



**HAL**  
open science

# Prix, concurrence et régulation : soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital

Albane Degrassat Degrassat-Théas

## ► To cite this version:

Albane Degrassat Degrassat-Théas. Prix, concurrence et régulation : soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital. Economies et finances. Université Paris Dauphine - Paris IX, 2013. Français. NNT : 2013PA090027 . tel-00944739

**HAL Id: tel-00944739**

**<https://theses.hal.science/tel-00944739v1>**

Submitted on 11 Feb 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-DAUPHINE

ÉCOLE DOCTORALE DE DAUPHINE

Laboratoire d'Économie et de Gestion des Organisations de Santé

THÈSE

Pour obtenir le grade de

**Docteur de l'Université Paris-Dauphine**

**Discipline : Sciences Économiques**

**Spécialité : Économie de la santé**

Présentée et soutenue par

Albane DEGRASSAT-THÉAS

le 30 septembre 2013

**PRIX, CONCURRENCE ET RÉGULATION :**

**Soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital**

Membres du jury :

Directeur de thèse

Claude LE PEN, Professeur à l'Université Paris-Dauphine

Rapporteurs

Jean-Paul MOATTI, Professeur à l'Université Aix-Marseille

Gérard de POUVOURVILLE, Professeur à l'ESSEC

Examineurs

Pascal PAUBEL, Professeur associé à l'Université Paris Descartes

Jérôme WITWER, Professeur à l'Université Paris-Dauphine

Marie-Christine WORONOFF-LEMSI, Professeur à l'Université de Franche-Comté



# REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

## **Aux membres de mon jury de thèse**

### **Monsieur le Professeur Jean-Paul Moatti**

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de mon manuscrit de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.*

### **Monsieur le Professeur Gérard de Pourville**

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de mon manuscrit de thèse. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*

### **Monsieur le Professeur Claude Le Pen**

*Je vous remercie chaleureusement de m'avoir encadrée, soutenue et dirigée avec bienveillance durant ce travail.*

### **Monsieur le Professeur Pascal Paubel**

*Je t'adresse mes plus sincères remerciements pour m'avoir guidée, conseillée et épaulée tout au long de ce travail.*

### **Monsieur le Professeur Jérôme Wittwer**

*Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et surtout de m'avoir initiée à la recherche lors du Master2 Recherche.*

### **Madame le Professeur Marie-Christine Woronoff-Lemsi**

*Je vous remercie d'avoir accepté d'examiner ce travail et de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.*

**À Madame le Docteur Martine Sinègre.** *Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre équipe, de votre confiance, votre soutien et vos précieux conseils qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail de recherche.*

**À Monsieur le Docteur Olivier Parent de Curzon.** *Je t'adresse mes plus sincères remerciements pour ta confiance, tes encouragements et tes conseils tout au long de ce travail de thèse qui m'ont été d'une grande aide.*

**À Monsieur le Professeur Jérôme Peigné.** *Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en m'accueillant au sein de votre équipe. Soyez assuré de ma très sincère reconnaissance.*

**À Monsieur Housseyni Holla et Monsieur le Docteur Max Bensadon,** *pour leur collaboration dans l'élaboration du travail sur les médicaments hors GHS.*

**À Madame le Docteur Christine Rieu,** *pour tes conseils toujours justes et tes encouragements.*

**À Monsieur le Docteur Mallik Angalakuditi,** *pour m'avoir chaleureusement accueillie à Eisai durant mon expérience aux Etats-Unis et pour ses conseils.*

**À Monsieur Raphaël Scalliet et Monsieur le Docteur Jean-Jacques Hourri,** *pour leurs conseils éclairés.*

**À Madame Melissa Drewry,** *dont les relectures ont été d'une grande aide.*

**À tous les membres du service EPBU (Evaluations pharmaceutiques et bon usage) de l'AGEPS, en particulier ceux de l'unité EMER (Etudes médico-économiques et référentiels) et de l'unité EAM (Evaluation et achat des médicaments), Alexia, Amine, Angélique, Béatrice, Cédric, Chloé, Christel, Coralie, Corine, Denise, Faïza, Florence, Hélène, Magaly, Nathalie, Nicole, Rémi, Sylvie, Stéphanie et Sarah,** *pour leurs précieux encouragements tout au long de l'écriture de ce manuscrit.*

**À François,** *pour les moments difficiles et plus heureux de la recherche que nous partageons.*

*Je remercie chaleureusement mes amies **Audrey** et **Solène** qui m'ont toujours aidée et soutenue depuis la première année de pharmacie.*

*Un grand merci également à **Antoine, Aurélie, Barbara, Emmanuel, Fabrice, Laure et Lucie** pour leur soutien et leurs encouragements si appréciables au cours de la rédaction de ce manuscrit.*

*Je remercie de tout mon cœur toute ma famille : **mes parents, mes grands-parents, ma sœur Aude et mon frère Nicolas, Anne-Claire, Martine, Pierre, Nathalie et Vincent** ; pour leur présence, leur confiance mais surtout leur soutien inébranlable tout au long de ces années.*

*Enfin, je remercie du fond du cœur **Jérôme** pour son soutien sans faille, son attention, ses encouragements incessants, et pour m'apporter tant de bonheur.*



# RÉSUMÉ

## **PRIX, CONCURRENCE ET RÉGULATION :**

### **Soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital**

Dans l'objectif d'augmenter le bien-être des individus qu'ils représentent, les pouvoirs publics encouragent une politique dynamique de l'innovation pharmaceutique pour permettre l'accès des patients à des traitements dont le rapport bénéfices/risques est favorable. Dans le même temps, les dépenses doivent être rationalisées compte tenu du caractère limité des ressources.

Nous avons cherché à apporter un éclairage sur les effets des politiques de soutien à l'innovation sur les prix hospitaliers des médicaments en France (prix non administrés), dans le contexte d'un marché en forte croissance avec l'essor de médicaments onéreux issus des biotechnologies. A travers l'étude de trois dispositifs (médicaments financés en sus de la tarification à l'activité, autorisations temporaires d'utilisation et médicaments orphelins), nous avons montré l'importance de la contribution de l'innovation à la croissance des dépenses. La recherche d'une efficacité productive, nécessaire pour éviter le gaspillage des ressources, doit s'accompagner d'une réflexion sur la disposition à payer de la société pour des médicaments innovants.

**Mots clés :** innovation, médicaments, prix, régulation



# **ABSTRACT**

## **PRICE, COMPETITION AND REGULATION:**

### **Support to innovation and hospital drug prices in France**

Health policies aim to improve the well being of individuals. Politic stakeholders encourage a dynamic policy of pharmaceutical innovation in order to allow patient access to treatments for which the benefit/risk ratio is positive. Meanwhile, spending efficiency should be controlled because of the limited resources collectively funded.

We sought to provide insights of the effects of policies aimed to support innovation on hospital drug prices in France (freely set), in the context of a changing market with the rapid adoption of expensive biotechnology treatments. Through the study of three policies of regulation (expensive drugs funded in addition to the DRG payment system, temporary use authorizations and orphan drugs), we showed the significant contribution of innovation to the growth of spending. The search for productive efficiency, which is necessary to avoid the waste of resources, must be accompanied by debates on the willingness to pay for innovative medicines.

**Key words:** innovation, drugs, prices, regulation

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>11</b>
<b>OBJECTIF DU TRAVAIL DE THÈSE.....</b>	<b>53</b>
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>59</b>
CHAPITRE 1 : .....	61
LA MISE EN PLACE DU TARIF DE RESPONSABILITE A T'ELLE EU UN EFFET D'ADMINISTRATION CENTRALISEE DES PRIX?.....	61
1. <i>Contexte des travaux</i> .....	62
2. <i>Financement dérogatoire à la T2A pour les spécialités onéreuses</i> .....	64
3. <i>Article 1</i> .....	82
CHAPITRE 2 : .....	97
LA LIBERTE DES PRIX SOUS ATU CREE T'ELLE UN EFFET INFLATIONNISTE? .....	97
1. <i>Contexte des travaux</i> .....	98
2. <i>Le dispositif des ATU</i> .....	99
3. <i>Article 2</i> .....	114
CHAPITRE 3 : .....	127
LA DESIGNATION EUROPEENNE DE « MEDICAMENT ORPHELIN » : UN DETERMINANT DU PRIX DES MEDICAMENTS POUR MALADIES RARES? .....	127
1. <i>Contexte des travaux</i> .....	128
2. <i>Les médicaments orphelins</i> .....	129
3. <i>Article 3</i> .....	146
<b>DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>169</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>183</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>198</b>
<b>LISTE DES GRAPHIQUES.....</b>	<b>199</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>200</b>
<b>ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>201</b>



# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

Tous les systèmes de santé sont face à la problématique du financement et de l'accès des patients aux médicaments, dont les prix sont de plus en plus élevés. L'enjeu est majeur dans un contexte de restriction budgétaire. Dans l'objectif de maîtriser les dépenses pharmaceutiques<sup>1</sup>, un durcissement des politiques de régulation des prix et de l'admission au remboursement des médicaments est observé en Europe. Elles s'accompagnent d'une volonté de mieux contrôler les volumes consommés. La question de savoir si le coût est justifié par les gains en santé obtenus se pose et explique l'intérêt grandissant des pouvoirs publics pour l'évaluation économique comme outil d'aide à la décision.

En France, les pouvoirs publics ont mis en place des outils de régulation des dépenses de médicaments, principalement depuis les années 1990<sup>2</sup>. Pourtant, les prix des nouveaux médicaments ne cessent de progresser, ce qui reflète la difficulté à les réguler, en particulier en l'absence de concurrence lorsque les médicaments sont destinés à des besoins médicaux non couverts. La mise sur le marché de médicaments, dont le coût de traitement annuel dépasse le montant plafond évoqué de 50 000 euros par an et par patient en France (CEPS, rapport d'activité 2009), met en exergue le défi que doivent relever les pouvoirs publics : répondre de manière égalitaire aux besoins médicaux non satisfaits, dans les limites de la contrainte budgétaire, tout en promouvant une recherche de haute qualité. L'hôpital, point d'entrée de la plupart des innovations, a longtemps été exclu des politiques de régulation du marché pharmaceutique. Les prix des médicaments y sont déterminés librement par le jeu de la concurrence entre les acheteurs hospitaliers et les industriels depuis 1987. Dans ce contexte, quels sont les impacts sur les prix des médicaments à l'hôpital des interventions de l'Etat dans le marché pharmaceutique, interventions visant à soutenir l'accès aux médicaments innovants ?

Avant d'explorer cette question, nous avons souhaité rappeler le contexte dans lequel s'inscrivent nos travaux, en décrivant les évolutions récentes suivies par les dépenses de médicaments en France, les enjeux que ce marché représente pour les pouvoirs publics et les

---

<sup>1</sup> Il convient de préciser dès à présent que le dispositif médical entre dans le périmètre des produits pharmaceutiques. Néanmoins, nous avons concentré nos analyses sur le médicament, premier poste des dépenses pharmaceutiques.

<sup>2</sup> L'arrêté du 26 mars 1993 élargie les compétences de l'ancienne agence du médicament à la fixation des prix et le premier accord cadre définissant la politique conventionnelle entre l'Etat et les laboratoires pharmaceutiques date de 1994 (accord cadre Etat- syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP) du 25 janvier 1994).

mesures prises en France pour fixer les prix des médicaments et décider de leur admission au remboursement.

## **UNE CROISSANCE DES DÉPENSES DE MÉDICAMENTS PORTÉE PAR L'INNOVATION**

La croissance des dépenses de médicaments s'inscrit plus globalement dans la progression des dépenses consacrées à la santé. La soutenabilité financière des dépenses de santé est régulièrement au centre des débats politiques des pays industrialisés. En augmentant plus rapidement que le produit intérieur brut (PIB), les dépenses de santé sont au cœur des préoccupations des politiques et de la société. Leur impact sur le bien-être des individus (amélioration de la qualité de vie, diminution de la morbi-mortalité) et leur retombées positives sur la croissance économique (emplois, dynamique économique et productivité individuelle) sont souhaitables. En revanche, leur progression pose la question du niveau optimal à atteindre en raison d'un **financement essentiellement collectif** (Dormont, 2009). Les budgets étant contraints, les dépenses consacrées à la santé se font au détriment d'autres fonctions collectives (**coût d'opportunité**), comme l'éducation, la défense ou la justice. Quel que soit le mode de financement, public ou privé, un manque de maîtrise de ces dépenses comporte le risque intrinsèque d'une perte d'espérance de vie et de qualité de vie directement liées à une perte de croissance, et le risque d'exacerber les inégalités sociales de santé (Ulmann *et al.*, 2007), que ce soit par une hausse des prélèvements obligatoires, ou par une réduction du pouvoir d'achat si la part du financement privé augmente (redéfinition du panier des soins remboursables ou réduction du taux de remboursement).

La France est un des pays où **la prise en charge des dépenses de santé par les fonds publics est la plus importante et où le reste à charge des ménages est le plus faible** (Le Garrec *et al.*, 2012)<sup>3</sup>. La dépense totale de santé, agrégat issu des comptes

---

<sup>3</sup> Le Luxembourg, les Pays-Bas, la République tchèque, les pays scandinaves (Danemark, Norvège, Suède) et le Japon ont une prise en charge publique plus élevée que celle de la France. Cependant, parmi ces pays, seul les Pays-Bas ont un reste à charge des ménages plus faible qu'en France.

nationaux de la santé<sup>4</sup> et permettant des comparaisons internationales, représente en France 11,6% du PIB pour un montant de 225,5 milliards d'euros. La dépense totale de santé place ainsi la France en troisième position des pays membres de l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) en termes de richesse nationale consacrée à cette dépense après les Etats-Unis (17,6%) et les Pays-Bas (12%), et à un niveau équivalent de celui de l'Allemagne (Le Garrec *et al.*, 2012).

Un autre agrégat issu des comptes nationaux de la santé et couramment utilisé pour le suivi annuel de l'ensemble des dépenses effectuées dans le secteur de la santé, est la dépense courante de santé. Il est en progression de +2,6% par rapport à l'année précédente et atteint 240 milliards d'euros en 2011 (Le Garrec *et al.*, 2012).

Les facteurs qui influent sur les dépenses de santé sont nombreux et difficiles à isoler (OCDE, novembre 2009 ; Raynaud, 2005). Certains sont liés à l'offre de soins, d'autres à la demande. Certains peuvent constituer des leviers de la régulation des dépenses, d'autres sont peu maîtrisables. Peuvent être cités :

- la croissance du PIB ;
- les caractéristiques économiques et socioculturelles des individus ;

---

<sup>4</sup> Les comptes nationaux de la santé, compte satellite de Comptabilité nationale, rendent compte chaque année des dépenses de santé.

Principaux agrégats des comptes nationaux de la santé :

Dépense courante de santé : ensemble des dépenses effectuées dans le secteur de la santé par la totalité des agents : sécurité sociale, État, collectivités locales, organismes de protection complémentaire (mutuelles, sociétés d'assurance, institutions de prévoyance) et ménages.

La composante la plus importante de la dépense courante de santé est la consommation de soins et biens médicaux (CSBM). La CSBM comprend les soins hospitaliers, les soins de ville (médecins, dentistes, auxiliaires médicaux, laboratoires d'analyses, thermalisme), les transports de malades, les médicaments et les autres biens médicaux (optique, prothèses, petits matériels et pansements).

La dépense courante de santé prend également en compte : les soins aux personnes âgées et handicapées en établissement, les services de soins à domicile (SSAD), les indemnités journalières (IJ), les subventions reçues par le système de santé, les dépenses de prévention (individuelle ou collective), de recherche et de formation médicales ainsi que les coûts de gestion de la santé.

Dépense totale de santé : elle est évaluée à partir de la dépense courante de santé en retirant les indemnités journalières, une partie des dépenses de prévention, les dépenses de recherche et de formation médicales, et en ajoutant les dépenses en capital du secteur de la santé ainsi que certaines dépenses sociales liées au handicap et à la dépendance (Source : Drees, septembre 2012).

- le niveau de prise en charge assurantielle (aléa moral) ;
- les facteurs démographiques (vieillessement de la population) ;
- l'épidémiologie (notamment l'augmentation de la prévalence des pathologies chroniques) ;
- le progrès technique et son accès ;
- l'organisation du système de santé et son utilisation (par exemple système de filtrage pour l'orientation des patients) ;
- la démographie médicale (effet de demande induite) et son mode de rémunération (dépenses plus élevées dans les systèmes de paiement à l'acte).

Le vieillissement démographique n'est pas la principale cause de l'augmentation des dépenses de santé. Cette augmentation est principalement due à la **dynamique du progrès technique médical** par la **diffusion et l'utilisation croissante de nouvelles technologies**, dont le médicament (Cutler *et al.*, 2001). Contrairement au vieillissement de la population, facteur peu maîtrisable, la diffusion des nouvelles technologies permet une certaine maîtrise par des choix raisonnés en matière d'adoption des innovations (Dormont, 2009).

Le **médicament est un facteur essentiel du progrès thérapeutique** par son efficacité et la diversification des pathologies ciblées, améliorant la qualité des soins, l'espérance et la qualité de vie (Lichtenberg, 2003). Les dépenses de médicaments font l'objet d'une attention particulière par les pouvoirs publics en raison de leur progression plus rapide que la croissance moyenne des dépenses pour d'autres prestations de santé (bien qu'un ralentissement soit noté depuis 2010). Entre 1995 et 2010, les dépenses de médicaments par habitant ont augmenté en moyenne de +50% dans les pays de l'OCDE (Le Garrec *et al.*, 2012).

En France, les dépenses de médicaments (hors médicaments consommés par les patients hospitalisés) représente en 2011 environ 20% de la consommation de soins et biens médicaux<sup>5</sup>, soit 532 € dépensés en moyenne par habitant (5<sup>ème</sup> rang des pays de l'OCDE) pour une consommation équivalente à environ une boîte par semaine (quantités supérieures aux autres principaux marchés européens (Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne) (Le Garrec *et al.*, 2012). La prise en charge par la Sécurité sociale revient à 66 % des dépenses de médicaments

---

<sup>5</sup> Cf. définition de la consommation de soins et biens médicaux (CSBM) en note de bas de page n°4.



en 2011, ce qui en fait le premier financeur. Néanmoins, ces dernières années, le déremboursement de certains médicaments (et la non-prise en charge systématique par les organismes complémentaires des médicaments remboursés à 15 % par la Sécurité sociale) tend à faire augmenter le reste à charge des ménages pour ce poste (Le Garrec *et al.*, 2012).

Une caractéristique notable du marché des médicaments est la part de la croissance attribuable à un **effet de structure** (CEPS, rapport d'activité 2011), c'est-à-dire au déplacement des dépenses vers des médicaments plus récents et plus coûteux. Selon le haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM), moins de 5% du chiffre d'affaires des dépenses de médicaments concernaient des produits de plus de 20 € à la fin des années 1990, contre 48% dix ans après (HCAAM, 2008). De plus, les médicaments mis sur le marché depuis moins de 5 ans présentent une contribution au taux de croissance des dépenses de médicaments significativement plus élevée (+3,0 points sur 0,4 point de croissance en 2011) (Le Garrec *et al.*, 2012).

**Le financement du médicament à usage hospitalier présente des enjeux particuliers.** Les hôpitaux publics, qui assurent des missions d'enseignement, de recherche et de service public (réaffirmées dans le rapport Couty rendu au Ministre chargé de la santé en mars 2013), occupent une place importante dans le système de santé<sup>6</sup> en étant le **point d'entrée de nombreuses innovations thérapeutiques**. A l'hôpital (public ou privé), les ventes de médicaments atteignent 5,9 milliards d'euros en 2011, soit 21% du marché des médicaments en France (ANSM, 2012). Le marché des médicaments hospitaliers est un marché dynamique. Le taux de croissance moyen annuel du chiffre d'affaires entre 2000 et 2010 a été de +8,5%. En comparaison, sur la même période, il a été de +3,9% en ville (AFSSAPS, septembre 2011). Un nombre restreint de médicaments domine le marché hospitalier et contribue à sa croissance. Environ 50% du chiffre d'affaires est concentré sur seulement 21 substances actives (les 21 premières en ville représentent 22,5% de part de marché) (ANSM, 2012). Néanmoins, si le marché de ville et le marché hospitalier présentent des caractéristiques sensiblement différentes, ils n'en restent pas moins liés avec 20% de la dépense de médicaments dispensés en ville imputables à des prescriptions hospitalières (soit

---

<sup>6</sup> A noter, l'offre hospitalière reste supérieure en France à celle des pays comparables (excepté l'Allemagne) avec un nombre de lits pour 1000 habitants qui atteint le taux de 6,4 en 2010 (Allemagne : 8,3 ; Pays-Bas : 4,7 ; Italie : 3,5 ; Espagne : 3,2 ; Etats-Unis (2009) : 3,1 ; Royaume-Uni : 3,0) (OCDE, 2012).

3,7 milliards d'euros) (Cour des comptes, 2011)<sup>7</sup>. Il est à noter que les industriels peuvent proposer des prix bas à l'hôpital pour leur produit, pour stimuler ensuite les ventes en ville par une prescription initiale hospitalière.

Les années 2000 ont vu se développer la plus forte progression des dépenses de médicaments à l'hôpital, particulièrement en début de cette période où de nouvelles classes de médicaments onéreux sont apparues avec le développement des **thérapies dites ciblées** (car visant précisément une protéine ou un mécanisme impliqué dans la pathologie traitée), comme les **anticorps monoclonaux** (médicaments issus de biotechnologie<sup>8</sup> utilisés principalement en oncologie, rhumatologie et dans le traitement des maladies auto-immunes). L'essor des anticorps monoclonaux, molécules à forte complexité structurale et nécessitant des procédés de conception, de production et de contrôle innovants, impacte significativement les dépenses pour la collectivité et posent des questions sur leur financement et leur accessibilité (Danzon *et al.*, 2006). Les antinéoplasiques (ou anticancéreux) et immunomodulateurs détiennent à eux seuls 38% des parts du marché des médicaments à l'hôpital en France en 2011, et sont représentés par 7 substances actives (dont 5 anticorps monoclonaux) sur les 10 premières vendues (ANSM, 2012). La oncologie/hématologie, première classe thérapeutique en valeur, est la classe qui a bénéficié du plus grand nombre d'innovations thérapeutiques ces dernières années.

L'émergence de ces nouvelles thérapies entraîne également un changement dans les stratégies de développement de l'industrie pharmaceutique en **redéfinissant les modalités de la concurrence**. L'industrie pharmaceutique est par essence une industrie qui pour être dynamique, doit être innovante, ses produits possédant une durée de vie limitée. Elle doit sans cesse se renouveler en s'appuyant sur l'avancée des connaissances, son développement global résulte de ses investissements dans la recherche. Le médicament requérant des exigences de qualité, d'efficacité et d'innocuité, cette industrie est un **secteur fortement réglementé et**

---

<sup>7</sup> Les dépenses afférentes à ces prescriptions font l'objet d'un encadrement depuis la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2010 (article 47).

<sup>8</sup> Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. La définition donnée par l'article L.5121-1 du code de la santé publique est la suivante : « Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »

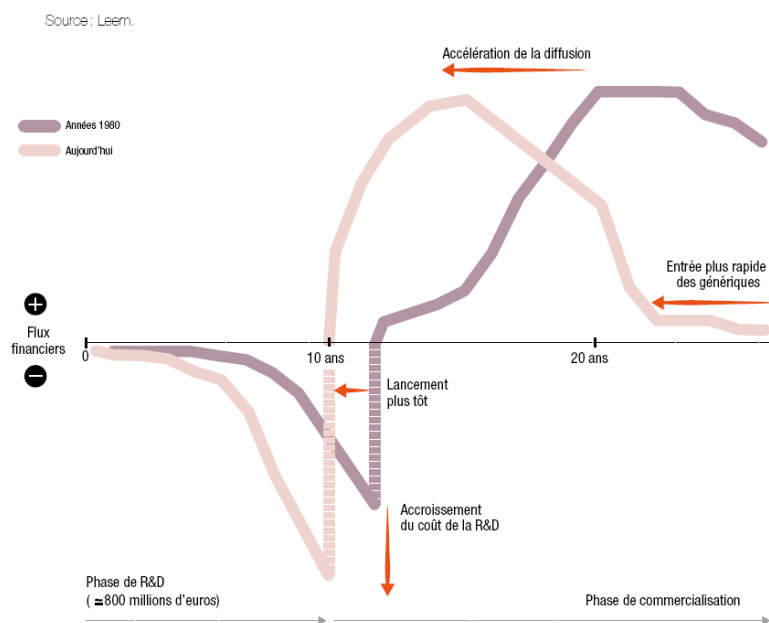
**risqué.** La mise sur le marché d'un nouveau médicament est un processus long avec un taux d'attrition élevé (1 molécule sur 10 000 criblée sera commercialisée, ce qui n'exclut pas ensuite un retrait de marché après une utilisation à grande échelle en conditions réelles). Ce processus est coûteux (entre 800 millions et 1 milliard d'euros<sup>9</sup>). Leur modèle économique est fortement dépendant de la durée d'exploitation des brevets qui, à leur expiration, entraînent l'arrivée de la concurrence par imitation, les génériques. Une des stratégies développée par les industriels consistait à modifier à la marge leurs molécules (isomères, sels, métabolites actif) pour conserver leur part de marché. Ces spécialités, appelées « me-too », revendiquent alors une légère amélioration de l'efficacité thérapeutique ou de la tolérance de la molécule initiale.

Des laboratoires pharmaceutiques ont ainsi dominé le marché de façon oligopolistique. La chute des brevets de leurs principaux « blockbusters » (médicaments dont les ventes annuelles mondiales dépassent le milliard de dollars) et l'épuisement des techniques de criblage moléculaire les rendent plus fragiles. Face à la concurrence de plus en plus précoce des génériques et afin de maintenir leurs bénéfices, les industriels cherchent à accélérer la diffusion de leur produit. La figure 1 illustre le cycle de vie économique du médicament. Comme pour tout cycle d'innovation, se distinguent la phase de recherche et de développement, la phase de diffusion et la phase de maturité, qui laisse de plus en plus sa place à la phase de déclin sous la pression exercée par les génériques.

---

<sup>9</sup> Ce montant est difficile à cerner en raison de la non transparence de la hauteur des investissements des industriels. A partir d'une enquête menée auprès de 10 laboratoires pharmaceutiques, 802 millions de dollars étaient estimés nécessaires à la mise sur le marché d'un médicament aux Etats-Unis dans les années 1990, *versus* 231 millions dix ans plus tôt (DiMasi *et al.*, 2003). Récemment, le LEEM (les entreprises du médicament), organisation qui représente les industriels du médicament en France, avance un coût de développement moyen d'un milliard d'euros d'après une estimation fournie par le Tufts Center for the Study of Drug Development datant du 5 janvier 2011 ([www.leem.org](http://www.leem.org)).

## Figure 1 : Le cycle de vie économique du médicament



Source : figure extraite du rapport du LEEM : « Les entreprises du médicament en France : Bilan économique ; édition 2012 ».

Désormais, pour trouver des relais de croissance, les laboratoires doivent s'ouvrir vers de nouveaux marchés (Asie, Amérique du Sud) et développer des médicaments innovants, notamment issus de biotechnologie, requérant des coûts de production plus élevés (procédés de fabrication complexes) mais plus armés face à la protection limitée des brevets. Néanmoins, l'arrivée des **biosimilaires**<sup>10</sup> modifie également le jeu de la concurrence (Bocquet *et al.*, 2012). Cette mutation est accélérée par le contexte de crise économique. La possibilité de minimiser les coûts, et donc les risques induits, par l'externalisation de la recherche et la formation d'alliances entre petits et grands laboratoires pharmaceutiques est également

<sup>10</sup> Compte tenu des caractéristiques propres aux médicaments biologiques, les médicaments biologiques similaires concurrents à un médicament biologique *princeps* ne peuvent répondre aux conditions requises pour être défini comme un générique, copie conforme d'un médicament issu de la synthèse chimique. Le médicament biologique similaire est défini par l'article L.5121-1 du code de la santé publique :

« Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».

exploitée (Danzon *et al.*, 2005). Les biothérapies ont ainsi principalement été développées par des laboratoires de petite taille qui ont transféré le développement et la commercialisation à de plus grosses entreprises.

Il est important de souligner que le système de santé a été conçu pour financer des médicaments destinés à traiter une population cible très large alors que le marché évolue vers des thérapies visant une population de patients restreinte et bien définie. L'émergence des biothérapies s'accompagne en effet d'un **développement vers une médecine personnalisée** avec des techniques permettant de cibler les patients pour lesquels la réponse au traitement sera optimale. Les **biomarqueurs** (caractéristique biologique mesurée objectivement) sont des facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique permettant une stratification des patients. Comme indicateurs du bénéfice/risque individuel, ils constituent un enjeu stratégique pour les industriels en sécurisant les essais cliniques. Ce sont ensuite des leviers de négociation avec les pouvoirs publics par une meilleure caractérisation de la population cible. En 2010, 60 tests sont développés dans 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire (9 de ces tests conditionnent directement l'emploi de médicaments mis sur le marché). Leur financement est initialement assuré par des subventions de l'Institut national du cancer (INCa) puis par l'Assurance Maladie (pas de charge pour les établissements et laboratoires prescripteurs) (INCa, 2012).

Clarifier la définition de médicament innovant s'avère complexe. Les innovations pharmaceutiques entrent dans la catégorie « innovation de produit » proposée par l'OCDE (manuel d'Oslo, 3ème édition, 2005)<sup>11</sup>. Il n'existe pas de définition juridique du médicament

---

<sup>11</sup> Le manuel d'Oslo distingue quatre catégories d'innovation: les innovations de produit, les innovations de procédé, les innovations de commercialisation et les innovations d'organisation.

*L'innovation de produit* correspond à « l'introduction d'un bien ou d'un service nouveau ou sensiblement amélioré sur le plan de ses caractéristiques ou de l'usage auquel il est destiné. Cette définition inclut les améliorations sensibles des spécifications techniques, des composants et des matières, du logiciel intégré, de la convivialité ou autres caractéristiques fonctionnelles ».

Le manuel d'Oslo réalisé sous l'égide de l'OCDE et de la Commission européenne, a pour objet de fournir des principes directeurs pour la collecte et l'interprétation des données sur l'innovation. Il propose une analyse approfondie de la structure et des caractéristiques du processus d'innovation afin de comprendre plusieurs aspects clés du processus, comme les activités d'innovation autres que la R-D, les interactions entre les parties prenantes et les flux de savoir correspondants, ainsi que les conséquences pour l'élaboration des politiques.

innovant dans le droit communautaire ou français. Une des approches considère comme **innovant tout médicament qui tombe dans le périmètre d'un domaine thérapeutique avec des besoins non ou peu couverts** (Gridchyna, 2012). Pour l'OCDE, l'innovation est principalement incrémentale depuis le milieu des années 1990<sup>12</sup>, et ce malgré d'importants investissements en recherche et développement (OCDE, 2008), le secteur le moins affecté par ces évolutions incrémentales étant celui des biotechnologies. L'innovation est porteuse d'un progrès qu'il convient d'évaluer et de valoriser<sup>13</sup>. Il s'agit donc de distinguer de l'innovation marginale, l'innovation qui apporte un réel bénéfice dans la prise en charge des patients. Cependant la valeur attachée à un nouveau produit est perçue de manière imparfaite lors du lancement puisque la connaissance sur son rapport entre les bénéfices et les risques<sup>14</sup> n'a pas pu être étudié en vie réelle.

En France, l'instance en charge de mesurer le progrès thérapeutique des nouveaux médicaments est la commission de la transparence (commission de la Haute Autorité de Santé - HAS). Cette commission adopte une approche produit par produit avant toute commercialisation d'un médicament pour lequel une prise en charge par la collectivité a été demandée par l'industriel. L'échelle utilisée pour mesurer l'innovation des spécialités pharmaceutiques est l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Celle-ci repose sur une évaluation comparative aux thérapeutiques de référence et permet d'apprécier la valeur thérapeutique ajoutée (attendue ou rendue) du produit examiné. L'ASMR favorise

---

<sup>12</sup> L'innovation de rupture représente une innovation qui divise le temps en « avant » et « après » son apparition. L'innovation incrémentale se caractérise quant à elle par un processus continu d'amélioration d'une innovation radicale. Sont régulièrement cités pour leur influence sur les théories de l'innovation, les travaux de Joseph Schumpeter (1934). Le manuel d'Oslo rappelle ainsi que « *cet auteur fait valoir que le développement économique est mû par l'innovation, par le biais d'un processus dynamique dans lequel de nouvelles technologies remplacent les anciennes. Il a baptisé ce processus « destruction créatrice ». À ses yeux, les innovations « radicales » façonnent les grandes mutations du monde alors que les innovations « progressives » alimentent de manière continue le processus de changement.* »

<sup>13</sup> « *L'innovation c'est la nouveauté, la découverte, au mieux la trouvaille. Tandis que le progrès suppose une amélioration prouvée par rapport à un état passé, le passage à un degré supérieur (...). L'innovation suscite presque toujours un espoir de progrès, mais il n'est pas constant qu'elle produise ce progrès. Elle n'est le plus souvent qu'une promesse : la réalité et la quantité du progrès thérapeutique qu'elle est susceptible d'induire ne sont ni immédiatement ni précisément estimables.* ». G. Bouvenot (président de la Commission de la transparence), 2006.

<sup>14</sup> Par simplification d'écriture, ce rapport sera noté rapport bénéfices/risques dans la suite du manuscrit.

l'innovation, les modalités et le niveau de fixation du prix étant conditionnés par l'attribution de l'ASMR. Les médicaments ayant obtenu des niveaux d'ASMR importants peuvent bénéficier d'un prix élevé. Cependant les critères fins qui ont permis l'obtention de ces ASMR restent difficiles à identifier parce qu'en partie liés à la perception de la valeur du produit très dépendante du contexte et des données disponibles au moment de l'évaluation.

## **ENJEUX DE LA REDÉFINITION DU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS POUR LES POUVOIRS PUBLICS**

L'Etat se doit de garantir l'efficacité et la sécurité des produits pharmaceutiques, ainsi que l'amélioration de la prise en charge des patients. Au-delà des bénéfices réels apportés aux patients en termes de durée et de qualité de vie, les médicaments issus des biotechnologies posent de nombreuses questions (économiques, financières et sociétales) en raison de leur coûts de recherche et de développement (R&D), et de leur coûts de production. Ces nouvelles thérapies constituent un défi pour les pouvoirs publics qui doivent en assurer la diffusion égalitaire tout en maîtrisant les dépenses. La meilleure allocation possible des ressources (**efficacité allocative**) et le contrôle des volumes et de la nature de la dépense (**efficacité productive**) doivent être assurés (OCDE, 2001 ; Dormont, 2009). L'apparition sur le marché de médicaments particulièrement onéreux ces dernières années a ainsi conduit les pouvoirs publics à mettre en place des dispositifs de régulation supplémentaires dans un secteur pourtant déjà fortement réglementé.

Selon la théorie économique, dans le cadre idéalisé d'une libre économie d'échanges, l'allocation des ressources peut être efficace sans nécessiter l'intervention d'un tiers. Cependant, le **marché pharmaceutique présente de multiples défaillances de marché** qui lui font perdre son efficacité, légitimant ainsi l'intervention de l'Etat (Parker, 2002).

Premièrement, les brevets accordés aux laboratoires et l'absence de produits strictement équivalents créent une situation d'oligopole (voire de monopole) induisant des prix très supérieurs aux coûts de production. La mise sur le marché de médicaments requérant une technologie de plus en plus avancée contribue à accentuer ces positions dominantes des laboratoires en restreignant la compétition. La protection des droits intellectuels reste

cependant essentielle pour garantir des revenus nécessaires au financement des activités de R&D. En accordant des droits d'exploitation exclusifs, mais temporaires, au titulaire d'une invention, les pouvoirs publics acceptent une perte de bien-être collectif à courts termes en raison des bénéfices attendus à plus longs termes, bénéfices qui résulteront des réinvestissements de l'industriel en R&D. Cela explique les critiques soulevées à l'encontre des industriels sur les frais consacrés à la commercialisation et à la promotion des médicaments (OCDE, 2001).

Deuxièmement, il existe une asymétrie d'information entre industriels et pouvoirs publics, ces derniers ignorant les coûts de recherche et de production de chaque entreprise. En incluant les coûts de R&D, le retour sur investissement des laboratoires pharmaceutiques serait de 2% à 6% supérieur aux autres industries (Scherer, 2000 ; Ramsey, 2007).

Troisièmement, l'intervention d'un tiers pour le paiement est une particularité de ce marché. L'assurance maladie prenant en charge tout ou une partie des médicaments, les consommateurs non payeurs ne sont en aucun cas incités à modérer leur consommation de médicaments (aléa de moralité) (OCDE, 2001). La maîtrise des dépenses de santé, qui concerne la contribution du financement public, peut alors se justifier par la relation inélastique au prix de la demande, les patients ne supportant pas le coût marginal associé à leur consommation. La demande qui s'adresse aux établissements de santé est également peu influencée par les mécanismes de marché, l'assurance maladie solvabilisant ces dépenses.

Quatrièmement, il existe une asymétrie d'information lors de la prescription. Le tiers payeur et le patient délèguent au médecin la responsabilité de la pose du diagnostic et de la prescription du traitement. Il existe ainsi une supériorité de l'information de l'offreur sur le fait que le traitement est approprié à la situation clinique. Cependant, dans le cas d'un nouveau traitement, l'information dont dispose le prescripteur sur le rapport bénéfices/risques est également limitée.

Notre système de santé est fondé sur le principe **de couverture d'assurance maladie universelle où chacun est soigné selon ses besoins**<sup>15</sup>. L'efficacité des dispositifs de

---

<sup>15</sup> Le pacte de 1945 du Conseil national de la Résistance pose le principe fondateur : « de chacun selon ses moyens, à chacun selon ses besoins ».



régulation est essentielle pour faire face à l'augmentation croissante des dépenses des médicaments onéreux en maintenant le respect d'un accès égalitaire à l'innovation répondant ainsi auprès de la population à ce qui est ressenti comme une injustice, la maladie, état de santé pour lequel l'individu n'est pas responsable<sup>16</sup>.

Plus que de maîtriser, il s'agit de rationaliser les dépenses aujourd'hui pour ne pas les rationner demain. Les politiques doivent **concilier un équilibre macroéconomique** (matérialisé par l'objectif national des dépenses d'assurance maladie - ONDAM<sup>17</sup>), une **efficience microéconomique**, avec une allocation optimale des ressources, et une **équité sociale** reposant sur le principe fondateur d'assurance maladie universelle (Ulmann *et al.*, 2007). En France, cette politique porte le nom de maîtrise médicalisée. Elle est définie par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) comme correspondant à un « *effort collectif visant à favoriser le bon usage des soins et à veiller à une bonne efficience du système de santé* » (Inspection Générale des Finances, Inspection Générale des Affaires Sociales, 2012). Elle implique l'assurance maladie, les patients et les professionnels de santé, tenus par des obligations déontologiques<sup>18</sup> et des dispositions législatives et réglementaires<sup>19</sup>.

---

<sup>16</sup> Il est difficile d'isoler les comportements à risques, à l'origine d'un mauvais état de santé, des circonstances, notamment sociales, qui ont pu conduire à ce type de comportement (Jusot *et al.*, 2012). Par ailleurs, notons que les qualificatifs « équitable » ou « égalitaire » sur l'accès des patients aux traitements ont été retrouvés avec une certaine interchangeabilité au cours des recherches préparatoires au manuscrit de la thèse.

<sup>17</sup> Montant prévisionnel établi annuellement pour les dépenses de l'assurance maladie en France. Depuis 1997, l'ONDAM est voté par le Parlement pour l'année à venir, dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS). Il a été fixé pour 2013 à 175,4 Mds d'euros en hausse de +2,7% par rapport à 2012. L'ONDAM est divisé en 6 sous catégories : dépenses de soins de ville ; dépenses relatives aux établissements tarifés à l'activité ; autres dépenses des établissements de santé ; contribution aux dépenses des établissements et services pour personnes âgées ; contribution aux dépenses des établissements et services pour personnes handicapées ; dépenses relatives aux autres modes de prise en charge.

<sup>18</sup> Article 8 du code de déontologie et article R.4127- 8 du code de la santé publique : « *Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles.* »

<sup>19</sup> Article L.162-2-1 du code de la sécurité sociale : « *Les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins.* »

Parmi les mécanismes classiques dont disposent les autorités pour réguler la consommation de médicaments, sont retrouvés du côté de la demande de soins : la participation des patients aux coûts pour contenir et orienter la demande (vers les génériques, par exemple, avec une participation au-delà d'un prix plafond de remboursement)<sup>20</sup>, et des listes limitatives définissant le panier de soins pris en charge par les assureurs (listes positives ou négatives). Du côté de l'offre de soins, peuvent être cités : l'administration des prix (directe ou indirecte par l'utilisation de prix de référence pour des équivalents thérapeutiques), le contrôle des profits des laboratoires pharmaceutiques, des mesures de contrôle visant les prescripteurs (guidelines, contrats de performance), les pharmaciens (incitations à la substitution) et les grossistes répartiteurs (OCDE, 2001 ; Ess *et al.*, 2003).

La maîtrise médicalisée des dépenses de médicaments s'applique en France par :

- des actions visant à modifier le comportement des acteurs du système de santé en promouvant le bon usage, notamment à travers des campagnes grand public ;
- l'instauration d'une franchise de 0,5 € par boîte de médicaments depuis 2008 ;
- le déremboursement ou la réduction du taux de remboursement de médicaments (passage d'un des taux de remboursement de 35% à 30% en 2011) ;
- l'application d'une politique conventionnelle à travers des accords-cadres entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'industrie pharmaceutique, notamment sur les volumes de vente et sur le contrôle des prix ;
- la pratique de baisses de prix ciblées (politiques de génériques entraînant une double baisse de prix : décote du générique par rapport au *princeps* de 60% et baisse du prix du *princeps* de 20% dès la commercialisation du générique) et la création de tarifs forfaitaires de responsabilité (TFR), tarif maximum de remboursement par l'assurance maladie de certains médicaments de ville<sup>21</sup>.

---

<sup>20</sup> L'instauration d'une participation des patients aux coûts a pour effet d'induire un changement de consommation qui s'observe plus fréquemment chez les individus à faible revenu et ceux en mauvaise santé (Kambla-Chopin *et al.*, 2010).

<sup>21</sup> Instauré en 2003, les médicaments appartenant à un groupe de spécialités soumis au TFR sont remboursés à la hauteur de ce tarif qu'ils soient *princeps* ou génériques. Au-dessus de ce tarif, le montant de la dépense est la

## MODALITÉS DE FIXATION DES PRIX ET DU TAUX DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS EN FRANCE

Le médicament est un produit qui doit répondre à des exigences strictes avant sa mise sur le marché qui est conditionnée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM repose sur une évaluation du rapport bénéfices/risques du médicament. Elle est délivrée par les autorités sanitaires européenne (European Medicines Agency – EMA) ou française (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – ANSM<sup>22</sup>). Après l'octroi d'une AMM, les compétences en matière de fixation de prix et d'accès au remboursement relèvent de la souveraineté des Etats membres. Ainsi, en France, avant l'admission au remboursement décidée *in fine* par le ministre de la santé et le lancement sur le marché, la commission de la transparence (commission de la HAS), et le CEPS instruisent successivement le dossier du médicament candidat dans un délai de 180 jours. Ce délai est imposé par la directive européenne n°89/105/CEE, dite de transparence, du 21 décembre 1988<sup>23</sup>. Cette directive définit *a minima* les règles permettant d'éviter toute entrave aux échanges intracommunautaires<sup>24</sup>.

Les figures 2 et 3 schématisent les étapes clés avant commercialisation d'un médicament à usage ambulatoire (circuit de ville) et/ou hospitalier.

---

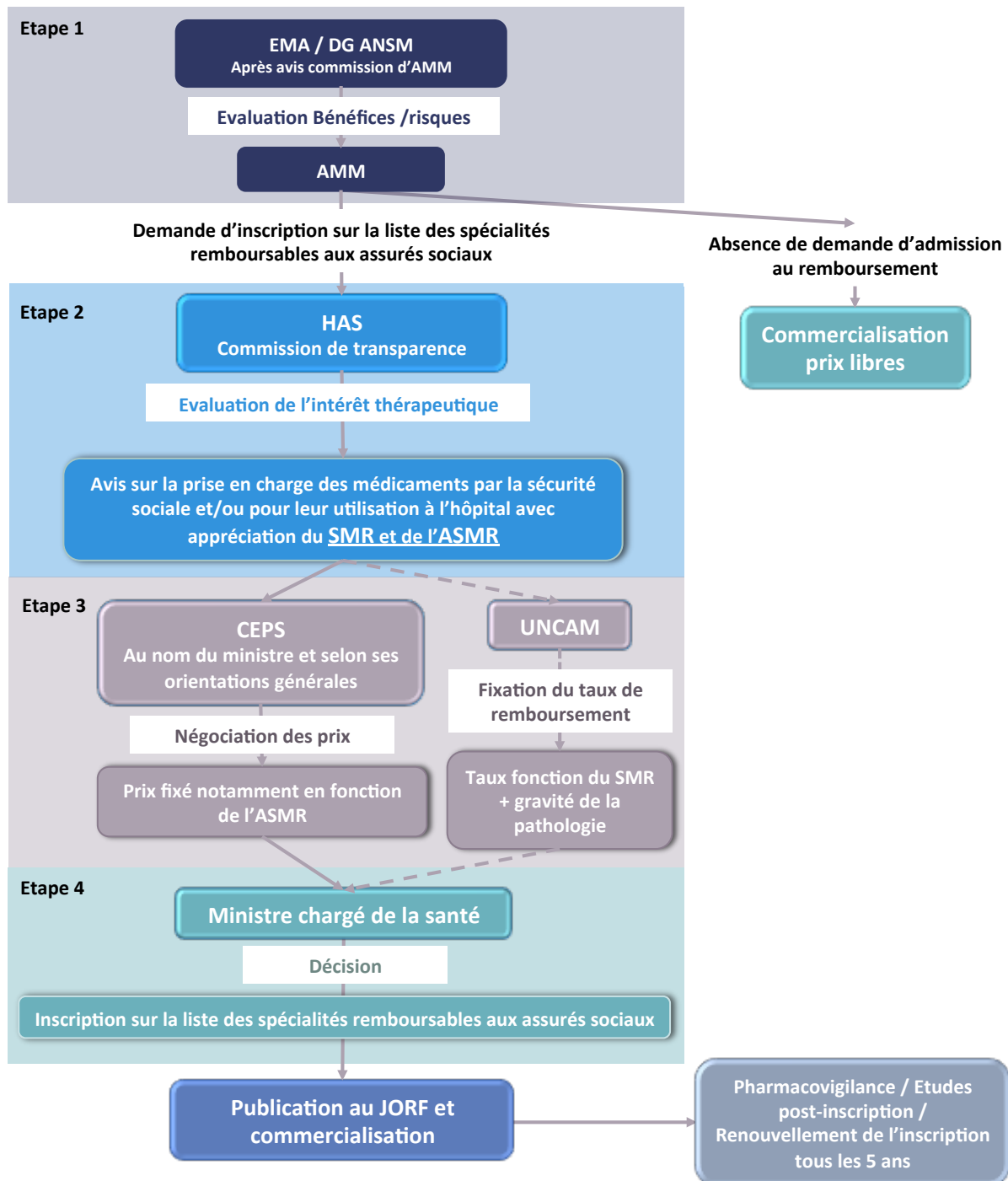
charge du patient. L'objectif est de favoriser la montée en charge des génériques dans les classes où ils sont peu présents.

