

Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse III Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Discipline ou spécialité :

Santé Publique

Présentée et soutenue par :

Blandine JUILLARD-CONDAT

le : lundi 19 décembre 2011

Titre :

REGULATION DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES HOSPITALIERES

Ecole doctorale :

Biologie, Santé, Biotechnologies (BSB)

Unité de recherche :

UMR 1027 - Epidémiologie et analyses en santé publique

Directeur(s) de Thèse :

Professeur Florence TABOULET

Rapporteurs :

Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Professeur Claude LE PEN

Membre(s) du jury :

Pr Sandrine ANDRIEU	Pr Claude LE PEN
Pr Marine AULOIS-GRIOT	Pr François LOCHER
Dr Thomas BARNAY	Dr Pascal PAUBEL
Dr Marie-Claude DURAND	Pr Florence TABOULET

REMERCIEMENTS

**A Monsieur Claude Le Pen
Professeur d'Economie de la Santé à l'Université Paris-Dauphine,**

Vos capacités d'expertise dans le domaine de l'économie de la santé sont unanimement reconnues. Vos nombreuses publications dans le domaine du médicament ont largement inspiré ce travail de thèse. Je vous remercie vivement d'avoir accepté d'en être rapporteur, malgré vos très nombreuses activités.

**A Madame Marine Aulois-Griot
Professeur de Droit et Economie de la santé à l'Université Victor Segalen Bordeaux 2,**

Nous nous sommes côtoyées à plusieurs reprises depuis quelques années, principalement lors de jurys de thèses. Lors de chacune de ces rencontres, j'ai pu apprécier votre dynamisme, votre franchise ainsi que vos qualités humaines. J'apprécie vos remarques toujours constructives, et j'ai eu l'occasion lors de ce travail de thèse, de lire vos réflexions passionnantes sur l'encadrement juridique du médicament. Je souhaite que nous ayons dans l'avenir de nombreuses occasions de collaborer, tant dans le domaine pédagogique que dans celui de la recherche.

**A Madame Sandrine Andrieu
Professeur à l'Université Paul Sabatier Toulouse III,
Responsable de l'Unité Mixte de Recherche 1027 INSERM/Université Paul Sabatier,**

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai pu mesurer au sein de l'UMR 1027 votre dynamisme et votre enthousiasme communicatifs dans le domaine de la recherche. Je serais très honorée de pouvoir poursuivre ma collaboration avec votre unité.

**A Monsieur François Locher
Professeur de Droit et Economie de la santé à l'Université de Lyon 1,**

Je suis très honorée de votre présence dans ce jury. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**A Monsieur Thomas Barnay
Maitre de Conférences en Sciences économiques à l'Université Paris Est Créteil,**

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur Pascal Paubel
Pharmacien praticien hospitalier au Centre hospitalier Saint Anne,

J'ai pu apprécier la qualité de vos enseignements lors du master Politique des biens de santé à Paris V.

Je lis toujours avec beaucoup d'intérêt vos publications dans le domaine des dépenses de médicaments à l'hôpital.

La qualité et la pertinence de vos travaux vous valent d'être cité dans de nombreux rapports nationaux concernant la pharmacie hospitalière. Votre participation active à de nombreux congrès fait de vous un expert reconnu dans le domaine de l'achat hospitalier.

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de ce jury.

**A Madame Florence Taboulet
Professeur de Droit et Economie de la santé à l'Université Paul Sabatier Toulouse III**

Dès notre première rencontre, j'ai été impressionnée par votre enthousiasme et votre passion communicative. Votre rigueur intellectuelle, ainsi que vos réflexions toujours pertinentes m'ont fait progresser sur le chemin exigeant de la recherche.

Vous avez guidé ce travail avec patience et bienveillance pendant ces longues années. Je vous suis infiniment reconnaissante d'avoir toujours été disponible et attentive, et de m'avoir soutenue dans les moments de découragement.

Soyez assurée pour tout cela de ma profonde reconnaissance, ainsi que de mon respect admiratif devant vos qualités professionnelles et humaines.

C'est une très grande chance pour moi d'être à vos côtés pour relever de nouveaux défis, à la fois dans l'enseignement et dans la recherche. Je ferai tout mon possible pour que notre collaboration se poursuive - définitivement - dans la sérénité.

**A Madame Marie Claude Durand
Pharmacien praticien hospitalier, Pôle Pharmacie, CHU de Toulouse**

Cela fait cinq ans que nous partageons le quotidien de l'UF achat approvisionnement gestion, au sein du pôle Pharmacie.

Des prémisses de l'achat national aux déménagements « en série », ces cinq années ont été particulièrement mouvementées. Et au moment où les nouvelles organisations se stabilisent, un nouveau défi s'annonce : celui de définir la place de l'achat au sein des activités pharmaceutiques, et de faire reconnaître la plus value pharmaceutique dans ce domaine.

Votre parfaite connaissance de cette fonction et de ses enjeux, votre engagement et votre force de conviction nous permettront, j'en suis sûre, de dessiner les contours d'une collaboration synergique entre le pharmacien clinicien et le pharmacien acheteur.

Sachez enfin que vos qualités humaines font l'unanimité, de l'UF achat approvisionnement au Groupement de coopération sanitaire UNI HA, au sein duquel je suis convaincue que votre franchise et votre compétence ont permis de faire avancer les choses.

A toute l'équipe 4 de UMR 1027,

et tout particulièrement à Madame Anne Cambon-Thomsen, directrice de recherche,

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre équipe avec beaucoup de bienveillance. Votre rigueur, votre dynamisme et votre ouverture d'esprit restent un modèle pour moi.

A toute l'équipe du bureau « Dépenses de santé et relations avec l'Assurance Maladie » de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques,

et tout particulièrement à Céline Moty-Monnereau, Denis Raynaud, Renaud Legal et Willy Thao-Khamsing,

Grâce à Céline, j'ai la chance de collaborer avec vous depuis 2010. Vos compétences économiques et statistiques me laissent admirative. Toutes nos réflexions communes ont largement alimenté ce travail, et je vous en suis infiniment reconnaissante.

A toute l'équipe Achat-apvisionnement-gestion du Pôle Pharmacie du CHU de Toulouse,

et tout particulièrement à Catherine Guiraud, mais aussi Gaëlle Julians, Marie Watier, Marie Desplechain,

Nous affrontons ensemble le quotidien pas toujours calme du pôle Pharmacie...et je profite de cette occasion pour vous remercier d'être à mes côtés chaque jour : Cathy, pour ta bonne humeur de tous les matins, et ta compétence ; Gaëlle et Marie (W), pour avoir été des internes efficaces et avoir participé, au travers de vos thèses respectives, à ce travail ; et Marie (D), pour avoir « tenu le cap » lors de mes nombreuses absences.

Au personnel de la faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

et tout particulièrement à Monsieur le Doyen Raymond Bastide, sans lequel je ne serais certainement pas arrivée là...

A toute ma famille,

A tous mes amis,

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
PREMIERE PARTIE - ANALYSE DE LA CROISSANCE DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES HOSPITALIERES .	16
CHAPITRE I - METHODOLOGIE D'ANALYSE DE LA CROISSANCE DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES	18
<u>Paragraphe I - Choix méthodologiques dans l'analyse des consommations pharmaceutiques</u>	<u>19</u>
<i>Section 1- Source des données</i>	19
A. Données de ventes	19
B. Recueil sur les médicaments achetés et consommés par les établissements de santé.....	20
C. Médicaments facturés à l'Assurance maladie par les établissements de santé	20
<i>Section 2- Périmètre d'étude</i>	21
A. Champ de la dépense pharmaceutique hospitalière	21
B. Prise en compte de la rétrocession.....	22
<i>Section 3- Mesure des quantités</i>	23
<i>Section 4- Mesure des dépenses</i>	24
<u>Paragraphe II - Mesure de l'évolution des dépenses pharmaceutiques</u>	<u>26</u>
<u>Paragraphe III - Recherche des facteurs explicatifs de la croissance des dépenses</u>	<u>27</u>
<i>Section 1- Contribution à la croissance des dépenses</i>	27
<i>Section 2- Décomposition de l'indice de valeur</i>	29
A. Indice de Laspeyres des prix et indice de Paasche des volumes.....	30
B. Indices de quantité et de structure.....	31
<i>Section 3- Prise en compte des produits « entrants » et « sortants »</i>	33
CHAPITRE II - APPLICATION AU CHU DE TOULOUSE SUR LA PERIODE 2001-2010	35
<u>Paragraphe I - Données générales sur l'évolution de la dépense</u>	<u>36</u>
<i>Section 1- Quantification de la dépense et de son taux de croissance</i>	37
A. Spécialités pharmaceutiques dotées d'AMM	37
B. Spécialités pharmaceutiques sous ATU	38
<i>Section 2- Répartition de la dépense en fonction des classes ATC de niveau 1</i>	39
<i>Section 3- Concentration de la dépense</i>	40
<u>Paragraphe II – Analyse des médicaments contribuant le plus à la croissance des dépenses</u>	<u>42</u>
<i>Section 1- Profil des médicaments contribuant le plus à la croissance des dépenses</i>	42
A. Contributions par classes thérapeutiques	43
B. Contributions par classes d'âge	44
C. Contributions par classes de prix unitaire	45
D. Contributions en fonction du niveau d'amélioration du service médical rendu.....	45
E. Contributions en fonction des modalités de financement	47
<i>Section 2- Caractéristiques des dix molécules contribuant le plus à la croissance des dépenses</i>	49
<u>Paragraphe III - Décomposition prix, quantité, structure</u>	<u>56</u>
<i>Section 1- Décomposition de l'évolution de la dépense globale</i>	56

Section 2- Décomposition de l'évolution de la dépense par modalités de financement.....	58
Section 3- Interprétation de l'indice de structure.....	61
CHAPITRE III - IMPACT DE L'EFFET DE STRUCTURE SUR LES DEPENSES GLOBALES : EXEMPLE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA	
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	64
<u>Paragraphe I - Matériel et méthodes</u>	<u>67</u>
Section 1- Sources de données	67
Section 2- Détermination des coûts	68
Section 3- Analyse statistique	69
<u>Paragraphe II - Résultats</u>	<u>69</u>
Section 1- Comparaison leflunomide/etanercept.....	69
Section 2- Impact de l'etanercept sur le coût de prise en charge.....	72
<u>Paragraphe III - Synthèse des résultats et discussion</u>	<u>75</u>
Section 1- Comparaison leflunomide/etanercept.....	75
Section 2- Impact de l'etanercept sur le coût de prise en charge.....	78
CHAPITRE IV - BILAN DE L'ANALYSE DE LA CROISSANCE DES DEPENSES	82
<u>Paragraphe I- Facteurs explicatifs de la croissance</u>	<u>83</u>
Section 1- Facteurs démographiques et épidémiologiques	83
A. Facteurs démographiques	83
B. Facteurs épidémiologiques.....	84
1) Cancérologie.....	84
2) Autres pathologies	85
Section 2- Progrès thérapeutique.....	86
Section 3- Modalités de régulation	88
<u>Paragraphe II - Efficacité de la dépense</u>	<u>90</u>
Section I- Efficience	91
A. Efficience du progrès médical.....	92
1) Mesure de l'impact du progrès médical sur l'espérance de vie	92
2) Mesure de l'impact du progrès médical sur la qualité de vie.....	93
3) Mesure de l'impact du progrès médical sur le recours au soin.....	93
B. Efficience des pratiques.....	94
Section II- Equité	96
<u>Paragraphe III – Conciliation des principes constitutionnels en matière de santé</u>	<u>98</u>
Section 1- Compétence du législateur	99
Section 2- Art du choix dans la règle juridique.....	102
DEUXIEME PARTIE - REGULATION DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES HOSPITALIERES	103
CHAPITRE I - EVALUATION DES MEDICAMENTS	103
<u>Paragraphe I - Règles d'évaluation des médicaments utilisés dans les établissements de santé.....</u>	<u>104</u>
Section 1- Evaluation centralisée	107
A. Sécurité sanitaire	107
1) Evaluation initiale.....	109

2) Réévaluation	113
B. Sécurité sociale	117
1) Avis de la Commission de la transparence	118
2) Agrément aux collectivités	125
3) Statuts particuliers de certains médicaments	127
C. Evaluation centralisée : résultats	133
1) Limites de l'évaluation en vue de la sécurité sanitaire	134
2) Sécurité sociale : absence de sélectivité	139
3) « Confusion des genres »	143
<i>Section 2- Evaluation décentralisée</i>	<i>145</i>
A. Organisation	145
1) Echelon régional	145
2) Echelon local	149
B. Processus de sélection	152
1) Acteurs de l'évaluation locale	153
2) Critères de l'évaluation locale	154
C. Evaluation décentralisée : résultats	159
<u>Paragraphe II - Exceptions aux règles.....</u>	<u>162</u>
<i>Section 1- Evaluations « allégées » en vue de la prise en charge.....</i>	<i>162</i>
<i>Section 2- Prise en charge en dehors des indications remboursables</i>	<i>164</i>
A. Contrat de bon usage	165
1) Protocoles thérapeutiques temporaires	165
2) Prescriptions hors référentiels	167
B. Prise en charge dérogatoire dans le cas des ALD.....	169
<u>Paragraphe III - Efficience et équité de l'évaluation : synthèse</u>	<u>172</u>
<i>Section 1- Efficience du processus d'évaluation</i>	<i>173</i>
A. Faible sélectivité de la prise en charge	174
B. Articulation non optimisée des différentes évaluations	176
1) Disponibilité locale des données issues de l'évaluation nationale.....	176
2) Pertinence au niveau local des critères d'évaluation nationaux	178
3) Décentralisation et efficience.....	180
C. Absence de calcul économique	181
1) Evaluation centralisée et calcul économique	182
2) Evaluation locale et calcul économique	183
<i>Section 2- Equité du processus d'évaluation</i>	<i>187</i>
A. Transparence et équité.....	187
B. Décentralisation et équité	189
CHAPITRE II - DETERMINATION DU PRIX	191
<u>Paragraphe I - Fixation des tarifs de responsabilité au niveau national</u>	<u>192</u>
<i>Section 1- Dispositions du code de la sécurité sociale</i>	<i>193</i>
A. Missions du CEPS	193
1) Fixation des tarifs	194

2)	Calcul des remises	195
3)	Suivi des dépenses de médicaments remboursés	196
4)	Amélioration de l'efficacité des dépenses de médicaments	196
B.	Organisation du CEPS.....	197
1)	Composition du CEPS	197
2)	Modalités de fonctionnement.....	198
C.	Critères de fixation des tarifs de responsabilité des médicaments hors GHS.....	199
<i>Section 2- Critères de l'accord cadre Etat-industrie</i>		<i>200</i>
A.	Critères de fixation des tarifs.....	200
B.	Amélioration de l'efficacité des dépenses de médicaments.....	203
1)	Médicaments innovants, orphelins, et pédiatriques.....	203
2)	Médicaments orphelins.....	204
3)	Médicaments indispensables	204
<i>Section 3- Pratique du CEPS</i>		<i>205</i>
A.	Modalités de prise en compte de l'ASMR.....	205
B.	Prise en compte de la sécurité d'approvisionnement	206
C.	Réévaluation quinquennale des prix en fonction de la référence européenne.....	207
D.	Encadrement de la marge des établissements	208
<i>Section 4- Résultats.....</i>		<i>209</i>
A.	Fixation des tarifs de responsabilité	209
B.	Application des remises.....	211
C.	Rémunération de l'innovation	212
<u>Paragraphe II - Achat des médicaments dans les établissements de santé</u>		<u>215</u>
<i>Section 1- Encadrement juridique et stratégie d'achat</i>		<i>215</i>
A.	Principes	216
B.	Stratégie d'achat.....	217
1)	Volume d'achat	217
1)	Concurrence	219
<i>Section 2- Notion d'équivalence thérapeutique</i>		<i>221</i>
A.	Equivalence thérapeutique selon la règle de droit.....	222
1)	Définitions juridiques de l'équivalence thérapeutique	222
2)	Conséquences de l'octroi du statut d'équivalent.....	228
B.	Notion conflictuelle	230
1)	Contestation au nom des logiques d'acteurs	231
2)	Limites intrinsèques	234
<i>Section 3- Choix de l'offre économiquement la plus avantageuse</i>		<i>240</i>
A.	Modalités de définition de l'offre économiquement la plus avantageuse	242
1)	Critères de choix des offres.....	242
2)	Notation des offres	242
3)	Pondération des critères	244
B.	Mesure de l'impact sur le choix des offres	244
1)	Impact des modalités de notation du prix sur le classement des offres	246

2) Impact de la pondération qualité/prix sur le classement des offres	246
3) Impact économique du couple notation/pondération.....	246
4) Impact économique des modalités de notation de la qualité des offres	247
C. Choix de l'offre économiquement la plus avantageuse : synthèse.....	249
<i>Section 4- Examen des pratiques anticoncurrentielles.....</i>	<i>254</i>
A. Remises pour ventes liées	255
B. Dénigrement des génériques.....	256
C. Prix prédateurs	257
<u>Paragraphe III - Mesure de la variabilité des prix.....</u>	<u>260</u>
<i>Section 1- Variabilité intra établissement</i>	<i>260</i>
A. Analyse de l'effet prix	262
B. Pourcentage d'évolution du prix unitaire	267
C. Discussion	268
1) Validité interne.....	268
2) Validité externe	271
<i>Section 2- Variabilité inter établissements.....</i>	<i>274</i>
A. Analyse des données publiées	275
B. Etude sur les données du recueil DREES sur le médicament dans les établissements de santé.....	276
1) Variabilité intra UCD des prix	277
2) Variabilité inter établissements des prix	283
<u>Paragraphe IV – Prix des médicaments à l'hôpital : synthèse.....</u>	<u>290</u>
<i>Section 1- Fonctionnement séquentiel utilité / prix.....</i>	<i>291</i>
A. Médicaments sans valeur thérapeutique ajoutée	291
B. Médicament avec valeur thérapeutique ajoutée	292
<i>Section 2- Quelles incitations pour les établissements ?</i>	<i>293</i>
CONCLUSION	295
BIBLIOGRAPHIE	298

LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR	association française de normalisation
AFSSAPS	agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANAES	agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
APHIF	association de pharmacie hospitalière d'Ile de France
AP-HP	assistance publique - hôpitaux de Paris
ARH	agence régionale d'hospitalisation
ASMR	amélioration du service médical rendu
ATC	anatomique, thérapeutique et chimique
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
CEDIT	comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CEPP	commission d'évaluation des produits et prestations
CEPS	comité économique des produits de santé
CHMP	committee for medicinal products for human use
CHU	centre hospitalier universitaire
CME	commission médicale d'établissement
CMP	code des marchés publics
CNAMTS	caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
COMEDIMS	commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
CPD	conditions de prescription et de délivrance
CSP	code de la santé publique
CSS	code de la sécurité sociale
DCI	dénomination commune internationale
DGS	direction générale de la santé
DGOS	direction générale de l'offre de soins
DREES	direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques
DSS	direction de la sécurité sociale
EC	écart-type
EMA	european medicine agency
EPAR	rapport européen public d'évaluation
FDA	food and drug administration
GHS	groupe homogène de séjours

GIS	groupement d'intérêt scientifique
HAS	haute autorité de santé
ICH	international conference on harmonisation
INCa	institut national du cancer
INSERM	institut national de la santé et de la recherche médicale
LEEM	les entreprises du médicament
MEAH	mission nationale d'expertise et d'audit hospitalier
OCDE	organisation de coopération et de développement économiques
OMEDIT	observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique
OMS	organisation mondiale de la santé
PGR	plan de gestion des risques
PH	prescription hospitalière
PIH	prescription initiale hospitalière
PMSI	programme de médicalisation des systèmes d'information
PRS	prescription réservée à certains spécialistes
PUI	pharmacie à usage intérieur
RAPPE	rapport public d'évaluation
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RH	réservé à l'hôpital
SEM	service évaluation des médicaments
SMR	service medical rendu
SP	surveillance particulière
T2A	tarification à l'activité

INTRODUCTION

Que sait-on des dépenses pharmaceutiques hospitalières ?

Contrairement aux dépenses ambulatoires de médicaments, elles ne font pas l'objet d'une ligne autonome au sein de la consommation de soins et de biens médicaux des Comptes de la santé ; elles alimentent l'agrégat de la consommation de soins hospitaliers.

Et pourtant, des liens forts l'unissent à la dépense de médicaments en ville. Tout d'abord, les produits utilisés sont – en grande partie - les mêmes dans le secteur ambulatoire et dans le secteur hospitalier. Les mêmes acteurs nationaux interviennent : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la Haute autorité de santé, ou encore le Comité économique des produits de santé. Ensuite, au travers des prescriptions hospitalières exécutées en ville, l'hôpital devient le donneur d'ordre d'une dépense qui pèse sur le budget ambulatoire. Et pour finir de brouiller les pistes, dans le cadre de l'activité de rétrocession, les dépenses de certains médicaments achetés et délivrés par un établissement de santé sont incluses dans les dépenses ambulatoires, dans les Comptes de la santé.

Et pourtant, malgré la similitude des produits, des acteurs, et la perméabilité des frontières entre secteur hospitalier et secteur ambulatoire, les faits sont là : sur la période 1999-2009, le taux de croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital est de 8,8%, contre 4,5% pour les dépenses de médicaments en ville.

Est-ce un problème en soi ? Un premier préalable est de connaître les modalités de financement de cette dépense. Les Comptes de la santé apportent une réponse claire et stable : les soins hospitaliers, y compris la dépense pharmaceutique hospitalière, sont financés à plus de 90% par la Sécurité sociale, les 10% restants étant partagés entre les complémentaires et les ménages. Un deuxième préalable est de rappeler que l'Assurance maladie française repose sur les principes d'universalité et de solidarité. En vertu de ces principes, ses ressources sont limitées ; cette limite reflète le montant que la Nation est prête à consacrer à l'amélioration de l'état de santé de chaque citoyen. Or le taux de croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital se révèle bien supérieur au taux de croissance consenti pour les dépenses d'Assurance maladie.

Ces éléments préalables légitiment une analyse approfondie de la croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital.

Il est tout d'abord nécessaire de comprendre les facteurs explicatifs de la croissance (*Partie I*). Deux approches peuvent être utilisées de façon complémentaire. L'une, plus « médicalisée » consiste à s'intéresser aux caractéristiques des médicaments qui contribuent le plus à cette croissance. L'autre, plus « économique », mesure la participation de trois facteurs – prix, quantité, structure – à l'évolution des dépenses.

Cette dépense résulte de choix, qui portent sur deux déterminants de la dépense : son périmètre, et le prix unitaire des médicaments. La définition du périmètre de la dépense se fait à l'échelle des produits, mais aussi plus finement, à l'échelle des indications dans lesquelles ils sont utilisés. Pour cela, les médicaments sont évalués sur plusieurs critères, et par différents acteurs, à la fois nationaux, régionaux et locaux, qui font sur la base de ces critères, des choix parmi l'offre de médicaments. Ensuite, la détermination du prix peut faire appel à plusieurs mécanismes, qui s'échelonnent d'une liberté à une administration complètes, et entre lesquelles il faut faire un –ou plusieurs- choix.

Ces choix, qui déterminent le niveau de la dépense, sont d'ordre politique, et s'expriment au travers de la règle de droit, qui en cela constitue un véritable « art de la décision ». Il s'agit de tendre vers une dépense de référence, ayant fait l'objet d'un arbitrage collectif, tout en respectant les principes constitutionnels de droit à la protection de la santé et d'équité. Or « le mode de fonctionnement d'un système asservi dans lequel la grandeur réglée tend à se rapprocher d'une grandeur de référence » définit, selon le Larousse, un système de régulation. Il est donc bien légitime de parler de régulation de la dépense pharmaceutique.

La confrontation des déterminants de la croissance des dépenses pharmaceutiques hospitalières avec les règles établies pour la réguler permet de questionner l'efficacité de cette dépense, à l'aune de deux critères : l'efficacité, et l'équité (*Partie II*).

LISTE DES PUBLICATIONS EN RAPPORT AVEC LA THESE

- Méthodes de mesure des consommations médicamenteuses : application aux antibiotiques. Sommet A, Juillard-Condât B, Cestac P, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. *Thérapie*. 2006 ;60 :553-9
- Une comparaison des ventes d'antihypertenseurs dans cinq pays européens en 2009 : décomposition prix, quantité, structure. Thao Khamsing W, Juillard-Condât B, Clerc ME. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques -Les dépenses d'antihypertenseurs en France : éclairage international et mise en perspective historique - Dossier Solidarité Santé, sous presse
- Le marché des antihypertenseurs en médecine de ville : une analyse rétrospective sur trente ans (1980-2010). Clerc ME, Juillard-Condât B, Legal R, Thao-Khamsing W. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques - Les dépenses d'antihypertenseurs en France : éclairage international et mise en perspective historique - Dossier Solidarité Santé, sous presse
- Ten years of hospital pharmaceutical expenditure in a French university hospital : effect of price, quantity, and structure. Juillard-Condât B, Julians G, Durand MC, Taboulet F. *Applied Health Economics and Policy*, soumis
- Cost of rheumatoid arthritis in france: comparison leflunomide/etanercept». Juillard-Condât B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F. *Thérapie*. 2007 Mar-Apr;62(2):137-42
- Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis : results from a French observational study. Juillard-Condât B, Constantin A, Cambon Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F. *Joint Bone Spine* 2008 ; 75, 1: 25-28
- SMR et ASMR : quelle utilité dans le contexte hospitalier ? Juillard-Condât B, Durand MC, Taboulet F. *Journal d'Economie Médicale* ; 2008, vol 26 n°5.

- Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes. Gallini A, Juillard-Condât B, Saux MC, Taboulet F. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Nov;72(5):823-831
- Le périmètre en mosaïque des médicaments remboursables : pourquoi tant d'exceptions ? Juillard-Condât B, Taboulet F. *Médecine & Droit*, 2010, n°103, p 122-133
- Le périmètre du champ des médicaments remboursables en France : quelle transparence? Juillard-Condât B, Taboulet F. *Revue de l'Institut de Recherche en Droit Européen, International et Comparé (IRDEIC)* 2009, p 267-297
- L'équivoque de la notion d'équivalence thérapeutique en France. Juillard-Condât B, Taboulet F. *Revue de Droit sanitaire et social*, accepté avec réduction.
- Pondération des critères d'attribution des offres : application à l'achat de médicaments. Juillard-Condât B, Blaisot M, Lafont J, Durand MC. *Gestions Hospitalières*, n° 479 , octobre 2008
- Achat des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation nominative. Juillard-Condât B, Rouch L, Durand MC, Plard C, Coulon S, Poisson N. *Gestions Hospitalières* n° 499, octobre 2010
- Les facteurs de variabilité du prix du médicament dans les établissements de santé : une approche empirique ». Juillard-Condât B, Legal R, Thao-Khamsing W. Communication orale aux 32^è Journées des Economistes de la Santé Français (JESF), Lyon – 2 et 3 décembre 2010
- Facteurs explicatifs de la variabilité du prix des médicaments à l'hôpital : illustration au CHU de Toulouse en 2009. Juillard-Condât B, Watier M, Durand MC, Taboulet F. *Journal d'Economie Médicale*, soumis

PREMIERE PARTIE - ANALYSE DE LA CROISSANCE DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES HOSPITALIERES

La mesure de la croissance des dépenses pharmaceutiques hospitalières et son analyse constituent un préalable indispensable à toute réflexion sur la maîtrise de ces dépenses. La justesse et la profondeur de cette analyse conditionnent la pertinence des propositions qui en sont issues.

Au niveau le plus fin, la dépense d'un médicament résulte du produit de la quantité utilisée de ce médicament par son prix unitaire ; et lorsqu'on parle de dépense pharmaceutique à l'échelle d'un établissement de santé, il s'agit de faire la somme de chacune de ces dépenses pour l'ensemble des médicaments utilisés dans cet établissement. Cette première définition fait émerger trois déterminants de la dépense : les quantités, le prix, et le périmètre des médicaments utilisés.

Ces trois déterminants soulèvent tout d'abord plusieurs questions méthodologiques (*Chapitre I*). Comment mesure-t-on les quantités de médicaments ? Quel prix unitaire choisit-on ? Et comment se définit le périmètre de la dépense ? Derrière chacune de ces questions se trouve un choix méthodologique qui doit être explicité avant toute mesure de l'évolution des dépenses.

Ces trois déterminants constituent ensuite autant de facteurs explicatifs de l'évolution de la dépense. La variation des quantités utilisées, le changement des prix, ou encore la modification de la nature des médicaments consommés ont en effet un impact sur la dépense. L'enjeu est donc de décomposer l'évolution des dépenses pour faire apparaître le rôle de chacun de ces facteurs. La méthodologie de cette décomposition est connue, mais encore faut-il disposer des données nécessaires pour réaliser une telle analyse. En effet, cette décomposition n'est possible que sur des données détaillées apportant à la fois des informations sur les prix et sur les quantités, et n'est pertinente que sur des séries temporelles suffisamment longues.

Et c'est certainement ce point qui explique la rareté des études dans le domaine des dépenses pharmaceutiques hospitalières. Jusqu'en 2005, on ne disposait que des chiffres de ventes des laboratoires pharmaceutiques pour approcher les dépenses de médicaments à l'hôpital en France. A compter de 2005, un premier recueil expérimental des consommations pharmaceutiques hospitalières a été mis en place par la Direction de la recherche, des études,

de l'évaluation et des statistiques (DREES), au niveau des centres hospitaliers universitaires (CHU) et des centres de lutte contre le cancer (CLCC). Ce recueil a atteint un bon niveau de représentativité à partir de 2008, mais cela ne permet pas encore un recul temporel suffisant pour dégager des tendances profondes. Nous avons donc choisi d'analyser la croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital en utilisant les données détaillées issues du CHU de Toulouse, sur une période de 10 ans (*Chapitre II*). Il s'agit d'un établissement de santé à vocation régionale, dont l'activité peut être considérée comme représentative des établissements de sa catégorie (Annexe 1).

Les résultats obtenus mettent en évidence une croissance rapide des dépenses, ainsi que l'impact majeur de l'innovation sur cette croissance. De ce fait, nous avons choisi de sortir du cadre des dépenses pharmaceutiques hospitalières, afin de donner un aperçu plus large de l'impact des médicaments innovants sur le système de santé. L'exemple choisi est celui de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, dans le secteur ambulatoire (*Chapitre III*).

Dans un contexte où pèse une contrainte sur les ressources, le taux de croissance élevé des dépenses de médicaments à l'hôpital nécessite de questionner l'efficacité de cette dépense. Et la connaissance de ses facteurs contributifs permet de structurer la réflexion sur l'utilisation optimale des ressources. Cette optimisation nécessite de faire des choix, et conduit à s'interroger sur la responsabilité et l'expression de ces choix (*Chapitre IV*).

Chapitre I - Méthodologie d'analyse de la croissance des dépenses pharmaceutiques

Nous aborderons dans cette première partie les indicateurs utilisés dans le contexte de l'analyse des dépenses de médicaments. Nous verrons que trois étapes sont nécessaires à cette analyse.

Il s'agit dans un premier temps de quantifier la dépense pharmaceutique. A partir de quelles sources peut être quantifiée cette dépense ? Cette dépense est évaluée à partir de la mesure des quantités consommées, qui sont ensuite valorisées avec un prix unitaire. L'unité choisie pour la mesure de la consommation de médicament, ainsi que le prix utilisé pour la valorisation doivent être précisés, car ils conditionnent la bonne interprétation des résultats (*Paragraphe I*).

Dans un deuxième temps, la dépense peut être comparée à une dépense de référence, afin d'en mesurer l'évolution (*Paragraphe II*). L'évolution est quantifiée sous la forme d'un taux de croissance, ou encore d'un indice de valeur. Quant à la référence utilisée, elle est le plus souvent historique : on mesure par exemple le taux de croissance de la dépense entre l'année n et l'année $n-1$. Mais cette référence peut également être géographique : par exemple, on peut comparer les dépenses en France avec les dépenses dans un autre pays, à l'aide d'un indice de valeur.

Enfin, dans un troisième temps, après avoir quantifié l'évolution des dépenses, l'objectif est de mettre en évidence les facteurs explicatifs de cette évolution (*Paragraphe III*). Une première approche empirique consiste à réaliser une partition de l'ensemble des médicaments, puis à calculer la contribution de chacune de ces partitions à la croissance des dépenses. Une deuxième approche consiste à décomposer l'indice de valeur sous la forme du produit de trois indices : indice de quantité, de prix et de structure.

Paragraphe I - Choix méthodologiques dans l'analyse des consommations pharmaceutiques

Nous envisagerons dans ce paragraphe les modalités de mesure des consommations pharmaceutiques, en explicitant les choix méthodologiques impliqués, à la fois au niveau de la source des données (*Section 1*), du périmètre de la dépense (*Section 2*), de la mesure des quantités (*Section 3*) et de la valorisation de ces quantités (*Section 4*).

Section 1- Source des données

Il existe trois sources principales de données sur les consommations pharmaceutiques hospitalières :

- les données de ventes, recueillies auprès des laboratoires pharmaceutiques par des organismes privés ou publics (*A*),
- les données d'achat et de consommation issues des établissements de santé, recueillies par la DREES (*B*),
- les données de remboursement de l'Assurance maladie, qui ne concernent pour le secteur hospitalier que certaines catégories de médicaments (*C*).

A. Données de ventes

Les données privées sont celles du Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (GERS), ainsi que de l'Intercontinental marketing services (IMS).

Le GERS recueille auprès des laboratoires pharmaceutiques et des grossistes répartiteurs les données de ventes respectivement directes et indirectes aux établissements de santé. Cette source de données peut être considérée comme exhaustive. En revanche, les informations produites par IMS sur les ventes de médicaments à l'hôpital, à partir de son Enquête hôpital public privé (EHPP) sont des données d'enquête issues d'un échantillon de 800 établissements de santé représentatifs [1].

Les données de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) s'appuient également sur les déclarations de ventes des laboratoires pharmaceutiques. En effet, en France¹, « les médicaments et les produits bénéficiaires d'une autorisation de mise

¹ Article L. 5121-17 csp

sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou par l'Union européenne, ou bénéficiaires d'une autorisation d'importation parallèle (...), sont frappés d'une taxe annuelle perçue par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (...). La taxe annuelle (...) est fixée par décret dans la limite de 26 000 € par spécialité pharmaceutique et produit bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (...). Elle est due par le titulaire de cette autorisation. L'assiette de la taxe est constituée par le montant des ventes de chaque médicament ou produit réalisées au cours de l'année civile précédente, à l'exclusion des ventes à l'exportation ».

C'est dans ce cadre que l'AFSSAPS recueille auprès de l'industrie pharmaceutique les chiffres de ventes de toutes les spécialités pharmaceutiques, valorisés au prix de vente effectif ; ces données servent de base au calcul de la taxe sur les spécialités pharmaceutiques dont sont redevables les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

B. Recueil sur les médicaments achetés et consommés par les établissements de santé

Les médicaments achetés et consommés par les établissements de santé font l'objet depuis 2005 d'un recueil par la DREES. Ce recueil a été mis en place à la suite de recommandations du Conseil national de l'information statistique [2]. En 2005 un premier recueil d'information a été réalisé, à titre expérimental, sur les médicaments achetés par les établissements de santé et délivrés aux unités de soins ou revendus au public au cours de l'année 2004 [3]. Il ne concernait que les CHU et les CLCC. Ce recueil a été étendu en 2006 aux centres hospitaliers (CH) et aux établissements privés à but lucratif ou non. Il collecte des informations détaillées d'achat et de consommation de médicaments, issues des systèmes d'information des établissements. Il a été reconduit en 2007 pour les mêmes catégories d'établissements. En 2008, sa représentativité est de 70% en termes d'activité.

C. Médicaments facturés à l'Assurance maladie par les établissements de santé

L'Assurance maladie dispose des données de consommations de certaines catégories de médicaments, qui lui sont directement facturées par les établissements de santé. Il s'agit des médicaments rétrocédables et des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation.

Section 2- Périmètre d'étude

La question du périmètre d'analyse des dépenses de médicaments dans les établissements de santé soulève deux questions principales :

- comment sont définis le champ des médicaments concernés, et celui des établissements de santé ?
- comment sont pris en compte les médicaments rétrocedés, c'est-à-dire délivrés par des établissements de santé à des patients non hospitalisés ?

A. Champ de la dépense pharmaceutique hospitalière

Tout d'abord, lorsqu'on parle de dépense de médicament dans les établissements de santé, deux périmètres doivent être définis : celui des établissements de santé, et celui des médicaments.

Le périmètre des établissements de santé ne pose pas de question majeure dans la mesure où la notion d'établissement de santé est clairement définie dans le code de la santé publique ; notons cependant que les données recueillies par IMS ne concernent pas les établissements indépendants non rattachés à une entité juridique, tels que les établissements de soins de longue durée, ou les établissements de soins de suite et de réadaptation fonctionnelle.

La définition du périmètre des médicaments est plus délicate. Le code de la santé publique définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »². Plusieurs catégories de médicaments sont citées : les spécialités pharmaceutiques, mais aussi les préparations hospitalières, magistrales et officinales... Les bases de données relatives à la dépense de médicaments à l'hôpital, citées dans le paragraphe précédent, concernent en fait les dépenses de spécialités pharmaceutiques. C'est ce que nous analyserons. Désormais, le terme de médicament devra être compris comme « spécialité pharmaceutique » exclusivement.

² Article L. 5111-1 csp

Or le code de la santé publique définit une spécialité pharmaceutique comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale »³. Ce n'est pas l'existence d'une AMM qui définit la spécialité pharmaceutique ; par conséquent, les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sont des spécialités pharmaceutiques. Les dépenses afférentes aux ATU sont-elles pour autant incluses dans les différentes sources sur les dépenses de médicaments à l'hôpital ?

Il est clair que les données collectées par l'AFSSAPS n'incluent pas les ventes de médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation, qui ne sont pas soumises à la taxe annuelle. Les données du recueil de la DREES incluent les médicaments sous ATU de cohorte. Concernant les données du GERS et d'IMS, et de l'Assurance maladie, elles sont structurées sur le code affecté aux unités communes de dispensation (UCD) par le Club inter-pharmaceutique. Or en théorie, cette codification inclut les médicaments sous AMM, sous ATU de cohorte et sous ATU nominatives⁴.

B. Prise en compte de la rétrocession

Le deuxième questionnement à propos du périmètre des dépenses de médicaments à l'hôpital concerne l'activité de rétrocession [229]. La rétrocession représente la délivrance de médicaments à des patients non hospitalisés par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé⁵. Notons que les médicaments délivrés aux patients non hospitalisés représentent entre 30% [4] et 40% [5] des dépenses de médicaments dans les hôpitaux, et que la dépense correspondante est affectée au secteur ambulatoire dans les Comptes de la Santé. C'est la raison pour laquelle dans notre analyse de la croissance des dépenses pharmaceutiques au CHU de Toulouse, nous n'incluons pas les montants rétrocedés.

Lorsque les consommations hospitalières sont recueillies auprès des laboratoires pharmaceutiques, il est impossible de distinguer la part rétrocedée. Ainsi, les données issues de l'AFSSAPS, du GERS ou d'IMS ne permettent pas d'identifier les dépenses de médicaments rétrocedés. En revanche, cette distinction est possible dans les données issues du recueil de la DREES et l'Assurance maladie.

