

# THERAPIES CELLULAIRES ET GENIQUES : UN SYSTEME DE FINANCEMENT A REINVENTER

Working Paper n°2

Novembre 2019

A S T E R **è** S  
p r o d u c t e u r d ' i d é e s

L'entreprise bluebird bio a demandé au cabinet ASTERES de produire deux Working Papers pour contribuer à la réflexion sur les thérapies cellulaires et géniques, sur les modèles économiques des entreprises pharmaceutiques, et sur le système de financement. Ce document, constitue le premier Working Paper. La conduite de cette étude a été financée par bluebird bio.

Il a été rédigé par Pierre BENTATA, docteur en économie. Les propos tenus n'engagent que ses auteurs et en aucun cas le commanditaire.



**Pierre BENTATA**  
Docteur en économie

## 1. La temporalité des coûts interdit le financement à l'acte

- 1.1 La temporalité des coûts et des bénéfices est décorrélée
- 1.2 De la R&D à la commercialisation, les coûts sont élevés
- 1.3 Les traitements ont des effets incertains à long-terme
- 1.4 Ces traitements s'inscrivent dans une révolution médicale ayant fait ses preuves

## 2. La valeur doit fonder le nouveau modèle de financement

- 2.1 Les thérapies poursuivent une logique économique particulière : les îlots monopolistiques
- 2.2 Les propositions de financement associent échelonnement des remboursements et partage des risques

## Conclusion

## Résumé

Le développement de thérapies cellulaires et géniques laisse entrevoir la possibilité que des maladies génétiques actuellement fatales ou chroniques soient guéries dans les années à venir. Parce qu'elles ont une efficacité thérapeutique supérieure au traitement existant ou parce qu'elles sont utilisées pour soigner des maladies qui souvent n'avaient pas encore de traitement, ces thérapies ont une valeur très importante.

Pour autant, ces thérapies posent des nouveaux défis pour les systèmes de financement de médicaments, entre autres dû à leurs prix qui sembleraient particulièrement élevés. Pour autant, ils sont en réalité en adéquation avec les bénéfices qu'ils procurent mais pour le comprendre, il est nécessaire de considérer les spécificités de ces thérapies par rapport aux traitements chroniques ou palliatifs. Là où ces derniers permettent de maintenir un patient dans un état stable ou de retarder la dégradation de son état de santé, les thérapies cellulaires et géniques offrent l'opportunité de véritablement soigner et s'avèrent capables d'améliorer durablement l'état de santé des patients.

Sur le plan financier, cela se traduit par une décorrélation de la temporalité des coûts et des bénéfices : avec un traitement chronique ou palliatif, les soins sont rendus à intervalles réguliers, sur une période aisément prévisible et l'état du patient est lui aussi prévisible, suivant les cycles d'intervention. Il est donc possible d'échelonner les frais puisque la relation entre le patient et les fournisseurs et producteurs de soins se répète dans le temps : la tarification à l'acte ou au service rendu est donc adéquate.

Avec les thérapies cellulaires et géniques à vocation curative en revanche, le soin est administré généralement en une seule fois, puis son effet perdure, améliorant l'état du patient dans le temps. Dès lors, il est impossible d'échelonner les frais relatifs aux services médicaux : toutes les dépenses, autrefois lissées dans le temps, sont réalisées en une seule fois.

Ce changement profond dans la logique du soin explique l'écart perçu entre le prix des traitements chroniques et palliatifs et celui des thérapies cellulaires et géniques. Les premiers ont des coûts et des bénéfices qui coïncident dans le temps alors que les secondes ont un coût élevé qui précède d'importants bénéfices dont l'ensemble des effets ne peuvent s'apprécier que dans le temps. Or, coût élevé et valeur thérapeutique élevée forment une combinaison qui diffère de la plupart des traitements actuels sur lesquels sont fondés les systèmes de remboursement. Les thérapies cellulaires et géniques, caractérisées par cette combinaison, posent donc un problème de financement : une dépense immédiate, à court terme doit être consentie pour obtenir des effets positifs échelonnés dans le temps. Dès lors, la tarification à l'acte ne peut plus fonctionner car elle devient inabordable pour l'organisme en charge de payer. Et cela, d'autant plus que les effets à long terme de ces thérapies sont encore insuffisamment connus, rendant encore plus difficile l'estimation de leur valeur globale au moment de leur introduction.

En conséquence, il paraît nécessaire d'inventer un modèle de financement de ces thérapies fondé sur leur valeur thérapeutique, et prenant en considération leur potentiel de guérison mais aussi le niveau d'incertitude de leurs effets à long terme.

Un modèle efficace doit alors proposer un remboursement échelonné dans le temps et fondé sur le partage des risques. Cela signifie que l'organisme qui fait office de payeur a une dette envers le producteur ou l'assureur qu'il rembourse dans le temps, selon l'état de santé des patients traités. A cet égard, deux systèmes se distinguent actuellement : le paiement à la performance échelonné et la licence.

LA TEMPORALITE DES COUTS  
INTERDIT LE FINANCEMENT A L'ACTE

## 1.1 La temporalité des coûts et des bénéfices est décorrélée

Le développement de thérapies cellulaires et géniques laisse entrevoir la possibilité que des maladies rares actuellement fatales ou chroniques soient guéries dans les années à venir.<sup>1</sup> Parce qu'elles ont une efficacité thérapeutique supérieure au traitement existant ou parce qu'elles sont utilisées pour soigner des maladies qui n'avaient pas encore de traitement, ces thérapies ont une valeur très importante.

