

ÉTAT DES CONNAISSANCES

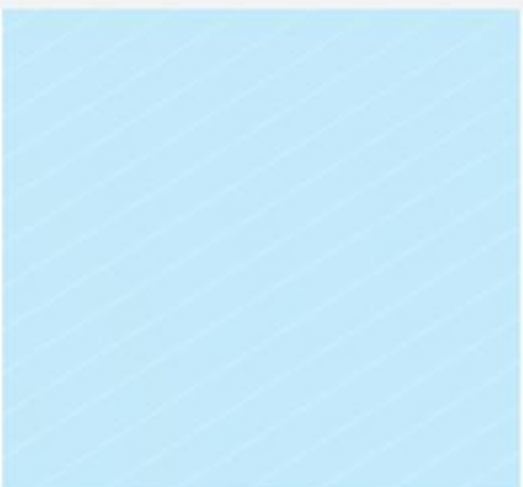
Implantation conditionnelle des technologies innovantes

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)



Implantation conditionnelle des technologies innovantes

Rédigé par
Geneviève Plamondon
Avec la collaboration de
Hassane Alami
Sous la direction de
Michèle de Guise



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteure principale

Geneviève Plamondon, M.Sc.

Collaborateur interne

Hassane Alami, Ph.D.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph.D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D.

Repérage d'information scientifique

Julien Chévrier, M.S.I.

Soutien administratif

Lolita Haddad

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-87298-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Implantation conditionnelle des technologies innovantes. Rédigé par Geneviève Plamondon. Québec, Qc : INESSS; 2020. 76 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

Pr Marie-Pierre Gagnon (Ph. D.), Faculté des sciences infirmières de l'Université Laval (Québec)

Pr Nicolas Martelli (Pharm. D.; Ph. D.), Hôpital Européen Georges-Pompidou et Université Paris-Sud (Paris, France)

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document; les conclusions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	V
SIGLES ET ACRONYMES	VI
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Questions d'évaluation	3
1.2 Repérage d'information scientifique.....	3
1.3 Sélection des publications	3
2. Principes généraux.....	5
2.2 Remboursement avec développement de la preuve	6
2.3 Remboursement lié à la performance.....	7
2.4 Ententes financières	8
2.5 Caractéristiques communes	9
3. PERTINENCE D'ÉTABLIR UNE ENTENTE SUR L'IMPLANTATION CONDITIONNELLE	12
3.1 Cinq principes guidant les décisions de remboursement	16
3.1.1 La valeur attendue de la technologie sur la base des données probantes disponibles.....	16
3.1.2 L'identification des éléments d'incertitude	16
3.1.3 La valeur de la réduction de l'incertitude avec des données probantes additionnelles	17
3.1.4 La valeur des coûts d'investissement et des coûts irrécupérables	18
3.1.5 La possibilité d'obtenir une réduction de prix et ses effets.....	18
3.2 Influence des caractéristiques particulières des technologies non pharmaceutiques.....	19
3.2.1 La courbe d'apprentissage	19
3.2.2 L'innovation incrémentale	19
3.2.3 Les investissements et coûts irrécupérables.....	20
3.2.4 L'évolution du prix des technologies.....	20
4. PRINCIPES DIRECTEURS POUR LA CONCEPTION D'UNE ENTENTE SUR L'IMPLANTATION CONDITIONNELLE	21
4.1 Caractéristiques des ententes à l'échelle du système.....	21
4.2 Caractéristiques organisationnelles de l'entente	22
4.3 Caractéristiques du devis de recherche	22
5. FORCES ET DÉFIS	25
5.1 Forces	25

5.2 Défis	26
6. EXPÉRIENCES ET APPRENTISSAGES	32
6.1 Description des expériences	32
6.1.1 Expériences – technologies non pharmaceutiques	32
6.1.2 Expériences – médicaments	49
6.2 Apprentissages	60
CONCLUSION	63
RÉFÉRENCES	65
ANNEXE A	77
Stratégies de repérage de l'information scientifique	77
ANNEXE B	78
Sites Web consultés	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Termes employés pour décrire les mécanismes d'implantation conditionnelle des technologies.....	5
Tableau 2 : Principes soutenant la mise en application de modalités d'implantation conditionnelle.....	13
Tableau 3 : Avantages et désavantages de l'entente de partage des risques basée sur la performance (adapté de Stafinski <i>et al.</i> , 2010)	29
Tableau 4 : Diminution de l'incertitude – programmes imbriqués aux processus d'évaluation des technologies	34
Tableau 5 : Diminution de l'incertitude – programmes parallèles aux processus d'évaluation des technologies	40
Tableau 6 : Diminution de l'incertitude – contexte pharmaceutique	51
Tableau 7 : Gestion de l'utilisation – contexte pharmaceutique	57

RÉSUMÉ

Contexte

Porteuses d'espoir pour de nombreux Québécois, les technologies innovantes en santé proposent des options nouvelles de diagnostic et de traitement, et elles se caractérisent par les avantages potentiels qu'elles offrent comparativement aux pratiques courantes. L'évaluation de ces technologies représente toutefois un défi particulier, puisque leur nouveauté implique souvent une connaissance limitée des avantages et des conséquences de leur adoption dans le système de santé et de services sociaux. D'une part, un accès rapide à des technologies potentiellement efficaces est souhaité pour les patients qui pourraient en bénéficier, mais, d'autre part, les données disponibles ne permettent pas toujours un niveau de confiance suffisant pour employer largement ces technologies.

Dans ce contexte, les systèmes de santé se questionnent sur les modalités optimales qui permettraient aux patients de bénéficier des technologies innovantes en temps opportun tout en contrôlant les risques associés aux données probantes limitées. Les technologies non pharmaceutiques posent un défi particulier par leur nature et les données probantes souvent limitées - en quantité et en qualité - préalablement à leur adoption, et les expériences internationales d'implantation conditionnelle sont peu nombreuses.

Méthodes

Afin d'appuyer cette réflexion, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé une revue de la littérature sur les mécanismes d'évaluation et d'implantation conditionnelle des technologies innovantes. Les objectifs étaient les suivants : 1) décrire les différents mécanismes proposés, en termes conceptuels et opérationnels; 2) déterminer les principales circonstances favorables et défavorables à leur mise en œuvre; et 3) repérer les réalisations d'autres autorités et les apprentissages possibles. Bien que l'état des connaissances concerne précisément les technologies non pharmaceutiques, la documentation qui touche à la sphère des médicaments a également été examinée. En effet, une vaste expérience a été acquise internationalement du côté pharmaceutique, et les principes sous-jacents sont potentiellement applicables aux différents types de technologie. Par ailleurs, cet état des connaissances est de nature informative et il ne s'agit pas d'un exposé de position (*position paper*) ou de recommandations.

Résultats

Généralités

Il existe une documentation importante sur les mécanismes d'accès aux technologies innovantes en santé dans un contexte d'incertitude, et différents termes sont employés pour faire référence à ce concept : *managed-entry*

agreements, risk-sharing agreements, market access agreements, performance-based schemes, filed evaluation, coverage with evidence development, access with evidence development, patient access schemes, conditional reimbursement. De nombreuses définitions et taxonomies ont été suggérées, mais toutes ces catégorisations font, à différents niveaux, une distinction entre les ententes en fonction du type d'incertitude qu'elles visent à gérer ou à résoudre : clinique vs économique. La taxonomie adoptée pour les présents travaux regroupe les mécanismes en deux principales catégories : le remboursement avec développement de la preuve (*coverage with evidence development*) et le remboursement lié à la performance (*performance-linked reimbursement*). La première catégorie vise à donner accès à une technologie pendant que des données probantes sont développées, alors que la deuxième vise la gestion de l'utilisation de la technologie de façon à contrôler le ratio coût-efficacité en conditions réelles.

Pertinence de l'établissement des ententes

Différents critères ou cadres de réflexion pour soutenir la décision d'établir des mécanismes d'implantation conditionnelle des technologies ont été développés. Les éléments récurrents employés pour guider les décisions de remboursement avec développement de la preuve peuvent être regroupés en cinq points :

- 1) L'évaluation de la valeur attendue de la technologie sur la base des données probantes disponibles, qui constitue généralement le point de départ – elle permet de porter un jugement sur l'ampleur des avantages attendus pour les patients et le système de santé;
- 2) À partir de cette information, les lacunes dans les données probantes disponibles peuvent être mises en évidence, ce qui permet de repérer l'incertitude correspondante qui a une incidence sur la prise de décision de remboursement;
- 3) En troisième lieu, les autres éléments souvent considérés visent à estimer la valeur de la diminution de cette incertitude par la production de données probantes additionnelles, notamment par des méthodes d'analyse de la valeur de l'information – en d'autres mots, ils visent à mettre en relation les avantages potentiels des nouvelles données (p. ex. jusqu'à quel point celles-ci vont contribuer à éclairer davantage la prise de décision) et les coûts associés, que ce soit en termes de ressources allouées pour la réalisation d'une étude ou l'imposition d'un délai avant l'adoption généralisée d'une technologie;
- 4) En quatrième lieu, les coûts d'investissement et les coûts irrécupérables peuvent être considérés dans la prise de décision de remboursement avec développement de la preuve, puisqu'il s'agit de ressources « perdues » si une implantation conditionnelle devait se solder par un refus suivant le processus de collecte de données;
- 5) Enfin, dans certaines situations, la possibilité d'obtenir une réduction du prix de la technologie est considérée, puisqu'elle peut avoir une incidence sur l'évaluation de la valeur attendue de la technologie et de l'incertitude.

Principes directeurs pour la mise en application des ententes

Des principes directeurs à trois niveaux ont été suggérés pour soutenir l'application des ententes sur l'implantation conditionnelle des technologies innovantes. D'abord, les caractéristiques de l'entente à l'échelle du système doivent être précisées, notamment le problème décisionnel, l'incertitude sous-jacente, les objectifs d'un projet d'évaluation, l'engagement des parties prenantes et la planification d'une évaluation subséquente. Ensuite, les caractéristiques organisationnelles de l'entente, principalement en termes de financement et de gouvernance, doivent être officialisées, et elles ont un effet majeur sur la crédibilité réelle ou perçue de l'entente. Finalement, les caractéristiques opérationnelles de chaque entente doivent être formulées, notamment en ce qui concerne le devis, la portée de l'évaluation et les actions qui en découleront (retombées sur la prise de décision).

Expériences étrangères

Plusieurs expériences canadiennes et internationales ont été repérées, témoignant du grand potentiel perçu des mécanismes d'implantation conditionnelle des technologies innovantes. Au Canada, les travaux passés et en cours en Alberta, en Ontario et au Québec sont abordés; à l'international, les programmes formels mis en application sont présentés de façon plus standardisée. Les programmes de production de données probantes visant à diminuer l'incertitude liée à la prise de décision ont d'abord été analysés, et peuvent être divisées en deux grandes catégories. Les premiers sont imbriqués dans les processus d'évaluation des technologies, et les études en contexte réel sont entreprises en raison de l'incertitude reconnue lors de l'évaluation. Les exemples de la France, des États-Unis, de l'Australie et de la Suisse sont présentés. La deuxième catégorie regroupe des programmes qui peuvent être qualifiés de parallèles aux processus d'évaluation classiques. Dans ces situations, la prémisse est que les données disponibles ne sont pas suffisantes pour soutenir la prise de décision selon les mécanismes traditionnels, mais qu'étant donné le caractère prometteur des technologies une évaluation précoce en contexte réel est justifiée et devrait être soutenue en partie par des fonds publics. Les programmes de la France, de l'Angleterre et de l'Allemagne sont présentés. Par ailleurs, aucun exercice de gestion de l'utilisation des technologies en conditions réelles n'a été répertorié pour les technologies non pharmaceutiques, mais de nombreux pays ont établi de telles structures du côté des médicaments. Les exemples de l'Angleterre, de la Belgique et de l'Italie sont présentés.

Forces et défis

Le potentiel des différentes ententes sur l'implantation conditionnelle des technologies innovantes est bien réel, mais il doit être mis en relation avec les différents enjeux et défis associés à leur opérationnalisation. De façon générale, leur force résiderait dans le fait qu'elles soutiennent l'implantation des technologies

innovantes, mais d'une façon qui optimise l'utilisation des ressources du système de santé. Ces ententes permettent également de partager le risque lié aux éléments d'incertitude, qui, traditionnellement, repose sur le décideur. Toutefois, la possibilité d'adopter une technologie jugée éventuellement inefficace ou inefficace demeure présente, et elle s'accompagne d'une difficulté majeure, soit l'annulation de la décision. De plus, la conception et la mise en application des ententes s'accompagnent d'un fardeau administratif et financier d'une ampleur variable, tant pour les organismes payeurs et les fournisseurs de soins que pour le fabricant. D'importants enjeux résident également dans la gouvernance et le financement des ententes, pour lesquels il n'existe pas d'approche systématique ou de cadre de référence et où la question du leadership demeure bien réelle.

Conclusion

Cet état des connaissances a permis de repérer des éléments phares à considérer dans l'élaboration de modalités d'évaluation et d'implantation conditionnelle des technologies innovantes. Tout d'abord, il est primordial qu'une méthodologie et des processus clairs soient développés pour cibler les situations les plus opportunes et pour établir ces mécanismes, et ce, en alliant les considérations cliniques et contextuelles. Il importe également de développer un cadre de production qui permettra la conception et la réalisation de projets faisables et pertinents, comprenant notamment des modalités de gouvernance explicites et limitant le fardeau et le risque imposés au système de santé. Finalement, l'application des résultats doit être optimisée, d'une part pour soutenir la prise de décision, et d'autre part pour contribuer à l'avancement des connaissances plus larges que celles qui sont spécifiques aux besoins des ententes sur l'implantation conditionnelle des technologies innovantes.

En conclusion, le contexte actuel, au Québec et ailleurs, est de plus en plus propice à des recommandations d'implantation agiles et soutenues par des données produites en milieu réel de soins. Malgré les importants défis associés à ce type de démarche, il est possible de développer des processus d'adoption de l'innovation qui seront réalistes, responsables et adaptés à la réalité des technologies non pharmaceutiques. Ultimement, de tels processus pourraient user de la prudence nécessaire sans freiner l'innovation.

SUMMARY

Conditional implementation of innovative technologies

Context

Bringing hope to many Quebecers, innovative health technologies offer new diagnostic and treatment options and are characterized by the potential advantages they offer over current practices. Assessing these technologies, however, poses a challenge, since their novelty means that the knowledge about the benefits and consequences of introducing them into the health and social services system is often limited. On the one hand, speedy access to potentially effective technologies is sought for the patients who might benefit from them, but on the other, the available data do not always provide a sufficient level of confidence to make widespread use of these technologies.

In this context, health-care systems are looking at optimal mechanisms that would enable patients to benefit from innovative technologies in a timely manner while at the same time managing the risks associated with the limited evidence. Non-pharmaceutical technologies pose a special challenge because of their nature and the often-limited evidence - in terms of quantity and quality - prior to their adoption. There is also little international experience with conditional implementation of non-pharmaceutical technologies.

Methods

To support this reflection, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) conducted a review of the literature on the mechanisms for the assessment and the conditional implementation of innovative technologies. The objectives were as follows: 1) to describe, in conceptual and operational terms, the various mechanisms proposed; 2) to identify the main circumstances that are and are not conducive to their implementation; and 3) to identify the experiences of other authorities and the lessons learned. Although this state-of-knowledge report specifically concerns non-pharmaceutical technologies, the literature pertaining to the pharmaceutical domain was examined as well. Indeed, there is a wealth of international experience on the pharmaceutical side, and the underlying principles are potentially applicable to the different types of technology. Moreover, this report is informative in nature, is not a position paper and does not offer recommendations.

Results

General points

There is extensive literature on the mechanisms for accessing innovative health technologies in a context of uncertainty, and different terms are used to refer to this concept: *managed-entry agreements*, *risk-sharing agreements*, *market access*

agreements, performance-based schemes, filed evaluation, coverage with evidence development, access with evidence development, patient access schemes, and conditional reimbursement. Numerous definitions and taxonomies have been proposed, but all of these classifications make a distinction, at different levels, between agreements depending on the type of uncertainty they are intended to manage or resolve: clinical vs. economic. The taxonomy adopted for the purposes of this report places mechanisms into two main categories: coverage with evidence development and performance-linked reimbursement. The first category is aimed at providing access to a technology while evidence is being developed, whereas the second is aimed at managing the use of the technology in order to control its cost-effectiveness in real-world conditions.

Relevance of establishing agreements

Different criteria or frameworks for guiding the decision to establish conditional technology implementation mechanisms have been developed. The recurring elements used to guide coverage with evidence development decisions can be grouped into five points: 1) The assessment of the technology's expected value from the available evidence, which is generally the starting point. It is used to make a judgement about the magnitude of the expected benefits for patients and the health-care system; 2) With this information, the gaps in the available evidence can be established, along with the corresponding uncertainty, which has an impact on coverage decision-making; 3) The other elements often considered are aimed at estimating the value of reducing this uncertainty by generating additional evidence, including the use of value-of-information methods. In other words, they seek to weigh the potential benefits of new data (e.g., the extent to which it will contribute to more-informed decision-making) against the associated costs, whether in terms of resources allocated to conduct a study or the imposition of a delay before the widespread adoption of a technology; 4) Investment costs and unrecoverable costs can be considered when making a coverage with evidence development decision, since they are "lost" resources if conditional implementation ends with a refusal after the data collection process; 5) Lastly, in certain situations, the possibility of obtaining a price reduction on the technology is examined, since it can have an impact on the assessment of the technology's expected value and the uncertainty.

Guiding principles for implementing agreements

Guiding principles at three levels have been proposed to guide the application of conditional innovative technology implementation agreements. First, the characteristics of the system-wide agreement need to be spelled out, including the decision problem, the underlying uncertainty, the objectives of an assessment project, the stakeholders' engagement, and planning a subsequent assessment. Second, the agreement's organizational characteristics, primarily in terms of funding and governance, need to be formalized. They have a major impact on the agreement's actual or perceived credibility. Lastly, the operational characteristics of

each agreement need to be determined regarding the design, the scope of the assessment, and the subsequent actions (impact on decision-making).

Experiences in other countries

Several Canadian and international experiences were identified, showing the perceived large potential of conditional implementation mechanisms for innovative technologies. In Canada, previous and ongoing work in Alberta, Ontario and Québec is discussed. At the international level, the formal programs that have been implemented are presented in a more standardized manner. Evidence generation programs aimed at reducing uncertainty in decision-making were first analyzed and can be divided into two main categories. One is embedded in technology assessment processes, and studies in real-world settings are undertaken because of the uncertainty observed during the assessment. Examples from France, the United States, Australia and Switzerland are presented. The other category includes programs that can be described as parallel to conventional assessment processes. In these situations, the premise is that the available data are not sufficient to support decision-making using traditional mechanisms, but that, given the promise held by the technologies, an early assessment in real-world settings is warranted and should be supported in part by public funds. The programs in France, England and Germany are presented. In addition, no exercise in managing technology utilization in real-world conditions were found for non-pharmaceutical technologies, but many countries have established such structures on the pharmaceutical side. Examples from England, Belgium and Italy are presented.

Strengths and challenges

The potential of the various conditional implementation agreements is genuine, but it must be weighed against the different issues and challenges associated with their operationalization. Their strength resides in the fact that they support the implementation of innovative technologies, but in a way that optimizes health-care system resource utilization. These agreements also allow for sharing the risk associated with uncertainty, which traditionally rests with the decision-maker. However, the possibility of adopting a technology that will eventually be deemed inefficient or ineffective remains, and it entails a major difficulty, namely, revoking the decision. In addition, designing and implementing agreements involves varying degrees of administrative and financial burden, both for health-care payers and providers, as well as the manufacturer. There are also significant issues relating to the governance and the funding of agreements, for which there is no systematic approach or framework, and where the issue of leadership remains.

Conclusion

This state-of-knowledge report identifies key elements that need to be considered when developing mechanisms for the assessment and conditional implementation of innovative technologies. First, it is essential that a clear methodology and clear

processes be developed to target the most favorable situations and to put these mechanisms in place, this in light of both the clinical and contextual considerations. It is also important to develop a production framework that will make it possible to design and implement feasible and relevant projects, including, among other things, explicit governance arrangements that would limit the burden and risk placed on the health-care system. Finally, the application of the results should be optimized, on the one hand, to support decision-making and, on the other, to contribute to the advancement of knowledge that is broader than that specific to the needs of conditional innovative technology implementation agreements.

In conclusion, the current context, in Québec and elsewhere, is increasingly conducive to flexible implementation recommendations supported by data generated in real-world settings. Despite the major challenges associated with this type of approach, innovation adoption processes that are realistic, responsible and suited to the reality of non-pharmaceutical technologies can be developed. Ultimately, the necessary precautions could be taken in such processes without impeding innovation.

SIGLES ET ACRONYMES

AED	<i>Access with evidence development</i> ou accès avec développement de la preuve
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (États-Unis)
AIFA	Italian Medicines Agency (Italie)
CDF	Cancer Drugs Fund (Angleterre)
CED	<i>Coverage with evidence development</i> ou remboursement avec développement de la preuve
CEPS	Comité économique des produits de santé (France)
CFFE	<i>Conditionally funded field evaluation</i> ou évaluation terrain financée conditionnellement
CMS	Centers for Medicare & Medicaid Services (États-Unis)
CRG	Clinical Reference Groups (Angleterre)
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
ECR	Essai clinique <i>randomisé</i>
ETS	Évaluation des technologies de la santé
GB-A	Federal Joint Committee (Allemagne)
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité (Belgique)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Allemagne)
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Australie)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Angleterre)
NHS England	National Health Service (Angleterre)
OFSP	Office fédéral de la santé publique (Suisse)
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee (Ontario)
OIR	<i>Only in research</i> ou seulement dans la recherche
OWR	<i>Only with research</i> ou seulement avec la recherche
QALYs	<i>Quality-adjusted life years</i>

RQCT	Réseau québécois de cardiologie tertiaire (Québec)
TAVI	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i> ou implantation valvulaire aortique par cathéter
TLV	Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (Suède)
UECV	Unité d'évaluation cardiovasculaire de l'INESSS (Québec)
VOI	<i>Value of information</i> ou valeur de l'information

INTRODUCTION

Porteuses d'espoir pour de nombreux Québécois, les technologies innovantes en santé représentent des options nouvelles de diagnostic et de traitement, qui se caractérisent par les avantages potentiels qu'elles offrent comparativement à la pratique courante. Une innovation est dite incrémentale lorsqu'elle constitue une amélioration d'une technologie existante, et de rupture lorsqu'elle est radicalement différente de ce qui existe et modifie considérablement la façon dont les soins et services sont dispensés [INESSS, 2019; Windrum et Garcia-Goñi, 2008].

Préalablement à l'implantation des technologies dans le système de santé et services sociaux, l'évaluation permet de porter un jugement sur la valeur attendue des technologies pour les patients et le réseau [Banta, 2009]. Ce processus vise à évaluer dans quelle mesure une technologie peut améliorer les résultats de santé et l'expérience de soins des patients, et ce, au meilleur coût possible [Banta, 2009; Bridges et Jones, 2007]. Les technologies innovantes représentent toutefois un défi additionnel, puisque leur caractère nouveau implique souvent une connaissance limitée des avantages et des retombées de leur implantation dans le système de santé et de services sociaux [Menon *et al.*, 2015; Menon *et al.*, 2011; Stafinski *et al.*, 2010]. D'une part, un accès rapide à des technologies potentiellement efficaces est souhaité pour les patients qui peuvent en bénéficier, mais d'autre part, les données disponibles ne permettent pas toujours un niveau de confiance suffisant pour les adopter à grande échelle [Menon *et al.*, 2015; Menon *et al.*, 2011; Stafinski *et al.*, 2010]. Les décideurs se trouvent ainsi face à une promesse de valeur ajoutée pour les patients et le réseau, mais également devant une incertitude, plus ou moins grande, entourant la réalisation de cette promesse [Stafinski *et al.*, 2010].

