliés) : 1 500 chercheurs et étudiants diplômés
- Université de Montréal (24 centres de recherche, 8 chaires universitaires, 10 hôpitaux affiliés) : 1 300 emplois
- Etc.

On voit ainsi qu'annuellement plusieurs emplois dépendent des fonds octroyés par les différentes instances de financement tels le gouvernement, les entreprises pharmaceutiques, les organismes, etc.

Dans une perspective plus globale, la FIGURE 13 montre la répartition des emplois en recherche et développement (pour l'ensemble des industries) au Québec par catégorie d'employeur de 2000 à 2010. On constate que le nombre total d'emplois en R-D dans l'enseignement supérieur a évolué dans une

fourchette de 10 000 à 20 000 personnes pour cette période. Cependant, le nombre d'emplois connaît une chute importante dans les entreprises commerciales depuis 2008.

FIGURE 13 – Nombre de personnes employées en recherche et développement au Québec, par catégorie d'employeur, 2000-2010



Source : Statistique Canada. Tableau 358-0160 - Répartition provinciale du personnel affecté à la recherche et développement selon le secteur d'exécution et la catégorie professionnelle, CANSIM.

Le TABLEAU 5 compare les trois catégories de l'ensemble du personnel affecté à la R-D au Québec, en Ontario et au Canada. Le nombre de chercheurs au Québec représente 26 % du nombre total de chercheurs canadiens travaillant dans le secteur de la R-D en enseignement supérieur. Quant aux chercheurs ontariens, ils représentent 40 % du nombre total de chercheurs au Canada.

TABLEAU 5 - Nombre de personnes employées à la recherche et développement en enseignement supérieur, par catégorie du personnel, Québec, Ontario et Canada, 2010

Catégorie du personnel	Québec	Ontario	Canada
Chercheurs	13 020	19 690	49 780
Techniciens	1 620	3 150	7 520
Personnel de soutien	1 580	2 760	6 670
Total de personnel	16 230	25 600	63 970

Source : Statistique Canada. Tableau 358-0160 - Répartition provinciale du personnel affecté à la recherche et développement selon le secteur d'exécution et la catégorie professionnelle, CANSIM

État du financement

Au Québec, les compagnies pharmaceutiques brevetées dépensent 411,8 millions de dollars en R-D dans la province, alors qu'elles dépensent 403,0 millions de dollars en Ontario en 2011. De ce montant, la recherche universitaire et les hôpitaux reçoivent respectivement des parts de 2,1 % et 6,1 %. En Ontario, 15,6 % des dépenses en R-D vont aux hôpitaux et 6,1 % aux universités (CEPMB, 2011). La création d'un fonds dédié pourrait permettre au gouvernement de faciliter la redirection des dépenses en R-D des compagnies brevetées aux milieux spécialisés en recherche fondamentale.

Lorsque l'on regarde les dépenses des universités de 2010 en R-D selon leurs sources de financement, nous constatons qu'il n'existe que de minces différences entre le Québec, l'Ontario et la moyenne canadienne (TABLEAU 6), à l'exception de la contribution de l'administration publique provinciale pour le financement de la R-D dans les universités, qui s'élevait en 2010 à 13 % au Québec et à 8 % en Ontario. Toutefois, la part du financement du secteur des organismes privés sans but lucratif est plus importante en Ontario qu'au Québec. La création de partenariats entre instances publics et privés pourrait servir à stimuler l'apport du secteur commercial dans le financement de la recherche.

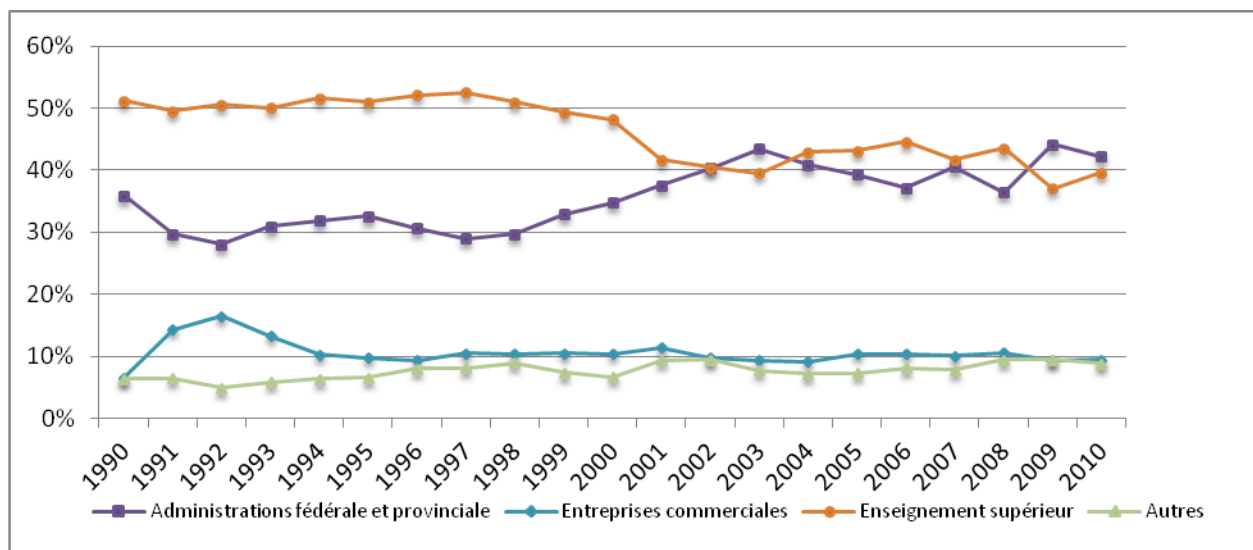
TABLEAU 6 - Répartition des dépenses en R-D dans les universités selon leur secteur de financement, sciences naturelles et génie, 2010

Secteur de financement	Québec	Ontario	Canada
Secteur d'administration fédérale	29 %	28 %	28 %
Secteur d'administrations provinciales	13 %	8 %	10 %
Secteur des entreprises commerciales	9 %	9 %	9 %
Secteur de l'enseignement supérieur	40 %	42 %	42 %
Secteur des organismes privés sans but lucratif	8 %	11 %	9 %
Secteur de financement étranger	1 %	2 %	2 %
Total du financement	100 %	100 %	100 %

Source : Statistique Canada, tableau 358-0001 – Dépenses intérieures brutes en R-D, selon le type de science et le secteur de financement, annuel.

La FIGURE 14 présente l'évolution des sources du financement des dépenses en recherche et développement universitaire au Québec de 1990 à 2010. On peut constater sur cette figure que les parts du financement de la R-D associées aux administrations publiques fédérale et provinciale ainsi qu'aux entreprises commerciales ont diminué de 2009 à 2010, alors que celle des universités a augmenté pour cette même période. Ceci suggère que les établissements de l'enseignement supérieur supportent désormais un plus grand fardeau pour financer la R-D universitaire.

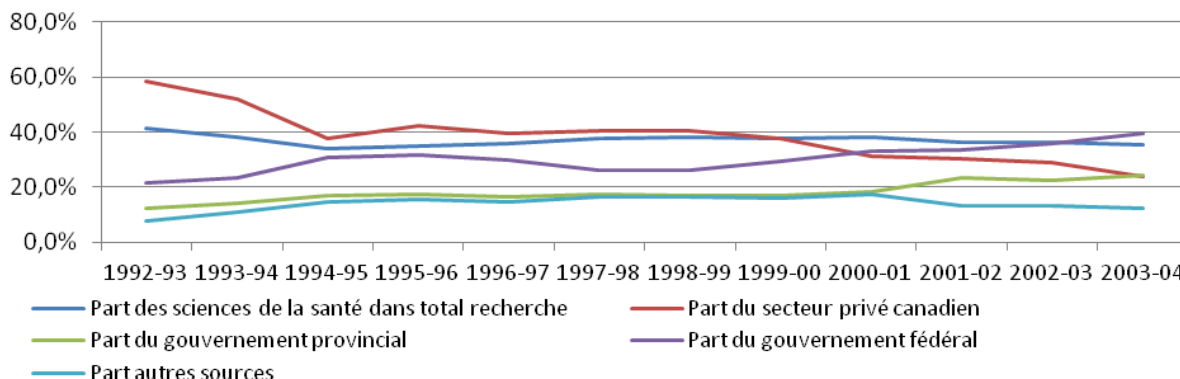
FIGURE 14 - Répartition des dépenses en R-D dans les universités selon leur secteur de financement, sciences naturelles et génie, 1990-2010



Source : Statistique Canada, tableau 358-0001 – Dépenses intérieures brutes en R-D, selon le type de science et le secteur de financement, annuel. Les autres secteurs comprennent le secteur des organismes privés sans but lucratif et le secteur de financement étranger.

La FIGURE 15 montre les sources de financement pour les subventions et contrats de recherche uniquement (donc, excluant le financement de l’université). Nous sommes alors à même de constater que la part totale de la subvention de la recherche universitaire en sciences de la santé diminue au sein du total de la recherche universitaire, tous domaines confondus. En regardant les différentes sources de financement, on voit que les parts du gouvernement fédéral et provincial, ainsi que des autres sources (non détaillées) augmentent alors que la part du secteur privé canadien passe de 67,4 % à 44,6 %. Là encore, la création d’un fond dédié pourrait servir à contrebalancer cette baisse de financement.

FIGURE 15 - Subventions et contrats de recherche selon la source de financement, (1) part totale du domaine des sciences de la santé dans l’ensemble des domaines de recherche universitaire et (2) parts des secteurs de financement dans le domaine des sciences de la santé, Québec, 1992-1993 à 2003-2004



Source : CREPUQ, Le système universitaire québécois : Données et indicateurs, 2006.

Selon Max Roy, président de la Fédération québécoise des professeures et professeurs d'université, cette diminution du financement provenant des entreprises privées pourrait être attribuable à un manque d'ouverture à la recherche dont les résultats ne sont pas immédiats. M. Roy rapporte également que plusieurs centres de recherche sont dépendants des fonds extérieurs, ce qui souvent implique un certain droit de regard, voir un contrôle des thèmes et du type de recherche effectuée. Dans cette même entrevue accordée à Radio-Canada, Rémi Quirion, scientifique en chef au MDEIE, s'accorde pour dire que la recherche ne devrait pas être axée vers les rendements et qu'ainsi, 85 % des fonds du budget du fonds de recherche du Québec va à la recherche non orientée. Jean-Louis Legault, PDG de l'Association pour le développement de la recherche et de l'innovation du Québec (ADRIQ), insiste quant à lui pour une saine balance entre les objectifs de court et moyen terme soutenus par la recherche clinique (en partenariat avec les entreprises) et les objectifs de long terme soutenus par la recherche fondamentale non dirigée.²⁸ Des enjeux de liberté académique, libre diffusion des résultats des recherches et de respect de la propriété intellectuelle font de plus en plus surface avec l'évolution du rôle des partenariats de la recherche universitaire avec les entreprises privées.

Un rapport de la Fédération québécoise des professeures et professeurs d'université sur la commercialisation de la recherche paru en 2000 faisait déjà état de cette division au sein du milieu académique. Si les partenariats avec le privé permettent d'assurer le financement d'une recherche, financent des activités supplémentaires, facilitent et accélèrent les transferts technologiques, favorisent un échange des connaissances et des expertises; elles peuvent aussi nuire à la liberté de diffusion des résultats de la recherche ou du choix des sujets de recherche. Certains y voient aussi une menace à la disponibilité des professeurs qui pourraient valoriser leurs activités de commercialisation avant leurs responsabilités envers leurs étudiants. Il reste que le lien avec les entreprises permet de mieux répondre aux besoins du marché qui, dans le cas de la recherche en santé, permet de sauver des vies et améliorer la qualité de vie de plusieurs patients. Plusieurs professeurs sont donc d'avis que la réussite de ce mariage réside dans la transparence des transactions et l'importance de conserver un équilibre entre la recherche dirigée et non dirigée.

Conclusion

Les statistiques associées à la recherche universitaire nous montrent que le Québec possède déjà toutes les infrastructures nécessaires pour rester compétitif. Non seulement cela, une comparaison avec l'Ontario nous permet de constater que le Québec n'accuse pas de retard sur le volume des dépenses en R-D consacrées à ce secteur. Cependant, l'observation du secteur par rapport au reste des domaines de recherche montre une perte de vitesse des dépenses en sciences de la santé attribuable à une diminution des investissements du secteur privé.

Tout comme les entreprises de biotechnologies, les centres de recherches universitaires dépendent souvent du financement d'organismes externes pour effectuer leurs travaux. Cependant, comme la recherche fondamentale n'est pas orientée vers un but précis et que ces effets se font surtout ressentir à long terme, les dépenses dans ce domaine sont vues comme extrêmement risquées par les investisseurs qui ne recouvrent pas toujours les fonds investis, en plus de la forte incertitude dans les résultats de la

²⁸ Tous ces commentaires ont été tirés d'une entrevue de Dominique Poirier, Radio-Canada, 4 juin 2012, sur l'avenir de la recherche universitaire. Disponible en ligne : http://www.radio-canada.ca/emissions/lapres-midi_porte_conseil/2011-2012/chronique.asp?id=225128. Chronique=225128.

recherche fondamentale (Hall, Lerner, 2009). Aussi, plusieurs chercheurs voient d'un mauvais œil les partenariats entre entreprises privées et publiques, puisque cela nuit à long terme au développement des connaissances fondamentales, pierres d'assises des recherches futures. Ainsi, il faut faire attention de conserver un équilibre adéquat entre le soutien privé et public.

5. CONCLUSION

Position Québec

L'observation des données présentées dans les sections subséquentes montre la position avantageuse du Québec en termes de coûts d'opérations, disponibilité de la main-d'œuvre (3133 diplômés en santé et 4517 diplômés en sciences naturelles et génie en 2010²⁹) et dépenses annuelles. En effet, malgré la baisse que l'on connaît depuis quelques années dans les dépenses R-D dans le domaine des sciences de la vie, le Québec garde une part non négligeable des dépenses relativement au Canada. L'exemple des données présentées par le CEPMD (2011) nous montre que la province reçoit annuellement 41,2 % des dépenses, alors que sa population représente 24 % du total canadien.

Retombées potentielles

Il est important de noter que la R-D peut avoir des impacts intangibles sur une économie. On peut considérer, par exemple, les effets positifs sur le développement des connaissances et expertises, une meilleure attractivité pour les nouveaux projets et le financement, la compétitivité des entreprises, la crédibilité et la rétention des chercheurs d'élite. Les retombées quantifiables sont plutôt dans la création d'emplois mieux rémunérés et nécessitant plus de capital humain, ainsi que dans les retombées des ventes commerciales.

D'ailleurs, une étude de Beaudry et Levasseur (2012) se penche sur les liens entre la performance des entreprises en biotechnologie et les ententes de collaboration effectuées entre les biotechnologies et les autres secteurs des sciences de la vie (pharmaceutiques, recherche universitaire, etc.). Les résultats de leur analyse montrent que les bénéfices de la collaboration se font sentir à long terme plutôt qu'à court terme. Plutôt que d'œuvrer dans une logique myope de « chacun pour soi », il y a des avantages à créer des alliances entre les instances de recherche et un réseau d'acquisition des connaissances concertées (Baum, 2000 tiré de Beaudry, Levasseur, 2012) pour éviter de réinvestir des fonds aux mêmes effets. Les associations permettent de partager les risques inhérents au travail de recherche et ainsi il pourrait être envisagé de les encourager dans le cadre de la présente entente.

Contexte actuel

La R-D au Québec se caractérise par un modèle de dépenses en pleine mutation due, entre autres, à la baisse de découverte de nouvelles molécules malgré les dépenses croissantes en R-D, un passage difficile vers la commercialisation des découvertes scientifiques, la tendance industrielle vers l'innovation ouverte, des innovations académiques mal adaptées aux besoins de l'industrie et au financement difficile des phases précoces de recherche. Cet environnement serait propice au développement de partenariats entre le

²⁹ Ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport (MELS), Banque des cheminements scolaires, compilation par l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ).

monde académique et les entreprises privées qui permettent l'accélération de recherches pointues et plus adaptées aux besoins du marché³⁰.

En matière de financement, la « vallée de la mort » fait référence au stade d'amorce de la recherche où il est plus difficile de trouver du financement privé étant donné que les possibilités de sortie des capitaux investis sont limitées (Ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi, 2009). L'accord de reconnaissance des dépenses en R-D avec le gouvernement pourrait alors servir de solution pour pallier ce problème pour le secteur des biotechnologies et de la recherche universitaire.

Du point de vue du CBO (2006), il est probable que la baisse de productivité des dépenses en R-D des compagnies pharmaceutiques puisse être inversée par les futures découvertes en recherche fondamentale dont la source se trouve justement au sein des universités et plus tard des entreprises de biotechnologie.

De plus, la phase de développement des molécules nécessite beaucoup de fonds de la part des entreprises de biotechnologies qui fragilisent leur stabilité financière lors du passage à la commercialisation. Un appui gouvernemental pourrait servir à soutenir cette étape de croissance, afin de bénéficier des retombées des ventes du produit.