Jusqu'à présent, ces nouveaux traitements ont été peu utilisés en raison principalement des questions de financement. Ainsi, Glybera, la première thérapie génique approuvée en Europe en 2012, a été retirée du marché en 2017 après n'avoir été utilisée commercialement qu'une seule fois en 2015, à un prix réduit par rapport à son prix de vente.<sup>2</sup> Cela s'explique non seulement par la rareté de la maladie à traiter – déficience en lipoprotéine lipase – mais aussi par le coût du traitement estimé à 1,4 million d'euros par patient.<sup>3</sup> Dans d'autres cas, les traitements ont nécessité un aménagement du système de financement. Strimvelis – pour le traitement d'enfants atteints d'alymphocytose ou syndrome du « bébé bulle » - approuvé en 2016 en Europe avec un coût de 665 mille dollars par patient a fait l'objet d'un accord avec GlaxoSmithKline, alors propriétaire de la thérapie, afin de mettre en place un remboursement subordonné aux résultats de la thérapie. La même stratégie a été adoptée aux Etats-Unis dans le cas de Kymriah, le premier traitement CAR-T pour les enfants et adolescents souffrant de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, en 3ème ligne ou plus, dont le coût s'élève à 475 mille dollars par patient.<sup>4</sup>

**Si ces prix semblent très élevés, ils sont pourtant en adéquation avec les bénéfices qu'ils procurent.**

En phase d'essai clinique, Kymriah a offert un taux de rémission à 3 mois de 81% là où le taux de survie était de 5% avec les chimiothérapies et les transplantations de cellules souches.<sup>5</sup> De même, Yescarta, dont le prix est de 373 mille dollars, offre aux patients atteints de lymphomes à grandes cellules B un taux de rémission de 51%, là où les traitements standards n'offrent qu'une espérance de vie de 6 mois.<sup>6</sup>

Ainsi, ce qui caractérise ces thérapies est le fait que leur valeur augmente tout au long de la vie du patient, après généralement une seule administration. En effet, c'est l'amélioration de l'état de santé du patient, voire sa guérison, qui distingue ces thérapies des traitements standards. Là où le traitement traditionnel permettait de maintenir le patient dans un état stable ou retardait la dégradation de son état de santé, ces thérapies offrent l'opportunité de véritablement soigner, et s'avèrent capables d'améliorer durablement l'état de santé des patients.

---

<sup>1</sup> R Hettle et al., « The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products : an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal », *Health Technology Assessment*, 21(7) : 1-204, 2017.

<sup>2</sup> European Biotechnology, Up to Date : Uniqure withdraws €1m drug Glybera from market 2017, <https://european-biotechnology.com/up-to-date/latestnews/news/unique-withdraws-eur1m-drug-glybera-frommarket.html>.

<sup>3</sup> *Ibid.*

<sup>4</sup> MIT NewDigs, *Designing financial solutions to ensure affordable access to cures. An overview of the MOT FoCUS*, 23 August 2018.

<sup>5</sup> American Society of Gene & Cell Therapy, *Addressing the value of gene therapy, enhancing patient access to transformative treatments*, May 2018.

<sup>6</sup> M Crump et al., « Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study », *Blood*, 130(16) : 1800-1808, 2017.

LS Raut & PP Chakrabarti, « Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma », *South Asian Journal of Cancer*, 3(1) : 66-70, 2014.

Sur le plan du financement, cela implique une divergence fondamentale.

- **Avec un traitement chronique ou palliatif**, les services de soins sont rendus à intervalles réguliers, sur une période que le clinicien et le producteur peuvent aisément prévoir. De même, l'état de santé du patient est soit stabilisé, grâce au traitement répété, soit cyclique, alternant entre des périodes de stabilité voire d'amélioration et des périodes de dégradation, durant lesquelles le traitement est à nouveau administré. En conséquence, la méthode d'une tarification « au service rendu », ou « à l'acte » est adéquate, car la relation du patient avec les fournisseurs et producteurs de soins est assimilable à un contrat de location de long terme.<sup>7</sup>
- **Avec un traitement à vocation curative**, le soin est administré généralement en une seule fois, puis son effet perdure et se fait ressentir tout au long de la vie du patient. **La relation du patient avec les fournisseurs et producteurs de soins s'assimile à un achat de services médicaux.** Dès lors, il est impossible pour les fournisseurs et producteurs d'échelonner les frais relatifs aux services médicaux, de lisser les dépenses et donc d'imposer un prix relativement bas. L'ensemble des dépenses, autrefois échelonnées dans le temps, est réalisée à un instant donné et doit donc transparaître dans un prix unique.

## 1.2 De la R&D à la commercialisation, les coûts sont élevés

A cette différence de temporalité s'ajoute le fait que ces thérapies sont particulièrement coûteuses. La plus grande complexité des maladies traitées, combinée au fait que les essais sont plus difficiles en raison de la petite taille de la population, conduit les dépenses de R&D à suivre une loi dite de EROOM – ou Moore inversée – qui implique de doubler les dépenses de R&D tous les 9 ans pour conserver un nombre constant de molécules commercialisées.<sup>8</sup> Ainsi, entre 2000 et 2009, la part de la R&D dans les coûts totaux de production et de commercialisation est passée de 23% à 34% et cette croissance explique à elle seule l'augmentation générale des coûts de production des médicaments.<sup>9</sup> Lorsqu'on intègre l'ensemble des coûts de R&D, le prix moyen d'un médicament innovant semble dépasser les 2 milliards d'euros.<sup>10,11</sup>

---

<sup>7</sup> E Mulin, « An \$850,000 Price Tag on Gene Therapy Shouldn't Freak You Out – Yet », 2018, *op. cit.*

<sup>8</sup> JW Scannel et al. « Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency », *Nature Reviews Drug Discovery*, 11: 191-200, 2012.

F Pammolli et al. « The productivity crisis in pharmaceutical R&D », *Nature Reviews Drug Discovery*, 10: 428-438, 2011.

<sup>9</sup> E Berndt, « Decline in Economics Returns from New Drugs Raises Questions about Sustaining Innovations », *Health Affairs*, 34(2) : 245-252, 2015.

<sup>10</sup> JA DiMasi et al., « The price of innovation : new estimates of drug development costs », *Journal of Health Economics*, 22(2) : 151-185, 2003.

<sup>11</sup> L'estimation du coût de production d'un médicament varie grandement d'une étude à l'autre. L'estimation la plus conservatrice aboutit à un coût de 1 milliards de dollars, mais plusieurs études observant un échantillon aléatoire de laboratoires tendent vers un coût proche de 3 milliards. De même, en observant les dépenses de R&D des 15 laboratoires les plus innovants sur les 10 dernières années, le coût de production semble supérieur à 4 milliards de dollars. Voir : Deloitte, *A new future for R&D? Measuring the return from pharmaceutical innovation*, 2017; JA DiMasi, H Grabowski & R Hansen, « Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs », *Journal of Health Economics*, 47:20-33, 2016 et P Bentata, *Médicaments innovants : les prix sont-ils trop élevés ?*, Institut Molinari, 3 octobre 2016.