<sup>22</sup> Anciennement Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), modification de l'appellation depuis la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

<sup>23</sup> Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) L 040, 11 février 1989, p. 0008 – 0011.

<sup>24</sup> La directive astreint le régulateur à afficher les critères utilisés pour la détermination du prix des médicaments, à respecter les délais de réponse et à justifier les décisions en matière de régulation des prix. Quant aux laboratoires pharmaceutiques, ils doivent fournir les éléments suffisants à la décision du régulateur. Cette directive est actuellement en cours de révision. Les délais de fixation des prix et remboursements pourraient être réduits de 180 jours à 120 jours pour l'ensemble des médicaments et de 180 jours à 30 jours pour les génériques dont le produit de référence est déjà autorisé et inclus dans le système d'assurance-maladie.

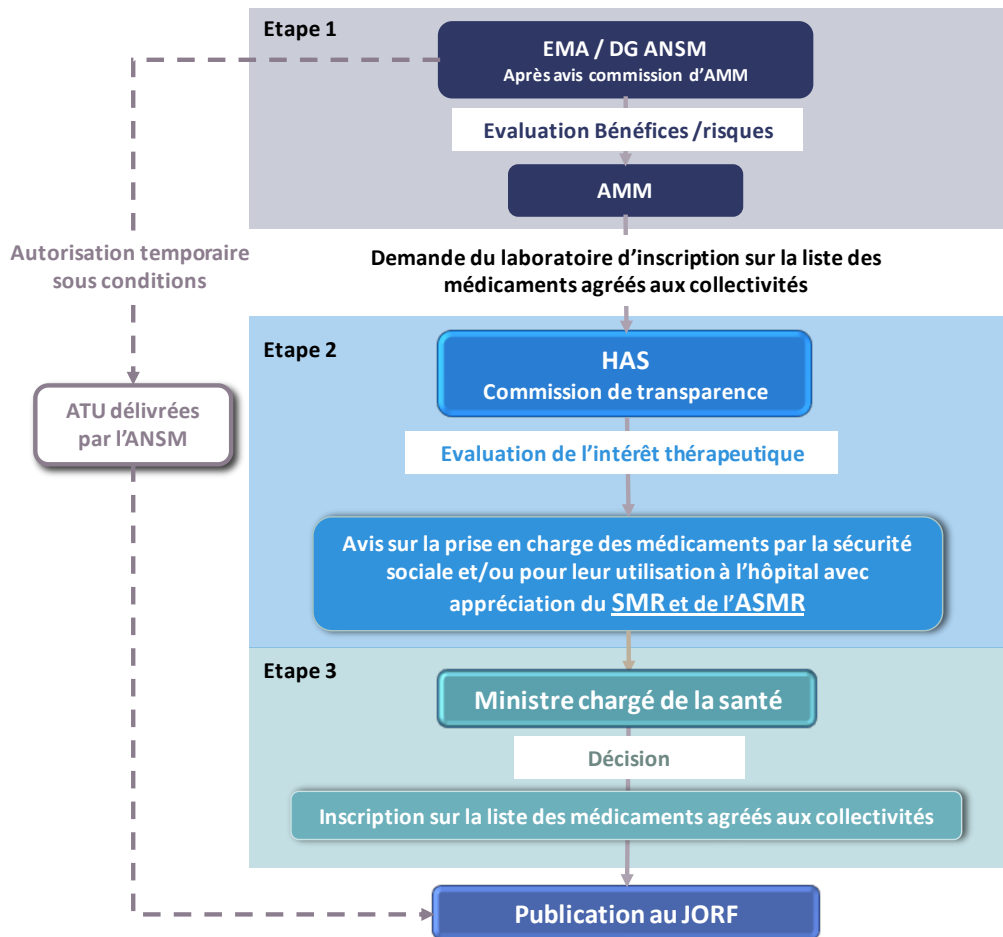
Figure 2 : Circuit réglementaire du médicament à usage ambulatoire



**Abréviations :** EMA : European Medicines Agency ; DG : directeur général ; ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; HAS : Haute Autorité de Santé ; SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie ; CEPS : comité économique des produits de santé ; JORF : journal officiel de la République française.

**Note :** L'UNCAM, n'adoptant pas une démarche d'évaluation produit par produit, figure en ligne pointillée dans le processus.

Figure 3 : Circuit réglementaire des médicaments à usage hospitalier



**Abréviations :** EMA : European Medicines Agency ; DG : directeur général ; ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; HAS : Haute Autorité de Santé ; SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; JORF : journal officiel de la République française ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation.

## **Evaluation de l'intérêt thérapeutique par la commission de la transparence**

La demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux (médicament de ville<sup>25</sup>) et aux collectivités (médicament à usage hospitalier<sup>26</sup>), conditions obligatoires préalables à la commercialisation, échoit à l'exploitant de l'AMM qui dépose un dossier à la HAS. Il s'agit **d'une autorité publique indépendante à caractère scientifique**, dotée de la personnalité morale, et disposant de l'autonomie financière<sup>27</sup>. L'accès au remboursement concerne les médicaments ayant obtenu une AMM (première AMM ou extension d'indication) et est fondé sur un avis d'un comité d'évaluation de la HAS : la commission de la transparence (article R.163-4 du code de la sécurité sociale).

Les missions de la commission de la transparence sont de (articles R.163-2 à R.163-21 du code de la sécurité sociale) :

- évaluer les médicaments ayant obtenu une AMM, lorsque le laboratoire souhaite l'inscription sur la liste des médicaments remboursables pour une première inscription, un renouvellement d'inscription pour les médicaments de ville (tous les 5 ans) ou une réévaluation programmée à la demande du ministère ou par auto-saisine ;
- donner un avis sur la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital au vu de leur service médical rendu (SMR), et de leur amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- contribuer au bon usage du médicament.

Les destinataires des avis de la commission de la transparence sont les acteurs de la décision : le CEPS qui fixe le prix, le directeur général de l'UNCAM qui fixe le taux de prise en charge et le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale qui prend la décision finale. Sont également destinataires, les acteurs impliqués dans le bon usage du médicament : le laboratoire exploitant qui le commercialise, les professionnels de santé, les patients qui le consomment et les citoyens (dans un cadre de prévention).

---

<sup>25</sup> Article L.162-17 du code de la sécurité sociale.

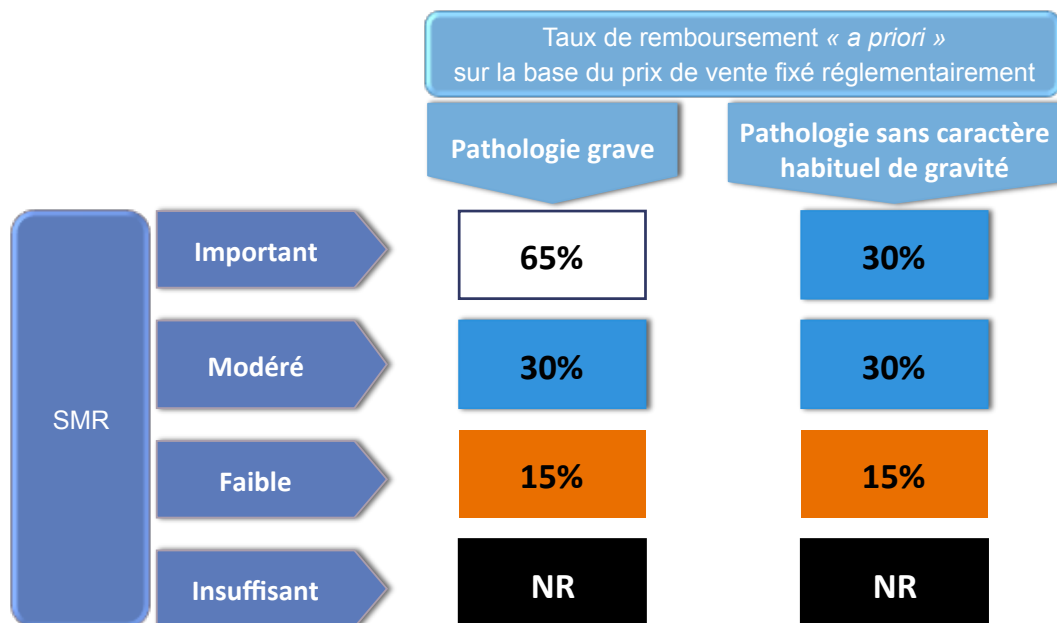
<sup>26</sup> Article L.5123-2 du code de la santé publique.

<sup>27</sup> La HAS a été créée par la loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie pour renforcer la qualité en santé, afin d'assurer à tous les patients et usagers un accès pérenne et équitable à des soins aussi efficaces, sûrs et efficaces que possible. Son organisation et son fonctionnement sont fixés par le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004.

Dans ses avis, la commission se prononce sur le couple SMR/ASMR de chaque indication du produit évalué. Le SMR répond à la question : est-ce que le médicament présente suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? Il existe trois niveaux de SMR suffisants pour avis favorable (SMR important, modéré ou faible) et un niveau avec avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables (SMR insuffisant mais ce qui ne signifie pas une inefficacité du médicament).

Pour le marché de ville, le niveau de SMR attribué par la commission de la transparence détermine le taux auquel peuvent être remboursés les médicaments par l'assurance maladie. Ce taux est fixé par le directeur général de l'UNCAM dans des limites établies par décret (article R322-1 du code de la sécurité sociale) (Figure 4). En cas de SMR insuffisant, le médicament pourra être commercialisé en ville mais ne sera pas remboursé. En revanche, il ne peut pas être inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, et ne sera donc pas disponible à l'hôpital.

**Figure 4 : Correspondance entre le SMR attribué et le taux de remboursement en ville**



**Abréviation :** NR : non remboursé.

*Remarque 1 :* Taux a priori car en dehors d'exonération éventuelle du ticket modérateur (exemple: affections de longues durées (ALD)).

*Remarque 2 :* Les médicaments reconnus comme « irremplaçables et particulièrement coûteux » sont remboursables à 100%.

Le SMR prend en compte cinq critères du médicament :

1. son efficacité thérapeutique (quantité d'effet) / ses effets indésirables ;
2. sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des thérapeutiques disponibles ;
3. la gravité de l'affection à traiter ;
4. le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ;
5. son intérêt pour la santé publique (ISP)<sup>28</sup>.

Traditionnellement, la gravité de la pathologie justifiait l'attribution d'un SMR important, ce qui était d'autant plus justifié dès lors que le besoin thérapeutique n'était pas couvert ou insuffisamment couvert. Avec l'arrivée de nouveaux médicaments dans les années 1990, les performances intrinsèques du produit ont pris plus de poids que le contexte de la pathologie. Pour que le SMR soit important, il était alors nécessaire que la quantité d'effet soit aussi cliniquement signifiante. Avec la création du taux à 15% en 2006, dans certains cas, la pathologie joue de nouveau un rôle majeur (Bouvenot, 2011). Ce taux ne concernait initialement que la classe des veinotoniques et a cessé d'exister au 1<sup>er</sup> janvier 2008 (date de déremboursement complet de cette classe). Depuis, le taux à 15%, censé amortir un déremboursement total, a été pérennisé pour d'autres classes thérapeutiques et a été inscrit en 2010 dans le code de la sécurité sociale. Désormais, il est réservé aux médicaments à SMR faible<sup>29</sup>.

En 2011, 80% des médicaments en première inscription ont reçu un SMR important (HAS, rapport d'activité 2011). Les médicaments pris en charge par l'assurance maladie représentent la majorité des médicaments mis sur le marché. L'immense majorité des produits est constituée de médicaments « à 65 % », qui représentent 75% du chiffre d'affaires pharmaceutiques en ville en 2011 (Le Guarrec *et al.*, 2012). Il convient de rappeler que les avis de la commission de la transparence sont purement consultatifs. En mars 2011, sur 486

---

<sup>28</sup> L'ISP a été introduit dans le code de la santé publique par le décret n°99-915 du 27 octobre 1999. Il apprécie deux dimensions de la place du médicament dans le système de soins national : son impact sur la santé de la population et son impact sur l'organisation du système de soins. Ces impacts sont associés au fardeau de la maladie (sa sévérité liée à la population cible) et à la transposabilité des résultats des essais à la population concernée dans le système de soins français.

<sup>29</sup> La prise en charge du ticket modérateur pour ces médicaments est très variable par les complémentaires. Son surcoût a été estimé à 35 millions d'euros par an pour la sécurité sociale (Cour des comptes, 2011).



médicaments à SMR insuffisant (donc théoriquement non remboursés par l'assurance maladie), 3 étaient remboursés à 100%, 112 à 15% et 2 à 35% (Pichetti *et al.*, 2011).

L'ASMR répond quant à lui à la question : est-ce que le médicament apporte un progrès par rapport aux autres traitements disponibles et, le cas échéant, à quelle hauteur ? Il prend en compte la comparaison des données d'efficacité et de tolérance par rapport aux moyens de prise en charge déjà disponibles : médicament de référence ou meilleures modalités de prise en charge. Il s'agit d'une évaluation dépendante du contexte thérapeutique du moment qui requiert une attention particulière sur la pertinence du comparateur choisi par l'industriel lors de ses essais cliniques.

L'ASMR impacte le prix du médicament. Il existe quatre niveaux de progrès thérapeutiques (ASMR I à IV) donnant la possibilité à l'industriel d'obtenir un prix supérieur à celui des comparateurs (avec notamment une procédure accélérée dite de « dépôt de prix » pour les plus innovants) et un niveau d'absence d'ASMR (ASMR V)<sup>30</sup>. Dans ce dernier cas, le médicament ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement par rapport au(x) comparateur(s) (article R.163-5 du code de la sécurité sociale). En 2011, sur les 213 ASMR attribuées pour des indications en primo-inscription, seule une ASMR de niveau I a été accordée, aucune en ASMR II et une en ASMR III (HAS, rapport d'activité 2011).

Récemment, le SMR a été remis en cause par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé<sup>31</sup>. La loi confie explicitement à l'ANSM l'évaluation et le suivi du rapport bénéfices/risques des médicaments (article 5) et renforce le recours aux essais comparatifs dans le cadre la procédure d'autorisation. La prise en compte de « l'efficacité et des effets indésirables du médicament » par le SMR expose à une appréciation redondante. De plus, l'article 14 de la loi du 29 décembre 2011 indique que « *la demande d'inscription d'un médicament sur cette liste est*

---

<sup>30</sup> ASMR I : progrès thérapeutique majeur ; ASMR II : amélioration importante en termes d'efficacité et/ ou de réduction des effets indésirables ; ASMR III : amélioration modérée en termes d'efficacité et/ ou de réduction des effets indésirables ; ASMR IV : amélioration mineure en termes d'efficacité et/ ou de réduction des effets indésirables ; ASMR V : absence d'amélioration.

<sup>31</sup> Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Journal Officiel de la République française (JORF) n°0302, 30 décembre 2011, p.22667).

*subordonnée à la réalisation d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques, lorsqu'elles existent, dans des conditions définies par décret en Conseil d'État* ». Ces essais sont ceux qui fondent une appréciation de l'ASMR par nature. Le SMR et l'ASMR disparaîtraient au profit d'un index unique, l'index thérapeutique relatif (ITR), qui évaluerait l'intérêt clinique d'un nouveau médicament par comparaison aux stratégies thérapeutiques de référence et permettrait de fournir les indications sur la décision de remboursement et la fixation du prix. Cet index devrait être proposé par la HAS en 2013.

### **Des prix administrés par le CEPS pour le médicament de ville**

Le décret n°2001-257 du 26 mars 2001 a institué les règles de fonctionnement du CEPS et fixé sa composition (Code de la sécurité sociale, articles D.162-2-1 à D.162-2-6). Il s'agit d'une **autorité non indépendante** (contrairement à la HAS) mettant en œuvre une politique d'Etat. Elle est chargée de négocier avec l'industrie pharmaceutique et de conclure des conventions relatives au prix des médicaments et à la régulation de ce prix (conditions d'utilisation, remises, engagement sur le bon usage et sur les volumes de vente, modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles). Dans le cas du médicament de ville, l'administration des prix concerne tous les médicaments remboursables, la régulation s'appliquant sur le prix fabricant hors taxes (PFHT)<sup>32</sup>.

Les objectifs du CEPS ont été précisés dans la lettre de mission du 2 avril 2013 adressée par le ministère de l'économie et des finances, le ministère des affaires sociales et de la santé et le ministère du redressement productif :

- *« garantie d'un accès effectif pour tous à des soins de qualité ;*
- *promotion du bon usage du médicament et efficience de la dépense ;*
- *valorisation des innovations sources de progrès thérapeutique ;*
- *transparence du processus de fixation des prix et cohérence des décisions ;*
- *respect des objectifs annuels d'évolution des dépenses d'assurance maladie ;*
- *soutien, conformément au Pacte national pour la compétitivité, la croissance et l'emploi, au dynamisme des industries de santé, qui sont un secteur d'avenir prioritaire, et au développement de l'emploi. »*

---

<sup>32</sup> Le prix public TTC équivaut au PFHT auquel sont additionnées les marges du grossiste-répartiteur et du pharmacien et la TVA, également fixées par le régulateur. C'est le prix public TTC qui sert de base à la prise en charge par l'assurance maladie.

Ce comité est composé de représentants de différents ministères (économie, assurance maladie, santé) et d'organismes nationaux d'assurance maladie et des complémentaires. Cette collégialité implique de concilier des préoccupations éventuellement contradictoires (attractivité du territoire en matière d'industrie et de recherche, enjeux de santé publique et maîtrise des dépenses) qui ont conduit à un manque de transparence, souvent reproché, sur les décisions prises. Or, l'ancien président du CEPS estimait que la transparence des décisions du comité en matière de prix serait contre-productive (Renaudin, 2011), chacun défendant les positions qu'il représente.

Les grandes lignes de la politique du médicament répondent à une **régulation conventionnelle entre le CEPS et l'industrie pharmaceutique**. L'article L.162-17-4 du code de la sécurité sociale précise le contenu des relations contractuelles qui peuvent s'établir entre le comité et les entreprises pharmaceutiques, représentées par le LEEM (Les Entreprises du Médicament) pour une durée maximale de quatre ans et qui sont conclues en tenant compte des orientations données par les ministres compétents afin d'assurer le respect de l'ONDAM. Le premier accord-cadre date de 1994. Actuellement l'accord cadre a été prorogé en décembre 2012 pour 3 ans (jusqu'à fin 2015). Sont visés par les accords : le prix des médicaments et l'évolution de ce prix en fonction du volume de ventes, les remises prévues (en application des articles L.162-18 et L.162-16-5-1 du code de la sécurité sociale), les engagements de l'entreprise visant à la maîtrise de sa politique de promotion permettant d'assurer le bon usage du médicament ainsi que le respect des volumes de ventes, les modalités de participation de l'entreprise à la mise en œuvre des orientations ministérielles, et les dispositions applicables en cas de non-respect des engagements.

**Il n'existe pas de modèle permettant de fixer le prix optimal du médicament.** Chaque industriel a sa propre stratégie en fonction de son portefeuille de produits, des objectifs de rentabilité fixés par les actionnaires, de l'existence de concurrence et du prix des alternatives thérapeutiques le cas échéant. Il procède, avant le lancement du médicament, à des études qualitatives et quantitatives auprès des décideurs pour fixer un corridor de prix acceptable selon leur disposition à payer.

Les éléments pris en compte par les payeurs pour fixer le niveau de prix répondent quant à eux à des rationalités multiples. Tout le dilemme des politiques du médicament repose sur la double appartenance de ce bien, entre domaine privé et public. Les laboratoires

pharmaceutiques, dans une logique industrielle de rentabilité économique, cherchent à maximiser leurs profits. Quant aux pouvoirs publics, leur marge de manœuvre en matière de négociation est étroite. Le régulateur doit en effet faire face à un double objectif (Bras, 2004) (rappelé dans une communication du 25 novembre 1998 de la Commission Européenne concernant le marché unique des produits pharmaceutiques) :

- Premièrement, il doit permettre l'accès des patients aux nouveaux traitements et donc s'ouvrir aux nouvelles technologies. Le prix doit être fixé de telle sorte qu'il constitue une incitation pour le laboratoire à financer ses projets de recherche et à assurer une prise en charge de qualité. Cette contribution est donc un investissement permettant de garantir le développement de thérapies futures (Vernon, 2005). Les pouvoirs publics doivent promouvoir l'innovation qui a des conséquences économiques mais aussi de santé publique. Le brevet agit comme une protection de l'innovation, sa durée permettant à l'entreprise de rentabiliser ses investissements en recherche. Notons que les pouvoirs publics n'ont cependant pas d'influence sur les orientations prises par les laboratoires en matière de recherche et développement, hormis quelques incitations dans le cas des médicaments orphelins et pédiatriques.
- Deuxièmement, le régulateur cherche à réaliser son objectif d'équilibre macroéconomique et doit donc atteindre le prix optimal qui incite le laboratoire à développer un marché en France, sans toutefois lui permettre d'entretenir des rentes de monopole et informationnelles, et donc garder une maîtrise des dépenses. Or, il observe imparfaitement les fonctions de coût de recherche et de production de chaque entreprise.

La principale difficulté pour le régulateur réside dans ce **difficile équilibre à obtenir entre politique de santé et politique industrielle**<sup>33</sup>. Le régulateur adopte une position ambiguë quant à sa volonté de mieux valoriser l'innovation parallèlement à une maîtrise des coûts des médicaments.

---

<sup>33</sup> « La mission du comité est d'obtenir le prix et les conditions économiques les plus avantageux pour l'assurance maladie en tenant compte à la fois du marché global du médicament et des contraintes de l'ONDAM, des besoins de santé publique et de la nécessité d'un traitement égal des entreprises » (CEPS, rapport activité 2011).

De plus, il est nécessaire pour le régulateur de tenir compte des effets de ses réformes sur les décisions des industriels qui, dans le cas d'environnement trop contraint, risquent de retarder le lancement en France de certains produits, jusqu'à ce que les négociations leur soient plus favorables, ou réduire leurs investissements en recherche et développement. Cela restreint alors le champ des soins innovants. La France, devenue moins attractive, pourrait accentuer la délocalisation des activités de recherche et développement. Cela peut aussi conduire les laboratoires à ne plus demander l'inscription de leurs nouveaux médicaments sur la liste des produits remboursables, ce qui viendrait heurter le principe d'équité dans l'accès aux soins.

Par ailleurs, en pratiquant des politiques de prix trop restrictives, les pouvoirs publics font peser le poids de la recherche sur les pays à prix libres qui permettent au laboratoire de compenser la perte liée à de faibles prix dans une stratégie de développement à échelle mondiale. Le régulateur adopte alors l'attitude du « passager clandestin », un des effets pervers de la régulation d'un bien public, et contribuerait *a minima* à la recherche mondiale (Bras, 2004). En effet, personne n'a intérêt à financer ce type de bien dont il est à peu près certain d'obtenir la jouissance. La France représente 6% du marché pharmaceutique mondial (OCDE, 2008), les Etats-Unis 45%. Toute modeste que soit la place de la France sur le marché mondial, les pouvoirs publics ont néanmoins une responsabilité à l'égard du développement de la recherche (Bras, 2011). En 2005, la France affichait certes des prix inférieurs à la moyenne de l'OCDE (les Etats-Unis, le Canada et l'Allemagne se situaient plus de 30% au-dessus de cette moyenne), mais par ailleurs elle observe une moins bonne maîtrise des volumes (OCDE novembre, 2009).

Les pouvoirs publics doivent donc maximiser l'efficacité des politiques de régulation et minimiser les risques inhérents à ces mêmes politiques, c'est-à-dire maximiser le surplus collectif, des industriels et de la population (Parker, 2002). Ces efforts pour contrôler les prix des médicaments restent controversés, en raison des distorsions soulignées ci-dessus, et n'aboutissent pas nécessairement à des prix plus bas que ceux qui auraient résulté d'un environnement concurrentiel entre assureurs privés (OCDE, 2008). Comme pour n'importe quel autre bien, le contrôle des prix crée une perte sèche de bien-être collectif mais a comme rationnel d'assurer un accès égalitaire (Vogel, 2004). La Commission Européenne s'efforce ainsi de promouvoir « la libre fixation des prix des médicaments sur le marché, comme pour n'importe quel autre produit » (Commission Européenne, 2003).

Dans les pays à prix administrés, les prix sont déterminés de manière empirique. Les dispositifs de contrôle des prix les plus courants sont la mise en place de prix de référence pour des équivalents thérapeutiques (**méthode de référence interne**), la négociation au cas par cas des prix à partir de **l'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée**, l'application des prix pratiqués dans un groupe de pays comparateurs (moyenne des prix, plus petit prix observé, médiane) (**méthode de référence externe**), et plus rarement le contrôle des profits ou du retour sur investissement (Scherer, 2000 et 2004).

En France, la fixation du prix du médicament de ville tient compte principalement de (article L.162-16-4 du code de la sécurité sociale) :

- l'ASMR (depuis la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2012, le CEPS doit motiver sa décision quand il ne suit pas l'avis de la commission de la transparence sur l'ASMR) ;
- le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique (nouveau également apportée par la LFSS pour 2012) ;
- du prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
- des volumes de vente prévus ou constatés ;
- des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

**L'ASMR, et donc le progrès attendu du médicament, est un des critères prépondérants qui va dicter la procédure de négociation.** Ainsi, les médicaments avec ASMR de niveau I à III et certains ASMR IV<sup>34</sup> ont la garantie d'obtenir un niveau de prix qui ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni) sur une période de 5 ans. De plus, une procédure accélérée dite de « dépôt de prix » est entrée en vigueur depuis la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) de 2003. Elle accorde aux laboratoires une certaine liberté dans la fixation des prix qui se doivent d'être raisonnables, par rapport aux voisins européens notamment l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, la Grande-Bretagne (CEPS, rapport d'activité 2004). Les pouvoirs publics opèrent donc par une « mise en concurrence » par comparaison. Cette procédure s'applique pour les médicaments dont l'ASMR attribuée

---

<sup>34</sup> Médicaments ayant une ASMR IV par rapport à des médicaments ayant récemment obtenu une ASMR de I à III et pour lesquels il ressort de l'avis de transparence que cette évaluation est plus favorable que celle qui leur aurait valu un partage d'ASMR par rapport à ces comparateurs.

par la commission de la transparence a été qualifiée de majeure, importante ou modérée (niveau I à III respectivement, à condition que ces niveaux d'ASMR soient applicables aux indications principales retenues par l'AMM) et par exception quelques ASMR IV<sup>35</sup>. En l'absence d'opposition de la part du CEPS dans un délai de 15 jours, le prix est accepté. Des mécanismes de régulation encadrent cette procédure. La cohérence des prix est surveillée dans le temps. De plus, le laboratoire s'engage à effectuer des versements à l'assurance maladie (si les ventes sont supérieures aux prévisions fournies pour les quatre premières années de commercialisation), et à fournir d'éventuelles études complémentaires (si la population cible est large, ou s'il existe un risque de mésusage, ou si le traitement est susceptible d'avoir un fort impact sur l'organisation du système de santé). Ces engagements sur les volumes de vente assortis de remises accroissent la complexité de la régulation des dépenses et contribue à amener une certaine opacité sur les prix réellement pratiqués. On s'oriente en ce sens vers les procédures de régulation pratiquées en Grande-Bretagne où ce sont les profits qui font l'objet de contrôle et non les prix. La logique de « price maker » des pouvoirs publics français est ainsi modifiée.

**La procédure de dépôt de prix est une méthode de référence externe**, et un des mécanismes de fixation des prix les plus courants, bien qu'il induise certaines distorsions. Cependant, il n'existe pas de mécanisme efficace pour déterminer le prix des nouveaux médicaments. Dans une situation d'un marché dominé par quelques médicaments sans équivalent thérapeutique, le pouvoir de négociation des autorités est très limité. L'avantage de la méthode de référence externe est de procurer un certain confort pour les politiques en acceptant des prix consentis dans des pays comparateurs. Ce mécanisme revient donc à importer les politiques de fixation des prix et à amplifier celles des pays qui pratiquent la liberté des prix, sans explicitement encourager l'innovation (Kanavos *et al.*, 2010). Il s'agit d'un système circulaire puisque beaucoup de pays utilisent ce mécanisme pour fixer leur prix (20 pays sur les 27 états membres de l'Union Européenne (World Health Organization, 2011)).

---

<sup>35</sup> ASMR de niveau IV, aux conditions supplémentaires que :

- Il existe un médicament de comparaison et que le coût de traitement journalier médicamenteux résultant du prix déposé soit au plus égal à celui de ce comparateur. Le CEPS se réserve cependant le droit d'accepter des dépôts de prix de produits qui auraient un coût de traitement journalier supérieur à celui du comparateur s'ils démontrent que ce surcoût est au moins compensé par des économies de même montant sur d'autres dépenses de l'assurance maladie ;
- Le médicament n'ait pas vocation à remplacer un médicament générique ou généricable dans un court délai.

En conséquence, une **convergence des prix « par imitation » des pays à prix libres** (Allemagne<sup>36</sup>, Royaume-Uni) est observée en Europe pour les médicaments innovants (OCDE, 2009). Cela modifie la stratégie de commercialisation des laboratoires qui vont logiquement initier le lancement de leurs produits dans les pays à prix non régulés ou dans les pays où ils sont en mesure de négocier des prix élevés (Suisse) (Bras, 2004 ; OCDE, 2008). Les prix ne reflètent alors pas la valeur du produit pour le consommateur. Il n’y a plus de segmentation des marchés. Les répercussions touchent les pays « comparateurs » qui peuvent subir des augmentations de prix jusqu’à des niveaux supérieurs à leur disposition à payer. De plus, l’accès aux médicaments innovants est menacé dans des pays à faibles revenus qui bénéficiaient jusqu’alors de prix plus adaptés à leur contrainte budgétaire (Felder, 2004), d’autant que les prix affichés dans les pays de référence ne sont généralement pas ceux pratiqués, les pouvoirs publics négociant fréquemment des remises confidentielles (OCDE, 2008).

En ce qui concerne les autres ASMR, une ASMR mineure (niveau IV) permet au laboratoire de négocier un prix légèrement supérieur au médicament considéré comme traitement de référence dans la stratégie thérapeutique évaluée. L’écart de prix dépend de la taille et des caractéristiques de la population cible. Enfin, si un médicament ne présente aucune ASMR (niveau V), son prix devra être fixé de telle sorte qu’il puisse apporter une économie à l’assurance maladie si le laboratoire souhaite l’inscrire sur la liste des produits remboursables<sup>37</sup>. Si le nouveau produit ne peut prendre que des parts de marché, un léger écart de prix suffira. En revanche, si le nouveau produit peut avoir un effet à la hausse sur la consommation, une baisse de prix sera imposée. Ce type de méthode de référence interne par le plafonnement des prix suppose que le prix du médicament référent reflète bien sa « vraie » valeur. Pour les médicaments génériques, le prix doit être inférieur de 60% par rapport au *princeps*. Des mécanismes de régulation complexes avec reversements à l’assurance maladie (non détaillés ici) viennent ensuite s’ajouter aux négociations.

---

<sup>36</sup> Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et l’entrée en vigueur de la réforme « AMNOG » (Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz), les prix des médicaments sont administrés sur la base de données en vie réelle, un an après leur mise sur le marché.

<sup>37</sup> Article R. 163-5 du code de la sécurité sociale.



L'ensemble de ces procédures en amont de la commercialisation allonge les délais d'accès aux traitements. En 2011, hors procédures d'inscription des génériques, les délais d'instruction (entre le dépôt du dossier à la commission de la transparence et la publication au Journal Officiel de la République française (JORF) de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables en ville et du prix du médicament) se sont élevés à 209 jours, au-delà des 180 jours imposés par la directive de transparence (CEPS, rapport d'activité 2011).

### **Des prix « libres »<sup>38</sup> et des prix contrôlés par le CEPS pour le médicament à l'hôpital**

A la suite de l'évaluation nationale effectuée par la commission de la transparence et l'inscription du médicament sur la liste des spécialités agréées aux collectivités par le ministre de la santé<sup>39</sup> (Figure 3), une évaluation locale est effectuée. Chaque établissement, en fonction de ses besoins, évalue et détermine la liste limitative des médicaments dont l'utilisation est recommandée et pour lequel il va effectuer une procédure d'achat (Aulois-Griot *et al.*, 2012). Cette évaluation décentralisée s'appuie néanmoins sur l'avis de la commission de la transparence qui constitue une source d'information essentielle sur l'intérêt relatif des spécialités mais qui nécessite d'être adapté au contexte hospitalier local (Juillard-Condât *et al.*, 2008).

Depuis l'ordonnance du 1<sup>er</sup> décembre 1986<sup>40</sup>, **les prix des médicaments hospitaliers sont déterminés librement par le jeu de la concurrence entre les industriels et les acheteurs hospitaliers**, soumis aux dispositions du code des marchés publics (établissements publics) et du code de commerce (établissements privés). En effet, contrairement au médicament de ville, la concurrence est apparue comme un moyen efficace pour peser sur les prix des produits sans monopole. Les conditions de marché favorisant le jeu

---

<sup>38</sup> Nous utilisons la terminologie de « prix libres » pour des prix non administrés. Ces prix sont en réalité régulés par la concurrence.

<sup>39</sup> Il convient dès à présent de noter qu'il existe une dérogation à l'inscription sur la liste d'agrément aux collectivités préalablement à la commercialisation : les autorisations temporaires d'utilisation (ATU), médicaments qui peuvent être achetés, fournis, pris en charge et utilisés par les collectivités avant l'obtention d'une AMM (article L.5123-2 du code de la santé publique). Nous reviendrons sur ce dispositif exceptionnel dans le deuxième chapitre de cette thèse.

<sup>40</sup> Ordonnance n°86-1243 du 1<sup>er</sup> décembre 1986 relative à la liberté des prix et de la concurrence (JORF du 9 décembre 1986, p.14773).

de la concurrence sont réunies avec des hôpitaux considérés comme acheteurs avisés, l'existence de procédures de passation de marché et la pluralité des offreurs. Cependant, la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) (réforme du mode de financement des établissements de santé) a fait évoluer cette situation, instaurant différentes formes de contrôle des prix (Paubel, 2011). Ainsi, depuis 2005, pour les médicaments onéreux facturables en sus des prestations d'hospitalisation dans le cadre de la T2A<sup>41</sup> et les médicaments pouvant être vendus aux patients ambulatoires (non hospitalisés) par les pharmacies hospitalières<sup>42</sup>, des conditions de fixation d'un prix plafond de remboursement ont été définies et font l'objet d'un accord entre le CEPS et le LEEM (accord cadre du 30 mars 2004, revu en décembre 2012).

Pour les médicaments appartenant aux listes suscitées, le laboratoire procède à une déclaration de prix au CEPS. Le comité accepte alors le prix proposé (publié ensuite au Journal Officiel) ou sinon dispose de 15 jours pour s'y opposer. Son refus est fondé sur le caractère anormalement élevé du prix soit par rapport aux prix pratiqués dans les principaux Etats de l'Union européenne, soit par rapport aux prix de spécialités comparables commercialisées en France. Le risque de dépenses anormalement élevées pour l'assurance maladie (notamment si le prix proposé n'est justifié que pour une partie des indications de l'AMM) constitue également un motif de refus. En cas d'opposition définitive, le comité fixe par décision le tarif qui tient compte principalement (critères identiques au médicament de ville) :

- des prix de vente pratiqués pour cette spécialité ;
- des prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
- des volumes de vente prévus ou constatés ;
- des conditions prévisibles ou réelles d'utilisation de la spécialité pharmaceutique ;
- de l'ASMR appréciée par la commission de la transparence ;
- des résultats de l'évaluation médico-économique, le cas échéant.

Ce prix de vente, déclaré par le laboratoire au CEPS ou fixé par le CEPS en cas de désaccord, constitue un prix maximum de remboursement des hôpitaux par l'assurance maladie. Il est ainsi opposable aux établissements mais pas aux laboratoires pharmaceutiques. En effet, les

---

<sup>41</sup> Liste prévue à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale.

<sup>42</sup> Liste prévue à l'article L.5126-4 du code de la santé publique. Cette activité dite de rétrocession est une activité réglementée justifiée par des raisons liées à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de la prescription.

prix des médicaments hospitaliers sont toujours directement négociés entre l'hôpital et les industriels, que les médicaments soient intégrés ou non à la liste de médicaments onéreux ou à celle de rétrocession. **Depuis 2005, ce prix maximum de remboursement constitue cependant un mécanisme de contrôle administratif des prix pour les médicaments listés**, médicaments qui représentent la grande majorité des dépenses de médicaments à l'hôpital (sur les 6,2 milliards d'euros de ventes aux hôpitaux : les médicaments de rétrocession atteignent 1,5 milliards d'euros et les médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation 2,6 milliards d'euros (CEPS, rapport d'activité 2011)). Nous reviendrons sur ces dispositions et les impacts de l'introduction de cette régulation par un prix-plafond dans le premier chapitre de cette thèse.

Les leviers de négociation des acheteurs hospitaliers sont limités dans le cas des médicaments sans alternative thérapeutique. Parmi ces leviers, peuvent être cités :

- les caractéristiques du marché (existence d'un effet volume pour l'obtention de remises, d'alternatives thérapeutiques et, le cas échéant, prix des médicaments à même visée thérapeutique) ;
- la reconnaissance par la commission de la transparence et les commissions médicales locales d'un intérêt clinique du médicament ;
- le poids de la demande (de la part des cliniciens et des associations de patients, ou affection reconnue comme priorité de santé publique par les autorités) ;
- les modalités de remboursement (prix plafond de remboursement pour les médicaments onéreux et/ou rétrocédables).

Sont ainsi mêlés des déterminants directement liés au produit et d'autres liés à l'environnement réglementaire et concurrentiel et au contexte médical.

**Longtemps exclus de la régulation conventionnelle des dépenses pharmaceutiques, le marché du médicament à l'hôpital en fait partie intégrante depuis la LFSS pour 2004**, et cette régulation est de plus en plus prégnante pour tous les acteurs. La forte croissance du marché du médicament à l'hôpital décrite en introduction pose clairement la problématique du financement de l'innovation thérapeutique à l'hôpital. Le patient ne payant pas ses traitements reçus au cours d'une hospitalisation, il est essentiel pour les pouvoirs publics de s'assurer que les établissements puissent être en mesure de dispenser des traitements coûteux de manière égalitaire sur l'ensemble du territoire. Ainsi, outre l'instauration d'un plafond de remboursement pour les médicaments onéreux et les

médicaments pouvant faire l'objet d'une rétrocession aux patients ambulatoires, la responsabilisation des utilisateurs a été renforcée (Aulois-Griot *et al.*, 2012). Elle prend la forme d'un contrat de bon usage des médicaments passé entre les établissements et les agences régionales de santé (ARS). Ce contrat permet notamment de justifier de l'utilisation appropriée des médicaments onéreux. En cas de non-respect des engagements du contrat, l'établissement encoure le risque d'avoir un taux de remboursement des spécialités onéreuses diminué (jusqu'à moins 30%). De plus, désormais les taux d'évolution des médicaments onéreux et des dépenses de médicaments en ville induites par des prescriptions hospitalières font l'objet d'un suivi par les ARS qui conclut avec les établissements un plan d'action en cas de dépassement par rapport à un taux directeur national.

Il convient cependant de noter que depuis 2010, la croissance du marché du médicament (ville et hôpital) s'est nettement ralentie. Cette faible progression peut s'expliquer par un facteur tendanciel avec un essoufflement de l'innovation, associé à des facteurs liés aux politiques de santé ayant pour objet de maîtriser l'usage des médicaments ou à en baisser le coût pour la collectivité (effet prix négatif suite aux baisses de prix ciblées et à la politique des génériques, et stabilisation de la croissance des volumes suite aux vagues de déremboursement, aux retraits de marché, et à la politique de maîtrise médicalisée). L'arrêt de la progression des dépenses de médicaments en ville s'observe également dans les pays de l'OCDE où après une progression de 3,2% en moyenne entre 2000 et 2009, leur montant est resté stable entre 2009 et 2010 (OCDE, 2012). Le rapport de l'OCDE avance comme facteurs explicatifs à cette tendance la crise économique que traverse l'Europe, additionnée aux mesures prises par les pouvoirs publics pour contenir les dépenses.

Le tableau I résume les différentes modalités de fixation des prix des médicaments en France, sur le marché de ville et le marché hospitalier.

**Tableau I : Synthèse des modalités de fixation du prix des médicaments (ville et hôpital)**

Quelle procédure?	Pour quels médicaments?	Sur quels critères principaux?
Dépôt de prix par l'industriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments de ville remboursables innovants</li> <li>• Médicaments hospitaliers onéreux</li> <li>• Médicaments rétrocedés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohérence prix européens</li> </ul>
Fixation par le CEPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments de ville remboursables peu ou pas du tout innovants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume de population visée</li> <li>• Prix des médicaments comparateurs</li> </ul>
Prix libre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments de ville non remboursables</li> <li>• Médicaments hospitaliers inclus dans les GHS</li> <li>• Autorisations temporaires d'utilisation</li> </ul>	
Pour chacune de ces procédures, le médicament peut faire l'objet de conditions particulières contractuelles.		

Source : adaptation de la synthèse proposée par N.Grandfils, Document de Travail de l'IRDES n°16 : « Drug price setting and regulation in France » (Septembre 2008).

## PLACE DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'ensemble des systèmes de santé fait face à la problématique de l'accès et du financement des médicaments onéreux, en particulier des anticancéreux (Sullivan *et al.*, 2011 ; Cohen *et al.*, 2007, Mason *et al.*, 2010). La scission entre les sphères publique et privée est exacerbée et **l'efficacité de la régulation des dépenses de santé par le contrôle des prix pose question** dans un contexte d'harmonisation européenne des prix des médicaments.

Dans un article publié en 2007, Ramsey présente trois attitudes possibles face à l'augmentation des dépenses en cancérologie (Ramsey, 2007). La première, celle de ne rien faire, risque d'accentuer les inégalités de santé par une augmentation des taxes, une diminution de la couverture des autres pathologies moins médiatisées et une diminution du panier de soins pris en charge. La seconde option consiste à contrôler les prix des nouveaux médicaments. La principale difficulté réside dans les méthodes de fixation des prix, chacune

pouvant entraîner des distorsions. Enfin, la dernière attitude est de mettre en regard du prix, les bénéfices thérapeutiques attendus.

Face à l'inquiétude que suscite la progression des dépenses, se sont ainsi développées les évaluations de type « **Health Technology Assessment** » (HTA). Il s'agit d'un processus pluridisciplinaire analysant l'impact du développement, de la diffusion et de l'utilisation d'une technologie de la santé de manière multidimensionnelle (implications médicales, sociales, économiques, organisationnelles et éthiques) ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). L'objectif est d'aider les acteurs du système de santé à optimiser l'utilisation des ressources financières, technologiques et humaines disponibles en fonction des contraintes de l'environnement socio-économique. Son mode d'application diffère selon les pays (Draborg *et al.*, 2005). **L'évaluation économique, par la mise en place d'études pharmaco-économiques, contribue à alimenter les connaissances sur la dimension économique de l'HTA.** Le principe de ces études repose sur une comparaison de l'efficacité de stratégies alternatives de traitement en mettant en regard le coût additionnel pour la collectivité d'un nouveau produit et son apport thérapeutique par rapport à la prise en charge de référence. L'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée du médicament est objectivée par l'expression des résultats sous la forme d'un ratio différentiel coût-efficacité (*incremental cost-effectiveness ratio* - ICER) ( $ICER = \Delta \text{ coût} / \Delta \text{ efficacité}$ ). Les études pharmaco-économiques ne sont pas des instruments pour contenir la dépense ou pour fixer le prix d'un médicament mais sont des **outils pour fonder des arbitrages sur le remboursement ou non du produit** au prix proposé par l'industriel. Ces méthodes introduites dans le processus de prix et remboursement des médicaments en Australie et au Canada au début des années 1990 se sont ensuite étendues à de nombreux autres pays de l'OCDE.