Une complexité supplémentaire s'ajoute pour l'évaluation des technologies innovantes non pharmaceutiques, notamment parce que les données probantes qui les accompagnent varient grandement en quantité et en qualité [Fuchs *et al.*, 2017; Rothery *et al.*, 2017]. Les essais cliniques *randomisés* sont parfois non éthiques ou complexes à réaliser, que ce soit en raison de la nature des technologies (p. ex. prothèse de hanche) ou des améliorations incrémentales continues [Fuchs *et al.*, 2017; Drummond *et al.*, 2009]. De plus, la valeur ajoutée des technologies non pharmaceutiques dépend de divers facteurs tels que la formation et le niveau d'expertise de l'utilisateur (p. ex. un chirurgien qui implante une nouvelle valve cardiaque) et le contexte organisationnel (p. ex. la disponibilité de professionnels pour assurer un suivi postopératoire) [Fuchs *et al.*, 2017; Drummond *et al.*, 2009]. Pour ces raisons, il est particulièrement ardu pour les développeurs de générer des données rigoureuses qui pourraient être généralisées à divers contextes cliniques, et ce, avant la mise en marché. L'absence d'un processus standardisé pour l'évaluation de la valeur ajoutée de ces technologies constitue également un manque d'incitatif à collecter des

données pour appuyer la prise de décision quant leur adoption. Par conséquent, préalablement à cette implantation dans le système de santé et de services sociaux, il peut être difficile de traduire les effets techniques en résultats significatifs et mesurables pour les patients, et de prédire les conséquences sur l'utilisation des autres ressources (humaines, organisationnelles ou financières). Il existe ainsi une propension à intégrer des technologies sur la base de données peu probantes, et donc sans démonstration solide de leur valeur ajoutée [Drummond, 2015; Facey *et al.*, 2015; Sorenson *et al.*, 2011; Drummond *et al.*, 2009].

Dans ce contexte, de nombreux systèmes de santé se questionnent sur les modalités optimales qui permettraient aux patients de bénéficier des technologies innovantes en temps opportun, tout en gérant ou en réduisant les risques associés aux limites des données probantes. Des méthodes d'évaluation adaptées à la dynamique de l'innovation et s'échelonnant sur tout le cycle de vie des technologies sont notamment proposées [Bouvy *et al.*, 2018; Carbonneil, 2017; Claxton *et al.*, 2016; Brügger *et al.*, 2015; Carlson *et al.*, 2014; Claxton *et al.*, 2012; Adamski *et al.*, 2010; Carbonneil *et al.*, 2009]. Ces méthodes modifient les processus traditionnels d'évaluation selon lesquels les technologies sont évaluées à un seul moment dans le temps et où les décisions résultantes sont binaires (adoption ou refus). Elles proposent plutôt des modalités flexibles où la prise de décision est revue avec le temps, en fonction notamment de l'évolution de la technologie dans un contexte précis [Bouvy *et al.*, 2018; Claxton *et al.*, 2016; Brügger *et al.*, 2015; Carlson *et al.*, 2014; Claxton *et al.*, 2012; Carbonneil *et al.*, 2009]. Différents défis accompagnent toutefois l'opérationnalisation de ces mécanismes, et leur succès dépend en grande partie de la capacité des décideurs à cibler les situations les plus opportunes pour les mettre en place.

Étant donné l'importance et l'intérêt du sujet au Québec et internationalement, l'INESSS a décidé d'effectuer une revue de la littérature sur les mécanismes d'évaluation et d'implantation conditionnelle des technologies innovantes. Ces travaux concernent spécialement les technologies non pharmaceutiques, mais ils tiennent également compte de l'expérience acquise du côté des produits pharmaceutiques. Les constats qui découlent de cet état des connaissances seront pertinents pour les parties prenantes d'ici et d'ailleurs engagées dans le domaine de l'évaluation et de l'implantation des technologies innovantes.

1. MÉTHODOLOGIE

Le présent état des connaissances est une synthèse des résultats d'une revue de la littérature portant sur les mécanismes d'évaluation et d'implantation conditionnelle des technologies innovantes, que l'INESSS a effectuée. L'état des connaissances vise ainsi à déterminer les meilleures pratiques, il est à finalité informative et ne constitue pas un exposé de position (*position paper*) ou de recommandations.

1.1 Questions d'évaluation

- Quels sont les différents mécanismes proposés pour l'évaluation et l'implantation conditionnelle des technologies innovantes?
- Quelles sont les principales circonstances favorables et défavorables à leur mise en œuvre?
- Quelles sont les expériences réalisées par d'autres autorités que le Québec et quels apprentissages pouvons-nous en tirer?

1.2 Repérage d'information scientifique

La documentation a été repérée à l'aide de stratégies qui ont été élaborées en collaboration avec un conseiller en information scientifique; elles sont présentées à l'annexe A. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews ont été consultées, et la littérature grise a été cherchée dans divers sites Web (organismes gouvernementaux, sociétés savantes, etc.). De plus, les bibliographies des publications jugées pertinentes ont été scrutées.

1.3 Sélection des publications

Les publications en langue anglaise ou française et susceptibles d'apporter des éléments de réponse aux questions d'évaluation ont été examinées. Les documents qui ont été trouvés lors du repérage dans les bases de données bibliographiques ont tout d'abord été triés par les auteurs sur la base des titres et des résumés, puis la sélection s'est poursuivie avec la lecture complète des articles.

Même si l'état des connaissances concerne précisément les technologies innovantes non pharmaceutiques, il a été décidé de considérer aussi la documentation qui a abordé la sphère des médicaments. En effet, une plus vaste expérience a été acquise internationalement sur le plan pharmaceutique, et les principes sous-jacents sont potentiellement applicables aux différents types de technologie. Ainsi, cette littérature a servi principalement à l'examen des thèmes pour lesquels la documentation relative aux technologies non pharmaceutiques n'était pas suffisante.

Quant aux expériences étrangères, seuls les programmes pour lesquels une quantité jugée suffisante de littérature était disponible pour dresser un portrait sommaire ont été inclus dans l'analyse. Par ailleurs, concernant plus précisément les médicaments, les programmes établis ou ceux pour lesquels des évaluations ont été effectuées ont été inclus. Sans ces derniers critères, de nombreux documents auraient pu être consultés, sans toutefois apporter des données supplémentaires ou ajouter de la valeur à l'état des connaissances.

2. PRINCIPES GÉNÉRAUX

2.1 Définition et taxonomie

Il existe une documentation importante sur les mécanismes d'accès à l'innovation dans un contexte d'incertitude. De nombreux termes sont employés, parfois de façon interchangeable ou selon des distinctions propres à chaque auteur, d'après le contexte ou la discipline. L'encadré 1 fait état des différents termes employés.

Il est à noter que, dans le contexte, il s'avère nécessaire d'adopter une définition large de ce qui constitue la recherche, à savoir une collecte de données visant la production de connaissances sur un paramètre prédéfini ou la mesure d'un résultat déterminant pour le remboursement des services médicaux [McCabe *et al.*, 2010].

Tableau 1 : Termes employés pour décrire les mécanismes d'implantation conditionnelle des technologies

<i>managed-entry agreements</i>	<i>coverage with evidence development</i>
<i>risk-sharing agreements</i>	
<i>market access agreements</i>	<i>access with evidence development</i>
<i>performance-based schemes</i>	<i>patient access schemes</i>
<i>field evaluation</i>	<i>conditional reimbursement</i>

Plusieurs définitions coexistent pour définir ce qu'est l'implantation conditionnelle des technologies [Carlson *et al.*, 2014; Garrison *et al.*, 2013; Klemp *et al.*, 2011]. Pour les fins du présent document, une définition inspirée des travaux de l'International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) sera employée. Il s'agit d'ententes, impliquant ou non la participation d'un fabricant, par lesquelles la performance d'un produit est suivie, dans une population de patients définie et pendant une période de temps limitée, et pour lesquelles le niveau ou la poursuite du remboursement est basé sur les résultats de santé ou économiques obtenus [Garrison *et al.*, 2013]. Les ententes purement financières (par exemple des rabais à l'achat) ne sont pas couvertes, sauf lorsqu'elles sont intégrées aux autres ententes. Ce serait le cas, par exemple, dans une entente de remboursement avec développement de la preuve, dans laquelle le manufacturier offrirait un rabais sur la technologie pendant la durée de l'étude. Même s'ils ne constituent pas le cœur de cet état des connaissances, les mécanismes de partage des coûts purs seront tout de même abordés brièvement, mais en gardant en tête qu'ils ne sont pas basés sur la performance des technologies. Par conséquent, les principes directeurs relatifs à leur utilisation diffèrent, et plusieurs des éléments présentés dans ce document ne sont pas applicables.

Différentes taxonomies ont été proposées [Kanavos *et al.*, 2017; Garrison *et al.*, 2013; Walker *et al.*, 2012a; Jaroslawski et Toumi, 2011; Klemp *et al.*, 2011; Carlson *et al.*, 2010; Stafinski *et al.*, 2010]. Ces catégorisations font, à différents égards, une distinction entre les ententes en fonction du type d'incertitude qu'elles visent à gérer ou à résoudre : clinique vs économique. En cohérence avec la définition adoptée pour ce présent état des connaissances, la taxonomie proposée par l'ISPOR sera appliquée [Garrison *et al.*, 2013].

Les mécanismes se divisent en deux principales catégories : le remboursement avec développement de la preuve (*coverage with evidence development - CED*) et le remboursement lié à la performance (*performance-linked reimbursement*). Le premier type vise à donner accès à une technologie pendant que des données probantes sont collectées, alors que le deuxième vise la gestion de l'utilisation de la technologie de façon à contrôler le ratio coût-efficacité en conditions réelles.

2.2 Remboursement avec développement de la preuve

Le remboursement avec développement de la preuve a fait l'objet de nombreuses publications, et il semble y avoir un consensus à propos des éléments conceptuels qui le constituent. Ce mécanisme vise à offrir à des patients un accès temporaire ou restreint à une technologie, de façon à collecter des données permettant de réduire l'incertitude associée à la prise de décision. Le remboursement, à un niveau populationnel, est ainsi lié à une collecte de données prospective dont les conclusions peuvent mener à un changement dans l'utilisation de la technologie (par exemple le retrait de la technologie ou l'identification de sous-populations admissibles) et/ou à une modification du prix. [Andersson *et al.*, 2020; Garrison *et al.*, 2013; Jaroslawski et Toumi, 2011; Carlson *et al.*, 2010; Stafinski *et al.*, 2010; Trueman *et al.*, 2010; Hutton *et al.*, 2007].

La classification de l'ISPOR divise cette catégorie en deux groupes : « seulement avec la recherche » (*only with research, OWR*) et « seulement dans la recherche » (*only in research, OIR*). Dans le premier cas, tous les patients admissibles peuvent bénéficier de la technologie dans la mesure où une collecte de données est effectuée en parallèle (pour un sous-groupe de la population, par exemple). Dans le deuxième cas, seuls les patients qui participent au projet de recherche ont accès à la technologie. Le type de mécanisme a notamment une influence sur les devis de recherche possibles. Par exemple, un essai clinique *randomisé* (ECR) est plus difficilement réalisable avec un mécanisme « seulement avec la recherche » étant donné que la participation à l'étude n'est pas une condition essentielle pour avoir accès à la technologie. Par conséquent, les patients pourraient refuser d'y participer s'ils ne souhaitent pas que leur accès à la technologie soit décidé de façon aléatoire [Walker *et al.*, 2012a]. L'hésitation des patients à se joindre à ces essais, notamment par crainte que la répartition aléatoire ne les dirige vers un placebo (situation très connue en oncologie), pousserait à réaliser davantage des essais avec un seul bras [Carter *et al.*, 2019; Bernard et Vicaud, 2009]. On doit toutefois rappeler que, en raison de la subsistance de l'incertitude et du risque

d'événements indésirables, l'accès à la technologie ou au traitement innovant pourrait aussi ne pas être bénéfique pour les patients participants. Par ailleurs, en fonction du type d'incertitude, il serait toutefois possible d'offrir un accès pendant qu'un essai clinique est réalisé dans un autre pays [Towse et Garrison, 2010], bien que les résultats obtenus dans une telle situation ne soient pas contextualisés.

L'incidence des résultats de la collecte des données sur la prise de décision peut être définie au préalable, mais ce n'est pas systématiquement le cas [Garrison *et al.*, 2013]. Par exemple, il peut être entendu que l'accès à la technologie sera retiré (ou le prix modifié) si les résultats de santé n'atteignent pas un niveau prédéfini, alors qu'il peut être implicite que les recommandations seront revues à la lumière des résultats (sans spécifier la conséquence). Plus précisément, des auteurs ont proposé trois façons dont les mécanismes OWR et OIR peuvent être appliqués pour revoir les décisions relatives au remboursement [Walker *et al.*, 2012b]. Dans le premier cas, le payeur donne accès à la technologie pour la durée de l'étude peu importe les résultats éventuels, alors que dans le deuxième le fabricant s'engage à rembourser une partie du coût de la technologie si les résultats indiquent que la valeur ajoutée ne justifie pas le prix payé. Le dernier cas implique une entente entre le payeur et le fabricant, dans laquelle il est déterminé que le prix de la technologie sera directement lié aux résultats de l'étude.

Cela dit, le remboursement avec développement de la preuve soulève certaines préoccupations éthiques. L'accès à la technologie étant conditionnel à la participation du patient au développement des preuves, cela oblige à clarifier certains points : le patient est-il contraint, directement ou indirectement, à participer à la recherche ? Si oui, dans quelles circonstances et conditions ? Des charges supplémentaires, à des fins de développement de la preuve, risquent-elles d'être imposées au patient ? Ces charges sont-elles justifiables compte tenu de l'incertitude qu'on cherche à réduire ? [Carter *et al.*, 2019]. Par ailleurs, en cas de retrait, notamment en raison des coûts, et à défaut d'une entente de maintien concernant les patients pour lesquels un effet est démontré, cela pourrait réduire leur bien-être global, principalement à cause de l'impact psychologique ou physique que pourrait entraîner la perte de l'accès à la technologie [Carter *et al.*, 2019].

2.3 Remboursement lié à la performance

La deuxième grande catégorie d'entente a pour objectif la gestion de l'utilisation des technologies innovantes de façon à contrôler le ratio coût-efficacité en conditions réelles ou, en d'autres mots, la gestion de l'impact des éléments d'incertitude. Pour ce faire, le remboursement associé à une technologie est déterminé à un niveau individuel, en fonction de caractéristiques cliniques ou de l'obtention de résultats cliniques ou intermédiaires [Toumi *et al.*, 2017; Garrison *et al.*, 2013; Jaroslawski et Toumi, 2011; Carlson *et al.*, 2010]. Ces mécanismes ne sont pas conçus pour soutenir ou revoir une prise de décision [Toumi *et al.*, 2017; Jaroslawski et Toumi, 2011], mais plutôt pour favoriser l'utilisation optimale de la

technologie et améliorer l'acceptation du payeur de la rembourser [Jaroslowski et Toumi, 2011]. Par conséquent, les ententes liées à la performance sont généralement de nature permanente [Toumi *et al.*, 2017].

Cette catégorie a également été divisée en deux groupes dans la classification de l'ISPOR. Les premiers mécanismes permettent d'établir un lien entre les résultats de santé observés chez les patients et le remboursement de la technologie par le payeur. Ainsi, l'accès pour chacun des patients est évalué et déterminé, soit prospectivement par l'application d'une règle prédéfinie, ou rétrospectivement en fonction des résultats observés. Les ententes associées à la garantie de résultats (*outcomes guarantees*) et à la garantie de remboursement (*money back guarantees*) impliquent un paiement pour les patients qui répondent au traitement seulement (ou un remboursement pour les non-répondants), alors que les ententes de type « continuation conditionnelle de traitement » permettent quant à elles d'établir la poursuite du remboursement d'une technologie sur la base de résultats intermédiaires. Des combinaisons sont possibles entre les catégories, et des ententes financières (rabais sur le prix d'achat) peuvent également s'y ajouter.

Voici quelques exemples d'ententes possibles – il est à noter que les ententes ne seraient pas toutes applicables pour tous les types de technologie non pharmaceutiques :

- Le payeur fournit la technologie pour une période définie dans le temps et le fabricant rembourse le coût pour les patients qui n'ont pas obtenu les résultats de santé visés;
- Le payeur acquiert la technologie à un prix réduit pour les premiers cycles de traitement, et au prix total pour la continuation des traitements destinés aux patients qui y répondent;
- Le payeur fournit la technologie aux patients admissibles et le fabricant s'engage à fournir gratuitement la technologie dans une situation où elle devrait être remplacée prématurément.

Par ailleurs, l'autre groupe de mécanismes, appelé « processus de soins » (*process of care*), établit un lien entre le remboursement d'une technologie et le processus de soins. Le remboursement est déterminé au préalable et il dépend d'un processus de prise de décision clinique, tel que l'adhésion à des lignes directrices ou la sélection des patients à partir d'un test génétique. Dans ces situations, les ententes pourraient également être considérées comme des programmes visant à promouvoir la qualité des soins.

2.4 Ententes financières

L'objectif des ententes de partage des coûts est de limiter l'impact budgétaire lié à l'implantation d'une technologie. Ces ententes sont établies en raison de l'incertitude concernant la capacité financière du système de santé à offrir la technologie aux patients [Klemp *et al.*, 2011]. Elles permettraient aussi aux

payeurs de dégager des fonds pour de nouvelles technologies [Verghese *et al.*, 2019]. Il s'agit essentiellement de réductions sur le prix versé par le payeur au fabricant, à l'échelle du patient ou de la population [Walker *et al.*, 2012a]. Ces ententes ont été développées surtout dans le contexte du remboursement des médicaments et, par conséquent, elles ne sont pas toutes applicables aux technologies non pharmaceutiques. Les ententes de partage des coûts à l'échelle du patient impliquent que le prix d'une technologie n'est pas le même pour tous les patients, mais la variation n'est pas liée à la mesure des résultats de santé. Trois types d'entente sont possibles [Walker *et al.*, 2012a] :

- Une réduction du prix est offerte pour l'amorce du traitement, mais le prix revient au prix affiché après un nombre prédéterminé de cycles de traitement ou une période de temps donnée.
- Le prix payé est réduit (souvent à 0) après une durée de traitement s'il est jugé que le patient doit encore recevoir ce traitement. Ces ententes diminuent le risque que le système de santé ait à payer pour des patients qui auraient à utiliser la technologie pendant une période plus longue que ce qui avait été fixé comme maximum par le fabricant.
- Le prix est fixé pour le traitement total, peu importe le nombre de traitements ou de cycles nécessaires. Ces ententes impliquent un partage des risques entre le fabricant et le payeur, ce dernier déboursant davantage pour les patients dont l'état nécessite très peu de traitements, mais moins pour ceux qui ont besoin de plusieurs traitements.

À l'échelle populationnelle, trois types d'entente sont également possibles [Walker *et al.*, 2012a] :

- Une négociation entre le payeur et le fabricant donne lieu à une réduction du prix unitaire payé, différent du prix affiché. Ces ententes sont communes, mais peu d'information à leur sujet est disponible, puisque les fabricants ne souhaitent généralement pas modifier le prix affiché de la technologie. Cet élément est observé surtout pour la sphère des médicaments où le prix est fixé en fonction du prix affiché dans d'autres autorités (*global reference pricing*).
- Un plafond de dépenses est déterminé, sans limites relativement à la quantité de traitements disponibles.
- Des ententes *prix-volume* établissent un lien entre le prix payé par unité et le nombre total d'unités achetées. Une relation non linéaire pourrait ainsi exister et faire en sorte que le prix unitaire diminuera à mesure que le nombre total de technologies achetées augmentera.

2.5 Caractéristiques communes

Malgré l'existence de plusieurs définitions pour les différents mécanismes d'implantation conditionnelle, il est possible d'observer des caractéristiques communes. L'élément central est l'existence d'une entente entre le payeur et le

fabricant à propos d'une technologie de la santé, établie du fait que les deux parties ont une vision différente de la valeur potentielle d'une technologie et que leur propension à accepter une incertitude autour de cette valeur diffère également [Garrison *et al.*, 2013]. Le défi reste en effet de pouvoir disposer de mécanismes permettant d'assurer l'équilibre entre l'accès précoce et rapide des patients aux technologies innovantes et le besoin de générer et de disposer de preuves supplémentaires en vue de confirmer la promesse relativement à leur valeur [Andersson *et al.*, 2020; Makady *et al.*, 2019a]. Cette entente permet alors aux patients d'avoir accès à une technologie malgré la présence d'éléments d'incertitude, et ce, conditionnellement à une collecte de données [Drummond, 2015; Carlson *et al.*, 2014; Garrison *et al.*, 2013; Klemp *et al.*, 2011; Towse et Garrison, 2010]. L'incertitude peut se situer à différents niveaux, mais il s'agit essentiellement d'une incertitude relative à la diffusion généralisée des technologies dans le système de santé [Andersson *et al.*, 2020; Walker *et al.*, 2012a], qui, traditionnellement, aurait probablement mené à un refus d'adoption [Kanavos *et al.*, 2017].

Les travaux de l'ISPOR ont permis de reconnaître et de catégoriser ces différents types d'incertitude [Garrison *et al.*, 2013] :

- L'efficacité clinique ou l'efficacité pratique au sein de la population évaluée comparativement à la pratique standard;
- L'efficacité clinique ou l'efficacité pratique au sein d'une population plus large et plus hétérogène que celle considérée dans les études cliniques;
- Les effets sur des résultats à long terme ou sur des résultats plus pertinents cliniquement que ceux évalués dans les études;
- Les effets indésirables et les problèmes de fidélité au traitement;
- La question de savoir si la prise en charge en contexte réel de soins et services modifiera les avantages et les risques par rapport aux conditions expérimentales;
- L'ampleur et la valeur des compensations de coûts, par exemple en raison de la diminution du nombre des visites à l'hôpital;
- La proportion des patients qui répondront, c'est-à-dire qui obtiendront un résultat minimal prédéfini;
- Le nombre et le type des patients susceptibles d'être traités avec la nouvelle thérapie en pratique réelle;
- La question de savoir si les « bons » patients sont traités, c'est-à-dire qu'ils ont des attributs qui correspondent aux patients pour qui, sur la base des preuves actuelles, le payeur est prêt à rembourser la technologie (ce qui peut, ou non, inclure l'utilisation hors indication).

Par la mise en œuvre de ces ententes, un lien est établi entre la performance future de la technologie et son remboursement, diminuant de cette façon le risque assumé par le payeur [Makady *et al.*, 2019a; Kanavos *et al.*, 2017; Drummond, 2015; Carlson *et al.*, 2014; Garrison *et al.*, 2013; Klemp *et al.*, 2011; Towse et

Garrison, 2010]. Les collectes de données sont à géométrie variable en fonction du type d'incertitude qu'elles visent à gérer ou à résoudre et, par conséquent, les objectifs des différentes ententes varient aussi. Ces objectifs peuvent être regroupés en quatre catégories [Makady *et al.*, 2019a; Kanavos *et al.*, 2017; Klemp *et al.*, 2011] :

- Limiter l'impact budgétaire et diminuer l'incertitude quant aux dépenses liées à une nouvelle thérapie;
- Diminuer l'incertitude quant à l'efficacité clinique réelle et le ratio coût-efficacité et/ou dans un contexte particulier (par exemple valider l'information sur le ratio coût-efficacité obtenu dans un autre pays en employant des données locales);
- Gérer l'utilisation dans le but d'optimiser la performance;
- Offrir un environnement contrôlé pour l'expérimentation des technologies en contexte clinique, et ce, sur la base d'accords clairs concernant les critères de traitement.