³ Article L. 5111-2 csp

⁴ Source <http://www.cipclub.org/>

⁵ Article L. 5126-4 csp

Section 3- Mesure des quantités

La première partie de l'article :

Méthodes de mesure des consommations médicamenteuses : application aux antibiotiques. Sommet A, Juillard-Condât B, Cestac P, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Thérapie. 2006 ;60 :553-9

présenté en annexe 3 présente et compare les principales méthodes de mesure de la consommation médicamenteuse. Les consommations pharmaceutiques sont le plus souvent exprimées en nombre de boîtes, ou en nombre d'unités ou encore en nombre de doses définies journalières. L'unité utilisée est souvent dérivée de l'outil de codification des médicaments utilisé.

Dans le secteur ambulatoire, c'est le code CIP⁶ qui est le plus utilisé. Ce code identifie un médicament par sa composition qualitative et quantitative en principe actif, sa marque, sa forme pharmaceutique, mais aussi la taille de son conditionnement. Un même médicament aura ainsi deux codes CIP différents selon qu'il est conditionné en boîtes de 28 ou en boîtes de 56. Par extension, on aura tendance à exprimer les quantités utilisées en nombre de CIP, c'est-à-dire en nombre de boîtes. L'expression des consommations médicamenteuses en nombre de boîtes présente deux inconvénients majeurs : elle ne prend en compte ni le nombre d'unités par conditionnement, ni le dosage de principe actif dans chaque unité.

Dans les établissements de santé, c'est le code UCD⁷ qui est utilisé. Ce code identifie un médicament par sa composition qualitative et quantitative en principe actif, sa marque, et sa forme pharmaceutique. La taille du conditionnement n'est pas prise en compte dans le code UCD. Au sens strict, UCD signifie « unité commune de dispensation », car à l'origine ce terme désignait la plus petite unité non fractionnable qui peut être délivrée (un comprimé, une gélule, une ampoule, un flacon...). L'expression des consommations médicamenteuses en unités communes de dispensation ne prend pas en compte le dosage du principe actif par unité.

Pour pallier ce dernier point, il est possible de recourir à l'expression des consommations médicamenteuses en nombre de doses définies journalières [6]. La dose définie journalière est

⁶ Club inter pharmaceutique

⁷ Unité commune de dispensation

définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme la quantité de principe actif correspondant à la posologie journalière théorique du médicament. L'expression des quantités consommées en doses définies journalières prend donc en compte la quantité de principe actif présente dans chaque unité ; elle traduit le nombre de traitements journaliers consommés.

Dans le contexte de notre analyse, où l'objectif est de décomposer la croissance des dépenses en trois facteurs (prix, quantité, structure), l'expression des quantités consommées en doses définies journalières permet une plus grande précision. Ainsi, dans une situation où une présentation contenant 100 mg de principe actif serait substituée par une autre contenant 200 mg du même principe actif :

- si l'analyse de la croissance des dépenses est conduite en unités standard, on va mettre en évidence une diminution des quantités consommées, ce qui constitue un artefact dans la mesure où les quantités consommées de principes actifs sont les mêmes ; d'autre part, la présentation à 200 mg va être considérée comme un nouveau produit, dont le prix ne pourra pas être comparé à celui de deux présentations à 100 mg ;
- si l'analyse de la croissance des dépenses est conduite en doses définies journalières, on ne mettra pas en évidence d'impact sur les quantités consommées, et le prix par DDD pourra être comparé entre les deux présentations.

Cependant Gerthdam [7] souligne que lorsqu'on évalue des indices sur des données agrégées, le fait de prendre en compte les quantités en nombre de boîtes ou en doses définies journalières n'a pas d'incidence significative. Notons par ailleurs que la totalité des quantités de médicaments consommées par un établissement de santé ne peut pas être convertie en doses définies journalières ; en effet, ces doses ne sont pas définies pour la totalité des médicaments. Nous avons donc utilisé dans le cadre de notre étude des quantités de médicaments exprimées en unités communes de dispensation.

Section 4- Mesure des dépenses

Les dépenses sont obtenues par la valorisation des quantités consommées. Cette valorisation nécessite le recours à un prix unitaire. Cette notion de prix unitaire peut varier notamment en fonction du contexte de régulation du prix des médicaments.

Plusieurs types de prix unitaires peuvent être utilisés :

- le prix fabricant ;

- dans un contexte de liberté des prix : le dernier prix d'achat, ou le prix moyen d'achat ;
- dans un contexte de fixation des prix par l'Etat : le prix fixé, qui peut inclure la marge du grossiste répartiteur et celle du pharmacien ;
- dans un contexte de prise en charge partielle par l'Assurance maladie : le prix remboursé ;
- dans un contexte de fixation d'un prix de référence : le tarif de responsabilité.

Dans le contexte de l'analyse des dépenses de médicaments à l'hôpital, c'est le dernier prix d'achat qui constitue la valeur la plus pertinente. En effet, les prix des médicaments sont libres dans les établissements de santé depuis 1987. Les modalités d'achat des médicaments sont encadrées par les dispositions du code des marchés publics dans les établissements publics de santé, et par le code du commerce dans les établissements privés. La formation des prix résulte donc soit d'une négociation, soit d'une mise en concurrence dans le cadre d'un appel d'offres. Et dans les établissements de santé, l'existence d'écart importants entre le prix fabricant et le prix d'achat sont vraisemblables.

Les données issues des ventes de médicaments par les laboratoires pharmaceutiques seront le plus souvent valorisées au prix fabricant ; c'est le cas des données du GERS et d'IMS. En revanche, les données collectées par l'AFSSAPS incluent le prix de vente effectif des spécialités pharmaceutiques.

La DREES recueille tous les ans auprès des établissements de santé leur prix moyen d'achat ainsi que leur dernier prix d'achat.

Concernant les données de l'Assurance maladie, le cas des médicaments rétrocédables et celui des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation doivent être individualisés. Dans le cas des médicaments rétrocédables, les médicaments sont facturés par les établissements de santé à l'Assurance maladie au tarif de responsabilité, et remboursées à hauteur de ce tarif. La totalité de la différence entre tarif de responsabilité et prix d'achat revient à l'établissement de santé ; l'Assurance maladie ne « connaît » donc pas le prix d'achat de chaque établissement. Pour les médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, l'établissement transmet à l'Assurance maladie son prix d'achat, et seulement 50% de la différence entre prix d'achat et tarif de responsabilité revient à l'établissement à titre d'intéressement. Dans ce dernier cas, l'Assurance maladie a accès aux prix d'achat des établissements.

Nous avons vu dans ce premier paragraphe que l'évaluation des dépenses pharmaceutiques ne peut être correctement interprétée qu'en connaissant les choix méthodologiques effectués, notamment concernant le périmètre étudié, l'unité de mesure des quantités de médicaments, ainsi que le prix utilisé pour la valorisation des quantités consommées. Nous allons envisager dans le paragraphe suivant les modalités de mesure de l'évolution des dépenses pharmaceutiques.

Paragraphe II - Mesure de l'évolution des dépenses pharmaceutiques

L'évolution des dépenses entre t et $t+n$ se mesure au travers du calcul du taux de croissance que l'on appelle également indice de valeur :

$$I_{\text{valeur } t+n/t} = \frac{C_{t+n}}{C_t}$$

où C_{t+n} et C_t représentent les dépenses de médicament respectivement à l'année $t+n$ et t .

Le taux de croissance annuel moyen est calculé en prenant la racine à la puissance n du rapport du chiffre d'affaires de l'année courante sur celui de l'année de base.

$$TCAM = (\sqrt[n]{C_{t+n} / C_t} - 1) * 100$$

L'évolution des dépenses entre deux périodes peut ainsi être quantifiée par le calcul du taux de croissance et du taux de croissance annuel moyen. Nous allons voir dans le paragraphe suivant comment on peut évaluer l'impact de différents facteurs sur ce taux de croissance.

Paragraphe III - Recherche des facteurs explicatifs de la croissance des dépenses

Nous présenterons successivement deux démarches destinées à mettre en évidence l'impact de certains facteurs sur la croissance des dépenses.

La première, empirique, peut être qualifiée « d'ouverte » puisqu'elle autorise la mesure de l'impact de multiples facteurs sur la croissance des dépenses. Il s'agit en effet de réaliser une partition des médicaments en fonction de caractéristiques dont on souhaite mesurer l'impact. Ensuite, on calcule la contribution à la croissance globale des dépenses de chacune de ces classes. Cette méthode permet d'identifier les caractéristiques des médicaments qui contribuent le plus à la croissance des dépenses (*Section 1*).

La deuxième démarche peut être qualifiée de « fermée » dans la mesure où elle permet de décomposer la croissance des dépenses en valeur selon trois facteurs prédéfinis : impact de la variation des prix, des quantités, et de la structure de consommation (*Section 2*).

Notons que ces deux démarches nécessitent de définir les modalités de prise en compte des nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché, mais aussi de ceux dont la commercialisation est arrêtée sur la période étudiée (*Section 3*).

Section 1- Contribution à la croissance des dépenses

La contribution à la croissance des dépenses entre t_0 et t d'une classe i est définie comme le produit du taux de croissance des dépenses de i entre t_0 et t et de sa part de marché dans le marché global à t_0 .

Elle a la forme suivante :

$$\frac{C_{i,t} - C_{i,t_0}}{C_{i,t_0}} \cdot \frac{C_{i,t_0}}{\sum_i C_{i,t_0}} = \frac{C_{i,t} - C_{i,t_0}}{\sum_i C_{i,t_0}}$$

où $C_{i,t}$ représente les dépenses de la classe i à l'année t , et C_{i,t_0} les dépenses de la classe i à l'année de référence t_0 .

Une classe ayant un fort taux de croissance et une part de marché faible peut ainsi avoir une influence limitée sur l'évolution totale des ventes de médicaments, tandis qu'une classe ayant une forte part de marché et un taux de croissance modéré peut au contraire exercer une incidence plus forte.

On obtient la contribution à la croissance de l'ensemble des dépenses en additionnant les contributions de chaque catégorie. On peut alors vérifier que cette contribution est égale au taux de croissance du marché global.

Section 2- Décomposition de l'indice de valeur

La quantification de l'impact de différents facteurs sur la croissance des dépenses pharmaceutiques est une question fréquemment abordée dans la littérature. La première description de cette croissance a consisté à identifier l'impact de l'évolution des prix, et à attribuer l'impact résiduel à l'évolution des quantités. Dans un deuxième temps, la croissance globale des dépenses a été déflatée de l'effet des variations des quantités et des prix afin d'accéder à un résidu considéré comme traduisant les changements dans la structure de la consommation pharmaceutique [8].

Suh [9] analyse l'augmentation des dépenses pharmaceutiques au travers de cinq facteurs. Deux influencent les prix : inflation générale et augmentation des prix des médicaments. Trois influencent les quantités : augmentation du nombre de patients traités, augmentation des prescriptions par patient, et croissance du résidu, liée à l'apparition de nouveaux médicaments et au changement de la structure de prescription.

Dubois [10] identifie plusieurs facteurs explicatifs de l'évolution des dépenses de médicaments : augmentation de la prévalence, vieillissement de la population, déplacement de la structure de consommation vers des médicaments plus coûteux, intensification des thérapeutiques (avec augmentation des quantités consommées par patient), introduction de nouveaux médicaments, et inflation des prix des médicaments existants. Il calcule deux indices de prix (inflation et modification de la structure de consommation) et deux indices de volume (évolution du nombre de médicaments prescrits par patient et du nombre de jours de traitements).

Morgan [8] décompose la croissance de la dépense pharmaceutique par patient en quatre composants : le nombre de classes thérapeutiques auxquelles est exposé le patient, la structure de consommation des médicaments à l'intérieur des classes thérapeutiques, le taux d'utilisation des génériques, et l'évolution du prix des médicaments.

Enfin, Darba [11] décompose la dépense de médicaments selon quatre facteurs : facteur démographique, indice de prix, nombre de prescription par patient et facteur résiduel.

Dans cette section, nous présenterons la méthodologie de décomposition de l'indice de valeur sous la forme du produit de trois indices : indice de prix, indice de quantité et indice de structure. Cette méthodologie est également utilisée par Hsieh [12] et Addis [13].

Cette décomposition se fait en deux temps :

- dans un premier temps, on décompose l'indice de valeur sous la forme du produit d'un indice de Laspeyres des prix et d'un indice de Paasche des volumes (*A*),
- dans un deuxième temps, on réécrit l'indice de Paasche des volumes sous la forme du produit d'un indice de quantité et d'un indice de structure (*B*).

Nous présenterons la décomposition de l'indice de valeur au travers de deux articles concernant l'évolution des consommations d'antihypertenseurs, présentés en annexe 3.

A. Indice de Laspeyres des prix et indice de Paasche des volumes

L'article

Le marché des antihypertenseurs en médecine de ville : une analyse rétrospective sur trente ans (1980-2010). Thao Khamsing W, Juillard-Condât B, Clerc ME. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Dossier solidarité santé, sous presse.

analyse l'évolution des dépenses d'antihypertenseurs en France entre 1980 et 2010. La référence utilisée dans ce cas est une référence historique : la consommation actuelle est comparée aux consommations antérieures. Dans cet article, présenté dans son intégralité dans l'annexe 3, nous utilisons une décomposition de l'indice de valeur sous la forme du produit d'un indice de Laspeyres des prix par un indice de Paasche des volumes.

L'indice de valeur *C* des dépenses de médicaments peut être décomposé entre ce qui relève de la dynamique des prix d'une part, et de ce qui relève de la dynamique des volumes (ou quantités) d'autre part. En effet, le taux de croissance des dépenses entre l'année *t* et l'année *t*₀ s'écrit :

$$I_{\text{valeur } t / t_0} = \frac{\sum_i p_{i,t} \times q_{i,t}}{\sum_i p_{i,t_0} \times q_{i,t_0}}$$

avec $p_{i,t}$ le prix, et $q_{i,t}$ les quantités achetées, du médicament *i* à l'année *t* ;

p_{i,t_0} le prix, q_{i,t_0} les quantités achetées, du médicament *i* à l'année *t*₀.

Par un jeu d'écriture, cet indice de valeur s'écrit aussi comme le produit suivant :

$$I_{\text{Valeur } t/t_0} = \frac{\sum_i p_{i,t} \times q_{i,t_0}}{\underbrace{\sum_i p_{i,t_0} \times q_{i,t_0}}_{L_{t/t_0}}} \times \frac{\sum_i p_{i,t} \times q_{i,t}}{\underbrace{\sum_i p_{i,t} \times q_{t_0}}_{P_{t/t_0}}}$$

Le premier facteur L_{t/t_0} est l'indice de Laspeyres des prix. Cet indice rapporte la valeur fictive des dépenses calculées à partir des quantités de l'année précédente et des prix de l'année courante à la valeur des ventes de l'année précédente. Les volumes étant figés, cet indice mesure bien l'effet d'une augmentation des prix uniquement.

Le deuxième facteur P_{t/t_0} est l'indice de Paasche des volumes. Cet indice rapporte la valeur des dépenses d'une période donnée à la valeur fictive des dépenses de l'année précédente et des prix de l'année courante. Les prix étant figés, cet indice mesure bien l'effet de l'augmentation des volumes uniquement.

B. Indices de quantité et de structure

L'article suivant :

Une comparaison des ventes d'antihypertenseurs dans cinq pays européens en 2009 : décomposition prix, quantité, structure. Thao Khamsing W, Juillard-Condat B, Clerc ME. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Dossier solidarité santé, sous presse.

utilise également une décomposition de l'indice de valeur, sous la forme du produit d'un indice de quantité, de prix et de structure. Contrairement au cas précédent, la référence n'est plus historique mais géographique. Il s'agit de comparer les caractéristiques de la consommation française d'antihypertenseurs, avec celle de trois autres pays européens : l'Allemagne, l'Italie et le Royaume Uni. Cet article est présenté dans son intégralité dans l'annexe 3.

En partant de la formule précédente, par un jeu d'écriture sur l'indice de Paasche des volumes, on obtient :

$$I_{\text{valeur } t/t_0} = \underbrace{\frac{\sum_i p_{i,t} \times q_{i,t_0}}{\sum_i p_{i,t_0} \times q_{i,t_0}}}_{L_{t/t_0}} \times \underbrace{\frac{\frac{\sum_i p_{i,t} q_{i,t}}{\sum_i q_{i,t}}}{\frac{\sum_i p_{i,t} q_{i,t_0}}{\sum_i q_{i,t_0}}}}_{I_{\text{Structure } t/t_0}} \times \underbrace{\frac{\sum_i q_{i,t}}{\sum_i q_{i,t_0}}}_{I_{\text{Quantité } t/t_0}}$$

L'effet de structure est calculé en faisant le ratio entre le coût moyen d'une unité dans la structure de consommation actuelle et dans la structure historique, tout en figeant le système de prix dans son état actuel. Un indice de structure supérieur à 1 traduit ainsi le déplacement de la structure de consommation vers des médicaments plus chers. L'indice de structure traduit donc la modification de la structure de consommation entre des produits présentant une différence de prix unitaire.

Notons que la déformation de la structure de consommation est approchée comme un effet résiduel. De ce fait, la précision de son estimation dépend de la justesse de l'évaluation de l'effet du prix et des quantités. C'est la raison pour laquelle Jacobzone [14] souligne que cet effet de structure peut être décomposé en trois composantes : mesure imparfaite des prix, des quantités et effet qualité « pur ». Or le calcul des indices de prix et de quantité porte effectivement en lui-même des sources d'imperfection. La décomposition de l'indice de valeur utilisée dans nos analyses fait appel à un indice de Laspeyres des prix et à un indice de Paasche des volumes, ce dernier indice étant lui-même décomposé en un indice de quantité et un indice de structure. L'indice de Laspeyres mesure l'impact de l'évolution des prix en utilisant comme référence la structure de consommation historique, alors que l'indice de Paasche mesure l'impact de l'évolution des volumes en utilisant comme référence la structure de prix actuelle. Du fait de la déformation dans le temps de la structure de consommation entre des biens hétérogènes, et l'apparition de biens nouveaux, l'utilisation d'une référence historique ou actuelle impose de faire une hypothèse afin de prendre en compte l'apparition et la disparition de médicaments d'une année sur l'autre. Ces hypothèses, que nous allons

détailler dans la section suivante, constituent une source d'imperfection dans l'évaluation des indices de prix et de quantité.

Section 3- Prise en compte des produits « entrants » et « sortants »

Lorsque l'intervalle entre t_0 et t est grand, on peut observer sur cet intervalle l'apparition ou la disparition de produits. Mais comment prendre en compte ces nouveaux produits dans le calcul des indices de Paasche et de Laspeyres ? En particulier, quelles valeurs q_{t_0} et p_{t_0} attribuer à un produit qui apparaît à la date t et donc pour lequel ces valeurs q_{t_0} et p_{t_0} ne sont *a priori* pas définies ? Face à ce problème, deux approches sont habituellement retenues. La première consiste à supposer que l'apparition d'un nouveau produit correspond pour ce produit à un choc sur le prix. C'est pourquoi, on suppose qu'à la date t_0 précédant l'apparition du nouveau produit, le prix de celui-ci est nul tandis que son volume a déjà la même valeur qu'à la date ultérieure t . Au final, dans cette première approche, on suppose que : $p_{t_0} = 0$ et $q_{t_0} = q_t$.

La deuxième approche est symétrique de la première. Elle consiste à supposer que l'apparition d'un nouveau produit correspond pour ce produit à un choc sur le volume. C'est pourquoi on suppose qu'à la date t_0 précédant l'apparition du nouveau produit, le volume de celui-ci est nul tandis que son prix a déjà la même valeur qu'à la date ultérieure t . Au final, dans cette deuxième approche, on suppose que : $q_{t_0} = 0$ et $p_{t_0} = p_t$.

En reprenant les expressions des indices de Paasche P_{t/t_0} et de Laspeyres L_{t/t_0} , on peut montrer qu'assez logiquement, la première approche (choc sur le prix) favorise l'indice de Laspeyres (indice de prix), tandis que la seconde (choc sur le volume) favorise l'indice de Paasche (indice de volumes).

Au final, les variations réelles des volumes et des prix sont en fait comprises entre les valeurs extrêmes qui correspondent aux cas polaires de l'hypothèse effectuée sur l'impact des nouveaux produits.

En effet, le premier cas extrême est celui d'un nouveau médicament qui ne se substitue à aucun autre produit. C'est le cas d'un médicament destiné à traiter une pathologie pour laquelle aucun médicament n'était disponible jusqu'alors. Les hypothèses faites dans ce cas ($q_{t_0} = 0$ et $p_{t_0} = p_t$) permettent de traduire l'arrivée du nouveau médicament au travers de l'indice de quantité et de l'indice de structure.

Le deuxième cas extrême est celui de l'apparition d'un médicament qui existait déjà à l'identique, mais gratuitement. Dans ce cas, les hypothèses faites ($p_{t_0} = 0$ et $q_{t_0} = q_t$) affectent principalement l'indice de prix.

Dans le secteur hospitalier, du fait de l'apparition fréquente de nouveaux médicaments de prix élevé, nous utiliserons l'approche de choc sur les volumes (premier cas décrit ci-dessus). En effet, dans l'approche de choc sur les prix, l'hypothèse $p_{t_0} = 0$ paraît peu adaptée pour la majorité des nouveaux médicaments commercialisés à l'hôpital, et risque d'entraîner une surestimation de l'indice de prix.

Chapitre II - Application au CHU de Toulouse sur la période 2001-2010

La méthodologie décrite dans le chapitre I a été appliquée à l'analyse de l'évolution des dépenses pharmaceutiques au CHU de Toulouse entre 2001 et 2010. En effet, les données disponibles au niveau national sur l'évolution des dépenses de médicaments à l'hôpital ne permettent pas de réaliser une telle analyse, soit parce qu'elles valorisent les quantités consommées au prix fabricants (bases de données privées), soit parce qu'elles ne permettent pas un recul historique suffisant (recueil sur le médicament à l'hôpital de la DREES), soit enfin parce qu'elles incluent les médicaments délivrés aux patients non hospitalisés (base de données AFSSAPS).

Notre analyse est donc réalisée à partir des données issues d'un seul établissement de santé. Il s'agit néanmoins d'un centre hospitalier universitaire de plus de 2800 lits et effectuant 700 000 journées d'hospitalisation (données 2010). En France, les 32 centres hospitaliers universitaires concentrent plus d'un tiers de la dépense hospitalière de médicaments [15]. En moyenne, le CHU de Toulouse devrait donc représenter un peu plus de 3% de la dépense de médicaments dans les CHU, et environ 1,3% de la dépense hospitalière globale de médicaments. C'est effectivement ce que montrent les données présentées dans l'annexe 1, qui traduisent donc une bonne représentativité du CHU de Toulouse en termes de dépenses pharmaceutiques. Par ailleurs, ces données permettent de mettre en évidence que toutes les catégories majeures de diagnostic (CMD) sont représentées dans le case mix du CHU de Toulouse, qui réalise selon les CMD entre 3% et 8,5% des séjours nationaux.

Les données d'achat des médicaments sont extraites du logiciel de gestion économique et financière du CHU de Toulouse sur la période 2001-2010. La base de données est initialement structurée sur le code UCD : cette codification nationale identifie un médicament en fonction de sa marque, de la nature du principe actif qu'il contient, du dosage de ce principe actif et de la forme pharmaceutique, quelle que soit la taille du conditionnement. La base de données est retravaillée pour être structurée par produit, un produit étant caractérisé par sa composition qualitative et quantitative en principes actifs, ainsi que sa forme pharmaceutique. Ainsi, les données relatives à des médicaments de code UCD différents, mais contenant le même principe actif, au même dosage, et sous la même forme pharmaceutique, ont été cumulées dans la base de données (il s'agit en effet de médicaments qui ne diffèrent que par leur marque). Ceci est conforme aux recommandations méthodologiques proposées par Gertham

[16]. Cette méthodologie permet notamment de mesurer au travers de l'indice de prix l'arrivée des médicaments génériques (dans la mesure où génériques et princeps sont considérés comme un même produit). Les quantités sont exprimées dans la plus petite unité de dispensation (comprimé, ampoule, flacon...). Les prix unitaires utilisés sont les prix d'achat réels TTC.

Le premier objectif de cette étude est de quantifier les dépenses de spécialités pharmaceutiques au CHU de Toulouse et de mesurer leur évolution sur une période de dix ans (*Paragraphe I*). Nous cherchons ensuite à identifier les facteurs explicatifs de cette évolution selon deux approches complémentaires. Il s'agit tout d'abord de définir le profil des médicaments qui ont le plus contribué à la croissance des dépenses sur cette période (*Paragraphe II*). Ensuite, nous quantifions l'impact sur la croissance des dépenses de l'évolution des quantités, des prix et de la structure de consommation (*Paragraphe III*).

Paragraphe I - Données générales sur l'évolution de la dépense

Nous présenterons dans un premier temps les données relatives à la quantification de la dépense et de son taux de croissance (*Section 1*). Dans un deuxième temps, nous mettons en évidence la répartition de cette dépense en fonction des classes anatomiques, thérapeutiques et chimiques (ATC)⁸ de niveau 1, ainsi que l'évolution de cette répartition au cours du temps (*Section 2*). Enfin, dans un troisième temps, nous nous interrogeons sur une autre caractéristique générale de cette dépense : sa concentration, au travers de l'évaluation de la part des dix premiers produits en termes de dépense (*Section 3*).

⁸ La classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments est éditée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les caractéristiques de cette classification sont présentées en annexe 2.

Section 1- Quantification de la dépense et de son taux de croissance

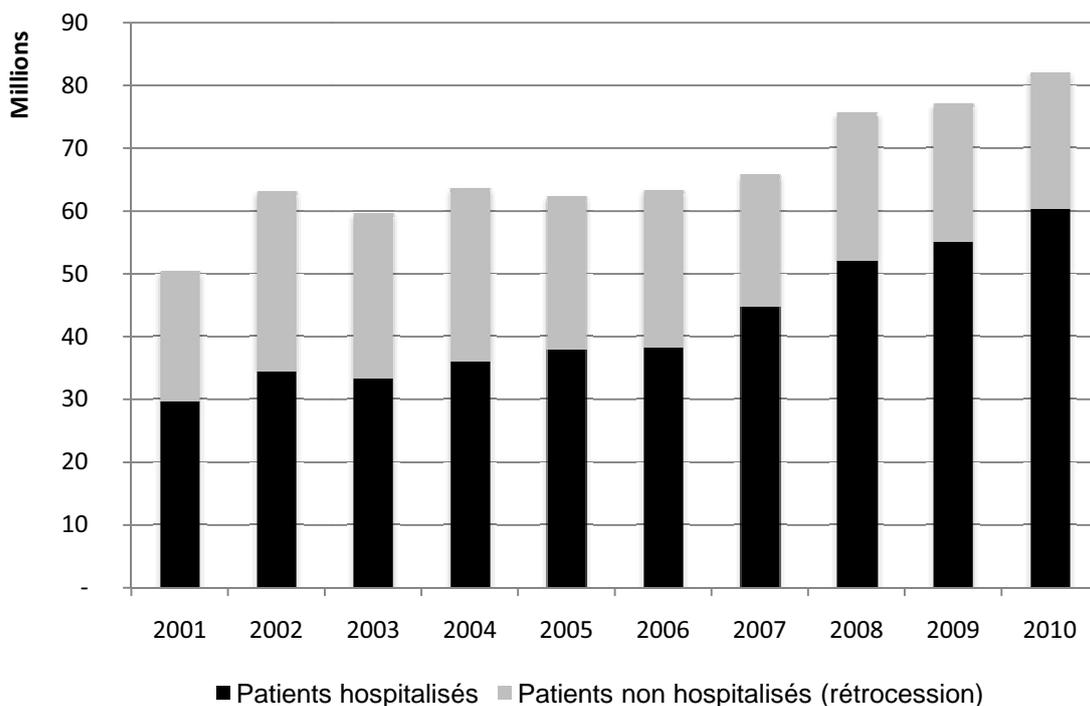
Nous envisagerons successivement la dépense de spécialités pharmaceutiques dotées d'AMM (A) puis d'ATU (B), en mettant en évidence, pour chacune d'entre elles, la part de la rétrocession. Dans la suite de l'analyse, nous nous intéresserons uniquement aux dépenses liées aux spécialités pharmaceutiques sous AMM et hors rétrocession.

A. Spécialités pharmaceutiques dotées d'AMM

En dix ans, la dépense de médicaments destinés aux patients hospitalisés a plus que doublé. Cette dépense, standardisée sur le nombre de journées d'hospitalisation, est passée de 29,8 millions d'euros en 2001 à 60,6 millions d'euros en 2010 (figure 1).

Notons que la dépense globale de médicaments inclut les médicaments délivrés aux patients hospitalisés, mais aussi les médicaments délivrés aux patients non hospitalisés dans le cadre de la rétrocession). Cette dépense globale est passée de 50 millions d'euros en 2001 à 82 millions d'euros en 2010.

Figure 1. Evolution de la dépense (€) de spécialités pharmaceutiques avec AMM entre 2001 et 2010 (dépense standardisée sur le nombre de journées d'hospitalisation ; patients hospitalisés et non hospitalisés).

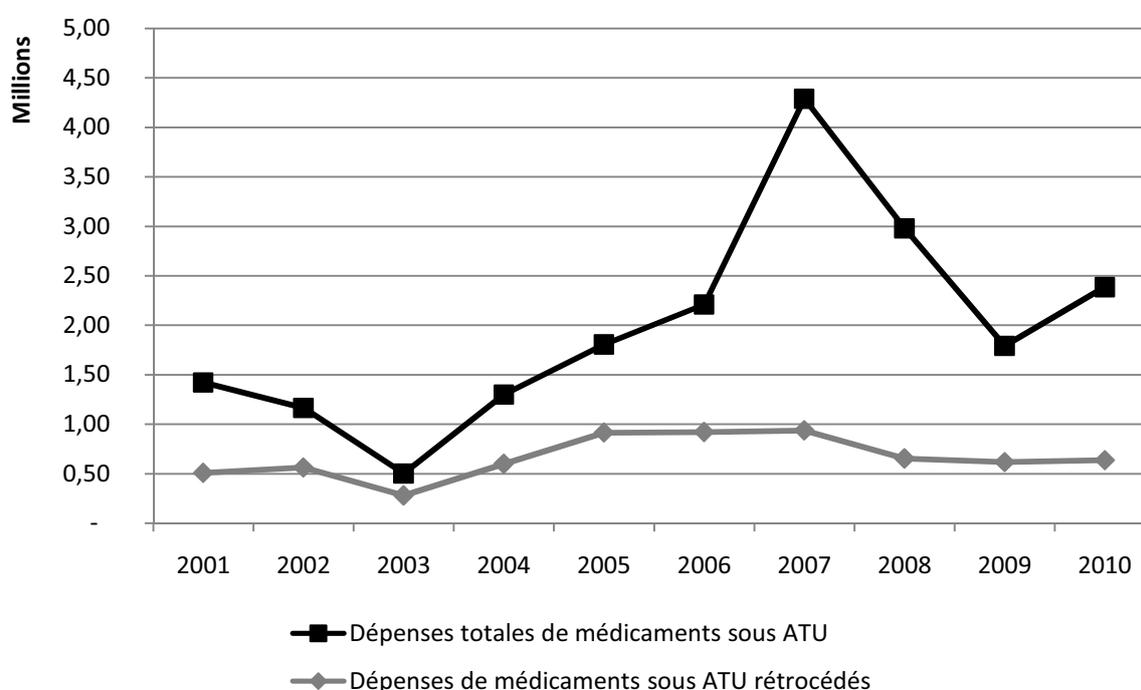


Sur la période 2001-2010, la dépense de médicament par journée d'hospitalisation a augmenté de 103,1%. Le taux de croissance annuel moyen est de 8,2%.

B. Spécialités pharmaceutiques sous ATU

L'évolution de la dépense globale de médicaments sous ATU, ainsi que de la part rétrocédée, est présentée dans la figure 2.

Figure 2. Evolution de la dépense (€) de spécialités pharmaceutiques sous ATU entre 2001 et 2010 (dépense standardisée sur le nombre de journées d'hospitalisation ; patients hospitalisés et non hospitalisés).



L'évolution des dépenses de médicaments sous ATU a un profil irrégulier, du fait de l'évolution rapide du périmètre de cette dépense. De nouvelles ATU sont régulièrement octroyées par l'AFSSAPS, et parallèlement, des médicaments sous ATU obtiennent une AMM.

Ainsi, la diminution des dépenses de médicaments sous ATU entre 2001 et 2003 s'explique par l'obtention d'une AMM pour les spécialités contenant de l'etanercept (Enbrel®), l'association lopinavir+ritonavir (Kaletra®), le bosentan (Tracleer®), l'imatinib (Glivec®).

A partir de 2003, les dépenses d'ATU augmentent suite à la mise à disposition du gefitinib (Iressa®), de l'alpha1 antitrypsine (Alfalastin®), du fibrinogène (Clottagen®), de la crisantaspase (Erwinase®) et du deferasirox (Exjade®).

Entre 2006 et 2007, la mise à disposition de 5 nouvelles molécules entraîne une très forte augmentation des dépenses : idursulfase (Elaprase®), ranibizumab (Lucentis®), azacitidine (Vidaza®) et surtout lenalidomide (Revlimid®) et eculizumab (Soliris®).

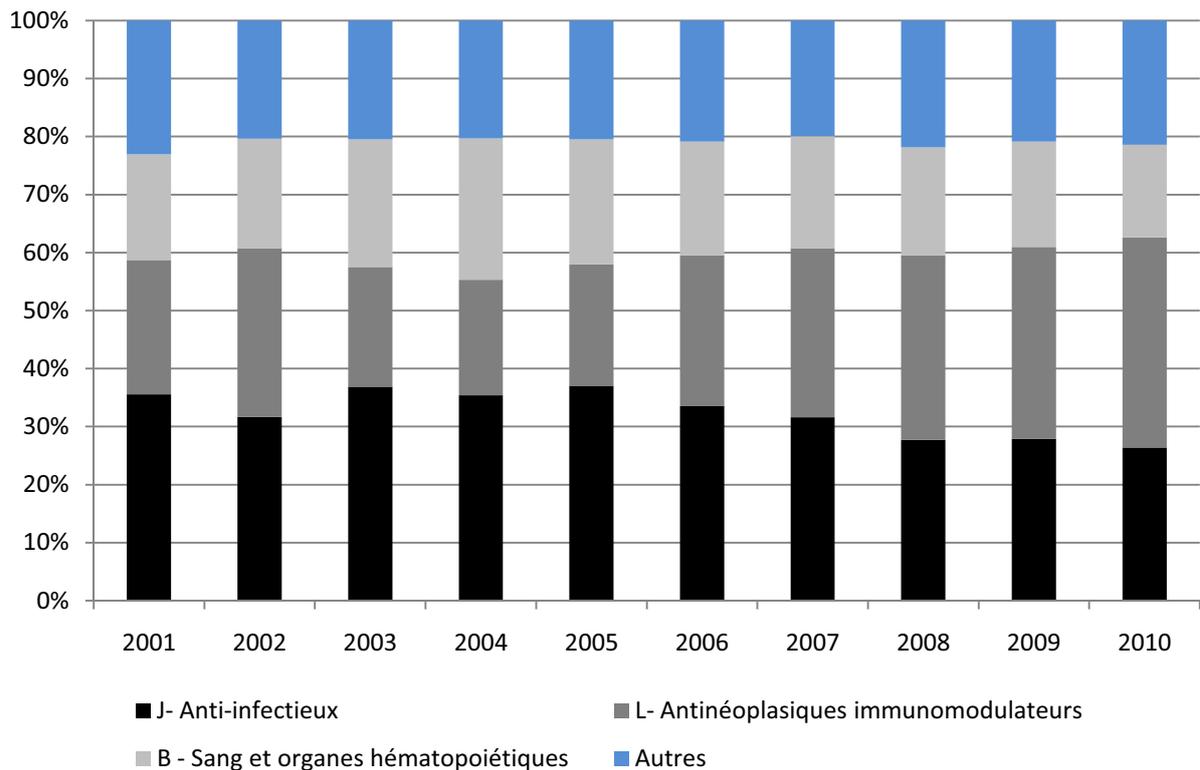
L'obtention d'une AMM pour ces cinq molécules explique en grande partie la baisse des dépenses constatée après 2007.

Notons enfin que sur la période étudiée, les dépenses de médicaments sous ATU représentent en moyenne 3% des dépenses totales de médicaments au CHU de Toulouse (hors rétrocession). Dans la suite de l'analyse, les dépenses présentées n'incluent pas les médicaments sous ATU.

Section 2- Répartition de la dépense en fonction des classes ATC de niveau 1

La figure 3 met en évidence que trois classes ATC représentent chaque année entre 70% et 80% des dépenses totales : il s'agit des classes ATC des anti-infectieux (J), des antinéoplasiques et immunomodulateurs (L), et du sang et des organes hématopoiétiques (B). Notons qu'au sein de ces trois classes, la part des antinéoplasiques et immunomodulateurs a tendance à croître au détriment notamment de la classe des anti-infectieux, mais aussi de celle du sang et des organes hématopoiétiques.

Figure 3. Part de trois classes ATC de niveau 1 dans la dépense annuelle.



Section 3- Concentration de la dépense

Les résultats de la section précédente montrent la concentration des dépenses, à l'échelle des classes ATC de niveau 1. Mais qu'en est-il de la concentration à l'échelle des produits ?

La figure 4 présente l'évolution de la part dans les dépenses totales que représentent les dix premiers produits en termes de dépenses : la part des dix premiers produits en termes de dépenses n'a cessé d'augmenter sur la période, passant de 26,4% en 2001 à 42% en 2010.

Figure 4. Part des 10 premiers produits en % des dépenses annuelles.

Année	Part des dix premiers produits en % des dépenses
2001	26,4
2002	30,8
2003	29,6
2004	30,1
2005	29,9
2006	31,2
2007	33,0
2008	37,0
2009	38,9
2010	42,0

Les résultats obtenus sur la décennie dans notre étude sont comparables aux données nationales évaluées par l'AFSSAPS [17]. Concernant l'évolution de dépenses pharmaceutiques standardisées sur les journées d'hospitalisation, nos résultats mettent en évidence un taux de croissance annuel moyen de 8,2% sur la période 2001-2010. Le taux de croissance annuel moyen évalué au niveau national, sur les dépenses de médicaments dans les établissements de santé, pour la période 1999-2009 est de 8,8%. Notons que le taux de croissance évalué par l'AFSSAPS inclut les médicaments délivrés aux patients non hospitalisés, qui, rappelons le, représentent entre 30% [4] et 40% [5] des dépenses de médicaments dans les établissements de santé.

La dépense de médicaments à l'hôpital se caractérise par une concentration élevée, visible à l'échelle des classes ATC de niveau 1 mais aussi des produits. Les résultats présentés dans ce paragraphe montrent que trois classes ATC de niveau 1 représentent chaque année plus de 70% des dépenses de médicaments. A l'échelle des produits, cette concentration est encore plus frappante : la part des dix premières produits en termes de dépense ne cesse de croître sur la période étudiée, passant de 26,4% en 2001 à 42% en 2010. Les chiffres disponibles au niveau national, sont plus faibles : les dix premiers produits en terme de dépense représentaient 19,4% des dépenses en 1999 et 28,6% en 2009. Là encore, la différence de champ évoquée dans le paragraphe précédent peut expliquer l'écart constaté.

Paragraphe II – Analyse des médicaments contribuant le plus à la croissance des dépenses

Dans la suite de l'analyse, nous cherchons à déterminer le profil des médicaments qui contribuent le plus à la croissance des dépenses. Pour cela, nous utilisons deux approches.