Il existe trois types d'études pharmaco-économiques selon le choix effectué sur l'expression du ratio coût-efficacité : l'effet des traitements peut être mesuré en unités naturelles (par exemple taux d'un marqueur biologique, années de vie gagnées) pour les analyses coût-efficacité, en termes de bien-être pour les analyses coût-utilité, en termes monétaires pour les analyses coût-bénéfice (Woronoff-Lemsi *et al.*, 2000).

L'approche la plus utilisée est celle des études coût-utilité basées sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie ou en anglais QALYs<sup>43</sup>. Ces études présentent l'avantage d'intégrer la qualité de vie dans le calcul des gains apportés par une stratégie thérapeutique et d'utiliser un indicateur composite agrégeant plusieurs dimensions (l'EuroQol à 5 dimensions - EQ-5D, un des index les plus utilisés pour mesurer l'utilité, prend en compte la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, les douleurs/gêne, l'anxiété/dépression). La prise en considération non seulement du rapport bénéfices/risques mais aussi de la qualité de vie et de l'impact sur les coûts pour le système de santé explique l'intérêt des pouvoirs publics pour **l'évaluation économique comme outil de valorisation de l'innovation** (les autres outils dont dispose le régulateur lors de la fixation du prix ou de l'admission au remboursement d'un médicament étant l'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée par le nouveau médicament à partir d'échelles ordinales telles que l'ASMR et les politiques de prix de référence) (Sermet, 2007). En revanche, elles soulèvent des débats méthodologiques (robustesse de l'instrument, technique utilisée pour l'estimation des pondérations d'utilité associées à chaque état de santé) et éthiques (discrimination des personnes âgées ou défavorisées) (Collège des économistes de la santé, 2003) et font l'objet d'un rejet en France en cas d'une utilisation explicite d'un seuil coût/efficacité au-delà duquel un médicament ne pourrait être éligible à la solidarité nationale (Comité Ethique et Cancer, 2011).

S'il semble légitime de s'interroger sur le niveau du seuil au-delà duquel un médicament serait exclu du remboursement et donc d'objectiver la propension à payer<sup>44</sup>, il ne peut y avoir une stricte application d'un seul seuil sans évaluation au cas par cas en tenant compte de la situation clinique (Drummond *et al.*, 2007). D'autant plus que les QALYs ne reflètent pas nécessairement les préférences sociétales, notamment parce que l'expression d'un résultat en QALYs ne prend pas en compte la gravité de la pathologie (le gain de 0,1 QALYs est valorisé de la même manière que l'état de santé du patient se soit amélioré de 0,2 à 0,3 ou de 0,8 à 0,9

---

<sup>43</sup> QALYs : *quality adjusted life years* : les gains en santé sont quantifiés en termes d'années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (pondération par un coefficient compris entre 0, état de mort, et 1, état de parfaite santé).

<sup>44</sup> L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a suggéré un seuil coût-efficacité égal à 3 fois le PIB par habitant par année de vie corrigé par la qualité. La probabilité qu'un médicament soit considéré comme coût-inefficace et non accepté au remboursement par les pouvoirs publics en fonction de son coût par QALYs peut être représenté par une courbe décrite par Rawlins et Culyer en 2004 (Rawlins *et al.*, 2004).

sur une échelle de 0 à 1) (Drummond *et al.*, 2013). Par ailleurs, l’affichage explicite d’un seuil peut inciter les industriels à proposer un prix en fonction de ce seuil (Kanavos *et al.*, 2010). Le National Institute of Clinical Excellence (NICE), qui fonde ses décisions d’admission au remboursement des médicaments onéreux en Angleterre sur le résultat des études pharmaco-économiques, a pu accorder des avis favorables pour des médicaments dont le ratio coût/efficacité dépassait le seuil maximal usuel de 30 000 livres sterling par QALY (exemple du sunitinib dans le cancer rénal avancé). Par ailleurs, un fond spécifique (Cancer Drugs Fund) a été introduit en 2011 pour faciliter l’accès aux anticancéreux ayant reçu un avis négatif du NICE. De plus, à partir de 2014, le système de fixation des prix britannique actuel va être réformé : le prix des nouveaux médicaments sera fixé en fonction de leur valeur thérapeutique et de leurs retombées positives au sens large (« *Value-Based Pricing* »). Les QALYs seront pondérées en fonction de la sévérité de la pathologie, de l’existence de besoins non couverts par les traitements existants, de l’apport significatif en termes d’innovation et en termes de bénéfices sociétaux (Department of Health, 2010).

Les répercussions sociales des politiques de régulation sont mises en évidence dans un rapport paru en 2005 où les auteurs ont étudié dans 19 pays d’Europe l’accès aux nouveaux médicaments anticancéreux, notamment en termes de délais (Wilkling *et al.*, 2005). Les freins à l’innovation sont multiples : barrières administratives préalables au lancement sur le marché impactant les délais d’accès au traitement, critères d’évaluation des nouvelles thérapies, tarifs non incitatifs, prise en charge insuffisante, et freins autres que financiers (culturels, barrières organisationnelles). Les disparités, constatées par Wilking et ses co-auteurs, relèveraient principalement des contraintes budgétaires respectives. L’accessibilité financière constitue la cinquième barrière à franchir dans le développement d’un médicament, après la sécurité, la qualité, l’efficacité et l’efficience. Le lien causal qui peut être fait avec les différences de survie est sujet à controverses mais a comme effet positif de susciter des débats sur l’accès à l’innovation (Willyard, 2007). Ainsi, les choix qui sous-tendent les décisions en matière de prix et de remboursement devraient refléter les préférences sociétales puisqu’ils impactent l’accès des patients aux traitements. Celles-ci pourraient être appréhendées au moyen de sondages comme celui conduit par Linley et ses coauteurs dans le cadre de la réforme du Value Based Pricing en Angleterre (Linley *et al.*, 2012).

La compréhension sur le niveau de ressources à investir pour l’innovation par la collectivité mérite d’être encore nourrie par de nombreux débats. Il semble ainsi nécessaire **de définir**



**des critères de choix acceptables à la fois par les malades et par la société, de prioriser le champ des dépenses et de procéder à une évaluation rigoureuse de l'innovation.** Cependant, c'est dans le cadre de l'innovation que l'incertitude est la plus forte. Les différents agents (payeurs, consommateurs, prescripteurs et producteurs) ne disposent pas de toutes les informations nécessaires à une prise de décision. Au moment de son lancement sur le marché, les bénéfices thérapeutiques d'un médicament sont imparfaitement connus. En effet, lors de son évaluation, le médicament n'a été étudié que dans des populations restreintes et sélectionnées selon les critères d'inclusion définis par les essais cliniques. De plus, pour subvenir à des besoins thérapeutiques non couverts, des procédures d'AMM rapides sont accordées à des médicaments à forts potentiels. Le régulateur et l'industriel estiment l'apport du nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique *a priori*. Sont ainsi distingués les bénéfices attendus et ceux rendus d'un produit. L'efficacité démontrée lors des essais cliniques est une condition nécessaire mais plus suffisante pour attester du progrès thérapeutique apporté. Le lien entre innovation médicale et résultats sur la survie ou l'état de santé reste à démontrer en vie réelle. Face à ces risques et incertitudes encourus par l'industriel, mais aussi par les autorités, de nouvelles approches ont été mises en place sous une modalité contractuelle appelée « accord de partage des risques fondés sur les résultats » (de Pourville *et al.*, 2012). Deux principales formes de contrat sont rencontrées : remboursement et prix conditionnels aux données en vie réelle et le « *risk sharing* » ou contrat de performance (McCabe *et al.*, 2009).

Le premier mécanisme permet de contrôler les volumes, à défaut de maîtriser les prix, en limitant le remboursement à certaines conditions, comme des restrictions de prescription. Par ailleurs, l'industriel est incité à poursuivre des études permettant de valider l'efficacité du traitement en vie réelle. En France, le CEPS développe le recours à des prix conditionnels au recueil de données en vie réelle qui devront permettre au laboratoire de justifier le prix obtenu (article 11 de l'accord cadre CEPS-LEEM du 5 décembre 2012).

Le principe du « *risk sharing* » repose quant à lui sur l'engagement du laboratoire à diminuer les prix ou à rembourser le financement du traitement aux autorités si le médicament n'a pas les effets thérapeutiques escomptés lors de son évaluation initiale. Ainsi, à la différence du premier type de contrat, les clauses financières sont définies *a priori* pour chaque patient traité. En revanche, les bénéfices espérés dans ce contrat par l'industriel sont : un prix fixe durant la période de suivi, des remises financières futures, la meilleure prise en considération d'effets

sur la qualité de vie ou sur la compliance au traitement. Ce dispositif a été testé en Italie et au Royaume-Uni dans le cas de nouvelles thérapies anticancéreuses. Ainsi, par exemple, le bortézomib (Velcade®) n'a été payé à l'industriel par l'organisme de prise en charge anglais (National Health Service) uniquement dans le cas où les patients présentaient une réponse partielle ou totale après 4 cycles de traitement. La principale difficulté est la mise en place d'un contrat acceptable par les deux parties, notamment le niveau de preuve attendu, la transposabilité des résultats d'un pays à l'autre, et les moyens suffisants pour analyser les nouvelles données.

En France, le panier des soins remboursables par la collectivité s'est constitué au fil de l'eau. Face à la menace de la viabilité économique, plusieurs leviers se sont mis en place :

- redéfinition du panier de soins avec des déremboursements non dénués d'effets pervers<sup>45</sup> ;
- recherche d'une utilisation efficiente de ce panier (politique de maîtrise médicalisée) ;
- politiques strictes de prix des médicaments comme levier de régulation de l'innovation mais qui semble atteindre ses limites avec la mise sur le marché de médicaments aux prix de plus en plus élevés (notamment certains médicaments orphelins).

Ce contexte conjoncturel a mis en évidence l'obligation d'établir des priorités et des critères de choix pour assurer l'équité dans l'accès aux soins et la pérennité du système. Le développement de l'évaluation économique comme outil d'aide à la décision à destination des pouvoirs publics est ainsi récent en France. La réticence à utiliser cet outil peut être attribuée à une non prise de conscience du caractère limité des ressources (illustré par le dépassement systématique de l'ONDAM surtout au cours des années 2000) et explique le retard pris par rapport à d'autres pays européens. L'hostilité à l'égard de cette utilisation tient également à la crainte qu'une recherche d'efficacité amène un rationnement des soins. Il s'agit d'un sujet hautement sensible car touchant la maladie et la mort. Ce besoin d'un accompagnement

---

<sup>45</sup> Effets pervers de reports vers des spécialités remboursées ayant potentiellement des conséquences en termes de santé publique et en termes d'économie pour l'assurance maladie, et augmentation du reste à charge pour les patients qui continuent à prendre ces traitements (notamment hausses des prix pour les médicaments totalement déremboursés, additionnées à la hausse de la TVA et à la dérégulation des marges des grossistes répartiteurs et des pharmaciens) (Pichetti *et al.*, 2011).

pédagogique est illustré par l'intervention citée ci-dessous du président du Collège de la HAS lors d'un colloque :

*« Loin de viser un simple rationnement des ressources, l'évaluation médico-économique permet de réfléchir à cette question : comment concilier l'intérêt individuel du patient, qui aspire légitimement à la meilleure prise en charge possible, et l'intérêt collectif de la société sur le long terme ? »* (Pr Jean-Luc Harousseau, colloque du 22 novembre 2012 de la HAS, Paris ; lettre d'information de la HAS n°34 ; janvier-mars 2013).

La LFSS pour 2008<sup>46</sup> a confié une nouvelle compétence à la HAS. Elle lui permet d'évaluer les stratégies thérapeutiques dans leurs aspects médicaux, économiques, organisationnels et sociologiques, afin d'émettre des recommandations et des avis médico-économiques sur les stratégies les plus efficaces. Cette mission intégrant la question d'allocation des ressources est attribuée à la commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS. **Mais c'est l'article 47 de la LFSS 2012 qui, en précisant et confirmant les missions de la CEESP, renforce l'analyse médico-économique dans les travaux de la HAS en l'incluant dès l'évaluation des produits de santé en primo-inscription.**

Le décret d'application de l'article 47 datant du 2 octobre 2012<sup>47</sup> précise que les industriels devront à partir d'octobre 2013 soumettre un dossier d'études médico-économiques lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement. La CEESP émettra alors un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge par l'assurance maladie du produit de santé ou de la technologie. Sont concernés les produits de santé pour lesquels l'entreprise sollicite la reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu (pour les dispositifs médicaux), majeure, importante ou modérée. De plus, le produit ou la technologie a, ou est susceptible d'avoir, un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant,

---

<sup>46</sup> Loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008 (JORF n°0296, 21 décembre 2007, page 20603).

<sup>47</sup> Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de Santé (JORF n°0231, 4 octobre 2012, p.15522).

de son prix. La condition supplémentaire d'avoir un impact sur les dépenses semble exclure les médicaments orphelins de cette évaluation. L'avis de la CEESP sur la recevabilité de l'étude présentée s'effectuera en parallèle de l'évaluation scientifique effectuée par la commission de la transparence. Il sera ensuite transmis au CEPS pour l'appuyer dans ses décisions concernant des produits de santé dont les prix lui échappaient par la méthode de référence externe. Enfin, si certains aspects d'application pratique restent à préciser, les principes méthodologiques recommandés par la CEESP ont d'ores et déjà été publiés en 2011 (Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, octobre 2011). Il convient de souligner qu'aucun seuil maximal de coût/efficacité n'est exigé explicitement pour l'acceptation au remboursement.

---

Face à l'augmentation des dépenses de santé dans un contexte de contraintes budgétaires de plus en plus fortes (avec notamment une diminution des recettes par le ralentissement de la croissance économique et de la proportion de personnes actives), l'Etat met en place des mécanismes de régulation afin d'essayer de maîtriser les dépenses de santé tout en cherchant à ne pas entraver le développement de l'innovation et sa diffusion. En effet, le risque que tous les patients ne puissent accéder aux soins augmente en parallèle de la progression de ces dépenses. Le présent travail s'inscrit donc dans le cadre d'enjeux économiques, politiques et éthiques relatifs à l'accès des patients aux soins, et particulièrement aux thérapies innovantes. Il explore les conséquences économiques à l'hôpital de l'intervention de l'Etat dans un marché pharmaceutique en transition (avec notamment le développement vers une médecine personnalisée).



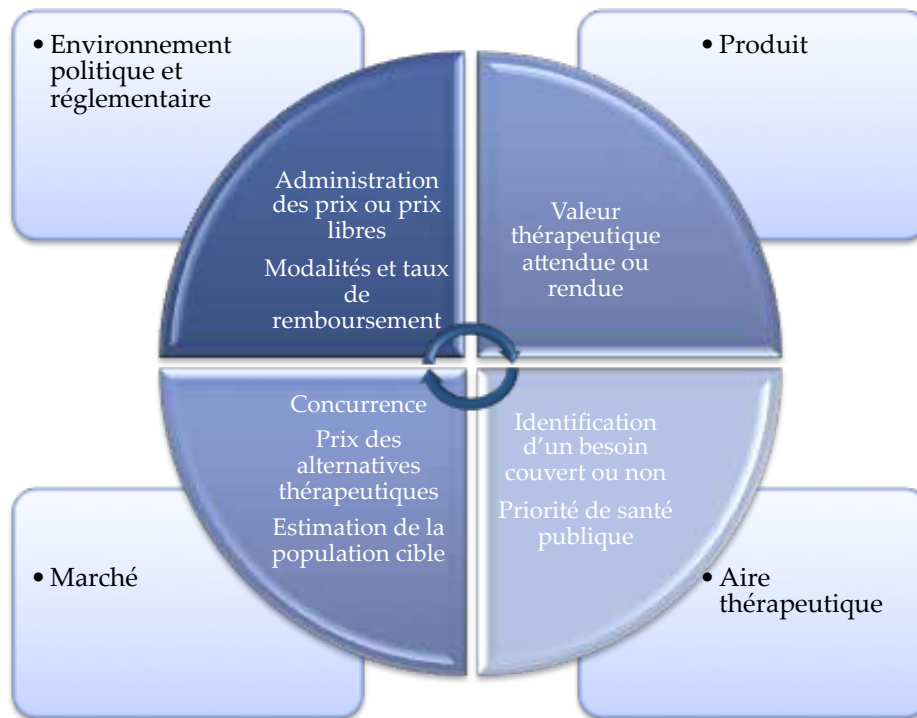
# **OBJECTIF DU TRAVAIL DE THÈSE**

L'objectif poursuivi dans ce travail est d'apporter un **éclairage sur les relations complexes qu'entretiennent les prix des médicaments à l'hôpital et les politiques de régulation visant les prix des médicaments, leur taux de remboursement ou la concurrence** (Figure 5).

Il existe en France de nombreuses prises en charge dérogatoires en faveur de l'accès des patients à l'innovation. Nous avons retenu trois dispositifs réglementaires mis en place pour soutenir une diffusion égalitaire de thérapies innovantes : **les spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation, les autorisations temporaires d'utilisation (ATU), et les médicaments orphelins**. Chacun de ces dispositifs vise un aspect particulier de l'accès à des traitements innovants : la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation a été introduite lors du passage à la tarification à l'activité des établissements de santé pour assurer un financement et une diffusion égalitaire des médicaments onéreux, les ATU ont été mises en place pour accélérer l'accès des patients aux traitements potentiellement innovants, et enfin les médicaments orphelins sont un outil d'incitation à un développement et à une commercialisation égalitaire de médicaments innovants. Ces dispositifs ne sont pas exclusifs les uns des autres : un médicament ayant reçu la désignation orpheline peut être disponible sous ATU avant d'obtenir une AMM et l'agrément aux collectivités, puis être remboursable en sus de la T2A.

Il s'agira d'examiner, au travers des trois chapitres qui constituent cette thèse, et dont chacun est consacré à l'un des dispositifs de soutien à l'innovation, les **effets sur les prix hospitaliers de ces politiques qui introduisent, soit plus de régulation (sur les prix ou sur le marché), ou au contraire, plus de liberté dans un environnement réglementairement contraint, et dans le contexte actuel d'un marché tourné vers des médicaments innovants et coûteux, les biotechnologies**. Nous nous sommes proposés d'objectiver les hypothèses formulées relatives à leur impact sur les prix des médicaments hospitaliers et d'apporter des pistes de réflexion sur les modifications que ces dispositifs requièrent afin de limiter leur effet d'aubaine potentiel pour l'industrie pharmaceutique. Nous nous appuyons pour cela sur les travaux de recherche menés durant la préparation de cette thèse.

Figure 5 : Déterminants des prix des médicaments



## PLAN

Dans le premier volet de cette thèse, nous revenons sur l'instauration de **la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation**, lors du passage à la tarification à l'activité des établissements de santé en 2004. Cette liste a eu pour objet de permettre un accès égalitaire aux médicaments onéreux en assurant leur financement à 100% sous condition d'un bon usage. Elle a été accompagnée par la mise en place d'un tarif maximum de remboursement des établissements par l'Assurance Maladie, appelé tarif de responsabilité. Ce tarif est négocié pour chaque médicament onéreux de manière centralisée entre le CEPS et les industriels. Il vise à maîtriser un effet inflationniste potentiel (l'hypothèse sous jacente est que les hôpitaux seraient moins incités à négocier les prix parce qu'ils seraient entièrement remboursés) et contenir les dépenses de médicaments à l'hôpital. Cette mesure rompt avec la liberté des prix hospitaliers qui était en vigueur depuis 1987. Nous nous proposons d'évaluer si la mise en place du tarif de responsabilité a eu pour conséquence un effet d'administration centralisée des prix d'achat. Les caractéristiques du marché des médicaments de cette liste à prendre en compte pour l'interprétation des résultats, en dehors des modalités de remboursement, sont une demande



généralement forte pour des médicaments présentés comme innovants avec peu ou pas d'alternatives thérapeutiques.

**Ce premier chapitre permet d'examiner dans quelle mesure une intervention de l'Etat dans la fixation des prix des médicaments dans un marché sans concurrence apporte de la rigidité et peut s'opposer à l'objectif de maîtrise des dépenses.**

Dans le cadre du deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés aux ATU qui, en permettant un accès précoce des patients à des traitements innovants en amont de l'AMM, induisent un effet d'aubaine pour les industriels. Dans le cas de maladies graves, sans alternative thérapeutique, les pouvoirs publics sont prêts à accepter des incertitudes plus élevées sur le rapport bénéfices/risques du médicament. Cependant, les laboratoires pharmaceutiques peuvent ainsi commercialiser des traitements en contournant l'évaluation de la HAS sur l'intérêt thérapeutique et la fixation des prix par le CEPS. Ce dispositif introduit une liberté des prix dans un environnement contrôlé en récompense de cet accès anticipé.

Les médicaments sous ATU sont dispensés par les pharmacies hospitalières aussi bien pour les patients hospitalisés que pour les patients ambulatoires (c'est-à-dire non hospitalisés, ces traitements n'étant pas disponibles en pharmacie de ville, quand bien même le médicament sera destiné au marché de ville après l'AMM). La négociation des prix de ces médicaments a lieu directement entre les établissements de santé et les industriels (lorsque le médicament est sous le statut d'ATU puis de la même façon sous AMM s'il obtient l'agrément aux collectivités). Cependant, l'absence d'avis sur la valeur du médicament par la HAS et de fixation d'un tarif maximum de remboursement par le CEPS, associée à une forte demande des cliniciens pour des patients en impasse thérapeutique, entraîne un rapport de force dans la négociation en faveur des industriels. De plus, la population cible des ATU est réduite en raison du caractère dérogatoire et exceptionnel de ce statut, ce qui ne permet pas de négocier des remises liées aux volumes. Enfin, théoriquement, les dépenses afférentes aux ATU dispensées pour des patients hospitalisés sont couvertes par une enveloppe dédiée en sus de la T2A au sein de la dotation pour les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC). Pour les patients ambulatoires, elles sont remboursées à 100% par l'assurance maladie.

L'article présenté dans le deuxième chapitre, s'articule autour de deux axes :

- les conséquences post-AMM du statut sur les délais de mise sur le marché résultant de l'examen du médicament par les différentes instances de santé ;
- l'évaluation du pouvoir de négociation d'un acheteur hospitalier après que le médicament ait obtenu l'AMM.

**Ce deuxième chapitre permet de montrer qu'en l'absence de concurrence (par définition les ATU ne sont octroyées que lorsqu'aucun traitement approprié n'est disponible en France), une liberté des prix entraîne un effet inflationniste. Pour les industriels, le prix du médicament sous ATU servira en post-AMM de base de négociation ferme avec le CEPS et les établissements.**

Enfin, dans le troisième et dernier chapitre de cette thèse, nous nous proposons d'évaluer si le statut particulier des **médicaments orphelins** intervient dans la détermination du prix de ces médicaments. En effet, ce statut réglementaire leur confère des avantages économiques, administratifs et financiers dans l'objectif d'orienter la recherche et développement vers les maladies rares. Notamment, il introduit une distorsion de marché par la garantie d'une exclusivité commerciale de 10 ans à compter de la date d'AMM. Nous avons testé l'hypothèse suivante : est-ce que l'obtention de la désignation européenne de « médicament orphelin » est récompensée par un prix plus élevé ?

A l'issue de notre étude, nous avons mis en évidence que, dans le cas des médicaments orphelins, le régulateur fixe le marché sans qu'il y ait un effet sur les prix car ce marché est étroit avec peu de produits. La population cible est limitée par nature entraînant l'absence de négociations sur les volumes. De plus, la demande est très forte pour des médicaments souvent de derniers recours et sans alternatives thérapeutiques, pour des pathologies pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Tout l'enjeu pour l'industriel se concentre sur l'obtention du marché. Le statut neutralise la concurrence sans effet sur les prix. La concurrence se fait ainsi plus par le marché que par les prix.

**Ce dernier chapitre constitue une étape importante dans la mise en perspective des travaux de thèse. Il introduit une réflexion sur les principes de justice sociale sur lesquels les décideurs devront appuyer leurs décisions**

**en vue de la définition du périmètre des biens remboursables par la collectivité.**

Ce travail s'appuie sur des études observationnelles. Dans le cadre de marchés dominés par des traitements innovants, il ne nous a pas été possible de construire des études comparatives puisque que peu ou pas d'alternatives thérapeutiques existent. Néanmoins, ces recherches nous permettent de tirer des conclusions dont la portée nous semble dépasser les frontières strictes du marché pharmaceutique français et dont nous reviendrons sur les enseignements dans la discussion générale.

*Note sur la structure de la thèse : il nous a semblé essentiel d'introduire avant chaque article un rappel sur le dispositif étudié en présentant le contexte dans lequel il a été établi, une description succincte et ses enjeux en lien avec notre problématique.*

# RÉSULTATS



## **Chapitre 1 :**

### **La mise en place du tarif de responsabilité a t'elle eu un effet d'administration centralisée des prix?**

#### **1<sup>er</sup> article**

#### **Hospital reimbursement price-cap for cancer drugs: the French experience in controlling hospital drug expenditures**

**A. Degrassat-Théas, M. Bensadon, C. Rieu, M. Angalakuditi, C. Le Pen, P. Paubel**

*Pharmacoeconomics 2012; 30 (7): 565-73*

## 1. CONTEXTE DES TRAVAUX

**Le mode de financement des établissements de santé est un facteur essentiel dans l'adoption et la diffusion des thérapies innovantes** en raison des facteurs incitatifs qui en découlent (Monrad Aas, 1995). De plus, la diffusion d'une innovation a souvent pour **point de départ l'hôpital**. Dans le cadre du « plan Hôpital 2007 », une réforme majeure est intervenue en France en 2004, refondant le financement des établissements de santé des secteurs publics et privés<sup>48</sup>. Comme de nombreux autres pays avant elle<sup>49</sup>, la France a instauré un système de remboursement unique pour les hôpitaux des deux secteurs avec un paiement associé à leur production de soins, appelé **tarification à l'activité (T2A)**.

Si les modalités peuvent varier entre pays, le principe fondateur de ce type de financement consiste à un paiement des établissements en fonction de leur activité décrite à travers des groupes homogènes de malades (GHM) regroupant des prestations de soins offertes à un même profil de patients (ils correspondent aux Diagnosis Related Groups ou DRG utilisés aux Etats-Unis). Ces GHM sont reliés à un (ou parfois plusieurs) tarif(s) forfaitaire(s) de remboursement (les groupes homogènes de séjours - GHS). En France, l'activité de soins produite est décrite dans le Programme de médicalisation du système d'information (PMSI) existant depuis 1982. Ce nouveau mode de financement vise principalement à inciter les hôpitaux à maîtriser leurs dépenses, en améliorant la transparence du financement directement lié à une activité, à rechercher une efficacité dans l'allocation de leurs ressources et dans leur organisation, à rendre le financement plus équitable avec un même prix pour le même service (Zeynep *et al.*, 2009). La T2A représente une rupture majeure dans le système de santé français et a modifié en profondeur l'organisation des établissements et leur comportement.

En France, le patient ne paie pas pour les traitements reçus à l'hôpital. Il est donc essentiel de s'assurer que les établissements puissent être en mesure de les fournir de manière égalitaire sur l'ensemble du territoire. Lors de la mise en place de la réforme, il est ainsi apparu

---

<sup>48</sup> Loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 (JORF n°293, 19 décembre 2003, p.21641).

<sup>49</sup> L'instauration d'un système de financement à l'activité remonte à 1983 aux Etats-Unis, puis il s'est étendu à de nombreux pays européens dans les années 1990 (Cour des comptes, 2006).

nécessaire de **financer selon des modalités spécifiques certaines activités et thérapies coûteuses qui ne peuvent être correctement décrites par des GHM**. Pour des raisons statistiques, le coût journalier élevé de ces médicaments associé à une disparité de prescription ne pouvait répondre aux règles de calcul de la tarification sur la base de GHM. Des enveloppes supplémentaires viennent donc compléter le paiement à l'activité dans cet objectif et une liste de spécialités onéreuses a été créée pour répondre à l'enjeu des pouvoirs publics d'assurer un accès égalitaire aux thérapies innovantes. Ces médicaments listés font l'objet d'un **financement dérogatoire à la T2A**, en sus de ce principe, d'où l'appellation de **liste hors GHS** ou **liste en sus**. Ils bénéficient d'un remboursement en intégralité sur présentation des dépenses afférentes sous certaines conditions (notamment sous réserve d'un bon usage). Cependant, afin de maîtriser le potentiel effet inflationniste de cette liste, a été mis en place un plafond de remboursement appelé **tarif de responsabilité (TR)** publié au Journal Officiel de la République française (JORF) sous forme d'avis de prix pour chacun des médicaments de la liste.

Afin de mieux appréhender la problématique du financement des médicaments onéreux depuis la réforme, nous avons souhaité recadrer brièvement le contexte dans lequel a été introduit le dispositif de la T2A et ses enjeux. Puis nous détaillons les aspects relatifs à la mise en place et à la régulation de la liste des spécialités facturables en sus des prestations d'hospitalisation. Enfin, nous présentons notre étude dont l'objectif est d'examiner les effets de la régulation publique sur un marché innovant en pleine croissance que constituent les anticancéreux. Pour cela, nous avons cherché à déterminer l'impact d'une mesure instaurée par la T2A, le tarif de responsabilité, sur les prix hospitaliers des médicaments. Il convient de rappeler que les prix des médicaments sont libres à l'hôpital depuis 1987. Ils sont directement négociés entre les pharmacies hospitalières et les industriels. Dans le cadre du premier volet de cette thèse, nous avons examiné si le tarif de responsabilité (non opposable) a mis fin à ce principe de liberté des prix en agissant comme une administration indirecte des prix et si cette intervention de l'Etat dans un marché innovant pouvait être un levier de maîtrise des dépenses. La mise en place du tarif de responsabilité s'inscrit en effet dans une problématique plus large de rationalisation des dépenses pour éviter un rationnement des soins.



## 2. FINANCEMENT DÉROGATOIRE À LA T2A POUR LES SPÉCIALITES ONÉREUSES

### a. Préambule

La T2A a pris effet le 1<sup>er</sup> janvier 2004 pour les établissements publics de santé (EPS) et les établissements privés participant au service public hospitalier (PSPH)<sup>50</sup>, et le 1<sup>er</sup> mars 2005 pour les établissements privés. Cette mesure harmonise les modes de financement pour les structures de soins. Le système a évolué d'une dotation globale (DG) pour le « secteur public »<sup>51</sup>, et d'une tarification à la journée et au forfait lié aux actes réalisés pour le « secteur privé à but lucratif »<sup>52</sup>, aux financements directement liés à l'activité médicale auxquels s'ajoutent des financements par dotation pour assurer l'ensemble des missions de service public.

Les deux précédents systèmes de financement présentaient des lacunes en raison d'une part des disparités introduites entre les deux secteurs, et, d'autre part, en raison de leur inadéquation à financer les soins coûteux de manière égalitaire. Le système par enveloppes annuelles et limitatives ou dotation globale pouvait entraîner, soit une constitution de rentes de situation du fait du peu de lien entre le budget et l'activité réalisée, soit *a contrario* un sous-financement des soins coûteux et innovants à l'origine d'inégalités entre établissements. En effet, des dépenses élevées et non anticipées pesent particulièrement sur les petits hôpitaux. Dans le cas du secteur privé, le niveau des forfaits n'était pas homogène sur le territoire et pouvait donc conduire à des effets similaires. A titre d'exemple, les anticancéreux étaient remboursés à l'euro pour les patients en hospitalisation de jour dans les établissements du secteur privé avec une marge forfaitaire de 30%, alors que cela n'était pas le cas dans le secteur public.

---

<sup>50</sup> Devenus des établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) depuis la loi du 21 juillet 2009 « hôpital, patients, santé et territoires » (HPST).

<sup>51</sup> L'enveloppe annuelle, en place depuis 1983, était calculée en fonction du nombre de journées et reconduite, chaque année, sur la base de l'exercice précédent, modulée d'un taux directeur de croissance des dépenses hospitalières (source : sante.gouv.fr).

<sup>52</sup> Cette tarification reposait sur la base de tarifs historiques, variables géographiquement et négociés avec les agences régionales de l'hospitalisation (ARH). Les forfaits de prestations étaient encadrés par des objectifs quantifiés nationaux (OQN) visant à assurer une régulation du financement par rapport à l'activité (source : sante.gouv.fr).

Les bénéfices attendus de la mise en place de la T2A étaient (Paubel *et al.*, 2005) :

- une plus grande médicalisation du financement, avec une meilleure adéquation entre ressources et activité médicale ;
- une équité de traitement entre secteurs et entre établissements d'un même secteur ;
- une responsabilisation des acteurs, par une incitation à s'adapter et à rendre plus efficaces les organisations et les modes de gestion ;
- le développement des outils de pilotage qualitatifs et médico-économiques.

Désormais, chaque séjour de patient est classé selon différents critères (diagnostic, actes réalisés, degré de sévérité de la maladie) au sein d'un GHM auquel est associé un (ou parfois plusieurs) GHS. Ces GHS correspondent à un tarif de prise en charge défini *ex ante* (d'où la qualification de paiement forfaitaire prospectif) et fixé annuellement au niveau national par le ministre chargé de la santé. Ces tarifs doivent permettre de couvrir l'ensemble des dépenses nécessaires au traitement du patient pour un diagnostic donné, et l'établissement sera remboursé par l'assurance maladie sur cette base. Le principe de la T2A repose donc sur un paiement prospectif à l'acte auquel sont additionnés des forfaits pour couvrir les activités spécifiques (avec un équilibre à trouver entre tarification à l'activité et enveloppes forfaitaires). Les revenus  $R_E$  des établissements peuvent être ainsi décrits par la fonction suivante <sup>53</sup> (Zeynep *et al.*, 2009) :

$$(1) \quad R_E = \sum_i (Q_i \times P_i) + Z_E$$

Avec  $Q$  le nombre de patients traités dans chaque GHM noté  $i$ ,  $P$  le prix de ces GHM et  $Z$  la source de revenu complémentaire

Les enjeux principaux résident dans :

- l'établissement d'une classification des séjours suffisamment fine pour être adaptée aux diverses situations cliniques mais sans apporter un degré de complexité à l'opposé du principe des regroupements homogènes de malades<sup>54</sup> ;
- l'attribution d'un tarif qui, en France, est indexé sur les coûts moyens observés (laissant craindre un effet inflationniste, les établissements les plus efficaces n'étant

---

<sup>53</sup> Notée fonction (1) dans la suite du chapitre.

<sup>54</sup> La classification des GHM est révisée régulièrement, actuellement elle repose sur la version 11D (version 11 en vigueur depuis 2009).

pas encouragés à maintenir leurs efforts et les moins performants ayant un objectif plus facilement atteignable)<sup>55</sup>.

La mise en œuvre de ces deux points impacte l'efficacité individuelle des établissements et le fonctionnement du marché hospitalier en général (Zeynep *et al.*, 2009). En effet, il ne faut pas négliger l'utilisation des tarifs comme outils de régulation par les pouvoirs publics en les déconnectant des coûts (incitations tarifaires au développement de certaines activités spécifiques comme la chirurgie ambulatoire ; ou évolutions tarifaires pour soutenir l'offre dans le cadre des plans de santé publique, par exemple les unités neuro-vasculaires dans le cadre du plan national d'actions accident vasculaire cérébral). En 2012, comme en 2011, les pouvoirs publics se sont attachés à maintenir une stabilité et une lisibilité du modèle pour les établissements de santé et n'ont pas recalculé l'ensemble des tarifs mais ont procédé à des modulations tarifaires à partir des tarifs 2011.

Comme décrit dans la fonction (1), les établissements sont incités à augmenter leur activité, leur revenu étant une fonction linéaire de cette dernière. En effet, la contrainte budgétaire ne s'applique pas par établissement mais agit au niveau macro. En France, la réévaluation des tarifs s'inscrit dans une logique de régulation prix-volume avec une baisse de ces derniers en cas de dépassement des dépenses hospitalières effectives par rapport à celles prévues par l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM). L'autre conséquence de cette fonction est que les établissements cherchent une efficacité en s'assurant que leurs coûts de production soient inférieurs au tarif. Cette régulation centralisée des prix appliquée de manière globale et homogène à tous les établissements sans prise en compte de l'effort individuel de chacun peut pénaliser les plus vertueux et créer une opacité sur l'évolution prévisible du marché.

Les principaux effets pervers de ce mode de financement, bien décrits dans la littérature (Monrad Aas, 1995 ; Zeynep *et al.*, 2009 ; Ellis, 2008 ; de Pourville, 2009) sont une

---

<sup>55</sup> En France, la mesure des coûts provient d'un échantillon représentatif d'établissements participant à l'Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune (ENCC). Si la France utilise les coûts moyens pour fixer les tarifs, différentes méthodes pour les calculs des GHS sont retrouvées dans d'autres pays, comme par exemple l'utilisation comme référence de prix des coûts pratiqués dans les 10% des établissements les plus efficaces (Zeynep, 2009).

dégradation de la qualité des soins avec un intérêt financier pour les établissements de réduire les durées de séjour (entraînant le risque d'une augmentation du taux de ré-hospitalisation suite à des sorties trop rapides), un risque de sélection des patients (liée à l'hétérogénéité des coûts par patients dans un même GHM, certains niveaux de sévérité pouvant être sous-financés), une demande induite des hôpitaux incités à augmenter leurs activités dites « rentables » (dont les coûts sont inférieurs aux tarifs) et à transférer une partie de leurs coûts vers les soins de suite ou à domicile. Il est ainsi essentiel pour les pouvoirs publics de piloter finement cette réforme et d'envisager les répercussions de la T2A sur l'ensemble du système de soins en adoptant une perspective collective.

Dans un premier temps, seuls les établissements de santé disposant d'autorisations pour les activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) ont été concernés par la mise en place de la T2A qui se poursuit progressivement pour les autres champs non pris en compte pour l'instant : hôpitaux locaux (catégorie supprimée par la loi « hôpital, patients, santé et territoires » (HPST) du 21 juillet 2009, ce qui ne justifie plus leur spécificité de financement) dont le déploiement dans la T2A a été reporté par la LFSS pour 2013<sup>56</sup>, soins de longue durée (en cours), soins de suite et de réadaptation (passage à la T2A prévu à l'horizon 2016), psychiatrie.

Le passage à la T2A est intervenu progressivement dans les établissements publics ex-DG, les recettes ont été dans un premier temps partagées entre financement à l'activité et dotation annuelle complémentaire jusqu'en 2008. Afin de garantir les recettes des établissements à un niveau équivalent de celui dont ils auraient bénéficié dans le précédent dispositif, un coefficient de transition a été appliqué en 2008 à chaque établissement de manière à modérer l'impact du passage à la T2A à 100%. Néanmoins, les établissements doivent tendre vers une convergence intra-sectorielle (processus terminé en 2011). Cette convergence intra-sectorielle signifie concrètement un tarif unique pour le remboursement d'une même pathologie dans l'ensemble des établissements publics. Les établissements privés (ex-OQN) sont passés directement à un financement 100% T2A en 2005. Néanmoins, un coefficient de transition a

---

<sup>56</sup> Article 33 de la loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 modifié par l'article 59 de la loi n°2012-1404 du 17 décembre 2012 (JORF n°0294, 18 décembre 2012, p.19821).

été appliqué jusqu'en 2012 afin, qu'à cette date, l'ensemble des tarifs régionaux soit aligné sur le tarif national.

La convergence intersectorielle (entre établissements publics et privés) soulève des difficultés liées à la nécessité d'une connaissance précise des différences de coûts de prise en charge entre les deux secteurs et d'une prise en considération des spécificités et des missions de chacun des secteurs. Initialement fixé à 2012, le terme de la convergence a été reporté à 2018 par la LFSS de 2010. La réintroduction de la notion de service public hospitalier a été annoncée par le gouvernement en 2012 afin de reconnaître les obligations et missions spécifiques des établissements du secteur public. Cela s'est traduit notamment par la fin de la convergence tarifaire entre les secteurs public et privé inscrite dans une mesure de la LFSS pour 2013<sup>57</sup>.

Les perspectives d'évolution du mode de financement des établissements tendent vers l'étude du caractère incitatif d'un financement complémentaire en fonction du niveau de qualité des soins (mesuré par des indicateurs) (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, rapport 2012 au Parlement sur le financement des établissements de santé, 2012). La direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la HAS avaient d'ailleurs lancé un appel à candidatures auprès des établissements de santé pour expérimenter de septembre 2012 à juin 2014 un mécanisme de prise en compte de la qualité dans le financement. En s'inspirant notamment des expériences étrangères, la T2A peut être un outil pour améliorer la qualité en ajustant les tarifs pour absorber les efforts supplémentaires nécessaires engagés par les établissements, ou par des incitations explicites visant à développer les soins définis comme prioritaires par les autorités, sachant que la T2A elle-même peut présenter un risque pour la qualité des soins en exerçant une pression financière à ses dépens (Zeynep *et al.*, 2012). Il convient de souligner la pauvreté du nombre d'études (particulièrement en France) sur l'impact de la T2A sur la qualité. Enfin, dans son rapport remis au Ministre des affaires sociales et de la santé en mars 2013, le chef de la mission sur le pacte de confiance pour l'hôpital, Edouard Couty, préconise de corriger certains effets indésirables de la T2A en introduisant en sus de la T2A un mode de financement adapté aux maladies chroniques et

---

<sup>57</sup> Disposition de l'article 33 de la loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 abrogée par l'article 59 de la loi n°2012-1404 du 17 décembre 2012 (JORF n°0294, 18 décembre 2012, p.19821).

intégrant le parcours de soins du patient. Cette proposition avait également été émise par la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale (MECSS) du Sénat en juillet 2012 (Le Menn *et al.*, 2012).

### **b. Financement des médicaments onéreux depuis la T2A**

Le mode de remboursement par GHM n'est pas suffisamment dynamique pour absorber les coûts liés à une thérapie innovante. Trois situations ne sont pas adaptées à un financement de médicaments dans la T2A : les médicaments onéreux dont les tarifs excèdent ceux des GHS, les innovations qui ne peuvent s'intégrer dans la classification en GHM existante, et les médicaments qui ne sont pas utilisés fréquemment dans une pathologie donnée (Gridchyna *et al.*, 2012). En sus de la tarification prospective et forfaitaire des prestations d'hospitalisation, et tout comme certaines activités dites d'intérêt général et de service public (notamment celles d'enseignement et de recherche) ou des activités spécifiques nécessitant une permanence des soins (comme un service d'accueil des urgences)<sup>58</sup>, les médicaments innovants font l'objet de revenus complémentaires<sup>59</sup>. En conformité avec les objectifs du Plan Cancer lancé en 2002<sup>60</sup>, un des enjeux de cette réforme était en effet de **garantir par le nouveau mode de financement l'égalité pour tous les malades en matière d'accès aux soins, principalement pour ceux onéreux et innovants**, ce qui est le cas en cancérologie, indépendamment de la contrainte budgétaire<sup>61</sup>.

---

<sup>58</sup> Ces missions assurées par les établissements ex DG sont financées par :

i/ les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC), regroupées par décret en sept grandes catégories aux termes de l'article D.162-8 du code de la sécurité sociale dont les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI),

ii/ des forfaits annuels spécifiques, comme le forfait annuel « Urgences » (FAU) qui vise à couvrir les charges de structure et de fonctionnement des services d'accueil des urgences autorisées.

<sup>59</sup> De la même manière, une liste regroupant les dispositifs médicaux onéreux a été créée et fait l'objet de réglementations sensiblement identiques. Seule la liste des spécialités pharmaceutiques sera détaillée dans ce travail.

<sup>60</sup> Mesure 46 du Plan cancer 2003-2007 : « Rapprocher les modes de financement des médicaments et dispositifs onéreux et innovants dans le public et le privé afin de garantir une équité d'accès à ces dispositifs pour les patients. » Elle a été reprise dans la mesure 21 du plan cancer 2009-2013 : « Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations ».

<sup>61</sup> La mise en place d'une contrainte budgétaire sur les listes en sus n'a été apportée que quatre ans plus tard (par la LFSS pour 2009) avec la fixation d'un taux de croissance national seuil pour les médicaments ou les dispositifs médicaux onéreux (cf. infra).

Afin de favoriser l'accès à ces médicaments et de ne pas créer d'importantes hétérogénéités dans les coûts par séjour, une liste rassemblant les spécialités pharmaceutiques onéreuses est fixée par arrêté du Ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale<sup>62</sup>. Les médicaments de cette liste (90 spécialités en 2004, soit 214 présentations ; 125 spécialités en avril 2013 soit 311 présentations (source : [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org))) sont alors directement pris en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie, sur présentation des factures, en sus des prestations d'hospitalisation. Il s'agit donc d'une dérogation à la tarification à l'activité par la création d'un financement particulier, puisque l'ensemble des médicaments administrés lors d'un séjour hospitalier est généralement couvert par les tarifs forfaitaires des prestations d'hospitalisation, principalement ceux afférents aux GHS. Cette liste, communément appelée « liste hors GHS », est limitative et fait l'objet de mises à jour régulières (inscriptions, radiations, modifications) par arrêté du Ministre en charge de la santé et de la sécurité sociale pris en application de l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale, après recommandation du Conseil de l'hospitalisation<sup>63</sup>, et consultation des fédérations représentatives des établissements de santé publics et privés. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) font également l'objet d'un paiement séparé sur lequel nous reviendrons dans le chapitre 2.

En 2011, d'après les estimations du CEPS, les médicaments intra-GHS représentent environ 2 milliards d'euros (soit 43% des dépenses en hospitalisation), les médicaments hors-GHS environ 2,595 milliards d'euros (soit 55% des dépenses en hospitalisation) et les ATU 0,104 milliards d'euros (soit 2% des dépenses en hospitalisation) (CEPS, rapport d'activité 2011).