3. PERTINENCE D'ÉTABLIR UNE ENTENTE SUR L'IMPLANTATION CONDITIONNELLE

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les divers types d'entente sont établies en raison de l'incertitude entourant la prise de décision. Dans un contexte d'innovation, et plus particulièrement pour les technologies non pharmaceutiques où le rythme de développement et de remplacement est très rapide, les données probantes à l'appui de la valeur ajoutée des technologies peuvent être limitées, et les coûts élevés. De plus, les limites associées aux essais cliniques *randomisés* – p. ex. sélection stricte des patients, suivi limité dans le temps, emploi de résultats intermédiaires ou de substitution, expertise des opérateurs qui reflète rarement celle de l'opérateur moyen, entre autres problème de validité externe – font en sorte qu'une différence peut exister entre l'efficacité démontrée dans les essais cliniques et celle observée dans des conditions réelles de la pratique [Lu, 2014; Eichler *et al.*, 2011]. Par conséquent, un grand nombre de technologies s'accompagnent d'incertitude au moment où une décision de remboursement doit être prise, et ce critère seul ne peut pas justifier la mise en application de mécanismes de partage des risques basé sur la performance. De fait, ces ententes doivent demeurer l'exception et non la règle [Klemp *et al.*, 2011; Trueman *et al.*, 2010], et d'autres éléments doivent être pris en considération dans le processus de prise de décision.

Les ententes de partage des risques se veulent donc une option supplémentaire pour les décideurs dans des contextes où la décision traditionnellement binaire – oui ou non – n'est pas appropriée en raison des divers types d'incertitude, présentés précédemment dans ce document. Pour les situations où il est souhaité de résoudre l'incertitude comparativement à gérer son impact, l'option de remboursement avec développement de la preuve peut être choisie, et elle permet d'offrir un accès précoce à une technologie. Quatre options deviennent ainsi disponibles pour la prise de décision : donner l'accès, refuser l'accès, accès seulement dans la recherche (OIR) et accès seulement avec la recherche (OWR). Des revues traitant d'expériences internationales ont toutefois montré un manque de consensus et d'orientations claires concernant les principes qui guident les décisions d'établir des ententes de remboursement avec développement de la preuve [Beck *et al.*, 2019; Claxton *et al.*, 2012; EUnetHTA, 2012; Stafinski *et al.*, 2010]. Divers travaux ont tenté de pallier cette lacune, et cette section du document vise à présenter ces éléments conceptuels. D'abord, le tableau 2 présente les différents critères ou cadres d'évaluation recensés dans la littérature pour soutenir les recommandations de remboursement avec développement de la preuve, du plus récent au plus ancien. Les éléments d'évaluation récurrents sont ensuite présentés plus en détail en les regroupant en cinq catégories, et finalement l'influence des caractéristiques particulières des technologies non pharmaceutiques sur les types de recommandation est exposée.

Tableau 2 : Principes soutenant la mise en application de modalités d’implantation conditionnelle

Implantation conditionnelle			Références	
Questions et algorithmes pour guider la recommandation de modalités d'implantation conditionnelle	1. Est-ce qu'il est attendu que la technologie soit coût-efficace? a. Efficience attendue sur un plan populationnel		Claxton <i>et al.</i> , 2016; McKenna <i>et al.</i> , 2015; Claxton <i>et al.</i> , 2012	
	2. Est-ce qu'il y a des coûts irrécupérables significatifs? a. Estimation des coûts d'investissement, des coûts initiaux de traitement, des coûts de formation et d'apprentissage et des autres coûts irrécupérables potentiels b. Évaluation pour savoir si les décisions sont irréversibles c. Évaluation pour savoir si les coûts sont suffisamment significatifs pour influencer sur la prise de décision			
	3. Est-ce que la réalisation d'autres recherches semble valable? a. Probabilité du ratio coût-efficacité de la technologie			
	4. Estimation des conséquences attendues de l'incertitude			
	5. Est-ce que la recherche est possible avec une approbation de la technologie? a. Quel type de données probantes est nécessaire? b. Est-ce que la recherche peut être réalisée si la technologie est approuvée pour une utilisation généralisée?			
	6. Est-ce que les autres sources d'incertitude se résorberont avec le temps? a. Estimation des changements dans le prix de la technologie et de ses comparateurs, des nouvelles technologies qui entreront sur le marché, des autres recherches en cours et d'autres sources			
	7. Est-ce que les avantages de la recherche sont plus importants que les coûts? a. Estimation de la probabilité que la recherche sera réalisée, de la proportion d'incertitude qui sera résolue, de la date de disponibilité des résultats et des impacts des autres sources d'incertitude b. Estimation des coûts attendus de la recherche			
	8. Est-ce que les avantages de l'approbation de la technologie sont plus importants que les coûts? a. Comparaison des avantages de l'approbation et des coûts d'opportunité (c'est-à-dire la valeur de la recherche qui ne sera pas réalisée en conséquence d'un accès précoce)			
	Principes spécifiques pour des sous catégories de l'implantation conditionnelle			
	Remboursement avec développement de la preuve	Situations favorables à la mise en application de l'entente		1. Important besoin non comblé 2. Coûts élevés 3. Durée de traitement variable 4. Avantages à long terme incertains 5. Technologies prometteuses coûteuses avec une base de données probantes peu développée
Rationnel pour l'application de l'entente		1. Généralisabilité et transférabilité à démontrer 2. Résultats à long terme à confirmer 3. Les données probantes qui influenceront sur la prise de décision ne seront pas collectées autrement 4. Comparateur anticipé bientôt sur le marché	Klemp <i>et al.</i> , 2011	
Désirabilité de l'entente		1. La valeur des différentes options de recherche en termes de réduction de l'incertitude pour les parties qui participent à l'entente. La valeur de la recherche additionnelle dépend en partie du prix de la technologie et de son utilisation attendue dans la population de patients. 2. Les coûts directs de la collecte des données probantes (en termes de <i>out-of-pocket costs</i> et de fardeau administratif).	Garrison <i>et al.</i> , 2013	

		3. Les coûts d'opportunité (en termes de pertes de santé anticipées dans la population) de tout délai concernant l'accès, qui peut résulter de la mise en application d'une entente 4. Le caractère irréversible de certains éléments du processus (p. ex. l'adoption rend la collecte de donnée trop difficile ou il est suspecté que ce ne sera pas possible de retirer la technologie)	
	Critères pour vérifier si le remboursement avec développement de la preuve est approprié	1. Important besoin de santé non comblé ou amélioration significative des résultats de santé toujours nécessaire 2. La proposition de valeur pour la technologie est logique et théoriquement valide, mais un ou des éléments de preuve font défaut. 3. La collecte de données est la meilleure solution pour résoudre l'incertitude. 4. Les autres options de remboursement (entente prix-volume, par exemple) ne sont pas appropriées pour résoudre l'incertitude clinique ou liée à l'efficience. 5. La préoccupation première est une incertitude liée aux résultats cliniques ou d'efficience et non pas purement financière ou budgétaire. 6. Les parties prenantes s'entendent sur le fait que le développement de données probantes peut être réalisé dans des délais raisonnables pour s'assurer que les résultats seront toujours pertinents par rapport au contexte.	Trueman <i>et al.</i> , 2010
	Critères d'évaluation des technologies pour un remboursement avec développement de la preuve	1. La technologie devrait être sécuritaire et prometteuse sur le plan clinique. 2. L'incertitude relative à l'efficacité ou au rapport coût-efficacité ne peut être résolue sans données probantes supplémentaires. 3. Une décision définitive sur la base d'un autre raisonnement (politique, social ou éthique) est peu probable. 4. Le délai doit être aussi court que possible, mais avec un modèle de recherche capable de fournir une preuve de bonne qualité qui pourrait éclairer une décision concernant la couverture. 5. La population de patients doit être suffisamment grande pour générer des preuves suffisantes, mais pas trop grande pour conduire par inadvertance la diffusion de la technologie à travers le projet. 6. Aucune autre technologie qui pourrait potentiellement remplacer la technologie candidate n'existe ou ne pourrait exister.	Menon <i>et al.</i> , 2011
	Critères de sélection et de priorisation pour la production de données additionnelles	Critères primaires : 1. Est-ce que des lacunes importantes ont été reconnues pendant l'évaluation des technologies de la santé (ETS)? Oui ou non 2. Est-ce que la question de recherche est clairement définie? Oui ou non 3. Est-ce que le remboursement avec développement de la preuve est faisable (particulièrement en termes d'horizon temporel, de type d'étude, de population et de coûts)? Oui ou non 4. Est-ce que cette étude est nécessaire considérant les autres études similaires planifiées ou en cours? a. Oui, parce qu'il n'y a pas d'autres études similaires planifiées ou en cours. b. Oui parce que, même s'il y a d'autres études similaires planifiées ou en cours ailleurs, la réalisation de celle-ci représente une valeur additionnelle. c. Non, parce que les autres études similaires planifiées ou en cours vont fournir suffisamment d'information. 5. Est-ce que les données additionnelles à collecter ont une valeur significative pour l'ETS et la prise de décision subséquente? Oui ou non Critères secondaires : sélection et priorisation 1. Fardeau de la maladie visée (mortalité, morbidité, prévalence, incidence, DALYs, QALYs) 2. Avantages anticipés de la technologie (sur le fardeau de la maladie / sur la prise en charge de la maladie / avantages économiques, organisationnels, sociaux) 3. Potentiel de la technologie pour satisfaire à un besoin de santé non comblé ou améliorer de façon substantielle les soins de santé comparativement aux autres options existantes 4. Importance du remboursement avec développement de la preuve pour confirmer les avantages attendus et/ou gérer/optimiser les conditions d'utilisation	EUnetHTA, 2012
Remboursement basé sur la performance	Situations favorables à la mise en application de l'entente	1. Important besoin non comblé 2. Coûts élevés 3. Durée de traitement variable 4. Avantages à long terme incertains 5. Simplicité des méthodes de mesure des résultats	Carlson <i>et al.</i> , 2010

		6. Résultats de santé définis clairement 7. Technologies associées à un impact budgétaire significatif (en raison d'un coût élevé par unité ou d'une utilisation importante)	
	Questions soutenant la réalisation de l'entente	1. Est-ce qu'il y a de l'incertitude à propos des avantages cliniques ou économiques, qui pourrait être résolue par une étude supplémentaire? 2. Est-ce que les résultats cliniques ou économiques pertinents peuvent être définis clairement et mesurés de manière satisfaisante? 3. Est-ce que les délais pour l'application de l'entente sont raisonnables? 4. Est-ce que les arrangements pour la collecte de données et l'analyse sont facilement applicables et abordables? 5. Les décisions probables à la suite de la collecte et de l'analyse des données seront-elles clairement exprimées?	Drummond, 2015
	Rationnel pour l'application de l'entente	1. Système nécessaire pour planifier la diffusion de la technologie 2. Existence d'un marqueur simple et clair pour l'utilisation, avec une variabilité intrapatient faible 3. Valeur à démontrer pour les sous-populations	Klemp <i>et al.</i> , 2011

3.1 Cinq principes guidant les décisions de remboursement

3.1.1 La valeur attendue de la technologie sur la base des données probantes disponibles

L'évaluation de la valeur attendue de la technologie constitue généralement le point de départ pour la réflexion concernant les recommandations de remboursement avec développement de la preuve. Dans certains cadres, les technologies visant des conditions de santé graves ou qui s'accompagnent d'un fardeau important sont favorisées, tout comme celles visant à répondre à des besoins de santé non comblés [EUnetHTA, 2012; Carlson *et al.*, 2010; Stafinski *et al.*, 2010; Trueman *et al.*, 2010; Hutton *et al.*, 2007].

Pour plusieurs auteurs, l'évaluation de la valeur de la technologie en termes d'efficacité est un élément central pour formuler le type de recommandation approprié [Rothery *et al.*, 2017; Claxton *et al.*, 2016; McKenna *et al.*, 2015; Claxton *et al.*, 2012; Walker *et al.*, 2012a]. À cet égard, une évaluation des avantages nets sur le plan de la santé à l'échelle populationnelle et des coûts d'opportunité serait primordiale pour porter un jugement sur la pertinence d'autoriser l'accès à une technologie, de façon limitée ou généralisée, comparativement à l'action visant à retarder l'accès jusqu'à ce que davantage de données probantes soient disponibles. En d'autres mots, l'implantation d'une nouvelle technologie requiert l'utilisation de ressources rares du système de santé, qui, en raison de leur affectation à une intervention donnée, ne peuvent pas être allouées ailleurs. Une évaluation positive de la valeur d'une technologie sera faite si les avantages anticipés sur le plan de la santé pour ceux qui en bénéficieront surpassent ceux dont seront privés les autres patients en raison du choix d'allocation des ressources [Walker *et al.*, 2012a]. Cette évaluation repose notamment sur l'efficacité de la technologie, sur les retombées à long terme sur la santé, sur le prix de la technologie ainsi que sur les autres coûts associés [Rothery *et al.*, 2017].

3.1.2 L'identification des éléments d'incertitude

L'estimation de la valeur ajoutée des technologies permet de mettre en évidence les lacunes dans les données probantes disponibles et de repérer les éléments d'incertitude correspondants qui ont une incidence sur la prise de décision. La production d'un plus grand nombre de données probantes est motivée par la présence de l'incertitude, et il s'agit d'un critère inhérent aux cadres de réflexion menant à un remboursement avec développement de la preuve [Andersson *et al.*, 2020; Beck *et al.*, 2019; Pouwels *et al.*, 2019; Villa *et al.*, 2019; Claxton *et al.*, 2016; Drummond, 2015; Claxton *et al.*, 2012; EUnetHTA, 2012; Klemp *et al.*, 2011; Nair *et al.*, 2011; Carlson *et al.*, 2010].

Certains éléments d'incertitude ne peuvent toutefois pas être résolus totalement par la recherche : ils concernent davantage le contexte de développement et d'implantation des technologies évaluées [Rothery *et al.*, 2017; McKenna *et al.*,

2015; Claxton *et al.*, 2012; Walker *et al.*, 2012a]. Le prix de la technologie évaluée et de ses comparateurs peut notamment changer au fil du temps, ce qui influera sur les résultats des analyses économiques et l'incertitude associée au moment de l'évaluation de la technologie. De plus, le développement de nouvelles technologies (innovation incrémentale ou de rupture) influe sur la valeur qui sera accordée dans le futur à la technologie évaluée, tout comme la valeur de la recherche pour réduire l'incertitude liée à cette technologie. Par exemple, les résultats de la recherche pour une technologie x seront peu pertinents s'ils sont obtenus après que la technologie y, plus efficace que x, aura été adoptée par le système de santé. Par ailleurs, il est rapporté qu'il faudrait adopter une approche systémique pour repérer les éléments d'incertitude dans les évaluations et explorer leurs effets sur les résultats et la prise de décision [Pouwels *et al.*, 2019]. Pour adopter une telle approche, on doit disposer d'une définition claire et transparente de l'incertitude et de ses causes, ce qui n'est pas totalement le cas aujourd'hui [Pouwels *et al.*, 2019].

3.1.3 La valeur de la réduction de l'incertitude avec des données probantes additionnelles

La quantité limitée de données probantes disponibles et leurs lacunes amènent de l'incertitude lors de l'évaluation des résultats de santé et des coûts anticipés d'une nouvelle technologie. Des données probantes supplémentaires peuvent contribuer à diminuer cette incertitude, et par le fait même à réduire le risque de prendre une mauvaise décision concernant le remboursement d'une technologie – implanter une technologie dont le rapport coût-efficacité n'est pas démontré ou refuser l'adoption d'une technologie positive sur le plan coût-efficacité. La production de nouvelles données probantes a toutefois un coût, que ce soit en termes de ressources allouées pour la réalisation d'une étude ou de l'imposition d'un délai avant l'adoption généralisée d'une technologie [Beck *et al.*, 2019; Rothery *et al.*, 2017; Walker *et al.*, 2012a]. De fait, une décision OIR fera en sorte que certains patients n'auront pas accès à la technologie pendant la durée de l'étude alors qu'ils pourraient potentiellement en bénéficier. Il s'agit là d'un coût d'opportunité dont on devra tenir compte. Il importe donc d'évaluer les conséquences de l'incertitude, et de mettre celles-ci en relation avec les avantages potentiels de la recherche et certains éléments de faisabilité – délai avant d'obtenir les résultats, type d'étude possible, fardeau administratif, par exemple [Rothery *et al.*, 2017; Claxton *et al.*, 2016; Drummond, 2015; Claxton *et al.*, 2012; EUnetHTA, 2012; Walker *et al.*, 2012a; Stafinski *et al.*, 2010; Trueman *et al.*, 2010; Hutton *et al.*, 2007]. Des méthodes d'analyse de la valeur de l'information (*value-of-information*, *VOI*) peuvent notamment être appliquées pour informer sur la valeur de la recherche additionnelle. Ces méthodes estiment la valeur potentielle des pertes évitées par la résolution des éléments d'incertitude (grâce à la recherche) en se basant, par exemple, sur une hypothèse de résolution parfaite (*expected value of perfect information*) ou partielle de l'incertitude (*expected value of sample information*) [Eckermann *et al.*, 2010].

3.1.4 La valeur des coûts d'investissement et des coûts irrécupérables

Ces coûts correspondent à ce qui doit être alloué lors de l'implantation, conditionnelle ou généralisée, d'une technologie et qui ne peuvent pas être récupérés advenant la décision de retirer la technologie par la suite. Particulièrement pour les technologies non pharmaceutiques, l'accès à une technologie nécessite souvent une allocation de ressources plus importante au moment de l'implantation que lorsque cette technologie est utilisée couramment. Un exemple évident est l'achat d'une technologie qui sera employée pendant de nombreuses années, comme un appareil d'imagerie, mais ces coûts font également référence à ceux liés à l'aménagement des lieux (par exemple une salle réservée) ou à la formation du personnel [Rothery *et al.*, 2017; Walker *et al.*, 2012a]. Ces coûts sont communs, et ils sont habituellement annualisés et distribués sur la durée de vie de la technologie (p. ex. amortissement des coûts) de façon à les inclure dans le calcul du coût d'utilisation par patient [Rothery *et al.*, 2017]. Dans le cas où une décision d'implantation est annulée, par exemple à la suite d'une étude de remboursement avec développement de la preuve, ces coûts ne peuvent toutefois pas être récupérés. Pour cette raison, l'évaluation de ce volet doit nécessairement être faite préalablement à la prise de décision. De plus, les coûts associés à un retrait éventuel de la technologie doivent être pris en considération, tels que ceux liés au temps et aux efforts nécessaires pour changer la pratique [Rothery *et al.*, 2017; Walker *et al.*, 2012a]. En plus des coûts irrécupérables en capital, il existe également des coûts d'opportunité irrévocables : ce serait notamment le cas si les coûts initiaux d'un traitement n'étaient compensés que par des avantages de santé qui ne seraient observables que dans un futur plus éloigné [McKenna *et al.*, 2015].

3.1.5 La possibilité d'obtenir une réduction de prix et ses effets

Toute modification du prix de la technologie a une incidence sur les éléments clés évalués et, par conséquent, possiblement sur la prise de décision (accès, refus, OIR, OWR). Par exemple, la réduction du prix à la suite d'une négociation avec le fabricant pourrait faire changer une décision d'OWR pour une décision d'implantation. Ainsi, les avantages de l'accès précoce surpasseraient les avantages associés à l'obtention de données probantes supplémentaires [Claxton *et al.*, 2016; Claxton *et al.*, 2012], mais ils peuvent aussi mettre en lumière d'autres éléments pertinents à considérer [Villa *et al.*, 2019]. Pour illustration, en Italie, il a été constaté que la réduction des prix est plus importante pour des médicaments innovants [Villa *et al.*, 2019]. Ces réductions, souvent confidentielles, pourraient constituer un indicateur que les fabricants proposent des prix qui ne correspondent pas à la valeur réelle de leurs produits : il s'agirait d'un décalage en matière de perception de la valeur [Villa *et al.*, 2019; Yoo *et al.*, 2019]. Cet écart pourrait s'expliquer par la volonté du fabricant de couvrir les coûts de recherche et développement infructueux pour d'autres technologies qui n'ont pas eu de succès ou de financer des investissements futurs [Verghese *et al.*, 2019; Yoo *et al.*, 2019].

À cet égard, l'industrie estime de son côté que la politique des prix les plus bas limite la compétitivité et rend le marché moins attrayant, ce qui pourrait avoir des conséquences sur l'accès des patients à certaines technologies innovantes [Rawson, 2020; Yoo *et al.*, 2019].

3.2 Influence des caractéristiques particulières des technologies non pharmaceutiques

Des caractéristiques particulières liées aux technologies non pharmaceutiques ont une influence sur leur évaluation et, dans le contexte qui nous intéresse, sur la caractérisation de l'incertitude associée. Ces caractéristiques interagissent avec les principes clés présentés précédemment et peuvent ainsi influencer sur les recommandations.

3.2.1 La courbe d'apprentissage

L'efficacité et la performance d'une technologie sont intimement liées à la façon dont celle-ci est employée, et il peut parfois être difficile de dissocier l'effet de la technologie de l'expérience clinique qui y est associée [Rothery *et al.*, 2017; Drummond *et al.*, 2009]. Cet élément ne serait pas explicitement considéré dans les méthodes appliquées par les agences d'évaluation des technologies de la santé [Tarricone *et al.*, 2017], et fait en sorte qu'une incertitude importante peut se manifester au cours des premières phases suivant la mise en marché des technologies non pharmaceutiques. Des méthodes statistiques existent pour évaluer l'effet de la courbe d'apprentissage [Ramsay *et al.*, 2001], et il a également été démontré que le profil de la courbe peut être estimé par des experts [Cook *et al.*, 2012]. Le taux d'apprentissage dans l'application d'une technologie influe sur le type de remboursement optimal (OIR, OWR ou approbation), mais ce dernier a lui aussi une influence sur le taux d'apprentissage. De fait, une technologie située au début de la courbe d'apprentissage peut bénéficier d'une implantation dans un contexte OIR de façon à développer l'expérience clinique et analyser les effets de la courbe, alors qu'une technologie qui se situe plus loin sur la courbe d'apprentissage peut gagner à être introduite dans un contexte d'OWR ou généralisé étant donné qu'une plus grande expérience est déjà acquise avec la technologie. En parallèle, le type d'implantation influe sur le taux d'apprentissage : l'adoption et l'aisance dans l'utilisation seront plus lentes à se généraliser si la technologie est introduite dans un contexte OIR, alors que ce sera plus rapide en contexte d'OWR ou pour une approbation complète – l'effet de la courbe d'apprentissage diminuera donc plus rapidement [Rothery *et al.*, 2017].

3.2.2 L'innovation incrémentale

L'interaction entre la technologie et l'expérience clinique incite les utilisateurs à suggérer des améliorations à la suite de la mise en marché des technologies non pharmaceutiques, et il en résulte des innovations incrémentales plus ou moins fréquentes. Par conséquent, l'efficacité et la performance ne sont généralement

pas à leur apogée lorsqu'une technologie est évaluée au moment de son implantation dans le système de santé [Rothery *et al.*, 2017]. Ainsi, il est de plus en plus recommandé que l'ETS soit un processus itératif visant à évaluer la valeur ajoutée des technologies à différents moments de leur cycle de vie [Gutiérrez-Ibarluzea *et al.*, 2017; Vallejo-Torres *et al.*, 2011]. À cet effet, les modèles statistiques bayésiens permettent notamment de tenir compte de l'évolution des données probantes et de combiner l'information préalable issue d'évaluations plus précoces avec les résultats plus récents à mesure qu'ils deviennent disponibles [Girling *et al.*, 2015; Vallejo-Torres *et al.*, 2008].