Pour autant, certains critiquent cet argument au motif que les laboratoires bénéficient de soutiens publics<sup>12</sup> et dépensent autant en marketing qu'en R&D.<sup>13</sup> Ces arguments suggèrent que le prix des médicaments pourrait être plus faible sans nuire à l'innovation médicale. Néanmoins, les dépenses de marketing et de R&D ne sont pas des substituts mais des compléments, car les investissements dépendent des anticipations de retours sur investissement qui dépendent eux-mêmes en partie du marketing. Par ailleurs, plusieurs thérapies pourtant efficaces, telles que les bêta-bloquants, sont sous-utilisées par les patients et sous prescrites par les médecins, ce qui implique d'investir en marketing pour atteindre les patients.<sup>14</sup>

L'innovation médicale est donc une activité particulièrement risquée. Or, lorsqu'elle est assurée par les entreprises, celle-ci est financée presque exclusivement par des fonds privés – 99,7%.<sup>15</sup> Autrement dit, **les entreprises produisant des innovations médicales sont en concurrence avec l'ensemble des autres entreprises présentes sur les marchés financiers pour attirer des investisseurs**. Aussi, puisque leur activité est risquée et requière de mobiliser d'importantes sommes sur un grand nombre d'années, le retour sur investissement doit être d'autant plus élevé pour pouvoir concurrencer les entreprises des autres secteurs.<sup>16</sup> D'un point de vue économique, le risque inhérent à l'activité entraîne une volatilité des rendements qui nécessite à son tour des rémunérations plus élevées en cas de succès.

Contrairement à la production de certains médicaments, pour lesquels les coûts de R&D représentent la quasi-totalité des coûts de production, les thérapies cellulaires et géniques se caractérisent par d'importants coûts variables proportionnels – coûts nécessaires à la production de chaque unité. Il s'agit des coûts relatifs à la collecte des cellules, leur modification, leur mise en culture, et leur réinjection, le tout dans un écosystème contrôlé qui implique des coûts importants d'infrastructures et le recours à un personnel ayant une formation spécifique de grande qualité.<sup>17</sup>

**Coût élevé et valeur élevée forment une combinaison qui diffère de la plupart des traitements actuels sur lesquels sont fondés les systèmes de remboursement**. En effet, un traitement palliatif ou chronique, qui se répète dans le temps, peut être amorti sur le long terme, permettant aux entreprises d'amortir dans le temps les coûts de production et de R&D et aux organismes de remboursement d'échelonner les dépenses dans le temps. Du point de vue économique, le calcul est donc assez simple et le financement est aisé à mettre en œuvre.<sup>18</sup>

Dans le cas de traitements à très haute valeur ajoutée – dont l'ensemble des coûts a lieu dans un intervalle de temps très restreint – puisqu'une seule administration ou un traitement de quelques

---

<sup>12</sup> AS Kesselheim, YT Tan et J Avom, « The roles of academia, rare diseases, and repurposing in the development of the most transformative drugs », *Health Affairs*, 34(2) : 286-293, 2015.

<sup>13</sup> R Fonseca et al., « The Importance of Economic Trade-offs in Cancer Drug Pricing », *Mayo Clinic Proceedings*, 93(8) : 976-979, 2018.

<sup>14</sup> *Ibid.*

<sup>15</sup> B Lemoine, 2004, *op. cit.*

<sup>16</sup> Chan L, J Lakonishok & T Sougiannis, « The Stock Market Valuation of R&D Expenditures », *Journal of Finance*, 56(6) : 2431-2456, 2001.

<sup>17</sup> BMJ, « Childhood leukemia : Novartis immunotherapy drug approved after deal with NHS », 362 : k3799, 2018.

T Morrow, « Novartis's Kymriah : Harnessing Immune System Comes With Worry About Reining Costs », *Managed Care*, 26(10) : 28-30, 2017.

MIT NewDigs, *Designing financial solutions to ensure affordable access to cures. An overview of the MOT FoCUS*, 23 August 2018.

<sup>18</sup> MIT NewDigs FoCUS Project, *Research Brief*, 2018F210-v027-Launches, 2018.

semaines ou mois est nécessaire – **le financement devient problématique car une dépense, très élevée en raison de leur valeur, survient avant que les effets positifs n'apparaissent que plus tard** : une dépense immédiate, à court terme doit être consentie pour obtenir des effets positifs échelonnés dans le temps. Dès lors, la tarification à l'acte ne peut plus fonctionner car elle devient inabordable pour l'organisme en charge de payer. A titre d'illustration, l'Institute for Clinical and Economic Review estimait qu'avec des prix des thérapies géniques fixés en moyenne, entre 1 et 2 millions de dollars, si ces thérapies étaient fournies à 10% des patients atteints de pathologies génétiques, le coût pourrait s'élever à 3 000 milliards de dollars pour les Etats-Unis.<sup>19</sup>

Par ailleurs, une tarification à l'acte dans un contexte d'innovations médicales peut aussi être contre-productive en incitant les prestataires à multiplier les actes de soins peu efficaces au lieu de les encourager à utiliser des thérapies plus efficaces. En conséquence, même si les prix étaient plus faibles, une tarification à l'acte ne favoriserait pas l'adoption des meilleures thérapies et pourrait au contraire en ralentir la diffusion.<sup>20</sup>

### 1.3 Les traitements ont des effets incertains à long-terme

La question du coût global des thérapies cellulaires et géniques et de l'impossibilité de les échelonner dans le temps par les méthodes de financement traditionnelles est rendue encore plus complexe du fait de l'incertitude qui demeure sur les effets à long terme de ces thérapies.

Pour le moment, les gains cliniques, à moyen et long termes, sont difficiles à prévoir car aucune donnée de long terme n'est encore disponible.<sup>21</sup> Les patients traités actuellement représentent la première génération de bénéficiaires. De plus, le nombre de patients, relativement faible, ne permet pas de généraliser les résultats observés. Aussi, les rémissions observées pourraient n'être que temporaires ; de même, les coûts pourraient s'avérer plus élevés qu'anticipés, en raison de l'apparition d'effets secondaires ou de complications. Par exemple, 79% des enfants traités par Kymriah ont été victimes du syndrome de relargage des cytokines, et 49% des cas ont été jugés sévères – supérieurs au grade 3 – impliquant un séjour en soins intensifs. Si de tels effets devaient se généraliser ou se répéter au cours du temps pour de nombreux patients, les coûts des thérapies en seraient augmentés, ce qui réduirait leur valeur.