Recommandations

- Suite à la tendance à la baisse des dépenses en R-D des compagnies pharmaceutiques et à la baisse de leur productivité en termes de découverte de nouveaux médicaments, il ne serait pas avantageux de reconnaître leurs dépenses en R-D dans le cadre de l'entente. De plus, ces compagnies profitent déjà d'un climat fiscal avantageux pour faire leurs dépenses en R-D au Québec. Le gouvernement ayant octroyé des crédits d'impôt pour les activités de R-D d'un montant total de 760 millions de dollars (Ministère des Finances du Québec, Budget 2011).
- La création d'un fonds dédié permettrait au gouvernement de gérer les sommes d'argent à dépenser. Il pourrait alors permettre une certaine stabilité dans le financement des petites entreprises de biotechnologies et de recherche universitaire. De plus, l'argent ainsi géré permettrait une meilleure transparence des transactions effectuées.
- Les compagnies pharmaceutiques impartissent de plus en plus la recherche fondamentale à des entreprises externes et ferment leurs propres laboratoires de recherche (CBO, 2006). Elles y voient une façon de diminuer les risques reliés à la recherche et achètent les résultats de la recherche à un stade plus avancé. Il faut pouvoir assurer un fonds de capital de risque important pour permettre la pérennité d'un tel système. La création d'un fonds dédié à la recherche fondamentale s'intègre bien à cette réalité.
- Le milieu de la recherche est cependant divisé par rapport à la question des partenariats entre instances publiques et privées. Si certains y voient des opportunités de financement, de commercialisation des découvertes, développement d'expertises et des connaissances et de dynamisme dans le milieu, d'autres y voient plutôt une entrave à la liberté académique de recherche et de publication des résultats et au respect de la propriété intellectuelle. La gestion du fonds par le

³⁰ Présentations du Consortium québécois sur la découverte du médicament et de Deloitte, dans le cadre du Forum québécois des sciences de la vie, 2012 - disponible en ligne sur le site du MDEIE : <http://www.mdeie.gouv.qc.ca/accueil/>

gouvernement pourrait alors assurer de conserver une balance entre recherche fondamentale non dirigée et recherche appliquée en partenariat par exemple.

- Dans la stratégie biopharmaceutique québécoise (MDEIE, 2009), le gouvernement indique qu'il compte consacrer une somme de 122,77 millions de dollars au soutien des entreprises en biotechnologie du secteur de la santé (biopharmaceutiques). Ainsi, étant donné les montants engagés au développement de l'industrie, le gouvernement pourrait considérer le programme de dépenses en R-D comme une façon de dévier les fonds des entreprises pharmaceutiques qui participent aux ententes de partage de risque vers le financement de programmes gouvernementaux préexistants ou futurs dans le domaine des sciences de la vie. Dès lors, le dollar dépensé vaut au moins un dollar en retombées, puisqu'il remplace une dépense qui aurait eu lieu de toute façon. Ce montant est ensuite transféré à la société en dépenses de salaires, fournitures, matériels, etc., en plus de fournir aux entreprises de recherche un environnement plus stable pour effectuer leurs activités.

Bibliographie

- Access Economics (2003) « *Exceptional Returns – The Value of Investing in Health R&D in Australia* », préparé pour la Australian Society for Medical Research, 100 pages.
- Bataïni, S.-H., Martineau, Y., Trépanier, M. (1997) « *Le secteur biopharmaceutique québécois et les investissements directs étrangers : dynamique et impacts des activités de R-D* », INRS-Urbanisation, Conseil de la science et de la technologie, Québec, 119 pages.
- Battelle Technology Partnership Practice (2011) « *The U.S. Biopharmaceuticals Sector: Economic Contribution to the Nation* », préparé pour les Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), 15 pages.
- Battelle Technology Partnership Practice (2010) « *Driving State Economic Growth in the 21st Century: Advancing the Biopharmaceutical Sector* », préparé pour les Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), 32 pages.
- Beaudry, C., Levasseur, J. (2012) « *La biotechnologie est-elle vraiment en perte de vitesse au Québec et si oui, quelles en sont les raisons?* », rapport de projet, Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations, Montréal, 326 pages.
- Bernstein, J.I. (1989) « *The Structure of Canadian Inter-Industry R&D Spillovers, and the Rates of Return to R&D* », *The Journal of Industrial Economics*, volume 37, numéro 3, pp. 315-328
- BioQuébec (2008) « *Rapport annuel, 2007-2008* », 12 pages.
- Boucher, G. (2012) « *Le potentiel du savoir* », paru dans *Synergie*, Section développement économique, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, juillet.
- Breton, P. (6 juillet 2009) « *Recherche : un modèle en pleine mutation* », *La Presse*, Actualités.
- Carroll, J. (17 août 2011) « *Roche to hire 200 R&D staffers for new global development center* », [En ligne] : <http://www.fiercebiotech.com/story/roche-hire-200-rd-staffers-new-global-development-center/2011-08-17> (site consulté le 22 avril 2012).
- CBC News (2 décembre 2010) « *Quebec struggles to keep pharma R&D jobs* », [En ligne] : <http://www.cbc.ca/news/health/story/2010/12/01/que-government-increase-pharma-subsidies.html> (page consultée le 22 mai 2012).
- Congress of the United States Congressional Budget Office - CBO (2006) « *Research and Development in the Pharmaceutical Industry* », publication no. 2589, 49 pages.
- CEPMB – rapports annuels 2003 à 2011.
- Consortium québécois sur la découverte du médicament – CQDM (2011), « *Le pouvoir des idées* » Rapport annuel 2011.
- Fédération québécoise des professeures et professeurs d'université – FQPPU (2000), « *La commercialisation de la recherche et de l'expertise universitaires dans les universités québécoises* », Les Cahiers de la FQPPU, Montréal, 90 pages.
- Forbes (2012), par Matthew Herper « *The Truly Staggering Cost Of Inventing New Drugs* », 10 février, 2012.

- Gagnon, M.-A. (2012) « L'aide financière à l'industrie pharmaceutique québécoise : le jeu en vaut-il la chandelle? », *Interventions Économiques*, Économie politique du Québec contemporain – Une perspective sectorielle, no. 44.
- Gervais, T. (17 mai 2007) « *Biochem Pharma : L'arbre mature* », La Presse, Affaires.
- Gilda, S. (2000) « *Modalités et contextes de la capitalisation des connaissances en Recherche et Développement* », Laboratoire d'Économie et Sociologie du Travail, document de travail, Université de Provence et Université de la Méditerranée.
- Globe and Mail (12 janvier 2012) « *Pharma giants slash jobs in Quebec* », [En ligne] : <http://m.theglobeandmail.com/globe-investor/pharma-giants-slash-jobs-in-quebec/article2299124/?service=mobile> (page consulté le 22 mai 2012).
- Globe and Mail (2 février 2012) « R&D in Quebec pharma industry continues to erode », [En ligne] : <http://www.theglobeandmail.com/report-on-business/top-business-stories/rd-in-quebec-pharma-industry-continues-to-erode/article2323848/> (page consultée le 22 mai 2012).
- Griller, D., Denis, D. (2008) « *Bâtir une industrie pharmaceutique : L'histoire du Québec* », SECOR, Montréal, 95 pages.
- Griller, D. (2006) « *La recherche pharmaceutique et sa valeur pour les Canadiens* », SECOR, Montréal, 63 pages.
- Hall, H. et Lerner, J. (2009) « The Financing of R&D and Innovation », *Handbook of the Economics of Innovation*, Elsevier-North Holland, 55 pages.
- Health Economics Research Group – HERG, Office of Health Economics – OHE et RAND Europe (2008) « *Medical Research : What's it worth? Estimating the Economic Benefits from Medical Research in the UK* », préparé pour le Medical Research Council, le Wellcome Trust et la Academy of Medical Sciences, 108 pages.
- Investissement Québec (2010) « *Life Sciences* », Montréal, 6 pages.
- Investissement Québec (2011) « *Sciences de la vie – Le Québec : Un milieu d'affaires dynamique et profitable* », Montréal, 37 pages.
- KPMG (2011) « *Résumé des conclusions du sondage du secteur pharmaceutique sur les dépenses en R&D et autres investissements de la part des membres de Rx&D en 2010* », disponible sur le site de l'Institut de la recherche en santé du Canada (IRSC), Ontario, 38 pages.
- Lakdawalla, D. N. et al. (2010) « An economic evaluation of the war on cancer », *Journal of Health Economics*, volume 29, numéro 3, pp. 333-346.
- Lichtenberg, F.R. (2005) « Are the Benefits of Newer Drugs Worth Their Cost? Evidence From the 1996 MEPS », *Health Affairs*, volume 20, numéro 5, pp. 241-251.
- Luce, B.R. et al. (2006) « The Return on Investment in Health Care : From 1980 to 2000 », *Value in Health*, volume 9, numéro 3, pp. 146-156.
- Mercure, P. (12 novembre 2010) « *La consécration pour Theratechnologies* », La Presse, Affaires.
- Ministère Développement économique, Innovation et Exportation – MDEIE (2012). « *Positionnement du Québec dans les secteurs prioritaires de recherche* », direction des politiques et analyses, Québec, 38 pages.
- Ministère Développement économique, Innovation et Exportation – MDEIE (2009). « *Stratégie biopharmaceutique québécoise* », Québec, 40 pages.

- Ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi (2009) « *Les États généraux de l'industrie : Innovation et entrepreneuriat* », rapport du groupe de travail, 43 pages.
- Montréal InVivo, ressource en ligne, www.montreal-invivo.com/fr/ .
- Nadiri (1993) « *Innovation and Technological Spillovers* », NBER working paper no. 4423.
- Nason, E. et al. (2008) « *Health Research – Making an Impact* », Rand Europe, 109 pages.
- Nordhaus (2002) « *The Health of Nations – The Contribution of Improved Health to Living Standards* », Université de Yale, Département de Sciences économiques, National Bureau of Economic Research (NBER), 59 pages.
- OCDE (2002), Manuel de Frascati, « *Méthode type proposée pour les enquêtes sur la recherche et le développement expérimental* », 292 pages.
- OCDE (2005), Manuel d'Oslo, « *Principes directeurs proposés pour le recueil et l'interprétation des données sur l'innovation technologique* », 2^e Édition.
- Peach, I. (2008) « *The Economic Benefits of Health Research in Saskatchewan* », Institut de politiques d'intérêt public de la Saskatchewan, préparé pour le Saskatchewan Health Research Foundation, 32 pages.
- Parsons, M., Phillips, N. (2007) « *An Evaluation of the Federal Tax Credit for Scientific Research and Experimental Development* », Document de travail pour le Ministère des Finances, 88 pages.
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America - PhRMA (2012) « *2012 profile – pharmaceutical industry* », 41 pages.
- Primeau, M. (14 avril 2012) « *Theratechnologies : Le président veut accélérer les ventes d'Egrifta* », La Presse, Affaires.
- Roback, K. et al (2011) « *Evaluation of Health Research – Measuring Costs and Socioeconomic Effets* », International Journal of Preventive Medicine, 2(4), 203-215.
- Shapiro, R. et Pham, N.D. (2007) « *Economic Effects of Intellectual Property-Intensive Manufacturing in the United States* », 31 pages, [En ligne] : www.sonecon.com/docs/studies/0807_thevalueofip.pdf (consulté le 25 mai 2012).
- US Senate (2000), « *The Benefits of Medical Research and the Role of the NIH* », United State Senate, 64 pages.
- Vernon, J.A., Golec, J.H., Di Masi, J.A. (2010) « *Drug Development Costs When Financial Risk is Measured Using the Fama-French Three-Factor Model* », *Health Economics*, volume 19, pp. 1002-1005.

Données

Statistique Canada – tableaux 180-0003, 281-0024, 282-0008, 358-0001, 358-0024, 358-0160, 358-0161, 384-0002, CANSIM (base de données).

Statistique Canada – Enquête no. 88-001-X.

ISQ – science, technologie et innovation, séries sur les dépenses intra-muros en recherche et développement (DIRD), selon les secteurs d'exécution et les secteurs de financement.

OCDE – produit intérieur brut (PIB) en fonction des dépenses des pays membres de l'OCDE et des économies non membres.

Annexe

Annexe A – Revue de littérature sur les bénéfices de la R-D sur la santé

Un second impact pour la société des activités de la R-D est les bénéfices pour la santé suite aux innovations médicales. L'augmentation de l'efficacité d'un traitement ou d'un médicament permet en effet de diminuer les taux de mortalité et de morbidité attribuable à une maladie. De ce point de vue, les innovations médicales sont vues comme un bien public global, puisque l'introduction d'un médicament permet l'amélioration de la santé du monde entier, pas seulement de la population locale où la découverte a été faite.

La recherche en santé entraîne plusieurs bénéfices intangibles sur la qualité de vie qui sont difficiles à mesurer. Il est aussi laborieux de segmenter les impacts propres à un investissement particulier, puisque les effets d'une découverte sont diffus et sortent bien souvent des frontières d'un pays. De plus, la mise en marché d'une molécule prend sources dans plusieurs recherches d'initiatives publiques et privées, et ce, sur plusieurs années. Les bénéfices comprennent l'amélioration de la qualité de vie, le prolongement de l'espérance de vie, la baisse des coûts en soins de santé, etc.

Plusieurs chercheurs ont essayé de quantifier les impacts de la recherche et du développement dans le domaine de la santé. Bien que les résultats manquent parfois de précision, les recherches permettent de dresser un portrait général des impacts globaux et des bénéfices sociaux découlant de la R-D dans le domaine de la santé. L'étude du US Senate (2000) évalue le rendement de la recherche en santé entre 25 % et 40 %, alors que l'analyse des groupes HERG, OHE et RAND Europe (2008) estimait que les investissements en R-D pour les maladies cardiovasculaires et mentales avaient des rendements de 39 % pour la société. En Australie, on estime que chaque dollar investi en R-D dans le domaine de la santé en rapporte cinq (Access Economics, 2003). Une comparaison des échelles pour les rendements privés s'étend entre 9 % et 43 %, alors que les rendements sociaux se trouvent entre 10 % et 160 % (HERG, OHE et RAND Europe, 2008). Le survol de ces analyses nous permet donc de constater que, malgré l'absence de consensus sur les externalités induites par les R-D en santé (aussi attribuable aux différentes méthodes d'analyse utilisées), les investissements en santé ont toujours des rendements positifs, ce qui est intéressant en soi. Le tableau de la page suivante donne un aperçu plus détaillé des résultats de ces recherches.

a.1 DÉFINITIONS DE LA R&D

(1) *The Benefits of Medical Research and the Role of the NIH* (US Senate, 2000)

La R-D comprend la recherche fondamentale* ou appliquée**, mais principalement fondamentale, peut être effectuée par le NIH ou par l'attribution de contrats ou de subventions à des universités, instituts de recherche, organismes à but non lucratif, entreprises privées, etc.

(2) *Medical Research : What's it Worth? Estimating the Economic Benefits from Medical Research in the UK* (HERG, OHE, RAND Europe, 2008)

Les auteurs font une estimation de la R-D effectuée par les organismes publics, charitables ou l'industrie pharmaceutique sur les maladies cardiovasculaires et mentales et financée par les organismes publics et sans but lucratif (Medical Research Council, Higher Education Funding Councils, Department of Health, British Heart Foundation, Wellcome Trust).

(3) *Exceptional Returns : The Value of Investing in Health R&D in Australia* (Access Economics, 2003)

Définition R&D : Expérimentation et enquête systématique qui impliquent un risque technique ou innovateur, où le résultat est une nouvelle connaissance avec ou sans une application pratique, produit nouveau ou amélioré, processus, matériel, équipement ou services qui lui est associé. Les activités de R&D peuvent être des modifications à des produits ou processus existants. Les activités de R&D cessent et la préproduction commence lorsque le travail n'est plus expérimental (Définition Australienne, traduction libre).

Cette définition étant elle-même basée sur la définition standard de l'OCDE qui définit la R&D comme un travail créatif entrepris sur des bases systématiques dans le but d'augmenter le stock de connaissances, incluant les connaissances de l'Homme, la culture et la société, ainsi que l'usage de ce stock de connaissances vers de nouvelles applications (OCDE, 1994, traduction libre).

L'analyse inclut la recherche fondamentale et appliquée (43 % de toute la recherche serait en R-D fondamentale).

(4) *Health Research : Making an Impact* (Nason, et al., 2008)

L'analyse ne précise pas de définition pour la R-D. Les auteurs font l'analyse de 8 cas de subventions faites par le Health Research Board (HRB) et en étudient les impacts. Des 8 cas, 4 sont en recherche fondamentale et 4 en recherche appliquée.

(5) *The Economic Benefits of Health Research in Saskatchewan* (Peach, 2008)

Le rapport présente la définition de la recherche en santé comme la recherche effectuée principalement pour développer de meilleures méthodes pour conserver, améliorer ou permettre une plus grande qualité de vie dans la population à travers une meilleure santé (prévention de maladies, amélioration traitements, etc.). La recherche utilise des ressources principalement dans la forme de capital humain, d'équipement et de matériel pour produire une nouvelle connaissance qui pourra ensuite être convertie en traitements,

stratégies préventives et technologies de diagnostic. L'étude inclut les domaines des sciences de la vie et les recherches fondamentale et appliquée.

(6) *Evaluation of Health Research : Measuring Costs and Socioeconomic Effets* (Roback, et al., 2011)

La recherche utilise les données de R-D dans le secteur de la santé, en particulier pour les soins de santé, la médecine, la physiologie et la pharmacologie et inclut la recherche fondamentale et clinique, mais ne définit pas la R-D.

(7) *The Return on Investment in Health Care : from 1980 to 2000* (Luce et al., 2006)

Cette analyse ne tient pas compte des dépenses en R-D, mais plutôt des dépenses en santé. Elle inclut les coûts généraux en santé et les coûts de traitement de quatre maladies pour évaluer les effets des innovations introduites aux États-Unis.

(8) *The Impact of New Drug Launches on Longevity : Evidence from longitudinal, disease-level data from 52 countries* (Lichtenberg, 2005)

L'étude inclut les coûts de traitements supplémentaires et les bénéfices imputables à l'introduction d'un nouveau médicament. Elle utilise les données de R-D, mais sans la définir.

(9) *Diminishing Returns? The Costs and Benefits of Improving Health* (Murphy et Topel, 2003)

Définitions : Recherche médicale – comprend la recherche fondamentale et appliquée

Développement – utilisation systématique d'une connaissance ou compréhension acquise de la recherche vers la production de matériel, système, méthode, appareil, prototype et processus. (NSF, Science and Engineering Indicators, 1998)

(10) *Effect of a US National Institute of Health Program of Clinical Trials on Public Health and Costs* (Johnston et al. 2006)

Résultats de cette étude ont été obtenus via (6) Roback et al. 2011

a.2 DÉFINITIONS GLOBALES UTILISÉES

*Recherche fondamentale : travail expérimental ou théorique entrepris principalement dans le but d'acquérir de nouvelles connaissances sans une application spécifique en vue.