Ce type de mécanisme de financement à court terme par dotation additionnelle visant à couvrir les coûts des thérapies innovantes est appliqué dans d'autres pays sous T2A (exemples

---

<sup>62</sup> Article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale, crée par la loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003.

<sup>63</sup> Ce conseil contribue à l'élaboration de la politique de financement des établissements de santé ainsi qu'à la détermination des objectifs de dépenses d'assurance maladie relatives aux frais d'hospitalisation (article L.162-21-2 du code de la sécurité sociale). Il comprend 9 membres : la présidence est assurée par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) ; la vice-présidence par la direction de la sécurité sociale (DSS). Les autres membres sont : 2 représentants de la DGOS ; 1 représentant de la DSS ; le directeur de la direction générale de la santé (DGS) ; le directeur général de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ; 1 représentant des organismes d'assurance maladie désigné par le collège des directeurs de l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) ; 1 personnalité qualifiée.

de l'Angleterre, de l'Allemagne ou des Pays-Bas) (Scheller-Kreinsen *et al.*, 2011). Le choix alternatif est de réviser fréquemment l'équivalent des DRG pour intégrer immédiatement ces thérapies dans le cadre général de financement (exemple de la Finlande qui dispose cependant d'une possibilité de paiement additionnel pour des cas exceptionnels). Le premier mécanisme est considéré comme plus favorable à la diffusion de l'innovation par la flexibilité et la réactivité apportées mais nécessite un pilotage fin de l'évolution des dépenses et requiert une attention particulière sur la légitimité des thérapies à en bénéficier.

La création de la liste des spécialités facturables en sus des prestations d'hospitalisation comporte cependant un **risque inflationniste**. D'une part, il existe une inflation naturelle du nombre de prescriptions des médicaments de cette liste (non soumise à un plafond budgétaire jusqu'en 2010) par son adaptation à l'activité hospitalière, le marché des médicaments hospitaliers étant un marché dynamique. D'autre part, ce risque inflationniste peut être lié au moindre intérêt que peuvent porter les établissements à la négociation des prix d'achat de ces médicaments remboursables à 100%. Afin de prévenir ces deux types de risque, les pouvoirs publics ont élaboré des mécanismes de régulation : le contrat de bon usage et le tarif de responsabilité. D'autres mesures ont été mises en œuvre à partir de 2009 afin de réguler la forte croissance des dépenses relatives à cette liste. Ces différents plans d'action sont décrits ci-dessous.

### **c. Mécanismes de régulation de la liste des spécialités « hors GHS »**

Les principes fondamentaux des mécanismes de régulation de la liste hors GHS avaient été dessinés par le Plan Cancer : encadrement de la prescription qui doit s'inscrire dans l'AMM (prescription nominative pouvant faire l'objet de contrôle), accords de bonnes pratiques au niveau de l'établissement et des prescripteurs. Il y était également fait mention d'un encadrement possible du prix avec la notion d'un prix de médicament « acceptable », sans d'autres précisions sur le point de vue adopté (sociétale, assurance maladie, établissement de santé), ni sur ce que pourraient être ces critères d'acceptabilité.

---

*Extraits de la mesure 46 du Plan Cancer 2003-2007*

**« Ce financement [de l'ensemble des médicaments innovants] devrait répondre à des règles d'utilité, de bonnes pratiques et d'encadrement de la prescription.**

**Le dispositif devra garantir :**

---



- *le respect d'un cahier des charges par les structures ;*
  - *une déclaration individuelle de la prescription qui devra respecter des accords de bonne pratique et le respect des indications de l'AMM ;*
  - *un contrôle régulier des prescriptions et des impacts individuels ;*
  - *un prix de molécule acceptable. »*
- 

### ***i. Conditions d'inscription et de radiation***

Les conditions pour figurer sur la liste ont évolué au cours du temps. Les critères initiaux reposaient sur des considérations techniques liés au calcul des GHS : avoir un coût de traitement journalier élevé et introduire une hétérogénéité dans la distribution statistique des coûts par séjour en raison d'une prescription non systématique dans les GHS (de chimiothérapie notamment). Les premières années, la liste présentait alors un caractère à sens unique avec exclusivement des entrées. Cela suscitait des interrogations sur la pertinence des inscriptions de génériques, notamment d'anticancéreux, qui ne répondaient pas au critère de traitements onéreux. **Ce n'est qu'à partir de 2010 que la liste a été gérée dynamiquement** avec les premières importantes vagues de radiation (182 UCD<sup>64</sup> radiées en 2010 sur un total de 513 inscrites sur la liste, 104 en 2011 sur un total de 483, et 45 en 2012 sur un total de 460) (Commission des comptes de la sécurité sociale, 2013). Des travaux pour clarifier les méthodes d'inscription et de radiation ont été menés par le conseil de l'hospitalisation. La gestion de la liste en sus est devenue une des missions essentielles de ce conseil. Cela a abouti à la recommandation 2010-25 du 18 novembre 2010 qui, en explicitant la méthodologie employée, apporte plus de lisibilité.

Les principes fondamentaux de cette gestion sont :

- l'usage attendu du médicament (un médicament utilisé marginalement en hospitalisation n'a pas vocation à être inscrit quel qu'en soit le tarif) ;
- la prise en compte de l'appréciation du SMR par la commission de la transparence (ne peut être insuffisant, ce qui est d'ailleurs incompatible avec un agrément aux collectivités, et s'il est faible, cela constitue un élément en défaveur de l'inscription) ;

---

<sup>64</sup> L'unité d'analyse est le code UCD (unité commune de dispensation) correspondant à la plus petite unité pouvant être dispensée (par exemple : un comprimé, une ampoule, un flacon).

- la prise en compte de l'appréciation de l'ASMR par la commission de la transparence (seules les ASMR I, II et III peuvent faire l'objet d'une inscription et par exception certaines ASMR IV);
- le souci d'un traitement égal de produits comparables en cas de radiation, notamment pour éviter des phénomènes de report entre un médicament en GHS vers un équivalent thérapeutique hors GHS ;
- l'estimation de la fréquence de la prescription au sein des GHM (une fréquence supérieure à 80% est en faveur d'un financement dans le GHM correspondant avec une revalorisation éventuelle des tarifs des GHS en conséquence, le cas échéant) ;
- l'estimation du coût de traitement moyen par séjour de la spécialité concernée. Le rapport entre le coût du traitement par le médicament et le(s) tarif(s) du (des) GHS dans le(s)quel(s) il est susceptible d'être prescrit est évalué :

Un coût moyen de traitement par séjour inférieur à 30% du tarif dans l'un des GHS concernés constitue un élément en faveur de la prise en charge du produit dans le tarif de ce GHS.

Un coût moyen de traitement par séjour supérieur à 30% du tarif dans l'un des GHS concernés est un élément en faveur de l'inscription sur la liste hors GHS ou du maintien sur la liste.

Enfin, si le rapport entre le coût moyen de traitement par séjour et le tarif est variable selon les GHS concernés, il convient *a priori* de ne pas recommander d'inscrire ou de radier et d'examiner, le cas échéant, l'opportunité d'une inscription partielle.

Il faut noter que le conseil ne s'oppose pas aux inscriptions partielles de spécialités, c'est-à-dire à examiner le produit indication par indication. Dans la pratique, cette disposition entraîne des difficultés de gestion dans les établissements.

Une gestion plus active de la liste semble donc s'être amorcée depuis 2010. Les seuils guidant les décisions reposent sur des choix arbitraires rendant un retour d'expérience indispensable. De plus, l'impact de la radiation d'un médicament de la liste sur l'évolution des prix d'achat doit faire l'objet d'un suivi. Enfin, il conviendrait pour les médicaments ayant eu une ASMR IV et V, lors de leur primo-évaluation par la commission de la transparence, de suivre attentivement l'évolution de leur rapport bénéfices/risques et de leur utilisation afin de ne pas créer des inégalités entre établissements par leur financement dans les GHS.

## *ii. La régulation par la qualité*

L'augmentation des prescriptions des médicaments onéreux est compréhensible si elle correspond à une demande rationnelle. Au plan microéconomique, un procédé novateur de régulation a été instauré. Il s'agit d'une régulation par la qualité et par la responsabilisation des professionnels de santé avec la mise en œuvre d'un **contrat de bon usage (CBU)**<sup>65</sup> passé pour une durée de trois à cinq ans entre les établissements de santé, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation (ARH), devenue agence régionale de santé (ARS) depuis 2010<sup>66</sup>, et, depuis 2008, le médecin conseil régional du régime général de l'assurance maladie<sup>67</sup>.

Ce contrat comporte deux objectifs :

- engager les établissements de santé dans une démarche qui favorise le bon usage des médicaments dans la perspective d'une amélioration continue, tant de la qualité que de la sécurité des soins ;
- garantir le bien fondé des prescriptions des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation.

Les engagements inclus dans le contrat de bon usage sont de deux types : des engagements généraux (amélioration et sécurisation du circuit du médicament et des produits et prestations, développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau et respect des référentiels) et des engagements spécifiques au circuit des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation, avec notamment une utilisation conforme, soit à l'AMM, soit à des protocoles thérapeutiques définis par l'ANSM, la HAS, ou l'Institut national du cancer (INCa).

À défaut de signature du CBU entre l'établissement et l'ARS, le remboursement de ces produits ne sera pas supérieur à 70 % des dépenses engagées. En aucun cas, la différence ne

---

<sup>65</sup> Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale (JORF n°198, 26 août 2005, page 13526).

<sup>66</sup> Les ARS ont été créées par l'article 118 de la loi HPST du 21 juillet 2009.

<sup>67</sup> Décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale (JORF n°0257, 4 novembre 2008, page 16762).

pourra être facturable aux patients. De plus, en cas de non-respect des engagements, le remboursement de ces médicaments peut être minoré dans une limite de 30%<sup>68</sup>.

### *iii. Le tarif de responsabilité : un prix plafond de remboursement et une incitation à la négociation*

Afin de garder une maîtrise des dépenses, les autorités ont établi un mécanisme de régulation macroéconomique par la mise en place d'un **prix plafond de facturation des médicaments** facturables en sus des prestations d'hospitalisation pour les établissements, nommé **tarif de responsabilité (TR)**. Ce dispositif a pris effet le 1<sup>er</sup> janvier 2005. Il est intéressant de noter la terminologie choisie par les pouvoirs publics. Le terme « de responsabilité » semble souligner la volonté des autorités de tutelle d'impliquer les acheteurs hospitaliers dans un système de santé dont les dépenses doivent se penser au niveau national, et de lutter contre un aléa moral potentiel des consommateurs que sont les établissements de santé.

Ces tarifs de responsabilité sont publiés au JORF sous la forme d'avis de prix. Les médicaments de la liste sont alors remboursés aux établissements à la hauteur maximale de ce tarif fixé par le CEPS après négociation avec les laboratoires pharmaceutiques<sup>69</sup>. Le TR est une limite de remboursement dont la différence en cas de dépassement entre le prix d'achat et celui-ci ne peut être facturée au patient et constitue une perte pour l'hôpital. En revanche, il constitue une incitation à la négociation pour les établissements. En effet, si les prix obtenus sont inférieurs à ce tarif, l'établissement réalisant une économie pour l'assurance maladie, bénéficie d'une « **marge d'intéressement** » équivalente à la moitié de la différence entre le prix d'achat et le TR. Le cas échéant, l'assurance maladie rembourse les quantités valorisées au prix d'achat auxquelles sont additionnées la moitié de la différence avec la valorisation de ces quantités au TR<sup>70</sup> (fonction (2)).

---

<sup>68</sup> Article 25 de la loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 (JORF 293, 19 décembre 2003, page 21641).

<sup>69</sup> Accord cadre signé entre le LEEM et le CEPS le 30 mars 2004 : [www.leem.org](http://www.leem.org).

<sup>70</sup> Arrêté du 9 mai 2005 pris en application du II de l'article L.162-16-6 du code de la sécurité sociale (JORF n°121, 26 mai 2005, page 9102).

$$(2) : \text{Montant remboursé} = \sum_{i=1}^n \left[ \underbrace{Q_i * PA_i + 0,5(Q_i * TR_i - Q_i * PA_i)}_{\text{Si } PA_i < TR_i} \right] + \sum_{i=1}^n \left[ \underbrace{Q_i * TR_i}_{\text{Si } PA_i \geq TR_i} \right]$$

On note  $Q$  les quantités consommées du médicament  $i$ ,  $PA_i$  le prix d'achat,  $TR$  son tarif de responsabilité

Le TR agit également comme un **dispositif de régulation prix/volume**. En cas de dépenses supérieures aux prévisions pour un des produits de la liste, le CEPS peut abaisser le tarif de responsabilité. Le laboratoire peut toutefois demander au CEPS de verser à l'assurance maladie une remise d'un montant égal à la perte de chiffre d'affaires qui aurait résulté de la baisse tarifaire<sup>71</sup>.

A noter, l'achat et le financement des médicaments rétrocédés par les pharmacies hospitalières à des patients ambulatoires (non hospitalisés) ne sont pas abordés dans cette thèse. Il faut néanmoins noter que lors de la réforme de la T2A, un prix plafond de remboursement (appelé prix de cession) a également été mis en place pour ces médicaments. Néanmoins, à la différence du TR, la différence entre la valorisation des rétrocessions au prix d'achat avec le montant résultant de la valorisation au prix de cession publié par le CEPS est entièrement conservée par l'établissement.

Pour établir les TR de la première liste, le CEPS a accepté les propositions de prix des laboratoires pour la moitié des médicaments (CEPS, rapport d'activité 2004). Pour les médicaments dont les prix soumis par les laboratoires ont été contestés par le CEPS, les TR ont été fixés unilatéralement par le comité selon les prix jusqu'alors pratiqués en France, en cherchant à être inférieur à la moyenne, et selon les prix adoptés dans les autres pays européens.

Depuis, pour les nouvelles inscriptions sur la liste, le laboratoire procède à un dépôt de prix dont la déclaration, possiblement contestable par le CEPS, est définie par l'accord cadre signé le 30 mars 2004 (et confirmé par l'accord du 25 septembre 2008 puis par celui du 5 décembre 2012). Elle doit comporter les éléments suivants :

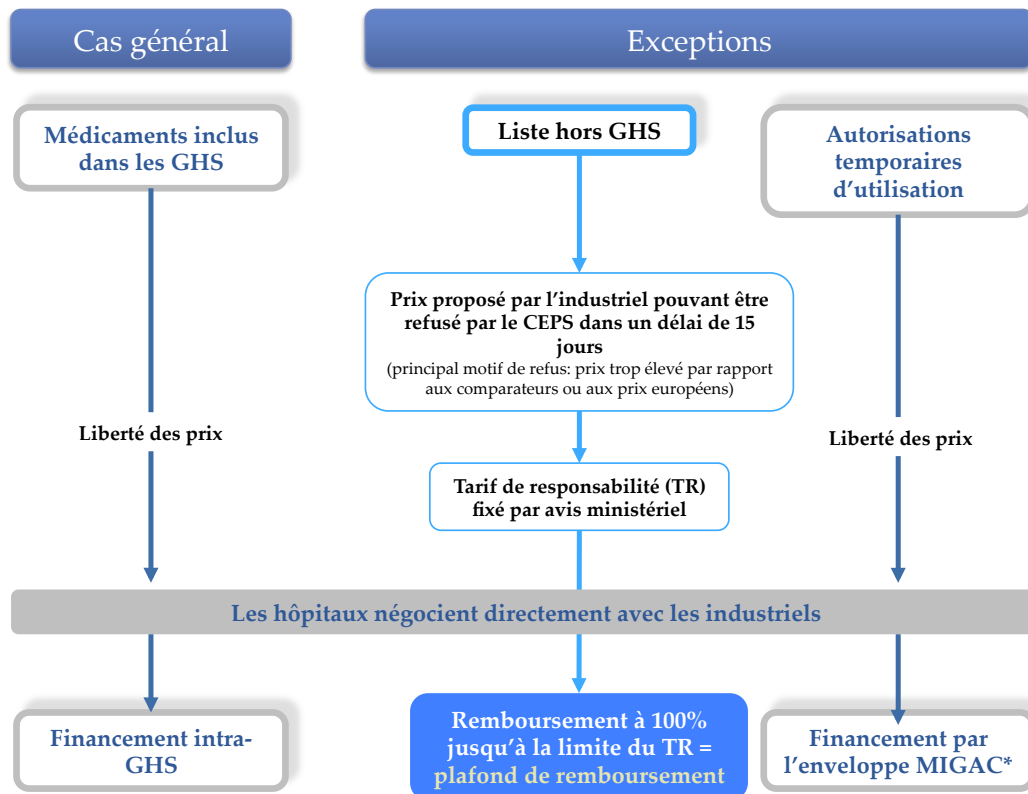
---

<sup>71</sup> Article L.162-22-7-1 du code de la sécurité sociale.

- « le prix de vente aux établissements de santé proposé, par conditionnement ;
- les prix pratiqués et les volumes prévisionnels de vente dans les principaux états de l'Union Européenne ainsi que le statut de la spécialité au regard du remboursement ainsi que, pour les spécialités commercialisées depuis plus d'un an, les ventes annuelles constatées dans ces États ;
- le cas échéant, l'historique, dans la limite de trois ans, des prix pratiqués auprès des établissements de santé français ;
- l'avis – ou les avis – de la commission de la transparence et de la CEESP (*note : apport de 2012*), si ces avis ont déjà été rendus ;
- les prévisions de ventes sur trois ans, à titre indicatif ;
- l'engagement d'informer annuellement le comité des prix pratiqués, du volume des ventes prévisionnelles pour les spécialités de moins d'un an et des quantités vendues dans les principaux états de l'Union Européenne, ainsi que d'éventuelles modifications de la prise en charge collective ».

Cependant, les laboratoires disposent toujours de la liberté de fixer le prix de leurs médicaments à l'hôpital, les dispositions de l'ordonnance n°86-1243 du 1<sup>er</sup> décembre 1986 n'ayant pas été réformées. La figure 6 résume les différents modes de financement des médicaments administrés à un patient hospitalisé.

**Figure 6 : Les différents modes de financement d'un médicament utilisé en hospitalisation**



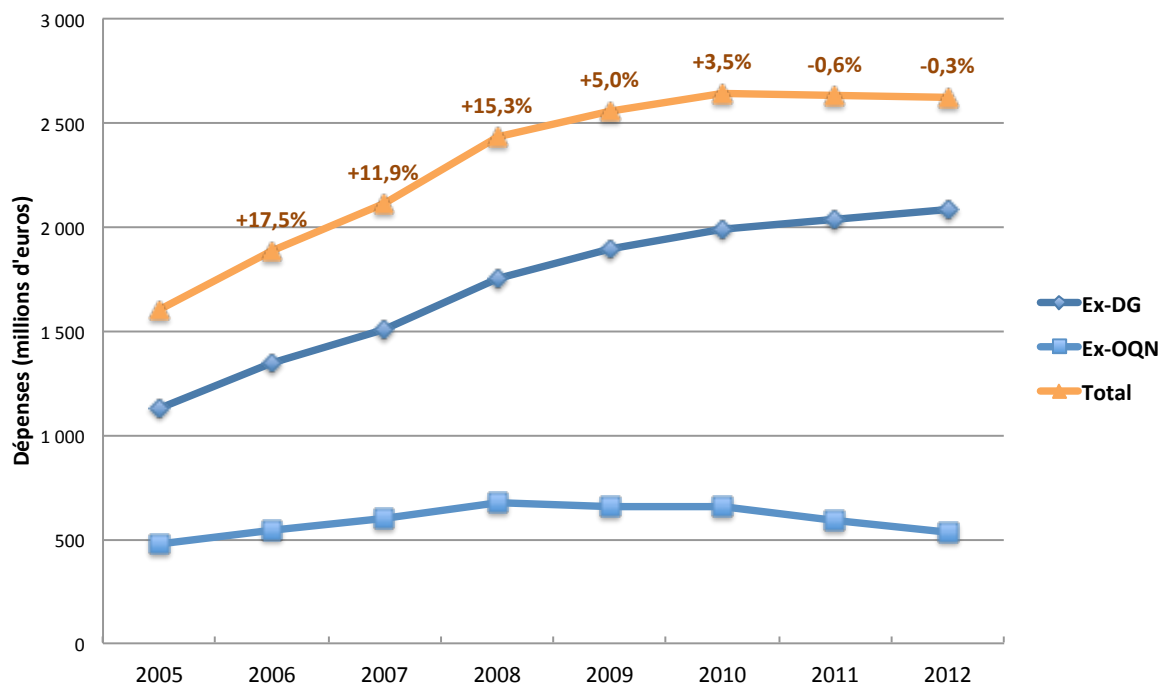
\*MIGAC: mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation

La mise en œuvre de la T2A a pu entraîner des modifications des comportements des acheteurs et des laboratoires dans les établissements de santé pour les médicaments les plus coûteux. Le rapport 2008 de la commission des comptes de la sécurité sociale, à partir d'une étude Eurostaf publiée en 2007 (« le financement des médicaments onéreux à l'hôpital – analyse comparée des systèmes alternatifs à la liste en sus de la T2A »), souligne le fait que les médicaments innovants étant détenus par des laboratoires en situation d'exclusivité commerciale, les négociations entre les firmes et les hôpitaux sont en général très limitées, que les prix soient libres ou administrés. Cela entraîne des interrogations sur la capacité de négociation des établissements. L'impact du TR sur les prix hospitaliers a été examiné dans l'article présenté dans ce chapitre.

### *iii. Fixation d'un taux seuil d'évolution des dépenses des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation*

Dans son avis rendu en septembre 2008, le haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM) considérait qu'il était impératif de gérer plus précisément la liste en sus. Le contrat de bon usage est un moyen insuffisant à disposition des établissements pour éviter une croissance forte des dépenses aux dépens de l'enveloppe tarifaire (HCAAM, 2008). Le montant de la liste a progressé en effet de manière très importante les premières années au détriment de la soutenabilité de l'ONDAM (Graphique 1). En 2011, le montant des dépenses afférentes aux médicaments hors GHS représentent 42% du chiffre d'affaires total (hospitalisation et rétrocession) de l'industrie pharmaceutique réalisé dans les hôpitaux (publics et privés), pour un montant de 2,6 milliards d'euros (CEPS, rapport d'activité 2011).

**Graphique 1 : Evolution des dépenses des médicaments de la liste en sus par type d'établissement entre 2005 et 2012**



Source : données ATIH extraites du rapport de la Commission des comptes de la sécurité sociale : « Les comptes de la sécurité sociale - résultats 2012, prévisions 2013 » (Juin 2013).



La LFSS pour 2009<sup>72</sup> a apporté un strict encadrement budgétaire des dépenses des spécialités hors GHS et s'inscrit ainsi dans la logique des politiques de santé françaises de maîtrise des dépenses. En effet, à partir d'analyses nationales portant sur l'évolution des prescriptions de ces médicaments facturables en sus, est déterminé un taux prévisionnel d'évolution des dépenses d'assurance maladie afférent à ces spécialités. Ce taux annuel national n'est pas opposable aux établissements de santé mais permet de détecter les fortes évolutions et d'engager un échange sur les pratiques entre les ARS et les établissements concernés. Les ARS concluent un plan d'action d'une durée d'un an avec les établissements dépassant ce taux de manière injustifiée, compte tenu des référentiels et recommandations élaborés par la HAS, l'INCa et l'ANSM. Si ce plan d'action visant à améliorer les pratiques n'était pas respecté, le taux de remboursement des médicaments hors GHS serait minoré d'un taux de 10%<sup>73, 74</sup>. Cette sanction peut se cumuler avec celle déjà prévue à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale, dans la limite maximale de 30 % des dépenses prises en charge par l'assurance maladie. Sur les 250 établissements ciblés, seuls 22 plans ont été signés entre 2010 et 2011 (Inspection Générale des Affaires Sociales, 2012).

Le taux prévisionnel a été fixé par arrêté à 10% pour l'année 2009<sup>75</sup>, puis à 8% en 2010 avant de décroître à 3% en 2011, 2% en 2012 et 2,5% en 2013, en parallèle de la tendance déjà amorcée des dépenses de la liste. Si l'objectif est de repérer les établissements déviants, le taux devrait être décliné selon le profil de recrutement des patients, même décrit sommairement (nombre de séances de chimiothérapie, activités entraînant des consommations de médicaments onéreux et sensibles à de faibles variations du nombre de patients traités comme les centres de référence hémophilie), afin de comparer les établissements ayant le même type d'activité. La mise sur le marché d'un nouvel anticancéreux impactera en effet plus fortement les dépenses des établissements ayant une forte activité de chimiothérapie.

---

<sup>72</sup> Loi n°2008-1330 du 17 décembre 2008 du financement de la sécurité sociale pour 2009 (JORF n°0294, 18 décembre 2008, p.19291).

<sup>73</sup> Article L.162-22-7-2 du code de la sécurité sociale.

<sup>74</sup> Circulaire du 17 mars 2009 relative à la campagne tarifaire 2009 des établissements de santé. Annexe IV-5 : Les dispositions relatives aux médicaments et dispositifs médicaux implantables inscrits sur la liste en sus. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins.

<sup>75</sup> Arrêté du 18 février 2009 pris en application de l'article L.162-22-7-2 du code de la sécurité sociale (JORF n°0049, 27 février 2009, p.3493).

Par ailleurs, la circulaire du 31 janvier 2013<sup>76</sup> accorde plus de latitude aux régions dans la conduite des actions à tenir notamment sur le choix de médicaments dits « traceurs » dont les évolutions font l'objet d'un suivi particulier<sup>77</sup>. Outre les évolutions des dépenses, le respect des indications de ces médicaments onéreux est contrôlé.

#### **d. Quels sont les éléments de bilan 8 ans après sa mise en place ?**

La croissance des dépenses de la liste a été très marquée les premières années de sa mise en œuvre (Graphique 1). Elle s'explique principalement par le coût unitaire très élevé de certains médicaments. En 2008, la médiane des prix par unité était de 200 euros (13 spécialités avec un prix supérieur à 2 000 euros l'unité) (Clerc *et al.*, 2008). A partir de 2008, il est observé un ralentissement de ces dépenses. Cette tendance laisse supposer plusieurs hypothèses : **un effet initial de rattrapage d'un sous-financement des dépenses liées à des médicaments onéreux, un impact des mesures prises pour maîtriser ces dépenses, ou, de façon plus probable, une progression ralentie reflétant les cycles des innovations**. Il faut également noter que l'introduction de nombreux génériques sur la liste à partir de 2007 est un facteur déflationniste notable qui a ensuite motivé les radiations. Il serait nécessaire pour pouvoir analyser finement ces évolutions, de croiser ces résultats avec des données démographiques et épidémiologiques. Les prix unitaires des présentations semblent cependant toujours se déplacer vers des prix plus élevés. En 2012, le prix moyen est de 579,4 euros, la médiane s'établit à 208,5 euros et plus de 20 présentations affichent un prix supérieur à 2 000 euros (Commission des comptes de la sécurité sociale, 2013).

En 2012, l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a publié un rapport sur le dispositif de la liste en sus. Il lui a semblé justifié de maintenir ce dispositif, notamment parce qu'il permet une gestion intégrée des médicaments onéreux avec :

---

<sup>76</sup> Circulaire DSS/SD1C/DGOS/PF2 n° 2013-36 du 31 janvier 2013 relative à la mise en œuvre de dispositions relatives à la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2013.

<sup>77</sup> Les ARS devront obligatoirement retenir Avastin<sup>®</sup> (particulièrement dans l'indication thérapeutique « traitement de première ligne du cancer du sein métastatique, en association au Paclitaxel ») et choisir, au moins deux autres spécialités pharmaceutiques, parmi: Alimta<sup>®</sup>, Herceptin<sup>®</sup>, Mabthera<sup>®</sup> (dans les seules indications de cancérologie), Erbitux<sup>®</sup>, Vectibix<sup>®</sup>, Tysabri<sup>®</sup>, Cancidas<sup>®</sup>, les immunoglobulines, les médicaments de la polyarthrite rhumatoïde.

- un meilleur accès aux traitements concernés ;
- un développement de la prescription nominative ;
- une implication des prescripteurs dans le respect des règles de bon usage, dans la nécessité de justifier leurs pratiques et de limiter leurs prescriptions hors référentiels ;
- une incitation à renforcer le dialogue entre acteurs concernés et la collégialité des décisions ;
- un suivi des pratiques (traçabilité qualitative des indications).

L'IGAS déplore cependant une gestion tardive et insuffisamment dynamique de la liste. Les auteurs soulignent également, à juste titre, que les prix d'achat des établissements sont des prix faciaux qui ne tiennent pas compte des remises de fin d'année ou des remises consenties sur d'autres produits notamment en GHS. Par ailleurs, l'IGAS préconise des mesures supplémentaires pour garantir la qualité de la prise en charge des patients et pour assurer financièrement cette prise en charge, essentiellement par un encadrement des prescriptions de n<sup>èmes</sup> lignes en oncologie. Ce rapport soulève aussi une réflexion de fond sur le coût de l'innovation et sur les politiques de fixation des prix en France, points sur lesquels nous reviendrons dans la discussion générale de cette thèse.

### 3. ARTICLE 1

L'objectif de cette étude est d'analyser les effets de la régulation publique sur un marché innovant en pleine croissance que constituent les anticancéreux. Il s'agit plus précisément de déterminer l'impact sur les prix d'achat d'une régulation centralisée des tarifs de remboursement depuis la mise en œuvre de la T2A. L'hypothèse formulée dans ce travail est que l'instauration du nouveau mécanisme de régulation matérialisé par le tarif de responsabilité, a conduit à une **suppression des négociations entre les établissements et les laboratoires pharmaceutiques** par un alignement des prix d'achat sur le tarif CEPS. Cela équivaldrait à une négociation centralisée. Cette hypothèse avait été avancée par la Cour des Comptes dans un rapport de 2007 où elle exposait les résultats d'une enquête portant sur un échantillon de 50 établissements (Cour des Comptes, 2007). L'augmentation des dépenses hospitalières serait donc due à un effet de structure par la consommation de médicaments récents et coûteux et non à un effet prix (Amory *et al.*, 2006).

Nous avons conduit une étude de type avant-après sur la période 2004-2007, l'année 2004 servant d'année de référence (pour rappel le TR n'est rentré en vigueur qu'au 1<sup>er</sup> janvier 2005). L'ensemble des établissements ex-DG ayant une consommation en anticancéreux ont été inclus, soit 487 établissements. Les données utilisées ont été fournies par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation), agence qui collecte les données d'activité, de coûts, comptables et budgétaires des établissements de santé. Pour chaque médicament anticancéreux appartenant à la liste hors GHS, a été calculé le ratio Prix d'achat/TR entre 2004 et 2007.

Notre résultat principal confirme l'hypothèse initiale. En effet, une décroissance transitoire des prix en 2005 est observée (expliquée par la volonté des pouvoirs publics de fixer un TR à un niveau inférieur aux prix historiques) avant un alignement des prix d'achat sur le TR. Ces observations s'inscrivent dans le contexte d'un marché extrêmement dynamique (+22,5% de croissance moyenne annuelle entre 2004 – 2007). L'effet de structure est à l'origine de la croissance du marché qui est portée par des médicaments anticancéreux commercialisés à partir des années 2000.

En conclusion, la mise en place du TR a entraîné une suppression des négociations. Les prix d'achat sont ainsi le reflet de la politique générale menée par les pouvoirs publics. Cela ne s'applique cependant pas dans les situations où il existe de la concurrence par les pertes de brevet, seul déterminant à l'obtention de prix bas. Dans ces cas précis, l'existence d'un plafond de remboursement introduit une rigidité en défaveur d'une maîtrise des dépenses, avec la création de rente pour les établissements qui, en obtenant un prix inférieur au TR, reçoivent une marge d'intéressement aux dépens de l'assurance maladie. Néanmoins, l'utilisation d'un prix plafond par rapport à un prix fixe (comme cela est le cas pour le marché de ville) présente l'avantage d'autoriser des négociations sous ce seuil.

### **Note sur la pertinence du choix des anticancéreux comme périmètre d'étude:**

Le nombre de patients pris en charge par chimiothérapie ne cesse d'augmenter : +20% entre 2005 et 2010 avec 260 000 patients traités en 2010 (INCa, 2012). Cette progression est la résultante de plusieurs facteurs : l'augmentation de l'incidence des cancers, l'augmentation de la démographie de la population, le meilleur accès global aux diagnostics précoces *via* les dépistages, les progrès thérapeutiques (nouvelles indications, nombre de cycles, traitements des stades avancés/métastatiques, récurrences et/ou rechutes des traitements, aspects chroniques de certaines pathologies).

Les antinéoplasiques<sup>78</sup> contribuent fortement à la croissance des dépenses hospitalières principalement depuis 2000, période correspondant à la commercialisation des nouvelles thérapies dites ciblées<sup>79</sup> (Graphique 2). Les thérapies ciblées sont représentées par les anticorps monoclonaux (produits issus des biotechnologies et inscrit sur la liste en sus<sup>80</sup>) regroupés dans la sous classe des antinéoplasiques L01X : « autres antinéoplasiques » (Graphique 3). En valeur, la classe des antinéoplasiques est la plus importante en termes de ventes sur le marché hospitalier. Leur part n'a cessé d'augmenter jusqu'en 2007 où, pour la première fois en dix ans, un léger infléchissement est observé (croissance de 7,8% par rapport à 2006, alors que la croissance moyenne annuelle atteignait le taux de 23,3% entre 1996 et 2006 (AFSSAPS, 2008)). Depuis, leur progression est plus modérée ce qui est imputable à plusieurs facteurs : un effet-prix négatif (expliqué par la concurrence due à l'arrivée de génériques), des quantités stables voire en baisse, et l'absence de nouvelle thérapie onéreuse au regard du poids dans les dépenses de cette classe. En 2010, les antinéoplasiques

---

<sup>78</sup> La classification ATC (Anatomical, Therapeutical and Chemical classification) définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est un système de classification standardisé utilisé pour établir des comparaisons internationales sur le marché des spécialités pharmaceutiques. Les antinéoplasiques (ou anticancéreux) y sont rassemblés dans la classe L01.

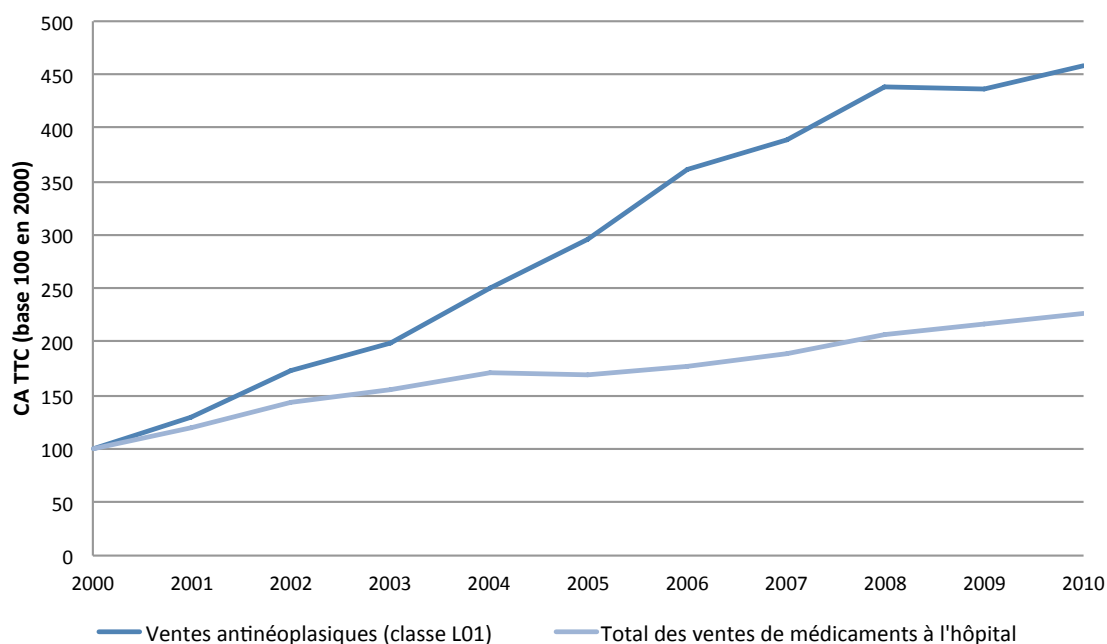
<sup>79</sup> Le terme de thérapies ciblées renvoie aux nouveaux médicaments, issus ou non des biotechnologies, dont les mécanismes d'action sont plus ciblés sur des altérations biologiques présentes dans des sous-groupes de cancers. En ayant une spécificité pour les cellules cancéreuses, elles sont opposées aux chimiothérapies conventionnelles dont le mécanisme d'action principal a pour cible les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire qu'elle soit normale ou cancéreuse (INCa, 2012).

<sup>80</sup> Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont également des thérapies ciblées mais ont une présentation sous forme orale et sont majoritairement dispensées en ville. De ce fait, elles ne sont pas inscrites sur la liste en sus.

représentaient 28% du chiffre d'affaires réalisé par les industriels dans les établissements de santé (AFSSAPS, septembre 2011).

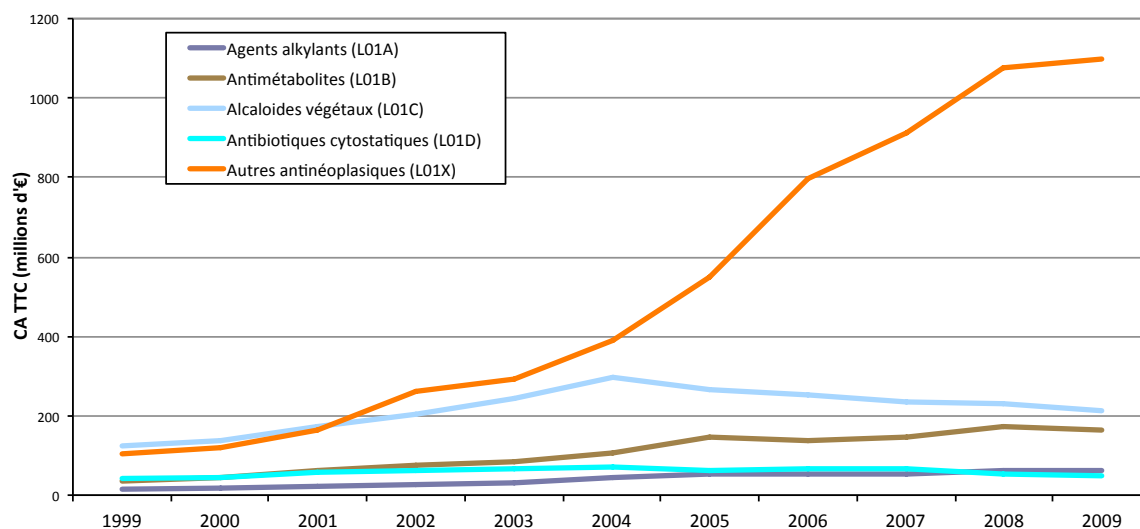
Les antinéoplasiques occupent le premier rang des dépenses hors GHS. En 2010, dans les établissements ex-DG, ils représentaient 54% du coût total des médicaments remboursés de la liste en sus avec une dépense atteignant 1 060 millions d'euros (INCa, 2012), dont 92% sont concentrés sur seulement 10 médicaments. Dans le secteur privé, les anticancéreux représentent 80% des dépenses des médicaments de la liste en sus pour un montant de 493 millions d'euros (Graphique 4).

**Graphique 2 : Evolution des ventes d'antineoplasiques aux hôpitaux en France entre 2000 et 2010**



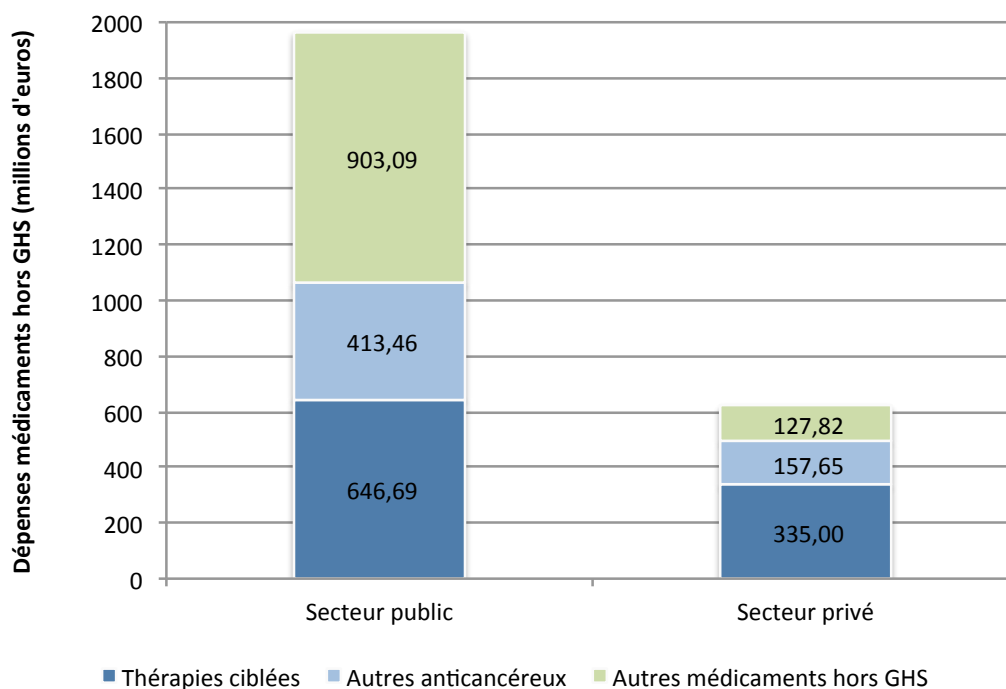
Source : données issues du rapport de l'AFSSAPS : « Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France – chiffres clés 2010 » (Septembre 2011).

**Graphique 3 : Evolution des ventes d'antinéoplasiques aux hôpitaux en France par sous-classe thérapeutique entre 1999 et 2009**



Source : données issues du rapport de l'AFSSAPS : « Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - 1999-2009 » (Juillet 2011).

**Graphique 4 : Dépenses en anticancéreux dans les dépenses de la liste en sus par secteur (hors hospitalisation à domicile) en 2010**



Source : données issues du rapport de l'INCa : « La situation de la chimiothérapie des cancers en 2011 » (Juin 2012).

**INSERTION DE L'ARTICLE**

**9 PAGES**























## **Chapitre 2 :**

### **La liberté des prix sous ATU crée t'elle un effet inflationniste?**

#### **2<sup>ème</sup> article**

**Temporary authorization for use: Does the French patient access program for  
unlicensed medicines impact market access after formal licensing?**

**A. Degrossat-Théas, P. Paubel, O. Parent de Curzon, C. Le Pen, M. Sinègre**

*Pharmacoeconomics 2013; 31 (4): 335-43*

## 1. CONTEXTE DES TRAVAUX

Dans l'environnement contraint du marché du médicament, un dispositif a été mis en place en France dans les années 1990 pour alléger les barrières administratives d'accès au marché et permettre un accès précoce des patients à des traitements porteurs d'espoir thérapeutique dans des situations rares ou graves lorsqu'aucune alternative n'est disponible. Ce programme compassionnel est appelé **autorisation temporaire d'utilisation (ATU)**. Il constitue une dérogation à l'AMM qui est la reconnaissance par les autorités sanitaires que le médicament, au travers des essais précliniques et cliniques, répond à des exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité. Il en découle logiquement que les ATU ne doivent pas constituer une voie de contournement à l'AMM. Elles forment une exception dont l'octroi doit être limité dans le temps, comme son nom l'indique.

Cependant, il a été constaté que ce statut temporaire pouvait se pérenniser pour certains médicaments qui échappent ainsi au parcours administratif « de droit commun » avant lancement sur le marché. Ils évitent non seulement l'évaluation du dossier de demande d'AMM mais également la demande d'inscription sur les listes de médicaments remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités auprès de la HAS, jusqu'aux procédures de fixation des prix par le CEPS. Le dispositif a donc **introduit une liberté des prix dans un environnement extrêmement régulé**. Cela est ressenti comme un effet pervers du dispositif, effet non attendu puisqu'à l'origine il avait été mis en place pour encadrer la dispensation de médicaments dont la fourniture était le plus souvent gratuite à titre compassionnel. Avec le renforcement des procédures d'accès au marché face aux pressions budgétaires croissantes des médicaments, les ATU peuvent constituer un effet d'aubaine pour l'industrie pharmaceutique.

Dans le cadre de nos recherches, nous nous sommes intéressés à la mise sur le marché de médicaments anciennement disponibles sous ATU, une fois l'AMM obtenue, c'est-à-dire au passage d'un statut exceptionnel à une situation de droit commun. L'objectif du travail était d'évaluer si ce statut avait un impact *a posteriori* sur l'accès au marché du médicament en termes de délais des procédures administratives et de niveau de prix. Auparavant, nous avons souhaité rappeler les dispositions réglementaires relatives à ce dispositif dérogatoire à l'AMM qui, par ailleurs, a fait l'objet de modifications récentes par la loi du 29 décembre 2011

relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé<sup>81</sup>. Un chapitre entier (chapitre IV, article 26) de cette loi est consacré aux ATU. L'objet de la réforme était d'aménager ce statut afin de garantir un accès équitable à des médicaments pouvant présenter une balance bénéfique/risque intéressante pour certains patients, tout en limitant les effets d'aubaine pour les laboratoires pharmaceutiques.