3.2.3 Les investissements et coûts irrécupérables

Comme nous l'avons indiqué précédemment, les coûts irrécupérables correspondent à ce qui doit être investi lors de l'implantation d'une technologie, et qui ne peut pas être récupéré advenant la décision de retirer l'accès à cette technologie. Comparativement aux médicaments, les technologies non pharmaceutiques nécessitent davantage d'investissements au moment de leur acquisition, que ce soit parce qu'elles sont à usages multiples (p. ex. appareil d'imagerie) ou parce que les implications organisationnelles sont plus importantes (p. ex. infrastructure nécessaire) [Rothery *et al.*, 2017]. De plus, le retrait de certaines technologies (p. ex. des implants) n'est pas aussi intuitif que pour les médicaments, et cela implique des coûts plus importants en termes de ressources, d'intervention et de conséquences négatives. Ces particularités concernant les coûts d'investissement et les coûts irrécupérables font en sorte que l'option OIR peut dans certains cas être plus intéressante pour le choix d'une technologie non pharmaceutique qu'elle ne l'aurait été pour un médicament présentant le même niveau d'incertitude.

3.2.4 L'évolution du prix des technologies

Comparativement aux médicaments, le prix des technologies non pharmaceutiques est beaucoup plus susceptible de changer au cours de leur cycle de vie, et ce, en raison notamment de la mise en marché de nouveaux produits, de l'innovation incrémentale et des processus d'approvisionnement généralement plus flexibles [Sorenson *et al.*, 2011; Drummond *et al.*, 2009]. Par exemple, suivant l'évaluation et l'entrée d'une nouvelle technologie dans le système de santé, il est possible que le prix du comparateur diminue. Si celui-ci diminue davantage que le prix de la nouvelle technologie, la différence entre les deux prix s'accroîtra, ce qui influera directement sur le ratio coût-efficacité incrémental estimé [Drummond *et al.*, 2009]. L'impact potentiel des changements de prix sur l'efficacité réelle de la nouvelle technologie, dans un sens ou dans l'autre, influe ainsi sur l'incertitude; par le fait même, il sera nécessaire de produire davantage de données pour la réduire [Rothery *et al.*, 2017].

4. PRINCIPES DIRECTEURS POUR LA CONCEPTION D'UNE ENTENTE SUR L'IMPLANTATION CONDITIONNELLE

La mise en œuvre des ententes est complexe, et plusieurs auteurs ont tenté de déterminer les éléments critiques associés à leur succès. Des conditions optimales de réalisation ont été suggérées, ainsi que des cadres de production et d'évaluation. La plupart des éléments convergent et seront présentés ici selon les regroupements suggérés par certains de ces auteurs [Menon *et al.*, 2011; McCabe *et al.*, 2010].

4.1 Caractéristiques des ententes à l'échelle du système

D'un point de vue très général, les ententes sont établies en réponse à un problème décisionnel : le souhait de rendre disponible une technologie qui ne répond pas aux critères habituels de remboursement, mais d'une façon qui ne diminue pas la crédibilité de ces critères [McCabe *et al.*, 2010]. Le problème décisionnel varie en fonction d'éléments qui ne sont pas suffisamment démontrés, par exemple l'ampleur des effets, la qualité des données, l'efficacité attendue ou l'impact budgétaire anticipé. Il importe donc que l'incertitude soit clairement reconnue [Menon *et al.*, 2011; Trueman *et al.*, 2010], car de ces éléments découlent les objectifs de l'entente. Le problème décisionnel, les objectifs et l'incertitude sous-jacente sont des éléments primordiaux étant donné qu'ils ont un effet direct sur la conception même de l'entente (le type de mécanisme et ses caractéristiques). Un autre élément à considérer du point de vue du système de santé est l'engagement des différentes parties prenantes, qui, du moins de façon passive, est nécessaire au succès des mécanismes. Le fabricant, la communauté clinique et les patients sont les trois groupes qui, par leur refus de coopérer, pourraient faire échouer le projet. Ils doivent par conséquent accepter les modalités de l'entente. Il est primordial qu'un arrangement formel soit pris avec les parties prenantes pertinentes de façon qu'elles respectent leur engagement pendant toute la durée de l'accord [Perman, 2013; Klemp *et al.*, 2011; McCabe *et al.*, 2010]. Les éléments de base du projet doivent être spécifiés, notamment les résultats d'intérêt, la méthode employée pour les mesurer, la durée ou le facteur qui déclenchera une révision [Klemp *et al.*, 2011]. Plus particulièrement pour les mécanismes de remboursement avec développement de la preuve, l'engagement des patients doit être obtenu en exposant clairement que l'emploi de la technologie est fait dans un contexte où le niveau de confiance quant aux risques et avantages n'est pas élevé [Miller et Pearson, 2008]. Enfin, la dernière caractéristique systémique est la planification d'une évaluation subséquente de façon à vérifier si les objectifs ont bel et bien été atteints. De fait, étant donné les ressources allouées pour la réalisation, il importe de vérifier si l'entente était effectivement

l'option de choix pour répondre au problème décisionnel (comparativement à une prise de décision oui/non). De plus, l'absence d'évaluation pourrait devenir un incitatif pour les fabricants, les cliniciens ou les patients à viser expressément un remboursement par le biais d'une entente portant sur les nouvelles technologies, ce qui compromettrait les processus standards [McCabe *et al.*, 2010].

4.2 Caractéristiques organisationnelles de l'entente

D'un point de vue organisationnel, la conception d'une entente peut être divisée en deux principaux thèmes : le financement et la gouvernance. Le financement peut provenir de l'organisme payeur du système de santé, du fabricant, d'un organisme de financement de la recherche ou d'une combinaison de ces parties prenantes [McCabe *et al.*, 2010]. Peu importe la source, il est toutefois primordial que le financement soit associé à l'entente [Carbonneil *et al.*, 2009] et que les ressources nécessaires soient disponibles en temps opportun de façon à éviter tout retard dans la conception et l'application des ententes [Tunis et Chalkidou, 2007]. Il a également été suggéré, dans les cas où le système de santé finance des ententes, qu'un fond réservé soit disponible en tout temps [Tunis et Chalkidou, 2007]. La source de financement aura inévitablement une incidence sur l'indépendance, réelle ou perçue, de l'entente. Si l'entente n'est pas indépendante des intérêts des acteurs, il est possible que les objectifs ne soient pas atteints [McCabe *et al.*, 2010]. La structure du financement des études pourrait en effet avoir un impact négatif sur l'indépendance de la recherche menée ainsi que sur les résultats produits [Makady *et al.*, 2019a]. La crédibilité de l'entente repose donc sur cette indépendance, et elle dépend presque entièrement des arrangements de gouvernance, notamment la gestion indépendante du projet [Garrison *et al.*, 2013; Menon *et al.*, 2011; McCabe *et al.*, 2010; Carbonneil *et al.*, 2009; Hutton *et al.*, 2007]. Entre autres, un comité de gouvernance peut être mis en place pour surveiller la conception et l'application des ententes, et de l'information sur les membres de ce comité et leur affiliation devrait être disponible [Menon *et al.*, 2011]. De plus, les données devraient être la propriété d'une organisation exempte d'intérêts dans les résultats de l'entente pour éviter les risques de retards et de biais, tout comme les droits de propriété intellectuelle en lien avec l'analyse des données [Drummond, 2015; McCabe *et al.*, 2010].

4.3 Caractéristiques du devis de recherche

La description des caractéristiques abordée dans cette section s'appuie sur une définition large de ce qui constitue la recherche, à savoir une collecte de données visant la production de connaissances sur un paramètre prédéfini (remboursement avec développement de la preuve) ou la mesure d'un résultat déterminant pour le remboursement (remboursement lié à la performance) [McCabe *et al.*, 2010].

Les éléments de cette section s'appuient sur des concepts connus et acceptés pour la conception de la recherche, et ils visent à s'assurer que les ententes sur le partage des risques basées sur la performance respecteront ces bonnes pratiques.

Différents devis d'étude sont possibles, et ils dépendent en grande partie du type des éléments d'incertitude à résoudre. Il peut être facile de collecter des données observationnelles, et cela à faible coût, mais ces données peuvent ne pas permettre de résoudre le problème décisionnel de manière convenable. À l'autre extrême, un essai clinique *randomisé* peut être souhaitable mais ne pas être facilement réalisable, par exemple si la technologie est remboursée pour tous les patients [Towse et Garrison, 2010]. Quatre groupes de devis d'étude ont été suggérés [Garrison *et al.*, 2013] :

- ECR traditionnel, avec l'accent mis sur l'efficacité pratique;
- Essai clinique pragmatique, *randomisé* mais avec des critères d'inclusion et d'exclusion moins stricts, et avec une interaction minimale avec les soins de suivi usuels;
- Étude observationnelle prospective, sans répartition aléatoire et avec un comparateur;
- Devis hybride avec des cohortes prospectives observationnelles et des données rétrospectives comme comparateur.

La portée de l'étude doit ensuite être définie, notamment en ce qui concerne les patients qui bénéficieront de la technologie qui fait l'objet de l'entente. Il peut s'agir de tous les patients ou bien d'un sous-groupe de la population. Dans ce dernier cas, il est nécessaire de spécifier les critères d'admissibilité, les acteurs qui en jugeront et l'existence ou non de mécanismes d'audit ou de validation des décisions relatives à l'admissibilité [McCabe *et al.*, 2010]. Le principal résultat d'intérêt doit être clairement spécifié (mesure directe ou *proxi*), tout comme la justification scientifique de la validité de ce résultat pour mesurer l'atteinte de l'objectif [Menon *et al.*, 2011]. Cette mesure peut être à l'échelle du patient ou de la population, et des méthodes doivent être appliquées pour assurer la consistance dans la mesure des résultats. Un élément crucial du devis de l'étude est l'information concernant les actions qui découleront de la mesure des résultats principaux – incidence des résultats sur la prise de décision [Drummond, 2015; Garrison *et al.*, 2013; Menon *et al.*, 2011; McCabe *et al.*, 2010]. Il peut s'agir de changements financiers ou de la pratique. Les changements financiers peuvent être rétrospectifs, comme un remboursement du fabricant concernant les sommes déboursées pendant l'étude pour une technologie qui sera finalement jugée inefficace, ou prospectifs comme la réduction du prix pour les technologies achetées après la fin de l'étude, alors que les changements relatifs à la pratique ne peuvent être que prospectifs [McCabe *et al.*, 2010]. Seuls deux changements peuvent être effectués par l'organisme payeur sans la collaboration des autres parties prenantes, soit le retrait du remboursement de la technologie ou

l'approbation pour un remboursement hors de l'entente. Les autres changements nécessitent tous un engagement des cliniciens ou des fabricants, ce qui risque d'influer sur l'entente; ce risque peut cependant être mitigé par les arrangements de gouvernance [McCabe *et al.*, 2010]. Par exemple, les fabricants et les cliniciens chargés de mettre en œuvre la recherche peuvent ne pas être enclins à collecter des preuves qui pourraient indiquer que la technologie n'est pas rentable [Makady *et al.*, 2019a].

Finalement, la durée planifiée des études devrait également être spécifiée et réaliste [Garrison *et al.*, 2013; Neumann *et al.*, 2011; Trueman *et al.*, 2010]. Même si cette durée peut varier en fonction des conditions de santé évaluées, des auteurs suggèrent un horizon temporel maximal de trois ans, limite au-delà de laquelle le contexte clinique, technologique ou politique risque d'avoir changé à un point où les résultats de l'étude ne seraient plus pertinents pour soutenir la prise de décision [Drummond, 2015; Hutton *et al.*, 2007]. En effet, les technologies non pharmaceutiques ont une durée d'exploitation moyenne d'environ 18 mois [Lefebvre *et al.*, 2017]. Des mécanismes intégrés devraient aussi être disponibles pour faire le suivi, notamment des lignes directrices spécifiant des délais intermédiaires pour l'examen à mi-parcours des progrès de la recherche de résultats. Cela permettrait, par exemple, de corriger des erreurs, de rectifier certains objectifs ou de déclencher des réexamens/réévaluations [Andersen *et al.*, 2019; Makady *et al.*, 2019a]. Une évaluation plus précise des contrats et des modalités qui y sont associées dans le monde réel devrait aussi être effectuée [Lorente *et al.*, 2019]. Enfin, un registre contenant les données relatives à ces accords serait aussi nécessaire [Lorente *et al.*, 2019].

5. FORCES ET DÉFIS

Les résultats concernant les retombées des différents types d'entente sont mixtes, tant en ce qui concerne les mécanismes de remboursement avec développement de la preuve que ceux qui sont basés sur la performance [OECD, 2017; Ferrario et Kanavos, 2013]. Leur potentiel est bien réel, mais il doit être mis en relation avec les différents défis et les enjeux associés à leur opérationnalisation. Le tableau 3, adapté de Stafinski et ses collaborateurs [2010], présente les avantages et les désavantages des ententes pour les parties prenantes concernées.

5.1 Forces

De façon générale, la force des ententes résiderait dans le fait qu'elles soutiennent l'implantation des technologies innovantes, mais d'une façon qui optimise l'utilisation des ressources du système de santé. Les ententes permettraient d'accéder à des technologies prometteuses, qui se situent à un moment précoce de leur cycle de vie et représentent dans certains cas la seule option de traitement disponible [Andersson *et al.*, 2020; Claxton *et al.*, 2016; Claxton *et al.*, 2012; Klemp *et al.*, 2011; Stafinski *et al.*, 2010; Hutton *et al.*, 2007]. Si des ententes particulières n'étaient pas établies, ces technologies ne seraient généralement pas remboursées selon les mécanismes traditionnels, principalement en raison de l'incertitude qui y est associée [Bouvy *et al.*, 2018; Kanavos *et al.*, 2017; Stafinski *et al.*, 2010]. Ainsi, par le biais de l'entente, une collecte de données probantes est entreprise, ce qui permet de réduire l'incertitude relative aux différents paramètres concernant l'impact de la technologie [Klemp *et al.*, 2011; Stafinski *et al.*, 2010]. Les connaissances ainsi produites optimiseraient la performance du produit par une utilisation plus ciblée, ce qui, ultimement, améliorerait les résultats de santé pour la population [Carlson *et al.*, 2014; Klemp *et al.*, 2011]. De plus, en utilisant des données collectées en conditions réelles pour soutenir la prise de décision, les différents mécanismes auraient le potentiel de fournir des technologies de façon à ce qu'elles démontrent leur valeur, en plus de développer des connaissances davantage alignées sur les besoins des décideurs – résolvant ainsi certains problèmes liés aux ECR [Klemp *et al.*, 2011; Stafinski *et al.*, 2010].

Non seulement les ententes ont le potentiel de résoudre l'incertitude, mais elles permettent également de distribuer le risque lié aux éléments d'incertitude, qui, traditionnellement, repose sur le décideur ou le système de santé. Le risque d'investir dans une technologie dont la valeur ne se concrétise pas en conditions réelles peut ainsi être partagé entre les parties prenantes (partage du risque financier), ou diminué en reportant la décision finale à un moment ultérieur (moment où la base de données probantes sera plus importante) [Claxton *et al.*, 2016; Klemp *et al.*, 2011]. En cédant une partie du risque, le décideur limiterait ainsi les conséquences d'une mauvaise décision relativement à l'implantation, notamment en termes de coûts et d'impact budgétaire [Carlson *et al.*, 2014; Klemp

et al., 2011; Stafinski *et al.*, 2010]. Globalement, cela favoriserait l'efficacité du système de santé [Klemp *et al.*, 2011].

5.2 Défis

En premier lieu, il est difficile d'opérationnaliser les mécanismes de l'implantation conditionnelle, et différents défis limitent leur portée. D'abord, bien que les ententes visent à diminuer le risque lié à la prise de décision du payeur, elles ne permettent pas de l'éliminer complètement. Par conséquent, la possibilité d'adopter une technologie qui risque d'être jugée inefficace ou inefficace demeure présente, et elle s'accompagne d'une difficulté majeure, soit la révocation de la décision [Bouvy *et al.*, 2018; Klemp *et al.*, 2011; Stafinski *et al.*, 2010; Trueman *et al.*, 2010]. Il est de fait très difficile pour un organisme payeur de retirer une technologie préalablement remboursée, particulièrement pour des motifs économiques et malgré le fait que l'approbation a été conditionnelle ou temporaire [OECD, 2017; Van de Wetering *et al.*, 2017; Gibson et Lemmens, 2014]. Cette difficulté pourrait s'expliquer aussi par les potentielles implications juridiques, jugées trop importantes, qui pourraient en découler [Makady *et al.*, 2019a]. D'un point de vue politique, il serait même plus difficile d'infirmier une décision d'implantation que de refuser l'accès à une technologie lors d'une première évaluation [Van de Wetering *et al.*, 2017]. Toutefois, s'il n'y a pas de désinvestissement concernant les technologies qui ne démontrent pas la valeur attendue, ces mécanismes deviendront responsables d'augmenter précisément ce qu'ils doivent limiter : une pratique clinique qui n'est pas basée sur les preuves et qui n'est pas efficace [Lewis *et al.*, 2015].

Par ailleurs, la conception et la mise en application des ententes s'accompagnent d'un fardeau administratif et financier d'ampleur variable, tant pour les organismes payeurs et les fournisseurs de soins que pour les fabricants [Andersson *et al.*, 2020; Makady *et al.*, 2019a; Bouvy *et al.*, 2018; Klemp *et al.*, 2011; Neumann *et al.*, 2011; Stafinski *et al.*, 2010]. La gestion de multiples ententes pourrait s'avérer difficile pour chacune des parties prenantes, notamment en raison de la complexité associée à leur négociation et des importantes ressources qui devront être allouées pour leur conception et leur suivi [Kim *et al.*, 2018; OECD, 2017; Klemp *et al.*, 2011; Neumann *et al.*, 2011]. Un défi réside également dans la gouvernance des ententes, pour laquelle il n'existe pas d'approche systématique ou de cadre de référence et où la question du leadership demeure bien réelle [Drummond, 2015; Bishop et Lexchin, 2013]. En effet, on peut observer un manque de coordination entre les partenaires et les organismes responsables de la collecte des données [Carbonneil *et al.*, 2009], qui peut se traduire par une influence plus marquée de certaines parties prenantes dans la réalisation de l'étude [Chappell *et al.*, 2016; Bishop et Lexchin, 2013]. Parallèlement, le financement des ententes est un enjeu majeur qui a également le potentiel de diminuer la crédibilité, réelle ou perçue, des projets de collecte de données [Drummond, 2015; Neumann *et al.*, 2011; Trueman *et al.*, 2010]. Le fardeau de la

preuve a souvent été imposé au fabricant, particulièrement pour les ententes concernant les produits pharmaceutiques [Neumann *et al.*, 2011]. Un financement public pourrait toutefois garantir un meilleur contrôle sur la collecte et l'analyse des données, mais cela pourrait involontairement inciter les fabricants à présenter des demandes de remboursement incomplètes [Trueman *et al.*, 2010]. De plus, des questions de pérennité sont soulevées lorsque des programmes de financement publics sont appliqués pour évaluer des technologies en conditions réelles [Martelli *et al.*, 2016; Olberg *et al.*, 2014].

En troisième lieu, l'élaboration des ententes implique que les parties prenantes collaborent pour s'entendre notamment sur les éléments méthodologiques, et il peut parfois être difficile d'obtenir un consensus, ou du moins un compromis, concernant les exigences entourant les données et la conception des études [Pouwels *et al.*, 2019; Carbonneil *et al.*, 2009]. Des expériences montrent que les connaissances produites ne permettent pas toujours d'appuyer la prise de décision, que ce soit parce que les données ne sont pas d'une qualité suffisante [Makady *et al.*, 2019a; Makady *et al.*, 2019b; Pouwels *et al.*, 2019; Carbonneil *et al.*, 2009], que les devis de l'étude ne permettent pas d'éliminer les risques de biais [Makady *et al.*, 2019a; Neumann *et al.*, 2011], que les études ne fournissent qu'une partie des preuves nécessaires pour répondre aux questions ou encore à cause du caractère indirect de ces preuves [Makady *et al.*, 2019a; Pouwels *et al.*, 2019]. Le scepticisme à l'égard de l'utilisation des preuves du monde réel reste présent [Makady *et al.*, 2019a]. Les diverses parties prenantes pourraient aussi avoir une perception différente de ce qui constitue un succès ou un échec [Pouwels *et al.*, 2019]. Une infrastructure informationnelle commune permettant une collecte de données est un élément jugé primordial par plusieurs, et elle est absente dans de nombreuses autorités où des ententes sont mises en application. Un cadre commun faciliterait la mise en œuvre des projets de collecte de données tout en augmentant la confiance à l'égard des résultats [Kefalas *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2018; Kramer et Kesselheim, 2017]. Pour ce faire, ce cadre devrait permettre de collecter un ensemble minimal de résultats et de paramètres essentiels, ce qui contribuerait à réduire le fardeau administratif et augmenterait les chances de générer des données plus complètes et pertinentes pour la prise de décision [Makady *et al.*, 2019a]. De plus, comme les données produites sont souvent collectées pour répondre aux besoins précis indiqués dans les ententes et que les résultats ne sont généralement pas rendus publics, il a également été rapporté que les mécanismes de partage des risques ne permettent pas nécessairement d'élargir la base de connaissances sur les avantages des technologies évaluées. Ce problème de transparence et de confidentialité des ententes est fréquemment soulevé, et généralement expliqué par la nécessité de préserver le secret commercial entourant, notamment, la négociation des prix [Bullement *et al.*, 2019; OECD, 2017; Lewis *et al.*, 2015]. Cela pose le problème de savoir si la décision prise est suffisamment fondée ou non (p. ex. la compréhension des hypothèses ou scénarios privilégiés par le comité), ce qui pourrait remettre en question la légitimité du processus dans de nombreux cas

[Rawson, 2020; Bullement *et al.*, 2019]. Le manque de transparence compromet également les objectifs des ententes et l'évaluation de leurs retombées, ce qui limite les apprentissages possibles entre les pays, tout comme la capacité des patients de s'engager dans ces processus [Kanavos *et al.*, 2017].

Finalement, d'autres défis ont été reconnus concernant l'utilisation et l'impact des résultats des collectes de données sur la prise de décision. Une lacune fréquemment signalée est l'absence d'accord préalable sur la façon dont les résultats seront employés, et, de ce fait, le manque d'incitatifs à collecter les données [OECD, 2017; Towse et Garrison, 2010]. Par exemple, dans les situations où le fabricant est responsable de la collecte, les données pourraient ne pas correspondre aux attentes du décideur, ou même ne jamais être collectées – le fabricant estimant que les coûts de la révocation de la décision sont trop importants pour que le décideur retire la technologie [Makady *et al.*, 2019a; Towse et Garrison, 2010]. Dans ce cas, le pouvoir de négociation et de décision du payeur pourrait être limité quand les patients reçoivent déjà la technologie, ce qui rendrait difficile son retrait du marché [Holleman *et al.*, 2019]. De plus, même lorsqu'un accord existe, il établit généralement un lien entre les résultats de l'étude et une diminution possible du prix de remboursement de la technologie, mais les augmentations de prix ne sont pas courantes. Cela pourrait également constituer un manque d'incitatif pour les fabricants relativement à la collecte des données pertinentes. À cet égard, l'imposition de sanctions en cas de manquement à ces responsabilités pourrait être un facteur de succès [Makady *et al.*, 2019a]. En effet, il est rapporté qu'il faudrait accepter conjointement les conséquences quand l'une des parties prenantes ne s'acquitte pas des responsabilités qui lui reviennent selon l'entente de « stratégies de sortie » [Makady *et al.*, 2019a; Neumann *et al.*, 2011; Towse et Garrison, 2010]. Enfin, bien que les ententes soient conceptuellement conçues pour soutenir une réévaluation des technologies et une négociation du prix en lien avec la valeur ajoutée réelle mesurée, il semble que peu de pays profitent vraiment de cette caractéristique [Andersen *et al.*, 2019; Ferrario et Kanavos, 2013; Anderson et Chitwood, 2009].