**Recherche appliquée : travail original entrepris en vue d'acquérir des nouvelles connaissances avec une application spécifique en tête, donc la possibilité d'utiliser les résultats de la recherche pour développer de nouvelles méthodes/processus ou répondre à un besoin (traitement maladie d'Alzheimer).

a.3 Revue de littérature sur les bénéfices de la R-D sur la santé

Titre, auteur, année	Pays/année étudiée	Secteur de la recherche	Impacts étudiés	Méthodologie	Résultats
« The Benefits of Medical Research and the Role of the NIH », 2000 (US senate)	États-Unis, (années multiples)	Recherches en santé subventionnées par le <i>National Institute of Health</i> (NIH) *Majorité en recherche fondamentale	Coûts directs (système de santé), indirects (productivité, santé de la population) et intangibles (coût émotionnel et physique de la maladie)	Analyses économétriques – Analyse du rendement économique	* 25 % à 40 % de rendement par année sur l'économie (productivité, dépenses hôpitaux, longévité, etc.) dû à l'amélioration de l'état de santé * L'augmentation de longévité entre 1970 et 1990 a créé un gain annuel net de 2 400 milliards \$. Si 10 % de cette amélioration est dû aux résultats des recherches du NIH (240 MM \$), cela indique un rendement de 15 fois l'investissement initial (16 milliards \$).
« Medical Research : What's it worth? Estimating the Economic Benefits from medical research if the UK » (HERG, OHE et RAND Europe, 2008)	Royaume-Uni, 1985 – 2005	Maladies cardiovasculaires et maladies mentales (Estimation des parts de recherche fondamentale vs clinique à 60:40)	Externalités des investissements publics en recherches (innovations, performance des films et état de santé)	Études économétriques – rendements économiques, sondages et études de cas	* Chaque livre (£) investie dans la recherche publique pour les maladies cardiovasculaires donne des bénéfices de 0,39 £ par année à perpétuité. (TRI = 39 %, où 9 % est le gain net sur la santé et 30 % le gain du PIB) * Pour les maladies mentales, le TRI serait de 7 % (suite...) * Une augmentation de 1 % en recherche fondamentale mène à une hausse de 1,69 % en R-D dans l'industrie pharmaceutique après 8 ans. Donc, 1 \$ investi stimule l'équivalent de 8,38 \$ d'investissements privés.
« Exceptional Returns : The Value of Investing in Health R&D in Australia » (Access Economics, 2003)	Australie, 1960 - 2000	Investissement R-D en santé (tous types confondus) *En 2000, 43 % de recherches fondamentales	Épargne en coûts directs (système de santé), en coûts indirects (santé de la population, productivité, hausse taux d'emploi, etc.) et en qualité de vie	Rendements économiques	*Historiquement, les taux de rendement annuels pouvaient atteindre 5 \$ pour chaque dollar investi en R-D. (soit 2,4 en 1999) *Les bénéfices de la R-D privée sur les coûts directs seraient environ 18 MM\$ et 75 MM\$ sur les coûts indirects et 2,2 MM \$ en qualité de vie *Les retours du secteur privé sont de 208 % pour la longévité et 179 % pour le bien-être (contre 72 % et 62 % sur les retours du secteur public). *Les rendements pour les R-D sur les maladies cardiovasculaires sont de 8 fois, 6 fois sur les problèmes respiratoires et 5 fois pour le système digestif.
« Health Research : Making an Impact » Nason et al., 2008	Irlande, Début et milieu des années 1990's	Impacts de 8 subventions du <i>Health Research Board</i> (HRB) *Dont 4 en recherche fondamentale ou	Bénéfices sur les dépenses du système de santé, sur l'économie par une main-d'œuvre en santé, sur la valeur intrinsèque d'une société en santé et sur	<i>Payback framework</i> – Études de cas	Recherche sur le traitement AMI (<i>acute myocardial infarction</i>) * Bénéfices sur la m.-o. en santé : QALY (Quality-of-life years lost) baisse de 5 % depuis la réduction du temps de traitement des maladies cardiovasculaires soit un coût indirect de 10 000 € par année par personne. * Bénéfices intrinsèques : Le traitement sauve 200 vies par année.

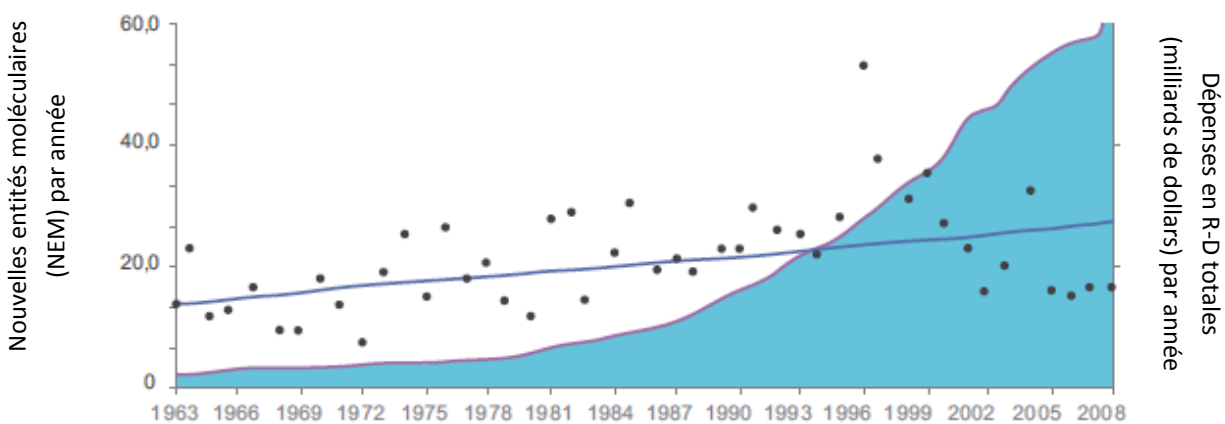
		préclinique et 4 en recherche appliquée	le développement commercial		<p>* Coûts épargnés : Le programme a instauré un système de formation et donc, le personnel médical est mieux formé et plus efficace.</p> <p>* Développement commercial : pas évalué</p> <p>* Bénéfices à l'économie : pas évalué</p>
« The Economic Benefits of Health Research in Saskatchewan », Peach, 2008	Saskatchewan, 2003	R-D dans le secteur de la santé *(tous types de recherche confondus)	Impacts directs et indirects et intangibles	Rendements économiques (avec multiplicateurs économiques basés sur les niveaux d'entrées et sorties des économies provinciales – Statistique Canada)	<p>* L'analyse estime qu'en 2003, la recherche en santé en Saskatchewan représentait un montant de 79,7 M\$.</p> <p>* L'impact net des investissements est évalué à 24,6 M\$ d'impact direct et indirect à l'économie et 580 emplois.</p> <p>* L'impact annuel sur la productivité se situerait entre 41 M\$ et 44 M\$ selon la formule de Mushkin (1979)³¹.</p> <p>N.B. Il n'est pas évident de tirer des conclusions sur la longévité, la croissance commerciale ou la productivité. L'économie de la SAS étant petite, il est fort probable que les effets de la recherche sortent de la province ou encore que les gains de la province viennent de l'extérieur.</p>
« Evaluation of Health Research : Measuring Costs and Socioeconomic Effets » Roback, Dalal, Carlsson, 2011	Suède, 2005-2015	R-D secteur de la santé (soins de santé, médecine, physiologie, pharmacologie) *clinique et fondamentale	Améliorations dans la qualité de vie, années de vie additionnelles, hausse des exportations et des ventes, croissance commerciale	Estimations ex ante (2005-2015) des rendements économiques et revue de littérature (1985-2009)	<p>* Des effets positifs sont dus à la hausse de productivité et du niveau de santé et que ceux-ci surpassent largement les investissements en recherche sur la santé.</p> <p>* Le retour sur investissement estimé est que 1,08 (où, coûts inclus – subvention recherche, effort de production, hausse des coûts de traitement et bénéfices – meilleure qualité de vie et étendue de vie en santé, croissance économique).</p>
« The return on investment in health care : from 1980 to 2000 » Luce et al. 2006	États-Unis. 1980-2000	Hausse des dépenses dans les coûts généraux en santé et dans coûts de traitement pour 4 maladies	Bénéfices quantitatifs (monétaires, années de vie, qualité de vie)	Combinaison des approches (études de cas de recherches, études de cas de maladies spécifiques, analyse du rendement socioéconomique)	<p>* La valeur des gains de santé est 1,55 à 1,94 fois plus élevée que la hausse des coûts en santé sur 20 années.</p> <p>* La valeur des gains de santé pour quatre maladies communes est entre 1,10 \$ US à 4,80 \$ US par dollar investi.</p> <p>* Les innovations introduites aux États-Unis entre 1975 et 2000 ont donné un retour de 1,12 \$ US à 38,44 \$ US par dollar investi.</p>
« The impact of new drug launches on longevity : Evidence from longitudinal, disease-level data from 52 countries » Lichtenberg, 2005	52 pays, 1982-2001	Coûts de traitements avec introduction de nouveaux médicaments	Bénéfices quantitatifs (efficacité-coûts, coûts/nombre d'années de vie gagnées)	Analyse économétrique – Étude de cas et rendements économiques	<p>* La nouvelle médication induit une augmentation dans l'espérance de vie de 0,056 année par personne par année.</p> <p>* Le ratio coûts/nombre année gagnée = 6750 \$ US/année</p>

³¹ MUSHKIN, S. (1979) "Biomedical Research: Costs and Benefits", Cambridge (MA), Ballinger Publishing Company

« Diminishing returns? The costs and benefits of improving health », Murphy et Topel. 2003*	États-Unis, Années?	Coûts de la recherche médicale et hausse dans les dépenses en santé *(tous types de recherche confondus)	Bénéfices quantitatifs (monétaires) et gain en nombre d'années de vie gagnées	Approche socioéconomique	* L'étendue des effets dus aux investissements en recherche est grande relativement aux coûts de l'investissement et autres coûts en santé si on les met en lien avec l'amélioration de l'état de santé de la population et de la plus grande espérance de vie. * Les années de vie gagnées valent 46 fois plus que l'investissement initial.
« Effet of a US National Institutes of Health programme of clinical trials on public health and costs » Johnston et al. 2006*	États-Unis, Années?	Coûts d'essais cliniques en phase III, traitements et coûts indirects *Recherche clinique seulement	Bénéfices quantitatifs (monétaires, gain d'années de vie en santé)	Études de cas (essais cliniques en phase III)	* Les 28 essais cliniques ont généré un gain net de 15MM \$ US après 10 ans. * Donc, le retour sur 10 ans est de 46 fois l'investissement.

* Ces résultats ont été obtenus via ROBACK, K. et al. (2011). « Evaluation of health research – Measuring costs and socioeconomic effects », *International Journal of Preventive Medicine*, 2(4), 203-215

Annexe B – Dépenses en recherche et développement et nouvelles molécules homologuées par la FDA
(1963 – 2008)



Source : Tufts Center for the Drug Development, tiré de MDEIE (2009) « *Stratégie biopharmaceutique québécoise* ».

Annexe C – Données américaines

L'association PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) publie régulièrement des rapports d'activités des entreprises du secteur biopharmaceutique dans son ensemble. Leur but est de montrer les conditions favorables au développement de l'industrie biopharmaceutique, mais aussi leur apport économique. L'accent se fait parfois sur les industries biopharmaceutiques³² ou sur le domaine des biosciences³³.

Pour l'état de la Caroline du Nord, le secteur des biosciences a rapporté 64,6 milliards \$ US à l'économie et a généré 1,92 milliard \$ US en taxes étatiques et locales en 2008 (North Carolina Biotechnology Center, tiré de PhRMA, 2010). Pour l'Arizona, qui avait un secteur des biosciences plus petit, leurs encouragements au développement de l'industrie ont abouti à une contribution économique de 12,5 milliards \$ US et le secteur employait 87 415 travailleurs en 2007. Si on tient compte des emplois additionnels créés par la stimulation de ce secteur d'activité, l'impact économique estimé par les auteurs est de 21 milliards de dollars (Flinn Foundation, tiré de Battelle, 2010).

Pour l'ensemble des États-Unis, il est estimé que le secteur biopharmaceutique supportait 3,2 millions d'emplois en 2006 (directs et indirects). La moyenne salariale annuelle du secteur est de 97 737 \$ contre 45 371 \$ pour les autres industries du secteur privé, ce qui fait que la création d'emplois dans ce secteur représente un avantage en ce qu'il est mieux rémunéré que la moyenne salariale des emplois du secteur privé et qu'il nécessite des compétences plus poussées. Au sein même de l'industrie, les employés du secteur des sciences mathématiques et informatiques sont mieux rémunérés dans les autres domaines (80 090 \$ dans les biopharmaceutiques contre 74 500 \$, moyenne industrielle). Les techniciens et scientifiques dans les sciences de la vie, sciences physiques et sciences sociales œuvrant dans l'industrie biopharmaceutique ont aussi un avantage de 71 980 \$ contre 64 280 \$ pour l'ensemble des emplois du secteur privé (Bureau of Labor Statistics, tiré de Battelle, 2010).

Un rapport de Shapiro et al. (2007) mentionne aussi l'importante proportion de dépenses en R-D par employé effectuée par les firmes biopharmaceutiques, ce qui est intéressant lorsqu'on considère la R-D comme une retombée économique. La moyenne des dépenses aux États-Unis est de 70 000 \$ par employé soit plus de dix fois la moyenne de l'ensemble des entreprises manufacturières. Selon leurs estimations, chaque investissement de 15 milliards de dollars fait par le secteur biopharmaceutique en R-D rapporte 27 milliards de dollars annuellement au PIB. En 2010, l'industrie biopharmaceutique avait dépensé 67,4 milliards de dollars en R-D (Battelle, 2011). Selon la méthode de calculs de Shapiro et al. (2007), cela aurait créé des retombées de 121,3 milliards de dollars.

L'économie américaine ne peut évidemment pas être comparée à l'économie québécoise, puisque celle-ci est beaucoup plus petite et donc les retombées plus limitées. Cependant, au Québec, la tendance des dépenses intra-muros en R-D des compagnies brevetées est à la baisse, malgré les incitatifs fiscaux. Ainsi, l'entente de reconnaissance des dépenses en R-D pourrait plutôt servir à soutenir les compagnies

³² Celles-ci incluent les biotechnologies et autres sciences de la vie, préparations pharmaceutiques, autres produits biologiques, médicinaux, manufactures biologiques et substances biologiques in vitro.

³³ Le terme bioscience réfère à un secteur plus étendu qui inclut les équipements médicaux, les produits chimiques et les matières premières agricoles, en plus des industries biopharmaceutiques.

indépendantes en recherche et développement et au soutien de l'étape de la mise en marché, afin de
bénéficier des retombées commerciales.

Annexe D – Estimation de la part des sciences de la santé dans les dépenses intramuros en R-D totales du secteur des sciences naturelles et du génie (en millions de dollars)

Un rapport du CREPUQ présente les données des sciences de la santé et des autres sciences naturelles et du génie de façon désagrégée. Comme la part des sciences de la santé est assez stable dans temps, nous avons calculé la moyenne, afin de préciser les données sur la R-D du secteur des sciences naturelles et du génie pour 1990 à 2009. Nous obtenons ainsi une moyenne de 49,5 % pour le Québec et 49,6 % pour l'Ontario.

QUÉBEC	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Moyenne
Sciences de la santé	459	453	449	457	508	598	634	700	906	-
Autres sciences naturelles et génie	460	446	445	471	522	639	671	747	865	-
Total - Sciences naturelles et génie	919	899	894	928	1030	1237	1305	1447	1771	-
Part des sciences de la santé (%)	49,9 %	50,4 %	50,2 %	49,2 %	49,3 %	48,3 %	48,6 %	48,4 %	51,2 %	49,5 %

ONTARIO	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Moyenne
Sciences de la santé	571	606	614	662	671	706	876	977	1179	-
Autres sciences naturelles et génie	591	558	582	607	687	801	967	1084	1164	-
Sciences naturelles et génie	1162	1164	1196	1269	1358	1507	1843	2061	2343	-
Part des sciences de la santé	49,1 %	52,1 %	51,3 %	52,2 %	49,4 %	46,8 %	47,5 %	47,4 %	50,3 %	49,6 %

Source : CREPUQ (2006) « Le système universitaire québécois : Données et indicateurs », no. de publication 2006 04, 101 pages

Annexe 3

Évaluation économique des programmes d'utilisation optimale

Rapport rédigé dans le cadre du Contrat pour l'accès aux médicaments et pour l'innovation au Québec (CAMI)

Par François Vaillancourt et Pouya Ebrahimi

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	1
Méthodologie	2
Définitions des coûts et des bénéfices d'une intervention en usage optimal	2
Évaluation économique des interventions en usage optimal.....	3
Les motifs économiques pour un programme d'usage optimal.....	4
Affermir l'adhérence aux traitements	4
Réduire les coûts des maladies chroniques	8
Les interventions visant l'utilisation optimale.....	11
1) Suivi patient	11
2) Formation et responsabilisation du patient	14
3) Formation des professionnels de la santé.....	16
4) Revue des programmes de l'utilisation optimale.....	22
Discussion et recommandation	27
Retombées des dépenses en utilisation optimale.....	27
Recommandation.....	28
Conclusion	29
Bibliographie.....	30
Annexe – Termes utilisés dans une analyse coût/bénéfice	32

INTRODUCTION

Les programmes d'utilisation optimale ont l'avantage d'améliorer l'adhérence des patients à leur traitement et de réduire les coûts directs et indirects associés à leur maladie. Ces programmes peuvent aussi bénéficier aux professionnels de la santé et encourager ainsi un usage efficace des médicaments. Une récente étude de l'Institut IMS sur 186 pays (y compris le Canada) indique que le meilleur usage des médicaments permet d'épargner jusqu'à 475 milliards de dollars US dans les dépenses de santé pour l'ensemble de ces pays. La majeure partie de ces dépenses peuvent être évitées par l'amélioration de l'adhérence au traitement, ce qui permet d'économiser jusqu'à 269 milliards de dollars US. Bien que l'efficacité clinique des interventions visant l'usage optimal ait déjà fait l'objet de plusieurs études, la mise en place de telles interventions exige aussi une évaluation économique.