## 2. LE DISPOSITIF DES ATU

*(Cette partie a fait l'objet d'un chapitre d'ouvrage<sup>82</sup>)*

### a. Préambule

Différentes barrières sont imposées par le régulateur à un nouveau médicament prétendant accéder au marché. Ces exigences sont légitimes et nécessaires pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ce produit candidat. Certains systèmes de santé, comme le système français, imposent également des conditions à l'inscription sur les listes de médicaments pris en charge par la collectivité et à la fixation des prix. Ces choix impactent la stratégie de lancement des laboratoires pharmaceutiques qui débute la commercialisation de leurs nouveaux produits dans les pays à prix non administrés, pouvant ainsi augmenter les délais d'accès aux traitements dans les autres pays. **L'ensemble de ces mesures peut retarder la mise sur le marché de médicaments dont la balance bénéfique/risque est fortement pressentie comme favorable et donc constituer une perte de chance pour le patient lorsqu'il n'existe pas ou peu d'alternative thérapeutique.** Si la première des contraintes imposée par le régulateur (obtention de l'AMM) fait consensus de par l'enjeu pour la sécurité du patient, les délais découlant des politiques de prix et de remboursement pointent la France comme un pays retardant l'accès à l'innovation. Pour rappel, la réglementation européenne impose aux Etats membres un délai maximal de 180 jours pour les décisions relatives à l'inscription du médicament sur les listes de remboursement et à la fixation du prix.

---

<sup>81</sup> Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (JORF n°0302, 30 décembre 2011, p.22667)

<sup>82</sup> Degrossat-Théas A. Chapitre 3. Les autorisations temporaires d'utilisation. Pages 205 à 216. Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011. Sous la direction de Anne Laude, Pascal Paubel et Jérôme Peigné. Editions de santé. Octobre 2012.

Dans certaines circonstances, il était donc nécessaire pour des raisons éthiques d'assouplir ces procédures. L'épidémie du Sida a ainsi contribué à ce que les pouvoirs publics allègent les conditions d'accès au marché de manière temporaire et exceptionnelle en formalisant le dispositif des ATU.

Les ATU, en permettant un accès précoce au médicament, répondent ainsi à un besoin de santé publique depuis leur mise en place au début des années 1990 (le premier texte relatif aux ATU date de 1992<sup>83</sup> et les premiers décrets d'application de 1994<sup>84</sup>). Elles constituent une dérogation à l'article L.5121-8 du code de la santé publique en autorisant l'utilisation de médicaments avant l'obtention d'une AMM. C'est seulement dix ans après que l'Europe a instauré un cadre réglementaire pour l'utilisation à titre compassionnel de médicaments sans AMM pour un groupe de patients ne pouvant être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé<sup>85</sup>. La mise en place de l'usage compassionnel reste néanmoins de la compétence des États membres. Jusqu'à cette disposition, la France était le seul pays européen, avec l'Italie, à avoir inscrit dans sa législation la possibilité d'utiliser de manière dérogatoire des médicaments sans AMM en dehors des essais cliniques (Rahbari *et al.*, 2011). De plus, les ATU échappent également aux barrières post-AMM, c'est à dire à l'évaluation de l'intérêt thérapeutique effectuée par la commission de la transparence et à la fixation du prix par le CEPS. Enfin, elles ne nécessitent pas une inscription sur la liste « collectivités » pour leur achat, fourniture, utilisation et prise en charge dans les établissements de santé (article L.5123-2 du code de la santé publique) (Figure 7).

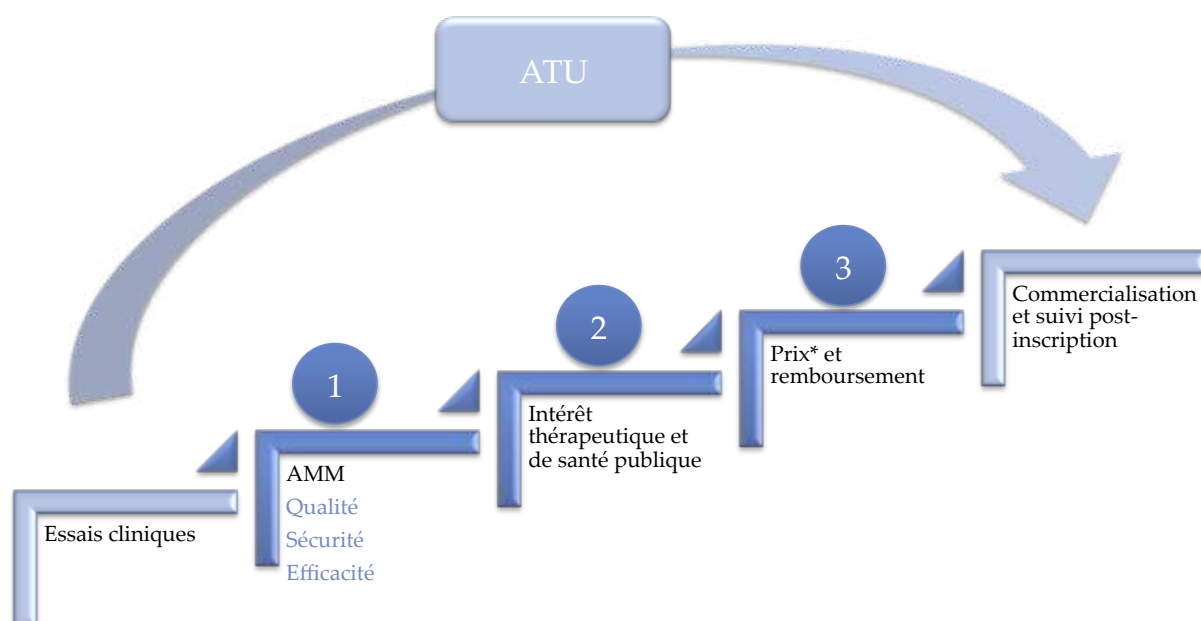
---

<sup>83</sup> Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 créant l'article L. 601-2 dans le code de la santé publique (ancienne version) (JORF n° 288, 11 décembre 1992, p. 16888).

<sup>84</sup> Décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain (JORF n° 159, 10 juillet 1994, p. 9981).

<sup>85</sup> Article 83 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 (JOUE L 136, 30 avril 2004, p.1).

**Figure 7 : Les ATU : un dispositif d'accès précoce à des traitements prometteurs**



\* Prix libres pour médicaments de ville non remboursables et médicaments intra GHS

Suite à l'affaire Mediator<sup>®</sup>, a été votée la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 visant à renforcer la sécurité des médicaments. Dans le cadre des débats préalables à l'adoption de cette loi, une attention particulière a été portée aux prescriptions hors AMM et notamment aux procédures dérogatoires prévues par la loi permettant ces utilisations. Le dispositif des ATU s'inscrit dans le champ de ces exceptions (précisons que seules les ATU concernent des médicaments ne disposant d'aucune AMM en France). La loi du 29 décembre 2011 n'a pas modifié en profondeur le dispositif des ATU mais y a apporté quelques évolutions afin d'en limiter les effets pervers. Dans un premier temps, nous décrivons le contexte réglementaire dans lequel a été menée notre étude qui s'est déroulée avant l'adoption du texte, puis nous revenons sur les apports de l'article 26 de la loi du 29 décembre 2011<sup>86</sup> sur le dispositif d'accès précoce au médicament. Enfin, nous rappelons quelles sont les limites de ce dispositif qui persistent.

<sup>86</sup> Le décret d'application est paru le 20 janvier 2013 : décret n°2013-66 du 18 janvier 2013 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation des médicaments (JORF n° 17, 20 janvier 2013, p. 1374).

### a. Régime juridique avant la loi du 29 décembre 2011

L'AFSSAPS (devenue ANSM après la loi du 29 décembre 2011) délivre les ATU sous 3 conditions (AFSSAPS, 2007) :

1. le traitement présente un rapport bénéfices/risques présumé positif ;
2. il est destiné à traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie rare ou grave ;
3. il n'existe pas de traitement approprié et disponible en France pour l'affection concernée.

L'article L.5121-12 du code de la santé publique distingue les **ATU dites «de cohorte»** (ATUc), qui concernent un groupe de patients ayant les mêmes caractéristiques et qui sont accordées à la demande du titulaire des droits d'exploitation, et les **ATU nominatives (ATUn)** qui sont, quant à elles, délivrées à la demande du prescripteur pour un patient nommément désigné lorsque ce dernier ne peut participer à une recherche biomédicale. Les deux types d'ATU recouvrent des besoins différents (Tableau II).

L'ATUc doit permettre un accès précoce à des traitements prometteurs en phase avancée de développement. L'utilisation des ATUc est encadrée dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT) élaboré par l'AFSSAPS et le promoteur industriel. Le PUT, disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS, fixe pour tous les patients de la cohorte les critères de prescription, de dispensation et de surveillance du médicament. Il permet également de décrire les modalités réelles d'utilisation du médicament et de suivre les données de pharmacovigilance (AFSSAPS, 2007).

L'ATUn correspond plus précisément à un usage compassionnel en donnant un poids prépondérant aux bénéfices individuels par rapport à l'état des connaissances scientifiques. Une situation clinique décrite comme pouvant conduire à une « issue fatale à court terme » peut justifier le recours à un traitement dès lors que celui-ci est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient, même si les connaissances sur le médicament sont peu ou pas disponibles. Cette condition a été ajoutée aux conditions d'octroi des ATUn en 2007<sup>87</sup>.

---

<sup>87</sup> Modification de l'art. L. 5121-12 par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament : « [...] ces médicaments, le cas échéant importés, sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que

L'évaluation d'une demande d'octroi d'ATUn ne relève donc pas des mêmes modalités que celles imposées au dépôt d'un dossier de demande d'ATUc, qui se rapproche d'un dossier de demande d'AMM en termes de contenu et de présentation. L'avis de la commission d'AMM est ainsi obligatoire dans le cas des ATUc. De plus, concernant les ATUn, le suivi des patients selon un PUT n'est pas systématique. Cependant, depuis 2007, il peut se faire à la demande de l'AFSSAPS.

**Tableau II : Régime juridique avant la loi du 29 décembre 2011 : ATU de cohorte ou nominative, deux situations bien distinctes (art.L.5121-12 du code de la santé publique)**

	ATU de cohorte (ATUc)	ATU nominative (ATUn)
<b>Demandeurs</b>	Titulaire des droits d'exploitation	Prescripteurs
<b>Bénéficiaires</b>	Groupe de patients ayant les mêmes caractéristiques	Patient nommément désigné
<b>Rapport bénéfices/risques</b>	Efficacité et sécurité fortement présumées	Soit présumé favorable Soit une issue fatale à court terme pour le patient est en l'état des thérapeutiques disponibles inéluctable
<b>Développement du médicament</b>	Médicament en phase avancée de développement	Poids prépondérant aux bénéfices individuels par rapport à l'état des connaissances scientifiques
<b>Suivi dans un PUT</b>	Obligatoire	A la demande de l'AFSSAPS depuis 2007
<b>Avis de la commission d'AMM</b>	Obligatoire	Non obligatoire

Une fois l'autorisation obtenue, les ATU peuvent être commercialisées. Leur autorisation se fait sans considération du coût de traitement, les prix des médicaments ne relevant pas des compétences de l'AFSSAPS. **Les prix sont donc libres et dépendent de la stratégie des laboratoires pharmaceutiques.** Ils peuvent ainsi varier d'une fourniture à titre gracieux à des prix très élevés. Les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé sont les seules structures habilitées à dispenser les médicaments sous ATU, que ce soit

soit leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques, soit une issue fatale à court terme pour le patient est, en l'état des thérapeutiques disponibles, inéluctable. »



pour des patients hospitalisés ou ambulatoires. Lorsque les traitements sont destinés à des patients hospitalisés, leur financement dépend de la dotation de missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) (financement dérogatoire du principe général de la tarification à l'activité). Les dépenses sont donc supportées par l'hôpital, ce qui peut entraîner des difficultés de financement, voire de possibles inégalités entre établissements. *A contrario*, les dépenses des ATU dispensées par les PUI à des patients ambulatoires n'impactent pas le budget hospitalier car elles sont prises en charge intégralement par l'assurance maladie.

En 2011, 18 demandes d'ATUc ont été déposées et l'AFSSAPS a délivré plus de 25 000 ATUn correspondant à 227 spécialités pharmaceutiques (Indicateurs d'activité de l'AFSSAPS en 2011). Par ailleurs, 15 des médicaments disponibles en ATU nominatives ont obtenu une AMM. Les ATU recouvrent des domaines thérapeutiques variés. Les plus représentés sont les domaines de la neurologie, de la cancérologie/hématologie et de l'infectiologie/parasitologie (données issues de la liste des ATUn disponibles en janvier 2013).

#### **b. Les apports de la loi du 29 décembre 2011**

Malgré les bénéfices indéniables apportés aux patients, le renforcement de l'encadrement des ATU semblait nécessaire. Le dispositif des ATU doit garantir la qualité et la sécurité des médicaments d'une part, et promouvoir et assurer un accès équitable à l'innovation thérapeutique d'autre part (AFSSAPS, juillet 2011). Les débats autour des ATU ont pour enjeu de conserver cette dérogation au droit commun répondant à un besoin de santé publique tout en l'encadrant pour qu'elle conserve son caractère exceptionnel et temporaire, tout ceci sans créer une lourdeur administrative qui annulerait sa finalité première.

Les objectifs de la loi du 29 décembre 2011 ont été de :

- i/** favoriser la sortie des médicaments de ce dispositif en privilégiant les ATU de cohorte qui offre un cadre plus sécurisé ;
- ii/** renforcer la vigilance sur la durée des ATU obtenues ;
- iii/** enrichir les connaissances sur le rapport bénéfices/risques du médicament en étendant les PUT aux ATU nominatives et, de manière générale, aux recueils de données d'efficacité, de tolérance dans les conditions réelles d'utilisation (« en vie réelle ») (auparavant les remontées étaient restreintes aux données relatives à la pharmacovigilance).

Nous allons revenir sur ces 3 points dans les paragraphes ci-dessous.

### *i/ Les conditions d'octroi des ATU*

Tous les éléments nécessaires à une évaluation du médicament ne sont pas disponibles lors de l'octroi d'une ATU, plus particulièrement dans le cas des ATUn qui peuvent être accordées alors que le produit se trouve dans des phases précoces de développement, bien en amont de l'AMM. L'existence d'un besoin thérapeutique non couvert légitime le recours à évaluation simplifiée et allégée. Cependant, cela expose les patients à un risque en termes de sécurité plus important que dans le cas des médicaments ne dérogeant pas à une évaluation « classique ».

Les professionnels de santé se heurtent également à ce déficit d'information entourant les ATUn, notamment sur les modalités d'utilisation du produit (Gaillard *et al.*, 2005). Or, le laboratoire ne peut communiquer sur le produit encore en développement, la frontière entre information et publicité étant mince. Les ATUc sont quant à elles accompagnées d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP) et conditionnées à la mise en place systématique d'un PUT.

Les ATUc offrant un cadre plus satisfaisant en termes d'évaluation, de surveillance et d'information des patients et des prescripteurs, l'article 26 venant modifier l'article L. 5121-12 du code de la santé publique cible donc en particulier les ATUn.

Le régulateur a repris la proposition faite par l'AFSSAPS de renforcer les modalités d'octroi des ATUn (AFSSAPS, juillet 2011). Les ATUn sont désormais conditionnées à une demande d'ATUc ou d'AMM (demande en cours ou engagement du titulaire des droits d'exploitation de déposer ces demandes dans un délai déterminé par l'ANSM). À défaut, des essais cliniques sont en cours, ou bien une demande d'essai clinique a été déposée. L'objectif avancé est de privilégier l'ATUc et donc les démarches conduisant vers l'AMM et une évaluation complète du produit, en impliquant les laboratoires qui jusqu'alors n'étaient pas inclus dans le circuit d'octroi des ATUn. La sécurité pour les patients s'en trouverait consolidée. L'ANSM s'engage à ce que l'instruction des dossiers d'ATUc soit rapide (de deux à quatre mois dans le point d'information de juillet 2011). Par ailleurs, contrairement à ce qui avait été proposé dans le projet de loi, les indications thérapeutiques sollicitées en ATUn ne correspondent pas nécessairement à celles déposées dans les dossiers de demande d'ATUc ou d'AMM. Cette

disposition permet de maintenir un accès pour des patients ayant des besoins thérapeutiques qui ne font pas partie de la stratégie de développement de l'industriel. En contrepartie, cela ne répond plus à l'objectif de l'AFSSAPS qui, en imposant le dépôt d'un dossier d'ATUc, souhaitait éviter l'installation d'un usage en dehors de la future AMM. Enfin, ces ATU<sub>n</sub> sont dorénavant encadrées de la même manière qu'une ATUc dans un PUT, ce qui jusqu'alors n'était pas systématique. En plus du renforcement du suivi des patients et des connaissances sur le produit, cela permet également de rendre plus visibles les critères requis pour obtenir une ATU<sub>n</sub> *via* le site Internet de l'ANSM, améliorant ainsi l'information sur la disponibilité du traitement. Le fait de « protocoliser » les conditions d'utilisation par des critères prédéfinis permet aussi d'éviter que des ATU<sub>n</sub> ne soient octroyées individuellement pour une même indication alors qu'un grand nombre de patients sont potentiellement concernés.

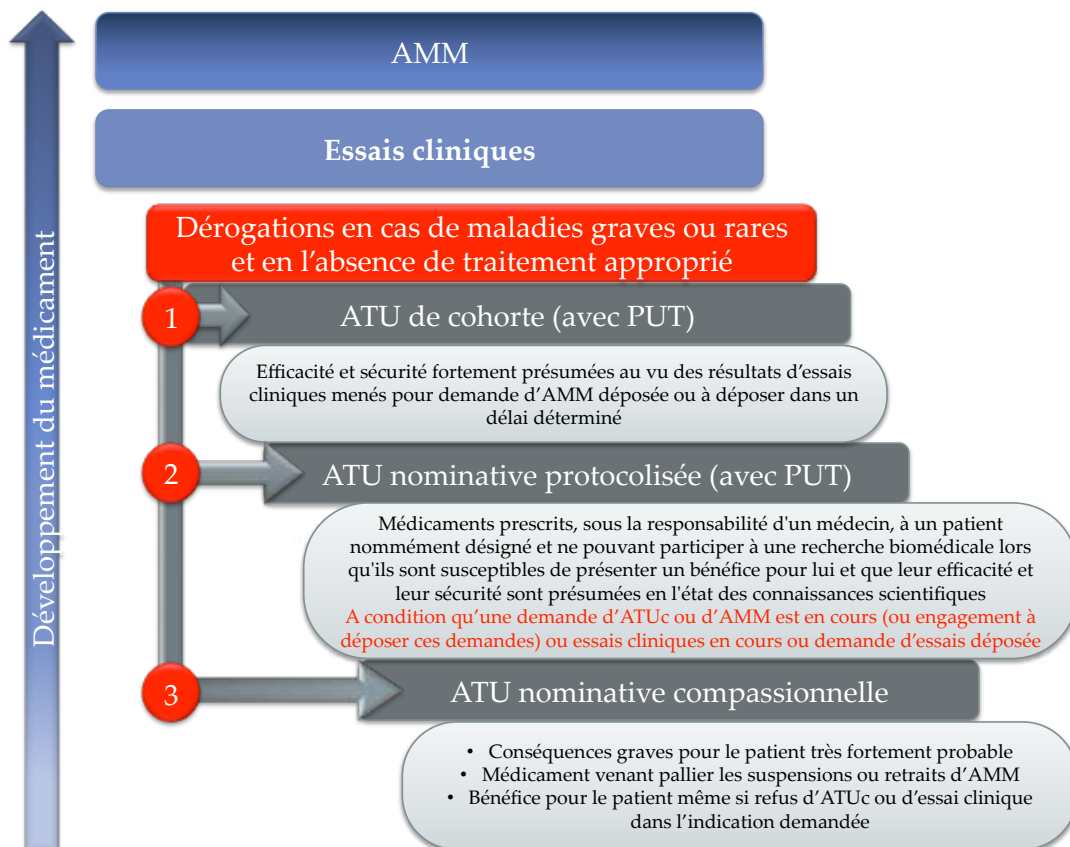
Le renforcement des conditions d'octroi et la mise en place des **ATU<sub>n</sub> « protocolisées »** ont laissé craindre de possibles pertes de chance pour les patients (Groupe inter associatif TRT-5, 2011). En conditionnant les ATU<sub>n</sub> à des demandes d'ATUc ou d'AMM, l'accès précoce pré-AMM risque d'être repoussé à des phases plus avancées de développement. De plus, les critères établis dans le PUT pourraient conduire à l'exclusion de patients. Des exceptions ont donc été prévues créant une dérogation dans la dérogation avec la formalisation **d'ATU<sub>n</sub> « compassionnelles »** distinctes des ATU<sub>n</sub> « protocolisées » (IV de l'article L.5121-12), et sans participation du titulaire des droits d'exploitation. Trois dérogations, qui n'imposent pas de demandes d'ATUc, d'AMM ou d'existence d'essais cliniques, ont été créées (Figure 8). Ces conditions dérogatoires ont été assouplies au fur et à mesure des débats afin de ne pas restreindre l'accès à ces traitements de dernier recours.

La première permet de maintenir l'octroi d'ATU<sub>n</sub> dans des phases très en amont de développement lorsque des « conséquences graves pour le patient sont très fortement probables ». La situation clinique du patient justifiant ce recours a évolué dans sa rédaction depuis le projet de loi. Le texte adopté reste volontairement souple. Il est même plus large que la rédaction antérieure de l'article qui autorisait l'octroi d'ATU<sub>n</sub> alors que les connaissances sur le produit étaient peu ou pas disponibles, sous réserve d'une « issue fatale à court terme ». L'appréciation de la légitimité des demandes relève donc de la nouvelle agence créée par la loi du 29 décembre 2011 (l'ANSM) en charge de les évaluer au cas par cas.

La seconde dérogation autorise les utilisations d'ATUn qui viennent pallier les suspensions ou des retraits d'AMM, si l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle à l'origine des arrêts de commercialisation.

La troisième dérogation, ajoutée en première lecture à l'Assemblée Nationale, permet de conserver le principe de bénéfice individuel spécifique aux ATUn. Des ATUn compassionnelles pourront être délivrées même si le titulaire des droits d'exploitation du médicament s'est vu refuser une demande d'ATUc ou d'essai clinique dans l'indication thérapeutique sollicitée, à condition que le traitement présente un bénéfice pour le patient.

**Figure 8 : Les 3 niveaux de dérogations des ATU après la loi du 29 décembre 2011**



### ***ii. Un statut provisoire qui a tendance à se pérenniser***

Théoriquement, l'article L.5121-12 du code de la santé publique précisait déjà qu'une ATU n'était accordée par l'ANSM que pour une durée limitée. De plus, il était indiqué que parallèlement à sa demande d'octroi d'ATUc, le titulaire des droits d'exploitation avait déposé une demande d'AMM ou s'engageait à la déposer dans un délai déterminé. Dans les faits, certaines ATU ont pu rester sous ce statut temporaire de nombreuses années (AFSSAPS, juillet 2011). Afin de favoriser la sortie du dispositif des médicaments sous ATU, le Sénat a donc proposé en première lecture de limiter à une année renouvelable deux fois les dérogations accordées dans le cadre des ATU « protocolisées » ou de « droit commun ». Cette modification n'a pas été adoptée. Le rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi modifié par le Sénat considère que la durée des ATU relève de l'appréciation de la nouvelle agence, permettant une adaptation à chaque cas de figure<sup>88</sup>. Par ailleurs, le groupe de travail n°3 des Assises du médicament avait proposé d'assortir à la limitation dans le temps prévue par l'ANSM lors de l'octroi de l'ATU une sanction financière si aucune demande n'était déposée à l'issue de la période dérogatoire sur le modèle de l'article 56 de la LFSS pour 2007, mais cette proposition n'a pas été discutée. Aucune nouvelle disposition n'est donc retenue pour encadrer la durée des dérogations. Celles-ci sont autorisées, pour une durée limitée, avec possibilité de renouvellement (avant la loi du 29 décembre 2011, le renouvellement était précisé uniquement dans la partie réglementaire du code de la santé publique).

### ***iii. Le suivi des patients et le recueil des données non systématiques***

Jusqu'alors, seules les ATUc étaient encadrées systématiquement dans un PUT. De plus, les remontées de données étaient restreintes aux données relatives à la pharmacovigilance. Afin de ne pas être préjudiciable aux essais cliniques, il est clairement spécifié par l'ANSM que l'ATU n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du traitement. Néanmoins, la contribution de ce protocole à l'enrichissement des connaissances sur le rapport bénéfices/risques est indispensable. En effet, la perte d'information sur l'efficacité « en vie réelle » des médicaments en ATU, information qui peut se révéler précieuse en cas de maladie rare, avait été regrettée dans les rapports préparatoires au projet de loi (Deuxième Plan

---

<sup>88</sup> Assemblée nationale, Rapport n° 3964 fait au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi, modifié par le Sénat, relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale le 16 novembre 2011.

national maladies rares 2011-2014, Assises du médicament, point d'information de l'AFSSAPS 2011). Un des apports de la loi est donc de renforcer le suivi des patients traités par des médicaments sous ATU en élargissant le périmètre des PUT : premièrement aux ATU « protocolisées » de manière systématique et deuxièmement au recueil de données d'efficacité. Un volet permettant ce recueil figure désormais dans les fiches de suivi médical des patients traités par des médicaments sous ATU soumises à un PUT. Concernant les ATU compassionnelles, la possibilité pour l'ANSM de les subordonner à la mise en place d'un PUT a été maintenue. Le cas échéant, le prescripteur a la charge de transmettre les données de suivi.

### **c. Dispositions dérogatoires relatives à la prise en charge financière post-AMM des médicaments anciennement sous ATU**

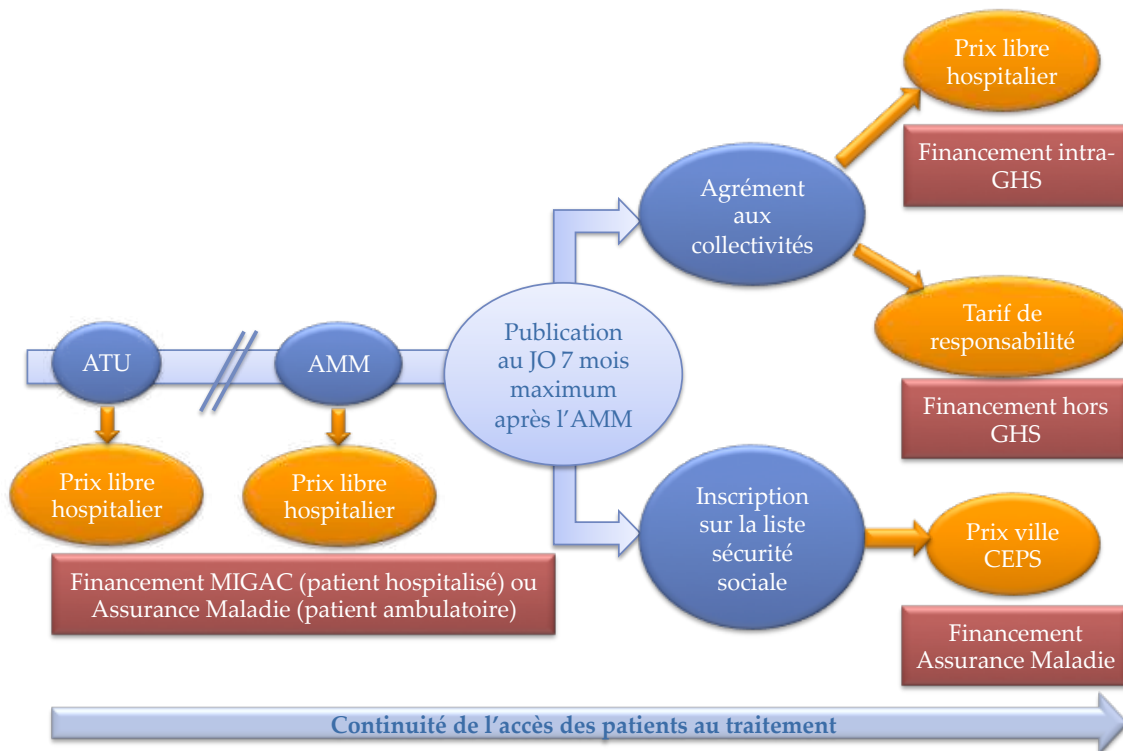
Pour éviter toute interruption de traitement, la continuité de la prise en charge financière pendant la période entre la fin de l'ATU et l'inscription au titre de l'AMM sur la liste « collectivités » et/ou la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux a été renforcée par un dispositif d'expérimentation conduit jusqu'à fin 2013 (article 24 du chapitre II, titre III de la loi du 29 décembre 2011<sup>89</sup>). L'achat, la fourniture, l'utilisation et la prise en charge par l'assurance maladie de médicaments anciennement sous ATU peuvent se poursuivre au-delà de l'ampliation d'AMM dans un délai maximum de 7 mois, l'industriel disposant d'un mois après l'AMM pour déposer une demande d'inscription. Au-delà de cette période dérogatoire, le financement définitif est mis en œuvre en fonction des conditions de prescription, de délivrance et de remboursement du médicament (médicament de ville ou hospitalier, inscrit sur la liste hors GHS ou non) (Figure 9). Dans la pratique, le délai de 7

---

<sup>89</sup> Article ajouté au projet de loi en première lecture au Sénat. Il a pour objectif d'éviter les ruptures de traitement pendant la période d'instruction post-AMM et permet de donner une assise législative à la circulaire ministérielle du 11 avril 2007 (n° DGS/SD3A/DSS/FSS/DHOS/E2/2007/143 relative aux conditions dans lesquelles peuvent être fournis et pris en charge les ATU et les nouveaux médicaments bénéficiant d'une AMM sans avoir fait l'objet d'ATU). Cette dernière a été abrogée par la circulaire N°DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4/DSS/1C/2012/129 du 2 avril 2012 relative aux conditions de mise en œuvre du dispositif expérimental prévu au II de l'article 24 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé concernant la fourniture, l'achat, l'utilisation et la prise en charge des médicaments ayant fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L.5121-12 du code de la santé publique et disposant d'une autorisation de mise sur le marché.

mois a été prolongé pour plusieurs anciennes ATU (courriers ministériels du 7 mai 2012, du 18 octobre 2012 et du 9 avril 2013), et devra probablement être revu.

**Figure 9 : Prise en charge financière de l'ATU à l'AMM**



*A noter : le laboratoire reste à l'initiative de la demande d'inscription sur les listes des médicaments agréés aux collectivités ou remboursables aux assurés sociaux.*

#### **d. Les limites du dispositif des ATU**

Les modifications apportées par la loi du 29 décembre 2011 mettent bien en exergue la complexité de l'obtention d'un équilibre entre soutien de l'innovation et la maîtrise des limites du dispositif.

Cette loi formalise deux types d'ATU : les ATU de droit commun, dites « protocolisées », et les ATU compassionnelles. Les nouvelles dispositions prévues pour encadrer le dispositif (plus grande sélectivité lors des demandes d'ATU et mise en place d'un suivi systématique dans un PUT) sont compensées par des dispositions dérogatoires. La difficulté à laquelle se sont heurtés les pouvoirs publics a été de mieux encadrer les ATU tout en maintenant une souplesse indispensable pour ne pas restreindre l'accès des patients en impasse thérapeutique à des traitements prometteurs. Cette difficulté est principalement due à l'éventail de situations

pathologiques, souvent complexes et dramatiques, auxquelles répondent les ATU. Nombre de cas relèvent de situations spécifiques qu'un encadrement strict émanant de dispositions législatives générales risquait d'exclure.

L'évolution du dispositif revient donc essentiellement à la charge de l'ANSM. Il est légitime de s'interroger sur les moyens à la disposition de l'agence pour orienter le passage des ATUn vers une situation de droit commun lorsqu'elle le jugera nécessaire. Le rapport du Sénat, sur le projet de loi adopté par l'Assemblée Nationale, considère que la « *procédure dérogatoire pour les ATUn [...] pourrait potentiellement s'appliquer à un grand nombre de situations* »<sup>90</sup>. De même, le bien-fondé de la durée des ATU continuera de relever directement de l'appréciation de l'ANSM, tout comme la légitimité des médicaments à disposer de ce statut exceptionnel. Il convient de souligner que l'incertitude sur l'intérêt thérapeutique du produit lors de l'octroi de l'ATU peut persister une fois l'AMM obtenue. L'ATU ne garantit pas l'inscription du médicament sur les listes des médicaments remboursables. On peut citer l'exemple récent d'une ancienne ATUn, l'atomoxétine (Strattera®)<sup>91</sup>, pour laquelle la commission de la transparence a considéré dans son avis qu'en l'état du dossier soumis, le service médical rendu par cette spécialité était insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale.

Le dispositif des ATU nécessitait d'être réactualisé suite aux faiblesses mises en évidence depuis sa création, notamment par le fait de constituer dans certains cas une ouverture facilitée au marché et au remboursement pour les industriels pharmaceutiques aux dépens des dispositifs de droit commun (AMM et essais cliniques). L'équilibre entre le soutien d'une diffusion équitable de traitements innovants et une régulation nécessaire à la garantie de la sécurité des patients et à la limitation des exceptions au droit commun reste au centre de compromis. Les changements apportés par la loi relèvent principalement de la mise en place effective de la dichotomie ATUn « protocolisées » *versus* ATU compassionnelle et donc des évaluations au cas par cas menées par l'ANSM. Néanmoins, l'élargissement du périmètre des PUT aux ATUn « protocolisées » et au recueil de données d'efficacité constitue une avancée.

---

<sup>90</sup> Sénat, Rapport n° 44 fait au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi, adopté par l'Assemblée nationale après engagement de la procédure accélérée, relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, enregistré à la présidence du Sénat le 19 octobre 2011.

<sup>91</sup> Médicament indiqué dans le traitement du Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH).



Bien que la question ait été soulevée durant les rapports préparatoires à la loi, aucune mesure n'a été prise pour limiter le potentiel effet inflationniste des ATU. Il convient pourtant de souligner que dans la perspective de négociations difficiles pour l'obtention d'un prix et pour l'inscription sur les listes de remboursement, les ATU peuvent constituer un effet d'aubaine pour les industriels autant que le contournement de l'AMM. Et si les procédures allégées de mise sur le marché ont pour enjeu un bénéfice pour le patient et donc peuvent être acceptables (sous réserve d'être vigilant sur les conditions d'octroi des dérogations et sur la durée de ces dérogations), le contournement de l'évaluation de l'intérêt thérapeutique du produit et des procédures de prix et de remboursement apparaissent comme un effet pervers qu'il convient de maîtriser.

À l'origine, le dispositif a été conçu pour encadrer l'utilisation compassionnelle et gratuite de médicaments sans AMM (de Launet *et al.*, 2004). Nous constatons que les cas de mise à disposition à titre gracieux ont fortement diminué. En suivant un circuit administratif simplifié, les ATU échappent à la régulation des prix. Dès 2002, la Cour des comptes soulignait que l'absence de contrôle des prix des médicaments sous ATU entraînait un usage détourné du dispositif qui servirait alors de rampe de lancement pour les laboratoires (Cour des comptes, 2002), d'autant que l'absence d'alternative thérapeutique confère à l'industriel une situation d'exclusivité. Les PUI sont souvent contraintes d'accepter le prix proposé par l'industriel. Cette situation est exacerbée dans le cas où le médicament passe d'une fourniture gracieuse à onéreuse tandis que des patients sont en cours de traitement. Enfin, ce prix servirait de base de négociation une fois l'AMM obtenue.

Avec l'émergence des biotechnologies, la question de la part des ATU dans les dépenses de médicaments s'est posée. Il est à déplorer que jusqu'en 2011 aucune donnée nationale sur le coût global des ATU en France ne soit disponible, malgré l'inscription dans la loi depuis 2004<sup>92</sup> de l'obligation qu'ont les titulaires des droits d'exploitation d'envoyer périodiquement des informations sur le coût du médicament au ministre chargé de la santé. L'avenant à l'accord-cadre CEPS-LEEM du 7 octobre 2010 devrait permettre de rendre les déclarations de ventes de médicaments sous ATU systématiques (CEPS, rapport d'activité 2010). De plus, en 2012, le financement des ATU administrées à des patients hospitalisés est désormais

---

<sup>92</sup> Modification de l'art. L.5121-12 du code de la santé publique par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

centralisé et géré directement par la direction générale de l'offre de soins (DGOS)<sup>93</sup>. Auparavant, seule l'enveloppe des ATU dont le coût était supérieur à 100 000 euros par patient par an était gérée au niveau national, tandis que l'enveloppe des dépenses des autres ATU l'était au niveau régional. Dans un objectif d'amélioration des connaissances de l'activité liée à ces médicaments, les dépenses hospitalières des ATU doivent être saisies et transmises par les établissements aux autorités de tutelle, de la même manière que les médicaments onéreux donnant lieu à un financement en sus de la tarification à l'activité.

Un premier rapport publié en 2003 (Woronoff-Lemsi *et al.*, 2003) proposait déjà des pistes d'amélioration pour limiter l'effet inflationniste des ATU. Une des suggestions consistait en la mise en place d'un dépôt de dossier de justification du prix au CEPS pour apporter plus de transparence. Cependant, la première mesure ayant pour objectif de limiter l'effet inflationniste des ATU n'est intervenue qu'en 2006 dans la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2007 avec la création de l'article L.162-16-5-1 dans le code de la sécurité sociale. Ainsi, s'il s'avère qu'après l'AMM et l'évaluation du médicament, le prix ou le tarif de remboursement fixé par le CEPS est inférieur au prix sous ATU, le laboratoire devra reverser à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, sous forme de remise, tout ou partie de la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé lors de l'ATU et celui qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au prix ou au tarif de remboursement fixé par le comité. Néanmoins, cette mesure n'a pas encore fait l'objet à ce jour d'une évaluation. De plus, ne sont pas concernés par ces remises les médicaments dont le prix reste non administré après AMM (cas d'un médicament disponible uniquement à l'hôpital et qui, après AMM, ne figure ni sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation, ni sur la liste des médicaments rétrocédables par les PUI à des patients ambulatoires).

Ainsi, dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé et afin d'éviter que les industriels ne profitent du statut d'ATU pour contourner l'administration des prix, le rapport d'information du Sénat en conclusion des travaux de la mission sur le Mediator<sup>®</sup> avait proposé d'abroger l'article L.162-16-5-1 du code de la sécurité sociale et de confier au CEPS la fixation du prix

---

<sup>93</sup> Instruction DGOS/PF4 n°2011-432 du 18 novembre 2011 relative au financement des médicaments sous ATU.

sous ATU<sup>94</sup>. Néanmoins, cette proposition n'a pas été retenue. Il a notamment été évoqué qu'elle comportait le risque de créer un précédent dans le parcours administratif du médicament en court-circuitant l'évaluation effectuée par la HAS<sup>95</sup>. L'AFSSAPS était allée plus loin en proposant de rendre obligatoire la fourniture à titre gracieux des ATU comme cela existe en Allemagne (AFSSAPS, juillet 2011). Cette mesure n'a pas été reprise dans le projet de loi. Le dispositif pourrait apparaître moins attractif pour les laboratoires qui restent à l'origine de la demande des ATUc. **Les décideurs publics se sont donc principalement attachés à favoriser la sortie des médicaments de ce dispositif afin notamment de limiter la période de liberté des prix.** Le rapport d'information de l'Assemblée nationale en conclusion des travaux de la mission sur le Mediator<sup>®</sup> et la pharmacovigilance avait notamment insisté pour que l'agence soit vigilante sur la légitimité des demandes et sur la longueur des délais d'octroi des dérogations, sans toutefois préciser quelles pourraient être les modalités d'application.

### 3. ARTICLE 2

Dans l'article présenté dans ce chapitre, nous avons étudié le passage d'une commercialisation sous un statut dérogatoire à une commercialisation de plus grande échelle et de droit commun. Pour cela, nous avons distingué l'accès des patients aux traitements (désigné sous le terme de « patient-access » dans l'article) de l'accès au marché (« market-access ») conditionnel à l'examen du dossier par les instances de santé (EMA et ANSM, HAS et CEPS).

Nous nous sommes intéressés à l'impact du dispositif des ATU sur le market-access de ces produits au travers deux aspects :

---

<sup>94</sup> Sénat, Rapport d'information n° 675 fait au nom de la mission commune d'information, Mediator : évaluation et contrôle des médicaments, enregistré à la présidence du Sénat le 28 juin 2011.

<sup>95</sup> Assemblée nationale, Rapport n° 3725 fait au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale le 20 septembre 2011.

1. les conséquences en termes de délais de mise sur le marché (délais qui constituent un temps gagné pour les patients puisque le patient-access est maintenu durant les procédures administratives) ;
2. les conséquences en termes de prix, afin d'évaluer le potentiel effet inflationniste des ATU en mesurant le pouvoir de négociation d'un acheteur hospitalier après que le médicament ait obtenu l'AMM.

Il s'agit d'une étude rétrospective avec des données recueillies sur un horizon temporel de plus de 5 ans. Le dispositif des ATU apporte un réel bénéfice aux patients en permettant un accès anticipé à des traitements innovants. Les délais de market-access observés en France pour des médicaments anciennement sous ATU sont comparables aux pays européens pratiquant des politiques contraignantes de contrôle des prix (Italie et Espagne). Cependant, cette étude suggère que ces délais seraient même plus longs que ceux habituellement observés pour les autres médicaments lancés sur le marché français. Cela s'expliquerait par la dissociation patient-access/market-access, les patients pouvant continuer de bénéficier du traitement tant que les procédures d'instruction et de négociation sont en cours. Enfin, en contrepartie de l'accès accéléré, les laboratoires pharmaceutiques anticipent les négociations futures en proposant un prix sous ATU leur assurant une marge de négociation pour la fixation du prix post-AMM ; Cette marge est estimée à 12% en moyenne dans notre échantillon. Cette étude originale conforte bien l'hypothèse d'un effet inflationniste de ce dispositif. Néanmoins, il est intéressant de noter qu'*a contrario*, certains médicaments (10 médicaments sur 57 dans notre étude) ont eu une augmentation de leur prix unitaire après l'AMM par rapport au prix fixé antérieurement sous ATU à l'hôpital.



**INSERTION DE L'ARTICLE**

**9 PAGES**





















## **Chapitre 3 :**

# **La désignation européenne de « médicament orphelin » : un déterminant du prix des médicaments pour maladies rares?**

### **3<sup>ème</sup> article**

**Is the European orphan designation a price driver for drugs indicated in rare diseases? Evidence from a French hospital market**

**A. Degrassat-Théas, P. Paubel, M. Sinègre, O. Parent de Curzon, C. Le Pen**

*Manuscrit en cours de révision*



## 1. CONTEXTE DES TRAVAUX

Les médicaments orphelins, médicaments destinés au traitement de maladies rares, constituent une priorité de santé publique en Europe comme en France et bénéficient d'une réglementation spécifique. La désignation de médicament orphelin octroyée par la Commission Européenne confère aux médicaments qui la reçoivent des avantages financiers, administratifs et économiques, notamment une exclusivité commerciale de 10 ans à compter de la date de l'AMM. Les dépenses des médicaments orphelins ne sont plus négligeables dans l'ensemble des dépenses de médicaments (4,8% du marché des médicaments remboursables en 2011 en France (CEPS, rapport d'activité 2011)). Or, dans un contexte de restrictions budgétaires, leur coût par patient élevé a entraîné des différences d'accès à travers l'Europe et va à l'encontre de l'objectif premier de la réglementation européenne qui était de permettre une égalité d'accès à des traitements innovants pour tous les malades. Ces prix sont justifiés par la nécessité de recouvrer des coûts de recherche et développement sur une population cible restreinte. Cependant, le chiffre d'affaires important réalisé par certains d'entre eux (le terme de « *niche buster* » est utilisé (Dolgin, 2010)) a entraîné un climat de suspicion sur les effets d'aubaine potentiels que ce statut exceptionnel pourrait engendrer au risque de mettre en péril une solidarité portée vers des populations de malades peu représentées. Les médicaments orphelins sont ainsi actuellement au cœur des enjeux de la régulation publique du marché du médicament en raison des problématiques économiques, éthiques et sociales qu'ils soulèvent.

Le manque de transparence des prix des médicaments orphelins associé au climat de suspicion sur l'effet inflationniste que ce statut provoquerait, nous ont conduit à analyser l'impact de la désignation orpheline sur le prix de ces médicaments. En France, après l'obtention de l'AMM, les médicaments orphelins sont soumis aux mêmes procédures d'accès au marché que les médicaments pour maladies non rares (désignées ensuite sous le terme de « communes »). Ils ne dérogent pas à une évaluation de leur intérêt thérapeutique par la HAS ni à une fixation du prix par le CEPS le cas échéant (médicament remboursable en ville, médicament inscrit sur la liste des spécialités facturables en sus des GHS ou sur la liste des spécialités rétrocédables par les pharmacies à usage intérieur). Nous avons donc formulé l'hypothèse que la désignation orpheline n'entraînait pas une inflation des prix toutes choses égales par ailleurs. Avant de présenter l'article 3, il nous a semblé utile de faire un rappel sur le dispositif de financement des médicaments orphelins et sur les controverses qu'il soulève.