Tableau 3 : Avantages et désavantages de l'entente de partage des risques basée sur la performance (adapté de Stafinski *et al.*, 2010)

Patients	Fournisseurs de soins	Décideurs / payeurs	Industrie / fabricants
Avantages			
• Offre un accès à des technologies prometteuses plus tôt dans leur cycle de vie • Donne accès à des technologies qui ne seraient possiblement pas disponibles autrement • Augmente les options de traitement disponibles pour les patients	• Offre un accès à des technologies prometteuses plus tôt dans leur cycle de vie • Donne accès à des technologies qui ne seraient possiblement pas disponibles autrement • Augmente les options de traitement disponibles pour les patients • Offre une façon de lier la recherche en santé à la prise de décision • Peut aider à assurer la qualité des soins de santé fournis	• Offre une façon de gérer l'incertitude liée à la prise de décision • Fournit une justification pour le remboursement • Aide à assurer un bon rapport qualité-prix • Assure le caractère abordable des soins • Peut contribuer à fournir un accès équitable et durable à des technologies prometteuses par la gestion de leur entrée dans le système de santé • Peut assurer que les données probantes générées répondront aux besoins des décideurs – peut contribuer à surmonter certains problèmes des essais cliniques tels que la faible puissance, le manque de données comparatives pertinentes en conditions réelles sur les effets à long terme, les problèmes de validité externe, etc. • Offre une façon de lier la recherche en santé à la prise de décision	• Fournit un incitatif ou une récompense pour le développement de technologies innovantes • Améliore le rendement du capital investi • Protège le prix affiché pour de futures indications • Flexible et limitée dans le temps, offre la possibilité d'augmenter le prix, le cas échéant • Assure l'accès des patients à des innovations dont les preuves de l'efficacité sont faibles et qui pourraient autrement être rejetées • Diminue les biais perçus envers les technologies prometteuses mais moins bien éprouvées • Offre une façon de lier la recherche en santé à la prise de décision • Permet à l'industrie et aux décideurs de travailler

		• Diminue les biais perçus par rapport aux technologies prometteuses mais moins bien éprouvées • Peut contribuer à améliorer la santé de la population tout en assurant une meilleure utilisation des ressources rares • Permet à l'industrie et aux décideurs de travailler ensemble pour promouvoir les bonnes pratiques cliniques	ensemble pour promouvoir les bonnes pratiques cliniques
Désavantages			
• Certains patients peuvent se voir refuser l'accès à la technologie parce qu'ils ne répondent pas aux critères d'inclusion du programme • Les patients peuvent être tenus de participer à une étude pour avoir accès à la technologie • Les patients ont accès à des technologies qui pourraient être jugées non sécuritaires ou inefficaces	• Des groupes de cliniciens doivent être disposés à évaluer les technologies • Les exigences de suivi peuvent être lourdes • La répartition aléatoire peut être considérée comme non éthique, ce qui peut rendre difficile le recrutement par les fournisseurs de soins • L'utilisation de technologies qui n'ont pas été entièrement évaluées peut augmenter le risque de litiges	• Les désaccords sur la valeur des technologies cliniquement efficaces doivent être résolus • Investissement dans des technologies dont le caractère coût-efficacité peut potentiellement ne pas être prouvé • Amène un fardeau administratif résultant du besoin de monitoring et de réévaluation de la technologie à la lumière des nouvelles données • Il peut être difficile de retirer des technologies dont l'inefficacité a été prouvée • Il peut être difficile d'obtenir un accord sur ce qui constitue une preuve suffisante des avantages	• Peut être complexe et requérir des ressources importantes pour négocier, établir et suivre les résultats des ententes • Il peut être difficile d'obtenir un accord sur ce qui constitue une preuve suffisante des avantages • La collecte et l'analyse des données peuvent être lourdes • Peut être risquée financièrement • Peut compromettre les décisions concernant le prix • Peut retarder l'accès au marché pour des technologies efficaces

		• Les attentes des patients et du public peuvent s'élever à un niveau insoutenable • Il peut être difficile de sécuriser le financement nécessaire à la collecte des données ou de convenir de qui doit financer le programme • Risque potentiel d'appliquer un programme qui ne répond pas aux bonnes questions • Peut devenir un incitatif pour ne pas évaluer l'efficacité pratique et/ou l'efficacité dans les essais cliniques – c'est-à-dire peut réduire les incitatifs pour l'industrie à évaluer pleinement ses produits	• Il peut être difficile de sécuriser le financement nécessaire à la collecte des données ou de convenir de qui doit financer le programme
--	--	---	--

6. EXPÉRIENCES ET APPRENTISSAGES

En suivant la taxonomie présentée précédemment, les expériences nationales et internationales d'implantation conditionnelle des technologies ont été recensées. Dans un premier temps, les démarches concernant les technologies non pharmaceutiques sont présentées, et il s'agit exclusivement de programmes de remboursement avec développement de la preuve. De fait, aucun programme de remboursement lié à la performance n'a été relevé.

Les expériences internationales sont d'abord examinées, suivies des initiatives canadiennes. Ces dernières ne sont pas nécessairement des programmes ou des processus formels, mais plutôt des exercices de réflexion permettant de soutenir et de gérer l'implantation optimale de technologies innovantes. Par la suite, des programmes et des opérations dans le domaine des médicaments sont présentés, tant pour le remboursement avec développement de la preuve que pour celui basé sur la performance. Étant donné l'expérience plus vaste acquise dans le secteur pharmaceutique, il nous apparaissait pertinent de les analyser et d'en extraire des éléments clés possiblement applicables aux technologies non pharmaceutiques. Enfin, la dernière partie concerne les apprentissages généraux issus de la revue de ces différents programmes et expériences.

6.1 Description des expériences

6.1.1 Expériences – technologies non pharmaceutiques

6.1.1.1. Expériences internationales

Les expériences présentées se divisent en deux catégories. Les premières sont imbriquées dans les processus d'évaluation des technologies, et les études en contexte réel sont entreprises en raison des éléments d'incertitude reconnus lors de l'évaluation. Les exemples de la France, des États-Unis, de l'Australie et de la Suisse sont présentés au tableau 5. Pour ces programmes, la responsabilité de la collecte des données est généralement assumée par le fabricant ou un autre groupe mandaté, mais qui ne relève pas directement du système de santé. Des mécanismes sont instaurés pour assurer l'indépendance et la rigueur du processus et, dans certains cas, pour que le décideur ou l'organisme d'évaluation puisse juger ou du moins porter un regard sur le projet de collecte des données. Par exemple, pour les études post-inscription en France, le fabricant doit constituer un comité scientifique multipartite indépendant (aucun membre ne peut être salarié de l'entreprise), et la Haute Autorité de Santé (HAS) doit être informée de sa composition. De même, le protocole d'étude en milieu réel de soins doit être validé par la HAS, et l'organisme effectue par la suite un suivi de l'état d'avancement du projet.

La deuxième catégorie regroupe des programmes pouvant être qualifiés de parallèles aux processus d'évaluation classiques. Dans ces situations, la prémisse est que les données disponibles ne sont pas suffisantes pour soutenir la prise de décision selon les mécanismes traditionnels. Toutefois, étant donné le caractère prometteur des technologies, une évaluation précoce en contexte réel est justifiée et soutenue en partie par des fonds publics. Les programmes de la France, de l'Angleterre et de l'Allemagne sont présentés au tableau 6. Ces trois programmes ont des modalités et des fonctionnements relativement différents les uns des autres. En France et en Allemagne, les fabricants amorcent le processus en présentant une demande, alors qu'en Angleterre les technologies sont soumises par des groupes de cliniciens responsables de l'organisation des services pour une spécialité donnée. Par ailleurs, aucune participation formelle du fabricant n'est requise dans le programme anglais, alors que dans les deux autres pays il est responsable de la collecte et de l'analyse des données. Il est toutefois à noter qu'en France les données doivent être rendues publiques à la fin de l'étude. Dans les trois cas, la fin du projet de collecte des données mène à une recommandation et une décision de remboursement, ou non, par le système de santé.

Tableau 4 : Diminution de l'incertitude – programmes imbriqués aux processus d'évaluation des technologies

	France : études post-inscription (description spécifique aux dispositifs médicaux)	États-Unis : <i>Coverage with evidence development</i> (CED)	Australie : <i>Interim funding</i>	Suisse : <i>Coverage with evidence development</i> ¹
Organisations concernées	Haute Autorité de Santé (HAS), ministère des Solidarités et de la Santé	Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	Medical Services Advisory Committee (MSAC)	Office fédéral de la santé publique (OFSP)
Objectifs	Collecter de l'information pragmatique, essentielle pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente des technologies concernées	Offrir une couverture plus large des technologies prometteuses en dépit d'importantes lacunes dans les données, à condition que la couverture puisse faciliter la collecte des données cliniques supplémentaires	Résoudre les éléments d'incertitude par une collecte de données contextualisée	Résoudre les éléments d'incertitude par une collecte de données contextualisée
Types de technologie	Médicaments, dispositifs médicaux et actes	Tous types de technologie	Tests diagnostiques, dispositifs médicaux et procédures médicales	Technologies non pharmaceutiques
Élément déclencheur	Avis de la HAS à la suite de l'évaluation pour inscription du dispositif médical • Les dispositifs médicaux sont évalués pour une période de 5 ans au maximum et ensuite réévalués • Pour les dispositifs médicaux innovants, le remboursement initial peut être recommandé	Évaluation par CMS pour un remboursement national (<i>National coverage determination</i>)	Évaluation par le MSAC pour un remboursement	Évaluation par l'OFSP

1. Vito Grimaudo. Communication personnelle, Office fédéral de la santé publique (Suisse), 8 décembre 2017. La conversation a permis de préciser les différents éléments présentés dans le tableau et appuyés par les autres références.

	pour une période transitoire, en encadrant l'ordonnance et en conditionnant la prise en charge à la réalisation immédiate d'études cliniques complémentaires dans des centres sélectionnés			
Critères de sélection	Non applicable	• Les données probantes ne permettent pas de juger la technologie comme « raisonnable et nécessaire » • Incertitude concernant les avantages pour la population couverte par Medicare ○ La technologie est remboursée seulement dans un contexte d'étude nécessitant le suivi des patients, une collecte de données et la publication des résultats • De l'information clinique additionnelle est nécessaire pour assurer une utilisation appropriée de la technologie dans la population couverte par Medicare	Incertitude concernant les éléments d'efficacité pratique, économique, d'efficacité ou d'innocuité à long terme	Grille d'évaluation à sept questions : • Y a-t-il un manque critique dans les données probantes disponibles? • Y a-t-il un intérêt envers la technologie du point de vue du système de santé national? • Y a-t-il des recherches en cours au niveau national ou international pouvant combler les manques dans la base de données probantes disponibles? • Est-ce qu'une question de recherche peut être définie? • Est-ce qu'un CED est faisable? • Est-ce que le contreponds estimé entre la valeur et les coûts de réalisation d'un CED est favorable?

		○ La technologie est remboursée pour tous les patients, et des registres ou des bases de données sont utilisés pour soutenir la prise de décision finale. Ces registres ne sont pas gérés ou maintenus par le CMS.		● Est-ce que les nouvelles données probantes vont justifier un changement potentiel dans la décision de remboursement?
Grandes lignes processus	● Un comité scientifique (CS) doit être constitué par le fabricant et sa composition portée à la connaissance de la HAS. Ce comité doit être pluridisciplinaire, qualifié et indépendant (aucun des membres ne peut être salarié de l'entreprise qui finance l'étude). ● Le protocole doit être soumis à la HAS qui vérifie son adéquation avec les objectifs de la demande, assure le suivi de l'état d'avancement de ces études et analyse également les rapports de résultats. ● Il est de la responsabilité du fabricant de publier les résultats des études.	● Les recommandations du CMS pour un CED définissent les questions qui doivent être évaluées dans les études. ● Les chercheurs intéressés posent leur candidature auprès du CMS en présentant leur protocole d'étude. ● Le CMS et l'AHRQ évaluent les demandes à partir d'exigences établies. ● Le CMS rend sa décision : acceptation du projet d'étude, révision ou refus. Dans le cas d'une révision, le chercheur a 30 jours supplémentaires pour soumettre à nouveau son projet.	● Questions clés indiquées dans le rapport du MASC ● Les recommandations peuvent dans certains cas mentionner une organisation responsable de la collecte des données. ● Financement, généralement pendant 3 ans	● Suivant l'évaluation de la demande initiale, la décision peut être un remboursement, un refus ou un « candidat » (reconnaissance du caractère prometteur) ● Si la technologie est reconnue comme candidate, le demandeur doit ensuite déposer un concept d'évaluation. ● Ce concept est évalué et une recommandation est formulée : refus ou « oui, en cours d'évaluation ». ● L'étude est enclenchée et un rapport annuel doit être fourni par le demandeur.

	La publication est encouragée par la HAS, et le CS doit en endosser le contenu scientifique.			À la fin du projet, le demandeur dépose une nouvelle demande d'évaluation et une décision finale est prise : remboursement ou refus.
Responsabilité de la collecte des données	Fabricant	Variable selon les chercheurs choisis par le CMS	Fabricant et/ou organisations professionnelles ou publiques	Fabricant et/ou organisations professionnelles ou publiques
Financement des projets	- Privé - Partenariats public-privé possibles (p. ex. pour les PME)	- Public pour les coûts cliniques et de recherche. Le CMS ne finance pas les coûts de la recherche non clinique ni le développement et la mise à jour des registres. - Privé pour les éléments non financés par le CMS - Les chercheurs principaux sont divers : centre de recherche, université, réseau de recherche, fournisseur de soins, industrie.	- Public pour le financement de la technologie - Public et/ou privé pour la réalisation de l'étude	- Public pour le financement de la technologie et la prestation des services associés - La réalisation de l'étude est financée par le demandeur.
Autres éléments	- Devis d'étude possibles : essai pragmatique, étude observationnelle, modélisation - En cas de manquement par l'entreprise à un engagement souscrit en application de ces études, le Comité économique	- Devis d'étude possibles : essais cliniques <i>randomisés</i> et études observationnelles - Les études et les registres doivent être enregistrés sur le site clinicaltrials.gov par le chercheur principal. Les registres doivent	- Devis possibles : registres, études comparatives, séries de cas, études de cohortes, modélisation - Depuis 2006, une seule recommandation de remboursement transitoire a été formulée.	- Devis possibles : essais cliniques <i>randomisés</i>, études prospectives contrôlées, études rétrospectives contrôlées, séries de cas - Durée des études entre 3 et 5 ans

	des produits de santé (CEPS) peut imposer une pénalité financière	également être enregistrés dans le registre des registres de patients (<i>Registries of Patient Registries RoPR</i>) d'AHRQ. • Le CMS ne participe pas directement à la conception, à la révision ou à l'exécution des études. • Les résultats doivent être rendus publics au maximum 12 mois après la fin de l'étude.		• La recommandation « oui, en évaluation » peut impliquer des restrictions dans l'utilisation et/ou une obligation de faire un suivi avec un registre.
Références	[HAS, 2017; Levesque <i>et al.</i> , 2014; HAS, 2013; HAS, 2011]	[CMA, 2014a; CMS, 2014b; Daniel <i>et al.</i> , 2013; Relyea-Chew, 2011; CMS, 2010; Mohr et Tunis, 2010; CMS, 2006]	[Scott, 2017; O'Malley <i>et al.</i> , 2009]	[Brügger <i>et al.</i> , 2014; FOPH, 2014]

Tableau 5 : Diminution de l'incertitude – programmes parallèles aux processus d'évaluation des technologies

	France : Forfait innovation	Angleterre : <i>Commissioning through evaluation</i> ²	Allemagne : <i>Evaluation of new diagnostic and therapeutic methods</i>
Organisations concernées	Ministère des Solidarités et de la Santé, HAS	National Health Service England (NHS England), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Federal Joint Committee (GB-A), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)
Objectifs	Faciliter l'accès au marché de technologies innovantes en phase précoce de développement clinique	Évaluer des traitements prometteurs pour lesquels les données probantes disponibles ne sont pas suffisantes pour soutenir une utilisation généralisée au sein du système de santé	Tester prospectivement des méthodes innovantes diagnostiques et thérapeutiques, qui ont le potentiel d'être des options de remplacement viables de la pratique actuelle
Types de technologie	Produit de santé (dispositif médical, dispositif médical de diagnostic in vitro) ou acte innovant	Interventions, dispositifs médicaux, médicaments	Tests diagnostiques et méthodes thérapeutiques (qui peuvent inclure un dispositif médical ou non)
Porte d'entrée	Les fabricants peuvent proposer directement leur collaboration au programme, indépendamment ou en partenariat avec un hôpital. La HAS peut également proposer des technologies.	Les projets potentiels sont proposés par les Clinical Reference Groups (CRG) ³ . Le fabricant ne peut pas déposer une demande.	Les fabricants ou les fournisseurs de soins peuvent présenter une demande.
Critères de sélection	Critères d'admissibilité : • La technologie présente un caractère innovant. • Le projet d'étude clinique ou médico-économique, qui conditionne la prise en charge dérogatoire, est considéré comme pertinent.	• Le sujet relève des responsabilités directes de NHS England pour les services spécialisés. • Le traitement ou le processus de soins constitue une promesse importante en tant	La nouvelle méthode doit être considérée comme nouvelle : • N'est pas actuellement listée, ou • Est listée, mais montre des changements substantiels concernant les indications ou son utilisation, et

². Specialised Commissioning Information Service. Communication personnelle, NHS England, 6 décembre 2017. L'échange de courriels a permis de préciser les différents éléments présentés dans le tableau et appuyés par les autres références.

³. Ces groupes de cliniciens, de gestionnaires, d'experts en santé publique et de patients conseillent le système de santé anglais à propos des meilleurs moyens de fournir des services spécialisés.

	Caractère innovant : • Caractère de nouveauté autre qu'une simple évolution technique • En phase précoce de diffusion et n'a jamais été remboursé pour les indications revendiquées. • Les risques pour le patient et l'opérateur ont été caractérisés dans des études cliniques. • Les données disponibles établissent le potentiel : 1) d'apporter un avantage clinique important concernant un besoin non comblé ou insuffisamment comblé ou 2) de réduire les dépenses de santé en termes d'efficience ou d'impact budgétaire (si la technologie est jugée au moins équivalente à celle de référence). Projet d'étude pertinent : • Il permet de réunir les données nécessaires pour obtenir l'amélioration du service attendue. Il est comparatif, sauf en l'absence de comparateur pertinent ou d'impossibilité pour raison éthique. • Les autres études similaires en cours ou planifiées sont recensées pour évaluer la pertinence de réaliser cette étude. • La faisabilité de l'étude proposée apparaît raisonnable compte tenu notamment du protocole et du budget prévisionnel.	que future approche systématique pour le NHS. • Une politique clinique a été publiée, confirmant que le traitement n'est pas systématiquement offert, ou il s'agit d'un domaine de soins spécialisés où il subsiste d'importantes questions d'efficacité clinique ou de rentabilité et/ou des questions concernant les résultats en contexte réel. • Il persiste des questions clés d'efficacité clinique et/ou relatives au coût-efficacité auxquelles les essais cliniques en cours ou prévus ne permettront pas de répondre. • De nouvelles données significatives sur les résultats peuvent être collectées dans les délais prévus du programme (généralement 1 à 2 ans).	• Relève de l'assurance maladie allemande La nouvelle méthode doit démontrer un potentiel d'avantages additionnels pour les patients, en comparaison avec la méthode courante ou reconnue : • Être plus efficace, moins compliquée, moins effractive, moins nuisible ou en mesure de remplacer des méthodes moins efficaces.
--	--	--	---

Grandes lignes du processus	• Une demande est déposée à la HAS. • L'admissibilité est évaluée par la HAS en fonction du caractère innovant. • La pertinence du protocole est évaluée par la HAS, et le ministère des Solidarités et de la Santé effectue l'analyse du budget prévisionnel. • Le Ministère prend sa décision.	• Les CRG identifient des technologies ou interventions potentielles et le Clinical Panel effectue une première révision des demandes. • La proposition est ensuite développée plus en détail en partenariat avec le NICE. • Le Clinical Panel effectue une révision formelle des demandes et prend une décision quant à l'acceptation au sein du programme. • Un comité de pilotage est constitué. Un centre est désigné pour l'évaluation et pour la gestion des bases de données, en partenariat avec le NICE. • Suivant la fin du projet, le NICE produit une évaluation finale qui est ensuite employée de façon traditionnelle pour soutenir les recommandations d'utilisation des services spécialisés.	• Une demande d'évaluation du potentiel est déposée au G-BA. • Le G-BA demande l'avis de l'IQWiG pour l'évaluation du potentiel, à partir des documents déposés par le demandeur. Une revue de littérature complémentaire est réalisée, de façon facultative. • Le G-BA prend une décision. • Le G-BA détermine les caractéristiques de l'étude, le cas échéant.
Responsabilité de la collecte des données	Fabricant et/ou organisations professionnelles ou publiques	• Organisations publiques	• Fabricant
Financement des études	Principalement public • Financement public : coûts liés au dispositif / intervention, consultation médicale, hospitalisation • Financement privé ou par les organisations	Public	• Public pour la prestation des services pendant l'étude • Privé pour les coûts liés à la réalisation de l'étude • Les PME peuvent obtenir un soutien financier

	médicales professionnelles : coûts liés à la réalisation de l'étude		(max. de 50 à 70 %) qui doit être remboursé lorsque la technologie devient remboursable.
Autres détails	- Le demandeur propose le protocole d'étude, y inclus les modalités de gouvernance. Cet élément fait partie de la demande et est jugé pour la sélection. - Les demandeurs doivent prendre l'engagement d'offrir aux autorités de santé un accès complet aux données. - Devis d'étude possibles : étude clinique ou étude sur la réduction des coûts	Devis d'étude prospectif, généralement sans comparateur	- Devis d'étude possibles : essai clinique <i>randomisé</i>, sauf si ce n'est pas possible (raison éthique ou autre) - Il est possible pour plus d'un fabricant de collaborer à une étude.
Références	[HAS, 2020a; HAS, 2020b; Beck <i>et al.</i> , 2019; Carbonneil, 2017; Martelli <i>et al.</i> , 2016]	[Beck <i>et al.</i> , 2019; NHS England, 2018; NHS England, 2017]	[Beck <i>et al.</i> , 2019; Martelli et van den Brink, 2014; Olberg <i>et al.</i> , 2014; Sauerland, 2012]

6.1.1.2. Expériences canadiennes

Alberta – projet pilote de remboursement avec développement de la preuve

L'approche de remboursement avec développement de la preuve est étudiée depuis plusieurs années en Alberta, et de nombreux éléments conceptuels ont été développés et précisés par des chercheurs qui exercent dans cette province. En 2010, le ministère de la Santé a commencé à explorer le concept d'*Access with evidence development* (AED), et en 2012 des critères d'admissibilité et de sélection pour concrétiser cette approche ont été adoptés (ceux-ci ont été présentés précédemment dans ce document au tableau 1) [Menon *et al.*, 2015; Menon *et al.*, 2011]. Lorsque la thérapie par pompe à insuline a été soumise pour un remboursement provincial en 2012, l'évaluation a montré que les données probantes n'étaient pas suffisantes pour justifier un financement sans restriction, mais il a été reconnu que la technologie était prometteuse pour certains patients. Il a ainsi été proposé qu'elle soit utilisée pour réaliser un projet pilote d'AED. Les patients adultes et pédiatriques pourraient avoir accès à la thérapie par pompe à insuline pendant une période de deux ans, pendant que des données en contexte réel seraient collectées pour soutenir la prise de décision définitive. Un protocole pour le projet a été développé par un groupe multidisciplinaire composé de décideurs, de cliniciens, de gestionnaires et de chercheurs. Ce protocole a été conçu, d'une part, pour collecter de l'information destinée à combler les lacunes relatives aux données probantes, et, d'autre part, pour évaluer la faisabilité de l'AED en tant qu'option de recommandation. Lors de l'élaboration du protocole, l'objectif principal était de s'assurer que les résultats du projet seraient utiles pour la prise de décision finale quant au remboursement de la technologie. Un registre a ainsi été créé pour collecter l'information sur les patients admissibles qui pourraient bénéficier de la pompe à insuline dans le cadre de l'AED et qui consentiraient à participer au projet [Menon *et al.*, 2015].