**Cette incertitude, structurelle et que seul le temps permettra d'atténuer, réduit encore la crédibilité d'une tarification à l'acte** car il devient impossible de fixer un prix global représentant la valeur future du traitement, définie à partir de l'état de santé du patient tout au long de sa vie.

---

<sup>19</sup> ICER, *Gene therapy : Understanding the Science, Assessing Evidence, and Paying for Value*, 2017.

<sup>20</sup> R Wang, « Where Economics Meets Medicine : Innovation in Health Care Delivery for High-Value Care », *Leonard Davis Institute of Health Economics*, 3 August 2017, <https://ldi.upenn.edu/sumr-blog/where-economics-meets-medicine-innovation-health-care-delivery-high-value-care>.

<sup>21</sup> F Ali, T Slocomb & M Werner, « Curative regenerative medicines : preparing health care systems for the coming wave », *In Vivo*, 34(10) : 26-33, 2016.

## 1.4 Ces traitements s'inscrivent dans une révolution médicale ayant fait ses preuves

Pour autant, cette incertitude ne doit pas être un motif pour retarder l'introduction de ces thérapies. En effet, **ces innovations s'inscrivent dans la révolution médicale qui a débuté il y a un demi-siècle et a largement contribué à la croissance des pays développés.** Or, ce recul historique permet de comprendre que les innovations médicales jouent un rôle positif sur les sociétés, malgré les difficultés qu'elles imposent et les incertitudes qui les accompagnent.

Ainsi, au cours des 50 dernières années, la moitié de la croissance économique des Etats-Unis a été portée par les innovations médicales<sup>22</sup> et pour chaque dollar dépensé dans les thérapies innovantes, les dépenses totales de santé ont baissé de 7,2 dollars.<sup>23</sup> De même, chaque dollar dépensé dans le traitement du cancer aujourd'hui s'accompagne d'une augmentation de la productivité de 10 dollars.<sup>24</sup> A cet égard, les nouveaux traitements contre le cancer sont couramment tarifés à des prix supérieurs à 100 mille euros par an.<sup>25</sup> Les recherches économiques montrent que les bénéfices des traitements du cancer ont historiquement été largement supérieurs à leurs coûts. Par exemple, entre 1988 et 2000, les investissements dans la recherche sur le cancer ont amélioré les taux de survie des patients, générant 23 millions d'années de vie additionnelle et 1,9 mille milliards de dollars de valeur sociale pour les Américains.<sup>26</sup> Or, les fournisseurs de soins et les entreprises pharmaceutiques ont récupéré entre 5% et 19% de cette valeur sur la période, le reste étant récupéré directement par les patients eux-mêmes.<sup>27</sup>

Si l'on considère seulement 4 problèmes de santé que sont le diabète, les attaques cardiaques, troubles musculosquelettiques et le cancer colorectal, les innovations médicales ont permis d'augmenter le PIB américain de 106 milliards de dollars en 2010 et fourni un bénéfice net de 23,6 milliards de dollars à l'économie américaine grâce à une augmentation de la productivité, du temps de travail et à une baisse des dépenses globales de santé.<sup>28</sup> Mieux encore, si l'on parvenait à trouver un traitement à même de repousser la déclaration moyenne de la maladie d'Alzheimer de 5 ans, cela générerait une économie de 83 milliards de dollars aux Etats-Unis à horizon 2030 et de 367 milliards de dollars à horizon 2050.<sup>29</sup>

Ces quelques chiffres ne sont que des illustrations mais ils permettent de rappeler que, jusqu'à présent, et en dépit des incertitudes quant à leurs effets à long terme, les innovations ont toujours favorisé l'activité économique et participé à réduire les dépenses de santé à moyen terme.<sup>30</sup>

---

<sup>22</sup> KM Murphy & RH Topel, « The Value of Health and Longevity », *Journal of Political Economy*, 114(5) : 871-904, 2006.

<sup>23</sup> F Lichtenberg, « Benefits and Costs of Newer Drugs : An Update », *NBER WP no 8996*, 2002.

<sup>24</sup> R DeVol & A Bedroussian, *An Unhealthy America. The Burden of Chronic Disease*, Milken Institute, 2007.

<sup>25</sup> D Light & H Kantarjian, « Market spiral pricing of cancer drugs », *Cancer*, 119(22) : 3900-3902, 2013.

<sup>26</sup> DN Lakdawalla et al., « An economic evaluation of the war on cancer », *Journal of Health Economics*, 29(3) : 333-346, 2010.

<sup>27</sup> DN Lakdawalla et al., « An economic evaluation of the war on cancer », *Journal of Health Economics*, 29(3) : 333-346, 2010.

<sup>28</sup> A Chatterjee et al., *Healthy Savings. Medical Technology and the Economics Burden of Disease*, Milken Institute, 2014.

<sup>29</sup> Alzheimer's Association, « Alzheimer's Disease Treatments=Savings for Medicare and Medicaid », *FactSheet*, March 2014, [http://act.alz.org/site/DocServer/112114\\_treatments\\_savings.pdf?docID=40162](http://act.alz.org/site/DocServer/112114_treatments_savings.pdf?docID=40162).

<sup>30</sup> R Fonseca et al., « The Importance of Economic Trade-offs in Cancer Drug Pricing », *Mayo Clinic Proceedings*, 93(8) : 976-979, 2018.

LA VALEUR DOIT FONDER LE  
NOUVEAU MODELE DE  
FINANCEMENT

## 2.1 Les thérapies poursuivent une logique économique particulière : les îlots monopolistiques

Un marché pharmaceutique qui se concentre sur les produits ciblant des petites populations a des fondamentaux économiques qui diffèrent grandement de ceux pour lesquels la réglementation et les règles de propriété intellectuelle ont été développées.<sup>31</sup>

En effet, le développement de ces produits implique un changement de la stratégie de fixation du prix. Historiquement, les entreprises ont eu tendance à se concentrer sur des produits destinés à un large public. Puisque les coûts fixes de R&D ne sont pas corrélés avec le nombre de patients potentiels, il n'était pas particulièrement profitable de développer des produits à forte valeur thérapeutique mais destinée à un petit groupe ; au contraire, des produits ayant une valeur thérapeutique moindre pouvaient être rentables à condition de rencontrer un public important.