## 2. LES MÉDICAMENTS ORPHELINS

### a. Préambule

Entre 27 et 36 millions de patients sont atteints d'une maladie rare en Europe. La plupart d'entre elles touche moins d'une personne sur 100 000. Quant au nombre de maladies rares décrites, il varie entre 5 000 et 8 000 (Aymé *et al.*, 2011), chiffre en constante évolution. En effet, environ 5 nouvelles maladies rares sont rapportées chaque semaine dans la littérature. Un peu plus de la moitié d'entre elles apparaissent à l'âge adulte. Les maladies rares sont majoritairement d'origine génétique. Elles sont fréquemment graves, chroniques et en l'absence de traitement, peuvent engager le pronostic vital. Les délais avant la pose d'un diagnostic peuvent être longs et conduire à une errance des patients et à des traitements inappropriés. La formation des professionnels de santé à l'identification des maladies rares, l'organisation du dépistage et l'organisation de l'accès aux tests diagnostiques, l'amélioration de l'accès aux soins et l'équité de l'accès à une prise en charge clinique, financière, médico-sociale et géographique sont des objectifs majeurs des plans nationaux maladies rares (PNMR) instaurés en France depuis 2005 (1<sup>er</sup> PNMR : 2005-2008 et 2<sup>nd</sup> PNMR : 2010-2014). Ces PNMR constituent un des axes de développement stratégiques relatifs aux politiques de santé publique (loi du 9 août 2004<sup>96</sup>).

Le terme de « médicaments orphelins » renvoie à des médicaments qui, en étant destinés à traiter des maladies rares, répondent à un besoin de santé publique, mais dont la commercialisation est considérée comme non rentable pour l'industrie pharmaceutique du fait de la faible prévalence de l'affection. Sans mesures incitatives, ces médicaments resteraient « orphelins » de promoteurs. Ce terme apporte une dimension affective et compassionnelle envers ces traitements et donc envers les patients pour lesquels ils sont destinés, justifiant ainsi les considérations spécifiques qui leur sont accordées.

---

<sup>96</sup> Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (JORF n°185, 11 août 2004, p.14277).

### **a. Description du dispositif**

Sous l'impulsion de la France, le dispositif européen des médicaments orphelins a vu le jour au début de l'année 2000<sup>97</sup>. Cette disposition législative a été inspirée de l'Orphan Drug Act instauré en 1983<sup>98</sup> aux Etats-Unis suivi en 1993 par une réglementation similaire au Japon. Elle offre un cadre communautaire harmonisé de mesures d'incitation destinées à la recherche, au développement et à la mise sur le marché des médicaments ainsi désignés. La désignation européenne de médicament orphelin est donc un statut réglementaire octroyé par la Commission Européenne sur avis du Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), comité siégeant à l'EMA.

Pour bénéficier du statut de médicament orphelin, l'industriel dépose un dossier auprès du COMP quelle que soit la phase de développement du médicament en amont de l'AMM. Le médicament prétendant doit alors répondre aux conditions suivantes : **être destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares, très graves ou entraînant une menace pour la vie et, soit l'affection touche moins de 5 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne, soit la rentabilité de ce médicament est préjugée insuffisante pour conduire à un développement.** Le COMP transmet un avis dans les 90 jours à la Commission Européenne qui, dans les 30 jours, prend la décision finale de l'inscription du produit au répertoire communautaire des médicaments orphelins.

---

*(Extrait du règlement (CE) N°141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins)*

*« Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir:*

*a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite,*

---

<sup>97</sup> Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins (Journal Officiel des Communautés Européennes L018/1, 22 janvier 2000, p.1-5).

<sup>98</sup> Public Law n°97-414, promulguée le 4 janvier 1983.

*ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire*

*et*

***b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. »***

---

*Note : « \_ » souligné ici dans le cadre de cette thèse*

Le premier critère nécessaire à l'obtention de la désignation est celui de la rareté de l'affection, définie de manière arbitraire en Europe comme une prévalence touchant au plus 5 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne. Il est intéressant de noter que ce seuil de prévalence définissant la rareté varie selon les pays. Celui retenu par les Etats-Unis est ainsi fixé à 200 000 habitants soit environ 8,6 personnes/10 000 (sur la base de la population recensée en 1983<sup>99</sup>). Aux Etats-Unis, ce seuil a été établi à partir de la prévalence estimée de la narcolepsie et de la sclérose en plaques. Cette limite n'est pas une contrainte absolue. Il est ainsi précisé dans le règlement européen que des médicaments peuvent bénéficier des mesures d'incitation même si la prévalence de l'affection est supérieure à 5/10 000 sous réserve qu'ils soient destinés au traitement d'une affection mettant la vie en danger, très invalidante, grave ou chronique. Plus de la moitié des médicaments ayant reçu la désignation sont destinés à traiter des affections dites « ultra rares » touchant moins de 1 personne sur 10 000 (Aymé *et al.*, 2011).

---

<sup>99</sup> Source: Population Estimates Program, Population Division, U.S. Census Bureau. Historical National Population Estimates. Revised date: June 28, 2000. Lien Internet: <http://www.census.gov/population/estimates/nation/popclockest.txt>

Le second critère permettant l'octroi du statut d'orphelin basé sur des considérations économiques, lorsque la prévalence de l'affection ne satisfait pas au critère de rareté, a été peu utilisé dans la pratique (Tambuyzer, 2010).

Afin que les patients atteints de maladies rares puissent bénéficier de la même qualité de traitement que les autres patients, les pouvoirs publics ont mis en place des incitations jugées nécessaires à la promotion de la recherche, du développement et de la commercialisation des médicaments pour maladies rares sur ce principe d'égalité. L'Europe a donc légiféré en ce sens et a légitimé son intervention en considérant que les « *conditions normales du marché* » n'étaient pas satisfaisantes pour assurer une égalité d'accès de tous les malades à des traitements innovants.

L'incitation considérée comme étant la plus efficace (sur la base des expériences américaine et japonaise) est la garantie d'une **exclusivité commerciale**. La période d'exclusivité commerciale a été établie à **10 ans à partir de la date de l'AMM européenne** (pour information, elle est de 7 ans aux Etats-Unis) et est **limitée, pour un principe actif donné, à l'indication ayant permis d'obtenir la désignation**. L'intérêt par rapport au brevet est évident pour les médicaments qui ne sont pas ou plus protégés par un brevet (exemple des médicaments retirés du marché en raison de leur faible rentabilité, d'une suppression de remboursement, ou de leur toxicité, comme le thalidomide<sup>100</sup>). Cela évite ainsi que des médicaments similaires utilisés dans la même indication orpheline, directement concurrents et sans avantages cliniques notables (« me-too ») n'entrent sur ce marché étroit par nature. De plus, l'exclusivité commerciale débute à partir de l'octroi de l'AMM, contrairement au brevet. Or la période de retour sur investissement des laboratoires pharmaceutiques a tendance à diminuer avec la pression croissante des génériques.

Cependant, la **garantie d'exclusivité commerciale ne fait pas obstacle à ce qu'un médicament puisse obtenir une AMM dans la même indication thérapeutique** sous 3 conditions : a/ le premier titulaire a donné son consentement, b/ le titulaire initial de

---

<sup>100</sup>Le Thalidomide est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves (phocomélie), potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple depuis 2008. Ce médicament avait été retiré du marché en 1962. Il était utilisé comme sédatif et anti-nauséux chez les femmes enceintes dans les années 1950.

l'AMM ne peut assurer une fourniture du produit permettant de couvrir la demande, c/ un médicament similaire concurrent présente un meilleur rapport entre les bénéfices et les risques.

---

*(Extrait du règlement (CE) No 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins)*

***« a) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur ou***

***b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantité suffisante ou***

***c) le second demandeur peut établir, dans sa demande, que le second médicament, quoique similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects. »***

---

Le cas décrit au point a/ de l'extrait du règlement semble théorique au regard du peu d'intérêt qu'aurait le laboratoire à consentir l'arrivée d'un concurrent.

Comme décrit ci-dessus au point b/, le législateur a prévu que des difficultés d'approvisionnement puissent advenir sur ces médicaments très sensibles. A titre d'exemple, nous pouvons citer la pénurie mondiale qui a touché de mi-2009 à 2012 le Cérézyme<sup>®</sup> (imiglucérase), traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints de la maladie de Gaucher, une pathologie rare et grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en jeu le pronostic vital. Cette pénurie est survenue suite à une contamination sur un équipement du seul site mondial de production entraînant une restriction de l'approvisionnement du laboratoire à 50% de la demande mondiale. Cette situation a favorisé d'autres traitements de la maladie de Gaucher, notamment le Vpriv<sup>®</sup> (vélaglucérase alpha), une autre enzyme substitutive. Le Vpriv<sup>®</sup> s'est ainsi vu accorder le statut de médicament orphelin en juin 2010 suivi d'une AMM européenne en août 2010.

La notion de médicament similaire citée au point c/ a été explicitée dans le règlement CE n°847/2000 du 27 avril 2000<sup>101</sup> (substance active identique ou une substance active ayant les mêmes grandes caractéristiques de structure moléculaire et qui agit par l'intermédiaire du même mécanisme).

L'exclusivité commerciale ne conduit donc pas automatiquement à une situation monopolistique. Ainsi, le sildenafil, le bosentan, le tadalafil, l'iloprost et l'ambrisantan, tous les cinq indiqués dans l'hypertension artérielle pulmonaire, ont reçu la désignation européenne de médicament orphelin.

Par ailleurs, une mesure visant à éviter la réalisation de profits excessifs potentiels a été établie. Ainsi, l'exclusivité commerciale peut être ramenée à 6 ans si la rentabilité devient suffisante après la 5<sup>ème</sup> année post-AMM. Cette disposition n'a cependant pas été appliquée à ce jour par crainte du signal négatif qu'elle pourrait renvoyer aux investisseurs (perte d'attractivité du dispositif) et par la difficulté à mesurer une rentabilité « suffisante » (Alcimed, 2004).

La désignation européenne de médicament orphelin accorde également à l'industriel des réductions ou des exemptions de redevances (redevances relatives à la soumission du dossier de demande d'AMM, aux inspections, aux demandes de variations et à l'assistance au développement), une assistance à l'élaboration de protocoles (conseils scientifiques lors de la phase de développement), et un accès à l'autorisation communautaire de mise sur le marché. Enfin, au niveau national, les Etats membres peuvent mettre en place des mesures complémentaires de subventions ou de crédits d'impôts. La France exonère ainsi les médicaments orphelins des remises annuelles reversées par l'industrie pharmaceutique à l'Agence centrale des organismes de Sécurité sociale (ACOSS), à condition que leur chiffre d'affaires annuel hors taxes n'excède pas 30 millions d'euros (condition apportée par la loi de financement pour la sécurité sociale (LFSS) pour 2011<sup>102</sup>).

---

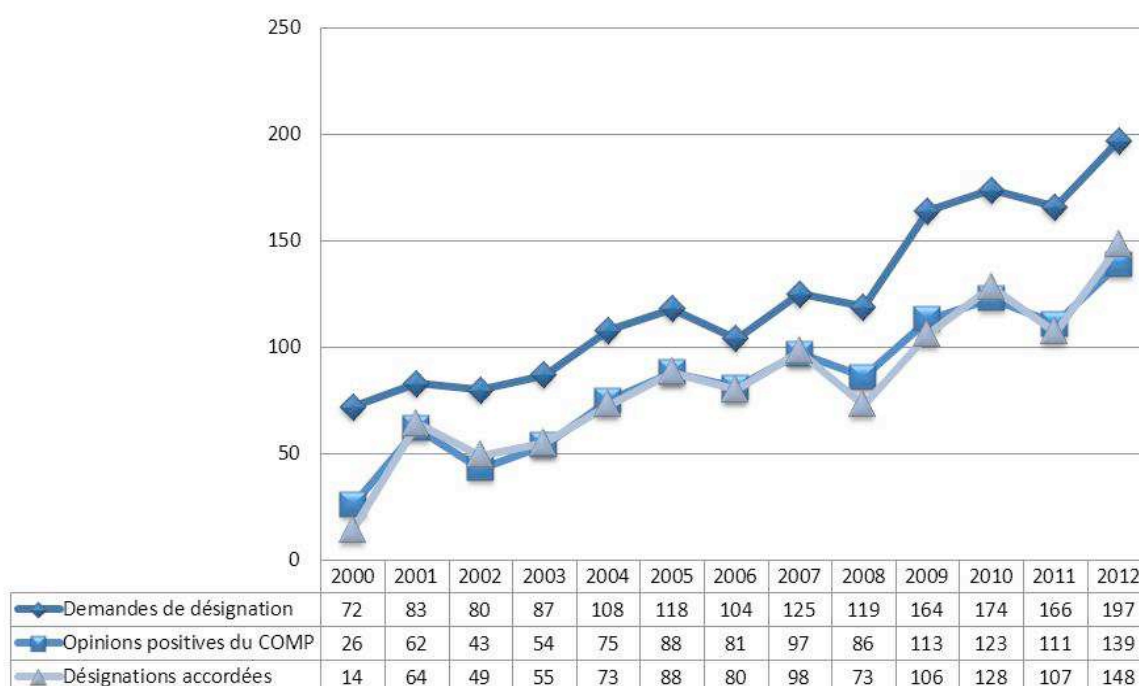
<sup>101</sup> Règlement (CE) N°847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique» (JOUE L103/5, 28 avril 2000, p.1-4).

<sup>102</sup> Article 29 de la Loi n°2010-1594 du 20 décembre 2010 de financement de la sécurité sociale pour 2011 (JORF n°0295, 21 décembre 2010, p. 22409).

## b. De l'obtention du statut de médicament orphelin à l'AMM

Depuis la mise en place de la réglementation, le nombre de demandes de désignation orpheline est en augmentation constante (Graphique 5). Entre 2000 et 2012, sur les 1597 dossiers déposés, 1512 ont été examinés et ont reçu un avis favorable du COMP en moyenne dans 73% des cas sachant que, pour les dossiers n'ayant pas obtenu la désignation, le dossier avait été retiré dans 26% des cas par l'industriel en anticipation d'un refus. La proportion de dossiers ayant effectivement reçu un avis négatif est de 1% des cas (données extraites du site Internet de l'EMA, 2013).

**Graphique 5 : Evolutions du nombre de désignations demandées, d'avis positifs émis par le COMP et de désignations accordées depuis 2000**



Source : données extraites du site Internet de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) (février 2013).

Préalablement à la commercialisation et à la décision d'admission au remboursement le cas échéant, le médicament orphelin nécessite l'obtention d'une AMM, comme tous médicaments. Il doit donc faire la démonstration que le rapport entre les bénéfices et les risques attendus pour le patient est favorable. Cette évaluation scientifique est réalisée au niveau communautaire par l'EMA, les médicaments orphelins passant obligatoirement par la



procédure centralisée d'AMM depuis 2005<sup>103</sup>. Le recueil de données d'efficacité et de tolérance peut s'avérer extrêmement difficile dans le contexte d'une pathologie rare : population cible restreinte, difficulté de recrutement des patients notamment par la pose d'un diagnostic approprié, forte hétérogénéité interindividuelle, peu d'expertise médicale. La réglementation européenne prévoit alors la possibilité de délivrer des AMM alors que les données acquises lors du développement sont encore à compléter (AMM conditionnelle<sup>104</sup> et AMM sous circonstances exceptionnelles<sup>105</sup>).

Quand bien même les procédures d'obtention d'AMM sont facilitées et accélérées, le **taux d'attrition à l'obtention d'une AMM semble plus élevé** pour les médicaments orphelins que pour les médicaments non orphelins (Regnstrom *et al.*, 2010), bien que reflétant le risque général de mise sur le marché d'un médicament. Le taux d'attrition entre la demande de désignation orpheline et l'AMM a été estimé à 88%, soit près de 9 médicaments sur 10 sont abandonnés (Fauvelle, 2012). Le risque d'échec serait augmenté dans certaines aires thérapeutiques (notamment en oncologie) et pour les Petites et Moyennes Entreprises (PME) pour lesquelles les incitations financières et les aides administratives conférées par le statut sont essentielles. L'expérience de l'industriel dans la commercialisation de médicaments est déterminante.

Le dispositif européen des médicaments orphelins a néanmoins connu un succès certain avec 69 médicaments orphelins autorisés dans le cadre d'une AMM européenne à la fin de l'année 2012. Sur ces 69 médicaments orphelins, 4 ont eu une AMM conditionnelle et 16 sous circonstances exceptionnelles (données EMA). Ainsi moins de 30% des médicaments orphelins ont bénéficié d'une procédure de mise sur le marché allégée (mais non spécifique

---

<sup>103</sup> Règlement (CE) N°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JOCE L.1396, 30 avril 2004, p.1).

<sup>104</sup> AMM accordée pour un an renouvelable pour des médicaments indiqués dans des besoins non couverts et dont les données sur le rapport bénéfices/risques sont encore à compléter mais sont suffisantes pour indiquer que ce rapport est favorable.

<sup>105</sup> AMM accordée alors qu'il existe une impossibilité du demandeur à fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament du fait de la rareté de l'affection, de connaissances limitées dans l'aire thérapeutique concernée, ou pour des raisons éthiques liées à la collecte des données.

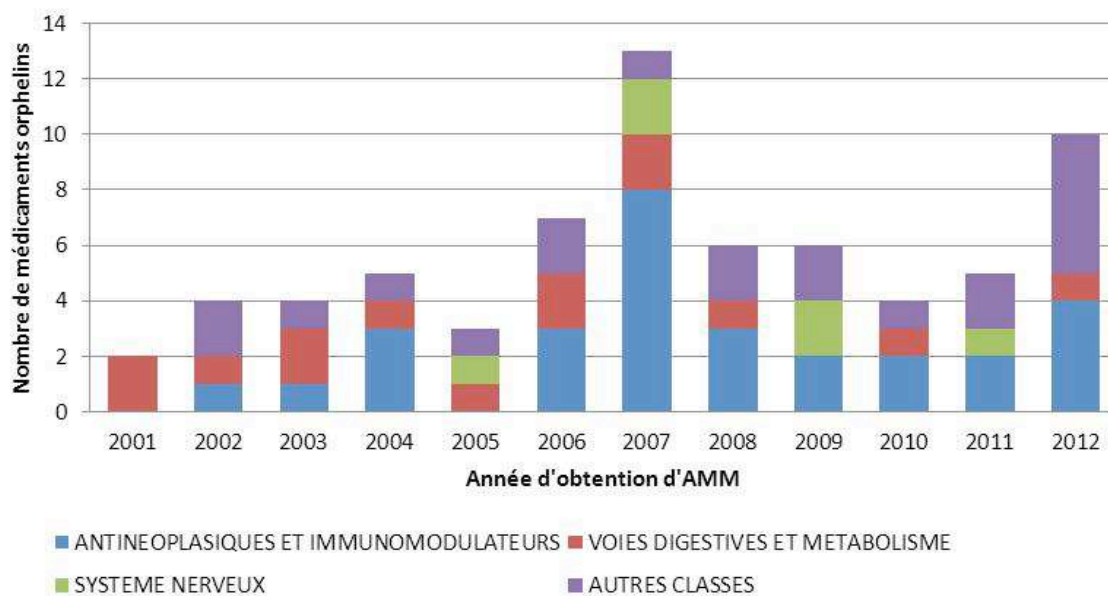
aux orphelins). En excluant 2000 et 2001, années de lancement du dispositif, entre 4 et 13 médicaments orphelins ont été autorisés chaque année. Cela représente un ratio nombre d'AMM/nombre de désignations accordées par la Commission Européenne d'environ 6%. Ce ratio est légèrement sous-estimé car dans l'intervalle, certains médicaments ont été retirés soit du marché (n=4), soit du registre européen des médicaments orphelins à la demande du laboratoire (n=6), principalement en anticipation d'un développement du produit dans une indication pour maladie commune. Par ailleurs, le temps moyen entre la désignation et l'AMM est de 2,8 ans, ce qui indique que les médicaments sont en phase avancée de développement lors de la demande de désignation (Aymé *et al.*, 2011).

En 2012, il convient de noter que 5 médicaments sont arrivés à l'échéance des 10 années d'exclusivité commerciale. Début 2013, un seul avait été radié du registre des médicaments orphelins à la demande du laboratoire pour ses autres indications maladies rares.

Quarante et un laboratoires pharmaceutiques (dont 10 « big pharma » selon les données IMS 2010) exploitent ces médicaments (de 1 à 6 médicaments détenus par titulaire). Les principales classes thérapeutiques représentées depuis la mise en place du dispositif sont les antinéoplasiques et immunomodulateurs (classe L dans la classification ATC de l'OMS ; 29 médicaments sur 69, soit 42%) et les médicaments des voies digestives et du métabolisme (classe A dans la classification ATC de l'OMS ; 14 médicaments sur 69, soit 20%) incluant les médicaments indiqués dans les déficits enzymatiques tels que les maladies de Gaucher et de Fabry (Graphique 6).

Les aires thérapeutiques dans lesquelles se sont développés ces traitements sont cependant variées avec la présence de 11 classes différentes du niveau 1 de l'ATC (Tableau III). Rappelons que les incitations publiques mises en place ciblent les maladies à faible prévalence. Elles n'orientent pas la recherche qui relève du choix de l'investisseur privé.

**Graphique 6 : Nombre de médicaments orphelins autorisés fin 2012 par année d'obtention d'AMM et par classe thérapeutique (classification ATC niveau 1 de l'OMS)**



Source : données extraites du site Internet de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/> ; extraction effectuée en janvier 2013)

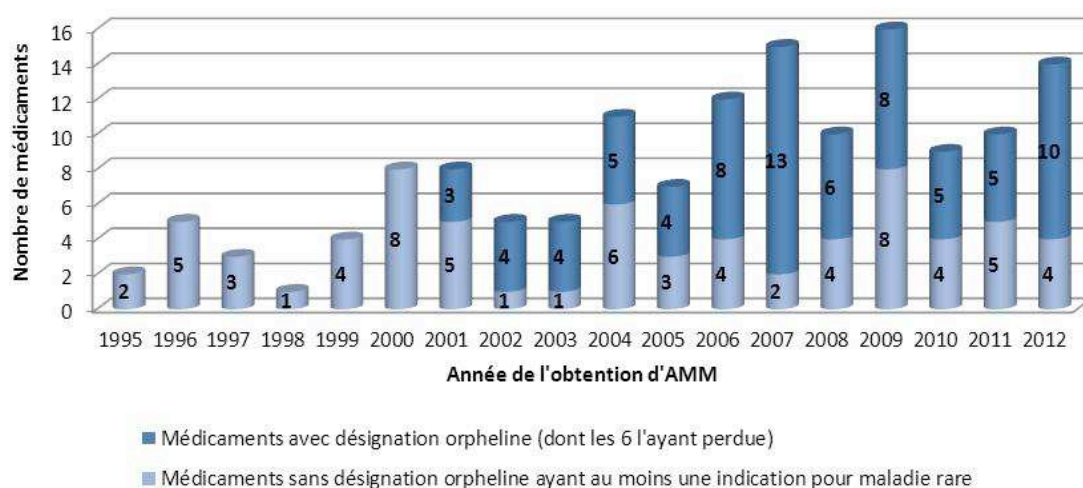
**Tableau III : Répartition du nombre de médicaments orphelins par classe thérapeutique**

Classe ATC de niveau 1	Médicaments orphelins entre 2001 et 2012	
	n	%
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	29	42%
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	14	20%
SYSTEME NERVEUX	6	9%
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	5	7%
HORMONES SYSTEMIQUES, HORM SEXUELLE EXCL	4	6%
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	3	4%
ANTIINFECTIEUX GENERAUX USAGE SYSTEMIQUE	2	3%
DIVERS	2	3%
SYSTEME RESPIRATOIRE	2	3%
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	1	1%
SYSTEME UROGENITAL	1	1%
<b>TOTAL</b>	<b>69</b>	<b>100%</b>

Source : données extraites du site Internet de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/> ; extraction effectuée en janvier 2013)

A ce stade, il est important de noter que tous les médicaments ayant obtenu une AMM européenne pour une ou plusieurs indication(s) rare(s) au sens épidémiologique du terme n'ont pas nécessairement reçu la désignation européenne de médicaments orphelins (désignation retirée, refusée, ou non demandée, notamment s'il existe une ou plusieurs indication(s) antérieure(s) dans une maladie commune). Le site Orphanet (portail de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins) répertorie ces médicaments n'ayant pas reçu de désignation orpheline préalablement à l'octroi d'une AMM européenne, mais dont au moins une des indications est destinée au traitement d'une maladie rare. Ainsi sur la même période 2001-2012, cette liste inclut 47 médicaments (ont été exclus de ce décompte les 6 médicaments dont la désignation a été retirée) (Orphanet, octobre 2012) (Graphique 7).

**Graphique 7 : Nombre de médicaments pour maladies rares autorisés en Europe en 2012 selon l'année d'AMM et selon l'obtention ou non de la désignation orpheline**



Source : données extraites des Cahiers d'Orphanet : « Listes des médicaments orphelins en Europe » (Octobre 2012)

### c. Jusqu'à la mise sur le marché

La démonstration d'un rapport bénéfices/risques positif lors de l'octroi de l'AMM est une condition nécessaire mais non suffisante pour accéder au marché. Certains Etats membres imposent des conditions à l'inscription au remboursement et à la fixation des prix. Ces conditions relèvent de la compétence des Etats membres pour l'ensemble des médicaments, y compris les médicaments orphelins. Avec la croissance continue des coûts de traitements, de

nombreux pays ont développé des évaluations médico-économiques pour les produits prétendant accéder au marché. Or, les médicaments orphelins ne passent généralement pas les seuils usuels de coût/efficacité en raison de leur prix unitaire élevé et des données d'efficacité qui, au moment de la mise sur le marché, peuvent être encore parcellaires (essais cliniques conduits sur de petites populations de patients par définition). Les négociations avec les autorités locales ont créé des **disparités d'accès à travers l'Europe**. L'accessibilité financière des médicaments orphelins est donc devenue une priorité pour les pouvoirs publics.

En France, l'évaluation de l'intérêt thérapeutique effectuée par l'HAS et la négociation des prix par le CEPS ne diffèrent pas des médicaments indiqués pour des pathologies communes. Cependant, dans la pratique, la durée des négociations semblent s'allonger. A titre d'exemple, le Myozyme<sup>®</sup> (alglucosidase alpha) indiqué dans la maladie de Pompe, maladie génétique héréditaire grave pouvant, dans les formes les plus sévères, survenir dès les premiers mois de vie, a été inscrit sur la liste des spécialités onéreuses à l'hôpital en mars 2012. Fin juin 2013, son tarif de responsabilité n'avait toujours pas été fixé, les négociations entre le CEPS et l'industriel n'ayant pas abouti. Les hôpitaux sont alors remboursés pour ce médicament par l'assurance maladie sur la base du prix d'achat, l'administration de ce médicament se faisant en milieu hospitalier. La France fait néanmoins partie des pays, avec le Danemark et les Pays-Bas, qui permettent un large accès aux médicaments orphelins (taux de médicaments orphelins disponibles sur le territoire autour de 90%) (Le Cam, 2010). De plus, un accès précoce aux médicaments orphelins en amont de l'AMM est possible grâce au programme compassionnel des ATU décrit au chapitre 2. Ces données sont à pondérer par la distinction nécessaire à faire entre la disponibilité des traitements (c'est à dire leur inscription sur les listes de remboursement) et l'accès effectif des patients aux soins. Il convient de ne pas négliger les barrières autres que financières (parmi les déterminants de l'accès aux soins, les barrières informationnelles sont très présentes dans le cas des maladies rares mais aussi les caractéristiques socio-culturelles du patient, l'accessibilité géographique).

#### **d. Le marché des médicaments orphelins en France**

La pression budgétaire croissante des médicaments orphelins est à l'origine de la focalisation des débats sur ce statut. Les rapports annuels de l'AFSSAPS (nouvellement ANSM) sur les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux ont consacré un suivi des ventes de médicaments orphelins pour la première fois en 2006 (Chiffres-clés 2005, parus en octobre

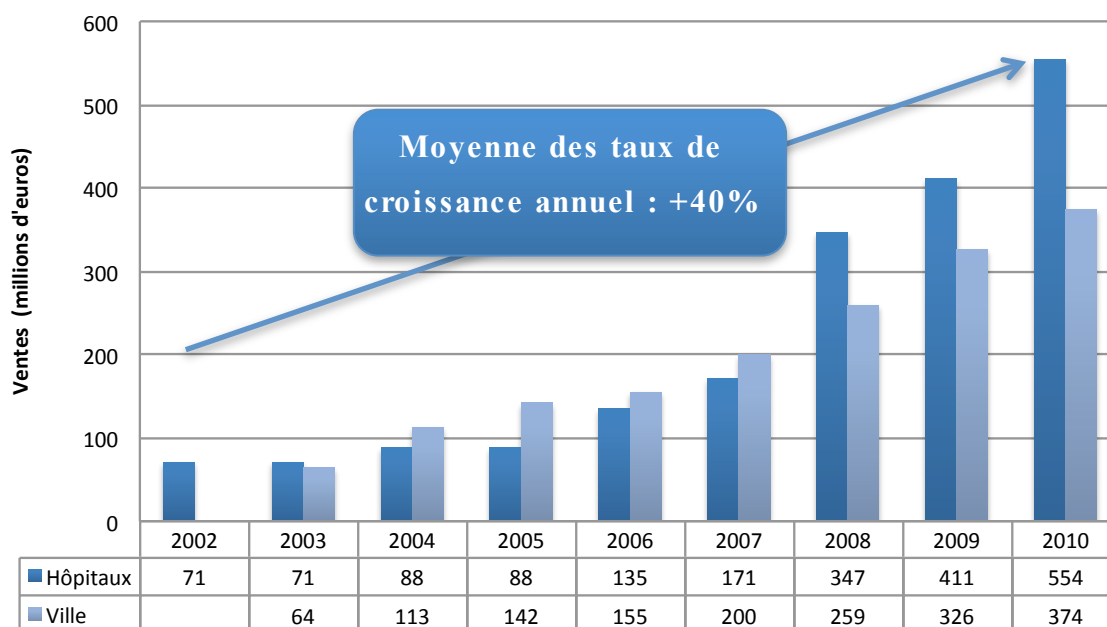
2006). Cela illustre la préoccupation des autorités sur ce marché parallèlement à l'augmentation du nombre de médicaments orphelins commercialisés.

L'ensemble des ventes de médicaments orphelins en France (ville et hôpital) a atteint un montant de près de 1 milliard d'euros en 2010<sup>106</sup> (AFSSAPS, septembre 2011). Le marché des médicaments orphelins présente un **taux de croissance annuel important** (40% en moyenne entre 2002 et 2010), taux qui s'est accéléré ces dernières années (Graphique 8). Cela s'explique notamment par le nombre croissant de médicaments orphelins mis sur le marché (48 spécialités disponibles en France en 2010) et par les prix très élevés de certains. En effet, il convient de souligner dès à présent la **forte hétérogénéité de ce marché en termes de prix et de chiffres d'affaires**. Ainsi les 5 premiers médicaments orphelins en valeur détiennent 54,7% du chiffre d'affaires global en 2010. En conséquence, la part des ventes en valeur des médicaments orphelins dans l'ensemble des ventes de médicaments est passée de 0,3% en 2002 à 3,4% en 2010. Et cette progression est encore plus marquée à l'hôpital où les médicaments orphelins atteignent 9,4% des ventes dans les établissements de santé en 2010 (Graphique 9).

---

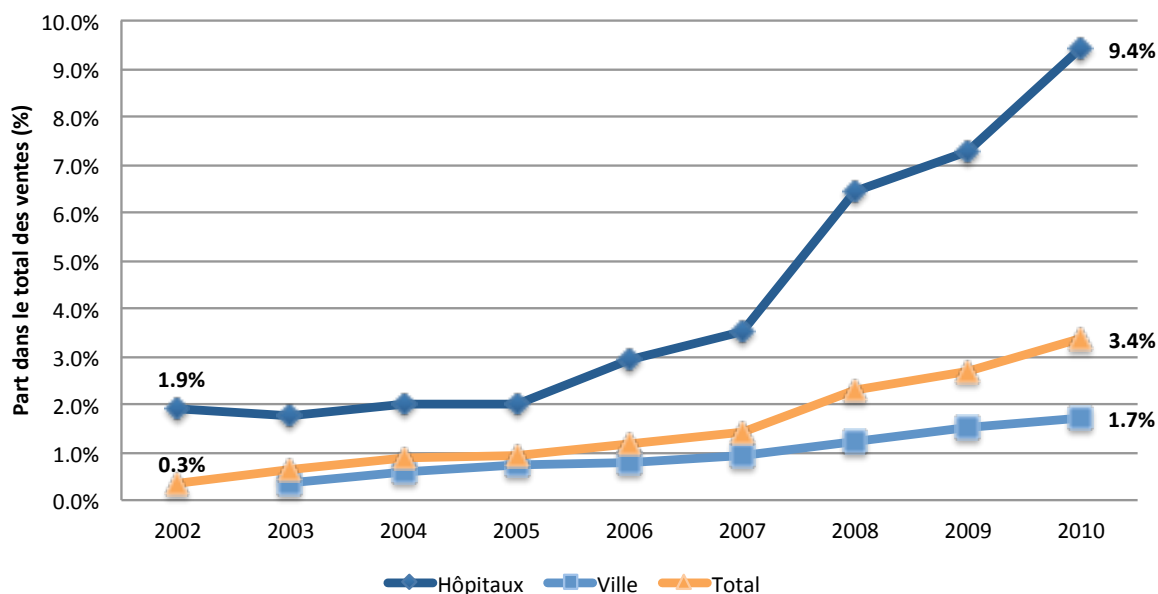
<sup>106</sup> Ce sont les derniers chiffres de vente des médicaments orphelins publiés par l'ANSM dont nous disposons et qui nous permettent de distinguer le marché ville et hôpital. Le CEPS estime le chiffre d'affaires des médicaments orphelins (ville + hôpital) à 1,15 milliards d'euros en 2011 soit une progression de +8,8% *versus* 2010 (CEPS, rapport d'activité 2011).

**Graphique 8 : Evolution des ventes de médicaments orphelins aux hôpitaux et aux officines entre 2002 et 2010**



Source : données issues du rapport de l'AFSSAPS : « Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France – chiffres clés 2010 » (Septembre 2011).

**Graphique 9 : Evolution de la part des ventes de médicaments orphelins dans le total des ventes de médicaments aux hôpitaux et aux officines**



Source : données issues du rapport de l'AFSSAPS : « Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France – chiffres clés 2010 » (Septembre 2011).

Depuis 2008, le montant des ventes de médicaments orphelins est plus important à l'hôpital qu'en ville (elles se répartissent à la hauteur de 60% à l'hôpital et de 40% en ville). Cela est dû aux conditions de dispensation des médicaments avec la mise sur le marché de médicaments orphelins disponibles uniquement pour des patients hospitalisés ou rétrocédés par les pharmacies hospitalières à des patients ambulatoires.

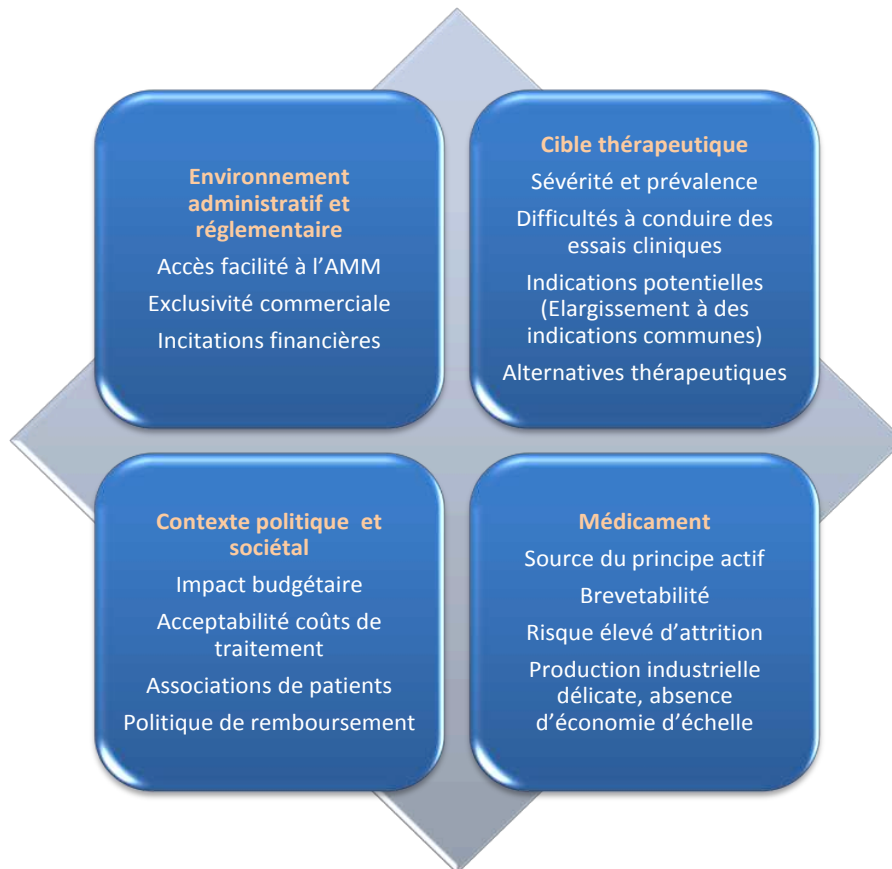
Cependant, l'escalade non maîtrisable de la part des dépenses de médicaments consacrée aux médicaments orphelins ne devrait pas constituer le rationnel à une révision de cette législation. Une étude sur la projection des dépenses de médicaments orphelins a montré qu'elles atteindront un plateau de l'ordre de 3 à 6,6 % des dépenses totales de médicaments à l'horizon 2020 (Shey *et al.*, 2011).

#### **e. Ce statut a-t-il créé des effets d'aubaine pour les industriels ?**

L'étiologie principalement génétique des maladies rares a orienté les recherches vers des traitements innovants (thérapie génique et cellulaire, substitution enzymatique) expliquant la place prépondérante de PME développant des technologies de pointe. Cependant, depuis sa mise en place, les médicaments orphelins constituent un modèle économique attractif vers lequel se tournent les « big pharma » en quête de relai de croissance (Figure 10). Ce marché présente notamment un potentiel d'ouverture vers d'autres indications non orphelines au travers de l'amélioration de la compréhension de la maladie. En effet, les maladies rares impliquent souvent un seul gène et l'enrichissement de connaissances sur un mécanisme physiopathologique particulier peut permettre l'extension du marché vers des pathologies plus fréquentes, souvent multifactorielles.



**Figure 10 : Facteurs intervenant dans la valeur ajoutée du projet de développement d'un médicament orphelin**



Avec des prix élevés et un impact budgétaire croissant créant des barrières d'accès, une rentabilité potentiellement excessive de ce marché a été soupçonnée (Simoens, 2011). Cette rentabilité était pourtant voulue par la réglementation. Cependant, quelques cas ont mis en exergue des faiblesses du dispositif (Denis *et al.*, 2010). Ainsi, un même produit peut avoir une population cible, toutes indications confondues, supérieure au seuil de prévalence de 5/10 000 puisque la désignation est attribuée au couple médicament/indication. A titre d'exemple, le Glivec<sup>®</sup> (imatinib) a ainsi déposé successivement 6 indications pour maladies rares. L'exemple du Firdapse<sup>®</sup> (amifampridine) illustre quant à lui les interrogations sur un prix unitaire élevé par rapport à l'investissement supposé. Le coût de ce traitement a fortement augmenté après le dépôt d'une AMM par un laboratoire pharmaceutique dans une indication rare alors que le produit faisait l'objet d'une préparation hospitalière par un établissement public et était utilisé dans cette indication depuis de nombreuses années. Enfin, une tendance au « saucissonnage » des indications pour obtenir le statut de maladies rares a été également

décriée. Elle entraîne une confusion entre maladies rares et le développement d'une médecine personnalisée avec une identification de sous-populations pour des maladies non rares mais dont la prévalence serait compatible avec la définition de rareté.

Il convient de nuancer ces exemples en ne concluant pas à des généralités à partir de cas isolés. Le risque est que ces cas stigmatisent le marché des médicaments orphelins. Ainsi, au cours des débats lors de la préparation de la LFSS pour 2011, les incitations françaises données aux médicaments orphelins ont été contestées en raison des chiffres d'affaires élevés que certains d'entre eux réalisent. Désormais, les médicaments dont les ventes annuelles excèdent les 30 millions d'euros ne sont plus exemptés des remises annuelles reversées à l'assurance maladie. Les discussions sur la fixation du seuil au-delà duquel les avantages conférés par le statut ne seraient plus acceptables ont contribué à l'instauration d'un climat de méfiance à l'égard des médicaments orphelins alors que seuls quelques médicaments tirent la croissance. En 2011, 8 médicaments ont été concernés par cette mesure (CEPS, rapport d'activité 2011).

A ces limites, sur lesquelles des ajustements réglementaires sont possibles, s'ajoute l'opacité sur les prix imputable au fait que l'industriel ne révèle pas ses coûts de développement (cela n'est pas spécifique aux médicaments orphelins). Les prix unitaires particulièrement élevés de certains médicaments orphelins ont laissé émerger des soupçons sur l'existence d'un effet de rente de situation. Quelle est donc la part dans le niveau du prix obtenu expliquée par le statut de médicament orphelin (effet compassionnel, exclusivité commerciale) comparativement aux caractéristiques du marché (pas d'économie d'échelle possible, population cible restreinte laissant peu de place à la concurrence) et celles relevant du médicament (caractère innovant qui se répercute sur un nombre limité de patients) ?

Les prix sont difficilement négociables du fait du peu d'alternatives thérapeutiques possibles. L'octroi de l'exclusivité commerciale a créé une distorsion de marché. Néanmoins, l'existence d'une situation de monopole de l'industriel induite par cette incitation économique n'est pas évidente. En effet, comme nous l'avons déjà décrit, la réglementation ne s'oppose pas à la mise sur le marché d'un médicament similaire. Tambuyzer défend la thèse selon laquelle un médicament orphelin est en situation de monopole sur un marché, soit parce qu'il est le seul à s'être positionné sur ce marché au temps  $t$ , soit parce que le marché est trop étroit pour laisser de la place à la concurrence (Tambuyzer, 2010). Brabers et ses co-auteurs ont confirmé cette hypothèse en étudiant la mise sur le marché de médicaments à la suite d'un

médicament orphelin déjà commercialisé dans la même indication (Brabers *et al.*, 2011). Ils ont mis en évidence qu'un seul produit, sur les 120 étudiés, avait arrêté son développement suite à l'approbation d'un médicament orphelin pour la même maladie rare. Une autre analyse a estimé à 70% le taux de médicaments orphelins pour lesquels il existait en 2012 au moins un compétiteur dans la même indication (Fauvelle, 2012). Cependant, si l'exclusivité commerciale ne constitue pas une barrière à l'arrivée de concurrence, un médicament similaire à un médicament orphelin commercialisé ne peut entrer sur le marché uniquement s'il présente une amélioration clinique significative ou si le titulaire de la première AMM n'est pas en mesure de répondre à la demande. Une baisse des prix n'est donc pas nécessairement attendue. L'exclusivité commerciale induit une rigidité dans le marché puisque l'on peut émettre l'hypothèse que la commercialisation de « me-too » orphelins influencerait les prix à la baisse. L'effet de la levée de l'exclusivité commerciale en Europe pourra être analysé sous peu avec les premières arrivées à échéance des 10 années d'exclusivité commerciale en 2012.

### **3. ARTICLE 3**

Récemment, une étude a exploré l'influence de l'octroi de la désignation orpheline sur les prix des médicaments (Picavet *et al.*, 2011). Cette étude, réalisée à partir de prix hospitaliers appliqués en Belgique en 2010, a conclu que le fait même d'avoir obtenu une désignation orpheline était récompensé par un prix plus élevé, en comparaison avec d'autres médicaments indiqués pour maladies rares mais non inscrits sur le registre européen des médicaments orphelins. La désignation orpheline conduirait ainsi à une prime de mise sur le marché de médicaments pour maladies rares.

Dans l'article 3, nous avons conduit une étude sur l'impact de la désignation de médicament orphelin sur le prix des médicaments dans l'objectif d'apporter un éclairage sur les contributions relatives des caractéristiques de ce marché et des dispositions réglementaires. Sur le modèle de l'étude de Picavet, nous avons donc comparé les coûts de traitement journalier (en dose définie journalière - DDJ) des médicaments orphelins commercialisés à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) à ceux des médicaments non orphelins mais indiqués dans le traitement de maladies rares. Dans un second temps, d'autres variables intervenant dans la détermination du prix des médicaments (ASMR, origine du principe actif,

prévalence de l'affection) ont été introduites dans un modèle de régression linéaire (seule la prévalence avait fait l'objet d'une comparaison entre les 2 groupes dans l'étude de Picavet).

A partir des résultats de cette étude, nous avons conclu à une absence d'impact de la désignation orpheline sur les prix. Les principaux déterminants à l'obtention de prix élevés sont l'apport thérapeutique du médicament par rapport à l'existant (mesuré par l'ASMR) et surtout une origine biologique du principe actif dont les coûts de R&D et de production, plus importants que pour les médicaments issus de la chimie, se répercutent sur un marché étroit. Ainsi, comme supposé, le statut réglementaire de médicament orphelin ne semble pas intervenir dans la détermination du prix. Ces conclusions sont à l'opposé de celles rapportées dans l'étude de Picavet et montrent l'importance du besoin d'études complémentaires dans ce domaine.



# IS THE EUROPEAN ORPHAN DESIGNATION A PRICE DRIVER FOR DRUGS INDICATED IN RARE DISEASES? Evidence from a French hospital market

---

Albane Degrassat-Théas, PharmD <sup>1,2,3</sup>, Pascal Paubel, PharmD PhD <sup>2</sup>, Martine Sinègre, PharmD PhD <sup>3</sup>, Olivier Parent de Curzon, Pharm D PhD <sup>3</sup>, Claude Le Pen, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Paris-Dauphine University, France

<sup>2</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Institut Droit et Santé, France

<sup>3</sup> General Agency of Equipment and Health Products (AGEPS), pharmacy department, Public welfare Hospitals of Paris (AP-HP), France

## Correspondence

Albane Degrassat-Théas

AGEPS

7 rue du fer à Moulin

75005 Paris (France)

Telephone: +33.1.46.69.15.46

Fax number: +33.1.46.69.15.48

[albane.degrassat-theas@eps.aphp.fr](mailto:albane.degrassat-theas@eps.aphp.fr)

We declare no conflicts of interest with regard to the content of this article. No funding was received for this study.