La première consiste à mesurer la contribution à la croissance des dépenses de plusieurs groupes de médicaments (*Section 1*), définis en utilisant les caractéristiques suivantes : classe thérapeutique, âge, niveau de prix unitaire, niveau d'amélioration du service médical rendu, et mode de financement. Les données relatives à l'âge des médicaments et à leur niveau d'amélioration du service médical rendu sont issues de la base de données scientifique Thésorimed®. L'âge des médicaments est calculé à partir de l'année de la mise sur le marché.

La deuxième approche est légitimée par la très forte concentration des dépenses mise en évidence à l'échelle des produits dans la section précédente. Dans la mesure où on constate que les dix premiers produits en termes de dépenses concentrent une part de plus en plus importante de la dépense totale, il apparaît pertinent de s'intéresser aux caractéristiques des dix molécules qui contribuent le plus à la croissance des dépenses (*Section 2*).

Les résultats obtenus dans ces deux approches feront ensuite l'objet d'une synthèse (*Section 3*).

Section 1- Profil des médicaments contribuant le plus à la croissance des dépenses

L'objectif de cette section est d'apporter des réponses à plusieurs questions.

Tout d'abord, nous avons vu dans le paragraphe précédent que trois classes thérapeutiques représentent la majorité des dépenses de médicaments. Mais ces classes sont-elles aussi les plus dynamiques en termes de croissance (A) ?

Quel est le rôle des médicaments récents sur cette croissance (B) ? Et cette croissance est-elle plutôt tirée par des médicaments peu chers mais très consommés, ou au contraire par des médicaments très chers et relativement peu consommés (C) ?

Ensuite, les médicaments peuvent être analysés sous le prisme de leur valeur thérapeutique ajoutée, en utilisant un indicateur évalué par la Haute autorité de santé, le niveau

d'amélioration du service médical rendu (D) : quel est le rôle respectif des médicaments à forte et à faible valeur ajoutée sur la croissance ?

Enfin, les médicaments utilisés dans les établissements de santé peuvent également être répartis en fonction de leurs modalités de financement (E) : médicaments financés dans le cadre de la tarification à l'activité d'une part, et en sus de cette tarification d'autre part. Peut-on mettre en évidence une contribution différente de ces deux catégories à la croissance des dépenses ?

A. Contributions par classes thérapeutiques

La figure 5 présente la contribution de chaque classe ATC de niveau 1 à la croissance de la dépense par journée d'hospitalisation. Rappelons que la somme des contributions de chaque classe représente le taux de croissance global. La contribution de la classe des antinéoplasiques et immunomodulateurs est supérieure à 60%.

Figure 5. Contribution des classes ATC de niveau 1 à la croissance des dépenses entre 2001 et 2010.

Codes ATC	Classes ATC niveau 1	Contribution à la croissance 2001-2010 (%)
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	60,2
A	Voies digestives et métabolisme	12,4
B	Sang et organes hématopoiétiques	11,4
J	Anti-infectieux	9,6
M	Muscle et squelette	2,4
N	Système nerveux	1,8
C	Cardiovasculaire	1,4
V	Divers	1,4
R	Système respiratoire	0,8
H	Hormones systémiques	0,6
G	Gynécologie	0,4
Z	Sans code ATC	0,2
D	Dermatologie	0,2
S	Organes sensoriels	0,2
P	Parasitologie	0,1
Total général		103,1

B. Contributions par classes d'âge

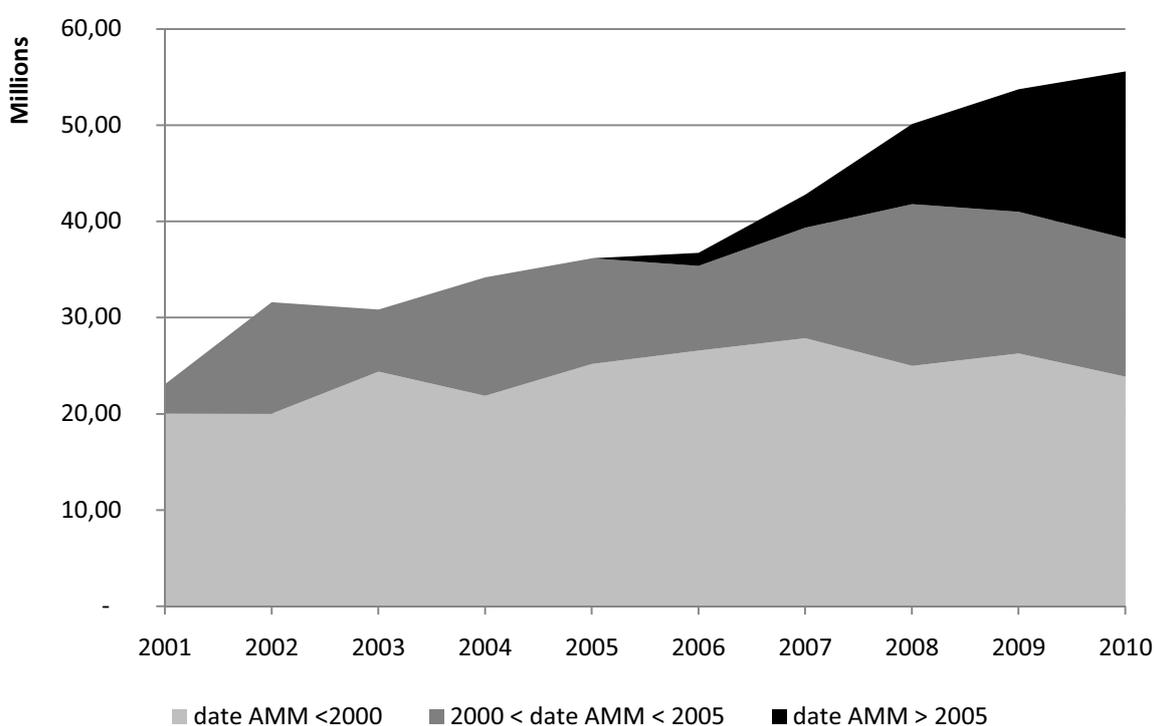
La figure 6 présente l'évolution de la part dans la dépense des médicaments en fonction de leur classe d'âge en 2010 (plus de 10 ans, de 5 à 10 ans, moins de 5 ans). Les médicaments dont la commercialisation est antérieure à 2001, qui représentaient 62% des dépenses en 2001, ne représentent plus que 39% des dépenses en 2010.

Les médicaments de moins de 5 ans en 2010 contribuent à hauteur de 53% à la croissance des dépenses entre 2001 et 2010.

Deux pics de croissance des dépenses apparaissent clairement :

- le premier se produit en 2002 ; il est imputable à la catégorie des médicaments dont l'AMM a été obtenue entre 2000 et 2005 ;
- le deuxième se produit en 2007-2008 ; il est imputable à la catégorie des médicaments dont l'AMM a été obtenue après 2005.

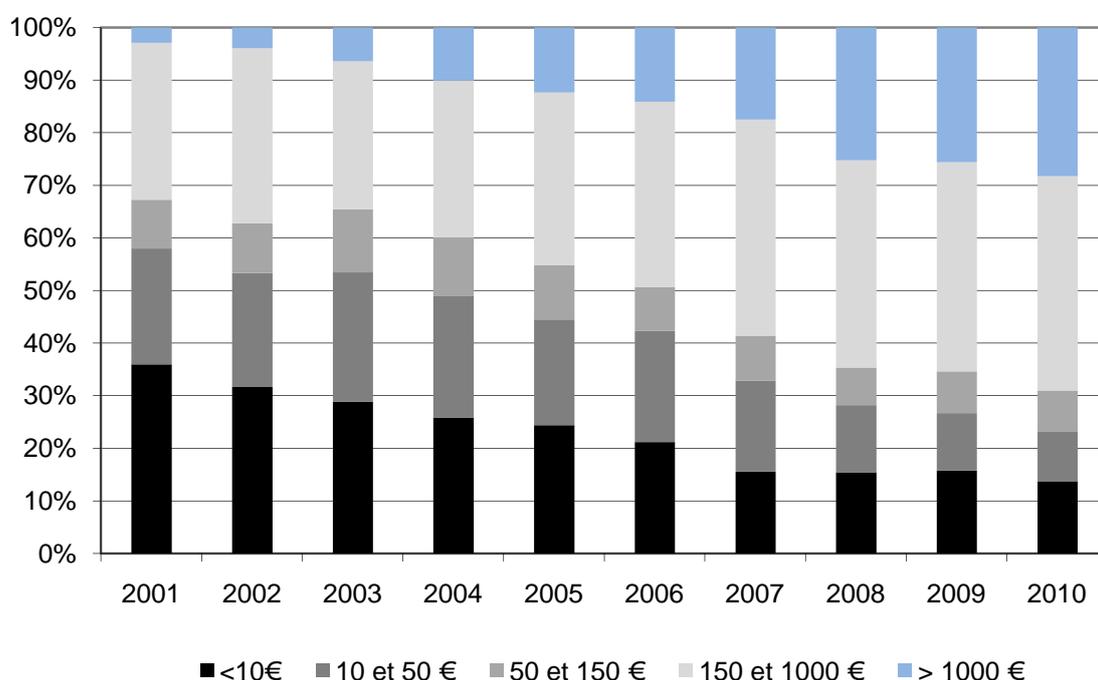
Figure 6. Répartition des dépenses annuelles en fonction de l'âge des médicaments.



C. Contributions par classes de prix unitaire

Si l'on réalise une partition des médicaments en fonction de leur prix unitaire, on constate que ce sont les médicaments dont le prix unitaire dépasse 1 000€ qui contribuent le plus à la croissance des dépenses sur la période étudiée, à hauteur de 58%. La figure 7 met en évidence la part croissante dans la dépense de cette catégorie de médicaments : de 2,9% en 2001 à 28,3% en 2010.

Figure 7. Part des médicaments par classe de prix dans la dépense annuelle.



D. Contributions en fonction du niveau d'amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu est un indicateur évalué par la Commission de la transparence (CT) de la Haute autorité de santé (HAS). Le code de la sécurité sociale⁹ prévoit que l'avis rendu par la Commission de la transparence comporte « une comparaison du médicament, en termes de service médical rendu, avec ceux de la classe pharmacothérapeutique de référence (...), cette comparaison est, sauf impossibilité signalée par la Commission, effectuée au moins avec les médicaments inscrits venant en premiers par le

⁹ Article R. 163-18 css

nombre de journées de traitement, avec le médicament de cette classe dont le coût du traitement est le moins élevé et avec le dernier médicament inscrit dans la même classe ; le cas échéant, cette comparaison porte sur les médicaments à même visée thérapeutique . L'avis comporte l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament par rapport à ceux mentionnés ci-dessus et figurant sur la (ou les) liste (s) sur lesquelles l'inscription est sollicitée ; cette appréciation doit porter distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché. »

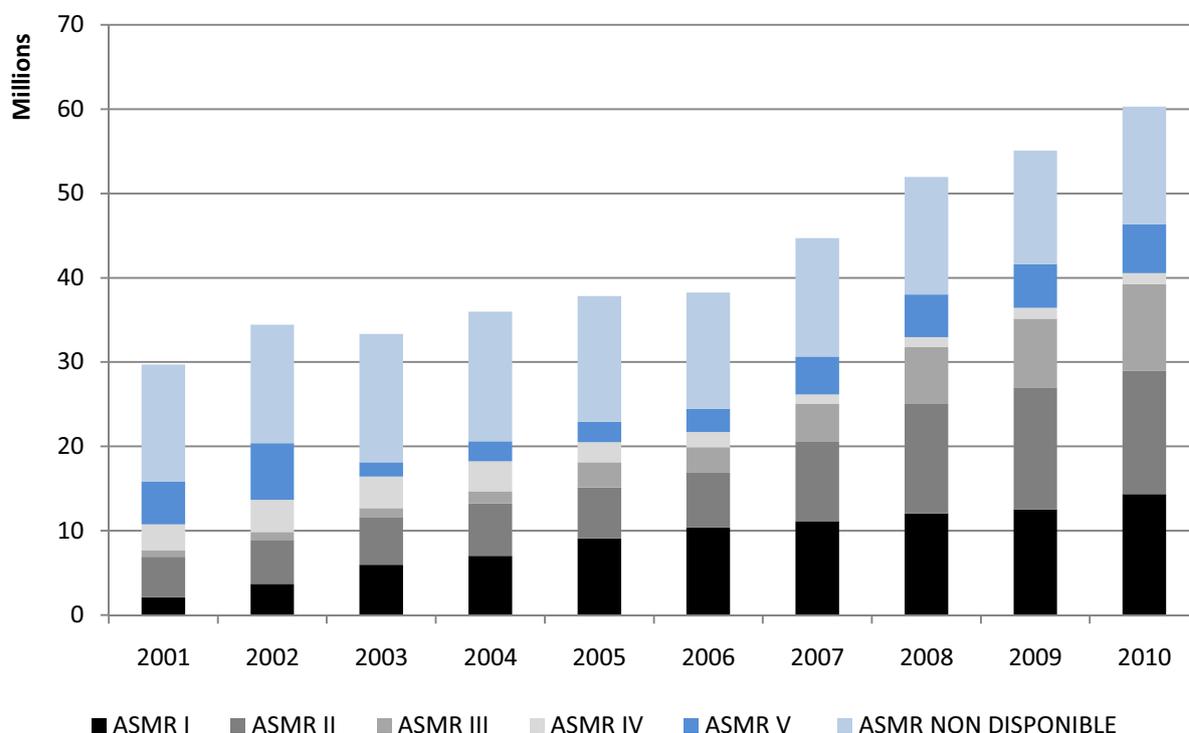
L'amélioration du service médical rendu est mesurée sur une échelle à 5 niveaux¹⁰ :

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

Les médicaments considérés par la Haute autorité de santé comme apportant une amélioration majeure ou importante du service médical rendu pour au moins une de leurs indications contribuent à 66% de la croissance de la dépense entre 2001 et 2010. La figure 8 met en évidence une forte augmentation des dépenses imputable aux médicaments d'ASMR I et II : de 6,7 millions d'euros en 2001 à 25,3 millions d'euros en 2010.

¹⁰ Commission de la transparence, règlement intérieur du 22 juin 2005, modifié les 20 juillet et 19 octobre 2005, les 18 janvier, 29 mars, 10 mai, 19 juillet et 4 octobre 2006 et le 2 juillet 2008.

Figure 8. Répartition des dépenses annuelles en fonction du niveau d'ASMR des médicaments.



E. Contributions en fonction des modalités de financement

Nous envisagerons dans ce paragraphe une partition des médicaments en fonction de leurs modalités de prise en charge par l'Assurance maladie : les médicaments dont la prise en charge est incluse dans les tarifs des groupes homogènes de séjours (GHS), et ceux facturés en sus des GHS. En effet, les caractéristiques de ces deux catégories ainsi que leurs modalités de régulation laissent présager des profils différents d'évolution des dépenses :

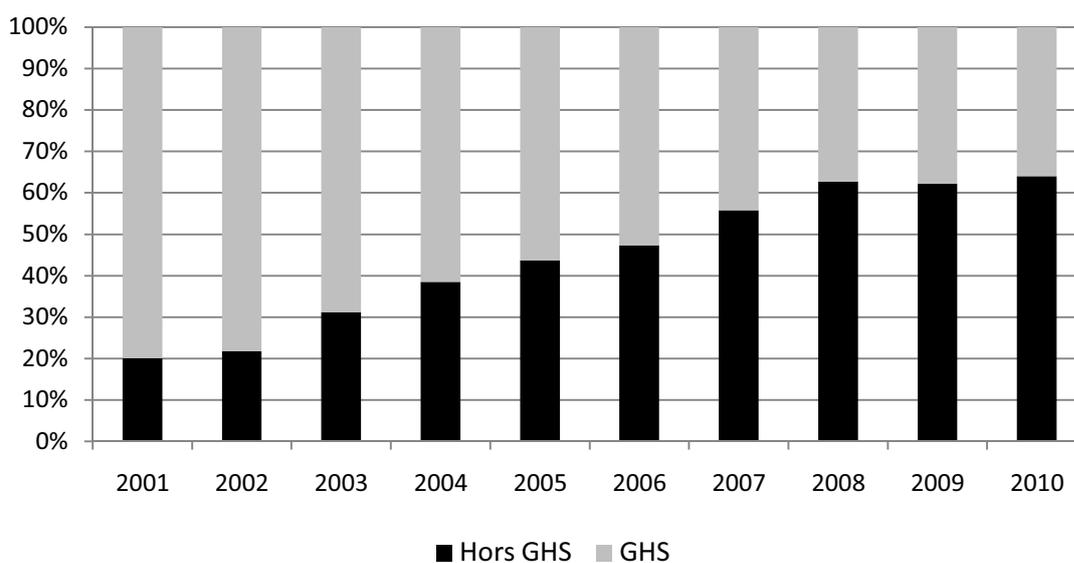
- concernant le prix des médicaments : les prix des médicaments dans les établissements de santé sont libres, mais les médicaments facturés en sus des GHS font l'objet depuis 2005 de la fixation d'un tarif de responsabilité¹¹, qui constitue une base de remboursement pour l'Assurance maladie ;
- concernant la régulation des dépenses : l'utilisation des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation est encadrée par les dispositions du contrat de bon

¹¹ Article L. 162-16-6 css

usage des médicaments¹². La prise en charge intégrale des dépenses de ces médicaments est soumise au respect des dispositions de ce contrat de bon usage.

La figure 9 présente l'évolution des dépenses de ces deux catégories de médicaments sur la période étudiée. Le champ utilisé pour évaluer les dépenses de médicaments hors GHS est constitué par l'ensemble des médicaments ayant été inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturées en sus des prestations d'hospitalisation.

Figure 9. Part des médicaments hors GHS dans les dépenses annuelles.

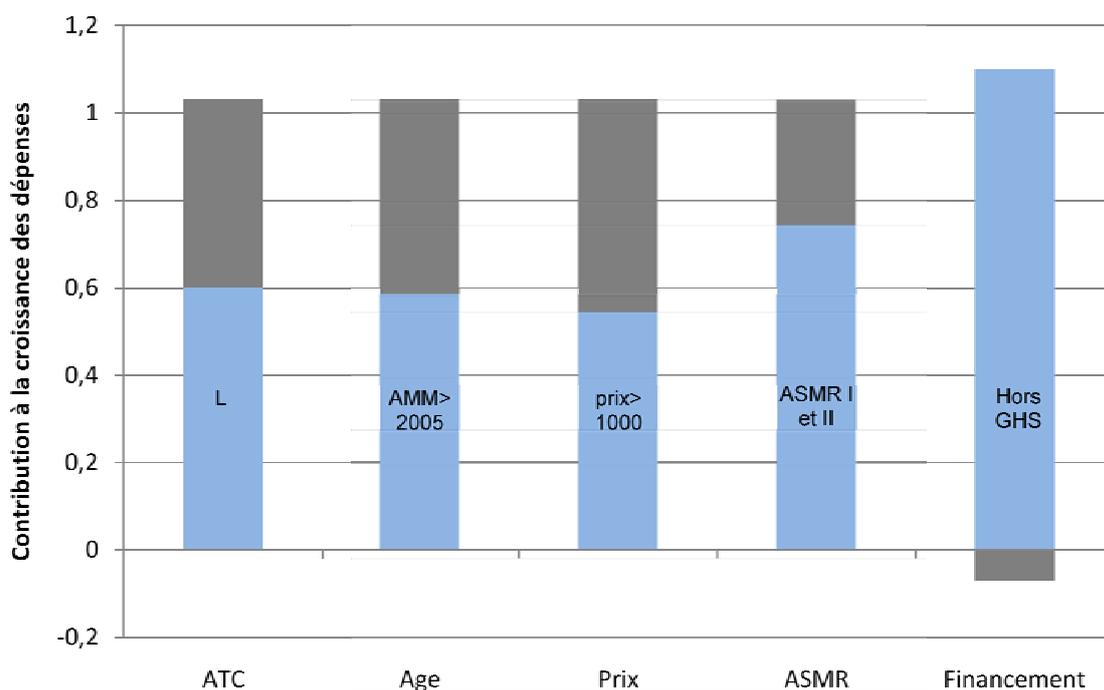


La part des médicaments hors GHS atteint plus de 60% des dépenses totales depuis 2008. Ceci est conforme aux évaluations nationales : en 2006, la DREES évalue à 61% la part des médicaments hors GHS dans les dépenses de médicaments des établissements de santé, et à 66% en 2007 [4] et 2008 [18].

Les résultats présentés dans la section 1 permettent de dessiner le profil des médicaments qui contribuent le plus à la croissance des dépenses de médicaments au CHU de Toulouse entre 2001 et 2010. La figure 10 récapitule les résultats obtenus. Les caractéristiques les plus contributives sont l'appartenance à la classe des antinéoplasiques, une commercialisation postérieure à 2005, un prix unitaire supérieur à 1.000 €, une amélioration majeure ou importante du service médical rendu (ASMR I ou II, et un financement en sus des prestations d'hospitalisation.

¹² Article L. 162-22-7 css

Figure 10. Contribution de différentes caractéristiques des médicaments à la croissance des dépenses.



Notons qu'il existe un lien entre ces différentes caractéristiques. Tout d'abord, la classe des antinéoplasiques est l'une des plus dynamiques en termes de commercialisation de nouvelles molécules. Ensuite, les médicaments innovants, au sens propre du terme, se caractérisent par une valeur ajoutée thérapeutique importante, qui justifie un niveau de prix élevé. Enfin, ce sont précisément les médicaments innovants et onéreux qui font l'objet d'un financement en sus des prestations d'hospitalisation. Ainsi, au niveau national, dans les CHU, en 2007, 64% des dépenses de médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation appartenaient à la classe thérapeutique des antinéoplasiques et immunomodulateurs [19].

Section 2- Caractéristiques des dix molécules contribuant le plus à la croissance des dépenses

Dans cette section, nous allons présenter les caractéristiques des dix molécules qui ont le plus contribué à la croissance des dépenses entre 2001 et 2010. Cette approche est légitimée par la concentration très forte des dépenses sur un nombre réduit de médicaments, mise en évidence dans le paragraphe I. En outre, la présentation du profil de ces molécules devrait apporter un éclairage concordant et complémentaire à celui de la section précédente.

L'analyse des contributions à la croissance montre que sur la période 2001-2010, dix molécules, présentées dans la figure 11, sont responsables d'une croissance des dépenses de plus de 25 millions d'euros, ce qui représente plus de 80% de la croissance nette (30 millions d'euros), et plus de la moitié de la croissance en valeur absolue, soit 46,5 millions d'euros).

Figure 11. Molécules ayant les plus fortes contributions positives à la croissance de la dépense entre 2001 et 2010.

Code ATC	Molécule	Croissance des dépenses entre 2001 et 2010	Contribution à la croissance
L04AB02	Infliximab	4 213 948	0,142
J06BA02	Immunoglobulines humaines polyvalentes	4 148 223	0,140
L01XC02	Rituximab	3 885 013	0,131
A16AB09	Idursulfase	2 826 981	0,095
L04AA25	Eculizumab	2 052 795	0,069
L01BC07	Azacitidine	2 039 817	0,069
J02AX04	Caspofungine	1 903 336	0,064
L04AA23	Natalizumab	1 774 585	0,060
L01XC07	Bevacizumab	1 316 563	0,044
L01BA04	Pemetrexed	1 083 856	0,036
Total		25 245 117	0,850

Les caractéristiques suivantes des spécialités pharmaceutiques contenant ces dix molécules sont présentées dans la figure 12 :

- date de l'AMM initiale ;
- statut des spécialités pharmaceutiques :
 - au regard des dispositions du règlement CE n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999, concernant la désignation de médicament orphelin,
 - au regard des dispositions prévues dans le code de la santé publique concernant les médicaments à prescription restreinte¹³, dont les différentes catégories sont la réserve hospitalière (RH), la prescription hospitalière (PH), la prescription initiale hospitalière (PIH), la prescription réservée à

¹³ Articles R. 5121-77 à 96 csp

certaines spécialistes (PS), et la surveillance particulière pendant le traitement (SP) ;

- au regard des dispositions prévues dans le code de la sécurité sociale, concernant le financement des spécialités pharmaceutiques¹⁴, qui peuvent être financés dans les GHS ou en sus des GHS ;
- liste des indications thérapeutiques, avec pour chacune d'entre elles :
 - date d'obtention
 - type : indication figurant dans l'AMM, ou figurant dans un protocole thérapeutique temporaire¹⁵ (PTT), défini par l'AFSSAPS, la HAS ou l'Institut national du cancer (INCA) ;
 - niveau de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) évalués par la Commission de la transparence pour cette indication ;
- tarif de responsabilité publié par le Comité économique des produits de santé en vertu des dispositions du code de la sécurité sociale¹⁶.

¹⁴ Article L. 162-22-7 css

¹⁵ Ces protocoles sont prévus dans le 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

¹⁶ Article L. 162-16-6 css

Figure 12. Caractéristiques (AMM, SMR, ASMR, tarif) des 10 molécules ayant le plus contribué à la croissance des dépenses (2001-2010).

DCI	Date AMM	STATUT	INDICATIONS	DATE	TYPE	SMR	ASMR	TARIFS CEPS (HT)
Azacitidine	17/12/2007	Médicament orphelin Prescription restreinte (PH) Hors GHS	Leucémie aigue myéloblastique	17/12/2008	AMM	important	II	354€ (26/09/2009)
				17/12/2008	AMM	important	II	
				17/12/2008	AMM	important	II	
Bevacizumab	12/01/2005	Prescription restreinte (RH, SP) Hors GHS	Cancer colorectal métastatique en deuxième ligne, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine	12/01/2005	AMM	important	II	
			Cancer du sein métastatique en association au paclitaxel	27/03/2007	AMM	important	III	1280,95€ (29/03/2005)
			Cancer du sein métastatique, en association à la capécitabine		AMM			1178,474€ (09/01/2011)
			Cancer bronchique non à petites cellules, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine	21/08/2007	AMM	important	V	1088,792 (01/01/2012)
			Cancer du rein avancé et/ou métastatique en association à l'interféron alfa-2a	14/12/2007	AMM	important	IV	
Caspofungine	24/10/2001	Prescription restreinte (PH) Hors GHS	Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques.	2001	AMM	important	III	
			Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou l'itraconazole.	2001	AMM	important	IV	présentation à 50mg : 478€ (05/11/2005) 439,76€ (11/01/2009)
			Traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.	2001	AMM	important	IV	
			Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au voriconazole, en alternative au posaconazole	01/08/2008	PTU			
			Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients ayant un tableau septique préoccupant résistant au fluconazole et facteurs de risques	01/08/2008	PTU			
			Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'amphotéricine B et à un traitement azolé	01/08/2008	PTU			présentation à 70mg : - 608€ (05/11/2005) - 559,36 (11/01/2009)
			Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec antérieur d'un traitement azolé	01/08/2008	PTU			

DCI	Date AMM	STATUT	INDICATIONS	DATE	TYPE	SMR	ASMR	TARIFS CEPS (HT)
Eculizumab	20/06/2007	Médicament orphelin Prescription restreinte (RH, SP) Hors GHS	Hémoglobulinurie paroxystique nocturne	20/06/2007	AMM	important	III	4450€ (02/01/2009)
Idursulfase	08/01/2007	Médicament orphelin Prescription restreinte (RH) Hors GHS	Mucopolysaccharidose de type II (Maladie de Hunter)	08/01/2007	AMM	important	III	2925 € (09/06/2007)
Immunoglobuline humaine polyvalente	31/07/1996	Prescription restreinte (PH) Hors GHS	Rétinochoroïdite de Birdshot	20/06/1996	AMM	important	II	Présentations à reconstituer : - 39€/gramme (28/09/2006) - 41,7€/gramme (01/01/2011)
			Syndrome de Guillain Barré	20/06/1996	AMM	important	II	
			Déficit immunitaire primitif		AMM			
			Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH		AMM			
			déficits secondaires de l'immunité humorale :leucémie lymphoïde chronique, myélome, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques		AMM			
			Purpura thrombopénique idiopathique		AMM			
			Neuropathie motrice multifocale		AMM			
			Polyradionévrite inflammatoire démyélinisante chronique		AMM			
			Maladie de Kawasaki		AMM			
			Prophylaxie des sujets à risque après exposition à la rougeole	18/03/2011	PTU			
			Myasthénie aiguë	27/01/2009	PTU			
			Syndrome de Lambert-Eaton	27/01/2009	PTU			
			Myosite à inclusions avec dysphagie grave	27/01/2009	PTU			
			Polymyosite corticorésistante	29/12/2010	PTU			
			Syndrome de Miller- Fisher	27/01/2009	PTU			
Vascularite systémique ANCA positive	27/01/2009	PTU						
Maladie de Willebrand acquise	27/01/2009	PTU						
Syndrome catastrophique des antiphospholipide	27/01/2009	PTU						
Dermatomyosite corticorésistante	29/12/2010	PTU						
Pemphigus (en troisième intention)	27/01/2009	PTU						
Pemphigoïde cicatricielle	27/01/2009	PTU						
Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale	29/12/2010	PTU						
Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale	29/12/2010	PTU						
Désimmunisation des patients	29/12/2010	PTU						

DCI	Date AMM	STATUT	INDICATIONS	DATE	TYPE	SMR	ASMR	TARIFS CEPS (HT)	
Infliximab	13/08/1999	Prescription restreinte (RH) Hors GHS	PAR	13/08/1999	AMM	important	I		
			Maladie de Crohn	13/08/1999	AMM	important	III		
			Spondylarthrite ankylosante	13/08/1999	AMM	important	III		
			Rhumatisme psoriasique	13/08/1999	AMM	important			
			Psoriasis	13/08/1999	AMM	important		561€ (05/11/2005)	
			Rectocolite hémorragique active modérée à sévère	04/01/2007	AMM	important	II	536,28€ (09/01/2009)	
			Pyoderma gangrenosum	01/03/2008	PTU			509,47€ (10/01/2010)	
			Maladie de Still réfractaire aux CS + MTX	01/12/2006	PTU			482,67€ (06/01/2011)	
			Maladie de Takayasu	01/12/2006	PTU				
			Polyangéite microscopique et maladie de Wegener	01/12/2006	PTU				
Uvéite grave non infectieuse	01/12/2006	PTU							
Natalizumab	27/06/2006	Hors GHS Prescription restreinte	Traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittentes récurrentes	27/06/2006	AMM	important	III	1800€ (20/07/2007)	
Pemetrexed	20/09/2004	Prescription restreinte (PH, PS, SP) Hors GHS	Mésothéliome pleural malin non résécable en association.	20/09/2004	AMM	important	III		
			Cancer bronchique non à petites cellules	20/09/2004	AMM	important	V		
			Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline	01/08/2010	PTU			1200€ (05/11/2005)	
			Mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine	01/07/2010	PTU				
Rituximab	02/06/1998	Prescription restreinte (PH, SP, PS) Hors GHS	Lymphome folliculaire de stade III-IV (résistant)	02/06/1998	AMM	important	I		
			Leucémie lymphoïde chronique	02/06/1998	AMM	important	III		
			Polyarthrite rhumatoïde	06/07/2006	AMM	important	II		
			Lymphome folliculaire de stade III-IV non traité	18/01/2008	AMM	important	I		
			Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire (entretien)	06/07/2006	AMM	important	I		
			Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune	01/04/2008	PTU				
			LED réfractaire aux immunosuppresseurs	01/04/2008	PTU				
			Vasculites cryoglobulinémiques réfractaires aux anti-viraux	01/04/2008	PTU			1410€ (05/11/2005)	
			Vasculites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement	01/04/2008	PTU			1318,35€ (09/01/2009)	
			Pemphigus cortico-résistant	01/04/2008	PTU				
Maladie du greffon contre l'hôte	01/04/2008	PTU							
Purpura thrombopénique sévère	01/04/2008	PTU							
Lymphome à cellules du manteau	01/04/2010	PTU							
Prolifération EBV post greffe	01/04/2010	PTU							
Lymphome non hodgkinien	01/04/2010	PTU							

Sept molécules parmi les dix qui contribuent le plus à la croissance appartiennent à la classe ATC des antinéoplasiques et immunomodulateurs (L), deux sont rattachées aux anti-infectieux (J) et une à la classe voies digestives et métabolisme (A). Ces données confortent les résultats présentés dans la première section, où les classes L et A sont les plus contributives à la croissance des dépenses. Notons que parmi les sept molécules rattachées à la classe ATC des antinéoplasiques et immunomodulateurs, seulement quatre ont des indications dans la prise en charge de cancers.

Les dix molécules peuvent être réparties en deux groupes en fonction de leur âge :

- trois molécules ayant plus de dix ans d'ancienneté en 2010 : les immunoglobulines humaines polyvalentes (1996), le rituximab (1998) et l'infliximab (1999) ; notons que ces trois molécules ont connu des extensions majeures de leurs indications après leur commercialisation, ce qui peut constituer l'un des facteurs explicatifs de l'augmentation de leurs dépenses depuis 2001 ;
- trois molécules ayant entre cinq et dix ans d'ancienneté en 2010 : la caspofungine (2001), le pemetrexed (2004) et le bevacizumab (2005)
- quatre molécules commercialisées après 2005: natalizumab (2006), azacitidine, eculizumab et idursulfase (2007) ; ces dernières molécules expliquent la forte croissance en 2008 de la part des médicaments de moins de deux ans dans les dépenses totales.

Six molécules parmi les dix ont un prix unitaire supérieur à 1 000€ ce qui est cohérent avec les résultats présentés dans la première section. Sur le plan du niveau d'ASMR, deux molécules parmi les dix présentent une ASMR de niveau I pour au moins une de leurs indications, et trois une ASMR de niveau II ; les cinq autres molécules ont au moins une indication dont l'ASMR est modérée (niveau III).

Enfin, les dix molécules étudiées sont facturées par les établissements de santé en sus des prestations d'hospitalisation.

Le profil de ces dix molécules, présenté dans la section 2, est donc cohérent avec les résultats obtenus dans la section 1 sur les caractéristiques générales des médicaments ayant le plus contribué à la croissance des dépenses entre 2001 et 2010.

Paragraphe III - Décomposition prix, quantité, structure

Dans ce troisième paragraphe, nous analysons la croissance de la dépense non plus sous l'angle des caractéristiques des médicaments qui y contribuent le plus, mais en décomposant cette croissance en ses trois facteurs constitutifs (prix, quantité, structure).

Nous présentons tout d'abord les indices évalués sur l'ensemble des dépenses (*Section 1*). Ces indices permettent de mesurer l'impact respectif sur l'évolution des dépenses de la variation des prix, des quantités et de la structure de consommation. Ces trois facteurs constituent autant de cibles pour les mécanismes de régulation de la dépense. Il paraît donc intéressant de les mesurer séparément, à l'échelle de deux ensembles de médicaments, définis en fonction de leurs modalités de régulation : d'une part, les médicaments financés dans les GHS, et d'autre part les médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation (*Section 2*). L'objectif est de mettre en évidence l'impact des mécanismes de régulation existants, sur le plan de l'évolution des prix, des quantités et de la structure de consommation.

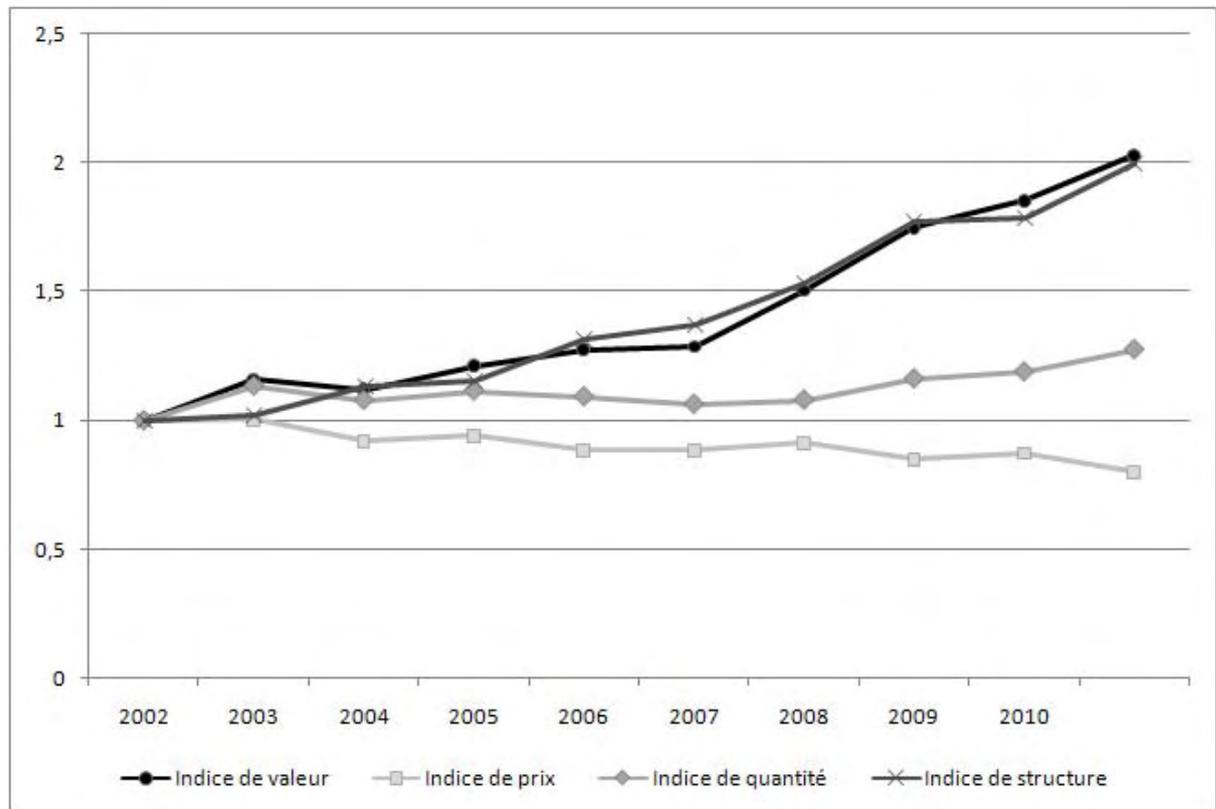
Enfin, du fait de l'importance de la modification de la structure de consommation des médicaments sur la croissance des dépenses, nous détaillerons plus spécifiquement dans quelles conditions peut être mis en évidence cet effet de structure (*Section 3*).

Section 1- Décomposition de l'évolution de la dépense globale

Concernant la décomposition de l'évolution de la dépense globale, la figure 13 met en évidence :

- un indice de prix à 0,8 qui traduit la tendance générale à la baisse des prix ;
- un indice de quantité à 1,27 qui met en évidence la faible croissance des quantités
- un indice de structure à 1,99 qui traduit l'importance de l'effet de structure sur la croissance des dépenses.

Figure 13. Evolution des indices de valeur, de quantité, de prix et de structure (base 100 : 2001).



Aucune évaluation similaire n'est disponible au niveau national sur les données hospitalières depuis 2001. Sur la période 1997-2001, Cavalie met en évidence la baisse régulière du prix des médicaments à l'hôpital [20], comprise entre -3,3% et -1,3%. La baisse des prix évaluée dans notre étude est beaucoup plus importante, avec un indice de prix à 0,8. Notons que la méthodologie de calcul de l'indice de prix n'est pas détaillée dans l'étude de Cavalie. Par ailleurs, notre étude mesure la baisse des prix sur une période de dix ans, contre quatre ans dans l'étude citée. Ce point est d'autant plus important que nous utilisons un indice de Laspeyres fixe, qui mesure l'évolution des prix en utilisant la structure de consommation de l'année initiale (2001).