Face à cette réalité, les pays développés ont d'abord mis en place des règles renforçant l'incitation à se concentrer sur la médecine de précision. Aux Etats-Unis par exemple, dès 1983, l'Orphan Drug Act, fournissait des crédits d'impôt et des périodes étendues d'exclusivité pour les entreprises développant des produits destinés à moins de 200 mille patients. De même, dès 2000, le Règlement sur les médicaments orphelins établissait une procédure centralisée à l'échelle de l'Union Européenne de désignation des médicaments orphelins et instaurait un ensemble de mesures visant à inciter les entreprises à investir dans la recherche et le développement de médicaments orphelins.<sup>32</sup>

Depuis 35 ans, les avancées dans la compréhension du génome ainsi que dans le développement de technologies relatives aux biomarqueurs ont amélioré la capacité des entreprises à développer des produits de précision.<sup>33</sup> Or, « la médecine de précision ainsi que les produits orphelins ont, en moyenne, des prix plus élevés que les autres traitements [...] ces prix élevés sont le résultat d'un effet de sélection des produits mis sur le marché plutôt que d'une règle particulière relative aux maladies orphelines. »<sup>34</sup>

Si une pathologie concerne une population particulièrement restreinte, **seuls les traitements ayant une très forte valeur seront mis sur le marché**, les autres n'étant pas rentables puisqu'ils auront une valeur unitaire faible pour un petit nombre d'unités. En conséquence, puisque seuls les produits à forte valeur potentielle seront mis sur le marché, les entreprises anticiperont nécessairement un prix et des profits élevés, qui justifient les efforts de développement d'un tel produit. Ainsi, sur le segment des traitements de précision, le prix d'équilibre est mécaniquement plus élevé que sur celui des autres traitements et le nombre d'acteurs est toujours très faible.

Par ailleurs, contrairement aux autres médicaments, la concurrence post-patente ne devrait pas être intense en raison justement de la petite taille de la population ciblée et, dans le cas des thérapies cellulaires et géniques, du fait que les traitements guérissent les patients. En conséquence, le traitement s'applique à une population qui ne cesse de se réduire, ce qui réduit l'attractivité d'un traitement pour les entreprises et donc l'intensité concurrentielle. Ainsi, les coûts fixes élevés qui

---

<sup>31</sup> C Garthwaite, « Pricing and Innovation in a Changing Market », *NBER Reporter*, Number 3, 2018.

<sup>32</sup> CE No 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:fr:PDF>.

<sup>33</sup> N Bagley, et al., « The Orphan Drug Act at 35 : Observations and an Outlook for the Twenty-First Century », *Innovation Policy and The Economy*, 19 : 97-137, 2019.

<sup>34</sup> C Garthwaite, « Pricing and Innovation in a Changing Market », *NBER Reporter*, Number 3, 2018.

agissent comme des coûts d'entrée combinés à la perspective d'une concurrence prix intense rendent le marché très peu attractif pour les nouveaux entrants. A cet égard, alors que 50% des médicaments non-orphelins (small-molecule non-orphan) ont connu une concurrence des génériques à la fin de la période d'exclusivité, seulement 33% des médicaments orphelins (small-molecule orphan) ont été concurrencés par des génériques.<sup>35</sup>

Cette nouvelle structure économique implique de **repenser le système de financement car la logique de marché ne pourra pas immédiatement favoriser une baisse des prix**. Aussi, dans un contexte de financement total ou partiel par des organismes publics – eux-mêmes en grande partie financée par l'impôt – la maîtrise des dépenses devient un enjeu de société qui repose essentiellement sur le système de remboursement : en l'absence d'une réforme du système assurant la diffusion des thérapies innovantes, les patients pourraient supporter un coût insoutenable<sup>36</sup> – soit par une augmentation du reste à charge, soit par une augmentation des impôts et contribution – ce qui les conduirait à abandonner les traitements les plus efficaces, nuisant ainsi à l'ensemble de la société.<sup>37</sup>

## 2.2 Les propositions de financement associent échelonnement des remboursements et partage des risques

Malgré les avantages évidents des thérapies cellulaires et géniques, la question de leur valeur et de leur financement se pose donc avec de plus en plus de vigueur. Contrairement aux traitements traditionnels, elles se caractérisent par un coût initial élevé suivi de bénéfices qui apparaîtront tout au long de la vie du patient. Pour les systèmes de financement actuel, il s'agit d'un bouleversement car jusqu'à présent, la norme était au traitement chronique qui requerrait un suivi à long terme des patients. Ainsi, le modèle pouvait se fonder sur la tarification au traitement, à l'acte ou au service rendu au patient.

Dans un contexte de traitement à très court terme, très coûteux et dont la valeur thérapeutique est très élevée, de l'avis d'un grand nombre d'experts, un tel système s'avère intenable et implique de repenser en détail le financement des thérapies innovantes.<sup>38</sup> Afin de garantir la diffusion des

---

<sup>35</sup> *Ibid.*

<sup>36</sup> J Hoadley & J Cubanski, *It pays to shop : variation in out-of-pockets costs for Medicare Part D enrollees in 2016*, The Henry Kaiser Family Foundation, 2015, <https://www.kff.org/medicare/issue-brief/it-pays-to-shop-variation-in-out-of-pocket-costs-for-medicare-part-d-enrollees-in-2016/>.

<sup>37</sup> SB Streeter et al., « Patient and plan characteristics affecting abandonment of oral oncolytic prescriptions », *Journal of Oncology Practice*, 7(3 Suppl) : 46s-51s, 2011.

SB Dusetzina et al., « Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia », *Journal of Clinical Oncology*, 32(4) : 306-311, 2014.

CM Bestvina et al., « Patient-oncologist cost communication, financial distress, and medication adherence », *Journal of Clinical Oncology*, 10(3) : 162-167, 2014.

AI Neugut et al., « Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer », *Journal of Clinical Oncology*, 29(18) : 2534-2542, 2011.

<sup>38</sup> AS Kesselheim, J Avorn & A Sarpatwari, « The high cost of prescription drugs in the United States : origins and prospects for reform », *Journal of the American Medical Association*, 316(8) : 858-871, 2016.

M Siddiqui & SV Rajkumar, « The high cost of cancer drugs and what we can do about it », *Mayo Clinical Proceedings*, 87(10) : 935-943, 2012.