Le présent rapport parcourt la littérature scientifique pour examiner les études portant sur le coût/l'efficacité des interventions de l'usage optimal. Dans un premier temps, nous exposons notre méthodologie et nous décrivons les motifs économiques pour un programme d'usage optimal au Québec. Par la suite, nous analysons les coûts et les bénéfices des interventions dans ce sens regroupés en trois grandes catégories : les programmes visant le suivi des patients, la responsabilisation et la formation des patients et la formation des professionnels.

MÉTHODOLOGIE

Notre méthodologie consiste d'abord à sélectionner les études pertinentes sur les interventions d'usage optimal qui examinent l'impact de ces interventions sur la population étudiée. Par la suite, nous retenons uniquement les études dont l'analyse de la retombée des interventions est effectuée selon une perspective économique.

Définitions des coûts et des bénéfices d'une intervention en usage optimal

Afin d'évaluer et de comparer de manière pertinente les coûts et les bénéfices associés aux interventions de l'usage optimal, il est essentiel de porter une attention particulière à la définition du coût dans chaque étude. Les coûts associés à une intervention pour améliorer l'adhérence des patients au traitement comprennent d'une part les ressources financières utilisées pour élaborer et mettre en place cette intervention, telles que celles utilisées pour le matériel conçu pour le programme, l'honoraire du pharmacien ou de l'omnipraticien ainsi que l'impression et la diffusion des guides destinés aux patients ou aux professionnels de la santé et d'autre part, les coûts reliés à la maladie : les coûts directs associés aux médicaments appropriés pour le traitement, au nombre de visite du médecin, à l'hospitalisation et aux services de santé; les coûts indirects qui consistent à la perte de productivité et de salaire du malade, de même que le temps perdu par le malade et son entourage pour le traitement de sa maladie.

Il existe également deux types de bénéfices : les bénéfices privés pour le patient, tels que l'amélioration de la qualité de vie, la baisse de morbidité et de mortalité, grâce à une adhérence et une efficacité plus importantes du traitement; et les bénéfices sociétaux qui correspondent aux économies de coûts en services de santé effectuées, à la hausse de la productivité et à l'allongement de la longévité au travail (qui profitent aussi au patient) pour la population traitée.

De plus, la plupart des études portant sur l'analyse coût-efficacité d'un programme d'usage optimal suivent la méthode d'essai clinique randomisé (ECR). Lorsqu'on utilise cette méthode, deux groupes ayant des caractéristiques comparables (distribution similaire de l'âge, du sexe, de l'accès aux services médicaux, ...) sont choisis : l'un des groupes subit une intervention (groupe expérimental ou de traitement) et l'autre groupe continue son traitement habituel (groupe témoin ou de contrôle). Les coûts et les bénéfices causés par l'intervention sont calculés par une comparaison entre les deux groupes.

Le récent rapport du Commissaire à la santé et au bien-être (CSBE) du Québec indique que 52,6 pourcent de la population québécoise âgée de 12 ans et plus est touchée par au moins une maladie chronique, et ce pourcentage est d'environ 65 pourcent pour l'ensemble de la population canadienne de 12 ans et plus. En raison de l'impact des maladies chroniques sur les dépenses en santé au Québec et au Canada, notre analyse s'est concentrée principalement sur les études examinant les interventions qui visent les patients souffrant de maladies chroniques.

Évaluation économique des interventions en usage optimal

L'évaluation économique d'une intervention en usage optimal compare les coûts additionnels causés par l'intervention et les bénéfices supplémentaires qui en découlent. Pour comparer plusieurs types d'intervention visant le même objectif, les résultats sont calculés selon un ratio mettant en relation le différentiel de coûts au différentiel de résultats (Lévy, 2005).

Les coûts de l'élaboration et de la mise en place d'un programme sont généralement exprimés en unités monétaires, les résultats peuvent mesurer les conséquences de tel programme en termes quantitatif et qualitatif : lors d'une analyse coût/efficacité, les résultats sont exprimés en unités physiques (ex. année de vie gagnée ou le risque relatif) tandis que dans une analyse coût-utilité, on utilise un indicateur qui tient compte à la fois de la quantité et de la qualité de vie (ex. année de vie gagnée en fonction de la qualité). Du point de vue économique, l'analyse coût/bénéfice est la méthode la plus pertinente car elle convertit les conséquences qualitatives et quantitatives d'une intervention en termes monétaire (ex. rendement du capital investi). Ces trois méthodes feront l'objet des études abordées dans les prochaines sections pour examiner les interventions en usage optimal.

LES MOTIFS ÉCONOMIQUES POUR UN PROGRAMME D'USAGE OPTIMAL

Dans cette section, nous exposons deux raisons économiques qui expliquent la nécessité de développer les programmes de l'utilisation optimale.

Affermir l'adhérence aux traitements

La mauvaise adhérence au médicament coûte au système de santé américain jusqu'à 290 milliards de dollars US par année, en plus de la morbidité et de la mortalité qui peuvent être épargnées.¹ À ceci s'ajoute également le coût annuel des erreurs de prescriptions qui s'élève à 7,2 milliards de dollars US aux États-Unis. Selon l'Association américaine de gériatrie, il est possible d'éviter 42 pourcent des erreurs de médicaments destinés aux personnes âgées qui vivent en institution.² De plus, bien que le coût des médicaments soit un facteur moins important pour expliquer la non adhérence au traitement au Canada par rapport aux États-Unis³, aucune étude n'indique que les Canadiens adhèrent plus à leurs médicaments que leurs voisins du sud.

Dans son rapport sur l'adhérence aux traitements des maladies chroniques, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) affirme que « du point de vue sociétal, la plupart des interventions visant l'amélioration de l'adhérence ont permis de réduire les coûts, en raison de l'amélioration de la qualité de vie des patients, de l'évitement des coûts indirects et de la hausse de la productivité⁴ ». De plus, ce rapport procède à l'examen de la littérature sur les interventions pour la promotion d'une meilleure adhérence pour trois types de maladie : le diabète, l'hypertension et l'asthme. Pour le diabète, il est important de développer chez le patient les comportements qui l'aident à mieux gérer lui-même sa maladie et les professionnels de santé, notamment les infirmières, jouent un rôle primordial pour éduquer le patient à atteindre cet objectif. Dans l'élaboration d'un programme pour le diabète, il faut savoir que les bénéfices relatifs à une intervention peuvent s'estomper de 1 à 3 mois après l'intervention, ce qui justifie la nécessité d'un suivi à plus longue durée du patient. De plus, une meilleure adhérence au traitement de l'hypertension est associée à la réduction du dosage et de la variété de médicaments antihypertenseurs.

Selon Muszbek et al. (2007), l'amélioration de la conformité et de la persistance des patients à leurs médicaments augmente les dépenses en médicaments si on tient uniquement compte de ces dépenses. Par contre, l'observance contribue également à l'efficacité du traitement, ce qui a pour effet de réduire les événements médicaux et les coûts non médicamenteux. Cette réduction s'observe notamment en nombre de visite du médecin et en nombre et durée de l'hospitalisation.

¹ Hubbard et Daimyo (2010).

² « Prescriptions aux aînés : beaucoup d'erreurs évitables » par Mathieu Perreault, *La Presse*, 4 juin 2012 et l'Association américaine de gériatrie (www.americangeriatrics.org)

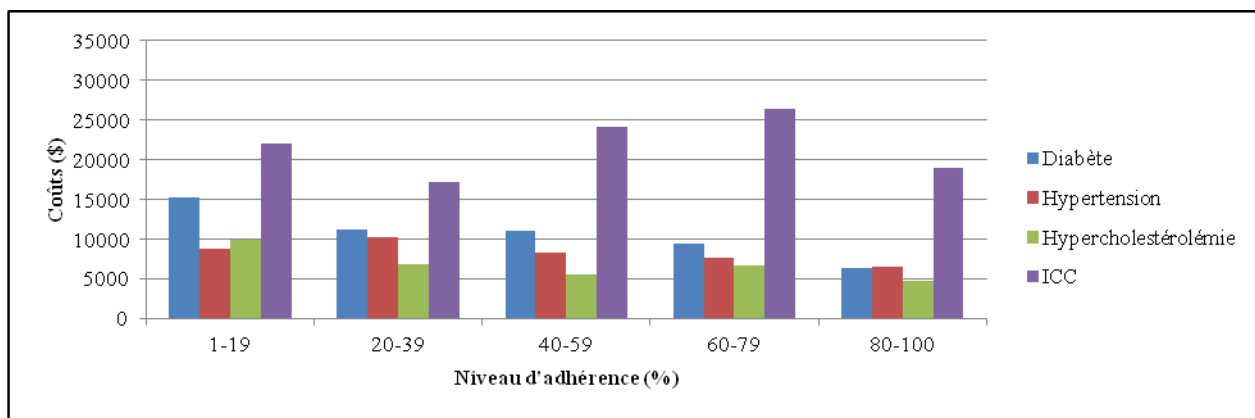
³ Kennedy et Morgan (2009) trouvent que 8 pourcent des adultes canadiens ont rapporté le coût des médicaments comme cause de non adhérence, alors que ce pourcentage s'élève à 23 pourcent pour les adultes américains.

⁴ « Adherence to long-term therapies: evidence for action », Chapter VI, *World Health Organization*, 2003.

L'observation de Muszbek et al. (2007) est notamment fondé sur l'étude de Sokol et al. (2005) qui examinent les coûts médicaux et médicamenteux en fonction du niveau d'adhérence aux médicaments des patients externes pour les quatre types de pathologie chronique constituant les principales sources de dépenses en médicaments aux États-Unis : le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ces coûts reflètent les dépenses en soins de santé pour la pathologie et celles en soins de santé en général.

La figure 1 indique que, pour trois types de maladies chroniques, le coût des services médicaux diminue à mesure que l'adhérence du patient à son traitement augmente.

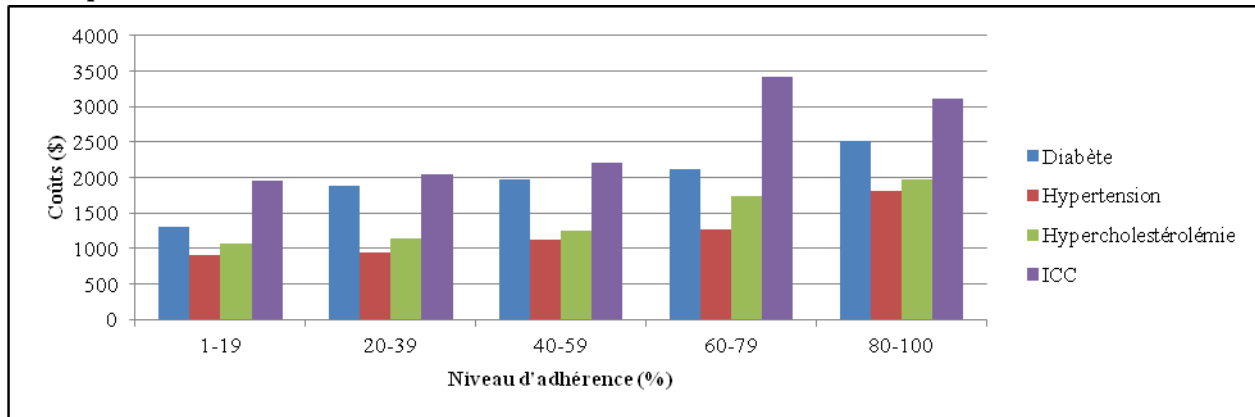
Figure 1 – Le coût des services médicaux en fonction du niveau d'adhérence pour quatre types de maladies chroniques



Source : Sokol et al. (2005).

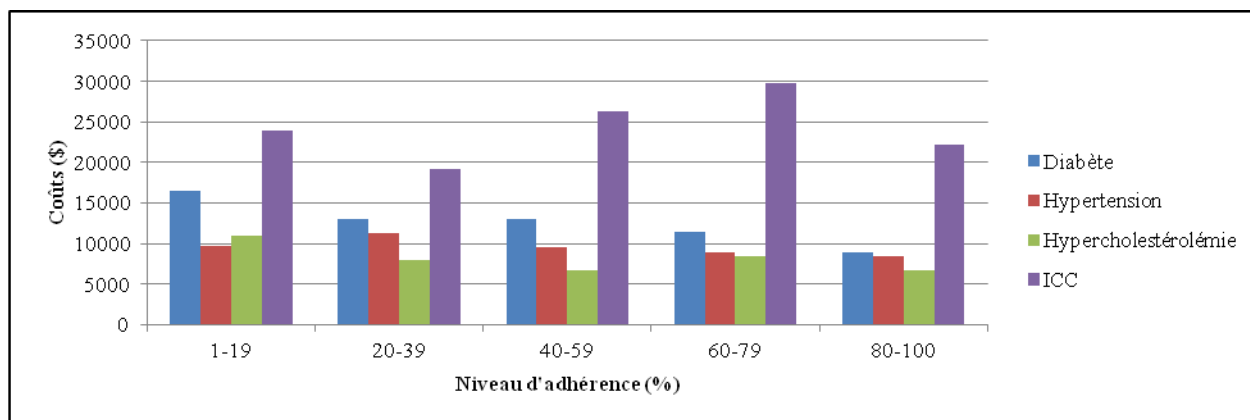
La figure 2 illustre que l'amélioration de l'adhérence entraîne généralement une hausse du coût de médicaments, car dans ce cas-ci une meilleure adhérence a pour effet d'augmenter la consommation de médicaments par les patients, mais les coûts totaux (la somme du coût des services médicaux et du coût des médicaments) baissent lorsque le niveau d'adhérence augmente (figure 3).

Figure 2 – Le coût des médicaments en fonction du niveau d'adhérence pour quatre types de maladies chroniques



Source : Sokol et al. (2005).

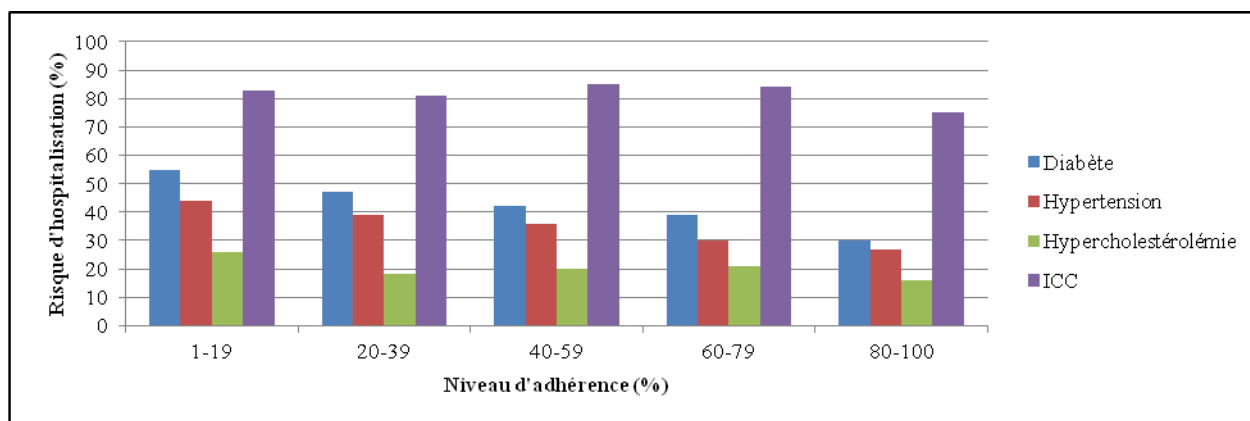
Figure 3 – Les coûts totaux en soins de santé en fonction du niveau d’adhérence pour quatre types de maladies chroniques



Source : Sokol et al. (2005).

Comme le révèle la figure 4, le risque d’hospitalisation est inversement lié au niveau d’adhérence. De plus, les auteurs affirment que les patients dont l’état de santé est le plus grave ont tendance à adhérer plus à leurs médicaments.

Figure 4 – Le risque d’hospitalisation en fonction du niveau d’adhérence pour quatre types de maladies chroniques

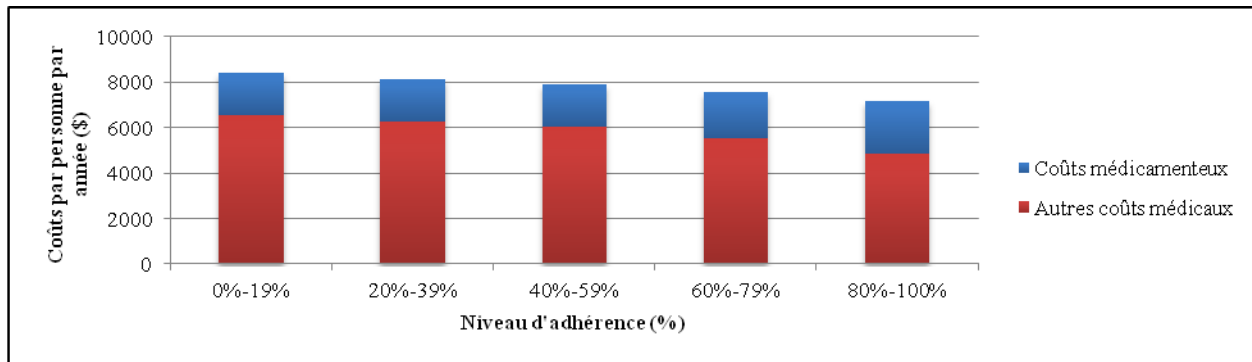


Source : Sokol et al. (2005).