**Keywords:** pharmaceutical pricing; drug policy; orphan drugs; rare diseases

**Condensed running title:** Price drivers of orphan drugs

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully acknowledge Melissa Drewry for her helpful revisions.

## **ABSTRACT**

Introduction: The European Orphan legislation responds to a public health need, supporting the development of drugs intended to treat rare and often life-threatening conditions. With the growing budgetary pressure, the specific considerations toward orphan drugs are under scrutiny. The significant turnover carried out by some of them has led to a climate of suspicion about the potential windfall effects brought by this status. This study aims to provide insights into the drivers of orphan drug pricing by assessing whether granting a European Orphan Designation (OD) has an impact on prices.

Methods: Price data was based on 2011 hospital prices (per daily defined dose) in the largest University Medical Center in France. We compared prices of 44 OD drugs with prices of 24 non-OD drugs for rare indications. 54 drugs were included into a multivariate linear regression model to control other factors that intervene in price setting (added clinical benefit, active substance source, prevalence).

Results: The daily treatment cost ranged from 4.46€ to 4 035.64€ for OD drugs and from 4.15€ to 31 673.16€ for non-OD drugs. When controlling for other drug characteristics, OD did not increase the daily treatment cost ( $p=0.53$ ).

Conclusions: From these results, granting an OD does not provide a premium in prices. High prices seem to be more linked to the innovative characteristics of the drug that targets a limited number of patients. If the legislation should be adapted to limit windfall effects for pharmaceutical companies, the support of innovation in a fairness and egalitarian way is needed.

## INTRODUCTION

Seventeen years after the US Orphan Drug Act, the European Union (EU) passed legislation at the beginning of 2000 to support the development of products designed to treat rare diseases. « Patients suffering from rare conditions should be entitled to the same quality of treatment as other patients » [1]. From this principle of equality, the European legislation legitimizes the necessity of providing incentives to bring to the market medicines that are intended for the treatment of rare life-threatening or chronically debilitating conditions, and that are assimilated as orphan drugs. “Orphan” refers to the lack of interest that pharmaceutical companies show toward low prevalence diseases. In fact, their low prevalence (defined as a condition affecting not more than 5 in 10 thousand inhabitants in the Community) may not ensure that sales will recover research and development (R&D) costs. To encourage the development and marketing of these drugs, the European orphan designation (OD) has created a market failure by offering 10 years of market exclusivity starting from the date of marketing authorization (MA). If the product is deemed sufficiently profitable, the exclusivity period is supposed to be reduced to 6 years (article 8, EC No 141/2000). However, as it could be perceived as a negative sign, it has thus never been applied [2]. OD also offers financial incentives (fee reductions), protocol assistance, access to the centralized authorization procedure and national incentives made available by the member States. To benefit from these incentives, pharmaceutical companies submit an application, at any stage of the development of the product before the MA, to the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), a committee of the European Medicines Agency (EMA) which takes the final decision of the inscription into the community register of orphan medicinal products. One should notice that all marketed drugs indicated for rare diseases may have not been granted the European OD because pharmaceutical companies did not apply for it (drugs may have been granted an orphan designation elsewhere in the world) or it has been withdrawn or refused.

The regulation has been heralded as a success: 62- marketed products have been granted a European OD prior to their European MA through the end of 2011 (EMA website: <http://www.ema.europa.eu/ema/>). Reimbursement and pricing of orphan drugs relies afterwards on the member State’s decision and legislation. With the increasing budgetary pressure, the reimbursement hurdle has created differences in access throughout the EU and contravenes the aim of the orphan drug regulation [3-4]. Prices per patients are often high in



order to recoup R&D costs on small target populations. Additionally, they are hardly negotiable because of lack of therapeutic alternative (enhanced by exclusive marketing rights) and willingness of manufacturers to maximize prices (within the constraints of domestic pricing and reimbursement policies) [5]. Affordability of orphan drugs has thereby become a major issue for health policy decision makers. Besides, the significant turnover carried out by some of orphan drugs has led to a climate of suspicion about the potential windfall effects brought by this status [2, 5]. From the conclusions of a study using 2010 hospital prices in Belgium, obtaining an orphan designation in itself could be associated with higher prices as a specific reward for launching an orphan drug [6]. Lack of transparency surrounding the price setting of orphan drugs has led us to study this market.

France was the first EU country to put in place a comprehensive rare disease plan (in 2005 and then in 2011) with allocated funding. France, with Denmark and the Netherlands, is identified among the countries enjoying wide access to orphan drugs [4], with particular credit to the French early patient access program (before MA), called temporary authorization for use (ATU). In France, in 2010, expenditures of the 48 marketed orphan drugs totaled € 928 million, accounting for 3.4% of the overall drug sales [7]. It represents a huge increase in the market share compared to 0.3% in 2002. And this growth is even more pronounced in hospitals where orphan drugs reached 9.4% of drug sales and totalled an amount of € 554 million in 2010.

This work aims to provide insights into the drivers of orphan drug pricing by assessing whether granting a European OD has an impact on prices. In France, orphan drugs follow the same health technology assessment (HTA) and pricing process as other drugs, so we hypothesized that the OD is not inflationary. To explore this assumption, we conducted a study from the hospital perspective using price data of the largest University Medical Center (UMC) in France. We compared prices of designated orphan drugs with prices of non-designated drugs for rare indications. A multivariate linear regression model was built to control effects of other factors on price setting as much as possible.

## **METHODS**

This study was approved by Dauphine University and by the General Agency of Equipment and Health Products (Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé, AGEPS). AGEPS is a cross functioning agency of the Public welfare Hospitals of Paris (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, AP-HP), a public institution that includes 37 establishments with € 697 million of drug expenditures in 2011 (12% of the French hospital drug market). The pharmacy department of AGEPS is mainly in charge to assess, select, buy and supply drugs and medical devices for these hospitals.

### **Scope of the study**

The analysis is carried out for 2011. To construct our sample, we started from the lists published by Orphanet, the reference portal for information on rare diseases and orphan drugs. Orphanet regularly updates lists of drugs with and without European OD prior to their European MA but with at least one indication in rare diseases. From the list of January 2012 [8], we included all marketed drugs with an European OD, and all non-OD marketed drugs with exclusively rare disease indications at their first MA application. In addition, drugs must have been referenced in AP-HP with a French MA. Then, we excluded drugs that belong to a generic group (defined by the French Agency of Health Products (ANSM)). Finally, our sample consists of 70 drugs indicated in rare diseases: 44 drugs with a European OD and 26 without a European OD.

### **Regression analysis**

#### Outcome variable

The outcome variable “Y” used in this model is the daily treatment cost (in euro, all taxes included), which has been calculated as follows:

$$Y = \text{average price of one unit of active substance} * \text{defined daily dose (DDD)}$$

Price data was based on annual average prices of AP-HP in 2011. The DDD is defined, according to the World Health Organization (WHO), as the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults. The DDD was available for 38 drugs out of 70. We calculated the DDD for 30 drugs. Two drugs were excluded due to the inability to estimate the DDD. Then, for the 68 observations (44 OD drugs and 24 non-OD

drugs), we used the log transformation of Y to take into account small variations in price differential and extreme values.

### Explanatory variables

Factors that explain drug prices are mainly unknown because of the lack of knowledge on R&D costs and on the strategy of the pharmaceutical company. However, from literature, we know that price setting relies also on prices of competing drugs, production costs, expected value of the product in terms of quantity of effect brought to the health condition, target population, price and reimbursement policies of the country, including impact on public health and on healthcare organization [5].

In France, hospital pharmacies purchase drugs by directly negotiating with manufacturers through public tenders. The bargaining powers of hospitals are the prices of competitors and sale volumes that allow negotiating clawbacks. But when few alternatives exist, leverages of negotiation are limited. Besides, some drugs may be listed on a national formulary (costly innovative drugs and drugs delivered by hospital pharmacies to outpatients). In this case, hospitals negotiate a price that is within a reimbursement price-cap set up between the national French pricing committee (CEPS: Healthcare Products Pricing Committee) and manufacturers. A previous study showed that hospital prices reflect the general policy pursued by the public authority for these listed drugs [9]. To put it in a nutshell, hospital prices are free unless the CEPS sets up a national reimbursement price-cap.

The primary consideration of CEPS when setting prices is the ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu). ASMR, which is assessed after the MA by the French national authority for health (HAS), reflects the added clinical benefit. ASMR ranks the product in comparison to existing treatments on a scale from V (no improvement) to I (major improvement). If the product has added value, the price may be higher than comparators. In addition, when a drug obtains a high level of ASMR (from III to I and some ASMR IV), manufacturers propose a price to CEPS (in line with prices of Germany, Italy, Spain and the United Kingdom) through a fast-track procedure. CEPS also takes into consideration the expected sales volumes (leading to price-volume agreements), the pharmaceutical market as a whole, and spending dedicated to healthcare set up annually by the parliament.

From the feasibility of collecting data, we introduced 4 exogenous variables in our model (Table I):

- i. The existence of an added clinical benefit (binary variable with drugs from ASMR I to III vs. drugs with ASMR IV and V);
- ii. The source of the active substance, chemical or biological, as we expected that prices would be higher for products with a high molecular complexity;
- iii. The prevalence, since we made the assumption that if the prevalence goes up, the price may decrease thanks to a volume effect [3]. For products with multiple indications, we added prevalence for each rare indication, but we did not exclude drugs when data is missing for some indications. We used the log transformation of the prevalence due to its distribution. The prevalence should be interpreted with caution, as it may be difficult to retrieve the exact number of patients when only few cases are known in Europe. Furthermore, it does not take into account the disease's stage.
- iv. And finally, we distinguished OD drugs and non-OD drugs.

#### Multivariate regression linear model

Fourteen drugs were excluded of the regression model because of missing values on explanatory variables.

By taking into account missing values, we have a dataset for Y of 54 observations (41 with an OD, 13 without an OD). The final model is written as follows:

$$\ln(y_i) = \beta_0 + \beta_1 * x1_i + \beta_2 * x2_i + \beta_3 * \ln(x3)_i + \beta_4 * x4_i + \varepsilon_i$$

Where  $\beta_0$  to  $\beta_4$  are the estimated parameters and  $\varepsilon_i$  the specification error for  $i = 1$  to  $n$  number of observations.

All statistical tests were run in Stata® /IC10.0. For descriptive statistics, we compared the distribution of quantitative variables using one-way ANOVA or the non-parametric Kruskal-Wallis test when necessary. For qualitative variables, we used a Pearson's Chi-squared test or a Fisher's exact test (when the expected frequencies were below 5).

## RESULTS

### **Distribution of the daily treatment cost (n=68)**

We described the distribution of the daily treatment cost (Y) for the 68 drugs retrieved in the first place (Appendix 1). The treatment cost ranges from 4.46€ to 4 035.64€ per day in the OD drug group (n=44) and from 4.15€ to 31 673.16€ per day in the non-OD drug group (n=24).

No statistically significant difference in the log distribution is found between OD drugs (mean: 5.20; median: 5.05; interquartile range: 1.91) and non-OD drugs (mean: 4.97; median: 5.16; interquartile range: 2.28) (Anova p value = 0.60). The cost distributions are scattered (Graph 1). It is interesting to note that 17 therapeutic subgroups are represented (2<sup>nd</sup> level of the anatomical therapeutic chemical WHO classification system). “Antineoplastic agents” come first (n=21) followed by “other alimentary tract and metabolism” drugs (n=16). In addition, 32 different pharmaceutical companies hold a MA. It is thus difficult to assess a firm strategy due to the sample size.

### **Impact on annual drug spending in AP-HP (n=68)**

In 2011, expenditures of the 44 orphan drugs totaled an amount of € 83.9 million, accounting for 12% of AP-HP drug expenditures. Orphan drug spending has been growing faster in value between 2010 and 2011 (+9.9%) than the overall drug spending in AP-HP (+2.3%). Their contribution to the growth of drug spending (defined as the product of the growth rate in  $t$  and its market share in  $t-1$ ) reached 1.1 points over 2.3. Graph 2 illustrates the contribution to the growth of OD and non-OD drugs according to their daily treatment cost. Only 4 drugs (2 with OD and 2 without OD) drive the growth. It underlines the heterogeneity of this market in terms of prices and on its impact on expenditures, which are highly linked with the number of patients treated per year.

### **Regression results (n=54)**

After removing observations with missing values on explanatory variables, we included into the model 54 drugs (41 with an OD, 13 without an OD). Among the 13 remaining non-OD drugs, one should notice that 4 drugs were launched before 2001, 1 was launched after 2001 (but has been granted an orphan designation elsewhere than in Europe), and 4 others have been removed from the community register of orphan drugs upon request of the laboratory due to anticipation of indication extension in common diseases.

The comparison of the log distribution of the daily treatment cost within the 2 groups (with or without OD) is consistent with the previous result ( $p=0.99$ ) (Table II). The distributions of the explanatory variables are not statistically different.

The different stages of the regression are described in table III. From the univariate results, both of the variables X1 (added clinical benefit), and  $\ln(X3)$  ( $\ln(\text{prevalence})$ ) are on the borderline of statistical significance (threshold of 5%). The variable X2 “active substance source” is significant at the threshold of 1%. As expected, high levels of ASMR or a biological origin appear to increase the daily treatment cost. On the contrary, an increasing prevalence reduces the daily treatment cost.

The variable X4 of interest (European orphan drug designation) was forced into the multivariate models (M5 to M11). The models M8 and M11 are those that maximize the adjusted coefficient of determination (adjusted  $R^2$ ) and minimize the root mean square error (RMSE). In M11, where all exogenous variables have been introduced, the coefficient of X4 is not significant ( $p=0.53$ ). In other words, when controlling for these drug characteristics, the orphan designation does not improve the daily treatment cost. The coefficient of X2 “active substance source” is positive and significant at 1%. The variable X1 “added clinical benefit” is on the borderline of statistical significance at the threshold of 10%. The prevalence has no more influence on the daily treatment cost. It could be partly explained by the fact that the target populations are narrowed for all of these drugs. Only one drug has a prevalence above the threshold of 50/100 000 (due to an indication extension). The  $R^2$  statistic provides a summary measure of the extent to which some of the drug characteristics are able to explain variations in daily treatment cost. This model explains 39% of the variance and the  $R^2$  statistic is driven both by having a high added clinical benefit and by having a biological origin.

The post-regression tests do not invalidate the regression hypothesis (homoscedasticity of errors confirmed by Breusch-Pagan test, normality of the error distribution confirmed by Skewness/Kurtosis test, absence of multicollinearity confirmed by the calculation of the Variance Inflation Factor).

## DISCUSSION

This work was initiated following the Picavet study [6] and was conducted in a context of a high demand for more transparency on drug prices. Interestingly, our results appear to be contradictory findings with the study conducted in Belgium. From our study results, granting an orphan designation does not provide a premium in prices compared to non-designated drugs also indicated in rare diseases. High prices seem to be more linked to the innovative characteristics of the drug that targets a limited number of patients. Difference in results between the two studies could be explained by the fact that only 3 drugs included in the comparator group (non-designated orphan drugs) were in common. These results underline the need for further research into drivers of orphan drug prices.

Some limitations of the study must be considered with regard to the interpretation of the regression results. First, drugs in the control group were not included through a randomization process. Major variables that intervene in price setting are unknown. Some of the hidden variables could explain the choice for the pharmaceutical company to request an OD or not and then biased the results. Second, these results provide a cross-section view of prices and burden of rare diseases. It would be interesting in a further study to take into account price variations. Third, in the absence of any more reliable information, we used DDD that do not reflect treatment duration and are not adjusted for pediatric patients (which are highly represented in rare diseases). Fourth, due to the sample size, we could not assess the impact according to health conditions and we smoothed the results on diseases. And finally, we showed that a high level of ASMR has an absolute effect on prices whereas this criterion is supposed to lead to a premium compared to existing treatments. In rare diseases, as few alternative treatments exist, we could not assess this premium.

In 2010, AP-HP expenditures dedicated to orphan drugs reached 14% of the amount of orphan drugs sold to French hospitals. We assumed that AP-HP prices provide a good indication of orphan drug prices in France. First, on the 62 approved drugs that are on the Community register of orphan medicinal products in 2011, 18 were not included in our study for the following reasons: 8 were not available in France (3 of them got a MA during the 2<sup>nd</sup> semester of 2011), 2 were referenced in AP-HP but were available through the compassionate use program (ATU). Only 8 drugs were not referenced in AP-HP for a lack of local need. Second, in our sample, 37 drugs out of 54 had a reimbursement price cap negotiated between CEPS

and manufacturers. As expected, the ratio of the average price of one unit of active substance negotiated by AP-HP compared to CEPS equals 0.99.

## **CONCLUSIONS**

Orphan legislation responds to a public health need, supporting the development of drugs that are used to treat rare and often life-threatening conditions, for which few treatments are available. Pharmaceutical companies have been given incentives to develop these products. The rationale can be interpreted as an egalitarian redistribution, which provides the possibility for patients previously excluded for economic reasons related to rarity, to be treated by innovative drugs. Special considerations toward these drugs are currently challenged. The burden of rare diseases is rather low compared to chronic diseases but annual costs per patients are high. The lack of transparency surrounding price setting of orphan drugs associated to limited budget resources have emphasized debates between utilitarian and egalitarian points of view on resource allocation [10-12] and have raised the question if rewarding rarity would respond to collective preferences [13].

Orphan drugs are at the crossroads of economic, ethical and social issues. Concerns on the growing budgetary pressure of orphan drugs may affect social solidarity, and this study underlines the heterogeneity of the rare disease market. Generalities based on exceptional instances should not be made. The issue is larger than the orphan designation and is more focused on how rarity and gravity must be considered for pricing and reimbursement. The legislation on orphan drugs should be adapted to limit windfall effects for pharmaceutical companies suspected to game the legislation, but the support of innovation in a fairness and egalitarian way is still needed to ensure equal access to potential life-saving treatments.



## REFERENCES

1. European Commission Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities L18 of 22.1.2000, p. 1–5. Available from URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf) [Accessed 2012 Nov 22]
2. Denis A, Mergaert L, Fostier C et al. Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe. Applied Health Economic Health Policy 2010 ; 8(5) : 343-350
3. Alcimed. Etude relative aux médicaments orphelins. Phase I: panorama des conditions de commercialisation des médicaments orphelins en Europe. 2004. Available from URL: [http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/rapport\\_final\\_final\\_partie\\_1\\_web\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/rapport_final_final_partie_1_web_en.pdf) [Accessed 2012 Nov 27]
4. Le Cam Y. Inventory of access and prices of orphan drugs across Europe: a collaborative work between National Alliances on Rare Diseases & Eurordis. 2010. Available from URL: [http://img.eurordis.org/newsletter/pdf/mar-2011/ERTC\\_13122010\\_YLeCam\\_Final.pdf](http://img.eurordis.org/newsletter/pdf/mar-2011/ERTC_13122010_YLeCam_Final.pdf) [Accessed 2012 Nov 22]
5. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2011; 6:42
6. Picavet E, Dooms M, Cassiman D et al. Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price. Applied Health Economics and Health Policy 2011; 9(4): 275-279
7. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: chiffres clés 2010. September 2011. Available from URL: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/L-Afssaps-met-en-ligne-les-chiffres-cles-2010-des-ventes-de-medicaments-ville-et-hopital-Communique> [Accessed 2012 Nov 22]
8. Orphanet. Lists of orphan drugs in Europe. January 2012. Available from URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf) [Accessed 2012 Mar 15]
9. Degrossat-Théas A, Bensadon M, Rieu C et al. Hospital reimbursement price-cap for cancer drugs: the French experience in controlling hospital drug expenditures. Pharmacoeconomics 2012; 30 (7) : 565-73

10. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding ? Q.J.M. 2005; 98: 829-36
11. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? British Medical Journal 2005; 331(7523):1016-9
12. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2007; 23 (1): 36-42
13. Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA et al. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. British Medical Journal 2010: 341:c4715

**Table I: Summary of the explanatory variables**

	Explanatory variable	Type of variable	Expected way of the association	Data sources	Missing values (b)
X1	Added clinical benefit	Dummy variable: ASMR I to III: high added medical benefit ASMR IV and V (Ref): low added medical benefit and no improvement	Positive for drugs with a high medical benefit	Best ASMR given by HAS at the 1st assessment for the rare indication (a)	8
X2	Active substance source	Dummy variable: Chemical (Ref) / biological	Positive for biopharmaceuticals	Summary of product characteristics	0
X3	Prevalence (/100 000)	Continuous quantitative variable	Negative	Orphanet	7
X4	European orphan drug designation	Dummy variable: With or without OD (Ref)	Under study	Orphanet	0

---

(a): 2<sup>nd</sup> assessment for 2 drugs

(b): 1 product with missing values for both ASMR and prevalence

**Table II: Descriptive statistics of drugs included into the regression model (n=54)**

	X4: European orphan drug designation		p value
	With OD (n=41)	Without OD (n=13)	
<b>Y: Daily treatment cost (€)</b>			
Mean +/- standard deviation	468.94 +/- 683.20	2 667.73 +/- 8 721.24	0.99 <sup>(a)</sup>
[min; max]	[4.46 ; 2 948.90]	[4.15 ; 31 673.16]	
<b>ln(Y)</b>			
Mean +/- standard deviation	5.13 +/- 1.60	5.14 +/- 2.18	0.99 <sup>(b)</sup>
[min; max]	[1.49 ; 7.99]	[1.42 ; 10.36]	
<b>X1: Added clinical benefit</b>			
High (n; %)	29 (71%)	7 (54%)	0.32 <sup>(c)</sup>
Low or none (n; %)	12 (29%)	6 (46%)	
<b>X2: Active substance source</b>			
Biological (n; %)	10 (24%)	6 (46%)	0.17 <sup>(c)</sup>
Chemical (n; %)	31 (76%)	7 (54%)	
<b>Ln(X3): ln(Prevalence)</b>			
Mean +/- standard deviation	1.63 +/- 1.75	2.36 +/- 1.58	0.17 <sup>(a)</sup>
[min; max]	[-3.00 ; 3.91]	[-1.61 ; 4.14]	

Statistical tests: (a): non parametric Kruskal-Wallis test; (b): Oneway Anova; (c): Fisher's exact test

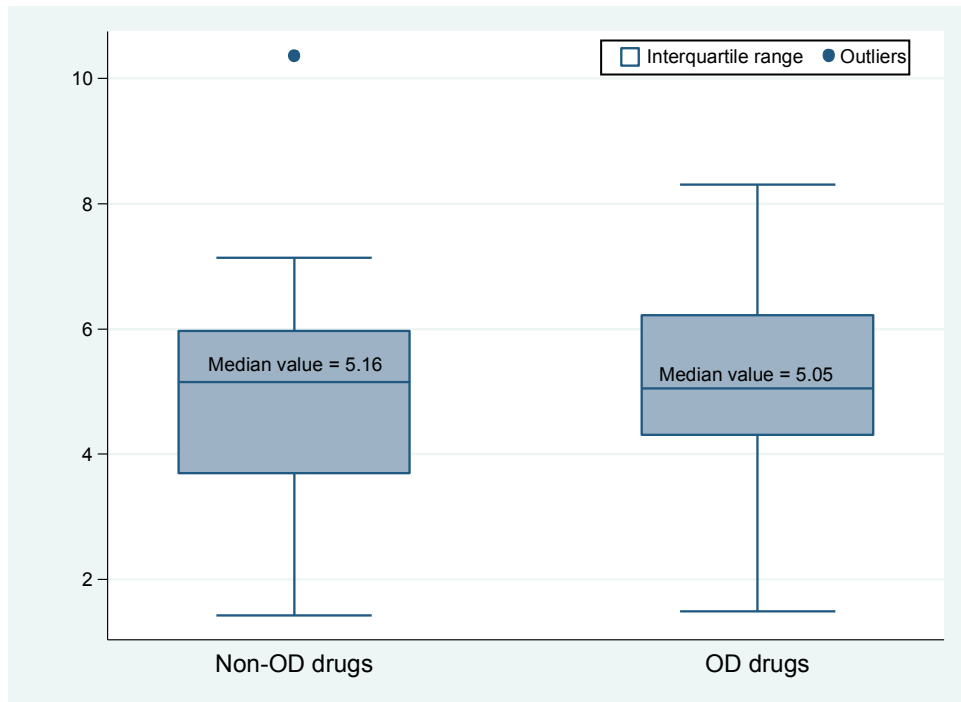
**Table III: Results for the univariate and multivariate linear regressions**

Dependent variable: ln of daily treatment cost (54 observations)					
M1	X1				
Coef.	0.94				R <sup>2</sup> : 0.07
Std	0.49				Adjusted R <sup>2</sup> : 0.05
p	0.06				RMSE : 1.69
M2		X2			
Coef.		2.21			R <sup>2</sup> : 0.35
Std		0.42			Adjusted R <sup>2</sup> : 0.33
p		<0.01*			RMSE : 1.41
M3			lnX3		
Coef.			-0.25		R <sup>2</sup> : 0.06
Std			0.13		Adjusted R <sup>2</sup> : 0.04
p			0.07		RMSE : 1.69
M4				X4	
Coef.				-0.01	R <sup>2</sup> : 0.00
Std				0.56	Adjusted R <sup>2</sup> : -0.02
p				0.99	RMSE : 1.75
M5	X1			X4	
Coef.	0.97			-0.17	R <sup>2</sup> : 0.07
Std	0.50			0.55	Adjusted R <sup>2</sup> : 0.03
p	0.06			0.75	RMSE : 1.71
M6		X2		X4	
Coef.		2.31		0.49	R <sup>2</sup> : 0.36
Std		0.43		0.46	Adjusted R <sup>2</sup> : 0.34
p		<0.01*		0.29	RMSE : 1.41
M7			lnX3	X4	
Coef.			-0.26	-0.20	R <sup>2</sup> : 0.06
Std			0.14	0.55	Adjusted R <sup>2</sup> : 0.02
p			0.07	0.72	RMSE : 1.71
M8	X1	X2		X4	
Coef.	0.65	2.21		0.36	R <sup>2</sup> : 0.39
Std	0.41	0.43		0.46	Adjusted R <sup>2</sup> : 0.35
p	0.12	<0.01*		0.44	RMSE : 1.39
M9	X1		lnX3	X4	
Coef.	0.90		-0.24	-0.34	R <sup>2</sup> : 0.12
Std	0.49		0.14	0.55	Adjusted R <sup>2</sup> : 0.07
p	0.07		0.09	0.54	RMSE : 1.67
M10		X2	lnX3	X4	
Coef.		2.23	-0.06	0.43	R <sup>2</sup> : 0.36
Std		0.46	0.12	0.48	Adjusted R <sup>2</sup> : 0.33
p		<0.01*	0.61	0.38	RMSE : 1.42
M11	X1	X2	lnX3	X4	
Coef.	0.64	2.13	-0.06	0.30	R <sup>2</sup> : 0.39
Std	0.41	0.46	0.12	0.48	Adjusted R <sup>2</sup> : 0.34
p	0.13	<0.01*	0.63	0.53	RMSE : 1.40

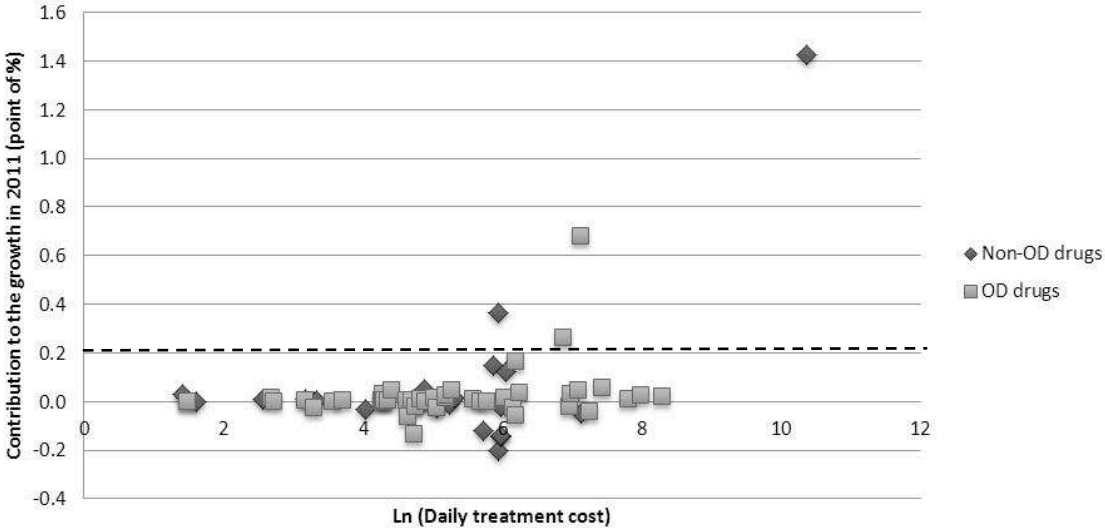
\*p<0.01

X1: Added clinical benefit; X2: Active substance source; Ln(X3): ln(Prevalence); X4: European orphan drug designation

**Graph 1: Log distribution of the daily treatment cost according to the OD status (n= 24 for non-OD drugs and n=44 for OD drugs)**



**Graph 2: Contribution of OD (n=44) and non-OD drugs (n=24) to the growth of drug spending in AP-HP in 2011 according to their daily treatment cost**



## Appendix 1: List of the 68-studied drugs

Medicine Name	Active Substance	Autho- rization year	European Orphan drug designation	DDD (from OMS and calculated)	Max. daily dose	Unit	Added clinical benefit	Active substance source	Estimated prevalence (/100 000)
ADCIRCA	tadalafil	2008	no	10.00	40.00	mg	low or no	chemical	21
ADVATE	octocog alfa	2004	no	500.00	500.00	U	low or no	biological	10
AFINITOR	everolimus	2009	no	10.00	10.00	mg	low or no	chemical	49.8
AMMONAPS	sodium phenylbutyrate	1999	no	20.00	20.00	g	high	chemical	16.4
BENEFIX	nonacog alfa	1997	no	450.00	450.00	U	NA	biological	2
CAELYX	doxorubicin hydrochloride	1996	no	3.04	3.04	mg	NA	chemical	72
CANCIDAS	caspofungin	2001	no	50.00	70.00	mg	NA	biological	NA
CEREZYME	imiglucerase	1997	no	300.00	300.00	U	high	biological	0.99
CYSTAGON	mercaptamine bitartrate	1997	no	2.00	3.32	g	NA	chemical	0.5
FERRIPROX	deferiprone	1999	no	5.25	7.00	g	NA	chemical	10.5
HELIXATE	octocog alfa	2000	no	500.00	500.00	U	NA	biological	10
ILARIS	canakinumab	2009	no	2.70	10.71	mg	high	biological	0.2
IXIARO	Japanese encephalitis virus, inactivated	2009	no	0.04	0.50	ml	high	biological	NA
KOGENATE	octocog alfa	2000	no	500.00	500.00	U	low or no	biological	10
MABCAMPATH	alemtuzumab	2001	no	12.86	12.86	mg	high	biological	30
MABTHERA	rituximab	1998	no	142.86	142.86	mg	NA	biological	86
NOVOSEVEN	eptacog alfa (activated)	1996	no	2.50	2.50	MU	high	biological	8.05
NOXAFIL	posaconazole	2005	no	0.80	0.80	g	low or no	chemical	NA
REFACTO	morococog alfa	1999	no	500.00	500.00	U	NA	biological	10
SUTENT	sunitinib	2006	no	33.33	50.00	mg	high	chemical	62.8
THYROGEN	thyrotropin alfa	2000	no	0.90	0.90	mg	high	biological	NA
VEDROP	tocofersolan	2009	no	0.20	1.19	g	low or no	chemical	9
VELCADE	bortezomib	2004	no	0.42	0.42	mg	high	chemical	17.5
XYREM	sodium oxybate	2005	no	7.50	9.00	g	low or no	chemical	26
ALDURAZYME	laronidase	2003	yes	1 000.00	1 000.00	U	high	biological	1.3
ARZERRA	ofatumumab	2010	yes	285.71	285.71	mg	low or no	biological	30
ATRIANCE	nelarabine	2007	yes	364.29	364.29	mg	high	chemical	NA
BUSILVEX	busulfan	2003	yes	224.00	224.00	mg	high	chemical	0.9
CARBAGLU	carglumic acid	2003	yes	0.20	17.50	g	high	chemical	4.85
CAYSTON	aztreonam lysine	2009	yes	225.00	225.00	mg	low or no	chemical	12.6
CYSTADANE	betaine	2007	yes	6.00	6.00	g	high	chemical	0.4



	anhydrous								
ELAPRASE	idursulfase	2007	yes	5.00	5.00	mg	high	biological	0.6
EVOLTRA	clofarabine	2006	yes	15.79	31.57	mg	high	chemical	8.1
EXJADE	deferasirox	2006	yes	1 400.00	2 800.00	mg	high	chemical	NA
FABRAZYME	agalsidase beta	2001	yes	5.00	5.00	mg	high	biological	5
FIRAZYR	icatibant	2008	yes	30.00	90.00	mg	low or no	chemical	1
FIRDAPSE	amifampridine	2009	yes	15.00	60.00	mg	low or no	chemical	1
GLIVEC	imatinib	2001	yes	400.00	800.00	mg	high	chemical	47.1
	sapropterin								
KUVAN	dihydrochloride	2008	yes	700.00	1 400.00	mg	high	chemical	7
LITAK	cladribine	2004	yes	9.80	9.80	mg	low or no	chemical	10
LYSODREN	mitotane	2004	yes	2 000.00	6 000.00	mg	high	chemical	1
MOZOBI	plerixafor	2009	yes	16.80	40.00	mg	high	chemical	NA
	alglucosidase								
MYOZYME	alfa	2006	yes	0.10	0.10	g	high	biological	1.5
NAGLAZYME	galsulfase	2006	yes	10.00	10.00	mg	high	biological	0.16
NEXAVAR	sorafenib	2006	yes	800.00	800.00	mg	high	chemical	36.8
NPLATE	romiplostim	2009	yes	30.00	100.00	mcg	high	biological	25
ORFADIN	nitisinone	2005	yes	20.00	140.00	mg	high	chemical	0.05
PEDEA	ibuprofen	2004	yes	30.00	700.00	mg	high	chemical	50
PRIALT	ziconotide	2005	yes	12.00	21.60	mcg	low or no	chemical	50
REPLAGAL	agalsidase alfa	2001	yes	1.00	1.00	mg	high	biological	5
REVATIO	sildenafil	2005	yes	50.00	60.00	mg	high	chemical	21
REVLIMID	lenalidomide	2007	yes	10.00	18.75	mg	high	chemical	17.5
REVOLADE	eltrombopag	2010	yes	50.00	75.00	mg	high	chemical	25
	hydroxycarbamid								
SIKLOS	e	2007	yes	1 050.00	2 450.00	mg	low or no	chemical	15
SOLIRIS	eculizumab	2007	yes	64.00	171.43	mg	high	biological	1.8
SPRYCEL	dasatinib	2006	yes	100.00	180.00	mg	high	chemical	14.1
TASIGNA	nilotinib	2007	yes	600.00	800.00	mg	high	chemical	6
THALIDOMIDE	thalidomide	2008	yes	0.10	0.20	g	high	chemical	17.5
TORISEL	temsirolimus	2007	yes	3.57	25.00	mg	high	chemical	39.8
	bosentan								
TRACLEER	monohydrate	2002	yes	0.25	0.50	g	high	chemical	43.5
TRISENOX	arsenic trioxide	2002	yes	10.50	10.50	mg	high	chemical	8
VENTAVIS	iloprost	2003	yes	0.15	0.05	mg	high	chemical	0.6
VIDAZA	azacitidine	2008	yes	31.88	31.88	mg	high	chemical	22.3
VOLIBRIS	ambrisentan	2008	yes	7.50	10.00	mg	low or no	chemical	0.6
	velaglucerase								
VPRIV	alfa	2010	yes	300.00	300.00	U	low or no	biological	0.94
WILZIN	zinc	2004	yes	0.15	0.25	g	low or no	chemical	5.84
YONDELIS	trabectedin	2007	yes	0.09	0.12	mg	low or no	chemical	23.7
ZAVESCA	miglustat	2002	yes	0.30	0.60	g	low or no	chemical	1.79

## **DISCUSSION ET PERSPECTIVES**

## DISCUSSION GÉNÉRALE

Les études présentées dans cette thèse s'inscrivent dans le contexte d'une croissance rapide des dépenses de médicaments. Cette croissance est observée en raison de la mise sur le marché de médicaments onéreux. La plupart des pays de l'OCDE mettent alors en place des politiques de régulation de plus en plus restrictives. Les pouvoirs publics doivent assurer également la diffusion et l'accès des patients aux traitements présentant un rapport bénéfices/risques favorable. L'objectif de ce travail est d'analyser les impacts des politiques publiques de soutien à l'innovation pharmaceutique sur les prix des médicaments hospitaliers en France, prix déterminés librement entre les établissements de santé et les industriels.

Chacune de nos études a nécessité un travail d'identification de diverses sources de données, d'extraction et de consolidation de ces données. En ciblant l'innovation thérapeutique, le périmètre couvert par nos analyses ne nous permet pas de construire des études comparatives sur des échantillons randomisés, ce qui constitue une limite à ce travail. En effet, le champ de l'innovation n'est pas propice à l'identification de médicaments équivalents sur le plan thérapeutique.

Nous avons retenu trois dispositifs concernant des médicaments innovants : les ATU et les médicaments orphelins, qui ciblent des pathologies pour lesquelles les besoins sont non couverts par les thérapies existantes, et les médicaments de la liste facturables en sus des GHS. Cette liste a été créée pour financer notamment les nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses de manière égalitaire dans l'ensemble des établissements de santé. En cela, ces trois dispositifs répondent à des priorités de santé publique identifiées dans différents plans nationaux (plans cancer et plans maladies rares) et pour lesquelles la demande thérapeutique est très forte.

Chacun de ces dispositifs met en lumière les relations complexes existantes entre régulation publique et prix des médicaments. L'intervention de l'Etat est justifiée par les finalités affichées de ces dispositifs de soutien à l'innovation :

- **assurer une diffusion égalitaire** des traitements onéreux en garantissant aux établissements la totalité de leur prise en charge (liste hors GHS) ;

- **accélérer l'accès** aux traitements innovants sans alternative thérapeutique en levant les barrières administratives de mises sur le marché de manière exceptionnelle (ATU) ;
- **garantir l'accès de l'ensemble des patients** à des traitements de qualité en octroyant une exclusivité commerciale pour les maladies rares, qui sans cette incitation seraient exclues des stratégies de développement des industries pharmaceutiques pour des raisons économiques (médicaments orphelins).

Nous avons montré dans nos trois travaux la forte contribution de l'innovation à la croissance des dépenses par un **effet de structure**. Seul un nombre restreint de médicaments au prix unitaire élevé porte la croissance. La mise sur le marché de médicaments onéreux n'est pas compensée par un effet de substitution aux traitements alors existants. Le poids prépondérant de l'innovation dans la croissance des dépenses **limite la possibilité d'une maîtrise par les prix** en raison de l'absence de leviers de négociation sur des marchés sans concurrence, que les négociations soient menées par les établissements ou que les prix soient sous le contrôle du CEPS. Cela est illustré par la forte croissance des dépenses hors GHS dans les années 2005-2009 et par le prix de certains anticancéreux malgré les outils de régulation mis en place, dont le tarif de responsabilité (article 1). La croissance des dépenses des médicaments hors GHS, étudiée sur la période 2004-2007, a été confirmée dans les rapports publiés depuis. Dernièrement, la Fédération hospitalière de France (FHF) et la Commission des comptes de la sécurité sociale ont souligné la forte concentration des dépenses des médicaments hors GHS sur quelques classes (dont au premier rang les anticancéreux) et l'augmentation du prix moyen de ces spécialités (FHF, 2013 ; Commission des comptes de la sécurité sociale, 2013). Par ailleurs, les résultats de l'article 3 sur les médicaments orphelins nous conduisent à penser que ce sont les **caractéristiques innovantes du médicament (lorsqu'il est issu de biotechnologie) associées à une population cible limitée qui expliquent les prix élevés**, et non les avantages conférés par le statut réglementaire. Ces conclusions peuvent être transposées à des pathologies non répertoriées comme maladies rares mais dont la population cible serait bien identifiée, notamment par un biomarqueur. Cependant, dans le cadre d'un système de santé très régulé (notamment par le contrôle des prix de ville), **une levée de l'administration des prix entraîne un effet inflationniste**, comme nous l'avons montré dans l'exemple des ATU (article 2). Quand bien même les marges de négociations seraient limitées, il semble essentiel de maintenir une justification des prix des médicaments proposés par les laboratoires pharmaceutiques, auprès

des pouvoirs publics. Cette justification passe par le développement d'une HTA intégrant les études pharmaco-économiques. Par ailleurs, l'utilisation de prix plafond à l'hôpital présente l'avantage de ne pas neutraliser les effets de la concurrence quand elle existe.

Les trois dispositifs étudiés nécessiteraient cependant des ajustements réglementaires. En effet, la France a mis en place une politique qui favorise l'accès aux médicaments innovants mais qui, en contrepartie, entraîne des effets d'aubaine pour les industriels, détaillés ci-dessous.

Premièrement, l'inscription d'un médicament sur la liste hors GHS est favorable aux laboratoires pharmaceutiques. Le critère économique n'interviendra pas dans la procédure de référencement du produit par les établissements. Un rapport de l'IGAS, publié en avril 2012, fait le constat sévère d'une absence de bilan économique global de la liste hors GHS. Il soulève la question de la légitimité de ces médicaments à disposer de ce financement particulier, notamment au regard de leur innovation supposée. Il est alors opportun de s'interroger sur le lien entre innovation et progrès thérapeutique (amélioration de la qualité de vie voire de la survie), et donc sur la légitimité des médicaments à intégrer les dispositifs de soutien. Les études explorant ce champ sont rares, ce qui s'explique par la complexité à démontrer l'impact de l'arrivée d'un nouveau traitement sur la survie. Concernant la liste hors GHS, une étude française a analysé le caractère innovant des médicaments de la liste à travers quatre aspects : la date depuis laquelle le médicament est sur le marché, le SMR, l'ISP et l'ASMR attribués dans les avis rendus par la commission de la transparence (Gridchyna *et al.*, 2012). A partir de la liste de 2009, les auteurs ont observé que la durée de présence sur la liste hors GHS depuis la mise sur le marché était de 9 années en moyenne (génériques exclus). Le SMR et l'ISP ne constituaient pas des facteurs discriminants. Le résultat principal concernait l'ASMR : seuls 68% des médicaments pouvaient être considérés comme innovants (79 substances actives sur 102 avaient obtenu une ASMR de niveau I à III). Il convient de rappeler que les critères initiaux pour figurer sur la liste n'intégraient pas l'ASMR, mais reposaient sur des considérations statistiques. Ce n'est qu'à partir de 2010 que le conseil de l'hospitalisation a restreint les entrées sur la liste aux médicaments ayant des ASMR de niveau I à III (IV par exception). Il serait intéressant d'examiner si le résultat de l'étude précitée se confirme depuis la diffusion de ces recommandations.

Deuxièmement, les ATU peuvent être un moyen d'assurer aux industriels une diffusion plus rapide de leur médicament, enjeu essentiel au regard de la pression croissante des génériques.

En effet, ce dispositif leur permet de faire connaître leur produit auprès des leaders d'opinion et de susciter un besoin. Depuis leur mise en place, les ATU ont évolué d'un système d'encadrement des traitements compassionnels à un dispositif incitant les industriels à proposer des médicaments innovants en accès anticipé, incitation créée par la liberté des prix dans un environnement contraint. Or l'absence de concurrence conduit à un effet inflationniste avec des prix utilisés comme point de départ des négociations une fois l'AMM obtenue, alors que l'intérêt thérapeutique du produit sous ATU est encore bien incertain. Nous avons constaté que 25% des médicaments de notre échantillon étudié dans l'article 2 ne méritaient pas ce statut d'exception après avoir été jugés *a posteriori* par la commission de la transparence comme n'ajoutant aucune valeur thérapeutique à la prise en charge existante. Le suivi plus rapproché des dépenses relatives aux ATU devrait permettre aux autorités d'être alertées plus en amont sur le coût important de certaines et de suivre l'application de l'article L.162-16-5-1 du code de la sécurité sociale (pour rappel, une remise est reversée par le laboratoire si le prix sous AMM est supérieur au prix sous ATU).

Troisièmement, l'attractivité du dispositif des médicaments orphelins a pu créer un effet d'aubaine pour les laboratoires qui, pour bénéficier de ce statut, peuvent revendiquer des indications s'apparentant à un « saucissonnage » de l'affection ciblée. Le travail sur le référencement des maladies rares est ainsi essentiel. L'autre effet pervers, fréquemment décrit, est la possibilité pour un même médicament de cumuler les indications pour maladies rares. La population cible totale, supérieure à la prévalence retenue pour définir la rareté, permet alors d'assurer un rendement suffisant pour l'industriel. Il serait nécessaire d'évaluer les effets sur le développement de nouvelles indications de l'arrêt des exemptions de taxes à partir d'un certain seuil de chiffre d'affaires, mécanisme mis en place pour lutter contre cet effet délétère.

Les questions centrales des innovations sont leur financement et leur accès, avec comme corollaire la définition du périmètre des biens remboursés par la collectivité. La place accordée aux méthodes de l'évaluation économique, comme outil venant éclairer les décisions publiques en matière de régulation des dépenses de santé, est encore limitée en France, bien qu'en cours de développement. Le sujet est hautement conflictuel, la crainte d'un rationnement des soins étant accentuée par l'exemple de pays ayant recours aux études médico-économiques, comme le Royaume-Uni, dont le refus de prise en charge de certains anticancéreux a été largement médiatisé.