Concernant l'évolution des quantités consommées, les données disponibles au niveau national étant exprimées en nombre de conditionnements, le taux de croissance des quantités consommées n'est pas chiffré, du fait de la diversité importante des formes pharmaceutiques et des tailles de conditionnement présentes à l'hôpital.

La comparaison des données obtenues dans notre étude avec des données internationales est délicate. Les valeurs des indices de prix, de quantité et de structure sont en effet difficilement transposables du fait de contextes d'étude très variables : durées d'observation comprises entre un an et plus de dix ans, différences méthodologiques sur les indicateurs utilisés et les unités de mesure de la consommation médicamenteuse (boîtes, unités standards, doses définies journalières), champ d'étude (absence d'études portant spécifiquement sur le secteur hospitalier), et hétérogénéité des politiques de régulation des dépenses pharmaceutiques.

Au niveau international, les indices de prix évalués sont hétérogènes, mais traduisent le plus souvent une baisse des prix [12] [13] [19]. Notons que les indices de quantité sont le plus souvent positifs [8] [9] [12] [13] [19]. Quant à l'évaluation de l'impact de la modification de la structure de consommation sur la croissance des dépenses pharmaceutiques, elle s'est tout d'abord faite au travers de l'évaluation de l'impact de l'innovation ou du progrès médical. Dès 1992, Newhouse [21] estime que le progrès médical explique environ la moitié de l'augmentation des dépenses de santé aux USA depuis 50 ans. L'Horty [22] évalue qu'en France entre 1970 et 1995 le progrès médical explique plus du quart de l'augmentation des dépenses de santé. L'effet de structure a ensuite été quantifié au travers d'un effet résiduel obtenu après décrémentation des effets de prix et de quantité. Les études internationales mettent en évidence un effet de structure toujours positif, d'intensité variable selon les contextes [7] [12] [13].

Section 2- Décomposition de l'évolution de la dépense par modalités de financement

Le calcul des indices est dans un deuxième temps réalisé à l'échelle des médicaments facturés dans les GHS d'une part, et en sus des GHS d'autre part (Figure 14).

Figure 14. Evolution des indices de valeur, de quantité, de prix et de structure (base 100 : 2001) pour les médicaments financés dans les GHS et ceux facturés en sus des GHS.

Figure 14a. Indices de valeur.

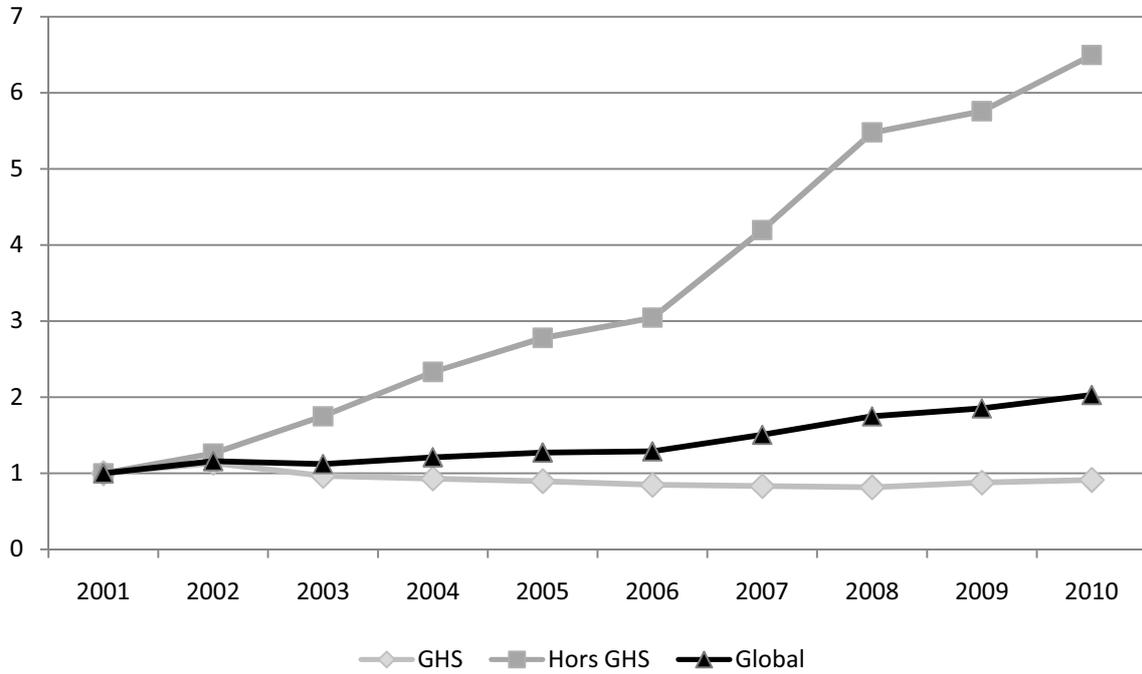


Figure 14b. Indices de quantité.

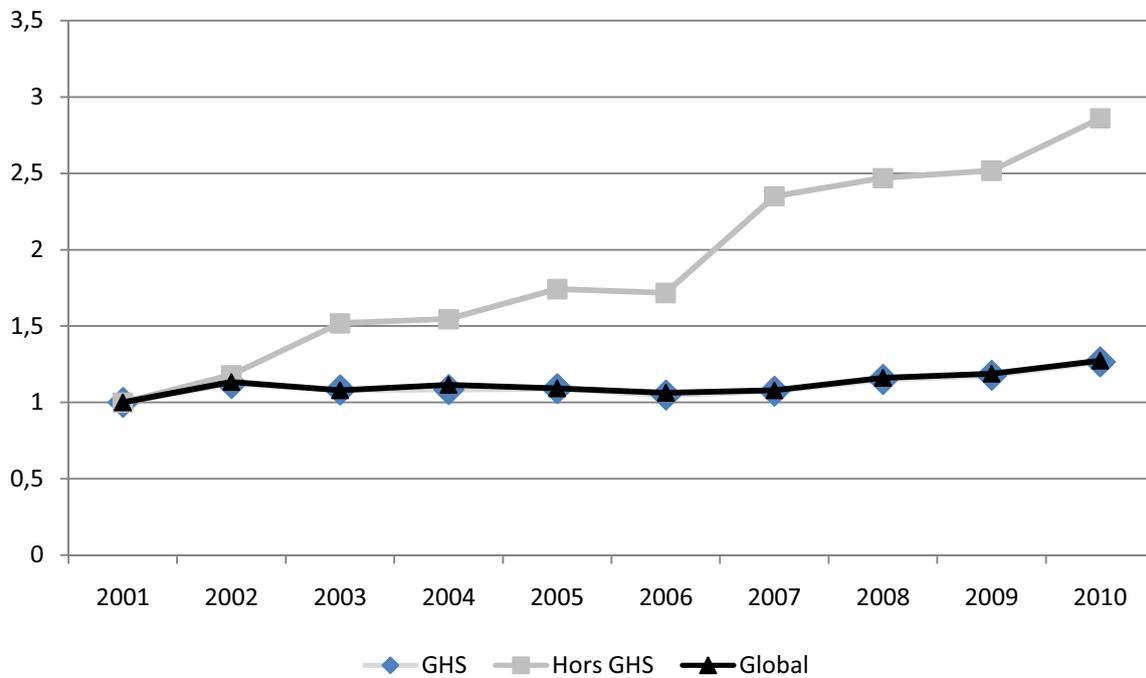


Figure 14c. Indices de prix.

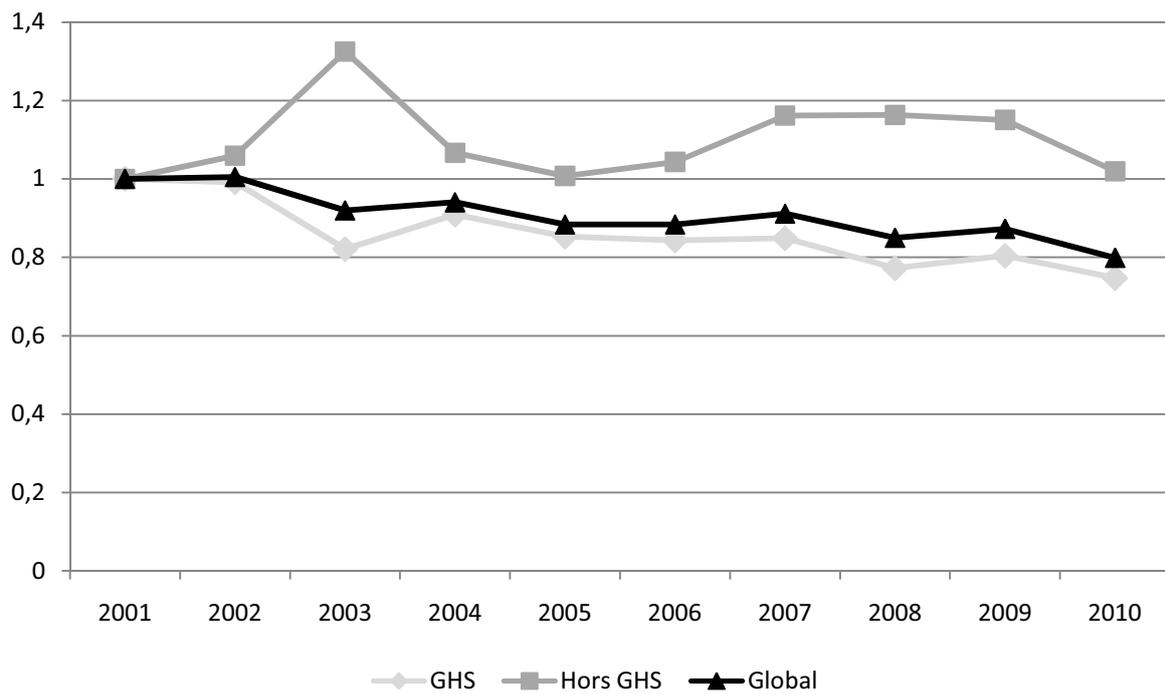
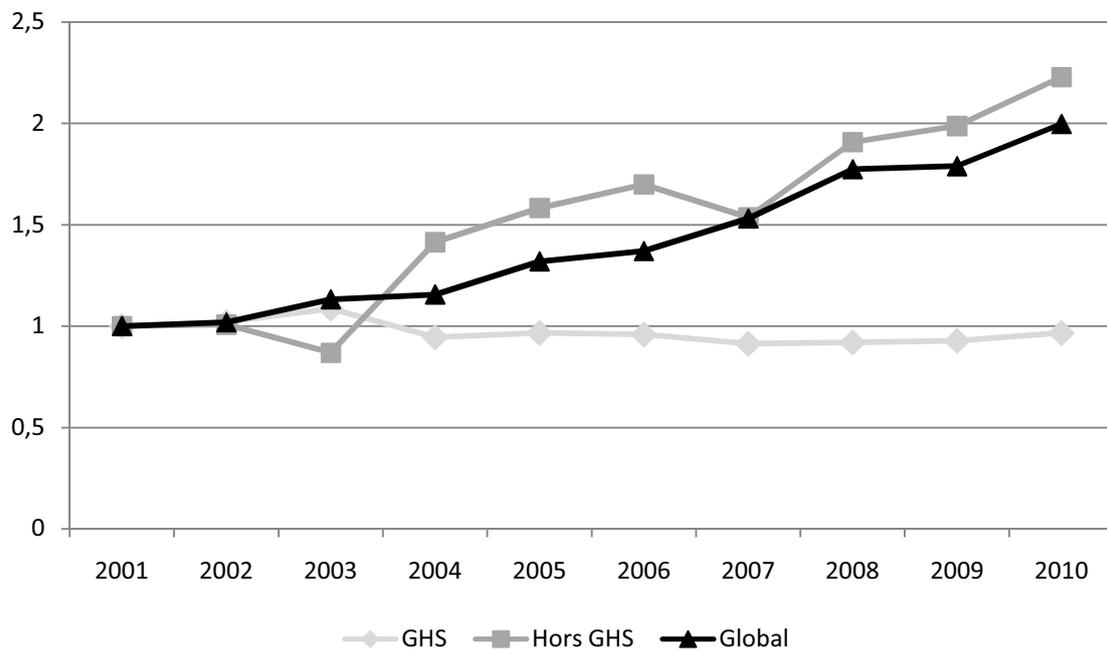


Figure 14d. Indices de structure.



L'analyse par catégorie de médicaments (inclus dans les GHS ou facturés en sus des GHS) met en évidence deux profils d'évolution des dépenses.

Les médicaments financés dans les GHS se caractérisent par une stabilité des dépenses sur la période étudiée, malgré une légère augmentation des quantités consommées, compensée par une baisse des prix. L'indice de structure est très proche de 1, ce qui signifie que l'on ne met pas en évidence de déplacement de la structure de consommation vers des médicaments plus chers au sein de cette catégorie de médicaments.

Concernant les médicaments facturés en sus des GHS, ils se caractérisent par une très forte augmentation des dépenses sur la période étudiée, multipliées par plus de six. La décomposition de cette croissance met en évidence le rôle de l'augmentation des quantités consommées ainsi que d'une modification de la structure de consommation, défavorable en termes de dépenses. Les prix de ces médicaments restent globalement stables sur la période étudiée.

Section 3- Interprétation de l'indice de structure

L'importance de la modification de la structure de consommation sur la croissance des dépenses médicamenteuses conduit à s'interroger sur l'ensemble des effets qu'elle inclut. Rappelons que l'effet de structure représente le ratio entre le prix moyen actuel et un prix moyen calculé en utilisant la structure de consommation historique et les prix actuels. Un effet de structure supérieur à 1 traduit une augmentation du prix moyen des médicaments, qui peut s'expliquer par l'apparition d'un nouveau médicament coûteux, ou l'augmentation des prescriptions d'un médicament coûteux.

Quels sont les différents cas de figure où de tels phénomènes peuvent se produire ? L'analyse de la littérature sur le sujet présente plusieurs interprétations.

Tout d'abord, selon Rovira [23], les déplacements de consommation peuvent se produire à différentes échelles :

- entre des présentations différentes d'une même spécialité (notamment voie d'administration, dosage),
- entre des substances actives différentes (au sein d'une même classe thérapeutique), ou encore entre des classes thérapeutiques différentes.

Gerdtham [24] identifie plusieurs facteurs explicatifs :

- l'introduction d'un nouveau médicament dans un domaine thérapeutique jusqu'alors non couvert,
- et le déplacement des consommations vers des molécules plus chères/moins chères.

Cavalié [25] distingue un effet de structure lié à l'offre et un effet de structure lié à la demande :

- le premier concerne la mise sur le marché de médicaments qui améliorent le service médical rendu (effet qualité pur), mais aussi de médicaments présentés comme innovants et n'améliorant pas le service médical rendu, et enfin la « dissémination » de l'utilisation de certains médicaments, initialement prescrits dans des indications présentant un bénéfice, puis dont la prescription dérive vers d'autres indications à faible bénéfice ;
- l'effet de structure lié à la demande inclut un effet de besoin, qui correspond à l'introduction de médicaments permettant la prise en charge de pathologies jusqu'alors non traitées, mais aussi le développement rapide de certaines pathologies, ou encore le vieillissement de la population.

Ces analyses apportent des éclairages concrets aux deux hypothèses initiales :

- l'apparition d'un nouveau médicament « plus coûteux que la moyenne » peut être à l'origine d'un effet de structure, qu'il s'agisse d'un médicament destiné à couvrir un besoin thérapeutique jusqu'alors non couvert, ou d'un médicament qui va se substituer à un autre moins coûteux ;
- l'augmentation de la prescription d'un médicament « plus coûteux que la moyenne », que cette augmentation soit liée à des critères épidémiologiques ou à l'apparition de nouvelles indications.

L'indice de structure évalué dans notre étude inclut l'ensemble de ces effets, sans qu'il soit possible de distinguer l'impact de chacun d'entre eux. Néanmoins, les autres résultats obtenus permettent de faire des hypothèses concernant la nature de cet effet de structure. Il est clair que le déséquilibre entre l'effet de structure au sein des médicaments hors GHS et l'effet de structure au sein des médicaments inclus dans les GHS s'explique en grande partie par le fait que les nouveaux médicaments coûteux sont inscrits sur la liste des médicaments hors GHS. La persistance au cours du temps d'un effet de structure important dans cette catégorie suppose que :

- soit des médicaments de plus en plus coûteux apparaissent en permanence ;

- soit la consommation des médicaments les plus coûteux augmente au sein des médicaments hors GHS.

Au CHU de Toulouse, les dépenses de médicaments ont augmenté de 8,2% par an sur la période 2001-2010. Les médicaments hors GHS sont responsables de cette croissance, au travers d'un effet de quantité et d'un effet de structure. Cet effet de structure est lié à l'apparition de nouveaux médicaments de plus en plus coûteux, mais aussi à l'élargissement de l'utilisation des médicaments les plus coûteux. Or l'analyse des caractéristiques des médicaments contribuant le plus à la croissance des dépenses met en évidence que ces médicaments apportent une amélioration non négligeable du service médical rendu aux patients, ce qui sous entend qu'ils ont une valeur ajoutée en termes d'efficacité ou de réduction des effets indésirables par rapport aux médicaments existants. Dans ces conditions, peut-on supposer que les dépenses générées par l'utilisation de ces médicaments sont partiellement compensées par des économies, notamment du fait d'un moindre recours à d'autres ressources de santé ?

C'est à cette question que le chapitre III, au travers de l'exemple des traitements de la polyarthrite rhumatoïde, cherche à apporter des éléments de réponse.

Chapitre III - Impact de l'effet de structure sur les dépenses globales : exemple de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie invalidante, dont la prise en charge se caractérise par une part importante des coûts directs médicaux et non médicaux liés à la progression de l'invalidité (kinésithérapie, imagerie, chirurgie, transport...). Il a été démontré que le statut fonctionnel du patient constitue le principal facteur prédictif des coûts chez les patients atteints de PR [26]. Or les essais cliniques réalisés sur une nouvelle classe thérapeutique, les anti-TNF α , ont permis de mettre en évidence la supériorité des effets de cette classe en terme de contrôle de la progression des lésions radiographiques, versus méthotrexate [27] et versus leflunomide (Arava®). La Haute autorité de santé a ainsi reconnu que cette classe apportait une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR III) dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Néanmoins, ces nouveaux médicaments induisent un coût de traitement beaucoup plus élevé que les traitements traditionnels (Figure 15).

Figure 15. Principales caractéristiques des traitements comparés.

Dénomination Commune Internationale	Nom de spécialité	Forme pharmaceutique	Dosage	Posologie usuelle	Prix unitaire*	Coût annuel par patient*
Leflunomide	Arava®	Comprimés	100mg	100mg/jour pendant 3 jours (dose de charge)	14.89€	964.14€
			10 mg 20 mg	10 à 20 mg/jour (dose d'entretien)	2.54€	
Etanercept	Enbrel®	Poudre pour préparation injectable	25 mg	25 mg 2 fois par semaine	143.42€	13768€

*Figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit

**Estimation théorique basée sur la posologie mensuelle usuelle pendant 12 mois

Ce contexte est donc particulièrement favorable à l'étude du « retour sur investissement » susceptible d'être induit par l'utilisation des molécules de la classe des anti-TNF α :

- l'importance des coûts directs autres que pharmaceutiques dans la prise en charge de la pathologie étudiée rend possible la mise en évidence d'une diminution de la consommation de ressources de santé chez les patients bénéficiant de ce traitement ;
- la mise en évidence de l'impact significatif des nouveaux traitements sur un paramètre clinique, qui lui-même est un facteur prédictif des coûts de prise en charge, permet de faire le lien entre l'utilisation des nouvelles molécules et la diminution potentielle du coût de prise en charge de la pathologie ;

La principale difficulté d'une telle étude est d'accéder aux données de consommation de l'ensemble des ressources de santé. Seules les bases de données de l'Assurance Maladie permettent de recueillir ces informations. La classe des anti-TNF α inclut une molécule réservée à l'usage hospitalier (l'infliximab) et trois molécules utilisables en ambulatoire. L'infliximab a été identifiée à la section 2 du chapitre II, comme étant l'une des dix molécules ayant le plus contribué à la croissance des dépenses de médicaments au CHU de Toulouse entre 2001 et 2010. En revanche, cette molécule présente deux inconvénients majeurs dans le contexte de notre problématique :

- d'une part, le fait qu'il s'agisse d'un médicament réservé à l'usage hospitalier rend nécessaire un croisement des bases de données hospitalières avec celles de l'Assurance maladie pour récupérer les consommations ambulatoires des patients traités par infliximab. Or ce croisement nécessite une autorisation de la CNIL, que nous n'avons pas réussi à obtenir en 2005 ;
- d'autre part, au moment de la réalisation des études ci-dessous, l'infliximab présentait des indications dans plusieurs domaines thérapeutiques (figure 15), ce qui aurait nécessité de filtrer les prescriptions d'infliximab sur les seuls patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ; à la même époque, l'etanercept n'étant indiqué que dans la PR et dans l'arthrite juvénile, nous avons pu utiliser le critère de l'âge pour ne retenir que les patients atteints de PR.

Toutes ces considérations expliquent que nous avons choisi de mesurer dans le secteur ambulatoire, le retour sur investissement lié à l'utilisation d'une classe thérapeutique innovante. Un changement de cadre est donc effectué, par rapport à l'objectif principal de notre étude, qui concerne les dépenses pharmaceutiques hospitalières. Mais on peut supposer qu'il existe, malgré des limites évidentes de transposition, des points communs entre le profil

de « retour sur investissement » de l'etanercept et celui d'autres médicaments innovants, utilisés cette fois-ci à l'hôpital.

Dans ce chapitre, nous cherchons à évaluer si l'utilisation ambulatoire d'etanercept, qui appartient à la classe thérapeutique des anti-TNF α , s'accompagne d'une diminution des coûts de prise en charge chez les patients traités. Pour cela, deux études ont été réalisées, du point de vue du payeur.

La première :

Cost of rheumatoid arthritis in france: comparison leflunomide/etanercept». Juillard-Condât B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F. Therapie. 2007 Mar-Apr;62(2):137-42

compare le profil de consommation de ressources entre des patients traités par etanercept et des patients traités par un traitement de référence, le leflunomide (*étude de cohorte*). Ce dernier a été choisi en raison de sa capacité, commune avec l'etanercept, à prévenir ou ralentir la progression des lésions radiographiques pendant au moins 1 an [28] et de la spécificité de ses indications dans la PR.

La deuxième étude :

Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis : results from a French observational study. Juillard-Condât B, Constantin A, Cambon Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F. Joint Bone Spine 2008 ; 75, 1: 25-28

cherche à mesurer l'impact de la prescription d'etanercept sur la consommation de soins (*étude avant après*).

L'objectif de ces études est d'apporter des éléments de réponse à la question suivante : si en termes de coût de traitement, les anti-TNF α dépassent largement les traitements traditionnels, peut-on faire l'hypothèse que l'efficacité de ces médicaments innovants se traduira par une réduction de la consommation de soins, et une réduction des coûts en aval ?

Paragraphe I - Matériel et méthodes

Nous présenterons successivement les sources de données (*Section 1*), les modalités de détermination des coûts (*Section 2*), ainsi que les analyses statistiques effectuées (*Section 3*).

Section 1- Sources de données

Les données anonymisées de consommation de ressources sont issues de la base de données ERASME de l'Echelon régional du service médical de l'Assurance maladie en Midi-Pyrénées [29]. Cette base de données contient des informations relatives aux assurés sociaux (sexe, âge, date d'exonération pour affection de longue durée) et pour chaque assuré, des données relatives aux remboursements effectués par l'Assurance maladie pour les prestations de pharmacie, d'actes, de biologie, de transports, ainsi que les indemnités journalières.

La population étudiée est constituée d'assurés sociaux du régime général (hors régime des fonctionnaires) de la région Midi-Pyrénées.

Dans la première étude, deux cohortes ont été sélectionnées à partir de la population initiale avec les critères d'inclusion suivants : au moins un remboursement d'etanercept ou de leflunomide entre le 31/03/2003 et le 01/04/2005. Une estimation de l'ancienneté de la maladie a été effectuée à partir de la date de début de l'exonération pour affection de longue durée. Les patients dont la durée de traitement est inférieure à 30 jours sur la période considérée ont été exclus. L'etanercept étant indiqué en deuxième intention dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile de l'enfant âgé de 4 à 17 ans, les patients d'âge inférieur ou égal à 17 ans traités par etanercept ont été exclus. Les patients ayant reçu à la fois de l'etanercept et du leflunomide sur la période ont été exclus.

Dans la deuxième étude, nous avons inclus les patients atteints de PR de la région Midi-Pyrénées, pour lesquels a été effectué au moins un remboursement d'etanercept entre le 01/01/2004 et le 01/04/2005. Pour chaque patient, la durée du suivi après etanercept était celle entre le premier et le dernier remboursement d'Enbrel®. La durée du suivi avant etanercept était celle entre le premier remboursement de soins et le premier remboursement d'Enbrel®. Nous avons choisi la durée la plus faible ces deux suivis, afin que la durée de suivi avant et celle après etanercept soient identiques. Nous avons exclu les patients qui avaient une durée

de suivi avant et après mise en route de l'etanercept inférieure à 30 jours, dans la mesure où le résumé des caractéristiques de l'Enbrel® précise que la réponse clinique à l'etanercept commence entre une et deux semaines après le début du traitement. Les données ont été recueillies de manière anonyme, par extraction à partir de la base de données ERASME de la caisse régionale d'Assurance maladie de la région Midi-Pyrénées.

Section 2- Détermination des coûts

Nous avons procédé à une évaluation microéconomique, patient par patient. Les soins consommés en rapport avec la PR ont été préalablement définis. Du fait du manque de précision des actes basés sur la classification internationale des maladies, la distinction entre les hospitalisations et les actes chirurgicaux liés ou non liés à la PR a été faite sur la discipline médicale concernée [30] : ont été retenues comme imputables à la PR les hospitalisations en service de rhumatologie, orthopédie et rééducation fonctionnelle. Tous les transports [31] et les visites (à l'exception des consultations en psychiatrie, en cardiologie et des consultations dentaires) ont été inclus, par exemple les techniques d'imagerie utilisées pour le diagnostic et le suivi de la PR. Les examens biologiques permettant la mesure de l'activité de la PR et la surveillance de son traitement ont été sélectionnés en utilisant les recommandations d'une conférence de consensus internationale sur l'utilisation des biothérapies dans la PR [32]. La consommation des médicaments utilisés dans la prise en charge thérapeutique de la PR a été recueillie incluant l'etanercept, les traitements de fond conventionnels, les traitements dits symptomatiques (antalgiques non morphiniques et morphiniques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, corticostéroïdes) et les traitements associés comme les protecteurs gastriques et les traitements anti-ostéoporotiques [31]. Les coûts hospitaliers ont été calculés en fonction du prix journalier moyen dans la région concernée (la durée d'hospitalisation et le type de l'hospitalisation n'étant pas disponible dans la base de données ERASME). En ce qui concerne les coûts indirects, nous avons émis l'hypothèse que toutes les indemnités journalières étaient imputables à la PR [31]. Les coûts unitaires correspondent au taux de remboursement des années 2004/2005 par l'Assurance maladie française, exprimés en euros. Les coûts n'ont pas fait l'objet d'une actualisation, la durée d'observation étant inférieure à deux ans.

Section 3- Analyse statistique

Les caractéristiques de la distribution des coûts moyens ont été étudiées pour chaque cohorte et chaque catégorie de coûts. Les tests de Shapiro Wilk et de Skewness/Kurtosis ont été utilisés pour évaluer l'écart à la normalité des distributions des coûts. Dans le cas de distributions très asymétriques, une logtransformation a été effectuée [26] [33]. La comparaison des pourcentages a été réalisée par le test du Chi 2 (effectifs théoriques supérieurs à 5) [34]. Pour la comparaison des coûts moyens, un test t de Student a été utilisé, sur séries indépendantes [35]. Tous les tests ont été réalisés de manière bilatérale, avec α égal à 0,05. Les statistiques ont été réalisées sur le logiciel STATA®.

Paragraphe II - Résultats

Nous envisagerons successivement les résultats de la comparaison leflunomide/etanercept (*Section 1*), puis de la mesure de l'impact de l'etanercept sur le coût de prise en charge de la PR (*Section 2*).

Section 1- Comparaison leflunomide/etanercept

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans la figure 16.

Figure 16. Caractéristiques des patients inclus.

	Cohorte leflunomide	Cohorte etanercept
Nombre de patients	539	253
Pourcentage de femmes	74,3	63,6
Age (années) [min,max]	51,4 [20, 95]	50,1 [19, 85]
Ancienneté moyenne de la maladie (années)	8,2	8,1
% de patients dont l'exonération pour ALD est antérieure à 5 ans	58**	64,8*
Durée moyenne d'observation (jours) [min,max]	500,3 [31, 1065]	435,7 [30, 1025]

* données disponibles pour 247 patients

** données disponibles pour 506 patients

Les populations ne présentent pas de différence significative en termes d'âge moyen et d'ancienneté de la maladie, même si le pourcentage de patients dont l'exonération pour affection de longue durée est antérieure à 5 ans est plus élevé dans le groupe de patients traités par etanercept (64,8% versus 58%). Le pourcentage de femmes est plus élevé dans la cohorte traitée par leflunomide (74,3% versus 63,6%). La durée moyenne d'observation est plus longue dans la cohorte traitée par leflunomide (500,3 jours versus 435,7 jours).

Le pourcentage de recours à chaque catégorie de ressources, ainsi que le coût moyen annuel par patient et le coût médian annuel sont présentés dans la figure 17.

Figure 17. Moyenne et médiane des coûts annuels par patient (€).

	Cohorte leflunomide			Cohorte etanercept		
	% de patients utilisateurs	Coût moyen annuel par patient [% du coût total]	Coût annuel médian	% de patients utilisateurs	Coût moyen annuel par patient [% du coût total]	Coût annuel médian
Pharmacie***		1388,5 [24,1%]	1274,7		9288,3 [66,7%]	8194,2
Antirhumatismaux***	100	782,5	729,9	100	8846,3	7827,6
Gastroprotecteurs**	88,7	244,5	197,6	80,2	162,7	97,9
Ostéoporose***	36,1	71,2	0	24,5	45,9	0
antalgiques morphiniques	67,2	74,3	9,5	62,1	74,8	7,4
antalgiques non morphiniques	78,2	35,4	8,1	76,7	24,6	8,3
Anti-inflammatoires non stéroïdiens**	80,8	134,5	81,9	86,6	98,1	50,8
corticoïdes*	84,1	46,2	28,9	71,5	35,9	24,2
Anti-infectieux*	80,1	48,2	12,9	71,9	57,6	17,8
Biologie		305,8 [5,3%]	270,2		293,1 [2,1%]	243,2
Actes**		3638,7 [63,2%]	3603,5		4156,1 [29,8%]	3276,6
Chirurgie**	32,8	74,5	0	13,9	87,3	0
Imagerie***	86,6	131,8	89,8	67,2	268,2	83,6
Consultations**	100	403,1	357,8	100	697,1	348,2
Soins infirmiers	78,5	236,6	20,1	75,3	250,6	55,9
Kinésithérapie***	44,8	172,2	0	34,1	279,9	218,2
Hospitalisation	29,3	2620,5	2165,7	29,0	2573,1	2102,2
Transports***	83,2	399,7 [6,9%]	46,5	70,8	168,8 [1,2%]	47,1
Indemnités journalières	3,9	31,2 [0,5%]	0	3,9	29,9 [0,2%]	0
Coût total imputable**		5763,9	5176,5		13936,2	13212,8
Coût total imputable hors antirhumatismaux		4981,4			5089,9	

Comparaison des pourcentages de patients utilisateurs dans les deux cohortes : * p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,001

Comparaison des coûts moyens annuels de traitement entre les deux cohortes : * p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,001

Le pourcentage de recours aux traitements de l'ostéoporose (24,5% versus 36%), aux corticoïdes (71,5% versus 84,1%), aux anti-infectieux (71,9% versus 80,1%), à la chirurgie (14% versus 32,8%), à l'imagerie (67,2% versus 86,6%), aux soins de kinésithérapie (34,1% versus 44,8%) et aux transports (70,8% versus 83,2%) est significativement plus faible chez les patients traités par etanercept que par leflunomide. Le coût moyen annuel de traitement par patient est significativement inférieur dans la cohorte etanercept pour les traitements gastroprotecteurs (162,7€ versus 244,5€), de l'ostéoporose (45,9€ versus 71,2€), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (98,1€ versus 134,5€) et les corticoïdes (35,9€ versus 46,1€), ainsi que pour les soins de kinésithérapie (172,2€ versus 279,9€) et pour les transports (168,8€ versus 399,7€). Le coût moyen annuel de traitement par patient est significativement supérieur dans la cohorte etanercept pour les traitements anti-infectieux (57,6€ versus 48,2€), l'imagerie (268,2€ versus 131,8€) et les consultations (697,1€ versus 403,1€). Le pourcentage de patients utilisateurs et le coût moyen annuel de traitement par patient ne sont pas significativement différents entre les deux cohortes pour les traitements antalgiques morphiniques et non morphiniques, les soins infirmiers, les hospitalisations et les indemnités journalières.

Le coût total moyen annuel par patient est de 13.936,2€ dans la cohorte traitée par etanercept et de 5.736,9€ dans la cohorte traitée par leflunomide ($p < 0,001$). Le coût moyen annuel du traitement de fond est de 8.846,3€ (66,7% du coût total) dans la cohorte traitée par etanercept et de 782,5€ (24,1% du coût total) dans la cohorte traitée par leflunomide ($p < 0,001$). En excluant le coût du traitement de fond, le coût moyen annuel par patient est de 5.089,9€ dans la cohorte traitée par etanercept et de 4.981,4€ dans la cohorte traitée par leflunomide (NS).

Section 2- Impact de l'etanercept sur le coût de prise en charge

Dans cette étude ont été inclus 148 patients avec un sex-ratio de 0,42 (86 femmes et 62 hommes), âgés de $49,2 \pm 12,1$ ans (moyenne \pm écart-type) et ayant une PR évoluant depuis $7,65 \pm 6,1$ ans. La moyenne de la durée du suivi était de 687,2 jours : 342 ± 121 jours avant etanercept et 344 ± 132 jours sous etanercept. Les figures 18 et 19 représentent la répartition des patients selon l'ancienneté de la PR et la durée du traitement par etanercept. Les coûts

annuels moyens imputables à la PR, avant et sous traitement par etanercept, sont exposés dans la figure 20.

Figure 18. Répartition des patients selon la durée du traitement par etanercept (n = 148).

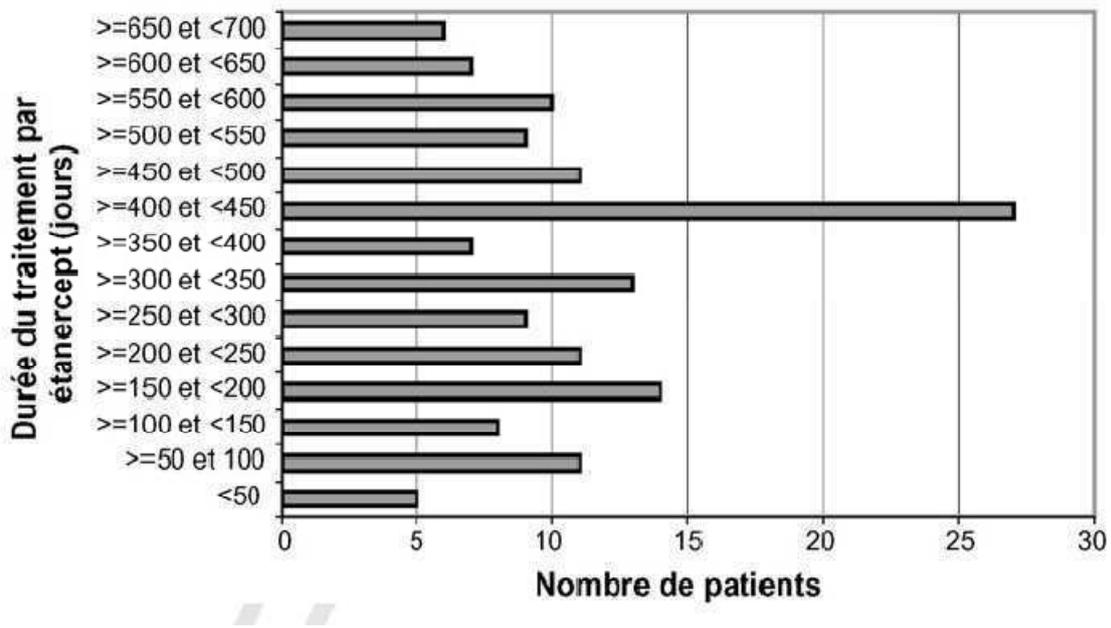


Figure 19. Répartition des patients selon l'ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde (n = 148)

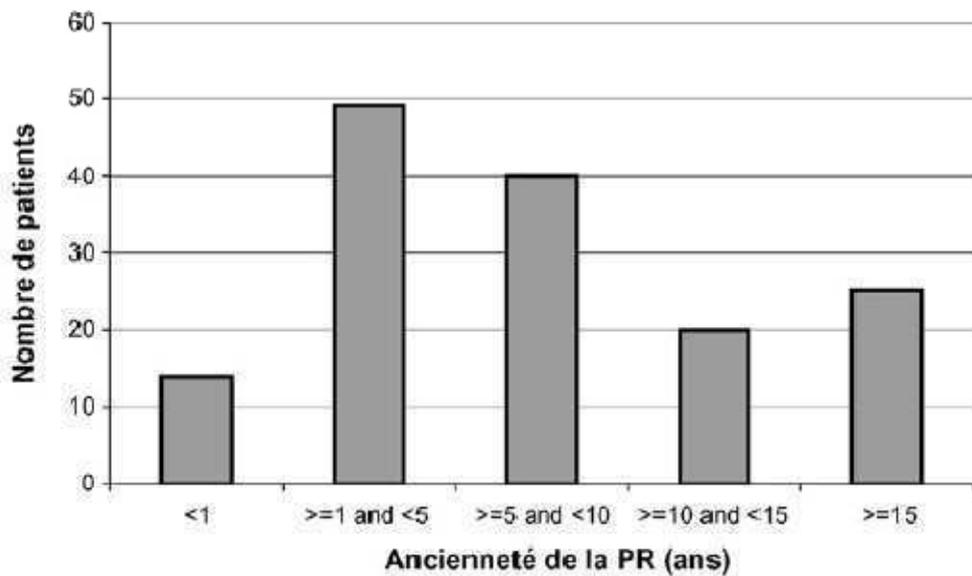


Figure 20. Répartition du coût annuel moyen (€) imputable à la polyarthrite rhumatoïde (PR) avant et après traitement par étanercept (n = 148).