L’étude de Pittman et al. (2010) examine l’effet de l’adhérence aux médicaments contre l’hypertension par niveau d’adhérence pour un échantillon de 625 620 patients américains. Les résultats de cette étude, présentés à la figure 5, montrent qu’une meilleure adhérence à ces médicaments augmente les coûts médicamenteux mais réduit les coûts médicaux totaux par patient par année. Les coûts non reliés aux médicaments comprennent notamment le coût de services ambulatoires, le coût de l’hospitalisation et le coût de la visite à l’urgence. Le niveau d’adhérence est calculé par le ratio de la possession du médicament, qui consiste à la différence

entre le nombre de jours dont le médicament est fourni et le nombre total de jours dans un intervalle de temps (p. 569).

Figure 5 – L'effet de l'adhérence aux médicaments antihypertensifs sur les coûts médicaux, par niveau d'adhérence



Source : Pittman et al. (2010).

Dans une étude canadienne, Corinne et al. (2009) montrent que 40 pourcent des patients sortis de l'urgence de l'Hôpital Général de Vancouver entre les mois de juin et août 2005 ne respectaient pas leurs prescriptions de médicaments. Cette étude indique que la non adhérence est plus importante pour les patients avec deux médicaments prescrits ou plus, et augmente le risque d'une réadmission à l'urgence ou dans une clinique médicale.

Réduire les coûts des maladies chroniques

Aux États-Unis, les maladies chroniques constituent 75 pourcent des dépenses totales en santé.⁵ Au Québec, les principales maladies chroniques sont les maladies cardiaques, l'asthme, l'arthrite, le diabète et le cancer.⁶ Selon le Commissaire à la santé et au bien-être du Québec (CSBE), 20 pourcent de personnes souffrant de maladies chroniques ont accès à une infirmière pour les aider à gérer leur maladie. L'absence de suivi par un professionnel de la santé peut avoir une répercussion importante sur l'adhérence de ces malades à leur traitement, d'autant plus que CSBE estime que 61 pourcent des Québécois affirment avoir de la difficulté à accéder aux soins le soir et les fins de semaine s'ils veulent éviter les urgences. De plus, le manque d'information suffisante sur leur traitement peut constituer une autre cause de la mauvaise adhérence des malades au traitement. Or, 13 pourcent des malades chroniques au Québec reçoivent de façon systématique des instructions écrites sur la gestion de leur maladie.⁷ Par conséquent, la surveillance du traitement du patient et la mise en place d'outils nécessaires à sa disposition pour mieux gérer sa maladie peuvent réduire les risques d'hospitalisation et des services de santé supplémentaires. Cette réduction a aussi des retombées sociétales, car elle permet de diminuer les coûts directs et indirects associés aux dépenses de santé pour les maladies chroniques.

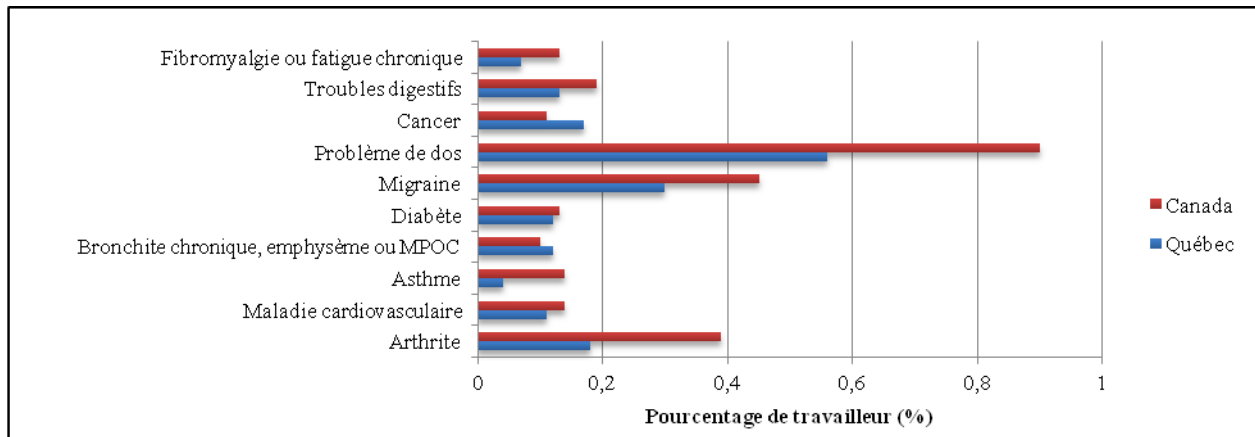
⁵ Hubbard et Daimyo (2010).

⁶ Les chiffres rapportés dans cette partie proviennent de « Maladies chroniques : le Québec fait piètre figure » par Claudette Samson, Le Soleil, le 13 mai 2010. Voir également le site du Commissaire à la santé et au bien-être : www.csbe.gouv.qc.ca

⁷ Voir la note 5.

La figure 6 montre le pourcentage des travailleurs québécois âgés de 15 à 74 ans occupant un emploi durant les trois mois précédant l'enquête qui devaient s'abstenir d'aller au travail ou de ne pas travailler en raison d'une maladie chronique.

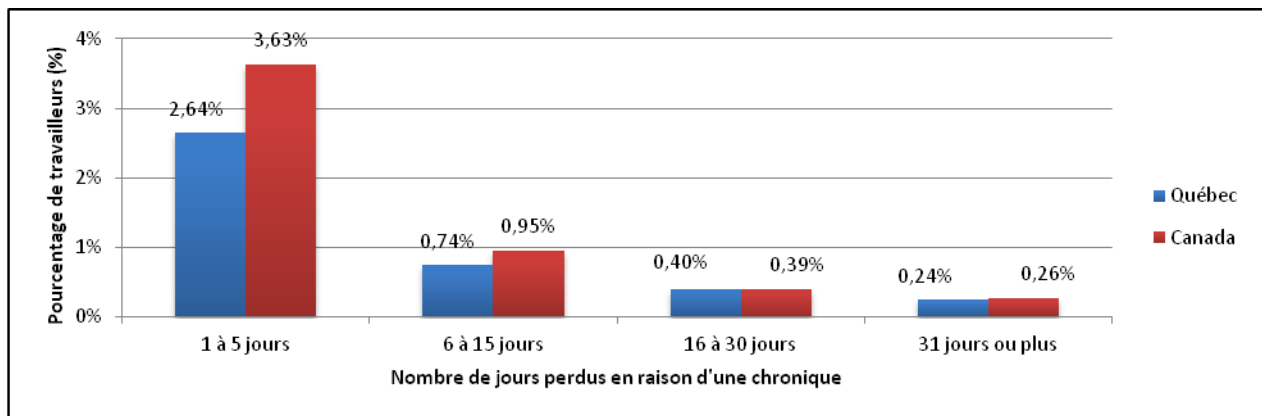
Figure 6 – Pourcentage de travailleurs qui devaient s'abstenir d'aller au travail pour raison de maladies chroniques, par type de maladie, Québec, 2010



Source : Calculs des auteurs et l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (2010)

La figure 7 révèle qu'au Québec, 2,64 pourcent des répondants occupant un emploi ont affirmé ne pas avoir pu travailler pendant 1 à 5 jours en raison d'un problème chronique. Ceci est également le cas pour 3,63 pourcent des répondants canadiens. De plus, seulement 0,24 pourcent des travailleurs ont perdu 31 jours ou plus en raison d'une maladie chronique, ce qui correspond à 9,239 travailleurs.

Figure 7 – Pourcentage de travailleurs qui devaient s'abstenir au travail pour raison de maladies chroniques, selon la durée de leur absence, Québec, 2010



Source : Calculs des auteurs et l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (2010)

Étant donné que les personnes atteintes de maladies chroniques doivent souvent prendre plusieurs médicaments par jour sur une longue période de temps, un programme d'utilisation

optimale efficace peut contribuer à augmenter la productivité de ces personnes au travail et à réduire le nombre de jours d'absence au travail en raison de leur maladie.

LES INTERVENTIONS VISANT L'UTILISATION OPTIMALE

Dans cette partie du rapport, nous examinons trois catégories d'interventions visant l'usage optimal : ce sont le suivi du patient, la formation/responsabilisation du patient et la formation des professionnels.

1) Suivi patient

1.1 Suivi de la pression sanguine en pharmacie pour les personnes atteintes d'hypertension

En 2006, parmi les provinces canadiennes, les dépenses totales par 100 000 habitants en médicaments pour les maladies cardiovasculaires, qui sont la première cause du décès au Canada, ont été les plus élevées au Québec, au Nouveau-Brunswick et en Nouvelle-Écosse.⁸

Destiné aux personnes atteintes d'hypertension, le programme de promotion du contrôle de la pression sanguine (Côté et al., 2003) dans la ville de Québec conclut que les bénéfices découlant d'une telle intervention sont dix fois plus importants par rapport aux coûts. Parmi les neuf pharmacies incluses dans cette étude, quatre devaient implémenter le programme où le pharmacien mesure et enregistre la pression sanguine des patients et leur adhérence au traitement, alors que les cinq autres n'offraient pas ce service supplémentaire. Les informations sur l'adhérence et la pression des patients sont enregistrées dans un dossier informatique qui suggérait des interventions appropriées au pharmacien selon le niveau d'adhérence et la pression sanguine du patient. Sur les neuf mois où se déroula l'exercice, 100 individus âgés entre 34 et 80 ans prenant des médicaments contre l'hypertension ont participé au programme. Le programme est évalué dans une perspective sociétale pour les 9 mois précédents et pendant le programme.

L'analyse de Côté et al. (2003) tient compte à la fois des coûts directs et indirects. Les coûts directs comprennent le coût du médicament et du service de vente, le coût de la visite au médecin, le coût de l'hospitalisation et le coût du déplacement des participants pour recevoir les services médicaux et pharmaceutiques. Quant aux coûts indirects, ils consistent du coût pour le pharmacien d'administrer le programme, du temps consacré par les participants (ainsi que de ceux qui les accompagnent) d'aller à la pharmacie et de recevoir l'intervention, du salaire du pharmacien pour l'administration de l'intervention et du coût du traitement de l'hypertension. À ces coûts s'ajoutent les dépenses relatives au développement du programme informatique (8 500 \$ fixe + 1 175 \$ services) qui représentent la plus importante partie des coûts.

Les bénéfices de cette intervention sont mesurés par la différence moyenne entre coûts totaux pour les participants ayant subi l'intervention et ceux qui ne l'ont pas reçue. On détermine également la volonté de payer des deux types de participants pour cette intervention grâce à un sondage.

⁸ Jackevicius et al. (2009)

Les résultats de cette étude montrent que pour les patients exposés au programme, les bénéfices totaux sont de 295 \$ par patient pour les neuf mois de l'intervention, alors que les coûts totaux observés ne sont que 31 \$ par patient pour la même période. En effet, les coûts directs et indirects pour les participants exposés au programme diminuent à mesure que l'intervention progresse. Par contre, parmi les 41 participants exposés, seulement 2 participants ont exprimé leur volonté de payer pour l'intervention, c'est-à-dire 4,86 \$ pour l'ensemble du groupe exposé pour toute la durée du programme. Les auteurs estiment que 717 538 individus au Québec peuvent bénéficier d'une telle intervention, ce qui se traduit par 0,24 \$ ou 0,02 \$ selon l'établissement de ce programme par le privé ou par le public respectivement.

1.2 L'autosurveillance du taux de glucose sanguin pour les personnes atteintes du diabète

La surveillance du taux de glucose pour les patients qui ne prennent pas d'insuline est de plus en plus recommandée. En 2006, les dépenses en bâtonnet diagnostique pour le test du glucose s'élevaient à 250 millions de dollars pour les régimes publics d'assurance médicaments de huit provinces canadiennes, y compris le Québec.

L'étude de Cameron et al. (2010) porte sur les coûts et les bénéfices associés à la surveillance du taux de glucose dans le sang par les patients avec le diabète de type 2 qui ne contrôlent pas leur maladie avec l'insuline. Les résultats obtenus reflètent les différences entre le groupe traité qui surveillait leur taux de glucose et le groupe témoin qui ne faisait pas de suivi systématique.

L'analyse coût/efficacité des auteurs suit l'approche de Santé Canada. Ils établissent les estimations de l'évolution de la maladie et des complications qui y sont reliées en leur annexant une valeur AVAQ (année de vie ajustée en fonction de la qualité) et les coûts de suivi. Ces coûts comprennent les prestations d'assurance médicament, la visite aux urgences et les soins à longue durée et à domicile relatifs au diabète. On inclut aussi le coût des bandelettes de test (0,73 \$/bandelettes) et les frais d'ordonnance (7 dollars/100 bandelettes) qui proviennent du Ministère de la santé et des soins de longue durée de l'Ontario.

Leurs résultats montrent que la surveillance du niveau du glucose sanguin à raison d'environ 9 tests par semaine pour le groupe traité n'a pas un impact significatif sur le pourcentage d'évènements médicaux dus aux complications de la maladie par rapport au groupe témoin qui ne surveille pas son niveau du glucose sanguin. Étant donné que les bandelettes de test imposent un coût supplémentaire de 2 711 \$ par patient au groupe traité, et ne rapportent que 0,024 AVAQ sur la vie entière de chaque patient, le coût incrémental pour le groupe traité est de 113 643 \$ par AVAQ gagnée, ce qui indique que les bénéfices médicaux associés à la surveillance du glucose ne compensent pas le coût des bandelettes de test.

Une analyse de la volonté de payer pour la surveillance accrue du niveau du glucose sanguin montre que, pour une AVAQ supplémentaire valorisée à 50 000 \$, le projet aurait une probabilité de moins de 10 pourcent que son bénéfice dépasse son coût. La probabilité du coût/efficacité du projet monte à 40 pourcent lorsqu'une AVAQ supplémentaire est valorisée à 100 000 \$.

Pour conclure, puisque plus d'un test par jour risque de n'avoir qu'un bénéfice marginal de plus en plus réduit, les auteurs suggèrent une diminution de la fréquence des tests ou un changement du prix des bandelettes de test supérieur à 50 pourcent (de 0,73 \$ à 0,36 \$), ce qui aurait le potentiel de rendre les tests profitables.

Par ailleurs, selon le plan triennal 2012-2015 de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESS), un budget de 68 000 \$ est prévu pour la création d'un guide d'usage optimal. À ce sujet, les résultats de Cameron et al. (2010) peuvent s'avérer utiles pour les auteurs de ce guide.

1.3 Programme universel pour augmenter le dépistage du cancer du côlon

Le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de mortalité au Québec. Pour l'année 2010, 2 500 décès et 5 900 nouveaux cas reliés à ce type de cancer ont été recensés.⁹ Selon un sondage commandé par le Réseau national de dépistage du cancer colorectal en 2011, 50 pourcent de la population canadienne âgée entre 50 et 74 ans ont déjà passé un test du dépistage de CCR, alors qu'au Québec, seulement 33 pourcent des répondants ont affirmé avoir subi ce test.¹⁰ En novembre 2010, la mise en place du Programme québécois de dépistage du cancer colorectal (PQDCCR) est annoncée mais reste présentement toujours en phase d'élaboration. Ce programme, destiné à la population de 50 à 74 ans, prévoit d'abord un test de dépistage de sang occulte dans les selles, et une coloscopie au cas où le résultat du premier test serait positif.

L'efficacité de la recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) comme méthode de dépistage du CCR est déjà démontrée par plusieurs études.¹¹ Cette méthode peut diminuer jusqu'à 16 pourcent le risque relatif associé au CCR.¹²

La question du coût/efficacité de l'établissement d'un programme universel du dépistage de CCR selon la méthode de RSOS est examinée par Lejeune et al. (2004). Aux fins de cette étude, 100 000 individus en France, âgés de 50 à 74 ans, sont répartis entre le groupe de traitement et le groupe de contrôle. Ces groupes sont composés de façon à ce que la distribution en termes d'âge, de sexe et d'accès aux établissements de santé soit comparable entre les deux groupes.

Les coûts étudiés sont le coût direct de cette intervention, c'est-à-dire le coût de la main-d'œuvre et l'équipement pour l'organisation du programme, le coût des invitations envoyées à la population ciblée pour participer au dépistage, le coût du test, de l'analyse du test et de la rémunération des omnipraticiens performant le test ainsi que le coût de la coloscopie et de la polypectomie si nécessaire après le test de RSOS. Les bénéfices sont mesurés en année de vie gagnée (non ajustée pour la qualité).

⁹ Dépistage du cancer colorectal, par Dr Petros Vafiadis, présenté le 17 juin 2011, CSSS de Saint-Jérôme. Voir également le site du Ministère de la Santé et Services sociaux du Québec sur le dépistage du cancer colorectal (site consulté le 18 juillet 2012) : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/pqdccr/index.php>

¹⁰ Dépistage du cancer du côlon : le programme universel nécessaire, Sara Champagne, *La Presse*, le 03 février 2012.

¹¹ À ce sujet, voir Hewitson et al. (2008) et Vafiadis (2011)

¹² Voir note 5.