DM Cutler, « Payment reform is about to become a reality », *Journal of the American Medical Association*, 313(16) : 1606-1607, 2015.

innovations tout en minimisant les risques de « toxicité financière » pour les patients,<sup>39</sup> une réforme du système de remboursement s'impose qui intègre deux caractéristiques : l'échelonnement des remboursements dans le temps, le remboursement fondé sur le partage des risques.

- **L'échelonnement du remboursement** signifie que l'organisme qui fait office de payeur a une dette envers le producteur ou l'assureur. Un tel système permet d'éviter que des traitements dont les bénéfiques, à moyen et long termes, sont supérieurs aux coûts à court terme ne soient pas administrés faute de financement immédiat.<sup>40</sup> Une limitation importante demeure néanmoins l'incertitude quant aux effets à moyen et long termes des thérapies innovantes pour lesquelles nous n'avons pas suffisamment de recul pour le moment.
- **Le remboursement fondé sur le partage des risques** prend en considération cette incertitude en ajustant les remboursements selon l'efficacité ou le ratio coût-efficacité du traitement à chaque période de remboursement.<sup>41</sup> Cette stratégie permet de raccourcir le délai avant que le retour sur investissement soit positif du point de vue de la population traitée ou du financeur, à condition que l'évaluation des bénéfiques soit pertinente.<sup>42</sup>

Ensemble, ces deux caractéristiques permettent d'appréhender le changement de temporalité des traitements ainsi que l'incertitude quant à leur valeur. Pour autant, les modalités d'application peuvent ensuite grandement varier selon le modèle adopté.

En premier lieu, la **question de la valeur demeure partiellement irrésolue**, car s'il devient possible d'apprécier l'efficacité du traitement dans le temps et de moduler le prix selon l'évolution de l'état de santé du patient, la relation entre le prix et la valeur globale du traitement reste problématique :

- D'une part, **doit-on se concentrer uniquement sur le patient pour déterminer la valeur ou doit-on au contraire intégrer l'ensemble des parties prenantes**, les fournisseurs de soins, les

---

V Montazerhodjat, DM Weinstock, L Aw, « Buying cures versus renting health : financing health care with consumer loans », *Science Translation Medicine*, 8(327) : 327ps236, 2016.

JD Kleinke & N McGee, « Breaking the bank : three financing models for addressing the drug innovation cost crisis », *American Health Drug Benefits*, 8(3) : 118-126, 2015.

R Lopert & AG Elshaug, « Australia's 'fourth hurdle' drug review comparing costs and benefits holds lessons for the United States », *Health Affairs*, 32(4) : 778-787, 2013.

<sup>39</sup> MP Banegas et al., « For working-age cancer survivors, medical debt and bankruptcy create financial hardships », *Health Affairs*, 35(1) : 54-61, 2016.

PA Ubel, AP Abernethy & SY Zafar, « Full disclosure—out-of-pocket costs as side effects », *New England Journal of Medicine*, 369(16) : 1484-1486, 2013.

SY Zafar & AP Abernethy, « Financial toxicity, Part I : a new name for a growing problem ». *Oncology*, 27(2) : 80-1, 2013.

HP Kale & NV Carroll, « Self-reported financial burden of cancer care and its effect on physical and mental health-related quality of life among U.S. cancer survivors », *Cancer*, 122(8) : 283-289, 2016.

SD Ramsey et al., « Financial insolvency as a risk factor for early mortality among patients with cancer », *Journal of Clinical Oncology*, 34(9) : 980-986, 2016.

<sup>40</sup> S Gottlieb & T Carino, « Establishing new payment provisions for the high cost of curing disease », *AEI Research*, July 2014.

S Mattke & E Hoch, « Borrowing for the cure : debt financing of breakthrough treatments », *RAND Corporation*, PE-141-RC, 2015.

<sup>41</sup> R Edlin et al., « Sharing risk between payer and provider by leasing health technologies : an affordable and effective reimbursement strategy for innovative technologies ? », *Value Health*, 17(4) : 438-444, 2014.

<sup>42</sup> K Yeung et al., « Paying for Cures : How Can We Afford it ? Managed Care Pharmacy Stakeholder Perceptions of Policy Options to Address Affordability of Prescription Drugs », *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(10) : 1084-1090, 2017.

payeurs, et les producteurs ?<sup>43</sup> En effet, la valeur du traitement dépend non seulement de l'impact sur la santé (potentiel de guérison, durée de survie ou rémission, solidité des preuves scientifiques, probabilité de succès, qualité de vie et effets secondaires) mais aussi des coûts et des paiements (reste à charge, impact sur les dépenses publiques, remboursement des fournisseurs de soins, coûts de production, impact sur la santé future, coûts de R&D) et encore de l'efficacité du marché (exclusivité, taille du marché, délai d'autorisation, besoin non satisfait, retour sur investissement) et de l'accessibilité (capacité à payer, existence d'alternative, impact sur les inégalités sanitaires).

- D'autre part, **cette relation dépend des critères pris en considération** : la valeur est-elle uniquement fonction de la prise en charge, de l'efficacité du traitement pour le patient ou doit-elle refléter le niveau de productivité et de capacité à travailler du patient ? Doit-on prendre en considération l'impact sur l'entourage, dont il est avéré qu'il subit des pertes économiques et émotionnelles importantes lorsqu'il s'occupe du patient.

Aussi, l'estimation de la valeur d'un bien peut grandement différer selon ce qui est conservé et selon le point de vue adopté. A titre d'illustration, un rapport récent du President's Cancer Panel propose d'intégrer dans l'estimation de la valeur d'un médicament les résultats cliniques, la toxicité, l'impact sur la qualité de vie et les coûts en insistant sur les résultats perçus par les patients.<sup>44</sup>

En second lieu, **le modèle défini doit favoriser les négociations informées entre les producteurs et les payeurs** afin d'orienter la R&D et la production de thérapies innovantes et promouvoir la sélection de traitements à forte valeur par les médecins et aussi par les patients.<sup>45</sup> Plusieurs modèles ont été proposés, qui se fondent toujours sur la notion de performance<sup>46</sup> et ont déjà été partiellement implémentés en Europe, en Australie et au Canada.<sup>47</sup>

Le choix du modèle favori dépend de sa capacité à non seulement remplir les 3 fonctions de maîtrise des coûts, de diffusion de l'utilisation de médicaments innovants et de rémunération des entreprises à leur juste contribution, mais aussi à cibler les sous-groupes de patients répondant le mieux aux traitements innovants et à renforcer l'incitation des patients à participer à des essais cliniques.<sup>48</sup>

A cet égard, les négociations portant sur le partage des risques entre payeurs et producteurs se sont largement développées depuis quelques années, avec deux tiers des négociations depuis 1997 ayant

---

<sup>43</sup> President's Cancer Panel, *Promoting Value, Affordability, and Innovation in Cancer Drug Treatment. A Report to the United States from the President's Cancer Panel*, Bethesda (MD), 2018.