	Avant traitement par étanercept			Après traitement par étanercept		
	Pourcentage des patients	Coût annuel moyen par patient (% des coûts médicaux directs)	Médiane du coût par patient	Pourcentage des patients	Coût annuel moyen par patient (% des coûts médicaux directs)	Médiane du coût par patient
<i>Coût imputable aux dépenses pharmaceutiques**</i>		601,97 (11,7)	477,31		10454,95 (69,7)	10297,85
Traitements de la PR**	100	120,12	49,21		9995,23	9297,2
Traitements gastroprotecteurs	78,4	170,40	99,12	73,3	172,37	94,99
Traitements de l'ostéoporose**	20,3	36,07	0	22,9	51,12	0
Antalgiques morphiniques	54,7	67,93	6,22	55,4	71,30	6,38
Antalgiques non morphiniques*	58,8	23,61	4,28	64,2	23,85	6,44
AINS*,**	86,5	142,14	100,12	78,4	102,21	53,48
Corticostéroïdes*	77,3	41,70	23,15	64,2	38,41	16,04
<i>Coût des examens biologiques imputables</i>		243,76 (4,7)	196,50		293,62 (2)	238,77
<i>Coût des actes imputables</i>		4296,62 (83,6)	3385,34		4250,61 (28,3)	3090,34
Chirurgie	7,2	36,82	0	5,9	32,51	0
Radiologie*,**	74,5	262,03	149,35	48,4	116,19	0
Visites médicales**	100	484,95	364,23	100	349,73	286,07
Soins par une infirmière***	67,3	105,40	22,29	77,1	176,43	42,61
Rééducation ^{1,2} ,**	33,3	286,40	0	22,2	138,77	0
Séjours hospitaliers	28,4	2578,87	2312,67	29,3	2914,27	2710,21
<i>Coûts médicaux directs imputables**</i>		5142,35	3551,21		14998,18	11455,12
Transports**	64,1	72,48 (1,4)	13,09	71,2	130,28	41,38
Indemnités journalières	4,2	34,12 (0,7)	0	3,8	29,01	0
<i>Coût global imputable**</i>		5248,95	3675,26		15158,47	11670,23

* Comparaison de la proportion des sujets réalisée par le test du Khi^2 : $p < 0,025$.

** Comparaison du coût annuel moyen par patient réalisée par le test t de Student : $p < 0,025$.

Paragraphe III - Synthèse des résultats et discussion

Nous envisagerons tout d'abord les résultats de la comparaison leflunomide/etanercept, puis la mesure de l'impact de l'etanercept sur le coût de prise en charge de la PR.

Section 1- Comparaison leflunomide/etanercept

Dans notre étude observationnelle rétrospective, réalisée dans la région Midi-Pyrénées, comparant les ressources consommées sur une durée moyenne de 16 mois, entre une cohorte de patients traités par etanercept et une cohorte de patients traités par léflunomide, le coût total moyen annuel par patient est 2,4 fois plus élevé dans la cohorte traitée par etanercept que dans la cohorte traitée par léflunomide. Cette différence est imputable au coût moyen annuel du traitement de fond qui est 11,3 fois plus élevé dans la cohorte traitée par etanercept que dans la cohorte traitée par léflunomide. Après exclusion du coût du traitement de fond, le coût moyen annuel par patient ne diffère pas entre la cohorte traitée par etanercept et la cohorte traitée par léflunomide.

Plusieurs points peuvent limiter la validité interne de ces résultats. L'utilisation d'une base de données de remboursement entraîne un risque de non exhaustivité sur les données relatives aux séjours hospitaliers (l'information étant transmise *a posteriori* par les établissements de santé). La sélection des patients a été effectuée uniquement sur le critère de la prescription médicamenteuse or l'etanercept peut être prescrit chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ou de rhumatisme psoriasique ; d'autre part, les patients traités par etanercept ont pu recevoir un traitement par leflunomide avant le 31/03/2003. Le point de vue assurantiel ne permet pas une estimation fiable des coûts directs non médicaux et des coûts indirects. Enfin, la valorisation est effectuée à partir des tarifs de remboursement de la Sécurité Sociale, qui sont différents des coûts réels des prestations, même si les patients atteints de PR évolutive grave relèvent d'une prise en charge à 100% pour affection de longue durée.

Un biais lié à une possible différence de sévérité de la maladie dans les deux cohortes doit être envisagé. En effet, ce sont principalement des marqueurs cliniques et radiographiques de sévérité qui influencent le choix des traitements de fond de la PR, au premier rang desquels le score d'activité de la maladie, le score de lésions radiographiques et l'existence d'une

éventuelle corticodépendance [36] [37]. Bien qu'il n'existe pas d'étude contrôlée comparant l'efficacité de l'etanercept à celle du léflunomide dans la PR, une étude ouverte réalisée chez des patients suédois a montré que l'etanercept était supérieur au léflunomide pour réduire l'activité clinique et biologique de la PR à 1 an [28] ; par ailleurs les données issues des différentes études évaluant l'efficacité de l'etanercept ou du léflunomide sur le contrôle de la progression des lésions radiographiques semblent en faveur de l'etanercept [38]. De ce fait, l'etanercept est susceptible d'être prescrit à des patients atteints de formes de PR plus sévères que les patients traités par léflunomide. Or plusieurs études ont montré l'existence d'une corrélation forte entre le score HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) qui évalue le retentissement fonctionnel de la maladie et le coût de prise en charge de la PR, à moyen et long termes notamment [26] [39] [40]. Dans une étude sur plus de 7500 patients atteints de PR, le score HAQ est un des facteurs prédictifs du coût direct médical le plus important [41]. De même, concernant les coûts indirects, il existe une corrélation entre l'invalidité et la destruction articulaire, respectivement évaluées par le statut professionnel et les radiographies [42]. La comparabilité des cohortes a été établie sur le critère de l'âge moyen mais une différence existe entre les deux groupes sur le sex-ratio. Cependant, le sex-ratio ne constituerait pas un facteur déterminant significatif du coût, contrairement à l'âge [39]. Enfin, l'ancienneté moyenne de la maladie est similaire dans les deux cohortes, mais le pourcentage de patients dont l'exonération pour ALD est supérieure à cinq ans est plus élevé dans la cohorte etanercept que dans la cohorte leflunomide.

Le coût moyen annuel estimé dans une revue de la littérature [43] à partir de 10 études antérieures à la commercialisation de l'etanercept, issues de plusieurs pays, est de 5.425\$ par patient par an pour les coûts directs, ce qui est proche de l'estimation que nous avons obtenue pour les coûts directs des patients traités par léflunomide (5.734€/an). Dans une étude française sur 1109 patients réalisée en 1999-2000, le coût moyen annuel par patient est de 6.745€ [44]. Selon une étude américaine ayant inclus 7.527 patients majoritairement traités par infliximab, le coût direct moyen annuel des patients traités par biothérapie est de 19.016\$/an par an contre 6.164\$/an pour les patients non traités par biothérapie, après ajustement sur l'âge et le sexe [41]. Ces données sont comparables aux estimations du coût direct de prise en charge de la PR chez les patients traités par etanercept obtenues dans notre étude (13.906,3€/patient/an). Une étude réalisée aux USA à partir d'une base de données de remboursement de ressources médicales et pharmaceutiques [45], a comparé les coûts de prise en charge de la PR six mois après le diagnostic dans deux cohortes de patients traités par etanercept (258 patients) ou léflunomide (403 patients) comparables pour les caractéristiques

démographiques, les comorbidités, et l'utilisation concomitante de médicaments : les coûts de prise en charge sur six mois pour les soins en rapport avec la PR ont été estimés à 7.734\$ dans la cohorte etanercept versus 2.683\$ dans la cohorte léflunomide. Cette différence est principalement due à la différence de coût des médicaments (5.976\$ versus 1.473\$). En rapportant ces données à des coûts annuels, les résultats sont très proches de ceux obtenus dans notre étude. Le coût annuel de prise en charge d'un patient par léflunomide est inférieur de plus de 50% à celui d'un patient traité par etanercept. Des résultats équivalents sont rapportés dans une étude d'une durée de un an comparant les coûts de prise en charge de patients débutant un traitement par léflunomide ou etanercept [46] : le coût de prise en charge de la PR chez des patients traités par léflunomide oral est 42% inférieur à celui de patients traités par etanercept, principalement du fait d'un coût d'acquisition des médicaments inférieur (8.609\$US versus 16.534\$US). Selon cette étude, le coût annuel moyen de traitement par etanercept/ léflunomide est de 9.980/1.815\$.

Concernant la répartition des coûts de prise en charge, selon une revue de la littérature publiée en 2000, la proportion des coûts directs attribuables aux médicaments passe de 33% sans anti-TNF α à 78% avec [47] ; dans notre étude, cette proportion passe de 24,2% à 66,8%. Dans l'étude américaine comparant la consommation de ressources de patients traités par léflunomide ou etanercept [48], le recours aux AINS, analgésiques morphiniques et corticoïdes est moins fréquent chez les patients traités par etanercept par rapport au léflunomide. Comme dans le cas de notre étude, cette différence est significative pour les corticoïdes. Aucune différence n'a également été constatée dans cette étude pour la fréquence et le coût moyen des hospitalisations entre les deux groupes. Le pourcentage de patients ayant reçu au moins un traitement anti-infectieux est significativement plus élevé dans la cohorte de patients traités par léflunomide ; pourtant les effets indésirables infectieux semblent plus fréquents chez les patients traités par anti-TNF α que par médicaments antirhumatismaux traditionnels [49-51]. Cependant, une tendance inverse est observée au niveau du coût moyen annuel de traitement anti-infectieux par patient, significativement supérieur dans la cohorte de patients traités par etanercept (respectivement 57,6 et 48,2€).

Si dans le cas de notre étude où l'horizon temporel était limité et le cadre strictement ambulatoire, le traitement par anti-TNF α ne s'est pas accompagné d'une diminution de la consommation de ressources, des études ultérieures à plus long terme permettront peut-être de traduire sur un plan économique l'efficacité des biothérapies jusque là démontrée sur un plan clinique, structural et fonctionnel.

Section 2- Impact de l'etanercept sur le coût de prise en charge

L'objectif de la deuxième étude est de comparer les coûts liés à la PR avant et après l'initiation d'un traitement anti-TNF α . Si d'un côté le coût direct d'un traitement anti-TNF α est largement supérieur à celui d'un traitement de fond conventionnel, on peut émettre l'hypothèse selon laquelle le surcoût dû à ces traitements très efficaces serait compensé par une réduction de la consommation des autres soins. Le but de notre étude a été d'estimer l'influence de la prescription de l'etanercept, en termes de consommation de soins, au sein d'une cohorte régionale de patients atteints de PR en France, à l'aide d'une analyse effectuée sur la période avant et sur la période après l'initiation de l'etanercept.

Le coût annuel global moyen par patient, imputable à la PR, est multiplié par un facteur de 2,8 après l'initiation de l'etanercept (15.148,57 euros) par rapport à la période avant l'etanercept (5.248,95 euros). Cette différence peut s'expliquer par le coût des traitements pharmaceutiques qui représentent 11,7% et 69,7% des coûts médicaux directs avant et après etanercept, respectivement. La diminution significative des coûts dus aux AINS, aux examens radiologiques, aux consultations et à la rééducation ne compense pas le surcoût lié à l'etanercept.

Il faut souligner en premier lieu qu'il s'agit ici d'une étude à court terme et que l'impact réel d'une biothérapie devrait être évalué dans des études à plus long terme. Ces études pourraient montrer une diminution des coûts indirects du fait de l'effet préventif des anti-TNF α sur les lésions destructrices articulaires. La base de données ERASME comporte un risque de non exhaustivité pour les données concernant les séjours hospitaliers et ne comporte pas de données sur l'observance des traitements remboursés. Enfin, la détermination de la consommation des soins en rapport avec la PR peut être discutée : les consultations chez le cardiologue et le dentiste auraient pu être incluses dans la mesure où il existe un risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque sous etanercept et un risque de sepsis à point de départ dentaire. De même, les examens utilisés spécifiquement pour la surveillance des traitements de fond conventionnels n'ont pas été inclus.

Malgré les limites de la comparaison des études antérieures avec la nôtre, on peut souligner que le coût annuel direct par patient dans deux revues publiées en 2000 était estimé à 5.425 [43] et 5.720 dollars [52] et que ce coût était de 4.003 euros dans une étude française rapportée en 2004 et ayant porté sur 1109 patients [44], ces chiffres étant proches de celui observé dans

notre étude avant la mise sous etanercept (5.142 euros). Dans une étude rétrospective rapportée en 2005 et réalisée aux États-Unis, les coûts directs des traitements, à l'exception des hospitalisations, étaient de 12.159 et de 14.297 dollars, chiffres obtenus à partir de deux bases de données d'assurances [53]. Dans une autre étude rapportée en 2003 et ayant porté sur 7527 patients, dont 1880 avaient été traités par une biothérapie au cours des six derniers mois, le coût annuel direct lié aux dépenses médicales était 19.016 dollars sous biothérapie et de 6.164 dollars chez les patients ne recevant pas de biothérapie [41]. Dans une étude française réalisée à partir de 28 patients traités par etanercept pendant 52 semaines et réalisée du point de vue de l'organisme payeur, l'estimation du coût direct des dépenses médicales était proche de ces chiffres : 19.616 euros [54]. Ces données sont proches du coût direct lié à la PR que nous avons calculé dans notre étude et qui était de 15.158 euros environ. Selon une revue générale rapportée en 2004 [47], la proportion des coûts directs imputables aux médicaments a augmenté de 33% sans anti-TNF à 78% chez les patients traités par anti-TNF. Dans notre étude, cette proportion a augmenté de 21% à 62%. La baisse de l'utilisation des analgésiques non morphiniques, des AINS et des corticostéroïdes, de même que celle des coûts de la rééducation chez les patients traités par etanercept peut être expliquée par une plus grande efficacité des traitements anti-TNF par rapport aux traitements conventionnels. Dans une étude américaine rapportée en 2001 [55], 55% des patients traités par etanercept avaient pu diminuer leur consommation de corticostéroïdes. Toutefois, des résultats différents ont été rapportés dans une étude de 2002 comparant la consommation de soins médicaux, une année avant et une année après la mise sous etanercept [46] : le recours aux antalgiques morphiniques et aux AINS était plus fréquent après et la fréquence des hospitalisations était identique entre les deux périodes. Des résultats similaires ont été obtenus dans notre étude concernant les antalgiques non morphiniques et la fréquence des hospitalisations. Dans une étude suédoise ayant évalué des patients traités par infliximab ou etanercept [56], le coût annuel des dépenses médicales par patient a augmenté de 5.567 euros avant traitement anti-TNF à 17.891 euros dans les 12 mois suivant la mise en route de l'anti-TNF. Le coût des produits pharmaceutiques de la PR était le principal facteur expliquant cette augmentation : 298 € versus 14.813 €. Mais dans cette étude, il a été observé une baisse du coût annuel des traitements par corticostéroïdes, AINS, antalgiques, ainsi qu'une baisse du coût des hospitalisations et des traitements chirurgicaux, permettant une réduction de 40% des coûts annuels directs dans la première année de traitement, ce qui compensait le coût de l'anti-TNF. En revanche, dans notre étude, la baisse des coûts liés à la rééducation, aux visites, aux examens radiologiques et à la prise d'AINS n'a pas compensé le coût de l'anti-TNF α . Cette

différence de résultats peut s'expliquer par le fait que dans l'étude suédoise, l'ancienneté de la PR était plus grande que dans la nôtre et que le traitement par etanercept était souvent débuté après une chirurgie créant un taux artificiellement élevé d'interventions chirurgicales dans l'année précédant la mise en route du traitement anti-TNF α .

Dans cette dernière étude, qui a été réalisée sur une courte période, la mise en place d'un traitement par etanercept chez des patients atteints de PR n'a pas entraîné une baisse de la consommation des soins de santé. L'étude précédente aboutissait à la même conclusion. Notons que ces deux études ont été réalisées sur un horizon temporel limité ; des études ultérieures à plus long terme permettront peut-être de traduire sur un plan économique l'efficacité des biothérapies jusque là démontrée sur un plan clinique, structural et fonctionnel.

Qu'apportent ces études réalisées dans un contexte ambulatoire, à notre problématique relative aux dépenses pharmaceutiques hospitalière ?

Tout d'abord, elles concernent un médicament de la classe des antinéoplasiques et immunomodulateurs, récent, coûteux, et présentant une amélioration du service médical rendu de niveau III. Ce profil est celui des médicaments qui ont le plus contribué à la croissance des dépenses de médicaments au CHU de Toulouse, entre 2001 et 2010. Une molécule appartenant à la même classe thérapeutique, l'infliximab, fait d'ailleurs partie des dix molécules ayant le plus contribué à l'augmentation des dépenses. L'etanercept a d'ailleurs été réservé à l'usage hospitalier, avant d'être mis à disposition dans le cadre de la rétrocession, puis dans les officines. Les dépenses liées à l'etanercept ont donc pesé sur les budgets hospitaliers avant d'être rattachées aux dépenses ambulatoires. Or l'analyse de l'impact de l'innovation doit être envisagée de façon transversale sur l'ensemble du système de santé. Et du fait des cloisonnements des systèmes d'information entre ville et hôpital, une telle analyse n'a pu être menée qu'après la mise à disposition du médicament en ville. L'évaluation de l'impact du progrès médical sur le recours aux soins est largement pénalisée en France par le cloisonnement des secteurs hospitaliers et ambulatoires, présenté de façon imagée sous la forme de « mentalité des silos » [57]. Et il est reconnu que ce cloisonnement « ne permet pas à un médicament innovant de capitaliser pleinement les effets favorables sur l'organisation des soins » [58].

Sur le fond, l'absence de « retour sur investissement » mise en évidence dans ces deux études est-elle valable pour l'ensemble des dix molécules, innovantes et coûteuses, qui contribuent le plus à la croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital, et présentées au chapitre précédent ? Il est difficile d'extrapoler, les coûts étant fortement conditionnés par l'efficacité des molécules, mais aussi par la nature des pathologies concernées. Néanmoins il paraît vraisemblable que dans le domaine du traitement de la PR, l'impact de l'infliximab, autre molécule appartenant à la classe des anti-TNF α et réservée à l'usage hospitalier, soit comparable à celui de l'etanercept.

Enfin, les résultats obtenus dans ces études suscitent deux réflexions supplémentaires.

Ces études ont consisté à mesurer l'impact d'un médicament innovant du point de vue du payeur, et dans le système de santé. Le champ pourrait être élargi dans deux dimensions : d'une part en adoptant le point de vue de la collectivité, et d'autre part en mesurant l'impact au-delà du système de santé, en incluant des coûts non médicaux.

Ces études se rapprochent du calcul économique de type coût-bénéfice, dans la mesure où l'efficacité du médicament innovant est traduite en termes monétaires, par une diminution de la consommation de ressources. Mais les conséquences de l'utilisation de l'etanercept peuvent également être mesurées en termes de durée de vie, ou encore de qualité de vie, dans le cadre d'études coût efficacité et coût utilité.

Chapitre IV - Bilan de l'analyse de la croissance des dépenses

Les résultats obtenus dans le chapitre II mettent en évidence deux profils de médicaments dont l'impact sur la croissance des dépenses est bien différent, à la fois sur le plan quantitatif et qualitatif : les médicaments financés dans les GHS d'une part, et ceux facturés en sus des GHS d'autre part. En effet, les dépenses sont stables voire légèrement décroissantes pour les premiers, et en très forte croissance pour les seconds ; l'impact de l'augmentation des quantités consommées et de la déformation de la structure de consommation est majeur pour les premiers, alors que l'évolution des prix joue un rôle déterminant pour les seconds. Il faut désormais s'interroger sur les causes profondes de ces tendances : qu'est-ce qui explique l'augmentation des quantités, la modification de la structure de consommation, ou encore la baisse des prix ? Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question, nous explorons les facteurs traditionnellement identifiés pour expliquer la dynamique des dépenses de santé (*Paragraphe I*) : facteurs démographiques et épidémiologiques, progrès médical, mais aussi outils de régulation de la dépense.

Au vu de l'importance de l'effet de structure sur la croissance des dépenses pharmaceutiques, il convient de s'interroger sur le rendement de l'investissement dans le progrès médical. C'est à cette question que les données présentées dans le chapitre III tentent d'apporter des éléments de réponse. L'interprétation des résultats obtenus doit bien prendre en compte les limites du champ des études présentées, à la fois sur le plan temporel et sur le plan du périmètre des ressources prises en compte. Il convient d'élargir cette réflexion sur l'efficacité de la dépense de médicaments à l'hôpital, et s'interroger à la fois sur le plan de l'efficacité productive mais aussi sur l'efficacité allocative de cette dépense [59] (*Paragraphe II*). Sur ce dernier point, il semble que des règles de financement et de régulation des médicaments utilisés dans les établissements de santé permettent de garantir les objectifs constitutionnels de droit au soin et d'égalité entre les citoyens.

Mais depuis 1996, une nouvelle exigence constitutionnelle est apparue. Le Conseil constitutionnel a en effet jugé que « le droit à la protection de la santé devait être désormais concilié avec le principe de l'équilibre financier de la sécurité sociale » [60]. Or le taux de croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital est très supérieur à l'évolution de l'objectif national de dépense d'Assurance maladie fixé pour les établissements de santé. La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) considère que « la forte dérive de consommation des molécules onéreuses consomme l'équivalent d'un point de l'objectif

national des dépenses d'Assurance maladie (ONDAM) tous les ans » [61]. Mais comment concilier les principes constitutionnels de droit au soin, d'équité et de maîtrise des dépenses ? Cette conciliation ne doit en aucun cas être le résultat de choix arbitraires, mais de choix « discrétionnaires » [62]. Au sens juridique du terme, ceci traduit la nécessité de choisir « entre plusieurs décisions différentes mais licites, sans commettre d'erreur manifeste d'appréciation ». Qui est compétent pour faire ces choix, et comment se traduisent-ils (*Paragraphe III*) ?

Paragraphe I- Facteurs explicatifs de la croissance

Dans le chapitre II, nous avons décomposé l'évolution des dépenses en trois facteurs explicatifs : l'évolution des quantités consommées, l'évolution des prix, et les modifications de la structure de consommation des médicaments. Mais ces facteurs résultent eux-mêmes de facteurs plus larges, généralement identifiés pour analyser la dynamique des dépenses de santé [63] : facteurs démographiques et épidémiologiques (*Section 1*), progrès technique (*Section 2*), mais aussi politiques de régulation (*Section 3*).

Section 1- Facteurs démographiques et épidémiologiques

Nous envisagerons successivement l'influence des facteurs démographiques (*A*), puis épidémiologiques (*B*) sur la croissance des dépenses.

A. Facteurs démographiques

Les perspectives démographiques sont connues : l'âge moyen de la population française ne cesse de s'élever en raison, d'une part d'une plus grande longévité moyenne, d'autre part de l'arrivée aux grands âges des générations issues du « baby boom » de l'après-guerre [64].

Or la dépense moyenne annuelle de soins d'une personne d'une cinquantaine d'années est d'environ 2.000 euros, alors que la dépense moyenne annuelle de soins d'une personne de trente ans plus âgée (autour de 80 ans) est d'environ 6.000 euros, soit trois fois plus élevée.

Il est intéressant de constater que la hausse en fonction de l'âge s'observe, « pour tout le monde ». Même si la dépense reste, à chaque génération, concentrée sur un groupe minoritaire

de « grands consommateurs » de soins, on constate que c'est bien la dépense moyenne de tous les individus d'une classe d'âge qui augmente avec l'âge.

De nombreux indicateurs établissent que la plus forte dépense moyenne des personnes d'âge plus élevé s'explique essentiellement par la prévalence croissante des maladies au fur et à mesure du « vieillissement » de l'organisme. C'est un point important, car il signifie que la variable « âge » n'est pas nécessaire pour expliquer le niveau de la dépense. Le facteur démographique peut ainsi s'envisager comme une composante du facteur épidémiologique.

B. Facteurs épidémiologiques

L'impact des facteurs épidémiologiques sur la croissance de la dépense sera envisagé dans le domaine de la cancérologie (1), puis dans celui d'autres pathologies (2).

1) Cancérologie

Entre 2005 et 2009, le nombre de patients traités par chimiothérapie anticancéreuse dans les établissements de santé a augmenté de 24% [65]. Il est donc clair que les facteurs épidémiologiques jouent un rôle majeur dans la croissance des dépenses de cette catégorie de médicaments.

Notons que le nombre de patients bénéficiant de médicaments antinéoplasiques croît plus vite que le nombre de nouveaux malades atteints d'un cancer : ceci traduit le fait que la chimiothérapie anticancéreuse concerne une proportion croissante des patients atteints de cancers. Plusieurs raisons peuvent être avancées. D'une part, la chimiothérapie est la réponse de plus en plus souvent apportée à toutes les étapes de la maladie cancéreuse, dont une caractéristique est la possibilité de dissémination ; un nombre croissant de molécules anticancéreuses est en effet utilisé dans les situations adjuvantes, mais aussi dans la prise en charge des formes métastatiques. D'autre part, certains nouveaux médicaments permettent de prendre en charge des formes de cancers pour lesquels aucun moyen thérapeutique n'était disponible auparavant.

2) Autres pathologies

Nous nous intéressons notamment à d'autres domaines thérapeutiques couverts par les médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, puisque c'est dans cette catégorie de médicaments que la croissance des quantités consommées est la plus forte.

Nous prenons notamment l'exemple des anti-TNF α , dont les indications couvrent plusieurs pathologies : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, ou encore spondylarthrite ankylosante.

Les données épidémiologiques montrent que la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est en augmentation régulière en France : le nombre de cas des formes évolutives et graves est passé de 132.000 en 2005 à plus de 180.000 en 2010¹⁷, soit une croissance de 36%. Sur la même période, la prévalence de la maladie de Crohn et des rectocolites hémorragiques est passée de 87.000 cas à plus de 117.000 (+34%), celle de la spondylarthrite ankylosante grave de 49.800 cas à plus de 73.000 (+47%).

On peut également citer l'exemple d'une autre molécule facturée en sus des prestations d'hospitalisation, et faisant partie des dix molécules ayant le plus contribué à la croissance des dépenses dans notre étude : le natalizumab, indiqué dans le traitement de la sclérose en plaque. Les données épidémiologiques montrent que la prévalence de la sclérose en plaque évolutive est passée de 51.700 cas en 2005 à plus de 67.000 en 2010, soit une progression de plus de 30% en 5 ans.

Les facteurs épidémiologiques et démographiques vont donc dans le sens d'une augmentation des dépenses de médicaments. Ils agissent essentiellement par l'intermédiaire d'un effet de quantité. Dans le paragraphe II, nous avons mis en évidence l'impact positif -mais néanmoins beaucoup plus faible que celui de la structure de consommation- du facteur quantité sur l'évolution des dépenses de médicaments au CHU de Toulouse entre 2001 et 2010. B. Dormont [59] souligne ainsi que le vieillissement ne joue qu'un rôle mineur dans la croissance des dépenses de santé, et que cette croissance résulte principalement de la dynamique du progrès médical : « plus que le vieillissement, c'est la translation vers le haut du profil des dépenses par âge qui explique la croissance des dépenses ».

¹⁷ Source : base de données Eco santé 2010. Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES).

Section 2- Progrès thérapeutique

Les modélisations macro-économiques confèrent à l'influence du progrès thérapeutique sur l'évolution de la dépense un ordre de grandeur supérieur d'un facteur à peu près dix aux effets strictement démographiques [59].

Encore faut-il préciser ce que recouvre la notion de progrès thérapeutique [66]. Il convient notamment de ne pas « tomber dans le piège trop facile du nouveau = innovant = progrès et de disparaître dans la trappe à effet de structure [67] ». Néanmoins il faut bien souligner que les résultats présentés au chapitre II montrent que les médicaments récents d'une part, et les médicaments d'ASMR élevée d'autre part, contribuent fortement à la croissance des dépenses. L'un des indicateurs permettant de définir le progrès thérapeutique peut être le niveau d'amélioration du service médical rendu, évalué par la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé. L'objectif de cet indicateur est en effet de quantifier ce qu'apporte un nouveau médicament, en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables, par rapport à l'arsenal thérapeutique existant. Les résultats présentés dans le chapitre II mettent en évidence la contribution forte à la croissance des dépenses des médicaments dont au moins une indication présente une amélioration du service médical rendu de niveau I ou II. Et parmi les dix molécules qui ont le plus contribué à la croissance des dépenses entre 2001 et 2010, cinq présentent au moins une indication d'ASMR I ou II.

Ce progrès thérapeutique est particulièrement considérable dans le domaine du traitement du cancer. Notons que le profil des molécules de cette classe évolue, avec de plus en plus de biothérapies « ciblées » et de moins en moins de molécules cystostatiques. Ces thérapeutiques moléculaires ciblées ne peuvent avoir d'effet que si la tumeur a des caractéristiques biomoléculaires bien définies ; on doit donc s'assurer préalablement à leur utilisation de la présence des cibles appropriées chez le malade par des outils immunologiques et/ou de biologie moléculaire [68]. Entre 2004 et juillet 2010, 31 nouvelles molécules ont obtenu une AMM en oncologie, dont la moitié sont des biothérapies dont l'amélioration du service médical rendu a été jugée majeure ou importante, et dont le prix est particulièrement élevé. Notons également la concentration des dépenses : au niveau national, dix molécules représentent 92% des coûts, et seulement cinq molécules portent 66% de la dépense. Parmi

ces cinq molécules, le rituximab, le bevacizumab, ainsi que le pemetrexed qui font partie des dix molécules ayant le plus contribué à la croissance de la dépense au CHU de Toulouse entre 2001 et 2010 :

- le rituximab se caractérise par un grand nombre d'indications, ainsi que par des durées de traitement de plus en plus longues. Il a significativement amélioré l'espérance de vie dans certains lymphomes malins non hodgkiniens ;
- le bevacizumab peut également être utilisé sur des localisations diverses : colorectal, sein, rein, bronches. Il a participé à améliorer significativement la médiane de survie des cancers colorectaux ;
- enfin les consommations de pemetrexed ont fortement augmenté depuis l'octroi d'une AMM dans le cancer du poumon.

Ces exemples montrent que ce sont bien les deux dimensions du progrès technique – substitution et diffusion – qui participent à son impact sur la croissance des dépenses. La substitution de traitement consiste à recourir aux nouvelles molécules dans des indications où existent des alternatives plus anciennes ; elle aboutit à une amélioration de l'efficacité, que traduisent les niveaux élevés d'amélioration du service médical rendu majoritairement obtenus par les nouveaux traitements. Quant à la diffusion, elle traduit l'utilisation croissante de l'innovation, du fait notamment d'une progression de la survie (utilisation plus longue) et de l'accroissement de la population concernée (utilisation plus large).

Quel lien peut-on établir entre progrès thérapeutique et indice de structure des dépenses pharmaceutiques ? Les deux effets de substitution et de diffusion sont à rapprocher des facteurs explicatifs de l'effet de structure, détaillés au chapitre précédent. Un indice de structure supérieur à 1 traduit en effet soit l'apparition d'un médicament nouveau, plus coûteux que la moyenne, soit l'augmentation de la consommation d'un tel médicament. Une valeur élevée de l'indice de structure traduit donc une substitution par des médicaments plus onéreux soit de médicaments moins onéreux, soit d'une absence de traitement médicamenteux. Elle traduit également la diffusion au sein de la consommation pharmaceutique des médicaments plus onéreux.

Donc l'indice de structure traduit l'implantation et la diffusion du progrès médical dans la consommation pharmaceutique, à condition de pouvoir supposer que le prix des médicaments traduit le progrès thérapeutique qu'ils apportent. Si un progrès thérapeutique est introduit à coûts constants, il se matérialisera éventuellement par un effet quantité, sans modifier l'indice de structure.

Notons bien que la simple commercialisation de nouveaux traitements ne suffit pas à modifier la structure de consommation de médicaments. En effet, c'est la pratique de soins qui influence la croissance des dépenses : au-delà de la mise à disposition des nouveaux médicaments, la pratique de soins résulte du comportement et des besoins du patient, mais aussi des décisions du prescripteur. La consommation du médicament nécessite la réunion de ces trois facteurs : côté patient, accessibilité géographique et financière au médicament ; côté prescripteur, décision d'instauration ; et côté industrie, mise à disposition effective du médicament. Or à chacune de ces étapes, des règles et des incitations sont susceptibles d'influencer le comportement des acteurs.

Section 3- Modalités de régulation

Il s'agit dans cette section de s'interroger sur l'impact de la régulation sur le niveau de dépenses. Il est en effet clair que toutes les étapes de la vie du médicament sont encadrées par des règles qui ont une influence sur son accessibilité ; il s'agit non seulement des règles de prise en charge, mais aussi des règles liées à la sécurité sanitaire, qui conditionnent l'accès au médicament, et également des règles de protection de la propriété intellectuelle, qui participent à la rémunération de l'innovation. Et au-delà de l'encadrement des produits, la régulation s'adresse aussi aux acteurs : les patients, les prescripteurs, et les dispensateurs sont les destinataires de règles et de mesures incitatives. Les résultats présentés au chapitre précédent laissent entrevoir l'impact de la régulation au travers des modalités de financement ainsi que de fixation des prix des médicaments.

Dans notre analyse de l'évolution des dépenses de médicaments entre 2001 et 2010, nous montrons que les médicaments utilisés par les établissements de santé peuvent se répartir en deux catégories en fonction de leurs modalités de financement: d'une part, médicaments dont le financement est inclus dans les tarifs des GHS, et d'autre part, médicaments dont le financement se fait en sus des prestations d'hospitalisation. Les résultats présentés dans le chapitre II mettent en évidence que sur la période étudiée, ces deux catégories représentent une part à peu près équivalente des dépenses totales. En revanche, les résultats montrent une contribution opposée à la croissance de la dépense : contribution faiblement négative des

médicaments financés dans les GHS, et contribution largement positive des médicaments facturés en sus des GHS. Ces résultats sont cohérents avec ceux présentés par l'INCA dans le domaine du traitement du cancer : depuis 1999, les dépenses des chimiothérapies financées dans les GHS ont augmenté de 4,9%, contre 46% pour les chimiothérapies facturées en sus des GHS [69]. Notons que le profil de contribution de ces deux catégories de médicaments est également très différent : effet prix positif pour les médicaments hors GHS, et négatif pour ceux financés dans les GHS ; et de même, effet structure respectivement positif et négatif. Or ces deux catégories de médicaments se différencient par leurs modalités de financement, et de façon plus large, par les instruments de régulation mis en œuvre. Il est clair que les mesures de régulation associées à la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation ont eu deux conséquences majeures :

- d'une part, elles ont introduit un « déplafonnement des dépenses » : la DGOS rappelle que les établissements n'ont eu jusqu'en 2009 aucune contrainte financière en la matière, « ce qui pose d'ailleurs un problème de maîtrise globale de l'enveloppe [70] »
- d'autre part, il est vraisemblable qu'elles se sont accompagnées d'un déport des prescriptions des médicaments inclus dans les GHS vers les médicaments facturés en sus des GHS [71]. Sur ce dernier point, le CEPS souligne qu'il «est hautement probable que les achats de médicaments financés sur les tarifs des GHS diminuent depuis la mise en place de la tarification à l'activité, tant par l'effet de leur remplacement par des médicaments facturables en sus, dont la liste ne fait que s'accroître, qu'en conséquence de l'arrivée des génériques » [72]. La Cour des comptes fait le même constat [61] : « un produit cher pris en charge en sus évincera un produit génériqué et bon marché, mais intégré à un GHS ».

Mais l'importance de ces effets sur la croissance des dépenses des médicaments hors GHS doit être relativisée. En effet, il existe un facteur de confusion majeur, entre l'impact sur les dépenses du progrès thérapeutique et celui des modes de financement, lié à la nature des médicaments inscrits sur cette liste. Les critères d'inscription incluent notamment le niveau de prix, le caractère innovant et l'hétérogénéité que pourraient introduire ces molécules dans le coût des GHS. Il est donc clair que ces médicaments influencent principalement la dépense au travers du progrès thérapeutique qu'ils apportent ; mais il ne faut pas pour autant négliger l'impact potentiel de leur régulation sur la dépense.

Parmi les différents facteurs dont nous avons mesuré l'impact sur l'évolution de la dépense au chapitre précédent, le prix est un élément particulièrement soumis à la régulation. Les

résultats présentés montrent une tendance générale à la baisse de l'indice de prix, dont le rythme est plus élevé au sein des médicaments financés dans les GHS. Or l'encadrement des prix des médicaments est différencié selon les modalités de financement des médicaments : le principe de la liberté des prix s'impose dans les deux cas, mais des tarifs de responsabilité sont fixés pour les médicaments hors GHS. Notons encore que la nature des médicaments hors GHS introduit un biais dans l'analyse de l'impact des modalités de régulation des prix sur l'évolution des dépenses : ce sont en effet des médicaments récents et par conséquent, très majoritairement non concurrentiels.

Entre 1964 et 2004, la contribution des différentes variables explicatives à l'évolution de la part de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) dans le produit intérieur brut (PIB) est évaluée de la façon suivante : l'impact du vieillissement a contribué à +0,2 points à la hausse de la part des dépenses de santé dans le PIB ; le progrès technique médical à +1,1 points, la densité médicale à +2,9 points, et l'expansion des couvertures maladie à +1,6 points [73]. Facteurs démographiques et épidémiologiques, progrès thérapeutique, mode de régulation de la dépense : tous ces facteurs interviennent donc à des degrés divers, et de façon plus ou moins imbriquée, pour expliquer la croissance des dépenses. Et à première vue, tous les facteurs « subis » paraissent légitimes : sur les plans démographique et épidémiologique, il est inconcevable de ne pas traiter toutes les personnes atteintes par une maladie ; sur le plan du progrès médical, il n'est pas envisageable de ne pas faire bénéficier les patients des innovations. Néanmoins, la dépense de santé présente la particularité majeure d'être socialisée. Il est évident que ceci ne signifie pas qu'elle ne doit pas augmenter ; en revanche, la socialisation de cette dépense rend nécessaires des garanties quant à sa bonne utilisation.

Paragraphe II - Efficacité de la dépense

Mais comment mesurer l'efficacité d'une dépense de santé, et particulièrement d'une dépense pharmaceutique ? Il faut tout d'abord distinguer les termes de performance et d'efficience [74]. La performance désigne le résultat obtenu dans l'exécution d'une tâche, alors que l'efficience renvoie au concept du rendement : c'est l'utilisation optimale des ressources disponibles pour obtenir des résultats maximum. L'efficience traduit la « capacité d'un système à fonctionner de façon moins coûteuse sans diminuer les résultats possibles et

souhaitables ». Ces deux concepts sont liés : on ne peut pas évaluer la performance du système de santé sans mettre en relation les ressources utilisées avec les résultats atteints. Ainsi, L. Rochaix [75] évalue la performance du système de santé selon deux critères : l'efficacité (*Section I*), et l'équité (*Section II*). D'autres auteurs [59] parlent d'efficacité productive et d'efficacité allocative pour la dépense de santé : l'efficacité productive traduit la capacité à éviter le gaspillage des ressources, et l'efficacité allocative traduit la capacité à adopter des orientations conformes aux préférences collectives.

Section I- Efficience

En matière de soins de santé, la notion d'efficience recouvre trois dimensions fortement imbriquées :

- l'efficacité médicale qui met en relation santé et soins de santé, pour évaluer la contribution des soins de santé à l'amélioration de la santé ;
- l'efficience technique qui met en relation une quantité de travail ou un niveau d'équipement médical avec la production de soins de santé ;
- l'efficience économique qui met en relation l'amélioration de l'état de santé et les coûts.

Nous nous intéresserons ici à l'efficience économique. La question de l'efficience économique peut se poser à l'échelle macroéconomique (est ce que l'enveloppe budgétaire affectée aux soins de santé est adéquate ?) ou microéconomique (l'allocation des ressources au sein du système de soins est-elle optimale ?).

On peut tenter de répondre à ces questions au travers de deux axes de réflexion.

D'une part, nous avons mis en évidence dans le chapitre II le poids majeur des médicaments innovants dans la dépense de médicament des établissements de santé. Précisément, peut-on mesurer l'efficience économique de cette dépense, c'est-à-dire mettre en relation l'amélioration de l'état de santé induite et les coûts ? Les résultats exposés au chapitre III ne permettent pas de conclure positivement. Mais ils ne concernent qu'un produit, une population restreinte, et un suivi temporel limité. Nous présenterons les résultats d'autres études dans ce domaine, réalisées sur des champs plus larges (A).