Dès les premières étapes de la planification du projet, une attention particulière a été portée à différents éléments de façon à éviter les pièges et embûches souvent évoqués dans les programmes de remboursement avec développement de la preuve. Un mandat clair de la part du gouvernement a d'emblée facilité la collaboration, tout comme la détermination des éléments d'incertitude et du problème décisionnel. L'élaboration du protocole et le suivi du projet par un comité multidisciplinaire ont également permis d'assurer la rigueur et la faisabilité de l'AED. Parallèlement, des enseignements ont été tirés de ce projet pilote et ils permettront d'optimiser la réalisation de futurs projets. L'engagement du personnel de première ligne dès les phases de planification du projet est essentiel, notamment pour favoriser leur participation active, mais également pour repérer de possibles obstacles à l'implantation de la technologie. Une culture organisationnelle valorisant la collecte et l'analyse des données comme outil d'optimisation des résultats sur les patients est également une composante critique pour le succès de l'approche AED, et les différents projets ne devraient pas être considérés comme des exercices ponctuels. Des efforts devraient être

faits pour juger de manière prospective la collecte d'un ensemble de données prédéfinies pour chaque patient, de façon à faciliter l'analyse. Malgré certaines embûches, le projet pilote d'AED concernant la thérapie par pompe à insuline a démontré que l'approche pourrait générer des données en conditions réelles permettant de soutenir la prise de décision définitive concernant l'accès à des technologies prometteuses [Menon *et al.*, 2015]. Même si aucun projet d'AED n'est actuellement en cours en Alberta, l'option d'un remboursement conditionnel au développement de la preuve est possible.

Alberta – autres travaux en cours⁴

D'autres travaux à l'échelle provinciale permettent également d'envisager un renforcement de la capacité albertaine à gérer l'implantation des technologies innovantes dans le système de santé, notamment en ce qui a trait aux tests de laboratoire. La province est actuellement en train d'établir une nouvelle structure organisationnelle dans laquelle une seule entité sera responsable de l'analyse des tests de laboratoire pour l'ensemble du territoire, ce qui assurera une vision globale de leur utilisation. Parallèlement, l'existence d'une seule base de données provinciale sur l'utilisation des ressources au sein du système de santé ouvre la porte à une mesure de l'impact à haut niveau de certains tests, notamment le test compagnon. Opérationnellement, il est ainsi envisagé que le processus classique d'évaluation des technologies de la santé suive son cours, mais que les résultats des évaluations prennent une forme légèrement différente de façon à estimer les secteurs du système de santé où la valeur d'un test de laboratoire donné devrait se concrétiser. En d'autres mots, on souhaite expliciter dans quels secteurs se situeront les avantages (p. ex. diminution du nombre des visites à l'urgence) et les coûts associés à l'implantation dans le système de santé de la technologie innovante. L'analyse des données sur l'utilisation permettra de vérifier si les avantages se concrétisent en contexte réel de soins, et l'analyse des tests de laboratoire par une seule entité permettra par ailleurs de gérer leur utilisation. Ces deux éléments combinés ouvrent la voie à un réel potentiel de gestion des technologies introduites et à une possibilité de révision de la décision en fonction des résultats observés. Ces changements, qui devraient s'orchestrer au cours des cinq prochaines années, résultent notamment d'une volonté provinciale de se doter d'une infrastructure de données performante en soutien à l'évaluation et à la gestion des technologies de la santé.

Ontario

À partir de 2003, l'Ontario a développé une approche de remboursement avec développement de la preuve pour les technologies non pharmaceutiques (*Conditionally funded field evaluation*, CFFE). Le programme visait à implanter de façon temporaire des technologies dont les effets potentiels étaient jugés importants, mais pour lesquelles les données probantes disponibles n'étaient pas

⁴. Christopher McCabe. Communication personnelle, Institute of Health Economics (Alberta), 22 janvier 2018.

suffisantes pour soutenir un remboursement sans restriction. À partir des recommandations de l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC), les questions et devis de recherche ont été définis notamment grâce à la collaboration entre des cliniciens, des chercheurs, le gouvernement et d'autres parties prenantes pertinentes au sein d'un groupe de travail [Bowen *et al.*, 2009].

En fonction de la nature des éléments d'incertitude reconnus, différents devis d'étude pouvaient être employés : essais cliniques *randomisés*, études observationnelles ou registres [Levin *et al.*, 2011]. Entre 2003 et 2011, dix CFFE ont été répertoriées. Les retombées des résultats sur l'adoption des technologies innovantes ont été évaluées pour douze interventions (certaines CFFE comportaient plus d'une intervention). Un accès généralisé à la technologie a ainsi été observé dans six cas, un accès limité dans trois cas, et un retrait de la technologie dans quatre cas [Levin *et al.*, 2011]. Le succès le plus notable a été l'évaluation de la tomographie par émission de positons : la réussite de cette intervention (ou son échec) comparativement à d'autres technologies n'a pas été toujours aussi clairement établie. Ces diverses expériences illustrent la pertinence des études en conditions réelles pour démontrer la performance contextuelle des technologies, souvent différente de celle observée dans les essais cliniques *randomisés*. De plus, comme pour d'autres programmes, l'importance de la collaboration entre les parties prenantes dès les premières étapes de la planification des projets a été désignée comme l'une des conditions de succès. En revanche, une tension constante est demeurée entre la volonté de réaliser rapidement des évaluations pour soutenir la prise de décision en temps opportun et la garantie que les évaluations seraient méthodologiquement rigoureuses et défendables [Levin *et al.*, 2011]. Les coûts de chacune des évaluations ont été estimés entre 500 000 \$ et 600 000 \$, mais cela peut être une sous-estimation importante⁵. Les coûts associés au maintien d'un programme d'évaluation conditionnelle pour une seule province se sont traduits par des défis du point de vue de la pérennité du programme public [Goeree *et al.*, 2010]. La pertinence des études en contexte réel pour soutenir l'implantation de technologies innovantes prometteuses est toujours d'actualité en Ontario. Cependant, avec le transfert de l'évaluation des technologies de la santé non pharmaceutiques à Health Quality Ontario (HQP) lors de la création de l'organisation en 2012, le financement direct des évaluations terrain a été interrompu.

Québec

Au Québec, l'INESSS mène depuis quelques années une réflexion visant à optimiser l'évaluation et l'implantation des technologies innovantes prometteuses dans le système de santé québécois. En 2012, un comité d'experts a mené des travaux spécifiques aux médicaments anticancéreux administrés en fin de vie, et il a suggéré deux principales pistes de solution pour favoriser l'accès en temps opportun à ce type de technologies [INESSS, 2012a]. Il a d'abord été conseillé que

⁵. Stephen Peterson. Communication personnelle, Health Quality Ontario, 5 janvier 2018.

des ententes sur le partage des risques financiers entre le gouvernement et le fabricant puissent être recommandées afin de limiter l'impact budgétaire anticipé de nouveaux médicaments ou de ramener le rapport entre le coût et l'efficacité à des valeurs raisonnables. Depuis 2016, le Québec fait partie de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique, et il a ainsi la possibilité de négocier de telles ententes en collaboration avec les autres provinces canadiennes. La deuxième recommandation du comité concernait le recours à des modalités d'inscription avec développement de la preuve, bien qu'il ait été souligné que ce ne devrait être qu'une mesure exceptionnelle en raison du fardeau associé. À ce jour, en raison de différents enjeux opérationnels, l'option de l'inscription de médicaments avec développement de la preuve n'a pas été mise en œuvre dans sa forme originale, mais l'INESSS recommande dans certaines situations de réviser ultérieurement le dossier d'un médicament pour lequel des éléments d'incertitude existent au moment de l'évaluation initiale.

Reconnaissant la complexité de l'évaluation avec développement de la preuve, un groupe de travail provincial a réalisé des travaux en 2012, de façon à élaborer un cadre de référence spécifique au Québec, mais non limité aux médicaments [INESSS, 2012b]. Cette réflexion menée par l'INESSS a notamment permis d'élaborer des critères généraux pour la mise en application d'une évaluation terrain avec développement de la preuve :

- Besoin décisionnel important;
- Technologie ou mode d'intervention susceptible d'avoir des répercussions importantes sur le système de santé québécois ou l'établissement de santé ou de services sociaux;
- Problème d'incertitude important quant à l'innocuité, à l'efficacité pratique, aux dimensions éthique, psychosociale, sociale, organisationnelle, professionnelle et économique d'une technologie ou d'un mode d'intervention, auquel un processus d'évaluation des technologies n'a pas apporté de réponses complètes;
- Collecte de données primaires constituant la solution la plus appropriée pour pallier l'incertitude;
- Collecte de données probantes réalisable dans un laps de temps déterminé.

Des étapes clés ont également été précisées pour l'évaluation terrain avec développement de la preuve, et celles-ci ont été bonifiées grâce à l'expérience acquise par l'INESSS au cours des dernières années (présentée plus bas) :

- Détermination par les parties prenantes des éléments d'incertitude soulevés par un processus d'évaluation des technologies et des modes d'intervention;
- Traduction des éléments d'incertitude retenus en questions d'évaluation;
- Mise à jour de la synthèse des connaissances effectuée dans le contexte d'une évaluation des technologies ou des modes d'intervention en santé;

- Élaboration et validation du protocole d'évaluation;
- Mise en application de l'évaluation avec rétroaction régulière et en temps opportun;
- Analyse des résultats;
- Mobilisation des connaissances;
- Accompagnement des décideurs dans la prise de décision.

Ces travaux ont établi des bases conceptuelles pour un processus de remboursement avec développement de la preuve, mais ce type de recommandation dans sa forme « pure » n'a pas encore été opérationnalisé. Toutefois, certains des principes inhérents à cette approche, notamment la production de données probantes contextualisées pour réduire des éléments d'incertitude constatés au cours d'un processus d'évaluation des technologies de la santé, sont devenus opérationnels dans le cadre des travaux de l'Unité d'évaluation cardiovasculaire (UECV) de l'INESSS. De fait, une expertise y a été développée pour la réalisation d'évaluations en contexte réel de soins, avec l'objectif de favoriser l'utilisation optimale de technologies nouvellement introduites. L'exemple de l'implantation valvulaire aortique percutanée (TAVI, pour *transcatheter aortic valve implantation*), illustre bien la valeur de ce type d'évaluation pour soutenir l'excellence clinique et l'utilisation efficiente des ressources.

En 2010, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'UECV de réaliser une revue systématique des données probantes sur les TAVI, et cette revue a fait l'objet d'un avis publié en mai 2012 [INESSS, 2012c]. Elle a mis en évidence une certaine variabilité des résultats cliniques (survie, manifestations indésirables) qui indiquait une incertitude globale quant aux risques et aux avantages nets, particulièrement à long terme. Compte tenu de cette incertitude, les recommandations de cet avis stipulaient, entre autres, que l'intervention TAVI devrait être considérée uniquement chez des patients pour qui une chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire était jugée à trop haut risque. Le MSSS avait également confié à l'UECV le mandat de mener une évaluation terrain afin de dresser un portrait de l'utilisation de l'intervention TAVI dans les conditions réelles de pratique au Québec, et une rétroaction vers les acteurs du milieu a été réalisée à mesure que des résultats étaient disponibles. Cette rétroaction a mené à des changements tant sur le plan des structures organisationnelles que sur celui des processus de soins, et des résultats récents montrent une amélioration dans la qualité des soins. De plus, le rapport pour la période 2013-2015 a démontré qu'au Québec l'utilisation de la TAVI était, de façon générale, conforme aux recommandations publiées en 2012 [INESSS, 2016].

En 2015, six établissements québécois avaient instauré un programme TAVI [MSSS, 2015], et les données collectées sur le terrain montraient que le nombre annuel d'interventions réalisées était en hausse importante. Parallèlement, davantage de données probantes sous-tendant cette pratique étaient désormais

disponibles, notamment en ce qui concerne la sélection des patients. En 2016, une mise à jour de l'état des connaissances a mis en lumière le fait que l'indication de recourir à une intervention TAVI, auparavant limitée aux patients qui présentaient un risque chirurgical élevé, s'étendait maintenant aussi aux patients avec des risques opératoires intermédiaires [INESSS, 2017b]. Afin de favoriser une utilisation optimale et standardisée de la procédure TAVI, le MSSS a par la suite confié le mandat à l'INESSS, en collaboration avec le Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT) et les établissements désignés, d'établir les normes de qualité. Les données issues de la littérature et les données spécifiques au contexte québécois ont servi de base à ces travaux. Au terme de cet exercice de concertation, 29 normes de qualité ont été proposées et elles ont été publiées en 2017 [INESSS, 2017a]. Celles-ci sont réparties en trois volets, soit : 1) les aspects organisationnels (structures et processus) d'un programme TAVI; 2) l'évaluation, le processus décisionnel et la sélection judicieuse des patients; 3) la gestion postopératoire et le suivi des patients.

En résumé, l'exemple de la TAVI montre qu'une collecte de données probantes contextualisées permet de suivre la diffusion d'une technologie en présence d'incertitude, et ainsi de guider certains aspects critiques quant à son adoption et à son utilisation optimale. Dans cet exemple, les résultats de l'évaluation terrain ne sont pas directement liés à une révision de la décision initiale, mais l'expertise développée par l'UECV sera certainement un atout si l'option de remboursement avec développement de la preuve se concrétise au Québec. Dans le même ordre d'idées, l'évaluation terrain, par l'INESSS, de la thrombectomie a démontré que les résultats au Québec sont parfois meilleurs que ceux des études à répartition aléatoire publiées [INESSS, 2019]. Ces résultats ont permis d'accélérer l'élargissement de l'accès, puisqu'une sous-utilisation de cette technologie, efficace et somme toute utilisée de façon adéquate dans les centres experts, a été observée.

6.1.2 Expériences – médicaments

Au cours des dernières décennies, une vaste expérience a été acquise internationalement quant aux modalités de l'implantation conditionnelle des technologies pharmaceutiques innovantes. Que ce soit pour le remboursement avec développement de la preuve ou lié à la performance, plusieurs programmes ont été appliqués par différentes autorités. Il est intéressant de constater que plusieurs d'entre eux ont été modifiés au fil du temps, ou ont même cessé d'exister, démontrant ainsi la complexité associée à leur mise en œuvre. De plus, et de façon plus spécifique aux ententes comprenant des modalités financières, l'information relative au fonctionnement et à l'atteinte des objectifs est particulièrement ardue à recenser en raison de la confidentialité des ententes. Pour cette raison, malgré l'existence de nombreuses options, seules certaines d'entre elles sont présentées dans la prochaine section.

6.1.2.1 Remboursement avec développement de la preuve

L'Angleterre, la Suède, l'Australie, la France et les États-Unis, notamment, ont des programmes actuellement actifs pour soutenir le remboursement de nouveaux médicaments pour lesquels des éléments d'incertitude persistent après le processus d'évaluation. Les programmes de la France (études post-inscription) et des États-Unis (*coverage with evidence development*) s'appliquent autant pour les médicaments que pour les technologies non pharmaceutiques. Comme ils ont été présentés dans la section précédente, ils ne seront pas abordés ici. Les réalisations de l'Angleterre, de l'Australie et de la Suède à cet égard sont présentées au tableau 6.

Le Cancer Drugs Fund (CDF) en Angleterre est probablement le programme le plus important de remboursement avec développement de la preuve actif à l'heure actuelle, tous types de technologies confondus. Il est particulièrement intéressant de noter que son budget provient d'une enveloppe fermée et distincte de celle utilisée pour le remboursement des médicaments officiellement introduits dans le système de santé. Il est ainsi souhaité que le caractère transitoire du remboursement soit plus explicite, facilitant de ce fait le retrait des médicaments qui ne démontrent pas une valeur ajoutée suffisante à la suite de la collecte des données – ou plus précisément l'absence d'inclusion dans le panier des médicaments remboursés par le système de santé. Par ailleurs, un mécanisme a été établi de façon que les fabricants offrent des rabais si les dépenses du gouvernement excédaient le budget prévu. Ces rabais sont déterminés au prorata des dépenses pour les médicaments de chaque compagnie associée au fonds [NHS England Cancer Drugs Fund Team, 2016]. Les ententes impliquent généralement un fardeau administratif minimal, puisque les données collectées pendant la phase de remboursement transitoire proviennent essentiellement d'essais cliniques *randomisés* déjà en cours et/ou des banques de données médico-administratives. En Australie, les ententes de remboursement avec développement de la preuve sont également favorisées lorsque des études cliniques sont en cours; le processus de réévaluation permet d'ajuster les conditions de remboursement en fonction des résultats obtenus. Ainsi, il peut être décidé d'augmenter le prix, de le diminuer avec ou sans remboursement par le gouvernement, de confirmer ou d'apporter des restrictions à l'utilisation du médicament ou finalement de le retirer de la liste des produits remboursés [Tuffaha et Scuffham, 2018].

Tableau 6 : Diminution de l'incertitude – contexte pharmaceutique

	Angleterre et Pays de Galles : Cancer Drugs Fund (CDF) ⁶	Australie – <i>Managed Access Program</i>	Suède : <i>Restricted reimbursement</i>
Organisations concernées	NHS England and Wales, NICE, Public Health England	- Federal Ministry of Health - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)
Objectifs	- Accéder plus rapidement aux nouveaux traitements prometteurs contre le cancer - Favoriser l'efficacité (<i>value for money</i>) - Offrir, aux compagnies pharmaceutiques qui sont prêtes à fixer le prix de leur produit de façon responsable une voie rapide vers le financement par le NHS pour des médicaments prometteurs, via un processus d'évaluation accéléré par le NICE et un <i>managed access scheme</i> par le CDF	Favoriser l'accès pour les patients aux médicaments subventionnés et améliorer la qualité des données probantes fournies aux décideurs au sein du processus de remboursement	Diminution de l'incertitude autour du ratio coût-efficacité
Types de technologie	Médicaments contre le cancer	Médicaments	Médicaments
Élément déclencheur	Un médicament ou une indication peut être identifié pour le CDF à trois moments dans le processus d'évaluation : Lorsque la compagnie pharmaceutique envoie sa soumission de données probantes et inclut une proposition pour une collecte de données.	Une entente peut être demandée par le fabricant, le PBAC ou le gouvernement.	Évaluation par la TLV pour remboursement public

⁶. Brad Groves. Communication personnelle, NHS England, 18 avril 2018. L'échange de courriels a permis de préciser les différents éléments présentés dans le tableau.

	• <i>L'Evidence review group (ERG)</i> ou le NICE peuvent indiquer qu'un médicament est admissible au cours de la phase d'évaluation. • <i>L'Appraisal committee</i> indique qu'un médicament est admissible lorsque ses membres se réunissent pour formuler les recommandations.		
Critères		• Important besoin non comblé pour le médicament concerné • Le PBAC ne recommanderait pas le remboursement du médicament au prix proposé, puisque l'étendue des avantages est incertaine et/ou le coût du médicament est très élevé. • Des données probantes seront disponibles dans un horizon temporel réaliste, et le PBAC juge qu'elles permettront de résoudre l'incertitude reconnue.	• Incertitude concernant le ratio coût-efficacité
Grandes lignes du processus	• Évaluation par le NICE des médicaments contre le cancer; trois recommandations sont possibles : ○ Oui ○ Non ○ Recommandation d'utilisation à l'intérieur du CDF • Lorsque la 3^e option est recommandée, une entente doit être établie entre la compagnie pharmaceutique et NHS England. • À la fin de la période établie, le NICE réévalue le médicament afin de recommander si le médicament doit	• Le PBAC détermine si l'entente proposée est appropriée, précise les éléments d'incertitude clés, les données probantes nécessaires, l'horizon temporel pour soumettre ces données et les conséquences potentielles de l'obtention de données supplémentaires. • Lors de la nouvelle soumission du médicament et si les nouvelles données probantes sont considérées, le PBAC peut augmenter le prix, le diminuer	Lors de l'évaluation des médicaments par la TLV, trois décisions sont possibles : • Ne pas rembourser • Remboursement général (sans conditions) • Remboursement avec restrictions ou conditions spéciales; trois possibilités : ○ Remboursement limité à des indications spécifiques et/ou selon le niveau de sévérité d'une condition et/ou pour un sous-groupe spécifique

	être remboursé sur une base régulière ou non (<i>routine commissioning</i>). Les ententes comportent deux volets : • Entente de collecte de données : précise les données à collecter pour résoudre les éléments d'incertitude clinique. Déterminé en collaboration entre NHS England, NICE, Public Health England et la compagnie pharmaceutique, avec la contribution des patients et des cliniciens. • Entente commerciale : détermine le niveau de remboursement pendant la période déterminée par l'entente. Le niveau de remboursement doit refléter l'incertitude décisionnelle, et la compagnie pharmaceutique doit présenter une offre visant à ramener les estimations de coût-efficacité sous le seuil déterminé (£20k-£30k par QALY ou jusqu'à £50k par QALY pour les médicaments/indications de fin de vie). ○ Le budget du CDF est fermé, et les compagnies pharmaceutiques s'engagent à offrir des rabais advenant le cas où le budget serait dépassé. Ces rabais sont déterminés au prorata des dépenses pour les médicaments de chaque compagnie.	(avec ou sans remboursement ou intérêt pour le gouvernement), confirmer ou apporter des restrictions dans l'utilisation du médicament, ou le retirer de la liste.	○ Similaire à la 1^{re} option, mais exige que le fabricant soumette des données additionnelles ○ Aucune limitation sur les indications, mais exige que le fabricant soumette des données additionnelles
--	--	--	---

Responsabilité de la collecte des données	• Deux options pour la collecte des données : ○ Base de données <i>Systemic Anti-cancer Therapy</i> (SACT). Option privilégiée étant donné l'infrastructure existante et le fait que la collecte des données est mandatée par NHS England ○ Études cliniques : 1) études en cours (p. ex. suivi des études phases II et III, ou études de phase IV), 2) commencement d'une nouvelle étude • Responsabilité de la collecte / analyse des données : ○ SACT : Public Health England ○ Études cliniques : généralement la responsabilité de la compagnie	• Fabricant. En général, lorsque ces ententes sont mises en application, c'est parce qu'un essai clinique est en cours, et ce sont ses résultats qui seront employés pour revoir la décision.	• Fabricant
Autres détails	• La durée exacte pour la collecte des données est déterminée au cas par cas, mais elle doit être la plus courte possible (normalement jusqu'à 2 ans)		• Un élément qui facilite à l'établissement des ententes de développement de la preuve est le fait que plusieurs registres existent déjà au pays.
Références	[NHS England Cancer Drugs Fund Team, 2016]	[Kim <i>et al.</i> , 2018; Robinson <i>et al.</i> , 2018; Tuffaha et Scuffham, 2018; Vitry et Roughead, 2014]	[Andersson <i>et al.</i> , 2020; TLV, 2017; Ferrario et Kanavos, 2015; Ferrario et Kanavos, 2013]

6.2.1.2 Remboursement lié à la performance

Comme nous l'avons indiqué précédemment, les ententes sur le remboursement lié à la performance permettent de soutenir le remboursement d'un médicament à un niveau individuel, en fonction de l'obtention de résultats cliniques prédéfinis. Les exemples de l'Angleterre, de l'Italie, de la Belgique et de l'Australie sont présentés au tableau 7; l'Italie se démarque comme étant le pays où ces ententes sont les plus fréquentes. Les trois autres pays reconnaissent la valeur de ces mécanismes, mais ils tendent toutefois à favoriser les ententes financières plus simples (et non liées à la performance) telles que celles sur la négociation des prix. Il est à noter que la grande majorité des systèmes de santé s'appuient maintenant sur ce dernier type d'entente, de façon à favoriser l'adoption de médicaments innovants pour lesquels l'impact budgétaire est jugé très élevé. Étant donné leur relative simplicité et la portée du présent document, il a été convenu de ne pas présenter ces ententes. Rappelons seulement que le Québec fait partie de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique qui mène des négociations communes provinciales-territoriales pour favoriser l'accès à certains médicaments et les rendre plus abordables.