<sup>44</sup> *Ibid.* p.10.

<sup>45</sup> National Pharmaceutical Council, *Guiding practices for patient-centered value assessment*, <http://www.npcnow.org/guidingpractices>.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, *Principles for value assessment frameworks*, 2016, <https://www.phrma.org/codes-and-guidelines/principles-for-value-assessment-frameworks>.

National Health Council, *The patient voice in value : the National Health Council patient-centered value model rubric*, 2016, <http://www.nationalhealthcouncil.org/value>.

Avalere Health, *FasterCures. Patient-Perspective Value Framework*, 2017, <http://www.fastercures.org/reports/view/66>.

<sup>46</sup> LP Garrison Jr et al., « Private sector risk-sharing agreements in the United States : trends, barriers, and prospects », *American Journal of Managed Care*, 21(9) : 632-640, 2015.

PJ Neumann et al., « Risk-sharing arrangements that link payment for drugs to health outcomes are proving hard to implement », *Health Affairs*,30(12) : 2329-2337, 2011.

<sup>47</sup> LP Garrison Jr et al., 2015, *op. cit.*

<sup>48</sup> AM Miller, GS Omenn & MA Kean, « The impact of alternative payment models on oncology innovation and patient care », *Clinical Cancer Research*, 22(10) : 2335-2341, 2016.



eu lieu après 2015.<sup>49</sup> A titre d'exemple, Novartis a annoncé collaborer avec le CMS – Centers for Medicare & Medicaid Services – pour mettre en place une tarification à la performance de son traitement de thérapie génique pour le cancer, tisagenlecleucel.<sup>50</sup> Il existe aussi d'autres modes de paiement, dits modèles de paiement alternatifs, qui sont actuellement mis en place par l'ASCO,<sup>51</sup> l'American Society for Radiation Oncology<sup>52</sup> ou certains payeurs privés.<sup>53</sup>

Pour l'heure, parmi l'ensemble des modèles proposés, deux types de modèles se démarquent : le paiement à la performance échelonné et la licence. Ces deux modèles ayant l'avantage d'amortir le prix sur une longue période et réduire l'incertitude, retrouvant ainsi l'avantage du financement actuel, tout en intégrant l'évolution de la valeur dans le temps.<sup>54</sup> En effet, d'autres modèles sont proposés mais ne parviennent pas à simultanément rémunérer l'entreprise à la valeur de la thérapie, limiter les coûts pour les patients et garantir la soutenabilité du système. Par exemple, le prêt au patient peut encourager la diffusion des thérapies innovantes mais se révèle une mesure socialement inacceptable dans la plupart des pays et pose la question du surendettement des ménages<sup>55</sup> ; le plafonnement du chiffre d'affaires limite les dépenses du payeur – en l'occurrence de l'Etat – mais réduit fortement la rentabilité de la thérapie pour le producteur, limitant à terme l'incitation à innover.<sup>56</sup>

- **Paiement à la performance échelonné.** L'idée générale est que le payeur et le producteur s'accordent sur le montant à verser et la fréquence du versement. Le montant représente une fraction du prix, défini selon la valeur totale de la thérapie dans l'hypothèse d'une rémission et de l'absence d'effets secondaires. La fréquence peut varier de quelques mois à plusieurs années, selon le degré d'incertitude relatif à l'efficacité du traitement et le taux de survie des patients avant traitement. Avant chaque nouveau versement, le patient fait l'objet de tests cliniques et le versement est conditionné à son état de santé : s'il n'est toujours pas malade, le versement est entier, sinon, le versement est réduit ou annulé, selon l'ampleur de la rechute. Ainsi, le risque est supporté par le payeur et le producteur, réduisant les problèmes d'incertitude du payeur tout en renforçant l'incitation de maximiser la qualité pour le producteur. **La complexité de ce modèle tient à la difficulté à corrélérer l'état de santé du patient et la thérapie.** Pour autant, le recours au big data pour suivre le patient pourrait permettre de répondre à cette problématique.

---

<sup>49</sup> JS Yu et al., « Performance-based risk-sharing arrangements for pharmaceutical products in the United States : a systematic review », *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(10) : 1028-1240, 2017.

<sup>50</sup> LP Garrison Jr et al., 2015, *op. cit.*

<sup>51</sup> American Society of Clinical Oncology, *Patient-centered oncology payment: payment reform to support higher quality, more affordable cancer care (PCOP): summary overview*, 2015, [http://www.chqpr.org/downloads/ASCO\\_Patient-Centered\\_Oncology\\_Payment.pdf](http://www.chqpr.org/downloads/ASCO_Patient-Centered_Oncology_Payment.pdf).

<sup>52</sup> American Society for Radiation Oncology, *Radiation Oncology Alternative Payment Model (RO-APM)*, 2017, [https://www.astro.org/uploadedFiles/MAIN\\_SITE/Daily\\_Practice/Medicare\\_Payment\\_Initiatives/Alternative\\_Payment\\_Model\\_Program/Content\\_Pieces/ROAPM\\_Description.pdf](https://www.astro.org/uploadedFiles/MAIN_SITE/Daily_Practice/Medicare_Payment_Initiatives/Alternative_Payment_Model_Program/Content_Pieces/ROAPM_Description.pdf).

<sup>53</sup> LN Newcomer et al., « Changing physician incentives for affordable, quality cancer care : results of an episode payment model », *Journal of Oncology Practice*, 10(5) : 322-326, 2014/

<sup>54</sup> S Britton et al., « Paying for Cures : Perspectives on Solutions to the 'Affordability Issue' », *Value in Health*, 21(3) : 276-279, 2018.

S Gottlieb & T Carino « Establishing new payment provisions for the high cost of curing disease », *AEI Research*, 2014.