D'autre part, il faut souligner que l'efficience des dépenses de médicaments n'est pas conditionnée que par le ratio coût/efficacité des produits utilisés. Là encore, l'utilisation des

médicaments doit s'envisager dans le contexte plus large des pratiques de soins, et l'efficacité de ces pratiques doit elle aussi être questionnée (B).

A. *Efficacité du progrès médical*

Le retour sur investissement des dépenses liées au progrès médical peut être envisagé selon trois approches. L'impact du progrès médical peut en effet être mesuré, du champ le plus large au champ le moins large : sur l'espérance de vie, dans une démarche coût-efficacité (1), sur la qualité de la vie, dans une démarche coût-utilité (2), mais aussi sur la consommation d'autres ressources de santé dans une démarche coût-bénéfice (3).

1) Mesure de l'impact du progrès médical sur l'espérance de vie

L'analyse des nombreuses études publiées dans ce domaine [76] montre qu'il est difficile de prouver qu'un investissement fort dans la santé génère un résultat de santé meilleur, mais met en évidence un faisceau de faits et d'arguments qui vont dans cette direction [77].

L'étude de Babazono [78], réalisée en 1988 sur 21 pays de l'OCDE, montre l'absence de lien entre dépenses pharmaceutiques et état de santé. Ces résultats seront démentis par les études publiées ultérieurement. Ainsi, Miller met en évidence en 1985 [79], sur le même champ, un fort impact de la consommation pharmaceutique sur l'espérance de vie. Selon ses résultats, la consommation pharmaceutique est étonnamment productive : une dépense pharmaceutique double augmente l'espérance de vie à 40 ans de 2% et à 60 ans de 4%. Sur la période 1975-1998, le même auteur obtient le résultat suivant : une augmentation de 10% de la dépense pharmaceutique entraînerait une augmentation de l'espérance de vie de 0,3% à 40 ans et de 0,6% à 60 ans. Les mêmes résultats sont obtenus par Frech en 1999 [80]. Entre 1985 et 1996, dans 14 pays industrialisés, Liu [81] obtient un résultat similaire : une augmentation de 10% de la dépense pharmaceutique permet 0,3% d'augmentation de l'espérance de vie des femmes à 65 ans et de 0,5% de celle des hommes à 65 ans. Cette étude souligne la difficulté à séparer l'effet propre de la richesse, traduite par la valeur du PIB, de celui de la dépense de santé car les deux indicateurs sont fortement colinéaires.

En 2000, sur 19 pays OCDE, l'étude économétrique de Shaw [82] montre que l'effet positif de la consommation pharmaceutique sur l'espérance de vie augmente avec l'âge : le doublement de la dépense pharmaceutique par tête entraîne une augmentation de l'espérance de vie à 60 ans de 2,8% et à 65 ans de 3,1%.

Aux USA, sur la période 1979-1998, Lichtenberg [83] montre qu'un médicament orphelin de plus approuvé à l'année t évite 211 morts à l'année $t+1$, ou encore qu'un médicament antirétroviral de plus approuvé à l'année t évite 5986 morts à $t+1$. Le même auteur [84] évalue que le lancement de nouvelles entités chimiques contribue pour 40%, soit 0,8 années, à l'augmentation de l'espérance de vie de 2 ans entre 1986 et 2000.

En 2007, Grootendorst [85] souligne la contribution certaine de l'innovation pharmaceutique à l'espérance de vie mais relativise les résultats cités ci-dessus : les modèles sur données agrégées ont en effet du mal à individualiser quantitativement cet impact du fait du contexte multifactoriel (évolution de l'offre de soins, progrès de prise en charge non médicamenteuse...).

2) Mesure de l'impact du progrès médical sur la qualité de vie

Des études similaires ont été menées pour mettre en évidence l'impact du progrès médical non plus sur l'espérance de vie, mais sur la qualité de vie.

En 2001, Fuchs [86] interroge 225 médecins américains sur l'impact de l'innovation médicale en termes de qualité de vie : sont citées en premier les innovations chirurgicales, suivie des innovations diagnostiques et enfin médicamenteuses.

Des évaluations quantitatives ont également été publiées, en utilisant l'indicateur d'espérance de vie sans incapacité : en 1999, sur 18 pays de l'OCDE, Frech [87] met en évidence qu'une augmentation de 10% de la dépense pharmaceutique entraînerait un gain de 0,2% d'espérance de vie sans incapacité à la naissance et de 0,9% à 60 ans.

3) Mesure de l'impact du progrès médical sur le recours au soin

Il s'agit de mettre en évidence les gains potentiellement associés au recours à des molécules innovantes, en termes de diminution du recours au soin. Une telle démarche a été présentée dans le chapitre III dans le contexte des médicaments innovants destinés à la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

En effet, le recours à des médicaments innovants est susceptible selon les domaines thérapeutiques, de s'accompagner, à titre d'exemples :

- d'une diminution des arrêts de travail (et par conséquent des indemnités journalières),

- d'un moindre recours à la chirurgie. C'est le cas notamment dans le domaine de la cancérologie, où on assiste à une inversion de la part relative de la chirurgie et de la chimiothérapie dans les dépenses totales ;
- d'une diminution du nombre de journées d'hospitalisation, notamment dans les cas où le traitement initié à l'hôpital, peut être poursuivi dans le secteur ambulatoire.

De nombreuses études ont été publiées dans ce domaine. A l'image des résultats que nous avons obtenus dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde, ces études confirment le plus souvent l'existence d'un « redéploiement des ressources, mais souvent limité et ne compensant pas l'augmentation des dépenses liée aux progrès de la médecine » [88].

B. Efficience des pratiques

L'OMS définit la qualité comme la capacité de « garantir à chaque patient l'assortiment d'actes thérapeutiques... lui assurant le meilleur résultat en termes de santé, conformément à l'état actuel de la science, au meilleur coût pour le même résultat, au moindre risque iatrogénique, pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, résultats, contacts humains... ». La notion de « meilleur coût pour un même résultat » introduit un critère d'efficience dans la qualité des soins.

Une des dimensions de la qualité des soins consiste donc à choisir les actes thérapeutiques permettant d'obtenir un même résultat au meilleur coût. Une source d'inefficience dans ce domaine serait constituée par exemple par des prescriptions médicamenteuses inutiles. Des études ont tenté de mesurer le volume et la valeur de la surconsommation médicamenteuse, cette surconsommation étant définie par rapport à des référentiels validés. Une revue de la littérature s'est notamment intéressée au volume et au coût des prescriptions antibiotiques inappropriées. Concernant l'antibioprophylaxie, cette synthèse mettait en évidence un volume de sur prescription compris entre 33% et 96% [89]. Le coût de ces sur prescriptions serait dix fois supérieur à ce qu'il serait si les recommandations étaient respectées [90].

La sur prescription nuit à l'efficience de la dépense de santé de façon directe au travers du coût des médicaments inutiles, mais aussi de façon indirecte par la iatrogénie potentiellement induite par la surconsommation médicamenteuse. Qu'ils soient liés ou non à la surconsommation médicamenteuse, le coût des évènements indésirables médicamenteux évitables a été particulièrement étudié : il est estimé à 5887 \$/évènement [91]. Ce chiffre est à prendre avec toutes les précautions nécessaires à une évaluation étrangère et datant de plus de 20 ans. Ces surcoûts sont majoritairement dus à des séjours en soins intensifs, à

l'augmentation de la durée de séjour, et au traitement des évènements indésirables. Les résultats obtenus en 2009 par l'enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins en établissements de santé (ENEIS) [92] montrent qu'il se produit par an entre 60.000 et 130.000 évènements indésirables graves liés à des médicaments pendant les hospitalisations, dont 15 000 à 60 000 seraient évitables.

La recherche de l'efficacité permet de garantir que l'investissement dans des produits innovants et onéreux permet d'augmenter la durée de vie, d'améliorer la qualité de vie, ou encore de réduire la consommation d'autres soins. Il s'agit également d'éviter au travers des pratiques de soins toute surconsommation médicamenteuse, ou encore de limiter les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. L'efficacité s'appuie principalement sur une expertise technique, qui est à même de garantir l'optimisation des ressources allouées à la santé. Mais l'efficacité de l'utilisation de ces ressources se mesure aussi sur une autre échelle : celle de l'équité, qui au-delà du niveau de la dépense, va prendre en compte sa répartition.

Section II- Equité

L'efficacité allocative d'un système traduit sa capacité à adopter des orientations conformes aux préférences collectives. Plus que sur une expertise technique, elle s'appuie donc sur la révélation de préférences collectives, qui concernent le niveau des ressources allouées à la santé, mais aussi la façon dont sont allouées ces ressources entre les individus.

De nombreuses études ont mis en évidence les caractéristiques spécifiques des soins de santé sur le plan économique. Il s'agit de biens publics, par opposition aux biens privés, dont ne peuvent pas bénéficier deux personnes simultanément. De plus, les soins de santé se caractérisent par des effets externes, dans la mesure où les décisions de consommation d'un agent affectent d'autres agents. Enfin, le bien santé présente une valeur d'option, ce qui signifie que le consommateur retire une utilité de l'existence d'infrastructures médicales pour lesquelles il est prêt à payer un certain prix afin qu'elles soient disponibles quand il en aura besoin [75].

Or la théorie économique démontre que dans le cas de biens publics, ou de biens avec effets externes, ou encore de biens avec valeur d'option, si la production est laissée à l'instigation des seuls agents, elle sera insuffisante du point de vue du bien-être de la société. On parle de défaillance du marché, qui légitime l'intervention de l'Etat dans le financement des soins médicaux. Les modèles de « concurrence pure et parfaite » qui régissent les autres secteurs économiques ne peuvent s'appliquer au marché des biens de santé. C'est à l'Etat de fixer les règles de l'allocation des ressources dans le domaine de la santé. En France, la Constitution confie à la nation la mission de garantir l'égalité de tous les citoyens, mais aussi le droit à la protection de la santé de chacun d'entre eux. L'efficacité allocative de la dépense de santé doit donc être mesurée à l'aune de ces deux critères : accessibilité et équité.

Les exigences d'accessibilité et d'équité sont à l'origine de plusieurs mesures qui touchent à la fois la santé publique et la sécurité sociale. En effet, l'accessibilité a une dimension géographique, mais aussi et surtout une dimension financière.

Dans le domaine du médicament à l'hôpital, ce sont deux plans de santé publique qui sont venus rappeler la nécessité de mettre en place des règles afin de garantir l'accessibilité notamment aux médicaments onéreux.

Le plan cancer 2003-2007 se donne pour objectif de rapprocher « les modes de financement des médicaments onéreux et innovants dans le public et le privé ». Le bilan du plan cancer 2003-2007 considère que la mise en place des paiements en sus de la tarification à l'activité a permis d'atteindre cet objectif. De façon similaire, le plan maladies rares 2005-2008 prévoyait l'inscription des médicaments orphelins sur la liste des molécules innovantes et coûteuses facturées en sus des prestations d'hospitalisation, afin de garantir leur accessibilité sans retard. Les dispositions prévues par ces plans ont été mises en œuvre à partir de 2005, au travers de la publication de la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, et de la mise en place de leur remboursement « à l'euro l'euro ». Les rapports de suivi de ces deux plans considèrent que ces dispositions ont permis d'atteindre les objectifs d'accessibilité et d'équité.

Il est intéressant de constater que les plans suivants, à la fois dans le cadre du cancer et des maladies rares soulignent l'importance des dépenses induites par la mise en œuvre de ces plans. Le plan cancer 2009-2013 rappelle les contraintes économiques : la volonté est désormais « de garantir l'accès à ces traitements, lorsqu'ils sont prescrits dans un contexte de bon usage, mais aussi l'engagement dans la maîtrise de l'évolution de ces dépenses au sein des établissements de santé ». Le plan maladies rares 2011-2014 se donne pour objectif de « garantir que les médicaments innovants et coûteux, désignés ou non comme médicaments orphelins, utilisés pour la prise en charge des maladies rares, soient prescrits à bon escient lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés ».

La réflexion menée dans ce paragraphe sur l'efficacité de la dépense montre qu'il existe des preuves de l'efficience du progrès médical, dans le sens où on a pu démontrer son impact positif sur la longévité, ou encore sur la qualité de vie. Dans le domaine des pratiques, des études récentes sur le coût de la non qualité laissent présager la possibilité de gains d'efficience : les objectifs de bon usage, ou encore de prescription à bon escient traduisent cette volonté d'optimiser la dépense. L'efficacité de la dépense se mesure également sur le critère de l'équité, qui semble garantie s'agissant notamment des médicaments onéreux.

La socialisation des dépenses de santé rend nécessaires des garanties d'efficience et d'équité. Mais cette socialisation introduit une autre contrainte majeure sur la dépense de santé : son caractère fini. Ceci oblige à quitter l'échelle individuelle pour s'interroger à l'échelle collective, et les critères d'efficience et d'équité peuvent ne pas coïncider sur ces deux échelles : « sur quels critères peut-on fonder une décision équitable lorsqu'il s'agit de choisir entre deux impératifs contradictoires : préserver la santé d'un individu et gérer au mieux celle

d'une communauté de personnes ? » [93]. En effet, la contrainte de ressource impose des choix, et ne pas tenir compte du caractère fini des ressources disponibles pourrait entraîner une restriction aléatoire ou discriminatoire de l'accès aux soins, traduisant le caractère inéthique de l'absence de choix.

Mais à partir de quel niveau de dépenses faut-il faire des choix [94] ? Quel niveau d'efficacité productive vise-t-on ? Les nouvelles molécules anticancéreuses démontrent leur capacité à augmenter l'espérance de vie, mais faut-il dépenser 54.000 \$ pour allonger une espérance de vie de quelques mois [95] ? Ou encore, selon les données du Journal of national cancer Institute [68], faut-il dépenser 440 milliards de dollars par an [96] pour prolonger de douze mois la vie des 550.000 américains qui décèdent du cancer tous les ans ?

Paragraphe III – Conciliation des principes constitutionnels en matière de santé

La question du niveau d'efficacité productive visée est étroitement liée à celle des moyens disponibles. Le médicament est considéré comme un bien supérieur, dans la mesure où la croissance de sa dépense est supérieure à celle du revenu. Ceci signifie que « ce secteur est irrigué par le déversement des revenus supplémentaires liés à la productivité plus grande des secteurs industriels traditionnels » [97]. Mais jusqu'à quel point ces ressources sont-elles garanties ?

Dans ce domaine, un troisième principe constitutionnel se rajoute à ceux d'accessibilité et d'équité : celui de l'équilibre financier de la sécurité sociale. Et la Constitution en confie la responsabilité au Parlement (*Section 1*). Il s'avère donc que le législateur est désormais en première ligne. Et au-delà de la fixation d'un objectif de dépenses, c'est l'ensemble des orientations de la politique de santé et de sécurité sociale qui est placée sous la responsabilité du Parlement. C'est donc au travers de la règle juridique que seront affichés les choix effectués en matière de maîtrise des dépenses de santé. (*Section 2*).

Section 1- Compétence du législateur

La réponse apportée à la question de savoir qui est compétent pour poser les règles de maîtrise des dépenses de santé a longtemps fait l'objet d'une réponse originale, en laissant une part très importante aux prescripteurs (au travers des conventions de maîtrise médicalisée) ainsi qu'aux financeurs. Ceci était à l'origine d'un problème de démocratie et de politique publique. Les ordonnances Juppé marquent le retour du législateur, avec notamment la fixation de l'objectif national des dépenses d'Assurance maladie. La loi constitutionnelle n°96-138 du 22 février 1996 ajoute à l'article 34 de la Constitution un alinéa qui dispose que « les lois de financement de la sécurité sociale déterminent les conditions générales de son équilibre financier et, compte tenu de leurs prévisions de recettes, fixent des objectifs de dépenses ».

La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) est votée tous les ans en même temps que la loi de finances déterminant le budget de l'Etat. Elle inclut l'objectif national des dépenses d'Assurance maladie. Cette loi émane d'un projet de loi, dont l'initiative est gouvernementale.

Quant à l'objectif national d'évolution des dépenses d'Assurance maladie, il est calculé sur la base des évolutions des dépenses de l'année précédente, en considérant aussi bien les besoins de la population que la croissance de la richesse nationale. Il s'agit d'éviter que les dépenses d'Assurance maladie ne croissent plus vite que les ressources qui les financent, sans que soit remise en cause la liberté d'accès au soin. Pour cela l'objectif est décliné en différentes enveloppes limitatives de dépenses.

Il faut souligner que la LFSS émane obligatoirement d'un projet de loi d'origine gouvernementale. Précisément, c'est le Conseil de l'hospitalisation qui est chargé de transmettre chaque année, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, une proposition sur le montant des sous-objectifs de l'objectif national de dépenses d'Assurance maladie relatifs aux dépenses des établissements de santé. La présidence du conseil est assurée par le directeur général de l'offre de soins¹⁸, et la vice présidence, par le directeur de la sécurité sociale. Le directeur général de la santé et le directeur général de la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés font également partie de ce Conseil.

¹⁸ Arrêté du 7 mai 2007 pris en application de l'article L. 162-21-2 du code de la sécurité sociale et fixant la composition et les modalités de fonctionnement du Conseil de l'hospitalisation

Les autres membres sont des représentants de la direction générale de l'offre de soins, de la direction de la sécurité sociale, des organismes nationaux d'Assurance maladie, ainsi qu'une personne qualifiée nommée par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le rôle majeur des instances gouvernementales dans la préparation du projet de budget de la sécurité sociale peut laisser penser que les LFSS apparaissent comme « un renforcement des capacités d'action et de réforme du gouvernement, singulièrement du ministère en charge de la sécurité sociale » [98]. Dans ce contexte, la LFSS doit être « comprise davantage comme une loi permettant au Parlement d'autoriser le gouvernement à exécuter le budget social, que comme une détermination du budget lui-même par le Parlement ». Il faut également souligner que la LFSS ne fixe pas les recettes : elle ne fait que les prévoir. De la même façon, elle se prononce sur des objectifs de dépenses, mais ne limite pas ces dépenses.

Néanmoins, la fixation de l'ONDAM sous-entend des choix, à différents niveaux. Tout d'abord, toute dépense consacrée à la santé ne le sera pas pour un autre secteur, tel que la sécurité, la justice, l'éducation... La borne supérieure acceptable de ressources dédiées à la santé reflète ainsi un coût d'opportunité. Ensuite, cette contrainte macro-économique crée un environnement spécifique : elle fait coexister l'industrie concurrentielle des biens de santé avec un marché administré. De Pourville souligne que les deux acteurs y trouvent leur avantage : l'industrie assume le risque du développement de produits nouveaux, et l'Assurance maladie garantit la solvabilisation du marché [97]. Mais où est le point d'équilibre entre une solvabilisation complète qui donnerait au marché un caractère rentier, et l'absence de prise en compte de cette dimension, qui pourrait *in fine* nuire au bien-être de la population en ne créant plus les conditions favorables au progrès thérapeutique ?

Enfin, l'hôpital n'est qu'une des structures d'accueil des problèmes liés à la santé et n'est pas qu'une structure d'accueil des problèmes liés à la santé. Une des structures d'accueil, car il est nécessaire de définir sa place à côté d'autres modalités de prise en charge de la maladie. Mais réduire l'hôpital à une structure d'accueil des problèmes de santé, c'est nier son rôle dans l'activité économique, mais aussi dans l'aménagement du territoire.

Toutes ces dimensions soulignent à quel point la politique publique a des objectifs multiples [99]. Cette multiplicité, associée à un manque de hiérarchisation et de transparence, transparait souvent en filigrane au travers des indéterminations et des contradictions des certaines décisions publiques. Et en cela, « le droit n'est pas seulement l'agencement hiérarchisé des règles et l'art du contentieux auquel on le réduit trop souvent. Il est aussi – surtout – une technique de décision et un art du choix » [62].

Section 2- Art du choix dans la règle juridique

La réforme constitutionnelle de 1996 donne ainsi au Parlement un droit de regard sur l'équilibre financier de la Sécurité sociale, en l'autorisant à se prononcer sur les grandes orientations des politiques de santé et de sécurité sociale, ainsi que sur leur mode de financement.

La fixation de l'ONDAM constitue une première expression du choix fait par le législateur, quant à l'importance des dépenses qui sont consenties en faveur de la santé. Il s'agit ensuite de mettre en place au travers de la loi toutes les mesures de régulation nécessaires pour garantir cet équilibre.

C'est ainsi que la norme juridique introduit, à différents niveaux du système de santé, et en direction de différents acteurs, des mécanismes de régulation de la dépense de santé. Ces règles se doivent de respecter les principes constitutionnels d'accessibilité au soin, d'équité, mais aussi d'équilibre financier de l'Assurance maladie. Concernant l'utilisation des médicaments dans les établissements de santé, les modalités de financement introduits parallèlement à la mise en place de la tarification à l'activité ont permis de garantir une accessibilité et une équité souvent jugées satisfaisantes. En revanche, l'effort financier consenti depuis 2005 en vue de satisfaire ces objectifs met en danger le troisième principe constitutionnel, celui de la maîtrise des dépenses. En quoi les modalités actuelles de régulation de la dépense de médicaments dans les établissements de santé permettent-elle de concilier les trois principes d'accessibilité, d'équité et de maîtrise des dépenses ?

DEUXIEME PARTIE - REGULATION DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES HOSPITALIERES

Dans le domaine de la santé, la régulation concerne de multiples acteurs, à différents niveaux du système. Afin de structurer notre réflexion, nous envisageons la dépense de médicaments à l'hôpital comme une fonction de deux paramètres : le périmètre de la dépense, qui inclut la nature des médicaments utilisés ainsi que leurs conditions d'utilisation, et le prix unitaire d'achat de chaque médicament. En effet, des dépenses élevées peuvent être la conséquence d'effets prix (des services sont payés à des prix trop élevés) ou d'effets quantités (des services dont l'utilité est faible sont produits et remboursés). Quelles sont les règles qui définissent d'une part le périmètre de la dépense, à l'échelle des produits et à l'échelle des indications et d'autre part, le niveau de prix des médicaments utilisés dans les établissements de santé ?

Le périmètre de la dépense résulte d'une évaluation qui s'avère être polymorphe, à la fois nationale et locale, et mêlant des enjeux de sécurité sanitaire et de sécurité sociale (*Chapitre I*).

Quant au prix unitaire des médicaments, il est l'aboutissement d'un processus complexe, qui résulte de plusieurs stratégies, celles du fournisseur, celles de l'acheteur, mais aussi celles de la puissance publique (*Chapitre II*).

Chapitre I - Evaluation des médicaments

L'évaluation des médicaments utilisés dans les établissements de santé fait intervenir à la fois des instances nationales, régionales et locales (*Paragraphe 1*).

Les instances nationales évaluent le médicament sur le plan de la sécurité sanitaire, au travers de la décision de mise sur le marché, mais aussi sur le plan socio-économique, au travers des décisions de prise en charge par l'Assurance maladie. La mission des instances régionales concerne majoritairement le bon usage des médicaments facturés en sus des prestations

d'hospitalisation ; quant aux instances locales, elles ont pour mission de définir la liste des médicaments dont l'usage est recommandé dans chaque établissement.

Cette évaluation est encadrée par des règles juridiques, figurant dans le code de la santé publique et dans le code de la sécurité sociale. Mais force est de constater que ces règles sont contournées par un nombre croissant d'exceptions, à la fois sur le plan de la sécurité sanitaire et de la sécurité sociale (*Paragraphe II*).

La synthèse des données relatives à l'évaluation des médicaments utilisés dans les établissements de santé met en évidence qu'il s'agit d'un processus opaque et peu efficient (*Paragraphe III*).

Paragraphe I - Règles d'évaluation des médicaments utilisés dans les établissements de santé

Dès l'apparition de la pharmacie hospitalière en France, traditionnellement datée à 1495 avec la création du service de pharmacie à l'Hôtel-Dieu de Paris, la question du choix des médicaments utilisés à l'hôpital s'est posée [100]. Elle s'est dans un premier temps traduite par la notion de formulaire, défini comme « un recueil de prescriptions et de formules », dont le plus ancien date de 1560 : c'est la « Liste des Drogues qui seront faites et composées suivant un apothicaire expert », rédigée par Philippe Alan. Au début du XVIII^{ème} siècle, les règlements relatifs aux hôpitaux militaires imposent au médecin major de tenir à jour un formulaire manuscrit de remèdes usuels auquel l'apothicaire doit se conformer. Les hôpitaux civils sont concernés à partir de 1802 avec la publication par ordre du ministère de l'Intérieur du « Code Pharmaceutique à l'usage des hospices civils, des secours à domicile, des prisons et des dépôts de mendicité », rédigé par Parmentier.

La justification initiale des formulaires se trouve certainement dans la spécificité des méthodes thérapeutiques utilisées dans les hôpitaux. Les objectifs évoluent progressivement pour associer des exigences économiques et de sécurité du patient ; ainsi, le rapport de l'Ecole de Médecine de Paris précise : « en se conformant à ce dispensaire de préférence à tout autre, on parviendra à éloigner de la pharmacie des hospices une foule de médicaments inutiles et très coûteux dont la composition et l'administration entravent sans cesse le service et prennent souvent la place de médicaments qui, quoique plus simples, ont cependant des propriétés constantes et bien déterminées ». Et le Code de Parmentier rappelle dans son introduction :

« tout ce qui ne sert qu'à entraver le service de la pharmacie, à embarrasser la pratique du médecin, à fatiguer les organes du malade a été soigneusement écarté » [101].

Mais il s'est rapidement avéré qu'il n'était pas éthique de priver les malades de remèdes nouveaux simplement du fait qu'ils ne figuraient pas dans le formulaire. Dans un premier temps, un arrêté du 23 février 1802 indique que « les pharmaciens ne pourront se permettre aucune substitution en médicaments, dans aucune formule, sans le concours de l'officier de santé qui l'a prescrite, et lorsque celui-ci croira devoir demander un médicament non porté sur le formulaire pharmaceutique, il devra en déclarer par écrit la nécessité ». Puis un arrêté du 19 octobre 1825 crée une « Commission des médicaments et remèdes nouveaux » chargée de donner son avis sur les médicaments nouveaux susceptibles d'être utilisés dans les hôpitaux parisiens.

Parallèlement au développement de l'évaluation des médicaments au sein des hôpitaux, se met en place une évaluation nationale centralisée. Un décret de 1810 instaure une Commission de contrôle chargée d'examiner les formules de médicaments pour « reconnaître si leur administration ne peut être dangereuse ou nuisible en certains cas ». Le décret de 1850 consacre l'Académie de Médecine pour entériner les nouvelles formules de médicaments proposées par les fabricants. Ainsi, à partir de 1850, le médicament légal peut soit appartenir au Codex (préparation officinale), soit être prescrit par un médecin (préparation magistrale), soit être publié par le gouvernement, soit être approuvé et publié dans le bulletin de l'Académie de Médecine. Ces différentes autorisations constituent les ancêtres de l'autorisation de mise sur le marché, introduite par la loi du 11 septembre 1941. Au cours du XX^{ème} siècle, avec l'apparition de la Pharmacopée française et le développement des médicaments fabriqués industriellement, l'usage des formulaires hospitaliers se raréfie.

Ce sont des préoccupations économiques qui conduisent en 1976 à la diffusion d'une circulaire du ministère chargé de la santé¹⁹ recommandant la création dans chaque hôpital d'un Comité du médicament, dont l'un des objectifs est l'élaboration d'une liste limitative de médicaments proposée aux prescripteurs ; cette circulaire sera renforcée par plusieurs textes législatifs et réglementaires. On assiste progressivement à la formalisation d'une évaluation du médicament décentralisée, réalisée localement dans chaque établissement de santé, ayant pour conséquence la multiplicité des expertises.

Parallèlement, l'évaluation centralisée des médicaments, unique et à vocation nationale, se formalise : Direction de la pharmacie et du médicament au sein du ministère de la santé,

¹⁹ Circulaire ministérielle n°2186 du 30 juin 1976 relative aux demandes d'examens biologiques et de dépenses pharmaceutiques dans les établissements de soins publics

Agence du médicament à partir de 1993, puis Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), et Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), transformée en Haute Autorité de Santé (HAS).

Qu'elle soit centralisée ou décentralisée, l'évaluation des médicaments poursuit deux objectifs, celui de sécurité sanitaire d'une part, et celui d'efficience des dépenses d'autre part. En effet, le principe d'évaluation est un « principe de connaissance, de recherche et d'analyse du risque » [102], ce risque pouvant être aussi bien un risque sanitaire qu'un risque socio-économique.

La lutte contre le risque sanitaire définit le périmètre des produits et des indications dont le rapport bénéfice risque est favorable. Elle relève à la fois de la responsabilité de l'Etat, compte tenu de ses pouvoirs de police sanitaire quant aux produits de santé, et de celle des professionnels de santé, notamment soulignée dans les codes de déontologie médicale et pharmaceutique.

Le risque socio-économique trouve ses racines dans la limitation des ressources allouées au domaine de la santé, dont découle la nécessité de faire des choix, et donc de comparer, en termes de coût et d'efficacité, les stratégies thérapeutiques. Dans ce domaine, l'évaluation vise à définir le périmètre des produits et de leurs indications qui seront pris en charge par l'Assurance maladie.

Ces deux dimensions sanitaire et économique sont liées car elles concourent toutes les deux à la qualité d'un système de soins, définie [103] comme « le fruit d'un équilibre entre l'efficacité, la qualité scientifique et technique, le degré d'adéquation (utilité, accessibilité) et la rentabilité (coût, utilité) » ; mais elles peuvent aussi entrer en conflit, d'une part parce que la lutte contre le risque sanitaire peut provoquer un risque socio-économique (la « dépense irrationnelle » est identifiée comme étant un risque de dérive sécuritaire [102]), et d'autre part, parce que des considérations purement économiques peuvent être à l'origine d'un risque sanitaire.

La problématique est donc la suivante : en France, les médicaments référencés dans les établissements de santé sont soumis à deux évaluations successives, la première centralisée, à vocation nationale, unique, et la seconde décentralisée, à vocation locale, multiple, ces deux évaluations ayant des objectifs communs de nature sanitaire et socio-économique.

Nous envisagerons successivement les règles qui encadrent chacune de ces étapes : évaluation centralisée (*Section 1*), puis évaluation décentralisée (*Section 2*).

Section 1- Evaluation centralisée

La constitution des sociétés humaines répond notamment au désir de sécurité, et cette fonction de refuge de l'individu dans le groupe et de défense du groupe contre les autres groupes est confiée à l'Etat lorsque celui-ci constitue le mode d'organisation politique et sociale. D. Tabuteau rappelle la citation de Thomas Hobbes en 1651 : « La cause finale, le but, le dessein que poursuivent les hommes [...] lorsqu'ils se sont imposé ces restrictions au sein desquelles on les voit vivre dans les Républiques, c'est le souci de pourvoir à leur propre préservation. »

Cette fonction régaliennne de sécurité inclut initialement la sécurité extérieure et la sécurité publique ou intérieure, puis se sont rajoutées les notions de sécurité civile, de sécurité sociale et de sécurité sanitaire. Dans le domaine des produits de santé, l'évaluation centralisée a pour objectif de promouvoir la sécurité sanitaire (A) et la sécurité sociale (B). A ces deux dimensions de l'évaluation correspondent des encadrements législatifs, des acteurs et des critères différents ; mais elles se rejoignent dans les exigences de rigueur, d'impartialité et de transparence que requiert la fonction d'évaluation(C).

A. Sécurité sanitaire

La sécurité sanitaire est initialement définie comme la sécurité contre les risques liés au fonctionnement du système de santé : « sécurité des personnes contre les risques thérapeutiques de toute nature, risques liés aux choix thérapeutiques, aux actes de prévention, de diagnostic ou de soins, à l'usage des biens et produits de santé comme aux interventions et décisions des autorités sanitaires » [102]. Cette première définition s'est élargie, devenant « protection de la santé de l'homme contre les risques iatrogènes de la société, c'est à dire induits par son fonctionnement et les systèmes qui l'organisent » [102].

La protection contre le risque constitue la prévention lorsque le risque est certain et la précaution lorsqu'il existe une incertitude sur la réalisation, l'origine ou l'existence même du risque. Prévention et précaution déclinent la notion traditionnelle de prudence, et ne se distinguent que par la « part relative du scientifique et du politique dans la détermination de l'action » [102] ; l'apparition du principe de précaution introduit un critère de proportionnalité dans la notion de prudence. En effet, en vertu de ce principe [104] : « si une décision est jugée

nécessaire, les mesures basées sur le principe de précaution devraient notamment être proportionnées au niveau de protection recherché », et être basées sur « un examen des avantages et charges potentiels de l'action ou de l'absence d'action ». Le Tribunal de première instance des Communautés européennes a admis le recours au principe de précaution : « en ce qui concerne les autorisations pour les médicaments, le principe de précaution se traduit dans les critères de sécurité et d'efficacité qui doivent être pris en compte, ainsi que les nombreuses informations qui doivent être fournies pour évaluation avant qu'une autorisation puisse être recommandée ». Toutefois, depuis 1999, le Conseil d'Etat n'a pas fait référence, dans quatre décisions rendues, au principe de précaution, mais a statué « eu égard aux mesures de précaution qui s'imposent en matière de santé publique », comme si la précaution s'imposait par elle-même en matière de santé. En effet, le risque iatrogène remet en cause la vocation même d'un système dont l'objet est de préserver ou d'améliorer l'état de santé des personnes et des populations. « Nuire en matière médicale, c'est manquer à ses engagements, faillir à sa mission » [102]. La précaution se traduit comme un devoir dans les codes de déontologie médicale et pharmaceutique avant d'être reconnue comme mission de l'Etat au travers des décisions de police sanitaire, et enfin de devenir un droit de l'usager du système de santé : l'article L. 1110-5 du code de la santé publique, issu de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, prévoit que toute personne a « le droit de bénéficier des soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport aux bénéfices escomptés ».

L'application du principe de précaution est largement conditionnée par la capacité d'appréciation du risque dont disposent les décideurs et les professionnels de santé lorsqu'ils sont confrontés à la prise de décision. C'est donc l'évaluation qui conditionne la mise en œuvre du principe de précaution. Or une évaluation efficace suppose le recoupement de plusieurs sources d'informations : dans le domaine des produits de santé, l'agence du médicament a ainsi dès 1993 structuré son action autour du triptyque évaluation « sur plan, sur place et sur pièce » [102]. L'analyse du dossier d'AMM constitue l'évaluation sur plan, les inspections de conformité aux règles de bonnes pratiques représentent l'évaluation sur place, et l'analyse d'échantillon l'évaluation sur pièces.

Une évaluation n'est enfin performante que si elle suit l'évolution des données scientifiques ainsi que les leçons de l'usage effectif : face à des risques sanitaires qualifiés par D. Tabuteau de « protéiformes, infiniment variés, en général inattendus » elle se doit donc d'être permanente, c'est-à-dire dans le cas des produits de santé, qu'elle se doit d'associer à l'évaluation initiale (1) une réévaluation continue (2).

1) Evaluation initiale

Cette évaluation initiale aboutit à une décision de police sanitaire autorisant la commercialisation du produit de santé concerné. En fonction de la nature des produits de santé, cette autorisation prend des formes différentes : pour les médicaments préparés industriellement, il s'agit d'une AMM. Nous envisagerons successivement les critères de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les modalités d'évaluation de ces critères. Nous terminerons par les caractéristiques spécifiques des médicaments réservés à l'usage hospitalier ; cette restriction d'utilisation est en effet mise en place lors de l'AMM.

a) Critères de l'autorisation de mise sur le marché

L'article L. 5121-8 du code de la santé publique dispose que « toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament préparé industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une AMM délivrée par la Communauté européenne (...) doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou en détail, d'une AMM délivrée par l'AFSSAPS ».

L'AMM peut être délivrée à un médicament par décision de la Commission Européenne ou de l'AFSSAPS. L'AMM est une mesure de police sanitaire : « toute modification des éléments d'une AMM délivrée par l'AFSSAPS, quelle que soit son importance, doit être préalablement autorisée », et l'AMM « peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'AFSSAPS ».

Les critères d'évaluation des médicaments utilisés dans le cadre de la procédure d'AMM sont des critères sanitaires qui excluent toute dimension économique. L'article 4.3 du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain prévoit de manière générale que les dispositions de la directive « n'affectent pas la compétence des états membres en matière de prix, ni en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'Assurance maladie sur la base des conditions sanitaires, économiques et sociales ».

Les critères d'octroi de l'AMM ont évolué dans le temps : le visa introduit par la loi du 11 septembre 1940 était accordé après avis du Comité technique des spécialités si le demandeur avait démontré la conformité à la formule et l'innocuité du médicament ainsi que la nouveauté du médicament. Suite à l'affaire du Stalinon, l'ordonnance du 4 février 1959 a renforcé les critères d'octroi des visas en ajoutant le critère d'effet thérapeutique avec obligation d'expertise en la matière, ainsi que l'examen des conditions de fabrication du médicament.

Les critères sont actuellement définis dans la législation européenne et nationale de façon négative, à partir des motifs de refus de l'AMM. L'AMM est refusée²⁰ « lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur »

b) Modalités d'évaluation en vue de l'octroi de l'AMM

Nous envisagerons les données sur lesquelles s'appuie l'évaluation, la nature de l'expertise, ainsi que les garanties de transparence et d'impartialité.

L'évaluation des médicaments en vue de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché est établie à partir des données fournies par les laboratoires concernés. En cela, la situation des médicaments est identique à celle d'autres produits industriels soumis à une obligation de certification. Le dossier est instruit par un expert mais les données sont fournies par le fabricant, le rôle de l'expert consistant à évaluer la balance bénéfice/risque du produit concerné et à se prononcer en fonction de cette évaluation. Si l'AFSSAPS peut intervenir en réponse à une demande d'avis scientifique ou d'aide méthodologique émanant d'un industriel, elle ne définit pas la méthodologie des études scientifiques menées par les laboratoires pharmaceutiques, ni le schéma de développement des produits.

Le *common technical document* (CTD) est le format de dossier servant à la soumission des demandes d'AMM. Il est commun à de nombreuses autorités de santé dans le monde (Europe, USA et Japon). Il est géré par *l'international conference of harmonization* (ICH).

Le dossier de demande d'AMM comprend notamment les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, ainsi que les résultats des essais précliniques et des essais

²⁰ Article L. 5121-9 csp

cliniques²¹. Notons que dans le cas des spécialités génériques, les résultats des essais pré-cliniques et cliniques sont remplacés par les études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence à la spécialité de référence²².

Les qualifications et l'expérience nécessaires à l'expertise du dossier de demande d'AMM sont décrites dans le code de la santé publique²³ :

- pour l'expert pharmaceutique : une qualification en pharmacie attestée par un diplôme d'Etat ou d'université de pharmacien, ou, pour les médicaments issus de la biotechnologie, une qualification particulière attestée par un diplôme, et une expérience pratique suffisante soit dans la recherche et le développement, soit dans la fabrication, soit dans les contrôles physiques, chimiques, physico-chimiques, biologiques, microbiologiques des médicaments ;
- pour l'expert toxicologue : une qualification en toxicologie générale ou spécialisée attestée par un diplôme et une expérience pratique suffisante ;
- pour l'expert pharmacologue : une qualification générale ou spécialisée attestée par un diplôme et une expérience pratique suffisante ;
- pour l'expert clinicien : une qualification attestée par un diplôme de médecin et une expérience pratique clinique et statistique suffisante.