Même s'il ne s'agit pas d'implantation conditionnelle proprement dite, il est également pertinent de souligner l'exemple de l'Allemagne, puisque ce pays tente d'établir un lien entre l'ampleur des résultats attendus pour un médicament et le niveau de son remboursement. Depuis 2011, tous les nouveaux médicaments doivent être évalués après avoir obtenu une autorisation de mise en marché et préalablement à leur remboursement. Le processus d'évaluation vise à établir le niveau des avantages attendus du médicament par rapport au comparateur approprié : 1) avantage majeur; 2) avantage considérable; 3) avantage mineur (plus que marginal); 4) avantage non quantifiable (potentiellement mineur, considérable ou majeur); 5) aucun avantage; et 6) moins d'avantages que le comparateur. Cette catégorisation sert de base pour le processus subséquent de négociation; elle permet d'établir un lien entre l'ampleur des avantages et le prix auquel le médicament sera remboursé [Skipka *et al.*, 2016; The Economist Intelligence Unit, 2015; Ruof *et al.*, 2014].

Tableau 7 : Gestion de l'utilisation – contexte pharmaceutique

	Angleterre : <i>Patient Access Scheme</i>	Belgique : Conventions « article 81 »	Italie : <i>Managed-entry agreements</i>	Australie : <i>Risk-Sharing Arrangements</i>
Organisations concernées	Department of Health, NHS, NICE	Ministère des Affaires sociales, Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI)	Italian Medicines Agency (AIFA)	• Department of Health • Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)
Objectifs	Améliorer le ratio coût-efficacité d'un médicament et offrir aux patients un accès à des médicaments innovants	• Limiter l'impact budgétaire et diminuer l'incertitude • Offrir aux patients un accès à des thérapies prometteuses • Faciliter l'accès au marché pour les compagnies pharmaceutiques	• Favoriser un accès précoce aux thérapies innovantes • Garantir le caractère durable et abordable des thérapies • Collecter des données épidémiologiques et gérer l'utilisation appropriée de produits	Aider à maintenir la pertinence et l'efficacité (coût-efficacité) des médicaments inscrits
Élément déclencheur	La compagnie pharmaceutique propose une entente, soit : • Avant l'évaluation par le NICE • Après l'évaluation et l'élaboration des recommandations par le NICE	La compagnie pharmaceutique présente une demande, et cela peut être fait à deux moments : • Avant que le CRM n'ait émis son avis définitif • Après que le CRM eut émis son avis provisoire dans lequel il suggère une mise sous convention	Une évaluation par l'AIFA. En fonction de l'évaluation, l'AIFA négocie la stratégie d'implantation avec le fabricant.	Une entente peut être demandée par le fabricant, le PBAC ou le gouvernement.
Types d'entente	Ententes simples (favorisées) : • Négociation du prix Ententes complexes (circonstances exceptionnelles) :	• Négociation du prix • Accords « prix-volume » • Plafond par patient ou plafond budgétaire	• Ententes financières : partage des coûts, plafonnement, accords « prix-volume » • Entente basée sur les résultats : remboursement	• Ententes financières, et de façon prédominante : ○ Rabais confidentiel sur le prix ○ Plafond par patient ou plafond budgétaire

	• Rabais (p. ex. prix selon le volume) • Provisions fournies à coût nul • Plafond par patient • Ententes basées sur les résultats	• Mécanismes de compensation pour d'autres médicaments du même fabricant • Garantie de résultats • Poursuite conditionnelle	pour les non-répondants, partage des risques • Combinaison	• Ententes financières basées sur les résultats
Critères	• Les ententes doivent être robustes et plausibles au niveau clinique, appropriées et mesurables • Les ententes doivent être gérables par le NHS, sans surveillance indûment complexe, bureaucratie ou coûts supplémentaires disproportionnés.	La négociation des conventions art. 81 n'est autorisée que pour certaines catégories de produits pharmaceutiques : • Les médicaments orphelins • Les médicaments pour lesquels le demandeur revendique une valeur ajoutée thérapeutique • Les médicaments dans une nouvelle indication pour laquelle il existe un « besoin thérapeutique ou sociétal » • Les médicaments dont le produit de référence est soumis à une convention	Niveau d'incertitude élevé concernant : • Efficacité • Innocuité • Utilisation appropriée en contexte réel • Éléments de coût-efficacité • Impact budgétaire	Niveau d'incertitude élevé concernant : • Nombre de patients admissibles • Utilisation potentielle pour des populations de patients pour qui le médicament est jugé non efficace compte tenu de son coût • Potentiel d'augmentation de la dose au-delà de ce qui est prévu dans la soumission • Potentiel d'utilisation pour une période plus longue que celle jugée efficace compte tenu de son coût • Risque d'utilisation en combinaison avec, ou en addition à, la thérapie courante, plutôt que remplacement des thérapies existantes
Références	[NICE, 2018; Finance and NHS/Medicines et Pharmacy and Industry Group/17080, 2013]	[Gerken <i>et al.</i> , 2017; Ferrario et Kanavos, 2015; Ferrario et Kanavos, 2013]	[Villa <i>et al.</i> , 2019; Garattini <i>et al.</i> , 2015; Montilla <i>et al.</i> , 2015]	[Robinson <i>et al.</i> , 2018; Tuffaha et Scuffham, 2018; PBS, 2017; PBAC, 2016]

6.2 Apprentissages

Certaines autorités ont une expérience de plusieurs années avec les mécanismes d'implantation conditionnelle, et un regard critique sur ces mécanismes permet d'en tirer des apprentissages. Que ce soit pour les technologies non pharmaceutiques ou les médicaments, il est particulièrement intéressant de constater que les enjeux rencontrés touchent souvent les mêmes thèmes.

D'abord, un manque de clarté relativement à l'admissibilité des technologies à des programmes d'évaluation en contexte réel complexifie dès le départ la sélection des projets. Cet élément a notamment été cité en France (Forfait Innovation) et en Allemagne où les définitions respectives de « caractère innovant » et de « potentiel » n'apparaissaient pas suffisamment claires aux yeux des différentes parties prenantes [Carbonneil, 2017; Sauerland, 2012]. Également en France (études post-inscription) et en Suisse, on a par ailleurs noté l'absence d'une méthode standardisée et transparente menant à la décision d'implantation conditionnelle à une collecte de données [Brügger *et al.*, 2015; Levesque *et al.*, 2014]. Les processus ont depuis été bonifiés en Suisse, et les critères en appui à ce type de décision sont maintenant plus explicites. Ils sont disponibles sur le site Web de l'Office fédéral de la santé publique⁷ [FOPH, 2014].

Une autre difficulté rencontrée dans certains pays concerne la gouvernance. Elle entraîne notamment des problèmes de coordination ou de collaboration au sein des projets (p. ex. pour la collecte des données). Ces difficultés s'expliquent généralement par l'absence de cadre réglementaire et par le manque d'expérience des organisations en lien avec ce type d'évaluation [Carbonneil, 2017; Menon *et al.*, 2015]. Un manque de collaboration et d'engagement a également été observé par des professionnels de la santé lors de la mise en application des projets, notamment en France, en Alberta, en Australie et en Italie [Menon *et al.*, 2015; Navarria *et al.*, 2015; Levesque *et al.*, 2014; O'Malley *et al.*, 2009]. Les études étant réalisées en contexte réel de soins, l'engagement des professionnels est primordial et critique pour assurer notamment une collecte de données rigoureuse et exhaustive. En Alberta, le faible engagement des professionnels a été expliqué entre autres par le fait que plusieurs d'entre eux n'avaient pas conscience que le projet visait à soutenir une décision ministérielle provinciale, et qu'il ne s'agissait pas simplement « d'un autre projet de recherche ». La création d'une culture organisationnelle valorisant la collecte et l'analyse des données a ainsi été jugée comme une composante essentielle pour que les projets d'évaluation en contexte réel de soins atteignent leurs objectifs [Menon *et al.*, 2015]. Toutefois, il semble que le temps et le fardeau imposé aux professionnels de la santé ne soit pas toujours reconnu adéquatement. En Alberta, lorsque la décision d'implanter de façon conditionnelle une technologie pour le traitement du diabète a été prise,

⁷. Vito Grimaudo. Communication personnelle, Office fédéral de la santé publique (Suisse), 8 décembre 2017.

aucun budget particulier n'a été accordé aux cliniques, malgré leur préoccupation quant à leur capacité à gérer la charge de travail supplémentaire. De façon similaire, le temps consacré par les professionnels italiens pour remplir les registres des médicaments faisant l'objet d'ententes est fort probablement sous-estimé (entre 10 et 30 secondes). Par conséquent, il n'est pas pleinement considéré dans les coûts associés au déploiement des accords sur l'implantation conditionnelle [Garattini *et al.*, 2015].

Par ailleurs, la planification et la réalisation des études est un élément qui s'est avéré complexe pour plusieurs démarches de recherche, notamment en raison des intérêts parfois divergents des parties prenantes concernées. En France (études post-inscription), les fabricants ont notamment observé la difficulté d'établir un protocole permettant de répondre à l'ensemble des éléments d'incertitude soulevés par la HAS et qui serait compatible avec la durée de vie moyenne des dispositifs médicaux [Levesque *et al.*, 2014]. La difficulté d'obtenir un consensus sur le devis d'étude peut possiblement expliquer le fait que, dans certaines situations, les données analysées à la fin de l'étude n'ont pas permis de résoudre l'incertitude initiale. Les différentes parties prenantes pourraient aussi avoir des positions divergentes sur ce qui peut être considéré comme un succès ou un échec [Pouwels *et al.*, 2019]. Ces points ont été soulevés en Belgique, en Suisse, au Pays-Bas et aux États-Unis, notamment, où les données probantes disponibles lors de la réévaluation des technologies après trois ou quatre ans suivant l'adoption conditionnelle étaient peu différentes de celles présentées initialement [Makady *et al.*, 2019b; Gerkens *et al.*, 2017; Kramer et Kesselheim, 2017; Makady *et al.*, 2016; Brügger *et al.*, 2015]. Pour remédier à cette situation, des audits annuels ont été suggérés en Belgique et formalisés en Suisse, de façon à pouvoir évaluer la concordance par rapport aux attentes et ajuster l'étude au besoin⁸ [Gerkens *et al.*, 2017]. Une telle démarche permettrait, par exemple, d'apprécier les progrès de la recherche des résultats, de corriger des erreurs, de rectifier certains objectifs ou de déclencher des réexamens/réévaluations [Andersen *et al.*, 2019; Makady *et al.*, 2019a]. Il est ainsi souhaité que les données disponibles à la fin de l'entente puissent soutenir la prise de décision révisée, de par leur pertinence et leur qualité satisfaisante [Kramer et Kesselheim, 2017]. Toutefois, bien que la révision de la décision à la lumière des nouvelles données probantes soit l'objectif principal de la plupart des programmes de remboursement avec développement de la preuve, les expériences montrent qu'il est, dans les faits, très difficile pour les décideurs de cesser le remboursement d'une technologie. Cet élément a notamment été observé en Australie, en Belgique, en Suisse et aux Pays-Bas [Gerkens *et al.*, 2017; Brügger *et al.*, 2015; Goettsch, 2015; O'Malley *et al.*, 2009]. Les données de l'Australie montrent que, sur quinze ententes de remboursement temporaire, aucune ne s'est soldée par un arrêt de remboursement même si l'échéancier de production des données était expiré pour

⁸. Vito Grimaudo. Communication personnelle, Office fédéral de la santé publique (Suisse), 8 décembre 2017.

plusieurs d'entre elles [O'Malley *et al.*, 2009]. Dans le cas des Pays-Bas, il a par ailleurs été suggéré que les ententes s'accompagnent, lors de leur conception, d'un plan pour cesser le remboursement si les données ne pouvaient pas appuyer une prise de décision finale positive (*no managed entry without managed exit*) [Goettsch, 2015]. De plus, il est aussi rapporté qu'il faudrait disposer d'« une stratégie de sortie » dans le cas où l'une des parties prenantes ne s'acquitterait pas des responsabilités définies dans l'entente [Makady *et al.*, 2019a].

Finalement, de façon plus spécifique aux médicaments, les ententes ont souvent comme objectif la gestion de l'utilisation dans le but de limiter l'impact budgétaire. Les diverses expériences étrangères montrent toutefois qu'il est, dans bien des cas, difficile d'en juger en raison du manque de transparence associé aux détails des ententes [Gerkens *et al.*, 2017; Kanavos *et al.*, 2017; Vitry et Roughead, 2014]. En 2013, l'Italie a rendu certains renseignements publics, et ces données montrent que les gains associés aux remboursements basés sur la performance sont relativement limités comparativement au fardeau économique et administratif associé. En effet, les chiffres montrent que, dans le tiers des situations, les sommes n'ont pas pu être récupérées en raison de litiges avec les compagnies pharmaceutiques, ou de demandes tardives par les hôpitaux. Ainsi, pour l'année 2012, seulement 31,3 millions d'euros ont pu être collectés, ce qui représente environ 5 % des dépenses pour les médicaments concernés [Garattini *et al.*, 2015]. En outre, plus de 80 % des remboursements potentiels concerneraient 9 médicaments sur un total de 26 ententes. Ce dernier élément appuie l'idée que ce type d'accord devrait être une exception et non la règle, et que les négociations de prix pourraient être plus bénéfiques étant donné leur relative simplicité. À cet égard, les lignes directrices pour l'élaboration des ententes en Angleterre indiquent que le fardeau imposé au système de santé devrait être proportionnel aux avantages de l'entente pour les patients et le système, et que les ententes complexes (basées sur les résultats) devraient être employées de façon très exceptionnelle [Finance and NHS/Medicines - Pharmacy and Industry Group/17080, 2013]. À cet égard, parmi les 140 ententes actives en décembre 2017 pour des médicaments, 75 % sont des ententes simples, soit des réductions du prix d'achat [NICE, 2017].

CONCLUSION

Globalement, malgré le nombre considérable d'ententes portant sur l'implantation conditionnelle des technologies innovantes établies ces dernières décennies, peu d'information est disponible quant à leurs retombées réelles et à l'atteinte de leurs objectifs [Kim *et al.*, 2018; Ferrario et Kanavos, 2013; Adamski *et al.*, 2010; Carlson *et al.*, 2010]. Plus précisément, il est actuellement difficile de confirmer que les ententes sont parvenues à gérer de façon satisfaisante l'impact budgétaire [Hollis, 2016; Ferrario et Kanavos, 2013] ou à limiter le remboursement à des sous-groupes de patients [Ferrario et Kanavos, 2013]. Les résultats contradictoires entourant les ententes peuvent être expliqués par l'absence d'une approche systématique pour le repérage des situations pour lesquelles une entente devrait être établie, ainsi que de la conception d'études rigoureuses et réalisables permettant d'alimenter la base de données probantes existante [Menon *et al.*, 2011]. La littérature et les différentes expériences étrangères convergent toutefois vers le fait que les ententes sur l'implantation conditionnelle des technologies innovantes doivent être des mesures exceptionnelles, à défaut de quoi les systèmes de soins publics s'exposent à certains risques. Les fabricants pourraient y voir un incitatif à présenter des demandes d'évaluation incomplètes, anticipant ainsi la possibilité de poursuivre la démonstration de la preuve en contexte réel à moindres coûts [Claxton *et al.*, 2012; Stafinski *et al.*, 2010; Towse et Garrison, 2010]. Parallèlement, il ne faut pas écarter la possibilité que des fabricants renoncent à certains marchés si les requêtes de production de données sont jugées trop exigeantes [Rawson, 2020; Beck *et al.*, 2019; Gerkens *et al.*, 2017]. Étant donné les fardeaux clinique et administratif qui peuvent être associés aux ententes (et à la possible annulation de la décision), il importe également que la valeur de la mise en place des mécanismes d'implantation conditionnelle des technologies innovantes soit évaluée, comparativement à une décision traditionnelle d'adoption ou de refus.

Cet état des connaissances a permis de repérer des éléments phares qui devront être pris en considération si la décision est prise d'appliquer des modalités d'évaluation et d'implantation conditionnelle de ces technologies. Tout d'abord, il est primordial qu'une méthodologie et des processus clairs soient développés afin de cibler les situations les plus opportunes pour mettre en place ces mécanismes, et ce, en alliant les considérations cliniques et contextuelles. Il importe également de créer un cadre de production permettant la conception et la réalisation de projets faisables et pertinents, y compris, notamment, des modalités de gouvernance explicites et qui limiteraient le fardeau imposé au système de santé. À cet égard, avec la complexité grandissante des technologies innovantes, il devient essentiel d'adopter une approche systématique pour repérer et caractériser, entre autres, les éléments d'incertitude dans les évaluations et explorer leurs retombées sur les résultats et la prise de décision. Pour ce faire, il faut disposer d'une typologie claire et transparente des éléments d'incertitude.

Finalement, l'utilisabilité des résultats doit être optimisée, d'une part pour soutenir la prise de décision, et d'autre part pour contribuer à l'avancement des connaissances sur une échelle plus large que celle relative aux besoins indiqués aux ententes sur l'implantation conditionnelle.

En conclusion, le contexte actuel, au Québec et ailleurs, est de plus en plus propice à des recommandations d'implantation agiles et soutenues d'après des données produites en milieu réel de soins. Malgré les importants défis associés à ce type de démarche, il est possible de développer des processus d'implantation de l'innovation qui seraient réalistes, responsables et adaptés à la réalité des technologies non pharmaceutiques. Ultimement, de tels processus pourraient permettre de faire montre de la prudence nécessaire sans pour autant freiner l'innovation.

RÉFÉRENCES

- Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Osinska B, Herholz H, Wendykowska K, et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: Potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Serv Res* 2010;10:153.
- Andersen SK, Penner N, Chambers A, Trudeau ME, Chan KK, Cheung MC. Conditional approval of cancer drugs in Canada: Accountability and impact on public funding. *Curr Oncol* 2019;26(1):e100-5.
- Anderson CA et Chitwood WR. Advances in mitral valve repair. *Future Cardiol* 2009;5(5):511-6.
- Andersson E, Svensson J, Persson U, Lindgren P. Risk sharing in managed entry agreements—A review of the Swedish experience. *Health Policy* 2020;124(4):404-10.
- Banta D. What is technology assessment? *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(Suppl 1):7-9.
- Beck A, Retel VP, Bhairosing PA, van den Brekel M, van Harten WH. Barriers and facilitators of patient access to medical devices in Europe: A systematic literature review. *Health Policy* 2019;123(12):1185-98.
- Bernard A et Vicaut E. Quelles études pour évaluer des nouveaux dispositifs médicaux ? *J Chir (Paris)* 2009;146(2):129-35.
- Bishop D et Lexchin J. Politics and its intersection with coverage with evidence development: A qualitative analysis from expert interviews. *BMC Health Serv Res* 2013;13:88.
- Bouvy JC, Sapede C, Garner S. Managed entry agreements for pharmaceuticals in the context of adaptive pathways in Europe. *Front Pharmacol* 2018;9:280.
- Bowen JM, Patterson LL, O'Reilly D, Hopkins RB, Blackhouse G, Burke N, et al. Conditionally funded field evaluations and practical trial design within a health technology assessment framework. *J Am Coll Radiol* 2009;6(5):324-31.
- Bridges JF et Jones C. Patient-based health technology assessment: A vision of the future. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(1):30-5.
- Brügger U, Horisberger B, Ruckstuhl A, Plessow R, Eichler K, Gratwohl A. Health technology assessment in Switzerland: A descriptive analysis of "Coverage with Evidence Development" decisions from 1996 to 2013. *BMJ Open* 2015;5(3):e007021.
- Brügger U, Ruckstuhl A, Horisberger B, Gratwohl A. Development of coverage with evidence development for medical technologies in Switzerland from 1996 to 2012. *Int J Technol Assess Health Care* 2014;30(3):253-9.
- Bullement A, Taylor M, McMordie ST, Waters E, Hatswell AJ. NICE, in confidence: An assessment of redaction to obscure confidential information in single technology appraisals by the National Institute for Health and Care Excellence. *Pharmacoeconomics* 2019;37(11):1383-90.

- Carbonneil C. New French coverage with evidence development for innovative medical devices: Improvements and unresolved issues. *Value Health* 2017;20(1):178-9.
- Carbonneil C, Quentin F, Lee-Robin SH. A common policy framework for evidence generation on promising health technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(Suppl 2):56-67.
- Carlson JJ, Gries KS, Yeung K, Sullivan SD, Garrison LP Jr. Current status and trends in performance-based risk-sharing arrangements between healthcare payers and medical product manufacturers. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;12(3):231-8.
- Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* 2010;96(3):179-90.
- Carter D, Merlin T, Hunter D. An ethical analysis of coverage with evidence development. *Value Health* 2019;22(8):878-83.
- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Guidance for the public, industry, and CMS staff – Coverage with Evidence Development. Appendix: Summary of public comments and responses. Baltimore, MD : CMS; 2014a. Disponible à : <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/Downloads/CEDComment-response.pdf>.
- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Guidance for the public, industry, and CMS staff: Coverage with Evidence Development [site Web]. Baltimore, MD : CMS; 2014b. Disponible à : <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/medicare-coverage-document-details.aspx?MCDId=27>.
- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Decision memo for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for myelodysplastic syndrome (CAG-00415N) [site Web]. Baltimore, MD : CMS; 2010. Disponible à : <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=238>.
- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Guidance for the public, industry, and CMS staff – National coverage determinations with data collection as a condition of coverage: Coverage with Evidence Development. Baltimore, MD : CMS; 2006. Disponible à : <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/Downloads/ced.pdf>.
- Chappell N, Cassels A, Outcalt L, Dujela C. Conflict of interest in pharmaceutical policy research: An example from Canada. *Int J Health Gov* 2016;21 (2):66-75.
- Claxton K, Palmer S, Longworth L, Bojke L, Griffin S, Soares M, et al. A comprehensive algorithm for approval of health technologies with, without, or only in research: The key principles for informing coverage decisions. *Value Health* 2016;19(6):885-91.