L'absence de critères transparents et explicites conduit à des arbitrages rendus et pouvant reposer sur des choix contestables (Dormont, 2009). Des débats de société doivent être ouverts et des choix politiques doivent être faits. L'apport des sciences comportementales pour guider ces choix ne doit pas être négligé (Weinfurt, 2007). L'augmentation des dépenses de santé ne peut être bénéfique que jusqu'à un certain point qu'il convient de définir collectivement. La problématique de la contrainte budgétaire ne peut être éludée sous peine d'obtenir un rationnement inéluctable des soins, restriction qui serait aléatoire ou discriminatoire pour certaines populations de patients (Comité Consultatif National d'Éthique, CCNE, pour les sciences de la vie et de la santé, 2008). De plus, cela peut conduire à transférer les décisions d'admission d'un produit de santé à l'échelon local des établissements (voire régional). Ces derniers ne peuvent assumer la définition du panier de soin admis au référencement sur des critères budgétaires. Dès lors qu'un produit est inscrit sur la liste des spécialités remboursables, il serait inacceptable de le refuser à des patients en raison d'un accroissement des dépenses qu'il aurait pu causer après avoir été accordé à d'autres patients.

Il est impératif pour les pouvoirs publics d'explicitier les critères méthodologiques qui fondent leurs décisions sur l'allocation des ressources en santé (hauteur des investissements et biens inclus dans le périmètre des soins remboursables) afin de s'assurer de la légitimité de ces choix. Ces critères de sélection dépendent de l'objectif recherché en termes de justice sociale<sup>107</sup> par les décideurs au nom de la collectivité qu'ils représentent, les interactions entre éthique et économie étant fortement liées (Thébaud, 2012). Le CCNE met alors en garde contre l'opposition fréquente de deux perspectives. D'une part, la **perspective « égalitariste »** où chacun est soigné en fonction de ses besoins (principe défendu par la France), la dignité de la personne étant une valeur inconditionnelle, et d'autre part, la **pensée « utilitariste »** qui prône une distribution rationnelle des services de soins en fonction des besoins à l'échelle collective, ce qui pénalise les petites populations de patients (maladies orphelines, population pédiatrique).

**En France, l'appréciation scientifique prévaut actuellement sur les considérations économiques.** L'admission des produits sur le marché est décomposée en deux temps : premièrement un temps d'évaluation scientifique de la valeur médicale du

---

<sup>107</sup> Dans sa dernière lettre de mission adressée au CEPS en avril 2013, le gouvernement parle de « juste prix » de l'innovation introduisant cette notion de justice sociale.

médicament, puis deuxièmement, un temps de négociation où les appréciations sur des échelles ordinales (SMR et ASMR) sont traduites par la fixation d'un taux de remboursement et d'un prix. Bien que les avis émis par la HAS, commission indépendante et à caractère scientifique, ne soient que consultatifs, de fortes tensions sont créées si des critères économiques viennent s'opposer à un avis médical favorable. A titre d'exemple, le Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) a récemment obtenu une AMM dans une pathologie engageant le pronostic vital, le cancer de la prostate hormono-résistant. Lors de son examen par la HAS en octobre 2011, la commission de la transparence lui attribue un ASMR de niveau IV, ce qui l'exclut d'une inscription sur la liste hors GHS. Le médicament étant admis sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, il est donc remboursé par les tarifs afférents aux GHS. Ces tarifs ne permettent cependant pas de couvrir les dépenses de ce traitement onéreux, entraînant des inégalités potentielles entre établissements. Un an après, en octobre 2012, suite au dépôt de nouvelles données par le laboratoire, la commission remonte son appréciation à un ASMR de niveau III, critère permettant de prétendre à une inscription sur la liste hors GHS. En mai 2013, le produit était toujours en attente d'une inscription sur la liste hors GHS par le ministre de la santé, alors qu'un délai de 2 mois est généralement observé. Suite à une mobilisation des associations de patients et des professionnels de santé, le ministre de la santé a déclaré fin mai 2013 qu'elle procéderait à son inscription sur la liste prochainement.

Les débats autour des prix de certains médicaments orphelins illustrent bien les enjeux entre logique collective et droit individuel. Le dispositif des médicaments orphelins constitue un levier d'actions vis-à-vis d'une inégalité de santé liée à la typologie de la maladie. Cette inégalité étant imputable à un critère financier (non rentabilité des médicaments en raison de la prévalence de la pathologie), elle est ressentie comme une injustice nécessitant une intervention de l'Etat. L'accès des patients à des traitements de qualité est donc un objectif de santé publique. La problématique de leur prix repose principalement sur le rationnel à l'attribution d'une prime ou à l'application d'une évaluation spécifique aux médicaments pour maladies rares, qu'ils aient ou non la désignation orpheline. En cela, les médicaments orphelins mettent en exergue les divergences fondamentales existantes entre les approches utilitaristes et égalitaristes sur l'allocation des ressources en santé (Hughes *et al.*, 2005).

Si la désignation de médicament orphelin fait en elle-même consensus, car en l'absence de l'intervention de l'Etat dans ce marché ces médicaments n'auraient pas été jusqu'à l'AMM, les dispositions particulières d'accès au marché font débats. La finalité de la législation était



de garantir un accès des patients à ces traitements. Or depuis la mise en place du dispositif, le modèle général de mise à disposition des médicaments a évolué. Désormais il ne suffit plus d'avoir une AMM, il faut également un prix et l'accès au remboursement, notamment pour des médicaments innovants particulièrement onéreux qui requièrent un financement socialisé. Une HTA basée sur une interprétation du ratio incrémental de coût/efficacité (*incremental cost-effectiveness ratio* - ICER) ne peut s'appliquer aux médicaments orphelins (Drummond *et al.*, 2007). Ils ne passent pas les seuils usuels d'ICER (£20 000 - £30 000 au Royaume-Uni ; 30 000€ évoqués en Europe), premièrement en raison de leurs prix très élevés qui doivent permettre à l'entreprise d'amortir des investissements sur une population cible réduite, et deuxièmement du fait des incertitudes sur l'efficacité du produit lors de sa mise sur le marché. Les essais cliniques sont en effet difficiles à conduire dans les maladies rares lorsque seuls quelques cas de patients sont dénombrés en Europe. A cet égard, l'importance de la mise en œuvre de registres de patients est à souligner.

Certains auteurs considèrent que le fait de privilégier un petit nombre de patients ne serait pas efficient dans le sens d'une maximisation, sous la contrainte budgétaire, de l'ensemble des gains en santé pour la société (Mc Cabe *et al.*, 2005). De plus, ces dépenses représentent un coût d'opportunité non négligeable. Ce qui est alors remis en cause, c'est le principe d'une solidarité sociale où un soutien est apporté vers un ensemble de personnes vulnérables de par leur faible représentativité, au détriment d'anonymes plus nombreux. A l'opposé, l'absence de considération spécifique à la mise sur le marché de ces médicaments annihilerait les incitations apportées par la réglementation, puisque cette barrière entraînerait un taux d'échec quasi systématique. En effet, l'efficacité même du dispositif est remise en question si les critères (rareté, rentabilité non assurée) qui ont conduit à ce que le produit soit éligible à bénéficier d'incitations, sont ceux sur lesquels est fondée l'opposition à la mise sur le marché des traitements (Drummond *et al.*, 2007). Il faut replacer l'utilisation de l'évaluation économique dans son objectif premier qui est d'éclairer les décisions du régulateur. Cet outil doit tenir compte des préférences sociétales pour les servir. Si les critères méthodologiques, indispensables à la rigueur des évaluations, ne permettent pas de répondre à ces préférences, c'est à l'outil de s'adapter. D'autres facteurs doivent rentrer en compte lors de la décision de l'inscription au remboursement de ces médicaments : la gravité de la pathologie, l'absence d'alternative thérapeutique, le coût pour le patient s'il n'existe pas de prise en charge par la collectivité. Ces facteurs s'appliquent quelle que soit la prévalence de la maladie.

Les médicaments orphelins soulèvent ainsi des questions éthiques (privilégier l'une ou l'autre des approches - utilitariste ou égalitariste - peut être considérée comme non éthique selon le point de vue adopté). Ils soulèvent également des questions sociétales sur les préférences collectives vis à vis de la rareté et sur l'acceptabilité de ces coûts par la société. Si ce statut bénéficie de modalités d'évaluation et de rétributions spécifiques, la question se pose de savoir si cette allocation des ressources privilégiant un accès égalitariste en fonction des besoins répond aux préférences collectives. Et si tel est le cas, quelle pondération appliquer dans l'évaluation de l'apport thérapeutique des médicaments et dans la justification de leur prix au regard de cet apport ? Cela équivaut à considérer que la valeur des gains en santé est supérieure pour des maladies rares, graves, sans alternative thérapeutique (Hughes *et al.*, 2005). D'autant que les caractéristiques graves et sans alternative thérapeutique s'appliquent également aux maladies communes, et ne peuvent donc à elles seules justifier un traitement spécifique.

A notre connaissance, peu d'études ont été publiées sur la valeur que la société attribue à la rareté. C'est néanmoins le cas d'une étude norvégienne parue en 2010 (Desser *et al.*, 2010). A partir d'une enquête réalisée auprès de 1547 adultes, les auteurs ont conclu qu'en dépit d'un fort désir pour un accès égalitaire des patients atteints de maladies rares aux traitements innovants, il ne s'est pas dégagé une tendance probante à une préférence pour la rareté si le coût des traitements est équivalent entre maladies rares et communes.

En France, le critère de rareté ne fait pas l'objet de considérations spécifiques de manière explicite. Les médicaments orphelins sont exclus du périmètre couvert par les nouvelles missions d'évaluation économique confiées à la CEESP, sous réserve de ne pas présenter un fort impact budgétaire pour l'assurance maladie (ce seuil n'est pas défini à l'heure actuelle, mais depuis la LFSS pour 2011, sont considérés comme « rentables » les médicaments orphelins dont le chiffre d'affaires annuel dépasse les 30 millions d'euros).

Il nous semble essentiel que des politiques actives de soutien aux médicaments orphelins se poursuivent au regard du taux de 90% de patients souffrant de maladies rares pour lesquels il n'existe pas de solutions thérapeutiques (Fauvelle, 2012). D'autres pistes pour permettre le financement des médicaments orphelins sont à explorer. Les partenariats public/privé présentent un intérêt majeur, comme cela existe dans les maladies négligées (Mc Cabe *et al.*, 2010). Enfin, toujours dans l'objectif de permettre un accès étendu aux patients dans un délai

le plus court possible, une harmonisation législative internationale des différentes réglementations relatives aux médicaments orphelins devrait être envisagée (Mercier *et al.*, 2006). Le statut de médicament orphelin accordé sur un continent n'est pas reconnu comme tel dans une autre région du monde. Parmi les différences notables entre législations, il convient de remarquer qu'aux Etats-Unis et au Japon, la désignation orpheline est étendue aux dispositifs médicaux.

## **PERSPECTIVES**

Les marges de manœuvre sur les prix des médicaments dont disposaient les pouvoirs publics, grâce à la concurrence apportée par les génériques, s'amenuisent avec la fin des chutes des brevets des principaux blockbusters développés dans les années 1990. L'impact sur les prix de l'arrivée sur le marché d'une nouvelle concurrence avec les biosimilaires reste à démontrer.

Sous les fortes pressions exercées sur les budgets, les outils pour s'assurer d'une efficience des dépenses sont à renforcer. Au vu des résultats de nos travaux et des pistes avancées dans les rapports institutionnels ou dans la littérature (IGAS, 2012 ; INCa, 2012; Smith *et al.*, 2011), nous pouvons dégager deux types d'action à mettre en œuvre pour atteindre cet objectif :

### **Pour une efficacité allocative :**

- Définir les priorités pour lesquelles une stimulation de l'innovation est nécessaire (pathologies sévères engageant le pronostic vital à court ou moyen terme, intérêt de santé publique, affections rares) ;
- Recourir à l'évaluation économique pour éclairer les décisions de prise en charge et pour sensibiliser les professionnels de santé et la société sur les produits faisant la preuve d'une valeur ajoutée ;

### **Pour une efficacité productive :**

- Restreindre les prescriptions de médicaments onéreux à des spécialistes avec éventuellement l'aval de centres référents (modèle appliqué dans le cas des médicaments orphelins) ;

- Eviter les traitements inutiles en engageant une réflexion sur la durée, les posologies optimales, la place des traitements de dernières lignes (bon usage) ;
- Cibler les patients répondeurs en conditionnant la prescription au résultat de la recherche d'un biomarqueur s'il existe ;
- Mettre en place des registres de patients et des outils de suivi de données en vie réelle pour assurer une évaluation continue du rapport bénéfices/risques assorti de clauses de révisions de prix. Le défi de ces prochaines années est le développement de la pharmaco-épidémiologie par l'exploitation de l'information contenue dans les dossiers patients informatisés.

Le décret du 2 octobre 2012, confiant la légitimité à la HAS d'émettre des avis sur l'efficience prévisible ou constatée (lors de la réévaluation) des produits de santé, annonce un tournant dans la gestion du panier de biens pharmaceutiques remboursables en France. Le statut réglementaire conféré par l'article 47 de la LFSS pour 2012 à la CEESP inaugure une certaine pérennité du recours à l'évaluation économique par les pouvoirs publics. Si la conjoncture actuelle exerce des pressions fortes en limitant le recours à l'augmentation des prélèvements obligatoires et des cotisations pour financer la progression des dépenses, l'utilisation des études médico-économiques ne doit pas s'envisager uniquement dans un contexte de restriction budgétaire (rappelons qu'aucun seuil maximal d'ICER n'est opposable en France), mais doit permettre une mise à disposition optimale des ressources pour un investissement efficient.

Les conséquences de l'application de ce décret seront à suivre attentivement, notamment à savoir si les autorités sanitaires parviennent à ne pas créer un délai d'accès supplémentaire. Théoriquement, l'évaluation de la CEESP se tiendra en parallèle de l'évaluation par la commission de la transparence et les avis seront transmis au CEPS dans les 90 jours impartis. Les délais administratifs, que le dispositif des ATU permet de contourner, mettent bien en exergue les effets négatifs d'une intervention de l'Etat qui, en imposant des barrières à l'accès du médicament, peut conduire à des pertes de chances pour les patients. Ces interventions ne sont pas sans conséquences sur les stratégies des laboratoires (lancement des produits, fixation des prix). Ces contraintes sont pourtant légitimes à la garantie de la sécurité des patients et à l'assurance que la collectivité prend en charge des médicaments à un coût conciliant équilibre macro-économique et attractivité du territoire en matière d'industrie et de recherche. De récentes publications, comparant les délais d'accès entre les différents systèmes de santé,

soulignent la préoccupation des pouvoirs publics face à cette responsabilité (Basu *et al.*, 2012 ; Downing *et al.*, 2012).

A partir d'octobre 2013, la France fait le choix de ne soumettre à l'évaluation économique que les médicaments innovants pour lesquels l'absence d'alternative thérapeutique limitait l'efficacité de la régulation des prix par la méthode de référence externe, méthode qui par ailleurs ne s'appuie sur aucun fondement théorique. Elle s'oriente ainsi vers un **système mixte, dicté par l'évaluation de la valeur médicale du produit, et associant fixation des prix en fonction des résultats de l'évaluation économique et négociations au cas par cas**. Les combinaisons de politiques de prix semblent constituer une approche efficiente vers lesquels s'orientent les pays européens (Drummond *et al.*, 2011). Par ailleurs, la doctrine suivie par la France qui scinde d'une part l'évaluation scientifique du produit conduisant à la décision de sa prise en charge et, d'autre part, la négociation des prix, désormais alimenté des avis de la CEESP, est conservée. Cette doctrine s'inscrit dans le cadre d'un système assurantiel où la prime payée par chacun donne un poids plus important au droit individuel par rapport à une vision collective. Pour l'instant, les avis de la CEESP serviront en effet d'éléments d'information et non de décision sur la prise en charge du médicament. Dans les établissements de santé, le recours aux études pharmaco-économiques devrait être amené à se développer pour établir le référentiel des médicaments disponibles. En revanche, cela semble difficilement envisageable pour les médicaments avec un niveau élevé d'ASMR, en particulier si le médicament est inscrit sur la liste hors GHS puisque, le cas échéant, les établissements sont totalement remboursés.

Si une certaine convergence sur les méthodes de valorisation de l'innovation est observée en Europe (entre le Value Based Pricing en Angleterre, la mise en place de l'AMNOG en Allemagne et la CEESP en France), la mise en place d'une agence européenne décidant du prix et du remboursement des produits de santé semble actuellement peu probable au vue la spécificité de chacun des systèmes de santé (valeurs sous tendant les choix méthodologiques (Le Pen, 2009), propensions à payer). Des travaux d'harmonisation et de partage d'information sur l'HTA des produits de santé sont cependant menés en Europe depuis 2009 (EUnetHTA). En effet, dans un marché globalisé, avec interdépendances entre grandes zones géographiques, la cohérence et la lisibilité des politiques menées en Europe sont primordiales.

Pour conclure, il semble nécessaire de recentrer les politiques de santé sur le patient et son parcours de soins. Premièrement, il s'agit de ne plus raisonner produit par produit, d'autant que désormais les traitements associent dispositifs médicaux, médicaments accompagnés de prestations, comme la télésurveillance, et de biomarqueurs. Deuxièmement, les marchés de médicaments de ville et hospitalier ne peuvent plus être appréhendés séparément en raison de leur interdépendance que ce soit au niveau des dépenses ou de leur régulation. L'enjeu pour les systèmes de santé est donc de s'adapter aux nouveaux concepts thérapeutiques pour intégrer les nouvelles voies de traitements que représentent notamment les médicaments dits de thérapie innovante (médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique et les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire).



# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## *Par ordre alphabétique*

Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé. Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres-clés 2007. Rapport novembre 2008 : 14 pages.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France – chiffres clés 2010. Rapport. Septembre 2011 : 28 pages.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Novembre 2007. Accessible sur : [http://www.AFSSAPS.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation/ATU-Avis-aux-demandeurs-formulaires/\(offset\)/6](http://www.AFSSAPS.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation/ATU-Avis-aux-demandeurs-formulaires/(offset)/6).

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Etat des lieux et propositions d'amélioration du dispositif de gestion des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Point d'information, Juillet 2011. Accessible sur : [http://www.AFSSAPS.fr/var/AFSSAPS\\_site/storage/original/application/6dd66d1fdcdabfa0786549c88437996.pdf](http://www.AFSSAPS.fr/var/AFSSAPS_site/storage/original/application/6dd66d1fdcdabfa0786549c88437996.pdf).

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Indicateurs d'activité 2011. Accessible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/948fce3249c9497a9ca1daea049da53.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/948fce3249c9497a9ca1daea049da53.pdf)



Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2011. Rapport. Octobre 2012 : 21 pages.

Alcimed. Etude relative aux médicaments orphelins. Phase I: panorama des conditions de commercialisation des médicaments orphelins en Europe. 2004. Accessible sur : [http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/rapport\\_final\\_final\\_partie\\_1\\_web\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/rapport_final_final_partie_1_web_en.pdf).

Amory A, Benizri F, Paubel P. Évolution des dépenses de médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation en Île-de-France. *Revue hospitalière de France* 2006 ; 512 : 69-71.

Aulois-Griot M, Baumevieille M, Gridchyna I, *et al.* Le marché des médicaments à l'hôpital : entre évaluation et régulation. *Revue générale de droit médical* 2012 ; 42 :289-300.

Aymé S, Rodwell C. 2011 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases - Part II: European Commission and Other European Activities, July 2011 : 63 pages. Accessible sur : [http://www.eucerd.eu/?post\\_type=document&p=1371](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1371).

**B**asu S, Hassenplug JC. Patient access to medical devices : a comparison of US and European review processes. *The New England Journal of Medicine* 2012 ; 367 (6) : 485-88.

Bocquet F, Paubel P. Les aspects juridiques du développement des médicaments biosimilaires. *Revue de Droit Sanitaire et Sociale* 2012 ; 1 : 121-33.

Bouvenot G. La Commission de la Transparence, le progrès et l'innovation thérapeutique. *Thérapie* 2006 ; 61 (1) : 13-16.

Bouvenot G. Les apports et les limites de la notion de service médical rendu. Dossier : Prix et remboursement des médicaments : bilan d'une politique. *Revue de droit sanitaire et social* 2011 ; 3 : 403-408.

Brabers A EM, Moors E HM, van Weely S, *et al.* Does market exclusivity hinder the development of follow-on orphan medicinal products in Europe? *Orphanet Journal of rare Diseases* 2011; 6: 59: 11 pages.

Bras PL. Les caractéristiques de la politique du médicament remboursable. Dossier : Prix et remboursement des médicaments : bilan d'une politique. *Revue de Droit Sanitaire et Social* 2011 ; 3 : 391-402.

Bras PL. Régulation des prix des médicaments et contribution française au financement de l'innovation. *Dossier Innovation et santé ; Sève, printemps 2004 ; 58-71.*

Clerc ME, Haury B, Rieu C. Les médicaments hors tarification à l'activité dans les établissements de santé. *DREES, Études et Résultats* 2008 ; 653 : 1-8.

Cohen J, Faden L, Predaris S, *et al.* Patient access to pharmaceuticals : an international comparison. *European Journal of Health Economics* 2007 ; 8 : 253-66.

Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. 2003 : 89 pages.

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier. Avis 101 janvier-mars 2008 ; cahier 54 : 33 pages.

Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2004, juillet 2005 : 83 pages. Accessible sur :

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_d\\_activite\\_du\\_CEPS\\_en\\_2004\\_version\\_francaise.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_d_activite_du_CEPS_en_2004_version_francaise.pdf).

Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2009. Juillet 2010 : 95 pages. Accessible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport2009\\_Final\\_FR.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport2009_Final_FR.pdf).

Comité économique des produits de Santé. Rapport d'activité 2010. Juillet 2011. Accessible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_annuel\\_2010\\_Final.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_annuel_2010_Final.pdf).

Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2011. Juillet 2012 : 121 pages. Accessible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Activite\\_CEPS\\_Final\\_2011-2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Activite_CEPS_Final_2011-2.pdf).

Comité Ethique et Cancer. Du bon usage des molécules onéreuses en cancérologie et avis sur les choix inhérents aux contraintes imposées par le coût de ces molécules. Avis 17 du 30 septembre 2011. Ethique et cancer 2011 ; 9 : 4-5.

Commission des Communautés Européennes. Communication de la Commission concernant le marché unique des produits pharmaceutiques. COM(1998) 588 final, 25 novembre 1998. Accessible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:1998:0588:FIN:FR:PDF>.

Commission des comptes de la sécurité sociale. Les comptes de la sécurité sociale: résultats 2007, prévisions 2008. Rapport juin 2008 : 255 pages. Accessible sur : <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss200806-2.pdf>.

Commission des comptes de la sécurité sociale. Les comptes de la sécurité sociale: résultats 2012, prévisions 2013. Rapport juin 2013 : 232 pages. Accessible sur : [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss\\_juin\\_2013\\_6-06\\_bis.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss_juin_2013_6-06_bis.pdf).

Commission Européenne. Communication de la Commission du 1er juillet 2003 relative au renforcement de l'industrie pharmaceutique européenne dans l'intérêt des patients. COM(2003) 383, non publiée au JORF. Accessible sur: <http://europa.eu/cgi-bin/etal.pl>.

Cour des comptes. La sécurité sociale. Rapport. Septembre 2002 : 511 pages. Accessible sur : <http://www.ccomptes.fr/index.php/Publications/Publications/Securite-sociale-2002>.

Cour des comptes. La sécurité sociale. Rapport. Septembre 2006 : 409 pages. Accessible sur : <http://www.ccomptes.fr/index.php/Publications/Publications/Securite-sociale-2006>.

Cour des comptes. La sécurité sociale. Rapport. Septembre 2007 : 508 pages. Accessible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000560/0000.pdf>.

Cour des comptes. La sécurité sociale. Rapport. Septembre 2011 : 547 pages. Accessible sur : <http://www.ccomptes.fr/index.php/Publications/Publications/Securite-sociale-2011>

Couty E, Scotton C. Le pacte de confiance pour l'hôpital. Synthèse des travaux. Rapport pour le ministère des affaires sociales et de la santé. Mars 2013 : 76 pages. Accessible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/pacte\\_de\\_confiance\\_-\\_rapport\\_de\\_synthese.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/pacte_de_confiance_-_rapport_de_synthese.pdf).

Cutler DM, McClellan M. Is technological change in medicine worth it? *Health Affairs* 2001; 20 (5): 11-29.

**D**anzon P, Nicholson S, Sousa Pereira N. Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D : the role of experience and alliances. *Journal of Health Economics* 2005 ; 24 : 317-39.

Danzon PM, Furukawa MF. Prices and availability of biopharmaceuticals: an international comparison. *Health Affairs* 2006; 25 (5): 1353-1362.

De Launet Q, Brouard A, Doreau C. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. *Revue de l'histoire de la Pharmacie* 2004 ; 341: 47-54.

De Pouvourville G, Mongrédien L. L'accès au marché remboursé pour le médicaments : les contrats de partage de risques fondés sur les résultats. Rapport 2012 : 44 pages.

De Pouvourville G. Les hôpitaux français face au paiement prospectif au cas : la mise en œuvre de la Tarification à l'activité. *Revue économique* 2009 ; 60 (2) : 1-14.

Denis A, Mergaert L, Fostier C, *et al.* Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe. *Applied Health Economic Health Policy* 2010 ; 8(5) : 343-350.

Department of Health. A new value-based approach to the pricing of branded medicines: a consultation. 2010: 31 pages. Accessible sur : [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_122793.pdf](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_122793.pdf).

Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, *et al.* Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *British Medical Journal* 2010: 341:c4715.

DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation : new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics* 2003 ; 22 :151-85.

Dolgin E. Big pharma moves from 'blockbusters' to 'niche busters'. *Nature Medicine* 2010 ; 16 : 837.

Dormont B. Les dépenses de santé: une augmentation salubre? Opusculé du CEPREMAP, éditions Rue d'Ulm 2009 : 80 pages.

Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, *et al.* Regulatory review of novel therapeutics : comparison of three regulatory agencies. *The New England Journal of Medicine* 2012 ; 366 (24) : 2284-93.

Draborg E, Gyrd-Hansen D. International comparison of the definition and the practical application of health technology assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2005 ; 21 9 (1) :89-95.

Drummond M, Mason AR. European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. *Journal of Clinical Oncology* 2007 ; 25 (2) : 191-195.

Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, *et al.* Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007; 23 (1): 36-42.

Drummond M, Jönsson B, Rutten F, *et al.* Reimbursement of pharmaceuticals : reference pricing versus health technology assessment. *European Journal of Health Economics* 2011 ; 12 : 263-71.

Drummond M, Tarricone R, Torbica A. Assessing the added value of health technologies : reconciling different perspectives. *Value in Health* 2013 ; 16 : S7-S13.

**E**llis RP. Creaming, skimping and dumping : provider competition on the intensive and extensive margins. *Journal of Health Economics* 1998 ; 17 : 537-55.

Ess SM, Schneeweiss S, Szucs TD. European healthcare policies for controlling drug expenditure. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(2): 89-103.

**F**auvelle K. Les médicaments orphelins: rétrospectives et perspective du marché dans l'Union Européenne : Thèse de MBA, Institut Supérieur du Commerce de Paris 2012.

Fédération Hospitalière de France. Evaluation de la T2A. Rapport juin 2013 : 168 pages. Accessible sur : <http://fichiers.fhf.fr/documents/Rapport-finances-04juin.pdf>.

Felder S. Drug price regulation under consumer moral hazard. *European Journal of Health Economics* 2004 ; 49 : 324-329.

**G**aillard L, Dey N, Meunier A, *et al.* Médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation : limites du dispositif – Expérience de la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon (PC-HCL). *Le Pharmacien Hospitalier* 2005 ; 40 (160) : 17-24.

Grandfils N. Drug price setting and regulation in France. IRDES, document de travail n°16, septembre 2008 : 26 pages.

Gridchyna I, Aulois-Griot M, Maurain C, *et al.* How innovative are pharmaceutical innovations ? The case of medicines financed through add-on payments outside of the French DRG-based hospital payment system. *Health policy* 2012, 104 : 69-75.

Gridchyna I. Utilisation de la norme juridique comme instrument de régulation du marché des médicaments innovants en Europe et en France. Thèse de doctorat de l'Université Bordeaux-Segalen. 7 novembre 2012.

Groupe inter associatif TRT-5. Projet de loi sur la sécurité du médicament : les sénateurs doivent conserver leur souplesse aux ATU ! 19 octobre 2011. Accessible sur : <http://www.trt-5.org/article357.html>.

**H**aut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie. Avis sur le médicament adopté le 25 septembre 2008 ; 13 pages.

Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique, octobre 2011 : 83 pages. Accessible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)

Haute Autorité de Santé. Rapport d'activité 2011. Juillet 2012: 88 pages. Accessible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rapport\\_activite\\_has\\_2011.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rapport_activite_has_2011.pdf).

Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding ? Q.J.M. 2005; 98: 829-36.

**I**nspection générale des affaires sociales. Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé. Rapport établi par Duhamel G et Morelle A. Avril 2012: 94 pages. Accessible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000430/0000.pdf>.

Inspection générale des finances et inspection générale des affaires sociales. Propositions pour la maîtrise de l'ONDAM 2013-2017. Rapport établi par Lidsky V, Thiard PE, Giorgi D, *et al.* Juin 2012: 93 pages. Accessible sur: <http://www.economie.gouv.fr/rapport-igas-igf-propositions-pour-maitriser-l-ondam-2013-2017>.

Institut National du Cancer. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2011. Collection Rapports et Synthèses. Juin 2012 : 44 pages. Accessible sur : <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7063-publication-de-la-situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-en-2011>.

**J**uillard-Condât B, Durand MC, Taboulet F. SMR et ASMR : quelle utilité dans le contexte hospitalier ? Journal d'économie médicale 2008 ; 26 (5) :1-14.

Jusot F, Tubeuf S, Trannoy A. Les différences d'état de santé en France : inégalités des chances ou reflet des comportements à risques ? *Economie et statistiques* 2012 ; 455-456 : 37-51.

**K**ambla-Chopin B, Perronnin M. Les franchises ont-elles modifié les comportements d'achats de médicaments? *IRDES, Question d'économie de la santé* 2010 ; 158 : 7 pages.

Kanavos P, Nicod E, Espin J, *et al.* Short- and long-term effects of value-based pricing vs. external price referencing. January 2010: 154 pages. Accessible sur:  
[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/valuebased\\_pharmapricing\\_012010\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/valuebased_pharmapricing_012010_en.pdf).

**L**e Cam Y. Inventory of access and prices of orphan drugs across Europe: a collaborative work between National Alliances on Rare Diseases & Eurordis. 2010. Accessible sur :  
[http://img.eurordis.org/newsletter/pdf/mar-2011/ERTC\\_13122010\\_YLeCam\\_Final.pdf](http://img.eurordis.org/newsletter/pdf/mar-2011/ERTC_13122010_YLeCam_Final.pdf).

Le Garrec MA, Bouvet M, Koubi M. Comptes nationaux de la santé 2011. DREES, Document de travail, Série Statistiques n°172, septembre 2012 : 240 pages.

Le Garrec MA, Bouvet M, Koubi M. Les Comptes nationaux de la santé en 2011. DREES, Études et résultats n°809, septembre 2012 : 8 pages.

Le Menn J, Milon A. Rapport d'information n° 703 fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales, déposé le 25 juillet 2012 : 341 pages. Accessible sur : <http://www.senat.fr/rap/r11-703/r11-7031.pdf>.

Le Pen C. Is there a « continental » view of health economics evaluation ? *European Journal of Health Economics* 2009 ; 10 : 121-123.

Les assises du médicament Rapport de synthèse. Accessible sur : <http://www.sante.gouv.fr/assises-du-medicament,8167.html>.



Les entreprises du médicament. Les entreprises du médicament en France : Bilan économique. Edition 2012 : 90 pages. Accessible sur :

[http://www.leem.org/sites/default/files/BilanEconomique\\_LEEM\\_2011.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/BilanEconomique_LEEM_2011.pdf).

Lichtenberg FR. The economic and human impact of new drugs. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64 Suppl 17: 15-18.

Linley WG, Hughes DA. Societal views on NICE, Cancer Drugs Fund and Value-Based Pricing criteria for prioritising medicines : a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. *Health Economics* 2012 ; doi: 10.1002/hec.2872.

Mason A, Drummond M, Ramsey S, *et al.* Comparison of anticancer drug coverage decisions in the United States and the United Kingdom : does the evidence support the rhetoric ? *Journal of Clinical Oncology* 2010 ; 28 (20) : 3234-3238.

McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *British Medical Journal* 2005; 331(7523):1016-9.

McCabe C, Bergmann L, Bosanquet N, *et al.* Market and patient access to new oncology products in Europe : a current, multidisciplinary perspective. *Annals of Oncology* 2009; 20(3): 403-12.

McCabe C, Stafinski T, Menon D. Is it time to revisit orphan drug policies ? Yes for equity's sake. Editorial. *British Medical Journal* 2010; 341/ 614-15.

Mercier L, Tabutiaux-Surun A, Van den Brink H, *et al.* Les médicaments orphelins : une harmonisation internationale à construire. *Bulletin de l'Ordre* 2006 ; 393 : 517-26.

Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Rapport 2012 au Parlement sur le financement des établissements de santé. 2012 : 145 pages.

Monrad Aas IH. Incentives and financing methods. *Health Policy* 1995 ; 34 : 205-220.

**O**rganisation de coopération et de développement économiques. Competition and Regulation Issues in the Pharmaceutical Industry. 2001 : 402 pages. Accessible sur : <http://www.oecd.org/regreform/sectors/1920540.pdf>.

Organisation de coopération et de développement économiques. Manuel d'Oslo : Principes directeurs pour le recueil et l'interprétation des données sur l'innovation, 3e édition. 2005 : 188 pages. Accessible sur : [http://www.uis.unesco.org/Library/Documents/OECD OsloManual05\\_fr.pdf](http://www.uis.unesco.org/Library/Documents/OECD OsloManual05_fr.pdf).

Organisation de coopération et de développement économiques. Pharmaceutical pricing policies in a global market. Executive summary 2008 : 9-20. Accessible sur : <http://www.oecd.org/els/41303903.pdf>.

Organisation de coopération et de développement économiques. Prix des médicaments: vers une convergence accrue? Pharmaceutiques février 2009 : 70-72.

Organisation de coopération et de développement économiques. Obtenir un meilleur rapport qualité-prix dans les soins de santé. OECD Publishing : 09 Novembre 2009 : 182 pages. Accessible sur : 10.1787/9789264074255-fr.

Organisation de coopération et de développement économiques. Health at a glance : Europe 2012. OECD Publishing 2012 : 154 pages. Accessible sur : <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>.

Orphanet. Listes des médicaments orphelins en Europe. Les cahiers d'Orphanet. Série Médicaments Orphelins, octobre 2012.

**P**arker D. Economic regulation : a review of issues. Annals of Public and Cooperative Economics 2002 ; 73(4) : 493-519.

Paubel P, Aoustin M. Médicaments et dispositifs dans le cadre de la tarification de l'activité. Association des Médecins des Industries des Produits de Santé, 4ème trimestre 2004, 1er trimestre 2005 ; n°70 : 64-72.

Paubel P. L'évolution des dépenses de médicaments à l'hôpital. Dossier : Prix et remboursement des médicaments : bilan d'une politique. *Revue de Droit Sanitaire et Social* 2011 ; 3 : 409-422.

Picavet E, Dooms M, Cassiman D, *et al.* Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price. *Applied Health Economics and Health Policy* 2011; 9(4): 275-279.

Pichetti S, Sermet C. Le déremboursement des médicaments en France entre 2002 et 2011 : éléments d'évaluation. IRDES, *Question d'économie de la santé* 2011 ; 167 : 8 pages.

Plan cancer 2003-2007. Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer. 44 pages. Accessible sur : [http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/Historique/Plan\\_cancer\\_2003-2007\\_MILC.pdf](http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/Historique/Plan_cancer_2003-2007_MILC.pdf).

Plan national maladie rares 2011-2014. Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe : une ambition renouvelée. Axes, mesures, actions. Accessible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_maladies\\_rares.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_maladies_rares.pdf).

**R**ahbari M, Rahbari NN. Compassionate use of medical products in Europe : current status and perspectives. *Bulletin of the World Health Organization* 2011 ; 89 :163-163.

Ramsey SD. How should we pay the piper when he's calling the tune ? On the long-term affordability of cancer care in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2007 ; 25 (2) : 175-79.

Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *British Medical Journal* 2005 ; 329 : 224-7.

Raynaud D. Les déterminants individuels des dépenses de santé : l'influence de la catégorie sociale et de l'assurance maladie complémentaire. DREES, *Études et résultats* n°378, février 2005: 12 pages.

Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B, *et al.* Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 66: 39-48.

Renaudin N. Le Comité économique des produits de santé : dix après. Dossier : Prix et remboursement des médicaments : bilan d'une politique. *Revue de droit sanitaire et social* 2011 ; 3 : 423-429.

Scheller-Kreinsen D, Quentin W, Busse R. DRG-based payment systems and technological innovation in 12 European countries. *Value in Health* 2011; 14(8): 1166-72.

Scherer F.M. The pharmaceutical industry. *Handbook of Health Economics* 2000 ; vol.1.B : 1298-1336.

Scherer FM. The pharmaceutical industry : prices and progress. *New England Journal of Medicine* 2004 ; 351 (9) : 927-32.

Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe :2010-2020. *Orphanet Journal of rare Diseases* 2011; 6: 62: 10 pages.

Sermet C. La prise en compte de l'innovation thérapeutique dans les politiques de prix et de remboursement des médicaments. Une approche internationale. *Revue française des affaires sociales* 2007 ; 3 :319-341.

Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:42.

Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *The New England Journal of Medicine* 2011 ; 364 (21) : 2060-65.

Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, *et al.* Delivering affordable cancer care in high-income countries. The Lancet Oncology Commission. *The Lancet*, 2011 ; 12 : 933-980.

**T**ambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nature reviews* 2010 ; 9 : 921-29.

Thebaut C. Ethique et évaluation économique des interventions de santé en vue d'une définition du périmètre des soins remboursables. Thèse de doctorat Université Paris-Dauphine 2012.

**U**lmann P, Barnay T. La maîtrise des dépenses de santé. *Traité de santé publique*, 2nde édition, éditions Flammarion Sciences Médecine 2007 : 11 pages.

**V**ernon JA. Examining the link between price regulation and pharmaceutical R&D investment. *Health Economics* 2005 ; 14 : 1- 16.

Vogel RJ. Pharmaceutical pricing, price controls, and their effects on pharmaceutical sales and research and development expenditures in the European Union. *Clinical Therapeutics* 2004 ; 26 (8) :1327-40.

**W**einfurt KP. Value of high-cost cancer care : a behavioral sciences perspective. *Journal of Clinical Oncology* 2007 ; 25 (2) : 223-27.

Wilking N, Jönsson B. A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs. Karolinska Institutet, 2005 ; 120 pages.

Willyard C. Karolinska Institute under fire for controversial cancer report. *Nature Medicine* 2007 ; 13 (10) : 1124.

World Health Organization, Health Action International. Review Series on Pharmaceutical Pricing Policies and Interventions. Working Paper 1: External Reference Pricing. WHO/HAI Project on Medicine Prices and Availability, 2011 : 50 pages.

Woronoff-Lemsi MC, Limat S, Husson MC. Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. Dossier 2000, XXI, 1 : 12 pages. Accessible sur : [http://193.51.50.30/master/Biblio%20E6/2000\\_Woronoff.pdf](http://193.51.50.30/master/Biblio%20E6/2000_Woronoff.pdf).

Woronoff-Lemsi MC, Grall JY, Monier B, *et al.* Le médicament à l'hôpital. Rapport 2003. Accessible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/034000374/index.shtml>.

**Z**eynep O, Renaud T. Principes et enjeux de la tarification à l'activité à l'hôpital : enseignements de la théorie économique et des expériences étrangères. IRDES, document de travail n°23, mars 2009 : 24 pages.

Zeynep O, Häkkinen U. Qualité des soins et T2A : pour le meilleur ou pour le pire. IRDES, document de travail n°53, décembre 2012 : 20 pages.

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Synthèse des modalités de fixation du prix des médicaments (ville et hôpital) ....	44
Tableau II : Régime juridique avant la loi du 29 décembre 2011 : ATU de cohorte ou nominative, deux situations bien distinctes (art.L.5121-12 du code de la santé publique) .....	103
Tableau III : Répartition du nombre de médicaments orphelins par classe thérapeutique.....	138

## LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Evolution des dépenses des médicaments de la liste en sus par type d'établissement entre 2005 et 2012 .....	79
Graphique 2 : Evolution des ventes d'antinéoplasiques aux hôpitaux en France entre 2000 et 2010 .....	85
Graphique 3 : Evolution des ventes d'antinéoplasiques aux hôpitaux en France par sous-classe thérapeutique entre 1999 et 2009 .....	86
Graphique 4 : Dépenses en anticancéreux dans les dépenses de la liste en sus par secteur (hors hospitalisation à domicile) en 2010 .....	86
Graphique 5 : Evolutions du nombre de désignations demandées, d'avis positifs émis par le COMP et de désignations accordées depuis 2000 .....	135
Graphique 6 : Nombre de médicaments orphelins autorisés fin 2012 par année d'obtention d'AMM et par classe thérapeutique (classification ATC niveau 1 de l'OMS) .....	138
Graphique 7 : Nombre de médicaments pour maladies rares autorisés en Europe en 2012 selon l'année d'AMM et selon l'obtention ou non de la désignation orpheline .....	139
Graphique 8 : Evolution des ventes de médicaments orphelins aux hôpitaux et aux officines entre 2002 et 2010 .....	142
Graphique 9 : Evolution de la part des ventes de médicaments orphelins dans le total des ventes de médicaments aux hôpitaux et aux officines .....	142



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le cycle de vie économique du médicament.....	19
Figure 2 : Circuit réglementaire du médicament à usage ambulatoire.....	27
Figure 3 : Circuit réglementaire des médicaments à usage hospitalier .....	28
Figure 4 : Correspondance entre le SMR attribué et le taux de remboursement en ville.....	30
Figure 5 : Déterminants des prix des médicaments.....	55
Figure 6 : Les différents modes de financement d'un médicament utilisé en hospitalisation..	78
Figure 7 : Les ATU : un dispositif d'accès précoce à des traitements prometteurs.....	101
Figure 8 : Les 3 niveaux de dérogations des ATU après la loi du 29 décembre 2011 .....	107
Figure 9 : Prise en charge financière de l'ATU à l'AMM .....	110
Figure 10 : Facteurs intervenant dans la valeur ajoutée du projet de développement d'un médicament orphelin .....	144

# ABRÉVIATIONS

ACOSS : agence centrale des organismes de Sécurité sociale

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AP-HP : assistance publique des hôpitaux de Paris

ARH : agences régionales de l'hospitalisation

ARS : agences régionales de santé

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATC : anatomical, therapeutical and chemical

ATU : autorisations temporaires d'utilisation

ATUc : ATU de cohorte

ATUn : ATU nominative

CBU : contrat de bon usage

CCNE : comité consultatif national d'éthique

CEESP : commission évaluation économique et de santé publique

CEPS : comité économique des produits de santé

CNAMTS : caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

COMP : committee for orphan medicinal products

CSBM : consommation de soins et biens médicaux

DCI : dénomination commune internationale

DDJ : dose définie journalière

DG : dotation globale

DGOS : direction générale de l'offre de soins

DRG : diagnosis related groups

DSS : direction de la sécurité sociale

EMA : european medicines agency

EPS : établissements publics de santé  
ESPIC : établissements de santé privés d'intérêt collectif  
FHF : fédération hospitalière de France  
GHM : groupes homogènes de malades  
GHS : groupes homogènes de séjours  
HAS : haute autorité de santé  
HCAAM : haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie  
HPST : loi « hôpital, patients, santé et territoires »  
HTA : health technology assessment  
ICER : incremental cost-effectiveness ratio  
IGAS : inspection générale des affaires sociales  
IJ : indemnités journalières  
INCa : institut national du cancer  
ISP : intérêt pour la santé publique  
ITR : index thérapeutique relatif  
JORF : journal officiel de la république française  
JOUE : journal officiel de l'union européenne  
LEEM : les entreprises du médicament  
LFSS : loi de financement de la sécurité sociale  
MCO : médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie  
MECSS : mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale  
MERRI : missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation  
MIGAC : missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation  
NICE : national institute of clinical excellence  
OCDE : organisation de coopération et de développement économiques  
OMS : organisation mondiale de la santé  
ONDAM : objectif national des dépenses d'assurance maladie  
OQN : objectifs quantifiés nationaux  
PFHT : prix fabricant hors taxes  
PIB : produit intérieur brut  
PME : petites et moyennes entreprises  
PMSI : programme de médicalisation du système d'information  
PNMR : plan national maladies rares  
PSPH : établissements privés participant au service public hospitalier

PUI : pharmacie à usage intérieur  
PUT : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information  
QALY : quality adjusted life year  
R&D : recherche et développement  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
SMR : service médical rendu  
SSAD : services de soins à domicile  
SSR : soins de suite et de réadaptation  
T2A : tarification à l'activité  
TFR : tarifs forfaitaires de responsabilité  
TR : tarif de responsabilité  
UCD : unité commune de dispensation  
UNCAM : union nationale des caisses d'assurance maladie