<sup>55</sup> V Montazerhodjat, DM Weinstock & AW Lo, « Buying cures versus renting health : Financing health care with consumer loan », *Science Translational Medicine*, 8(327) : 327ps6, 2016.

Tapestry Networks, *Building a sustainable health system for curative therapies*, 2016.

<sup>56</sup> ICER, *Gene therapy : Understanding the Science, Assessing Evidence, and Paying for Value*, 2017.

- **Licence.** L'idée générale est que le payeur achète un droit d'usage de la thérapie pour tous ses assurés pour une durée définie contractuellement.<sup>57</sup> L'origine de ce modèle vient des accords de licences d'entreprises, largement répandus dans l'industrie des logiciels. Ces accords se fondent sur le fait qu'un même logiciel sera utilisé et donc valorisé de façon très hétérogène par les employés d'une même entreprise. Aussi, il est préférable de proposer un tarif annuel unique à l'entreprise, négocié en fonction de l'usage moyen qu'en feront les employés, qui représente la valeur perçue par les membres de l'entreprise. Dans le cas des thérapies innovantes, le prix de la licence dépend de l'estimation du nombre de personnes atteintes de la maladie en question au cours des années à venir et du coût que l'absence de traitement implique. Cette estimation est relativement aisée grâce au développement des données de santé à l'échelle mondiale. Ainsi, le prix global de la licence peut être défini selon les coûts directs, indirects et induits de la maladie. L'avantage de cette méthode tient au fait qu'une fois l'accord de licence signé, le payeur sera en mesure de soigner l'ensemble de ses assurés, en intervenant dès l'apparition des premiers symptômes, augmentant ainsi les chances de succès, tandis que le producteur pourra être rémunéré à la valeur de sa thérapie et sera incité à poursuivre ses efforts de R&D afin de produire des traitements plus efficaces. **En revanche, la capacité à contrôler la performance de la thérapie est moins efficace que dans le système à la performance car elle est estimée au moment du contrat et peut difficilement être réévaluée par la suite.**

---

<sup>57</sup> JM Izaret, D Matthews & M Lubkeman, *Aligning Economic Incentives to Eradicate Diseases*, Boston Consulting Group, January 2019, <https://www.bcg.com/publications/2019/aligning-economic-incentives-to-eradicate-diseases.aspx>.

**CONCLUSION**

Sur le plan économique, les thérapies cellulaires et géniques impliquent une décorrélation de la temporalité des coûts et des bénéfices du traitement. Alors que le coût du traitement est supporté en une fois, ses bénéfices croissent dans le temps puisque le patient, une fois guéri, est en mesure de participer à l'activité économique, de contribuer aux recettes fiscales et ne nécessite plus de dépenses de soins.

Cette spécificité des thérapies cellulaires et géniques ne permet pas d'assurer un financement à l'acte, et cela, d'autant plus que le coût du traitement est particulièrement élevé. En effet, comme pour la plupart des traitements innovants, ces thérapies nécessitent d'importantes dépenses de recherche et de développement. De plus, même une fois mis au point, ces thérapies ont des coûts de production et de commercialisation particulièrement élevés, alors que la plupart se concentrent sur des populations relativement restreintes et destinées à être guéries. En conséquence, les coûts de ces thérapies demeureront élevés.

Afin de bénéficier de ces thérapies, il convient d'inventer un modèle adéquat, prenant en considération la valeur thérapeutique et sociétale, l'incertitude quant aux résultats de long terme et l'importance des coûts de développement et de production de ces thérapies. Autrement dit, il est nécessaire d'instaurer un modèle permettant aux assureurs de financer ces thérapies tout en garantissant aux producteurs une rentabilité suffisante pour poursuivre leurs efforts d'innovations et de développement.

A la lumière des travaux de recherche sur le sujet, il apparaît qu'un système pertinent doit abandonner la tarification à l'acte – impossible à financer à court terme sans imposer un prix trop faible pour les producteurs – pour se tourner vers un modèle d'échelonnement des remboursements dont les montants sont versés où pas selon l'efficacité observée de la thérapie. Ainsi, l'assureur est en mesure de financer rapidement les thérapies, le producteur peut prévoir son retour sur investissement et couvrir ses dépenses et les risques sont partagés entre les deux groupes, sans augmenter le reste à charge des patients.

A S T E R è S  
p r o d u c t e u r d ' i d é e s

Asterès est régulièrement sollicité par des entreprises et des fédérations professionnelles pour intervenir en amont de leurs activités de lobbying, particulièrement lors des débats d'orientation budgétaire. Asterès peut donc être amené à réaliser des travaux financés par des donneurs d'ordres et démontrant l'impact économiquement nocif d'une mesure qui pourrait leur être appliquée.

Dans ce cas, notre démarche répond à une charte éthique stricte. Notre client s'engage à accepter que les travaux menés par Asterès répondent aux principes intangibles suivants :

- Asterès ne peut s'engager sur les résultats d'une étude avant de l'avoir réalisée. Nous ne délivrons nos conclusions qu'au terme de nos analyses.
- Nos travaux suivent une méthodologie standard (*top down*), qui s'appuie sur l'utilisation de données statistiques publiques, ou conçues par nous-mêmes.
- Si un client souhaite modifier des conclusions de travaux réalisés par Asterès sans une totale approbation de nos consultants, il devient le seul signataire de l'étude, et n'a plus le droit d'utiliser la marque Asterès.
- Les consultants d'Asterès ne défendent dans le débat public que des travaux qu'ils ont réalisés eux-mêmes. En aucun cas ils n'acceptent de se faire le relais de travaux réalisés par d'autres.

## *Contestations & litiges*

*Par le présent contrat, la société ASTERES sarl s'engage à mettre en œuvre les moyens pour réaliser les travaux décrits dans le présent document contractuel. En cas de litige, les parties s'engagent à rechercher un accord amiable préalablement à toute instance judiciaire. En l'absence de conciliation dans un délai d'un mois après stipulation du litige par lettre recommandée avec accusé de réception, le litige sera soumis au Tribunal de Commerce de Paris à la requête de la partie la plus diligente.*

*Il est entendu entre les parties qu'Asterès intervient en tant que prestataire externe. Asterès ne saurait être tenue en aucun cas pour responsable des interprétations qui pourraient être données de ses travaux ou de leurs conséquences. Asterès est en outre tributaire de la qualité des statistiques utilisées, dont elle n'est pas responsable.*