Leurs résultats montrent que 10 ans et 20 ans après le début du programme de dépistage, le taux de mortalité est réduit de 15,1 pourcent et de 17,7 pourcent respectivement. Le nombre d'années de vie gagnée après 20 ans est de 2 888 et le rapport de coût/efficacité différentiel est de 3 357 euros par année de vie gagnée (prix ajusté de 2002). Ce résultat est comparable avec deux études sur le dépistage de RSOS qui obtiennent 2 572 euros par AVAQ au Royaume-Uni et 2 572 euros par AVAQ au Danemark. La différence entre ces résultats peut être essentiellement expliquée par le coût du test de RSOS, de la coloscopie et du traitement entre ces pays. Les résultats de l'étude de Lejeune et al. (2004) ont suscité l'intérêt de l'autorité publique française à mettre en place un projet pilote de dépistage de CCR visant la population de 50 à 74 ans à l'échelle nationale.

De plus, Lee et al. (2011) trouvent que l'envoi d'un courriel de rappel aux patients ayant subi un examen de RSOS pour transmettre le résultat de ce test au laboratoire aux fins de dépistage quand le résultat est positif peut augmenter de 16,2 pourcent leur taux de réponse. Pour un échantillon de 769 personnes, dont la moitié se trouve dans le groupe traité, une telle intervention coûte 2,49 dollars US par patient et possède un rapport coût/efficacité différentiel de 15 dollars US par patient supplémentaire.

2) Formation et responsabilisation du patient

2.1 Nouvelle méthode pour améliorer l'adhérence aux médicaments en hypertension

Brunenberg et al. (2007) analysent un programme de formation et de suivi (MEMS – Medication Events Monitoring System) pour les patients souffrant de l'hypertension afin de les entraîner à mieux adhérer à leur traitement. Le programme comprend un volet de formation auprès de l'omnipraticien qui apprend au patient à utiliser un boîtier de médicaments muni d'un capteur électronique qui enregistre chaque prise de médicaments.

Un patient adhérent est celui qui prend correctement 85 pourcent des dosages prescrits. L'adhérence est mesurée par le nombre de jours où le patient prend les bonnes doses de médicaments. Pour l'expérience, les patients éligibles étaient ceux qui avaient un diagnostic d'hypertension n'étant pas contrôlé adéquatement par les médicaments hypotenseurs prescrits avec indication d'augmentation à venir de leur dosage. Après deux mois du programme, si ces patients ne montraient pas un niveau d'adhérence satisfaisant, aucun ajustement de leur dosage n'avait lieu, alors que les patients qui montraient une bonne adhérence sans maîtriser leur pression étaient évalués pour ajustement de leur traitement. De plus, les patients qui avaient des niveaux d'adhérence non suffisants devaient recevoir trois séances de formation de 15 minutes pour mieux gérer leur prise de médicaments. L'étude s'est déroulée entre septembre 2002 et mars 2004 aux Pays-Bas.

Pour l'évaluation du programme, les bénéfices pris en compte dans l'étude sont la proportion de patients avec une pression sanguine normalisée après 5 mois du programme et en AVAQ basée sur différents indicateurs de qualité de vie, dont la mobilité, les activités quotidiennes,

l'autonomie dans son traitement, la douleur et l'anxiété ou la dépression. Les coûts sont à la fois évalués dans une perspective privée et sociétale : on note les coûts reliés directement au traitement (médication, formation de départ, temps des spécialistes, etc.), non reliés au traitement (transport, assistance à la maison, etc.) et les coûts indirects (perte de productivité, perte de salaire, etc.). L'évaluation coûts/bénéfices a alors été effectuée de deux façons : la première consiste au ratio de la différence entre les coûts du programme comparée à la différence dans la proportion de patients avec pression sanguine normalisée. La deuxième est le ratio des différences dans les coûts sociétaux et les AVAQ. Les deux rapports obtenus représentent donc le coût de traitement par patient avec une pression sanguine normalisée et le coût social par AVAQ.

Du point de vue du traitement, la surveillance électronique a mené à des économies de 100 euros par patient et 3,1 pourcent plus de patients dans le groupe expérimental arrivaient à normaliser leur pression sanguine par rapport au groupe contrôle. Du point de vue sociétal, la surveillance impliquait un coût supplémentaire de 47 euros par personne ou 15 667 euros par AVAQ gagnée, où le programme aurait augmenté les AVAQ de 0,003 relativement au groupe de contrôle¹³. Le programme d'utilisation optimale est donc plus dispendieux dans la perspective sociétale par rapport à la perspective privée, mais il en résulte des économies lorsqu'on compare les coûts de traitements.

2.2 Programmes de formation pour les personnes atteintes du diabète

Boren et al. (2009) dressent un portrait complet de l'ensemble des études coûts-bénéfices sur les interventions de formation auprès des patients atteints (ou susceptibles de souffrir) du diabète entre 1991 et 2006. Pour cette période, les auteurs retiennent 26 études qui répondent aux critères de sélection de leur analyse qui consistent à ce que les études choisies adressent l'évaluation de l'intervention dans une perspective économique. Parmi les études recensées, 18 études estiment que les interventions visant la formation des malades et l'autogestion de la maladie par les patients entraînent la réduction des coûts médicaux; 4 études ont trouvé un impact neutre de l'intervention en ce qui a trait aux coûts; 3 études jugeaient que les interventions engendraient la hausse des coûts. Voici un résumé de ces études qui estiment un impact économique pertinent pour notre analyse :

Les trois études qui calculent le rendement du capital investi (RCI) trouvent toutes que les bénéfices des interventions de l'éducation du patient pour mieux gérer son traitement dépassent leurs coûts. Précisément, Berg et Wadhwa (2002) estiment que chaque dollar dépensé dans une intervention de la formation du patient pour l'autogestion de son diabète rapporte 4,34 dollars US de bénéfices en termes de réduction de l'hospitalisation (391 par tranche de 1000 patients) et la diminution des symptômes associés à l'hyperglycémie (53,2 pourcent) pour les patients suivis

¹³ Avec la stratégie expérimentale du MEMS, les patients voient leur QALY évalué à 0,330 contre 0,327 pour les patients qui reçoivent le traitement usuel.

pendant un an aux États-Unis en 2000. Ce résultat est principalement attribué au changement du comportement du patient suite à l'intervention.

Fries et McShane (1998) trouvent un rendement de 6 dollars US pour chaque dollar dépensé dans un programme intensif de formation pour les patients à haut risque. Pour les autres catégories de patients, le rendement calculé est similaire à celui de Berg et Wadhwa (2002), soit 4 dollars US de bénéfices pour un dollar de coûts totaux de soins de santé, ce qui suggère que la mise en place de ce type d'intervention auprès des patients à haut risque a un rendement sociétal plus élevé par rapport à celui des patients non ciblés.

Le résultat de l'analyse rétrospective de Sidorov et al. (2002) montre que les prestations d'assurance reçues par les patients ayant suivi un programme de formation pendant un an ont diminué de 1 294 dollars US annuellement par patient en comparaison avec les patients qui n'ont pas suivi ce programme. Le coût d'une telle intervention, estimée à 1,8 million de dollars US pour les patients diabétiques, est compensé par 4,04 millions de dollars US de prestations de moins, ce qui donne un rendement de 2,23 dollars US pour chaque dollar de dépense. Toutefois, il est à noter que ce rendement est inférieur à celui calculé par les deux études précédentes, ce qui suggère que le rendement d'une intervention de formation auprès des patients atteints de diabète se situe dans une fourchette de 2 à 6 dollars US pour chaque dollar de dépense.

Testa et Simonson (1998) estiment qu'à court terme, la perte de salaires en raison de l'absentéisme au travail est de 24 dollars US par travailleur (homme) par mois pour les employés souffrant du diabète de type 2 qui ont amélioré le contrôle de leur glycémie après 12 semaines, alors que cette perte s'élève à 115 dollars US pour les employés qui n'ont pas contrôlé leur taux de sucre dans le sang pour la même période. De plus, les employés avec un meilleur contrôle de leur glycémie étaient 12 pourcent (99 pourcent au lieu de 87 pourcent) plus productifs au travail par rapport au groupe de contrôle, et pouvaient garder leur travail plus longtemps (97 pourcent au lieu de 85 pourcent).

3) Formation des professionnels de la santé

3.1 Programme d'utilisation optimale pour les médicaments contre l'asthme

En 2003, une nouvelle mesure administrative est mise sur pied afin de limiter l'usage non optimal de la combinaison des corticostéroïdes inhalés (CSI) et des bronchodilatateurs à action prolongée (BDAP) pour le traitement de l'asthme. Étant donné cette nouvelle politique, les médecins doivent dorénavant remplir des formulaires spécifiques afin que les nouveaux patients soient remboursés pour ces produits par la RAMQ. Cependant, par crainte que cette mesure réduise l'efficacité des traitements étant donné le processus administratif d'autorisation du médicament, le Conseil du médicament du Québec¹⁴ a conduit entre 2001 et 2005, soit avant et après la mise en place de cette politique, une étude auprès de 140 756 Québécois entre 6 et 44

¹⁴ Guénette, L., Gaudet, M. (2010) « Impact of Prior Authorization for Asthma Medications on the Use of Emergency Health Services : A Retrospective Cohort Study Among Newly Diagnosed Patients With Asthma », *Clinical Therapeutics*, 32 (5), 965-972.

ans, dont 47 579 faisant partie du régime public d'assurance médicament du RAMQ, dans le but de vérifier que la mesure ne portait pas atteinte à la santé des patients. Les auteurs définissent l'atteinte à la santé du patient si celui-ci devait se rendre aux urgences ou encore être hospitalisé suite à son premier diagnostic d'asthme dans la période étudiée.

Les résultats montrent que pour les individus récemment diagnostiqués avec l'asthme, le nombre de visites aux urgences et le risque d'une première hospitalisation restent inchangés entre les deux années avant ou après l'instauration du programme de l'usage optimal. De plus, une analyse subséquente rapporte une diminution de l'utilisation excessive des bêtabloquants et de l'utilisation des CSI et des BDAP en monothérapie après l'introduction du processus d'autorisation, ce qui renforce l'impact positif du programme sur l'usage optimal de ces médicaments.

3.2 Évaluation de la diffusion de la première série de guides cliniques en antibiothérapie

En 2005, le but de la diffusion de ces guides cliniques était de formuler des recommandations relatives à l'adoption de pratiques optimales en matière d'antibiothérapie, dans le contexte de l'épidémie de *Clostridium difficile* et de la période grippale. La première série de guides parue portait sur sept infections courantes rencontrées en médecine de première ligne, puis une deuxième série de guides ciblaient les infections rencontrées en établissements de santé et en milieu ambulatoire.

La diffusion a eu lieu de deux façons soit par la poste (30 000 copies) et par internet (193 500 téléchargements, moyenne mensuelle de 533 téléchargements par guide). Un sondage montre que des 750 répondants, 73,5 pourcent se souviennent avoir vu ou reçu les guides, 90 pourcent de ceux-ci rapportent en avoir lu au moins un, 96,8 pourcent des médecins ayant lu au moins un guide les disent utiles et 90 pourcent en ont conservé au moins un. Enfin, 68,5 pourcent des médecins (et donc 45 pourcent de tous les médecins) ayant lu au moins un guide rapportent les utiliser pour prendre des décisions thérapeutiques ou informer leurs patients et 81,2 pourcent de ces répondants indiquent que les recommandations du Conseil ont influencé moyennement ou beaucoup leurs habitudes de prescription. Ces résultats permettent de penser que les guides ont bien été reçus et utilisés.

Afin de mesurer l'impact de la diffusion des guides sur les pratiques thérapeutiques, l'analyse compare les tendances de prescriptions d'antibiotiques au Québec et dans le reste du Canada sur une période de 4 ans, soit 2 ans avant et après la parution des guides (2003-2007). Le nombre d'ordonnances à l'échelle provinciale (Québec) et à l'échelle nationale pour l'ensemble des antibiotiques répertoriés dans les onze guides cliniques (excluant les formes injectables et ophtalmiques) pour un échantillon de 5 100 pharmacies, soit 65 pourcent des pharmacies communautaires canadiennes et 80 pourcent des prescriptions totales effectuées, est examiné.

La figure 8, tirée de l'étude de Weiss et al. (2011), montre que, le nombre d'ordonnances par 1 000 habitants baissait de 4,1 pourcent au Québec par rapport au reste du Canada

immédiatement après la mise en place de ces guides en 2005. L'étude rapporte que tous les types d'antibiotique ont subi une variation significative en ce qui a trait au nombre d'ordonnances, et cette variation a perduré jusqu'en 2007 où se termine la période de post intervention. La comparaison du nombre total d'ordonnances par 1000 habitants révèle que ce nombre a baissé de 10,5 pourcent au Québec en 2007 par rapport à 2003, tandis que le nombre total d'ordonnances par 1000 habitants a progressé de 1,4 pourcent dans le reste du Canada pour cette même période.

Figure 8 : Taux mensuel d'ordonnances (nombre d'ordonnances/1000 habitants) pour tous les antibiotiques au Québec et au reste du Canada

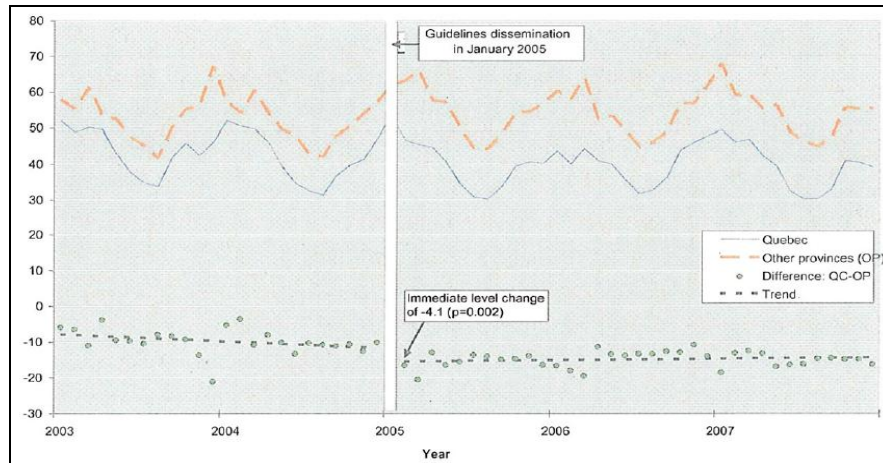
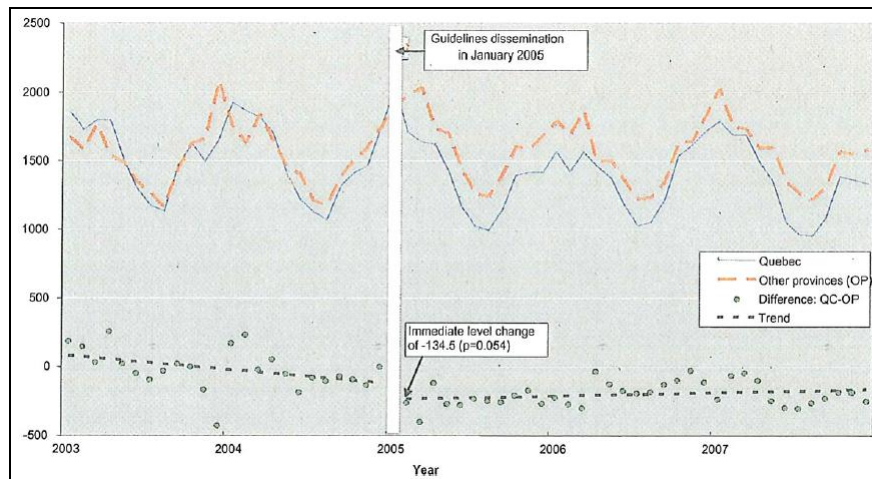


Figure 9 : Coût mensuel d'ordonnances (dollars canadiens/1000 habitants) pour tous les antibiotiques au Québec et au reste du Canada



Source : Weiss et al. (2011)

De plus, telle qu'illustrée à la figure 9, une baisse du coût d'ordonnances de 134 dollars par 1000 habitants a eu lieu au Québec par rapport aux autres provinces canadiennes après la diffusion des guides. Durant la période 2003-2007, le coût annuel des antibiotiques par 1000 habitants est passé de 18 539 dollars à 16 137 dollars, soit une différence de 2 402 dollars, tandis qu'il a

faiblement diminué dans les autres provinces canadiennes (18 637 dollars au lieu de 18 550 dollars). Cependant, les auteurs n'ont pas pu observer si la diminution de prescription d'antibiotiques a mené à une hausse de morbidité liée aux infections ou encore à l'échec de traitements cliniques.

Les impacts associés à une meilleure utilisation des antibiotiques sont particulièrement intéressants étant donné que le total prescrit ou encore leur utilisation inappropriée mène au développement d'une résistance des bactéries à certains types de traitements. Les bénéfices associés à l'utilisation optimale des antibiotiques affectent notamment le coût des infections des patients externes¹⁵, la longueur des séjours hospitaliers, la mortalité des patients affectés par une bactérie résistante aux antibiotiques.

La direction du suivi et de l'usage optimal de l'INESSS estime le coût moyen de la production d'une étude sur le portrait d'usage à 57 500 dollars et celui de la production d'une série de guides d'usage optimal à 92 000 dollars. Pour les portraits d'usage, les coûts de production varient entre 43 000 dollars et 72 000 dollars et pour les guides d'usage optimal entre 4 000 dollars et 7 000 dollars par guide produit. Toutefois, ces coûts ne comprennent pas les coûts d'édition, c'est-à-dire les coûts associés à l'impression et à la diffusion des guides, mais incluent notamment les heures travaillées à l'élaboration des guides.¹⁶

3.3 Analyse économique des stents coronariens à élution médicamenteuse : Une perspective québécoise

Une percée technologique dans le traitement des blocages (sténoses) artériels permet de réduire les risques de resténose. Le stent coronarien à élution médicamenteuse (SEM) diminue considérablement le nombre de ré-interventions de revascularisation, mais ne réduit toutefois pas les risques de décès ou d'infarctus du myocarde, si on le compare aux stents métalliques nus (SMN) qui étaient autrefois préconisés. Le nombre d'implantations de stents est déjà passé de 520 (7,9 pourcent des interventions coronariennes percutanées - ICP) à 9 262 (83 pourcent des ICP totales) entre 1995 et 2000, ce qui représente une très forte croissance. Au Québec, le risque de resténose étant déjà assez bas, l'adoption universelle des stents à élution médicamenteuse est une solution qui est trop dispendieuse relativement aux gains d'efficacité. L'analyse coût-bénéfices réalisée par l'AETMIS montre les économies découlant de l'usage optimal des nouveaux stents. Pour ce faire, Brophy et Erickson (2004) ont adopté une démarche systématique impliquant des données d'essais cliniques et administratives (pour définir les pratiques actuelles).