L'exercice d'une fonction d'autorité ou de décision pose la question des influences qui peuvent s'exercer sur elle. L'enjeu est d'autant plus grand qu'il s'agit d'une autorité publique douée de pouvoir de police administrative et notamment sanitaire. Et le risque est d'autant plus important que l'AFSSAPS recourt en majorité à des experts externes : la Commission d'AMM est ainsi composée de 38 personnalités extérieures à l'agence [105]. Ces influences peuvent s'exprimer sous la forme d'une « corruption financière » ou d'une « corruption intellectuelle » (affinités institutionnelles, influences mandarinales, esprit de corps, interventions politiques, conformisme, excès de révérence). Les objets possibles de ces influences sont l'obtention d'une décision illégitime (intérêt du concurrent ou du pétitionnaire), l'affectation des modalités d'application, l'influence sur les délais des décisions.

L'Etat est chargé de veiller « à ce que les agents de l'autorité compétente chargée d'accorder les autorisations, les rapporteurs et les experts chargés de l'autorisation et du contrôle des

²¹ Article R. 5121-25 csp

²² Article R. 5121-28 csp

²³ Article R. 5121-33 csp

médicaments n'aient dans l'industrie aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité²⁴ ». Le code de la santé publique²⁵ prévoit que les experts « disposent des moyens propres à l'accomplissement des travaux d'expertise, présentent les garanties d'honorabilité nécessaires et n'ont aucun intérêt financier direct ou indirect même par personnes interposées dans la commercialisation des médicaments faisant l'objet de leurs expertises ».

c) Médicaments réservés à l'usage hospitalier

Toute AMM délivrée par l'AFSSAPS peut être « assortie de conditions adéquates »²⁶. La création des statuts particuliers de prescription et dispensation est fondée sur des critères principalement sanitaires ; mais il est parfois difficile d'établir clairement la distinction entre les motifs économiques et sanitaires [106] dans le cadre du classement des médicaments dans l'un ou l'autre de ces statuts.

L'AMM peut classer un médicament dans les catégories suivantes :

- médicament soumis à prescription du fait de son inscription sur les listes I ou II des substances vénéneuses ;
- médicament soumis à prescription spéciale du fait de son classement comme stupéfiant;
- médicament soumis à prescription restreinte²⁷, qui peut être :
 - 1° médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) ;
 - 2° médicament à prescription hospitalière (PH) ;
 - 3° médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) ;
 - 4° médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PS);
 - 5° médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SP).

Le classement d'un médicament dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier revêt une importance particulière dans la définition du périmètre des médicaments utilisés dans les établissements de santé. En effet, une des conséquences de ce classement²⁸ est que la dispensation du médicament est réservée aux pharmacies à usage intérieur des

²⁴ Article 126 ter de la directive CE/2004/27 du parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

²⁵ Article R. 5121-33 csp

²⁶ Article L. 5121-8 csp

²⁷ Article R. 5121-77 csp

²⁸ Article R. 5121-83 csp

établissements de santé, et que son administration ne peut être effectuée qu'au cours d'une hospitalisation. Quels sont donc les critères de cette décision ?

Le code de la santé publique indique que « le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription, à la délivrance et à l'administration du médicament sont justifiées par des contraintes techniques d'utilisation ou par des raisons de sécurité d'utilisation, nécessitant que le traitement s'effectue sous hospitalisation »²⁹. L'AFSSAPS précise que sont pris en compte les conditions particulières d'utilisation, risques de mésusage, risques toxiques de manipulation, risques de pénurie, faible recul de pharmacovigilance. Le groupe de travail « conditions de prescription et de délivrance des médicaments » (CPD) de la Commission d'autorisation de mise sur le marché a aussi adopté le principe selon lequel lorsqu'un médicament est insuffisamment évalué, il reste en réserve hospitalière. Le recours à la réserve hospitalière dans un premier temps, et à la prescription hospitalière ensuite, est notamment justifié lorsque, après évaluation du dossier, le rapport bénéfice/risque est jugé satisfaisant (parfois pour une indication précise), mais nécessite encore un suivi précis des patients qui vont être traités par ce nouveau produit. Ce suivi est, en effet, plus facile à effectuer lorsque les prescriptions et les administrations sont concentrées à l'hôpital, ce qu'actuellement seul le statut de réserve hospitalière permet d'obtenir. On peut toutefois s'interroger sur le fait de savoir si ce classement constitue la réponse adéquate à l'insuffisance d'évaluation ou aux risques que présente un médicament. En effet, la prescription et la délivrance à l'hôpital d'un médicament sont rarement nominatives et ne constituent donc pas un gage de plus grande sécurité. La limitation à l'hôpital de la prescription de certains médicaments est d'ailleurs peu répandue dans les autres pays. Au niveau européen, c'est la prescription restreinte à des spécialistes qui est choisie en cas de risques particuliers pour la santé publique.

2) Réévaluation

L'application du principe de précaution nécessite que les décisions soient réexaminées régulièrement à la lumière des nouvelles données scientifiques. Plusieurs dispositifs ont été mis en place dans cet objectif. Il s'agit tout d'abord du principe de réévaluation quinquennale de l'AMM. Ensuite, pour découvrir un risque encouru, l'exposition d'une large population au

²⁹ Article R. 5121-82 csp

médicament est nécessaire : la pharmacovigilance a été mise en place dans le but de surveiller les effets indésirables des médicaments dans leurs conditions normales d'utilisation. Les constats dans ce cadre effectués peuvent conduire les Etats à prendre des mesures de police sanitaire. Enfin, dans le cadre d'une gestion anticipé du risque lié aux médicaments, des plans de gestion des risques ont été mis en place.

a) Réévaluation quinquennale

Le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain prévoit que l'AMM est valable pendant cinq ans. L'AMM peut être renouvelée au terme des cinq ans sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente de l'État membre qui délivre l'autorisation. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit à l'autorité compétente une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, au moins six mois avant que l'autorisation de mise sur le marché n'expire. Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal.

L'article L. 5121-8 du CSP prévoit que l'autorisation est délivrée pour une période de cinq ans et qu'elle est ensuite renouvelable par période quinquennale.

Qu'elle soit effectuée une ou plusieurs fois, la révision de l'AMM, en principe quinquennale, est, le plus souvent, un acte purement formel. La Cour des comptes souligne l'absence d'intérêt de la procédure de renouvellement quinquennal de l'AMM, formalité administrative dont le pourcentage de refus tend vers zéro [107].

b) Police sanitaire

Les mesures de police sanitaire sont prises en France par l'AFSSAPS ; c'est donc un même organisme qui est chargé de l'analyse du risque par l'expertise, et de la gestion du risque par la décision de police. L'objectif d'impartialité de l'action publique ne voudrait-il pas que l'expertise et la décision soient confiées à des organismes séparés pour préserver l'expert de l'influence du décideur ? Cependant, une séparation systématique des deux fonctions comporte des inconvénients : un service de police sanitaire doit disposer pour réagir correctement d'une capacité d'expertise, et de nombreuses données issues de la mission de

police (telles que les rapports d'inspection, les bilans des contrôles, les données de surveillance) sont des composantes importantes de l'évaluation. Le principal risque serait que la décision de police s'appuie sur un monopole d'expertise, alors qu'elle doit se nourrir d'une confrontation d'expertises.

Les autorités compétentes suspendent, retirent ou modifient l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que « le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou que l'effet thérapeutique fait défaut, ou que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi, ou enfin que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ». L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que « le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques ».

Le directeur général de l'AFSSAPS a l'obligation de communiquer à l'EMA les décisions de retrait, suspension ou modification d'office des AMM françaises. Cette obligation fait écho aux dispositions du code communautaire sur les médicaments qui prévoit qu'une telle information doit déclencher une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'arbitrage. Un Etat membre peut suspendre en urgence sur son territoire de sa propre initiative un médicament autorisé selon la procédure centralisée. L'EMA et la Commission doivent être informées sans délai et transmettent sans délai l'information aux autres Etats membres.

c) Pharmacovigilance

Le code de la santé publique précise que la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain³⁰. La pharmacovigilance comporte³¹ :

- 1° Le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant ;
- 2° L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ;
- 3° La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments.

La directive européenne du 15 décembre 2010 élargit le champ d'action de la pharmacovigilance, au travers d'une modification de la notion d'«effet indésirable», de telle

³⁰ Article R. 5121-150 csp

³¹ Article R. 5121-151 csp

sorte “qu’elle recouvre non seulement les réactions nocives et non voulues résultant de l’utilisation autorisée d’un médicament, aux posologies normales, mais aussi celles résultant des erreurs médicamenteuses et des utilisations non conformes aux termes de l’autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage et l’abus de médicaments”.

d) Médicaments sous surveillance

Depuis novembre 2005, l’EMA, comme les agences nationales, mettent en oeuvre des plans de gestion de risques (PGR), qui sont plus exactement des plans de gestion du rapport bénéfice/risque. Les plans de gestion de risques sont prévus par le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain dans les situations justifiant une surveillance renforcée, afin de développer une gestion anticipée du risque. Ils peuvent impliquer une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques, des études de sécurité d’emploi post-AMM et/ou des études d’utilisation, des mesures de minimisation du risque (documents d’information pour les professionnels de santé ou les patients).

Au niveau européen, ils doivent notamment accompagner les demandes d’AMM lorsqu’elles concernent :

- une nouvelle substance active,
- un médicament générique dont le princeps pose des problèmes de sécurité d’emploi,
- un biosimilaire,
- lors de toute demande de modification d’AMM impliquant un changement significatif (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d’administration, nouveau procédé de fabrication)
- ou à la demande des autorités compétentes
- ou encore sur l’initiative de l’industriel.

Des plans de gestion de risques peuvent également être mis en place au niveau national. En effet, le code de la santé publique indique que « après la délivrance de l’autorisation de mise sur le marché, le directeur général de l’agence peut, dans l’intérêt des malades ou pour tout autre motif de santé publique, exiger la mise en place d’un plan de gestion de risque »³². L’AFSSAPS a donc également identifié des situations qui pourraient conduire à la mise en place d’un PGR national, répondant à des problématiques « propres » [108] : conditions de délivrance, pratiques médicales ou offre thérapeutique spécifique, recommandations de

³² Article R. 5121-37-2 csp

prescription définies par les autorités françaises, épidémiologie particulière, le risque « d'utilisation non conforme à l'AMM » ou le risque de pharmacodépendance.

Au 15 octobre 2011, 61 médicaments faisaient l'objet d'un PGR « dont au moins une mesure a été validée ou mise en place par l'AFSSAPS »³³. Depuis janvier 2011, l'AFSSAPS publie une liste des médicaments « sous surveillance renforcée ». La liste initiale contenait 77 médicaments, ainsi que 12 classes thérapeutiques. Parmi ces 77 médicaments, 43 faisaient l'objet d'un PRG européen, et 44 d'un PGR national.

Au 15 octobre 2011, cette liste contient 30 médicaments ou classes thérapeutiques, dont :

- 12 font l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice/risque
- 18 font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance renforcé.

B. Sécurité sociale

Le médicament est à la fois un produit de santé, un bien marchand et un bien socialisé. La mission des autorités publiques est de s'assurer que le rapport bénéfice/risque des médicaments mis sur le marché est favorable : nous avons présenté les caractéristiques de cette évaluation dans le paragraphe précédent. Concernant l'optimisation de l'emploi des ressources collectives limitées, l'objectif de l'évaluation est d'aider à identifier « l'utile » et à écarter « l'inutile ». Ces choix nécessitent d'intégrer une dimension comparative à l'évaluation.

En France, les règles de l'évaluation des médicaments en vue de la prise en charge par l'Assurance maladie ont été principalement instaurées par le décret du 27 octobre 1999³⁴, qui vise à « asseoir les décisions prises par les pouvoirs publics en matière de remboursement sur des critères médicaux et de santé publique ». Notons que ce domaine d'évaluation est de la compétence de chaque Etat membre. Néanmoins, la directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988 dite directive transparence³⁵, invite les Etats membres à publier l'ensemble des critères d'évaluation des médicaments sur lesquels ils fondent leurs décisions en matière de prix et de remboursement.

En France, la Commission de la transparence rend publics ses avis, concernant l'inclusion des médicaments dans le panier de biens pris en charge. Les avis de la Commission de la

³³ Source www.afssaps.fr, dernière consultation le 18/10/2011

³⁴ Décret 99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale

³⁵ concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'Assurance maladie

transparence évaluent notamment deux critères, le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) (1).

Ces avis ont une visée consultative, dans le cadre de l'inscription des médicaments sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, qui relève de la responsabilité ministérielle (2).

C'est l'inscription sur cette liste qui autorise les établissements de santé à acheter les médicaments concernés. Dans le cadre des activités de soins couvertes par la tarification à l'activité, le financement des médicaments utilisés dans les établissements de santé est inclus dans les tarifs des GHS, à l'exception des médicaments figurant sur la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, pour lesquels la prise en charge se fait après déclaration à l'Assurance maladie, et en fonction du respect d'un contrat de bon usage des médicaments. Quels sont les critères qui déterminent l'inscription des médicaments sur cette liste limitative prévue par le code de la sécurité sociale (3) ?

1) Avis de la Commission de la transparence

Les deux indicateurs, SMR et ASMR, sont évalués en vue de l'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités, de la fixation du taux de remboursement et de la détermination du prix.

a) Service médical rendu

On distingue cinq niveaux de SMR : majeur, important, modéré, faible et insuffisant.

Il n'y a pas de hiérarchisation ni de pondération officielle des différents critères utilisés pour l'évaluation du SMR. Il s'agit d'une évaluation sélective, indication par indication mentionnée dans l'AMM, distinguant, le cas échéant, des indications par groupes de population pertinents.

Les critères d'évaluation du SMR sont :

- -l'efficacité et les effets indésirables,
- -la place dans la stratégie thérapeutique,
- -la gravité de l'affection,
- -le caractère préventif, curatif ou symptomatique,

- -l'intérêt pour la santé publique.

L'intérêt de santé publique a quatre échelons de notation : important, modéré, faible et absence d'impact. Un médicament a un intérêt de santé publique s'il permet d'améliorer, directement ou indirectement, l'état de santé d'une population.

Un groupe de travail placé auprès du directeur général de la santé, chargé d'évaluer les dossiers de médicaments au regard du critère d'intérêt de santé publique, a été créé par arrêté ministériel le 23 octobre 2001. Ce groupe a souligné le rôle essentiel d'une évaluation de l'impact en conditions réelles, sur l'état de santé (en termes de morbidité et/ou mortalité évitables ou évitées, et/ou de qualité de vie), et sur le système de santé. Il a également constaté que les études de phase IV étaient très peu centrées sur l'intérêt de santé publique, et souligne que « alors que les médicaments sont un outil majeur de santé publique, les dépenses ne sont régulées que de manière économique ». Mais pour parvenir à une régulation « intelligente », il faut avoir à disposition des éléments médicalisés. L'arrêté du 10 mars 2006 portant réduction du nombre de commissions administratives a abrogé l'arrêté du 23 octobre 2001 portant création d'un groupe de travail chargé d'évaluer des dossiers de médicaments au regard du critère d'intérêt de santé publique.

L'appréciation de l'intérêt de santé publique repose sur la prise en compte de trois dimensions :

1. l'impact attendu du médicament sur l'état de santé de la population en conditions réelles. Cette évaluation prend en considération d'une part le type d'impact (mortalité, morbidité, qualité de vie et état de santé tel qu'il est perçu par le patient) et la taille de cet impact, ainsi que, d'autre part, le poids de santé publique représenté par l'affection visée (ou fardeau de la maladie pour l'OMS), laquelle dépend de la gravité et de la taille de la population atteinte. On peut noter que la gravité de la maladie est aussi un des critères d'évaluation du SMR. Cette évaluation est ensuite corrigée en fonction de la transposabilité des données obtenues en conditions expérimentales (essais cliniques) aux conditions réelles d'utilisation ; pour l'obtention d'une AMM, les essais thérapeutiques présentés sont réalisés sur une population sélectionnée selon des critères extrêmement précis d'inclusion et d'exclusion, population qui peut être assez éloignée de la population traitée dans la phase de commercialisation du médicament. C'est la différence entre l'approche d'efficacité en conditions réelles (« effectiveness ») par rapport à l'efficacité théorique (« efficacy »).

2. la capacité du médicament à répondre à un besoin de santé publique ;

3. *l'impact attendu sur le système de santé*, qui dépend des transformations attendues ou induites par la prescription du médicament sur les pratiques médicales, l'utilisation des services et la consommation de soins. L'intérêt de santé publique doit être différencié de l'intérêt pour la Sécurité Sociale : un médicament évitant le décès des patients qui meurent dans les deux heures suivant un infarctus baisse la mortalité, mais dans la mesure où il augmente la morbidité et les dépenses de santé, comment juger de l'intérêt de ce médicament pour la santé publique [109] ? Ce médicament a en effet un impact positif sur l'état de santé de la population, mais un impact négatif sur le système de santé, par l'augmentation des consommations de soins qu'il entraîne.

L'intérêt de santé publique permet de donner une dimension collective à l'évaluation d'un médicament en vue de sa prise en charge. Il s'agit de mesurer le bénéfice apporté par un médicament à l'échelle d'une population, et non plus à l'échelle individuelle du patient qui reçoit ce traitement. Les données de la figure 21 présentent les données relatives à l'évaluation de l'intérêt de santé publique pour les 10 molécules ayant le plus contribué à la croissance des dépenses de médicaments entre 2001 et 2010. Il s'agit des données disponibles dans les avis de la Commission de la transparence ; elles ne couvrent pas la totalité des indications des AMM des médicaments concernés.

Ces données mettent en évidence des intérêts de santé publics globalement « faibles » voire « inexistantes ». Plusieurs raisons sont évoquées :

- l'impact faible ou non prouvé du médicament sur la morbi-mortalité ;
- l'existence d'alternatives thérapeutiques de rapport bénéfice-risque similaire ;
- l'intérêt du médicament dans des sous-groupes de patients, plus étroits que la population concernée par l'AMM ;
- la taille restreinte des populations concernées par le médicament ;
- les doutes concernant la transposabilité des résultats obtenus dans le cadre des essais cliniques.

Néanmoins, malgré un intérêt jugé faible du point de vue de la population, les médicaments concernés ont tous été intégrés dans le panier des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie. Il semble que la pondération du critère d'intérêt pour la santé publique soit faible au sein de l'évaluation du SMR. Ces résultats mettent en évidence l'écart qui peut exister pour un médicament entre son intérêt évalué à l'échelle individuelle et à l'échelle de la population.

Figure 21. Intérêts de santé publique des dix molécules ayant le plus contribué à la croissance des dépenses entre 2001 et 2010.

DCI	INDICATIONS	Intérêt de santé publique
Pemetrexed	Mésothéliome pleural malin non résécable en association avec le cisplatine, chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure. Cancer bronchique non à petites cellules	« Il existe un besoin thérapeutique non couvert. Compte tenu d'un impact attendu faible sur la morbi-mortalité, ALIMTA pourrait apporter une réponse partielle à ce besoin. En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité ALIMTA. Cet intérêt est faible . » « Cependant, au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, aucun impact sur la morbi-mortalité n'est attendu. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ALIMTA dans le cancer bronchique non à petites cellules. »
Caspofungine	Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques.	« La caspofungine est une alternative médicamenteuse au fluconazole et à l'amphotéricine B dans la candidose invasive chez les patients adultes non neutropéniques. La Commission estime ne pas avoir les données suffisantes pour modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu dans l'indication aspergillose invasive. Elle regrette en particulier de ne pas disposer de données permettant de situer la caspofungine par rapport au voriconazole. La caspofungine est un apport important dans la prise en charge des candidoses invasives de l'adulte non neutropénique, notamment chez les patients pré-traités par un antifongique azolé ou colonisés par une espèce candidosique de moindre sensibilité au fluconazole. »
Traitement empirique des infections fongiques présümées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.	« L'apport attendu de Cancidas® en termes de morbi-mortalité évitée par rapport aux autres traitements antifongiques (Fungizone®, Abelcet®, Ambisome®) concerne essentiellement le sous-groupe de patients à haut risque d'insuffisance rénale , ceux présentant une intolérance rénale à l'amphotéricine B liposomale ainsi que les patients ayant un insuffisance rénale pré-existante . Cancidas n'a pas démontré d'effet direct sur la mortalité dans ce type d'infection. En conséquence, Cancidas a un impact de santé publique attendu qui peut être qualifié de faible . Bien que les données des essais cliniques soient très limitées (essais de phase II, très faibles effectifs), mais compte tenu de la bonne tolérance de Cancidas® et du nombre très restreint d'alternatives thérapeutiques chez l'enfant, un impact supplémentaire faible en termes de morbi-mortalité peut-être attendu de cette spécialité. En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité Cancidas® dans ces indications chez l'enfant. Cet intérêt est faible »	
Idursulfase	Mucopolysaccharidose de type II (Maladie de Hunter)	« Le syndrome de Hunter, maladie orpheline grave, représente un fardeau de santé publique faible. Sa prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan national maladies rares). Au vu des résultats disponibles, notamment sur la distance de marche parcourue en 6 minutes, il est attendu d'Ela-prase® un impact sur la réduction de la morbidité liée au syndrome de Hunter. Cet impact peut être quantifié au mieux de faible à l'échelle populationnelle compte-tenu de la taille restreinte de la population concernée. Ela-prase® permet ainsi d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. Aucune démonstration n'a été réalisée sur la réduction de la mortalité, ni sur la réduction de la morbidité neurologique. Au total, un intérêt de santé publique est attendu pour Ela-prase® compte tenu de la réponse apportée au besoin de santé publique. Cet intérêt peut être considéré comme faible . »
Rituximab	Leucémie lymphoïde chronique	« Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) représentent un fardeau de santé publique modéré. L'amélioration de leur prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre du plan national de la lutte contre le cancer. Au vu des données actualisées de l'étude pivot, l'impact attendu de Mabthera® à la chimiothérapie par Flurabine et Cyclophosphamide, sur la morbi-mortalité associée aux LLC peut-être considéré comme modéré. Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact de Mabthera® sur la qualité de vie des patients. La transposabilité des données de l'essai à la pratique courante est acceptable. Mabthera® apporte une réponse complémentaire au besoin identifié. L'impact sur le système de soins n'est pas quantifiable. En conséquence, un intérêt de santé publique faible est attendu pour la spécialité Mabthera®. »

Polyarthrite rhumatoïde	<p>Améliorer la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des objectifs du GTNDO*. Compte tenu d'une part, de la taille de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie (modérée) mais, d'autre part, de la taille restreinte de la population, de l'incertitude de la tolérance à long terme et de l'absence de comparaison aux anti-TNF, il est attendu un intérêt de santé publique pour cette spécialité. Cet intérêt est faible.</p> <p>L'amélioration de la prise en charge des lymphomes folliculaires constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO). Au vu des nouvelles données des essais cliniques, l'impact attendu de l'ajout de Mabthera® aux chimiothérapies sur la morbi-mortalité associée aux lymphomes folliculaires peut-être considéré comme modéré. En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité Mabthera®. Cet intérêt est faible d'un point de vue populationnel.</p> <p>L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique (priorités du Plan Cancer) qui n'est que partiellement couvert par les thérapeutiques existantes.</p> <p>Les données disponibles montrent une quantité d'effet importante de Mabthera® sur la survie sans progression et la survie globale à 3 ans. A ce stade de la maladie, la médiane de survie étant estimée à 6 à 8 ans, l'effet de MABTHERA, en termes de survie globale au-delà de cette médiane, reste à démontrer.</p> <p>A l'échelle populationnelle, l'impact attendu sur la morbi-mortalité est faible compte tenu de la petite taille de la population concernée. En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour MABTHERA dans cette indication. Cet intérêt peut être quantifié comme faible.</p>
En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités	<p>Le fardeau de santé publique induit par la polyarthrite rhumatoïde est important.</p> <p>Celui induit par la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré, du fait du nombre restreint de patients concernés. Remicade® contribue, au même titre que les autres anti-TNF, à répondre à un besoin de santé publique. De plus, il est intéressant de pouvoir disposer d'une alternative thérapeutique supplémentaire.</p> <p>Il est attendu de Remicade®, tout comme des autres anti-TNF, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie des patients. Toutefois, il n'est pas attendu de Remicade® un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux autres anti-TNF.</p> <p>En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour Remicade®. Cet intérêt est faible, au même titre que celui apporté par les autres anti-TNF dans cette indication.</p>
Infliximab	<p>Le fardeau de santé publique représenté par la maladie de Crohn est modéré, Celui de la maladie de Crohn de l'enfant est faible, compte tenu du moindre nombre de patients concernés. L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Crohn y compris chez l'enfant, est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO10, Plan national maladies rares, Médicaments pédiatriques). Ce besoin est particulièrement important dans les situations cliniques pour lesquelles Remicade® est indiqué. Les données cliniques disponibles n'apportent pas d'élément d'information sur l'effet de Remicade® sur la mortalité et/ou le recours à la chirurgie.</p> <p>Au vu des données disponibles (étude ouverte, études observationnelles non comparatives) mais compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique, un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, notamment sur la croissance staturo-pondérale, est attendu pour la spécialité Remicade® en association au traitement conventionnel immunosuppresseur. Cet impact ne peut être que faible d'un point de vue populationnel.</p>
Maladie de Crohn	<p>En termes de santé publique, le fardeau induit par le rhumatisme psoriasique est modéré. Celui représenté par les patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond est faible du fait de leur nombre plus restreint. Remicade® contribue, au même titre que les autres anti-TNF, à répondre à un besoin de santé publique. De plus, il est intéressant de pouvoir disposer d'une alternative thérapeutique supplémentaire. Il est attendu de Remicade®, tout comme des autres anti-TNF, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie des patients. Toutefois, il n'est pas attendu de Remicade® un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux autres anti-TNF.</p> <p>En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour Remicade®. Cet intérêt est faible, au même titre que celui apporté par les autres anti-TNF dans cette indication.</p>
SPA	<p>Le fardeau induit par le psoriasis est important. Il est modéré dans la population, minoritaire, susceptible de bénéficier du traitement. Compte tenu des situations rares mais graves de psoriasis au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés et de la toxicité cumulative de ces traitements systémiques qui limitent leur emploi, on peut considérer qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert que l'on peut considérer comme important, d'un point de vue de santé publique, du fait de la gravité de l'état des patients qui peuvent en bénéficier. Au même titre que les autres anti-TNF, il est attendu à court terme, de la part de Remicade®,</p>
Psoriasis	

	<p>un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie. A long terme, il n'est également pas attendu d'impact pour cette spécialité en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un doute sur la tolérance, en particulier du risque carcinologique - de l'incertitude concernant la transposabilité des résultats des études réalisées sur des périodes relativement limitées et comportant très peu de données dans la population restreinte de patients en réel échec thérapeutique. <p>En conséquence, en l'état actuel des connaissances et comme pour les autres anti-TNF disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Remicade®.</p>
	<p>Rectocolite hémorragique active modérée à sévère</p> <p>Le fardeau de santé publique représenté par la rectocolite hémorragique est modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par l'indication (patients ayant une forme modérée à sévère qui ont mal toléré ou mal répondu à un traitement conventionnel), est faible.</p> <p>L'amélioration de la prise en charge de la rectocolite hémorragique est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO4, Plan national maladies rares)</p> <p>Les données cliniques disponibles n'apportent pas d'élément d'information sur l'effet de Remicade® sur le recours à la chirurgie et/ou la mortalité. Toutefois, il est attendu de Remicade® un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients. La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'étant pas assurée, du fait d'une incertitude sur la stabilité de l'effet thérapeutique, d'un doute sur la tolérance à long terme de Remicade® et du fait du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients des essais, cet impact devrait être faible.</p> <p>En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour Remicade® dans cette indication. Cet intérêt est faible.</p>
Ecuzumab	<p>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</p> <p>L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection grave pouvant engager le pronostic vital, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté (maladie orpheline).</p> <p>L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTNDO3, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.</p> <p>Au vu des données disponibles, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport aux traitements existants (transfusion, allogreffe de moelle osseuse). Toutefois, compte tenu du faible nombre de patients concernés, l'impact populationnel de Soliris® sur la morbidité et la qualité de vie ne pourra être que faible.</p> <p>La spécialité Soliris® devrait donc être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu de cette spécialité un intérêt de santé publique. Cet intérêt est faible.</p>
Immunoglobuline humaine polyvalente	<p>Neuropathie motrice multifocale</p> <p>La neuropathie motrice multifocale (NMM) est une maladie grave qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté. L'amélioration de la prise en charge de la NMM constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité GTNDO, Plan maladies rares). Malgré l'insuffisance des données disponibles, il est attendu un impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie. Cet impact n'est pas quantifiable.</p> <p>Tegeline® devrait donc apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.</p> <p>En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité Tegeline® dans cette indication. Mais, compte tenu de la taille de la population et de l'insuffisance de la démonstration, cet intérêt est faible.</p>
	<p>Polyradiclonévrite inflammatoire démyélinisante chronique</p> <p>Les PIDC sont des pathologies graves qui constituent un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté. L'amélioration de la prise en charge des PIDC constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité GTNDO, Plan maladies rares). Du fait du faible niveau de preuve des données disponibles et des résultats présentés, l'impact attendu en termes de morbi-mortalité est faible. L'impact sur la qualité de vie et sur le système de santé n'est pas documenté. Tegeline® apporte une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. Toutefois, compte-tenu de la taille de la population, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Tegeline® dans cette indication.</p>

GTNDO : groupe technique national de définition des objectifs de sante publique

Source : avis de la Commission de la transparence www.has.fr, dernière consultation le 15/10/2011

b) Amélioration du service médical rendu

Contrairement au SMR, l'ASMR ne bénéficie pas d'une définition réglementaire, mais d'une codification élaborée par la Commission de la transparence.

L'évaluation de l'ASMR nécessite la comparaison du médicament avec ceux de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, notamment ceux venant en premier par le nombre de journées de traitement, ceux dont le coût du traitement est le moins élevé, et le dernier médicament inscrit dans la même classe.

Les cinq niveaux d'ASMR sont :

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

Notons que les critères d'évaluation de l'ASMR ont été modifiés en janvier 2004. Notamment, l'octroi de l'ASMR IV pouvait faire intervenir les notions d'acceptabilité, de commodité d'emploi, d'observance et de complément de gamme justifié. A compter de janvier 2004, le règlement intérieur de la Commission de la transparence précise que l'attribution d'un ASMR ne se fera que sur démonstration probante de l'amélioration de l'efficacité ou de la réduction des effets indésirables.

Une ASMR peut être attribuée à un médicament dans une indication restreinte de l'AMM ou pour une population particulière de patients chez lesquels le progrès a été déterminé et qui sont les plus susceptibles d'en bénéficier. La Commission de la transparence peut également attribuer à une spécialité un «partage d'ASMR» avec une autre spécialité pour laquelle elle a rendu un avis datant de moins de trois ans dans la même indication, et lorsque la concomitance des développements cliniques n'a pas permis de comparaison directe.

Notons qu'en ville, le niveau d'ASMR a un impact indirect sur le périmètre des médicaments pris en charge. En effet, le code de la sécurité sociale prévoit que les médicaments n'apportant ni amélioration du service médical rendu, ni économie dans le coût du traitement ne peuvent

être inscrits sur la liste des médicaments remboursables. Cette disposition ne s'applique pas pour l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

2) Agrément aux collectivités

Nous envisagerons successivement les fondements de cet agrément (*a*), ses critères (*b*) et sa durée de validité (*c*).

a) Fondements de l'agrément aux collectivités

L'agrément aux collectivités et services publics a été institué en 1945 pour réduire les inégalités de prise en charge entre les différents régimes d'assurances sociales. Les établissements hospitaliers étaient concernés car les patients hospitalisés devaient bénéficier des mêmes prestations que les autres assurés sociaux. Initialement, le remboursement par les assurances sociales supposait l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, alors que ce principe s'est inversé : l'agrément aux collectivités est désormais accordé d'office lors de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux . Cependant, cet agrément ne s'est jamais appliqué aux assurés sociaux, du fait d'une double opposition : celle des assurés craignant une réduction de leurs avantages aux prestations des établissements hospitaliers, et celle des médecins considérant cet agrément comme une atteinte à la liberté de prescription.

L'article L. 5123-2 du code de la santé publique indique que « l'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les collectivités publiques des médicaments sont limités aux produits agréés dont la liste est établie par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. L'inscription d'un médicament sur cette liste peut, au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins mettant en œuvre ce médicament, être assortie de conditions concernant la qualification ou la compétence des prescripteurs, l'environnement technique ou l'organisation de ces soins et d'un dispositif de suivi des patients traités ». L'inscription sur cette liste est proposée par la Commission de la transparence.

b) Critères de l'agrément aux collectivités

Il semble qu'il n'y ait pas de critère spécifique pour l'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités agréées aux collectivités. La demande d'agrément aux collectivités peut d'ailleurs être faite concomitamment avec la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux. Le dossier est alors commun aux deux demandes ; l'agrément est accordé d'office lors de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables. L'avis rendu par la Commission de la transparence suite à une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités revêt la même forme que l'avis relatif aux spécialités remboursables, et cet avis est d'ailleurs destiné à « évaluer le bien-fondé de l'inscription » sur une ou deux listes. On pourrait donc en déduire que les critères sont les mêmes que ceux de l'admission au remboursement, ce qui interroge sur l'intérêt de l'existence de ces deux listes.

Cependant, les dispositions de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, de même que l'exemple cité dans le paragraphe suivant, ne confirment pas cette hypothèse : « pour les médicaments génériques, la consultation de la Commission de la transparence n'est pas obligatoire si la spécialité de référence appartenant au même groupe générique est inscrite sur la liste sauf s'il existe des différences dans les indications, le conditionnement ou si est seulement sollicité l'agrément aux collectivités ». Le fait pour une spécialité générique de solliciter l'agrément aux collectivités rend nécessaire la consultation de la Commission de la transparence, alors que lorsque c'est la demande de remboursement qui est sollicitée, cette consultation n'est pas exigée.

L'avis de la Commission de la transparence de la spécialité Actiq®, daté du 11 février 2004 porte curieusement la mention suivante : « le 4 septembre 2002, la Commission de la transparence a donné un avis favorable à l'inscription d'Actiq® sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités sous réserve que la firme dépose une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ».

c) Durée de validité de l'agrément aux collectivités

L'agrément aux collectivités est octroyé sans révision pour toute la durée de la commercialisation, la réglementation ne fixant pas d'échéance précise.

Quelques situations peuvent entraîner la réévaluation de l'inscription d'une spécialité pharmaceutique sur la liste des médicaments agréés aux collectivités :

- lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription, notamment une extension des indications thérapeutiques, les conditions d'inscription peuvent être modifiées à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ou à la demande de l'entreprise qui exploite le médicament, après avis de la Commission de la transparence³⁶
- en cas de réévaluation du service médical rendu par classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique, notamment lorsque la Commission de la transparence propose l'inscription d'un médicament apportant une amélioration majeure du service médical rendu susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures³⁷ ;
- à la demande du ministre chargé de la sécurité sociale ou du ministre chargé de la santé, la Commission de la transparence donne un avis sur le bien-fondé de la modification des conditions d'inscription des spécialités génériques ou encore sur le maintien d'un médicament sur la liste des médicaments agréés aux collectivités³⁸.

3) Statuts particuliers de certains médicaments

Nous envisagerons dans ce paragraphe le cas des médicaments onéreux faisant l'objet d'une facturation en sus des frais d'hospitalisation ; cette catégorie de médicaments est apparue en 2004, avec la mise en place de la tarification à l'activité dans les établissements de santé.

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2004 a instauré un nouveau mode de financement des établissements de santé, la tarification à l'activité. Les établissements de santé déclarent les séjours en les affectant dans un groupe homogène de malades (GHM). A chaque GHM correspond un tarif de prestation appelé groupe homogène de séjour (GHS) et défini au niveau national. Les tarifs des GHS couvrent l'ensemble des charges supportées par l'établissement de santé au cours de l'hospitalisation, et notamment les médicaments utilisés.

Mais certains médicaments, inscrits sur une liste spécifique, sont facturés par les établissements de santé en sus des GHS. Cette liste répond à des objectifs d'accessibilité des traitements innovants et coûteux. L'exposé des motifs de la loi de financement de la sécurité

³⁶ Article R. 163-12 css

³⁷ Article R. 163-21 css

³⁸ Article R.162-19 css

sociale pour 2004 rappelle que « la mise en œuvre de la tarification à l'activité à l'hôpital facilitera l'utilisation des médicaments coûteux les plus innovants grâce à une harmonisation des règles de financement de ces médicaments entre les deux secteurs d'hospitalisation. Cette harmonisation devra s'accompagner d'un meilleur respect des bonnes pratiques de prescription ».

Les médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation sont inscrits sur une liste limitative (a), et leur taux de prise en charge est différencié en fonction de critères de bon usage des médicaments (b).

a) Nature des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation

C'est l'Etat qui est chargé de fixer la liste des spécialités pharmaceutiques facturées en sus des prestations d'hospitalisation. Leur régime juridique est défini par l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Ils doivent disposer d'une AMM et font l'objet d'une inscription par arrêté ministériel. Cette inscription n'est pas définitive : des radiations d'inscription sont possibles.

Le code de la sécurité sociale charge le Conseil de l'hospitalisation d'établir des recommandations concernant « la liste et les conditions dans lesquelles certaines spécialités pharmaceutiques peuvent faire l'objet d'une prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation³⁹ ». Le rôle de ce Conseil est confirmé dans les dispositions suivantes du code de la sécurité sociale : « la liste des spécialités pharmaceutiques et les conditions de prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 sont fixées par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur recommandation du conseil de l'hospitalisation ». Rappelons que le conseil de l'hospitalisation est également chargé de transmettre chaque année, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, une proposition sur le montant des sous-objectifs de l'objectif national de dépenses d'Assurance maladie relatifs aux dépenses des établissements de santé.

La liste de spécialités pharmaceutiques facturées en sus des prestations d'hospitalisation a été publiée pour la première fois au JO du 10 mai 2005. L'arrêté correspondant s'appuie sur les dispositions du code de la sécurité sociale et du code de la santé publique, mais mentionne également la recommandation n° 2005-3 du Conseil de l'hospitalisation en date du 14 janvier

³⁹ Article R. 162-22 css

2005. Ce document présente un algorithme permettant de décider de l'inscription d'un médicament sur cette liste : il s'appuie sur une méthodologie purement statistique, et prend notamment en compte l'importance du coût du traitement médicamenteux dans le tarif des GHS. Ainsi, il précise que « un prix du traitement inférieur à 30% du tarif dans tous les tarifs concernés constitue un élément en faveur de la prise en charge du produit par les tarifs de ces GHS ». Le Conseil de l'hospitalisation mentionne également la notion de « produits comparables », sans en apporter une définition précise, et évoque le risque de report de prescription des médicaments inclus dans les GHS vers les médicaments hors GHS.

La publication de la première liste des médicaments facturés en sus des GHS⁴⁰ s'est accompagnée de justifications pour certaines spécialités :

- justification de non inscription pour des spécialités dont le coût de traitement journalier est insuffisant pour justifier leur inscription (Carboplatine®, Paraplatine®, Aracytine®) ;
- justification d'inscription du fait de perturbations statistiques des groupes homogènes de séjour (Zometa® et Gliadel®) ;
- justification d'inscription pour des produits comparables à des produits inscrits : « Considérant que la spécialité Aredia® pouvant constituer une alternative thérapeutique à la spécialité Zometa®, elle doit figurer sur la liste visée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale ainsi que les spécialités pharmaceutiques Pamidronate de sodium Faulding®, Pamidronate de sodium Merck®, et Ostepam® qui ont le même principe actif qu'Aredia®».