- Claxton K, Palmer S, Longworth L, Bojke L, Griffin S, McKenna C, et al. Informing a decision framework for when NICE should recommend the use of health technologies only in the context of an appropriately designed programme of evidence development. *Health Technol Assess* 2012;16(46):1-323.
- Cook JA, Ramsay CR, Carr AJ, Rees JL. A questionnaire elicitation of surgeons' belief about learning within a surgical trial. *PLoS One* 2012;7(11):e49178.
- Daniel GW, Rubens EK, McClellan M. Coverage with evidence development for Medicare beneficiaries: Challenges and next steps. *JAMA Intern Med* 2013;173(14):1281-2.
- Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). Types of reimbursement [site Web]. Pricing and reimbursement of medicines. Stockholm, Suède : TLV; 2019. Disponible à : <https://www.tlv.se/in-english/medicines/pricing-and-reimbursement-of-medicines/types-of-reimbursement.html>.
- Drummond M. When do performance-based risk-sharing arrangements make sense? *Eur J Health Econ* 2015;16(6):569-71.
- Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic evaluation for devices and drugs—Same or different? *Value Health* 2009;12(4):402-4.
- Eckermann S, Karnon J, Willan AR. The value of value of information: Best informing research design and prioritization using current methods. *Pharmacoeconomics* 2010;28(9):699-709.
- Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: A regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(7):495-506.
- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Criteria to select and prioritize health technologies for additional evidence generation. Work Package 7: New technologies. Amsterdam, Pays-Bas : EUnetHTA; 2012. Disponible à : <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Selection-prioritisation-criteria-1.pdf>.
- Facey K, Henshall C, Sampietro-Colom L, Thomas S. Improving the effectiveness and efficiency of evidence production for health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2015;31(4):201-6.
- Federal Office of Public Health (FOPH). Coverage with Evidence Development (CED): CED-Checklist for medical interventions. Berne, Suisse : FOPH; 2014. Disponible à : [https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/bezeichnung-der-leistungen/Antragsprozesse%20Allgemeine%20Leistungen/ced-checkliste-fuer-medizinische-interventionen.pdf.download.pdf/CED-Checkliste%20f%C3%BCr%20Medizinische%20Interventionen%20\(D Deutsch%20und%20Englisch\).pdf](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/bezeichnung-der-leistungen/Antragsprozesse%20Allgemeine%20Leistungen/ced-checkliste-fuer-medizinische-interventionen.pdf.download.pdf/CED-Checkliste%20f%C3%BCr%20Medizinische%20Interventionen%20(D Deutsch%20und%20Englisch).pdf).
- Ferrario A et Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: A comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med* 2015;124:39-47.

- Ferrario A et Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. Bruxelles, Belgique : European Commission; 2013. Disponible à : <http://eprints.lse.ac.uk/50513/>.
- Finance and NHS/Medicines et Pharmacy and Industry Group/17080. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014. Londres, Angleterre : Department of Health; 2013. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/282523/Pharmaceutical_Price_Regulation.pdf.
- Fuchs S, Olberg B, Panteli D, Perleth M, Busse R. HTA of medical devices: Challenges and ideas for the future from a European perspective. Health Policy 2017;121(3):215-29.
- Garattini L, Curto A, van de Vooren K. Italian risk-sharing agreements on drugs: Are they worthwhile? Eur J Health Econ 2015;16(1):1-3.
- Garrison LP Jr, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. Value Health 2013;16(5):703-19.
- Gerkens S, Neyt M, San Miguel L, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. Pistes pour améliorer le système belge de conventions article 81 – Synthèse. KCE Report 288Bs. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2017. Disponible à : <https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/T%C3%A9l%C3%A9charger%20la%20synth%C3%A8se%20en%20fran%C3%A7ais%20%2831%20p.%29.pdf>.
- Gibson SG et Lemmens T. Niche markets and evidence assessment in transition: A critical review of proposed drug reforms. Med Law Rev 2014;22(2):200-20.
- Girling A, Lilford R, Cole A, Young T. Headroom approach to device development: Current and future directions. Int J Technol Assess Health Care 2015;31(5):331-8.
- Goeree R, Chandra K, Tarride J-E, O'Reilly D, Xie F, Bowen J, et al. Conditionally funded field evaluations: PATHs coverage with evidence development program for Ontario. Value Health 2010;13(Suppl 1):S8-11.
- Goettsch W. Experiences with managed entry arrangements – Examples from NL [présentation à Milan, Italie - ISPOR 18th Annual European Congress]. Diemen, Pays-Bas : Zorginstituut Nederland; 2015. Disponible à : <https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/461.pdf>.
- Gutiérrez-Ibarluzea I, Chiumente M, Dauben H-P. The life cycle of health echnologies. Challenges and ways forward. Front Pharmacol 2017;8:14.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Forfait innovation [site Web]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2020a. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2035788/fr/forfait-innovation.

- Haute Autorité de Santé (HAS). Guide. Forfait innovation : dépôt de dossier de demande de prise en charge dérogatoire pour un produit innovant – L.165-1-1 du CSS – Dispositif médical, dispositif médical de diagnostic in vitro ou acte. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2020b. Disponible à : https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2792679
- Haute Autorité de Santé (HAS). Parcours du dispositif médical – Guide pratique. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2017. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Les études post-inscription pour les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) [site Web]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2013. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1191960/fr/les-etudes-post-inscription-sur-les-technologies-de-sante-medicaments-dispositifs-medicaux-et-actes.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) – Principes et méthodes. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2011. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf.
- Holleman MS, Uyl-de Groot CA, Goodall S, van der Linden N. Determining the comparative value of pharmaceutical risk-sharing policies in non-small cell lung cancer using real-world data. *Value Health* 2019;22(3):322-31.
- Hollis A. Sustainable financing of innovative therapies: A review of approaches. *Pharmacoeconomics* 2016;34(10):971-80.
- Hutton J, Trueman P, Henshall C. Coverage with evidence development: An examination of conceptual and policy issues. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(4):425-32.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Organisation des soins et services pour la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux afin d'optimiser l'accès au traitement endovasculaire au Québec. Rapport rédigé par Layla Azzi, Lucie Boothroyd, Laurie Lambert et Maria Vutcovici Nocolae. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/INESSS_Avis_TEV.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Normes de qualité relatives à l'implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI) au Québec – Recueil des normes. Document rédigé par l'Unité d'évaluation cardiovasculaire (UÉCV). Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/INESSS_TAVI_normes_qualite_Enonces.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). État des connaissances sur l'implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI). Document rédigé par l'Unité d'évaluation cardiovasculaire (UÉCV). Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/INESSS_TAVI_Etat_connaissances.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'utilisation et des résultats cliniques de l'implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI) au Québec : résultats d'une évaluation sur le terrain à l'échelle provinciale en 2013-2015. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/INESSS_TA_VI_2016.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Nouveaux mécanismes permettant l'accès à des médicaments à caractère jugé prometteur en oncologie : innovation, accès, responsabilité, partage des risques et pérennité. Rapport du Comité d'évaluation des innovations - volet cancer en fin de vie. Montréal, Qc : INESSS; 2012a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Rapport_comite_evaluation_innovation_fin_de_vie.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Réflexion sur l'évaluation terrain en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Rédigé par Dima Samaha en collaboration avec Reiner Banken, Pierre Dagenais et Céline Mercier. Montréal, Qc : INESSS; 2012b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/PartenairesReseaux/Reflexion_EvaluationTerrain_ETMIS.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Implantation valvulaire aortique par cathéter : évaluation des données probantes et synthèse des considérations organisationnelles. Rapport rédigé par Marco Spaziano, Lucy J. Boothroyd, Jason R. Guertin, Hadi Chakor, Yongling Xiao, Laurie J. Lambert et Peter Bogaty. Montréal, Qc : INESSS; 2012c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/ETMIS2012_Vol8_No8.pdf.
- Jaroslowski S et Toumi M. Market Access Agreements for pharmaceuticals in Europe: Diversity of approaches and underlying concepts. BMC Health Serv Res 2011;11:259.
- Kanavos P, Ferrario A, Tafuri G, Siviero P. Managing risk and uncertainty in health technology introduction: The role of managed entry agreements. Glob Policy 2017;8:84-92.
- Kefalas P, Ali O, Jorgensen J, Merryfield N, Richardson T, Meads A, et al. Establishing the cost of implementing a performance-based, managed entry agreement for a hypothetical CAR T-cell therapy. J Mark Access Health Policy 2018;6(1):1511679.
- Kim H, Comey S, Hausler K, Cook G. A real world example of coverage with evidence development in Australia - ipilimumab for the treatment of metastatic melanoma. J Pharm Policy Pract 2018;11:4.
- Klemp M, Fronsdaal KB, Facey K. What principles should govern the use of managed entry agreements? Int J Technol Assess Health Care 2011;27(1):77-83.

- Kramer DB et Kesselheim AS. Coverage of magnetic resonance imaging for patients with cardiac devices: Improving the coverage with evidence development program. *JAMA Cardiol* 2017;2(7):711-2.
- Lefebvre P, Lafeuille M-H, Tiggelaar S. Evaluating non-pharmaceutical technologies at the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dans : Birnbaum HG et Greenberg PE, réd. *Decision making in a world of comparative effectiveness research*. Singapour : Adis, Springer; 2017 : 181-9.
- Levesque K, Coqueblin C, Guillot B, Aubourg L, Avouac B, Carbonneil C, et al. Les études post-inscription en France, quels enjeux pour les dispositifs médicaux. *Thérapie* 2014;69(4):303-12.
- Levin L, Goeree R, Levine M, Krahn M, Easty T, Brown A, Henry D. Coverage with evidence development: The Ontario experience. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27(2):159-68.
- Lewis JR, Kerridge I, Lipworth W. Coverage with evidence development and managed entry in the funding of personalized medicine: Practical and ethical challenges for oncology. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4112-7.
- Lorente R, Antonanzas F, Rodriguez-Ibeas R. Implementation of risk-sharing contracts as perceived by Spanish hospital pharmacists. *Health Econ Rev* 2019;9(1):25.
- Lu CY. Uncertainties in real-world decisions on medical technologies. *Int J Clin Pract* 2014;68(8):936-40.
- Makady A, van Acker S, Nijmeijer H, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. Conditional financing of drugs in the Netherlands: Past, present, and future—Results from stakeholder interviews. *Value Health* 2019a;22(4):399-407.
- Makady A, van Veelen A, de Boer A, Hillege H, Klungel OH, Goettsch W. Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. *Health Policy* 2019b;123(3):267-74.
- Makady A, Nijmeijer H, de Boer A, Hillege JL, Klungel O, Goettsch W. Implementation of conditional reimbursement schemes in HTA practice: Experiences from the Netherlands. *Value Health* 2016;19(7):A348 [abstract HT4].
- Martelli N et van den Brink H. Special funding schemes for innovative medical devices in French hospitals: The pros and cons of two different approaches. *Health Policy* 2014;117(1):1-5.
- Martelli N, van den Brink H, Borget I. New French coverage with evidence development for innovative medical devices: Improvements and unresolved issues. *Value Health* 2016;19(1):17-9.
- McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R, Menon D. Access with evidence development schemes: A framework for description and evaluation. *Pharmacoeconomics* 2010;28(2):143-52.

- McKenna C, Soares M, Claxton K, Bojke L, Griffin S, Palmer S, Spackman E. Unifying research and reimbursement decisions: Case studies demonstrating the sequence of assessment and judgments required. *Value Health* 2015;18(6):865-75.
- Menon D, Stafinski T, Nardelli A, Edwards A. Introduction of a new health technology into a provincial health system: A case study of insulin pump therapy. *Healthc Manage Forum* 2015;28(5):210-4.
- Menon D, Stafinski T, Nardelli A, Jackson T, Jhamandas J. Access with evidence development: An approach to introducing promising new technologies into healthcare. *Healthc Manage Forum* 2011;24(2):42-56.
- Miller FG et Pearson SD. Coverage with evidence development: Ethical issues and policy implications. *Med Care* 2008;46(7):746-51.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Orientations ministérielles – Implantation valvulaire aortique par cathéter. Québec, Qc : MSSS; 2015. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-906-03W.pdf>.
- Mohr PE et Tunis SR. Access with evidence development: The US experience. *Pharmacoeconomics* 2010;28(2):153-62.
- Montilla S, Xoxi E, Russo P, Cicchetti A, Pani L. Monitoring registries at Italian medicines agency: Fostering access, guaranteeing sustainability. *Int J Technol Assess Health Care* 2015;31(4):210-3.
- Nair SC, Viswabandya A, Srivastava A. Diagnosis and management of von Willebrand disease: A developing country perspective. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(5):587-94.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Procedure for the review of Patient Access Scheme proposals. Londres, Angleterre : NICE; 2018. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/PASLU/PASLU-procedure-guide.pdf>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). List of technologies with approved Patient Access Schemes. Londres, Angleterre : NICE; 2017. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit/list-of-technologies-with-approved-patient-access-schemes>.
- Navarria A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, Drago F. Do the current performance-based schemes in Italy really work? "Success fee": A novel measure for cost-containment of drug expenditure. *Value Health* 2015;18(1):131-6.
- Neumann PJ, Chambers JD, Simon F, Meckley LM. Risk-sharing arrangements that link payment for drugs to health outcomes are proving hard to implement. *Health Aff (Millwood)* 2011;30(12):2329-37.

- NHS England. Commissioning through evaluation [site Web]. Londres, Angleterre : NHS England; 2018. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/comm-eval/>.
- NHS England. Methods: Commissioning through evaluation. Londres, Angleterre : NHS England; 2017. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/methods-commissioning-through-evaluation.pdf>.
- NHS England Cancer Drugs Fund Team. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry. Londres, Angleterre : NHS England; 2016. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>.
- O'Malley SP, Selby WS, Jordan E. A successful practical application of Coverage with Evidence Development in Australia: Medical Services Advisory Committee interim funding and the PillCam Capsule Endoscopy Register. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(3):290-6.
- Olberg B, Perleth M, Busse R. The new regulation to investigate potentially beneficial diagnostic and therapeutic methods in Germany: Up to international standard? *Health Policy* 2014;117(2):135-45.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). New health technologies: Managing access, value and sustainability. Paris, France : OECD Publishing; 2017.
- Perman M. Coverage with evidence development allows early adoption, better evaluation. *Manag Care* 2013;22(2):36-7.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Version 5.0. Canberra, Australie : Australian Government - Department of Health; 2016. Disponible à : <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>.
- Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Guidelines for Deeds of Agreement for the Pharmaceutical Benefits Scheme (Version 1.4). Canberra, Australie : Australian Government - Department of Health; 2017. Disponible à : <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/deeds-agreement/Guidelines-for-Deeds-of-Agreement-v1-4.pdf>.
- Pouwels XG, Grutters JP, Bindels J, Ramaekers BL, Joore MA. Uncertainty and coverage with evidence development: Does practice meet theory? *Value Health* 2019;22(7):799-807.
- Ramsay CR, Grant AM, Wallace SA, Garthwaite PH, Monk AF, Russell IT. Statistical assessment of the learning curves of health technologies. *Health Technol Assess* 2001;5(12):1-79.
- Rawson NS. Alignment of health technology assessments and price negotiations for new drugs for rare disorders in Canada: Does it lead to improved patient access? *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2020;27(1):e48-e64.

- Relyea-Chew A. Ethical considerations in CMS's coverage with evidence development. *J Am Coll Radiol* 2011;8(12):838-41.
- Robinson MF, Mihalopoulos C, Merlin T, Roughead E. Characteristics of managed entry agreements in Australia. *Int J Technol Assess Health Care* 2018;34(1):46-55.
- Rothery C, Claxton K, Palmer S, Epstein D, Tarricone R, Sculpher M. Characterising uncertainty in the assessment of medical devices and determining future research needs. *Health Econ* 2017;26(Suppl 1):109-23.
- Ruof J, Schwartz FW, Schulenburg JM, Dintsios C-M. Early benefit assessment (EBA) in Germany: Analysing decisions 18 months after introducing the new AMNOG legislation. *Eur J Health Econ* 2014;15(6):577-89.
- Sauerland S. Implementing the new German law on coverage with evidence development (CED) for non-drug interventions [cité dans Martelli et van den Brink, 2014 et dans Olberg *et al.*, 2014]. Berlin, Allemagne : ISPOR 15th Annual European Congress – 2012.
- Scott AM. Health technology assessment in Australia: A role for clinical registries? *Aust Health Rev* 2017;41(1):19-25.
- Skipka G, Wieseler B, Kaiser T, Thomas S, Bender R, Windeler J, Lange S. Methodological approach to determine minor, considerable, and major treatment effects in the early benefit assessment of new drugs. *Biom J* 2016;58(1):43-58.
- Sorenson C, Tarricone R, Siebert M, Drummond M. Applying health economics for policy decision making: Do devices differ from drugs? *Europeace* 2011;13(Suppl 2):ii54-8.
- Stafinski T, McCabe CJ, Menon D. Funding the unfundable: Mechanisms for managing uncertainty in decisions on the introduction of new and innovative technologies into healthcare systems. *Pharmacoeconomics* 2010;28(2):113-42.
- Tarricone R, Torbica A, Drummond M. Key recommendations from the MedtechHTA Project. *Health Econ* 2017;26(Suppl 1):145-52.
- The Economist Intelligence Unit. Value-based healthcare in Germany: From free price-setting to a regulated market. Londres, Angleterre : The Economist Intelligence Unit Ltd.; 2015. Disponible à : <http://www.eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/Value-based%20Healthcare%20in%20Germany.pdf>.
- Toumi M, Jaroslowski S, Sawada T, Kornfeld A. The use of surrogate and patient-relevant endpoints in outcomes-based market access agreements: Current debate. *Appl Health Econ Health Policy* 2017;15(1):5-11.
- Towse A et Garrison LP Jr. 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. *Pharmacoeconomics* 2010;28(2):93-102.

- Trueman P, Grainger DL, Downs KE. Coverage with Evidence Development: Applications and issues. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(1):79-85.
- Tuffaha HW et Scuffham PA. The Australian managed entry scheme: Are we getting it right? *Pharmacoeconomics* 2018;36(5):555-65.
- Tunis SR et Chalkidou K. Coverage with evidence development: A very good beginning, but much to be done. Commentary to Hutton et al. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(4):432-5.
- Vallejo-Torres L, Steuten L, Parkinson B, Girling AJ, Buxton MJ. Integrating health economics into the product development cycle: A case study of absorbable pins for treating hallux valgus. *Med Decis Making* 2011;31(4):596-610.
- Vallejo-Torres L, Steuten LM, Buxton MJ, Girling AJ, Lilford RJ, Young T. Integrating health economics modeling in the product development cycle of medical devices: A Bayesian approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(4):459-64.
- Van de Wetering EJ, van Exel J, Brouwer WB. The challenge of conditional reimbursement: Stopping reimbursement can be more difficult than not starting in the first place! *Value Health* 2017;20(1):118-25.
- Verghese NR, Barrenetxea J, Bhargava Y, Agrawal S, Finkelstein EA. Government pharmaceutical pricing strategies in the Asia-Pacific region: An overview. *J Mark Access Health Policy* 2019;7(1):1601060.
- Villa F, Tutone M, Altamura G, Antignani S, Cangini A, Fortino I, et al. Determinants of price negotiations for new drugs. The experience of the Italian Medicines Agency. *Health Policy* 2019;123(6):595-600.
- Vitry A et Roughead E. Managed entry agreements for pharmaceuticals in Australia. *Health Policy* 2014;117(3):345-52.
- Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing, or patient access scheme? A framework for coverage decisions. *Value Health* 2012a;15(3):570-9.
- Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing or patient access scheme? A framework for coverage decisions. CHE Research Paper 77. York, Royaume-Uni : Centre for Health Economics (CHE), University of York; 2012b. Disponible à : https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHER_P77_a_framework_for_coverage_decisions_only_in_research_evidence_development.pdf.
- Windrum P et García-Goñi M. A neo-Schumpeterian model of health services innovation. *Res Policy* 2008;37(4):649-72.
- Yoo S-L, Kim D-J, Lee S-M, Kang W-G, Kim S-Y, Lee JH, Suh D-C. Improving patient access to new drugs in South Korea: Evaluation of the national drug formulary system. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(2):288.

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid) Date de la recherche : avril 2017 Limites : 2007 -; anglais, français Dernière mise à jour : novembre 2019	
1	(managed entry OR (conditional ADJ (coverage* OR reimbursement)) OR ("access with" OR "coverage with") ADJ2 evidence*) OR ((patient access OR outcomes-based OR risk-sharing OR Evidence generation) ADJ4 (scheme* OR agreement* OR arrangement*)) OR (performance-based ADJ4 arrangement*) OR ((adaptive OR conditionnal) ADJ licensing)).ti,ab,kf

Embase (Ovid) Date de la recherche : avril 2017 Limites : 2007 -; anglais, français; Embase Dernière mise à jour : novembre 2019	
1	(managed entry OR (conditional ADJ (coverage* OR reimbursement)) OR ("access with" OR "coverage with") ADJ2 evidence*) OR ((patient access OR outcomes-based OR risk-sharing OR Evidence generation) ADJ4 (scheme* OR agreement* OR arrangement*)) OR (performance-based ADJ4 arrangement*) OR ((adaptive OR conditionnal) ADJ licensing)).ti,ab,kw

EBM Reviews (Ovid): Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database Date de la recherche : avril 2017 Limites : 2007 -; anglais, français Dernière mise à jour : novembre 2019	
1	(managed entry OR (conditional ADJ (coverage* OR reimbursement)) OR ("access with" OR "coverage with") ADJ2 evidence*) OR ((patient access OR outcomes-based OR risk-sharing OR Evidence generation) ADJ4 (scheme* OR agreement* OR arrangement*)) OR (performance-based ADJ4 arrangement*) OR ((adaptive OR conditionnal) ADJ licensing)).ti,hw,kw

* troncature si à la fin d'un mot; * sujet principal si devant un descripteur; / descripteur; exp descripteur et termes spécifiques et associés; ti titre; ab résumé; kw mots-clés de l'auteur; mp titre, titre original, résumé, descripteurs, qualificatif, nom de substance et autres champs texte; th therapy; sh descripteur; fs sous-descripteur attaché à n'importe quel descripteur

ANNEXE B

Sites Web consultés

International

- HTAi (<http://vortal.htai.org/?q=organisations>)

Europe

- EUnetHTA (<http://www.eunethta.eu/>)

Canada

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé-ACMTS (<http://www.cadth.ca/fr>)
- Alberta Health Services-AHS (<http://www.albertahealthservices.ca/>)
- Bureau du stratège en chef de l'innovation en santé (<http://health.gov.on.ca/fr/pro/programs/ochis/default.aspx>)
- Health Quality Ontario-HQO (<http://www.hqontario.ca/>)
- Institute of Health Economics-IHE (<http://www.ihe.ca/>)
- Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>)

Allemagne

- Federal Joint Committee-GB-A (<http://www.english.g-ba.de/>)
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care-IQWiG (<https://www.iqwig.de/en/home.2724.html>)

Australie

- Medical Services Advisory Committee-MSAC (<http://www.msac.gov.au/>)

Belgique

- Centre fédéral d'expertise des soins de santé-KCE (<http://kce.fgov.be/fr>)

États-Unis

- Agency for Healthcare Research and Quality-AHRQ (<https://www.ahrq.gov/>)
- Centers for Medicare & Medicaid Services-CMS (<https://www.cms.gov/>)

Espagne

- Galician Agency for Health Technology Assessment-AVALIA-T (<http://avalia-t.sergas.es/Paxinas/web.aspx?tipo=paxlct&idTax=12028>)
- Basque Office for Health Technology Assessment-OSTEBA (<http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkoste01/en/>)

France

- Haute Autorité de Santé-HAS (<https://www.has-sante.fr/portail/>)
- Ministère des Solidarités et de la Santé (<http://solidarites-sante.gouv.fr/>)

Italie

- Italian Medicines Agency-AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/en>)

Grande-Bretagne

- Healthcare Improvement Scotland-HIS (<http://www.healthcareimprovementscotland.org/>)
- National Institute for Health and Care Excellence-NICE (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health Service England-NHS England (<https://www.england.nhs.uk/>)

Suisse

- Office fédéral de la santé publique-OFSP (<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home.html>)

Autre

- Google (<http://www.google.ca>)

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