Selon les estimations de ce rapport, 14 000 angioplasties sont effectuées chaque année et 12,8 pourcent d'entre elles font une resténose. Le coût d'un SEM est de 2 600 dollars (contre 700 dollars pour un SMN) et chaque intervention utilise 1,7 stent en moyenne. À ce prix, il faudrait

¹⁵ Patient externe : Patient qui n'est pas hospitalisé, mais qui se rend à l'hôpital, clinique ou cabinet de médecin, afin de poursuivre un traitement ou pour consulter un médecin. (Termium Plus – Banque de données terminologiques et linguistiques du gouvernement du Canada)

¹⁶ Les informations sur les coûts de production des portraits d'usage et des guides d'usage optimal proviennent de la Direction du suivi et de l'usage optimal de l'INESSS.

un financement additionnel de 44,9 millions de dollars pour remplacer tous les SMN pour des SEM (taux d'utilisation des SEM = 100 pourcent). Étant donné les 1 527 ré-interventions de revascularisation évitées grâce au SEM (dont 82 pourcent d'ICP et 18 pourcent de pontages), cela représente une économie de 9,7 millions de dollars. Ces 1 527 interventions représentent les seules complications empêchées grâce aux remplacements des stents métalliques nus. Le coût net du remplacement de tous les SMN nus par des SEM est donc de 35,2 millions de dollars. Chaque revascularisation évitée coûte donc 23 067 dollars au gouvernement provincial.

Le programme d'utilisation optimale préconise donc un taux d'utilisation des SEM à 20 pourcent, ce qui permet aux patients le plus à risque de resténose d'avoir accès à la technologie. Avec ce scénario, le coût net des SEM s'élève à 4,7 millions de dollars (651 interventions évitées à un coût moyen de 7 200 \$ chacune). Donc, l'utilisation optimale des stents à élution médicamenteuse permettrait une économie de 30,3 millions de dollars.

3.4 Portrait de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les adultes assurés par la RAMQ

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments très coûteux pour le système de santé québécois et leur utilisation répandue incite le gouvernement à améliorer leur usage. La présente étude avait pour objectif d'évaluer les économies découlant d'une utilisation optimale de ces médicaments en comparaison avec l'utilisation actuelle des IPP (2007-2010) au Québec chez les bénéficiaires du régime public d'assurance médicament (RPAM) de 18 ans et plus.

La méthode comportait une étude de cohorte historique (banque de données RAMQ), elle incluait les données sur la durée de traitement, le nombre de visites médicales, l'usage d'autres médicaments durant un traitement aux IPP, la spécialité du médecin, etc. Les critères de l'usage optimal des IPP sont : 1) usage une fois par jour de l'IPP, 2) durée de quatre semaines pour la première ordonnance, 3) réévaluation après quatre semaines de traitement avec un IPP.

Le nombre d'utilisateurs d'IPP est passé de 461 185 en 2007 à 558 528 en 2010. L'analyse indique les prévalences annuelles d'utilisation d'IPP selon l'âge, le sexe, la catégorie d'assurés et la région, et calcule les économies potentielles qu'il aurait été possible d'atteindre par la prescription des versions moins coûteuses du médicament. On voit ainsi qu'en 2010, la prévalence de l'usage des IPP est plus grande pour les groupes d'âge 55-64 ans (26,8 pourcent), 65-74 ans (39,8 pourcent), les femmes (24,7 pourcent) et les personnes résidant dans les régions de Gaspésie-Île-de-la-Madeleine (30,6 pourcent), du Saguenay-Lac-Saint-Jean (29,1 pourcent), etc. De plus, la répartition des utilisateurs nous permet de constater que 79,5 pourcent de tous les utilisateurs ont plus de 54 ans et environ 61 pourcent sont des femmes.

Selon les auteurs, l'arrivée des médicaments génériques pour plusieurs des IPP permet de diminuer les coûts liés à leur prescription. Ainsi, un usage préférentiel des génériques aurait permis des économies de 125 millions de dollars si on avait remplacé toutes les prescriptions d'IPP par le générique du rabeprazole à dosage comparable, sans coût sur la santé des patients

puisque les IPP seraient d'efficacité équivalente. Cet usage serait d'autant plus efficace si les médecins effectuaient une meilleure évaluation et un meilleur suivi des patients pour les indications du traitement. En 2010, 20 pourcent des nouveaux utilisateurs ne faisait pas l'objet de suivi médical dans l'année suivant l'amorce du traitement et les auteurs remarquaient l'usage fréquent des traitements de 12 semaines ou plus, alors que les guides d'usage optimal prescrivent une durée de quatre semaines pour les premières ordonnances, ainsi qu'une réévaluation après quatre semaines de traitement.

4) Revue des programmes de l'utilisation optimale

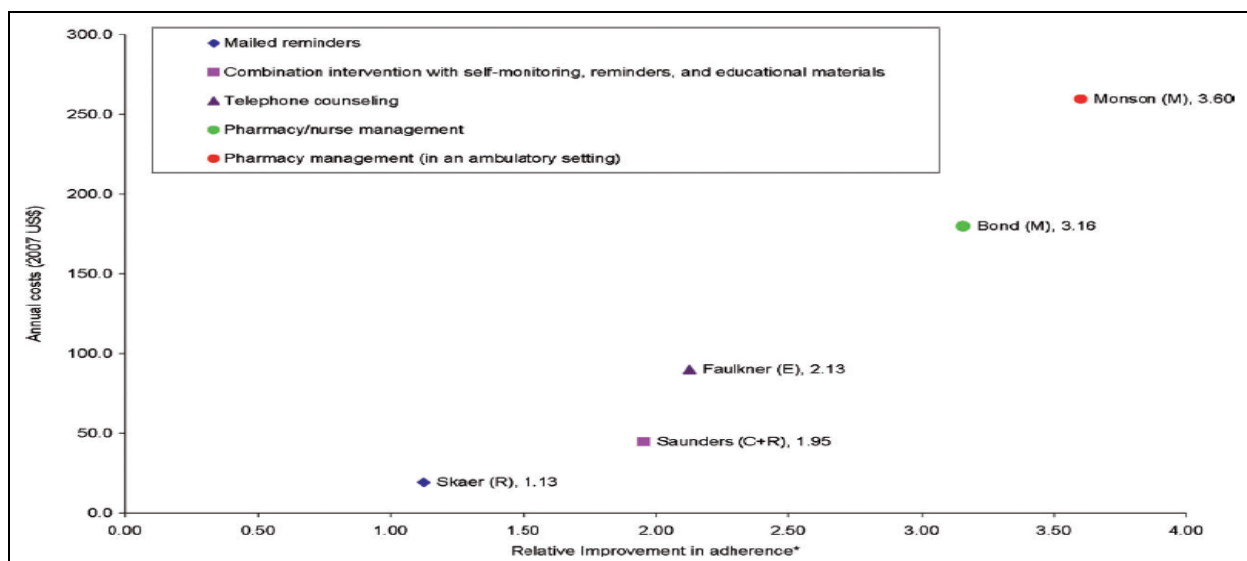
Comparaison du coût et de l'efficacité des interventions en hypertension

Chapman et al. (2010) comparent le coût et l'efficacité de 23 types d'intervention dans 18 études examinant les programmes destinés à l'amélioration de l'adhérence aux antihypertenseurs et aux hypolipidémiants. Dans les études choisies, les individus ayant reçu une ou plusieurs interventions pour six mois ou plus sont comparés avec un groupe de contrôle, composé d'individus non exposés aux interventions. Le niveau d'adhérence avant et pendant l'intervention est mesuré selon la proportion de jours sous le traitement, calculée par le ratio du nombre de jours en possession du médicament et du nombre de jours dans un intervalle de temps donné. L'efficacité de l'adhérence est ensuite déterminée par le progrès relatif de l'adhérence (*Relative improvement on adherence* en anglais) des patients dans le groupe de traitement par rapport aux patients dans le groupe de contrôle.

Parmi les 23 types d'interventions, les auteurs sélectionnent 5 interventions qui répondent à leur analyse coût-efficacité. Ces interventions sont 1) les rappels postaux 2) la combinaison de plusieurs interventions de l'autogestion du traitement, des rappels et du matériel éducatif 3) les conseils téléphoniques 4) la gestion par le pharmacien ou par l'infirmière 5) la gestion uniquement par le pharmacien dans un contexte ambulatoire.

Tel qu'illustré dans la figure 10 ci-dessous, les interventions les plus efficaces pour améliorer le niveau d'adhérence des patients sont celles qui sont les plus coûteuses. Alors que les coûts annuels des interventions vont de 19 dollars US par patient pour les rappels postaux à 259 dollars US par patient pour la gestion par le pharmacien, l'indice du progrès relatif était de 1,3 et 3,60 respectivement.

Figure 10 : Les coûts annuels et le progrès relatif de l'adhérence par type d'intervention



Source : Chapman et al. (2010)

De plus, pour déterminer quelle intervention représente le meilleur rapport de coût/efficacité, Chapman et al. (2010) procède au calcul du ratio du coût/efficacité différentiel (RCED) et du gain en année de vie ajustée par la qualité (AVAQ).¹⁷

Figure 11 - Le coût total des interventions en hypertension en comparaison avec leur efficacité

	Total		Incremental		ICER per QALY gained	ICER per QALY gained
	Costs (2007 US\$)	QALYs	Costs (2007 US\$)	QALYs		
ICER per QALY gained						
No adherence intervention*	17,325	14.97				
Skaer [14] (R)	17,505	15.00	179	0.031	5,712	dominated†
Saunders [19] (C+R)	17,520	15.01	15	0.008	1,958	4,984
Faulkner [11] (E)	17,628	15.01	109	0.006	17,229	dominated†
Bond [6] (M)	17,896	15.07	267	0.053	5,059	6,358
Monson [10] (M)	18,082	15.07	186	0.004	45,110	45,110
ICER per cardiovascular event avoided						
No adherence intervention*	17,325	0.58				
Skaer [14] (R)	17,505	0.57	179	-0.006	29,562	dominated†
Saunders [19] (C+R)	17,520	0.57	15	-0.003	5,695	22,406
Faulkner [11] (E)	17,628	0.57	109	0.001	dominated	dominated†
Bond [6] (M)	17,896	0.56	276	-0.007	54,766	54,766
Monson [10] (M)	18,082	0.56	186	-0.002	76,090	76,090
ICER per life-year gained (undiscounted years)						
No adherence intervention*	17,325	21.94				
Skaer [14] (R)	17,505	21.98	179	0.041	4,391	dominated†
Saunders [19] (C+R)	17,520	21.99	15	0.012	1,187	3,642
Faulkner [11] (E)	17,628	22.00	109	0.012	8,904	dominated†
Bond [6] (M)	17,896	22.07	267	0.063	4,216	4,973
Monson [10] (M)	18,082	22.06	186	-0.001	dominated	dominated

*No adherence intervention = calcium channel blocker + statin only.
†Via extended dominance.
Bold type indicates interventions remaining after less effective/more costly interventions are eliminated.
C+R, Combination + reminders; E, Education; M, Case management; R, Reminders.

Source : Chapman et al. (2010)

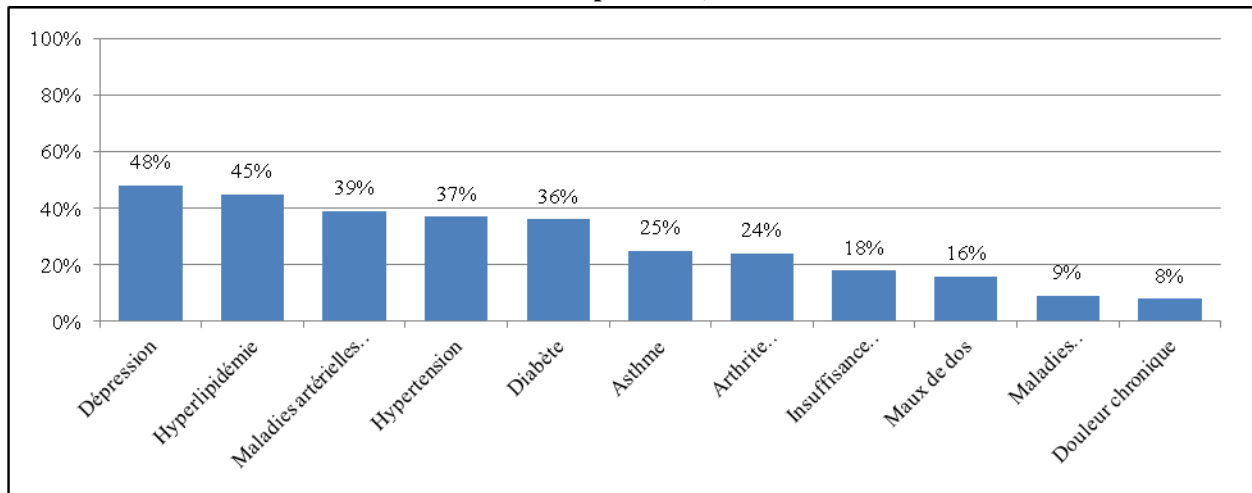
Leur résultat, affiché sur la figure 11, montre que l'intervention combinatoire avec un RCED de 4 984 dollars par AVAQ et l'intervention de gestion par le pharmacien ou l'infirmière avec un RCED de 6 358 dollars par AVAQ sont les interventions affichant le meilleur coût/efficacité pour la durée de la vie des individus sous le traitement des antihypertenseurs et hypolipidémiants. Par conséquent, les auteurs affirment que la formation des patients demeure la stratégie la plus efficace du point de vue du coût/efficacité, étant donné que l'intervention combinatoire et l'intervention de gestion par le pharmacien ou l'infirmière possèdent toutes les deux un volet éducatif important.

Revue systématique des programmes pour la gestion thérapeutique des maladies chroniques

L'analyse d'Ofman et al. (2004) propose une revue de littérature et une évaluation objective de 102 articles publiés entre 1987 et 2001 qui abordaient les différentes approches de traitements des patients pour 11 maladies chroniques. Par gestion thérapeutique, on entend toute intervention élaborée pour la gestion ou la prévention d'une maladie chronique en utilisant une approche systématique aux traitements offerts et en employant diverses modalités (assistance aux professionnels de la santé et/ou aux prises de décisions des patients, suivi de l'adhérence, rappel aux patients, éducation des patients, guides de traitement, etc.). Les maladies chroniques observées comprenaient asthme, maux de dos, maladies pulmonaires obstructives chroniques, douleurs chroniques, insuffisance cardiaque, maladies artérielles coronariennes, dépression, diabète, hypertension et arthrite rhumatoïde.

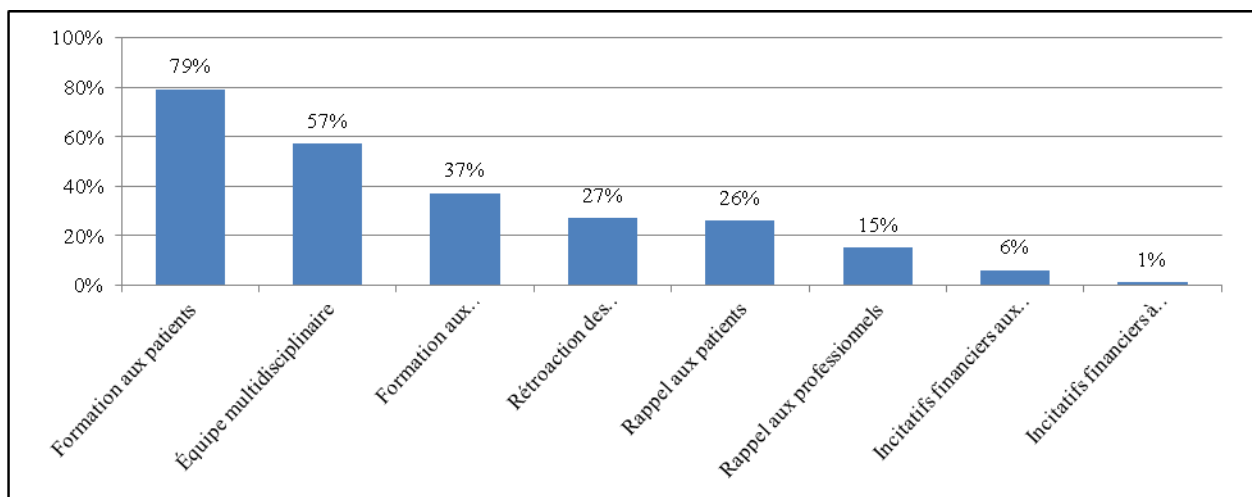
Les auteurs estiment que les programmes ayant eu le plus de succès étaient auprès des patients souffrant de dépression (41 sur 86 ou 48 pourcent; pourcentage de comparaison montrant le plus d'amélioration sur l'état des traitements des patients), pour le traitement de l'hyperlipidémie (45 pourcent), les maladies artérielles coronariennes (39 pourcent), l'hypertension (37 pourcent) et le diabète (36 pourcent). Les moins efficaces étaient pour les maladies pulmonaires obstructives chroniques (9 pourcent) et douleurs chroniques (8 pourcent) (figure 12). Les méthodes les plus souvent utilisées dans les études sont présentées dans la figure 13. De plus, les programmes de suivi auraient eu le plus d'effet sur la satisfaction du patient (71 pourcent), l'adhérence au traitement (47 pourcent) et le contrôle de la maladie (45 pourcent). En outre, les coûts liés à la maladie (11 à 16 pourcent) auraient été les moins affectés par les programmes (figure 14).

Figure 12 : Pourcentage des comparaisons statistiquement significatives par maladie (conditions favorables au traitement/nombre total de comparaisons)



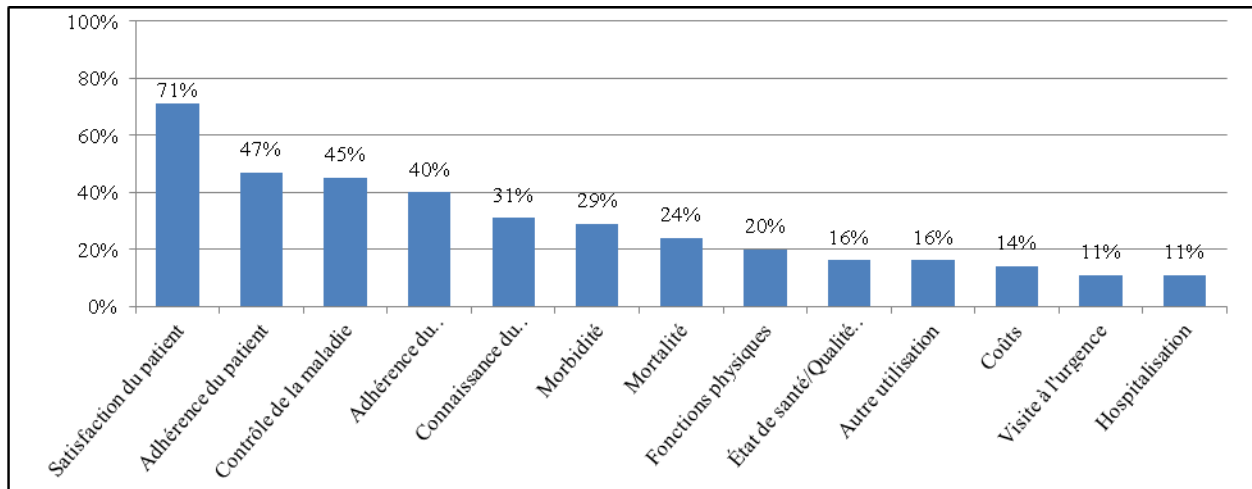
Source : Ofman et al. (2004).

Figure 13 : Pourcentage des études employant une méthode particulière (N=102)



Source : Ofman et al. (2004).

Figure 14 : Pourcentage des comparaisons statistiquement significatives pour chaque type de résultats



Source : Ofman et al. (2004).

Évaluation qualitative des interventions pour améliorer l'adhérence aux médicaments

Haynes et al. (2008) procèdent à une revue du résultat des interventions pour aider les patients à prendre leur médication suivant la prescription du médecin, avec contrôle aléatoire d'au moins 80 pourcent des patients pour suivre les effets du programme (durée de 6 mois minimum pour les traitements de long terme). Leurs résultats montrent que, pour les traitements de court terme, quatre interventions sur dix ont observé des effets positifs sur l'adhérence au traitement et au moins un effet clinique. Pour les traitements de long terme, 36 des 83 interventions ont eu un impact positif sur l'adhérence, mais seulement 25 interventions ont eu un impact positif sur l'amélioration des effets du traitement.

Parmi les interventions positives sur les effets de long terme, on note une combinaison de plusieurs types d'action : information, rappels, auto-surveillance/contrôle supervisée, renforcement, formation, thérapie familiale, thérapie psychologique, intervention de crise, suivi téléphonique, support au traitement et facilitation des traitements (par exemple la simplification des dosages). Or, les auteurs trouvent que même les interventions les plus efficaces ont une portée limitée sur l'adhérence ou l'efficacité des traitements.

L'étude conclut que, pour les traitements de court terme, plusieurs interventions simples peuvent améliorer l'adhérence et l'efficacité des traitements, mais ces effets sont inconsistants entre les analyses et seule une moitié des études montraient des bénéfices. Selon lui, une priorité devrait être mise sur la recherche fondamentale et appliquée vers l'innovation dans l'assistance des patients dans le suivi de traitements de long terme.

Enfin, l'étude de Bruin et al. (2011), portant sur la gestion des traitements pour quatre maladies chroniques, montrent que les effets recensés selon le type de maladie ne sont pas constants. Les programmes d'utilisation optimale étaient plus efficaces à court terme pour les

problèmes cardiaques et maladies obstructives pulmonaires chroniques que pour la dépression ou le diabète. Cependant, les personnes atteintes du diabète ont plus de chance d'avoir besoin de services de santé à plus long terme, puisque cela dépend largement de la présence de complications à l'état de santé. De plus, les effets des programmes peuvent varier selon la bonne application de la stratégie et son adoption par les patients (effets varient selon le niveau d'implémentation).

DISCUSSION ET RECOMMANDATION

Dans la section précédente, nous avons étudié plusieurs types d'intervention visant l'utilisation optimale. Dans cette section, nous examinons leurs retombées dans une perspective sociétale.

Retombées des dépenses en utilisation optimale

Les études ayant fait l'objet de ce rapport ont suggéré que les retombées des interventions destinées aux malades chroniques et aux patients à risque élevé étaient plus importantes par rapport aux interventions visant une population moins ciblée (ex. Fries et McShane, 1998). Cependant, nous avons observé que toutes les évaluations portant sur les résultats d'une intervention n'utilisent pas les mêmes critères. Par conséquent, les retombées calculées sur les dépenses dans un programme d'utilisation optimale varient selon les critères sélectionnés. Dans une perspective sociétale, il est impératif de tenir compte de l'impact du programme d'utilisation optimale sur les coûts directs pour le système de santé ainsi que sur les coûts indirects liés au temps et à la productivité du patient. Dans ce sens, il est avantageux pour les autorités publiques de mener une analyse qui intègre ces paramètres dans le calcul des résultats d'un programme d'utilisation optimale.

Dans le cadre d'une entente à portée financière avec la reconnaissance de dépenses dans un programme d'utilisation optimale, le gouvernement souhaite maximiser les retombées sociétales d'une intervention visant l'usage optimal. À cette fin, trois possibilités sont offertes : soit les dépenses sont effectuées par une entreprise privée dans un secteur de son choix, soit les dépenses sont financées par l'entreprise transitant dans un fonds géré par le gouvernement mais dirigé dans un secteur choisi par l'entreprise, soit finalement les fonds sont versés dans un fonds librement géré par le gouvernement. Dans le premier cas, les dépenses de l'entreprise pour l'élaboration d'une intervention dépendent des profits futurs espérés dans le cadre d'une entente à portée financière avec le gouvernement. Étant donné que ces dépenses constituent un coût pour cette entreprise, le choix et les paramètres de l'intervention en utilisation optimale font l'objet d'une analyse coûts/bénéfices limitée à l'horizon du profit de la compagnie. Mais lorsque les fonds sont librement gérés par le gouvernement, les interventions peuvent être dirigées vers les secteurs qui procurent le plus grand bénéfice au niveau sociétal, par exemple dans le but de réduire les coûts des services de santé ou de hausser la productivité des travailleurs souffrant de maladies chroniques. La présence des organismes comme l'INESSS qui sont en mesure de conduire une évaluation des programmes d'utilisation optimale est dans ce sens un atout. Par conséquent, un dollar dépensé dans un programme d'utilisation optimale élaboré par le gouvernement est plus susceptible de rapporter plus qu'un dollar au niveau sociétal par rapport à un dollar dépensé par une entreprise pharmaceutique dans un programme de son choix.

Recommandation

Si on définit une intervention comme efficiente lorsqu'elle procure le plus grand bénéfice à l'ensemble de la société, alors notre étude nous suggère que les autorités publiques sont les plus adaptées à mettre en place les programmes efficients par rapport aux agents privés tels que les entreprises pharmaceutiques. L'élaboration de tels programmes doit particulièrement viser les personnes âgées et les individus souffrant de maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires et le diabète, car ces maladies sont le plus souvent associées à la non adhérence et représentent le fardeau le plus important pour notre système de santé. De plus, la durée des interventions doit être suffisamment longue afin de permettre au patient de prendre en main la gestion de sa maladie. Les programmes à courte durée augmentent la probabilité de la non adhérence après la fin du programme. Dans ce sens, l'implantation de nouvelles technologies peut permettre d'économiser les dépenses reliées au suivi des patients. La formation des professionnels de santé contribue également à la diminution des erreurs de prescriptions et à l'utilisation efficace des médicaments, comme le prouve la mise en place des guides cliniques en antibiothérapie de l'INESSS (voir Weiss et al., 2011).

Finalement, lors du dernier sommet des ministères de la Santé en octobre 2012, l'Institut IMS a proposé cinquante recommandations pour une meilleure utilisation des médicaments. Voici les cinq principales recommandations potentiellement les plus efficientes (p. 25) :

1. Accorder un rôle plus important aux pharmaciens dans la gestion des médicaments de leurs patients.
2. Investir dans la surveillance et le suivi des patients âgés qui devront prendre plusieurs médicaments.
3. Planter un système obligatoire de surveillance de l'usage des antibiotiques.
4. Réduire les sanctions contre les erreurs médicamenteuses commises par les fournisseurs pour encourager un climat positif.
5. Encourager les programmes de gestion de la maladie ciblés pour les patients à haut risque.

Ces mesures sont efficientes car l'Institut IMS estime qu'elles ont l'avantage de nécessiter peu de dépenses pour être implantées, mais peuvent rapporter une importante amélioration de l'utilisation optimale des médicaments dans un court intervalle de temps.

CONCLUSION

Cette étude avait pour objectif d'examiner les coûts et les bénéfices associés aux interventions visant une utilisation optimale des médicaments. Nous avons regroupé ces interventions en trois catégories : le suivi du patient, la formation/responsabilisation du patient et la formation du professionnel.

Notre analyse montre que l'efficacité de chaque intervention varie d'un programme à l'autre. Cette variation peut d'abord être expliquée par l'absence de critères universels d'évaluation coût/bénéfice. Bien que la plupart des études expriment leurs résultats selon le ratio coût/efficacité différentiel (RCED) par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), les coûts et les bénéfices pour calculer ce ratio ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre. Deuxièmement, les résultats de chaque étude sont sensibles aux caractéristiques des groupes de traitement et de contrôle par rapport à l'intervention. Par exemple, le niveau initial d'adhérence et l'âge de la population étudiée sont des facteurs qui ont un impact sur les résultats.

En général, les études examinées indiquent que les interventions en utilisation optimale sont coûteuses/efficaces. Toutefois, l'importance du coût par rapport à l'efficacité de ces interventions dépend des paramètres de l'intervention et de l'analyse coût/efficacité. Dans une perspective sociétale, nous trouvons que les dépenses en utilisation optimale sont plus susceptibles d'être efficaces lorsque ces dépenses sont dirigées par les autorités publiques dans les secteurs qui maximisent les avantages sociétaux par rapport aux dépenses effectuées par les entreprises dans le secteur de leur choix. Néanmoins, il est possible de réfléchir aux mécanismes qui pourront inciter les entreprises privées à mettre en place des programmes d'utilisation optimale des médicaments. L'élaboration de tels mécanismes dépasse le cadre de ce rapport mais peut offrir de nouvelles pistes de recherche. Une reconnaissance de dépenses modulées pour tenir compte des retombées sociétales d'un programme d'utilisation optimale peut constituer un exemple. Celle-ci peut être aussi valable pour les dépenses passées que prospectives à condition d'établir les critères universels selon lesquels ces retombées seront jugées et de tenir compte du coût de la délégation du programme au secteur privé

BIBLIOGRAPHIE

- Advancing the responsible use of medicines : Applying levers for change, *IMS Institute*, October 2012, 220 pages.
- Berg et al. (2002), Diabetes disease management in a community-based setting, *Manag Care*, 11.
- Boren et al. (2009), Costs and Benefits Associated With Diabetes Education: A Review of Literature, *The Diabetes Educator*, Vol. 35 No. 1.
- Brophy, James et Lonny Erickson (2004), Analyse économique des stents coronariens à élution médicamenteuse : Une perspective québécoise, *AETMIS*.
- Bruin et al. (2011), Impact of disease management programs on healthcare expenditures for patients with diabetes, depression, heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of the literature, *Health Policy*, 101, 105-121.
- Brunenberg et al. (2007), Cost Effectiveness of an adherence-improving programme in hypertensive patients, *Pharmacoeconomics*, Vol. 25 No. 3.
- Cameron, Chris, Coyle, Doug et al. (2010) Cost-effectiveness of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin, *Canadian Medical Association Journal*, Vol. 182 No. 1.
- Chapman et al. (2010), The Modeled Lifetime Cost-Effectiveness of Published Adherence-Improving Interventions for Antihypertensive and Lipid-Lowering Medications, *Value in Health*, Vol. 13 No. 6.
- Corinne et al. (2009), Adherence to emergency department discharge prescriptions, *Canadian Journal of Emergency Medicine*, Vol. 11, No. 2, 131-138.
- Côté et al. (2003), A Pharmacy-Based Health Promotion Programme in Hypertension: Cost-Benefit Analysis, *Pharmacoeconomics*, Vol. 21 No. 6.
- Fries et al. (1998), Reducing need and demand for medical services in high-risk persons: a health education approach, *West J Med.*, 169.
- Guénette, L., Gaudet, M. (2010), Impact of Prior Authorization for Asthma Medications on the Use of Emergency Health Services: A Retrospective Cohort Study Among Newly Diagnosed Patients With Asthma, *Clinical Therapeutics*, Vol. 32 No. 5.
- Haynes et al. (2008), Interventions for enhancing medication adherence (Review), *The Cochrane Library*, Issue 4
- Hubbard, Tom et Shin Daimyo (2010). "Medication Adherence and Care Teams: A Call for Demonstration Projects", New-England Healthcare Institute, Cambridge, Massachusetts, pp.1-32.
- Jackevicius et al. (2009), Long-term trends in use of and expenditures for cardiovascular medications in Canada, *CMAJ*, Vo l. 181 No. 1-2.
- Kennedy, Jae et Steve Morgan (2009), Cost-Related Prescription Nonadherence in the United States and Canada : A System-Level Comparison Using the 2007 International Health Policy Survey in Seven Countries, Vol. 31, No. 1, 213-219.

- Lejeune et al. (2004), Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, Vol. 20 No. 4, 434-439.
- Lévy, Pierre (2005), L'évaluation économique des maladies chroniques, *Economie du vieillissement, tome 2 : Age et protection sociale*, L'Harmattan, Paris, p. 263-282.
- Muzbek et al. (2008), The economic consequences of noncompliance in cardiovascular diseases and related conditions : a literature review, *Int J Clin Pract*, Vol 62 No. 2, 338-351.
- Ofman et al. (2004), Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review, *The American Journal of Medicine*, Vol. 117.
- Pittman et al. (2010), Antihypertensive Medication Adherence and Subsequent Healthcare Utilization and Costs, *The American Journal of Managed Care*, Vol. 16, No. 8, 568-576.
- Salois, Robert (2010), Rapport d'appréciation de la performance du système de santé et de services sociaux, *le Commissaire à la santé et au bien-être du Québec*.
- Sidorov et al. (2002), Does diabetes disease management save money and improve outcomes?, *Diabetes Care*, 25.
- Sokol et al. (2005), Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost, *Medical Care*, Vol. 43 No. 6.
- Testa et al. (1998), Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patient with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial, *JAMA*, 280.
- Tremblay, Éric et Mélanie Turgeon (2012), Portrait de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments, *INESSS*.
- Weiss et al. (2011) « Impact of a Multipronged Education Strategy on Antibiotic Prescribing in Quebec, Canada », *Clinical Infectious Diseases*, 53 (5), 433-439.

ANNEXE – TERMES UTILISÉS DANS UNE ANALYSE COÛT/BÉNÉFICE

Année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) : Unité de résultat d'une intervention où les gains (ou les pertes) d'années de vie subséquentes à cette intervention sont ajustés en fonction de la qualité de vie pendant ces années. Ce paramètre peut fournir une unité commune de comparaison du rapport coût/utilité pour différentes interventions et différents problèmes de santé.

Source : *Glossaire en évaluation des technologies de la santé* (HTA Glossary.net)

Essai clinique randomisé (ECR) : Essai portant sur au moins deux interventions, dans lequel les personnes admissibles sont réparties aléatoirement entre le groupe traité et le groupe témoin. La répartition aléatoire des sujets permet d'utiliser de façon valable plusieurs méthodes statistiques pour comparer les résultats des interventions.

Source : *Glossaire en évaluation des technologies de la santé* (HTA Glossary.net)

Rapport coût/efficacité différentiel (RCED) : Coût additionnel de l'intervention la plus onéreuse par rapport au coût de l'intervention la moins onéreuse, divisé par la différence entre les effets des interventions sur les patients (le coût additionnel par AVAQ, par exemple).

Source : *Glossaire en évaluation des technologies de la santé* (HTA Glossary.net)

Rendement du capital investi (RCI) : Ratio financier égal au quotient obtenu en divisant le bénéfice tiré d'un investissement par le capital investi.

Source : *Dictionnaire de la comptabilité et de la gestion financière : anglais-français avec index français-anglais.*, Ménard, Louis, et al., Institut canadien des comptables agréés, 2004.

Risque relatif (RR) : Rapport (quotient) entre le risque de survenue d'un événement chez les sujets exposés à un facteur donné et le risque de survenue de cet événement chez les sujets non exposés à ce facteur. Un risque relatif (RR) de 1 indique que le risque est égal dans les groupes comparés, un $RR > 1$ indique que le facteur augmente le risque, et un $RR < 1$ indique que le facteur diminue le risque.

Source : *Glossaire en évaluation des technologies de la santé* (HTA Glossary.net)