L'analyse de cette liste montre qu'elle incluait 86 molécules au 10 mai 2005, 110 au 1^{er} mai 2006 et 147 au 30 avril 2008 [110]. Au 15 octobre 2011, 103 molécules sont inscrites sur cette liste.

Le motif le plus fréquent de radiation de cette liste est la commercialisation de génériques : ainsi, l'épirubicine, l'oxaliplatine, le paclitaxel, la fludarabine, la vinorelbine, l'irinotécan, et la gemcitabine ont été successivement radiés de la liste des médicaments hors GHS. La radiation d'un médicament générique entraîne la radiation des spécialités « comparables », qu'elles soient génériquées ou non : ainsi, la commercialisation des génériques de l'Aredia®

⁴⁰ Arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale et fixant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation

s'est accompagnée de la radiation des spécialités à base d'acide pamidronique, mais aussi de l'acide zolédronique.

Mais la radiation peut également survenir pour des motifs autres que la commercialisation des génériques : ainsi, les différentes présentations de la spécialité Tracleer® ont été radiées en 2006, les formes orales de Vfend® en 2007, et la Thymoglobuline® en 2011.

Dans son rapport sur la situation de la chimiothérapie des cancers, l'INCA identifie en 2009 et 2010, la révision des molécules inscrites sur la liste en sus des GHS parmi « les réflexions et propositions pour améliorer l'usage en termes de sécurité et de maîtrise des coûts, des molécules innovantes et coûteuses en chimiothérapie anticancéreuse ». L'INCA indique que les critères d'inscription sur la liste répondent généralement au principe d'innovation (mise sur le marché récente et bénéfique dans la prise en charge du patient) et au principe d'encadrement du risque (l'usage de la molécule est potentiellement dangereux en dehors d'un cadre d'utilisation strict).

Les critères de radiation doivent tenir compte de l'évolution dans le temps du caractère innovant de la molécule : la commercialisation des génériques devrait s'accompagner de la radiation des molécules concernées, dans un délai de 6 mois ; d'autre part, toute molécule dont le SMR n'a pas été jugé important, ou dont l'ASMR n'a pas été jugée de niveau I ou II ou encore présentant une diminution majeure de consommation (au motif qu'il s'agit d'un signe d'un intérêt marginal en termes de santé publique), devrait être radiée. Concernant la prise en compte du SMR et de l'ASMR, l'INCA ajoute que « s'il existe des niveaux de SMR ou d'ASMR différents selon les indications, l'inscription pour les seules indications de SMR important et d'ASMR I et II serait à envisager ».

Bien qu'il n'existe pas de critères explicites pour le classement sur cette liste, on peut déduire des éléments précédents qu'ils sont à la fois statistiques et économiques. Pour la Cour des Comptes, ces médicaments cumulent les caractéristiques suivantes : « assez récents, assez coûteux pour avoir un impact massif sur le coût de la prise en charge, ils traitent des maladies engageant le pronostic vital et il faut que chaque établissement puisse en disposer, mais leur prescription effective est trop peu fréquente ou trop inégalement répartie pour que l'on puisse en prévoir le coût annuel par établissement [61] ».

b) Taux de prise en charge

Depuis 2005, le taux de prise en charge de ces médicaments hors GHS varie dans une fourchette de 70% à 100%, en fonction du respect par l'établissement de santé des engagements souscrits dans le cadre d'un contrat de bon usage de ces médicaments, passé entre l'établissement, l'agence régionale de santé, et l'Assurance maladie⁴¹. Ces engagements sont à la fois :

- des engagements généraux : sécurisation du circuit du médicament, développement des pratiques pluridisciplinaires en réseau. La sécurisation du circuit du médicament passe par la réalisation d'un état des lieux de sa situation au regard des référentiels et des recommandations en vigueur, en prenant notamment en compte les résultats de la procédure de certification ainsi que les rapports d'inspection des autorités de tutelle. Sur la base de cet état des lieux, l'établissement établit un programme pluriannuel d'actions concernant l'informatisation du circuit du médicament, le développement de la prescription et de la dispensation à délivrance nominative, la traçabilité de la prescription à l'administration, le développement d'un système d'assurance de la qualité, ainsi que la centralisation de la préparation des traitements anticancéreux.
- des engagements spécifiques aux médicaments hors GHS : utilisation des produits conforme, dès la date de signature du contrat :
 1. Soit à l'autorisation de mise sur le marché
 2. Soit à un protocole thérapeutique temporaire établi par l'AFSSAPS, la HAS ou l'INCA ;
 3. A défaut, et par exception en l'absence d'alternative pour le patient, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Depuis 2010, les dispositions du code de la sécurité sociale⁴² prévoient que « l'Etat arrête, sur la base de l'analyse nationale de l'évolution des prescriptions des spécialités pharmaceutiques hors GHS, et sur recommandation du Conseil de l'hospitalisation, un taux prévisionnel

⁴¹ Article L. 162-22-7 css

⁴² Article L. 162-22-7-2 css

d'évolution des dépenses d'Assurance maladie afférentes à ces spécialités. Lorsque l'ARS estime, compte tenu des référentiels et recommandations élaborés par la Haute Autorité de santé, l'Institut national du cancer et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, que le dépassement de ce taux par un établissement de santé n'est pas justifié, elle conclut, pour une durée d'un an, avec les autres signataires du contrat de bon usage des médicaments, un plan d'action visant à maîtriser l'évolution des dépenses par l'amélioration des pratiques de cet établissement. En cas de refus de l'établissement de signer ce plan ou si l'établissement ne respecte pas le plan auquel il a souscrit, le remboursement de la part prise en charge par l'Assurance maladie est réduit à concurrence de 10 %, pour une durée d'un an, en fonction des manquements observés, après que l'établissement a été mis en mesure de présenter ses observations ».

La réduction du taux de remboursement liée au dépassement de l'objectif national d'évolution des dépenses se cumule avec celle résultant du non respect des dispositions du contrat de bon usage ; mais dans tous les cas, la réduction maximale est fixée à 30%.

La Cour des comptes indique qu'en 2009, 1373 établissements ont signé un contrat de bon usage, et seulement 17 ont été sanctionnés pour non-conformité de l'utilisation des produits de la liste aux référentiels, sur la base d'une autoévaluation transmise à l'ARS. Par ailleurs, les contrôles de l'Assurance maladie sur le respect des référentiels n'ont concerné que 6 régions sur 25 et 38 établissements. La Cour des comptes souligne que l'Assurance maladie a « procédé à la récupération d'indus pour un montant de 43 774 € en 2009, soit 0,0017% des dépenses » [111]. Une enquête sur la mise en œuvre des contrats de bon usage réalisée en 2009 par la DGOS [112] annonce quant à elle les montants suivants : 1.296.000 en 2008, et 2.192.000 en 2009, ce qui ne représente toutefois que 0,05% des dépenses.

Cette enquête de la DGOS a également mis en évidence les résultats suivants :

- chaque ARS met en place sa propre méthode de cotation pour l'évaluation des objectifs fixés ; aucune ARS n'a appliqué de taux différenciés pour certaines spécialités
- la motivation des sanctions appliquées concernait majoritairement le respect des engagements généraux (96 sanctions en 2009), et notamment les mesures générales d'amélioration du circuit du médicament et des produits et prestations (COMEDIMS fonctionnels : mise en place d'une politique du médicament, livret du médicament) et informatisation ; le développement de la prescription et de la

délivrance nominative, ainsi que la mise en œuvre d'un système d'assurance qualité et la centralisation sous responsabilité pharmaceutique de la fabrication des médicaments anticancéreux. Seulement 17 sanctions ont été prononcées concernant la conformité de l'utilisation des spécialités pharmaceutiques et dispositifs médicaux aux référentiels

La prise en charge des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation est donc non seulement sélective, mais peut aussi être partielle et différenciée, en fonction de critères liés au bon usage. La dernière disposition de 2010 ne fait que renforcer ce point, et n'introduit pas véritablement de nouveaux critères : en effet, l'ARS se réfère aux référentiels nationaux de prescription afin de déterminer si le dépassement du taux de croissance national des dépenses est justifié.

C. Evaluation centralisée : résultats

Nous avons vu dans cette première section que la définition du panier des médicaments pris en charge dans les établissements de santé dépend de deux décisions successives prises au niveau national : la première d'ordre sanitaire, se prononce en fonction du rapport bénéfice/risque. La deuxième, d'ordre socio-économique doit répondre à la question de l'opportunité de prise en charge du médicament par la sécurité sociale. A la diversité des objectifs répond la diversité de l'encadrement juridique, des critères, et des acteurs de ces deux évaluations :

- l'encadrement du risque sanitaire relève du code de la santé publique, alors que la gestion du risque socio-économique relève du code de la sécurité sociale. De plus, l'établissement de procédures d'enregistrement des médicaments à l'échelle européenne a constitué l'une des premières étapes d'une véritable harmonisation dans le secteur pharmaceutique. En revanche, en aval de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), chaque Etat, suivant le principe de subsidiarité, conserve sa compétence en matière de politique de remboursement et de prix. Au niveau européen, la directive 89/105/CEE⁴³, dite directive Transparence, fixe cependant des exigences

⁴³ Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie

minimales en vue d'assurer une certaine transparence des mesures régissant ces compétences nationales ;

- les commissions chargées de chacune des évaluations ont un statut différencié: Commission d'autorisation de mise sur le marché intégrée à l'AFSSAPS et Commission de la transparence, instance consultative de la HAS ;
- le critère d'évaluation principal utilisé dans l'objectif de maîtrise du risque sanitaire est le rapport bénéfice/risque, alors qu'il s'agit de la mesure de « l'intérêt thérapeutique » dans une perspective de prise en charge collective. Dans le cadre du suivi des médicaments après leur commercialisation, les études post-AMM ne se limitent pas au seul aspect de la sécurité, qui appartient à l'AFSSAPS mais concernent aussi le service médical rendu, qui relève de la HAS. Ces deux suivis diffèrent par leurs objectifs : vigilance sanitaire spécifique du produit versus suivi de l'utilisation en conditions réelles ; décisions de police sanitaire versus maintien du statut vis à vis des organismes de protection sociale et rédaction de recommandations de bonnes pratiques.

Les rapports d'analyse des politiques publiques font un constat sévère sur l'évaluation centralisée du médicament, qu'il s'agisse de l'évaluation sanitaire (1) ou économique (2). Le dispositif actuel d'évaluation des médicaments en vue de garantir la sécurité sanitaire est en grande partie issu des dispositions prises à la suite des scandales sanitaires du sang contaminé et de l'hormone de croissance extractive, qualifiés en leur temps de « défaite de la santé publique » [113]. Il semble bien que le récent scandale du Médiateur® constitue une deuxième défaite de la santé publique, au vu de l'ampleur des réformes proposées par les différents rapports [105] [114-17] qui ont suivi cette affaire. Au-delà des lacunes mises en évidence dans la transparence et l'impartialité des décisions prises au nom de la sécurité sanitaire, c'est l'ensemble de « la gouvernance de la chaîne du médicament » qui est visée. Cause ou conséquence des carences de chacune des évaluations ? L'articulation des politiques de sécurité sanitaire et de sécurité sociale est en effet particulièrement obscure, et de multiples décisions traduisent une véritable « confusion des genres » (3).

1) Limites de l'évaluation en vue de la sécurité sanitaire

L'analyse de l'encadrement de l'évaluation de la sécurité sanitaire des médicaments met en évidence l'ambiguïté des politiques publiques, qui traduisent la dualité du médicament, à la

fois bien de santé et bien industriel. Cette ambiguïté s'exprime dans la définition des critères d'octroi de l'AMM (a), mais aussi dans les difficultés de suivi des médicaments en post AMM (b), et enfin dans les échecs de la lutte contre les conflits d'intérêts (c).

a) Critère de non infériorité

L'AMM est octroyée sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. L'évaluation de chacun de ces critères se fait de façon absolue : les agences évaluent le rapport bénéfice risque du médicament à l'échelle « individuelle », sans prendre en compte les médicaments déjà commercialisés. Cette démarche est calquée sur celle des autres domaines industriels de production de biens, et traduit la volonté de « liberté du commerce », en minimisant les freins à la mise sur le marché. Mais dans les autres domaines industriels, le consommateur est « éclairé », et le marché est régulé dans la mesure où le consommateur est capable de juger de la qualité des produits. Les particularités du bien de santé légitiment une approche différente de l'autorisation de commercialisation, comme l'ont souligné deux rapports cités ci dessous, à cinq années d'intervalle.

Le 30 septembre 2004, le laboratoire MSD annonçait unilatéralement le retrait du marché du Vioxx® à l'échelle mondiale, en mettant en avant les résultats intermédiaires d'un essai clinique dont les résultats faisaient apparaître que le risque d'événements cardio-vasculaires serait deux fois plus important pour le Vioxx® que pour le groupe placebo, à partir de dix-huit mois de traitement. A la suite de ce retrait, la Commission des affaires sociales du Sénat a décidé à l'unanimité de créer en son sein une mission d'information sur les conditions de mise sur le marché et du suivi des médicaments. Cette mission a notamment souligné que le recours à un critère de non infériorité « donne l'impression que le doute profite au médicament plutôt qu'aux patients » [118].

A la suite du scandale du Médiateur®, le rapport de l'IGAS [105] souligne que l'AMM est à l'heure actuelle conçue comme « la traduction réglementaire d'une liberté générale considérée comme essentielle : la liberté du commerce et de l'industrie », comme en témoigne son nom (« autorisation de mise sur le marché), mais aussi la définition négative de ses critères (l'AMM est refusée si...). L'IGAS rappelle que l'Agence européenne des médicaments dépendait d'ailleurs depuis sa création de la DG Entreprise de la Commission européenne, et n'a été rattachée qu'en 2007 à la DG Santé et consommateurs. Une des conséquences de cette vision industrielle est « l'indulgence extrême de l'appréciation du bénéfice du médicament » : selon le principe de la non infériorité, il suffit qu'un médicament fasse mieux qu'un placebo

pour être autorisé, même s'il fait moins bien que les médicaments déjà disponibles. Et le rapport souligne que dans 40% des cas, c'est sur la base de la seule comparaison au placebo qu'est délivrée l'AMM. La conséquence est que « 12.000 spécialités pharmaceutiques bénéficient d'une AMM en France, dont environ 5.000 sont commercialisées » : l'IGAS parle « d'encombrement thérapeutique ».

L'une des propositions de l'IGAS est de « subordonner l'admission d'un nouveau médicament à la preuve de sa valeur ajoutée thérapeutique ». Il s'agit d'un bouleversement majeur ; à l'heure actuelle, la valeur ajoutée d'un médicament n'est prise en compte en France que dans le cadre de décisions liées à la sécurité sociale. Néanmoins, des représentants de l'AFSSAPS, interrogés dans le cadre de la mission sénatoriale de 2006, rappellent que l'octroi d'une AMM sur un critère de supériorité « conduirait à offrir au premier produit autorisé un monopole de fait, ce qui présenterait un risque pour des patients auxquels il ne serait pas adapté. L'exemple des statines est à cet égard éclairant : le troisième produit de ce type mis sur le marché s'est, à l'usage, révélé plus efficace, supériorité qui n'apparaissait pas dans le dossier d'AMM au niveau des essais cliniques ».

Faut-il donc modifier radicalement les critères d'octroi de l'AMM, ou faut-il se contenter de renforcer la surveillance post AMM des médicaments, afin de détecter le plus précocement possible tout signal affectant le rapport bénéfice risques ?

b) Suivi insuffisant de l'utilisation des médicaments

Ce suivi, dont l'objectif est la détection de signaux concernant le rapport bénéfice/risques du médicament « en vie réelle », est envisagé au travers de deux outils : les études post AMM, et la pharmacovigilance. Notons que les plans de gestion des risques alimentent ces deux dispositifs, au travers de suivis renforcés de pharmacovigilance, ou de la mise en place de modalités particulières de suivi des patients.

Concernant les études post AMM, la Cour des comptes rappelle dès 2004 « l'insuffisance des moyens accordés à l'Observatoire national des prescriptions et consommations créé par un arrêté du 19 septembre 1996 ». Elle indique que cet observatoire a été « mis en sommeil » en 1999-2000, et que la tentative de relance de son fonctionnement en 2000 n'a reçu aucun appui de la part du ministère de la santé. Les études demandées n'ont pas été réalisées. En 2006, un rapport sénatorial [118] met en évidence un autre obstacle rencontré pour le développement des études post-AMM : il concerne l'accès à la gestion des bases de données gérées par

l'Assurance maladie. La mission a en effet constaté que les autorités sanitaires se plaignaient de la politique restrictive d'accès à ces bases de données conduite par la Caisse nationale d'Assurance maladie (CNAM), qui par ailleurs, depuis 2004, a mené de nombreux travaux destinés à évaluer la qualité de la pratique médicale et la consommation des produits de santé. En 2007, la Cour des comptes souligne que seulement 12% des études post AMM demandées par la commission de la transparence ou le CEPS ont été menées à terme par les laboratoires. Aucune sanction n'est prévue contre ces laboratoires. Concernant les études financées par les pouvoirs publics, 6 entre 1999 et 2004, et 19 entre 2005 et 2006 ont été financées par l'AFSSAPS. Le Groupement d'intérêt scientifique «évaluation épidémiologique des produits de santé» créé en août 2004 entre le ministère de la santé, la CNAM et l'INSERM en a financé trois. En 2008, le rapport d'information de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments [119] constate que les «mécanismes intimes» de la prescription et de la consommation des médicaments sont encore mal connus. En 2011, le rapport [120] «Evaluation des Médicaments après leur mise sur le marché. Etat des lieux et propositions», publié à la suite de l'affaire du Médiateur®, souligne le contexte général de «dispersion et de faiblesse» dans le domaine des études post AMM.

Concernant la pharmacovigilance, les rapports sont plus contradictoires. En 2002, l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et l'Inspection générale des finances (IGF) font un constat sévère sur l'activité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS. En 2006, le rapport du Sénat estime que le dispositif est «globalement efficace», suite aux mesures correctives apportées depuis 2002. Mais en 2011, l'IGAS met en évidence une pharmacovigilance «en décalage avec les objectifs affichés», ainsi qu'une organisation trop cloisonnée et inadaptée au sein de l'AFSSAPS et au niveau régional. Et le rapport [120] «Evaluation des Médicaments après leur mise sur le marché. Etat des lieux et propositions» souligne que «la pharmacovigilance française a manqué «le virage pharmaco-épidémiologique des années 90».

Les constats établis par les différents rapports convergent : il existe des carences dans le suivi post AMM des médicaments, quel que soit le dispositif concerné (pharmacovigilance ou études post AMM). Les propositions faites dans ce domaine sont essentiellement de nature organisationnelle. Mais la principale accusation portée au dispositif de sécurité sanitaire des médicaments reste son manque d'impartialité.

c) Protection insuffisante contre les conflits d'intérêts

La notion de conflit d'intérêt n'est pas définie dans le droit français. Une définition est proposée dans le rapport de la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêt dans la vie publique [121] :

« Un conflit d'intérêt est une situation d'interférence entre une mission de service public et l'intérêt privé d'une personne qui concourt à l'exercice de cette mission, lorsque cet intérêt, par sa nature et son intensité, peut raisonnablement être regardé comme étant de nature à influencer ou paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif de ses missions. L'intérêt privé d'une personne concourant à l'exercice d'une mission de service public s'entend d'un avantage pour elle-même, sa famille, ses proches ou des personnes avec lesquelles elle entretient ou a entretenu des relations d'affaires ou professionnelles significatives, ou avec lesquelles elle est directement liée par des participations ou des obligations financières ou civiles (...). »

Dès 1995, le rapport Zarifian sur le mésusage des psychotropes [122] met en évidence l'insuffisante réflexion sur « la question des conflits d'intérêts qui interfèrent avec l'indépendance des experts et des membres des différentes commissions de l'Agence du médicament : en France le sujet est un problème tabou ». En 2002, un rapport [123] conjoint de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et de l'Inspection générale des finances (IGF) dénonce une accumulation d'anomalies et de faiblesses en particulier au niveau de l'évaluation et des produits de santé et de la pharmacovigilance. En 2004, le rapport « Expertise en santé publique et principe de précaution » [124] souligne l'absence de sanctions en cas de manquements aux déclarations d'intérêts. En 2006, le rapport du Sénat indique que les bonnes intentions de l'AFSSAPS en matière de conflits d'intérêts (cellule de veille déontologique, déclarations publiques d'intérêts) se sont « souvent heurtées aux faits ». Enfin, le rapport [125] sur « L'indépendance et la valorisation de l'expertise venant à l'appui des décisions de santé publique » dénonce aussi une gestion des conflits d'intérêts qui apparaît insuffisante.

L'IGAS précise que la gestion des conflits d'intérêts se heurte à plusieurs difficultés [126].

D'une part, les liens financiers sont nombreux et compliqués à analyser : le bilan de l'AFSSAPS indique que 1.000 experts ont déclaré un ou plusieurs liens (soit 72%) et chacun d'entre eux serait concerné en moyenne par 6 liens [127]. Leur analyse nécessite une bonne connaissance du secteur économique et reste complexe car les modalités de déclarations sont

hétérogènes, et ne mentionnent pas le montant des rémunérations reçues. D'autre part, les intérêts institutionnels, professionnels et intellectuels restent mal pris en compte.

L'IGAS rappelle également que la déclaration des liens d'intérêts ne constitue qu'une modalité de garantie de l'indépendance. Notamment, la collégialité, le respect du principe contradictoire et l'expression des avis divergents, ainsi que la transparence des procédures constituent des garanties d'impartialité.

La question récurrente des conflits d'intérêts entre experts et industrie pose le problème de la nature de l'expertise dans le domaine de la sécurité sanitaire. L'importance du recours à l'expertise externe, justifié par la compétence, a pu constituer un pari risqué sur la neutralité et l'indépendance des experts. L'IGAS recommande désormais que l'AFSSAPS dispose d'un noyau d'experts internes capables de discuter d'égal à égal avec des experts externes.

Les multiples rapports qui se sont penchés sur l'évaluation des médicaments en vue de l'octroi de l'AMM mettent tous en évidence des carences dont le fondement reste la tension entre politiques sanitaires et industrielles. Et cette problématique constitue également une toile de fond dans l'évaluation du médicament en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

2) Sécurité sociale : absence de sélectivité

En effet, au-delà de l'autorisation de commercialiser, la prise en charge par la Sécurité sociale constitue un enjeu majeur pour les laboratoires pharmaceutiques. Et dans ce domaine également, on peut déplorer l'absence de dimension comparative de l'évaluation en vue de la prise en charge des médicaments (*a*), mais également un manque de volonté politique de prendre en compte les résultats de cette évaluation (*b*).

a) Absence de critères comparatifs dans la décision de prise en charge des médicaments

La décision de prise en charge des médicaments s'appuie sur l'évaluation de leur service médical rendu. Les critères d'évaluation du SMR sont : l'efficacité et les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de l'affection, le caractère préventif, curatif ou symptomatique, l'intérêt pour la santé publique. Il n'existe pas de hiérarchisation, ni de pondération officielle des différents critères.

Le critère de gravité de la maladie s'avère prépondérant dans l'attribution du SMR ; dans une analyse réalisée en 2003 sur un échantillon de 1.453 médicaments appartenant à cinq familles thérapeutiques [128], l'application d'un modèle de régression logistique recherchant le lien entre les caractéristiques de ces produits soumis à réévaluation et leur classement final dans l'échelle du SMR a montré que deux critères, l'efficacité et la gravité de la maladie, expliquent plus de 90% du classement sur l'échelle du SMR. Quelques années plus tard, les propos du président de la Commission de la transparence sont à ce titre éclairants : parmi les critères d'évaluation du SMR, il qualifie de « principaux » les deux critères de gravité de la maladie et de performance du médicament [129]. Et il précise qu'une inversion entre ces deux critères s'est produite : alors que traditionnellement, lorsque la maladie était grave, le niveau de SMR était important, l'arrivée de nombreux nouveaux médicaments dans les années 1990 a conduit à prêter plus d'attention à la quantité d'effet thérapeutique.

Pourtant, le critère de « place dans la stratégie thérapeutique », ainsi que l'appréciation de l'intérêt de santé publique donnent à l'évaluation du SMR une dimension comparative. Le président de la Commission de la transparence le souligne étrangement: « mais il s'est passé quelque chose d'assez révolutionnaire. Une relecture du décret du 27 octobre 1999 nous a permis de constater (...) que la notion de SMR était en fait un critère comparatif. Cela veut dire que nous devons apprécier le service médical rendu au regard des thérapies déjà disponibles. (...) Par exemple, lorsqu'un antiostéoporotique agit sur les vertèbres des femmes ménopausées mais pas sur le col du fémur, alors que d'autres antiostéoporotiques agissent à la fois sur les vertèbres et le col du fémur, nous considérons (...) qu'il y a lieu de proposer un SMR insuffisant pour ce produit. »

Le rapport de l'IGAS [105] souligne que l'avis porté par la Commission de la transparence sur le SMR renvoie en réalité fondamentalement à l'évaluation du rapport bénéfice risque du médicament, et rappelle que depuis 1999 il existe « une équivalence à 95% entre l'AMM et la reconnaissance du service médical rendu ». La Cour des comptes elle aussi, a souligné à plusieurs reprises que la quasi-totalité des spécialités obtiennent d'être inscrites sur la liste des médicaments remboursables, dès lors que la demande est présentée. Il n'y a donc pas de véritable prise en compte de la dimension « sociale » lors de l'admission au remboursement [130].

Donner une dimension comparative à l'évaluation des médicaments en vue de leur prise en charge a pour corollaire non négligeable la nécessité d'une réévaluation permanente des décisions, au rythme de la commercialisation des nouveaux médicaments, mais aussi de la

publication de leurs preuves d'efficacité, ou encore du signalement de leurs effets indésirables.

Plusieurs dispositions du code de la sécurité sociale citées dans le paragraphe *B*, sont destinées à garantir l'actualisation de la liste des médicaments agréés aux collectivités. Néanmoins, dans une étude réalisée au CHU de Toulouse en 2005 [131], l'ancienneté moyenne des avis de la Commission de la transparence pour les médicaments référencés est de 29,7 mois, soit plus de deux ans ; les avis les plus récents concernent les médicaments dont le SMR est jugé insuffisant (13,8 mois) et les plus anciens concernent les médicaments d'ASMR I (41,6 mois). Ces valeurs sont en outre plutôt sous-estimées dans la mesure où la date retenue est celle du dernier avis, le niveau d'ASMR ayant pu être évalué plusieurs années auparavant.

Longtemps non comparative, l'évaluation des médicaments en vue de leur prise en charge semble s'orienter vers plus de sélectivité. Néanmoins, pour être effectif, ce changement de cap doit s'accompagner d'une réévaluation plus fréquente des avis. Et surtout, être soutenu par une véritable volonté politique, qui a souvent fait défaut par le passé ; en effet, contrairement à l'AFSSAPS qui dispose d'un pouvoir de police sanitaire, la Commission de la transparence n'a qu'une vocation consultative.

b) Caractère consultatif des avis de la Commission de la transparence

Si les avis de la Commission de la transparence sont dans la majorité des cas suivis par le ministre chargé de prononcer l'inscription sur les listes des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie, nous présenterons des exemples contraires, qui se sont produits notamment lorsque la Commission a rendu des avis défavorables. Nous examinerons ensuite les éléments qui contribuent à fragiliser l'avis de cette Commission.

Entre 1999 et 2001, à la demande des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la Commission de la transparence a réévalué le SMR de 4490 spécialités, et conclut que pour 835 d'entre elles le SMR est insuffisant pour justifier la prise en charge. La radiation de la liste a concerné 60 spécialités⁴⁴, puis 152⁴⁵, puis 61⁴⁶ au 1^{er} janvier 2008. Seulement un tiers des avis de la Commission de la transparence ont été suivis.

⁴⁴ Arrêté du 24 septembre 2003

⁴⁵ Avis HAS du 14 septembre 2005

Existe-t-il des éléments qui permettent de justifier la fragilité des avis de la Commission de la transparence, et qui pourraient justifier sa non prise en compte dans certains cas ?

Tout d'abord, l'insuffisance de motivation des avis de la CT a fait l'objet de recours de l'industrie pharmaceutique. Ainsi le 20 juin 2003, le Conseil d'Etat a annulé un arrêté pris par la ministre de l'emploi et de la solidarité le 14 septembre 2001. Cet arrêté procédait à la baisse du taux de remboursement de certains médicaments et il était attaqué en tant qu'il s'appliquait à deux spécialités. Cette décision de justice a mis en évidence le caractère insuffisant de la motivation des avis scientifiques préalables aux décisions ministérielles en matière de taux de remboursement des médicaments.

Ensuite, l'évaluation effectuée par la CT est uniquement fondée sur les données fournies par le laboratoire, et se trouve de ce fait conditionnée par le choix du comparateur utilisé dans les essais cliniques. Or le comparateur le plus souvent utilisé dans les études cliniques est le placebo. Une étude concernant les nouveaux médicaments et les nouvelles indications entre 1990 et 1991 d'une part, et entre 2000 et 2001 d'autre part [132] montre que sur les deux périodes, un quart des AMM est accordé sans études comparatives versus traitement de référence. Le président de la CT indique que les experts utilisent alors des comparaisons indirectes, ce qui pose des problèmes méthodologiques délicats [118].

Enfin, se pose la question du seuil d'effet –qu'il s'agisse d'un effet absolu ou différentiel – à partir duquel la Commission de la transparence va recommander la prise en charge. Cette question s'est notamment posée à l'occasion de l'examen du dossier d'un médicament prolongeant la survie dans le cancer du pancréas métastatique de 12 jours dans la population générale et de 26 jours dans une sous-population de patients. La Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu était insuffisant. Le Conseil d'Etat, interrogé à l'occasion d'un recours a confirmé cette décision⁴⁷, au motif que « le ministre n'a pas commis d'erreur manifeste dans l'appréciation du service médical rendu par la spécialité Tarceva® en refusant de l'inscrire sur la liste des médicaments remboursables (...) compte tenu de la fréquence et de la gravité des effets indésirables et de l'intérêt de la santé publique, et alors même qu'elle permettrait une certaine amélioration de la médiane de survie globale des patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas ».

Cette décision est citée en exemple par le président de la Commission de la transparence, dans la mesure où elle traduit la difficulté de décider, ce qui revient à positionner des seuils :

⁴⁶ ref

⁴⁷Décision du Conseil d'Etat n° 316859 publié au recueil Lebon CE 316859

« nous n'avons pas un curseur avec des millimètres qui nous permettrait de dire : à partir de tant de millimètres, ce sera insuffisant »...Mais cet exemple montre aussi la capacité de sélection de la Commission, qui a été longtemps critiquée sur ce point.

3) « Confusion des genres »

L'IGAS [105] reconnaît néanmoins que l'évaluation effectuée par la CT possède « une véritable utilité dès lors que l'AFSSAPS n'utilise pas le critère de valeur ajoutée thérapeutique et qu'il en est de même pour l'EMA. S'est progressivement installée depuis deux ans l'idée que face à cette indulgence de l'EMA et de l'AFSSAPS dans l'octroi de l'AMM, cette évaluation conduite par la Commission de la transparence pourrait être envisagée comme une « seconde AMM ».

Cette position renvoie à la difficulté « ancestrale » d'un partage clair des rôles entre ces deux étapes de l'évaluation centralisée. On assiste en effet à une véritable « confusion des genres ». C'est le cas lorsque des règles du remboursement sont utilisées pour édicter des mesures dont la finalité est la sécurité sanitaire ; ainsi, en 1985, c'est par un arrêté relatif au tarif de cession des produits sanguins que la décision de ne plus utiliser des produits sanguins non chauffés a été matérialisée. C'est également par le non-renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux que la Commission de la transparence a sanctionné en 1998 la prescription du Lysanxia® à une posologie supérieure à la posologie maximale figurant dans l'AMM chez environ un quart des patients, au motif suivant : « une surconsommation qui comporte des risques pour la santé publique et se traduit par des dépenses injustifiées pour l'Assurance maladie. »

C'est le cas également dans les décisions d'octroi de statuts particuliers à certains médicaments, avec un objectif initial de protection de la santé publique, mais ensuite détournées par des considérations économiques. Ainsi, à l'origine, il est clair que le statut de réserve hospitalière, prévu par le code de la santé publique, et attribué par la Commission d'AMM, a été conçu pour contrôler indirectement les dépenses de médicaments en ville [133], ce qui prouve la confusion entre les objectifs économiques et de sécurité sanitaire. La présence d'un représentant du syndicat de l'industrie pharmaceutique au groupe CPD, instance qui décide du circuit de commercialisation du médicament et par conséquent de son régime de prix, pourrait accréditer l'idée selon laquelle les préoccupations de santé publique ne sont pas seules en jeu.

Rappelons enfin que dès 2001, la Cour des comptes soulignait que « la rivalité entre l'AFSSAPS et la Commission de la transparence est très dommageable et doit cesser » ; elle rappelait le manque de moyens octroyés à la Commission, qui était alors placée auprès des ministres de la santé et de la sécurité sociale, mais dont le secrétariat était assuré par l'AFSSAPS.

La question de la confusion des genres mérite aussi d'être posée dans le cadre de la prise en charge des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, pour lesquels le taux de prise en charge par l'Assurance maladie dépend du respect des dispositions d'un contrat de bon usage des médicaments. Et les dispositions de ce contrat ont une vocation essentiellement sanitaire : c'est très clairement le cas pour les engagements relatifs à l'informatisation du circuit du médicament, la délivrance nominative, la traçabilité des médicaments, ou encore la mise en place d'une unité de reconstitution centralisée. Or toutes ces dispositions ont fait la preuve de leur efficacité pour réduire la iatrogénie liée aux produits de santé, et particulièrement le risque d'erreur médicamenteuse. La modulation du taux de remboursement des médicaments hors GHS a donc pour objectif de constituer une incitation financière à l'amélioration de la sécurité d'utilisation des médicaments dans les établissements de santé. Il s'agit donc bien d'utiliser des règles liées à la sécurité sociale pour favoriser la sécurité sanitaire dans le cadre de la prise en charge du patient hospitalisé.

L'évaluation centralisée permet de garantir que les médicaments mis à disposition des établissements de santé ont un rapport bénéfice-risques favorable, et apportent un service médical rendu « suffisant pour justifier leur prise en charge ». Les données présentées dans cette section ont permis de mettre en évidence que l'oscillation permanente de la politique entre enjeux sanitaires et économiques aboutit à la définition d'un périmètre très large de médicaments pris en charge par l'Assurance maladie.

Quelle en est la conséquence pour les établissements de santé ? Comment se positionne par rapport à cette évaluation centralisée, l'évaluation décentralisée réalisée au niveau régional, mais aussi dans chaque établissement ?

Section 2- Evaluation décentralisée

Nous envisagerons successivement les instances qui interviennent dans cette évaluation décentralisée (A), ainsi que le processus de sélection des médicaments en vue de leur inscription sur la liste des médicaments dont l'usage est recommandé dans chaque établissement (B).

A. Organisation

Le code de la santé publique impose à chaque professionnel de santé, médecin ou pharmacien, une obligation d'évaluation. Le code de déontologie impose aux médecins d'assurer des soins « fondés sur les données acquises de la science » et de ne pas « proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé ». Le pharmacien doit « veiller à ne jamais autoriser, ni par ses conseils ni par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique » et « contribuer à la lutte contre le charlatanisme ». L'évaluation des pratiques professionnelles, instituée par la loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie, tout en renvoyant au « respect des règles déontologiques », mentionne en plus de l'exigence de qualité des pratiques une obligation d'efficacité, introduisant ainsi un critère économique de rendement.

En matière d'évaluation du médicament, ont été introduits entre le niveau national évoqué dans la section précédente et le niveau individuel, deux échelons supplémentaires : l'un régional (1), formalisé par la création des observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMEDIT), et l'autre local, dans chaque établissement de santé. structuré autour de la Commission médicale d'établissement (2).

1) Echelon régional

Le décret relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations⁴⁸ et la circulaire qui s'y rapporte⁴⁹ ont créé les observatoires des médicaments, des dispositifs

⁴⁸ Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 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

médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT). Ces observatoires sont opérationnels depuis juin 2006.

Ces observatoires régionaux, désormais constitués auprès des ARS, regroupent notamment des représentants des établissements de santé de la région ayant conclu un contrat de bon usage. La composition des OMEDIT n'est pas détaillée par la circulaire, qui précise seulement que les « différents acteurs du bon usage de la région ou de l'interrégion peuvent y participer ». Des observatoires interrégionaux peuvent également être constitués à la place d'observatoires régionaux.

Leur financement est assuré par les dotations « missions d'intérêt général », par rattachement à un établissement de santé ; les crédits du plan cancer participent également à ce financement.

Les OMEDIT ont une fonction d'observation des prescriptions au niveau régional (a), mais également une fonction d'expertise auprès de l'ARS (b).

a) Observation des prescriptions

L'OMEDIT est chargé du suivi et de l'analyse des pratiques de prescription observées au niveau régional.

L'OMEDIT réunit les données relatives à la prescription, dans les établissements de santé de sa région ou inter région, des médicaments de la liste hors GHS, notamment :

- via le programme de médicalisation des systèmes d'information(PMSI), pour les données quantitatives de consommation sur tous les médicaments de la liste hors GHS ;
- via les rapports d'étape annuels établis par les établissements pour ce qui concerne les éléments permettant de s'assurer du bon usage de chacun des produits hors GHS ;
- par un recueil de données individuelles anonymisées sur un nombre limité de produits ciblés. Le choix de ces produits relève du niveau national. Les médicaments et les dispositifs médicaux ciblés au niveau national répondent à un ou plusieurs des critères suivants⁵⁰ :

⁴⁹ Circulaire DHOS/E2/DSS/1C no 2006-30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

⁵⁰ Circulaire DHOS/E2/AFSSAPS/HAS/INCA/2008/240 du 18 juillet 2008 relative au dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription des produits facturables en sus des prestations d'hospitalisation, ciblés au niveau national

- produits nouveaux avec un impact de santé publique et/ou un impact économique importants ;
- forte croissance en volume avec pente importante en terme de coûts ;
- produits dont la traçabilité est facilement organisable par les ES ;
- produits particulièrement onéreux représentant des niches potentielles d'économies ;
- existence à court/moyen terme de référentiels de bon usage nationaux ;
- écarts importants constatés ou prévisibles par rapport aux référentiels ;
- nouveaux produits inscrits sur la liste des produits facturables en sus des GHS ;
- modification récente du rapport bénéfice/risque.

En 2008, ce suivi qualitatif a concerné trois médicaments anticancéreux (trastuzumab, bevacizumab, gemcitabine) et 3 autres médicaments (infliximab, etanercept et adalimumab). L'OMEDIT est également chargé de référencer les protocoles thérapeutiques se rapportant notamment aux médicaments facturés en sus des GHS.

A partir des données recueillies périodiquement, l'OMEDIT :

- analyse les résultats en prenant en compte les autres données disponibles au niveau national ou régional ;
- confronte les données recueillies aux référentiels de bon usage de l'INCA, l'AFSSAPS, ou la HAS ;
- donne un éclairage scientifique sur les pratiques de prescription observées au niveau régional ou interrégional et sur la justification éventuelle des évolutions observées.

Il organise, notamment sur la base de ces travaux, des échanges réguliers sur les pratiques relatives à l'usage des médicaments, notamment ceux facturés en sus des prestations d'hospitalisation. Les OMEDIT sont « chargés d'animer au niveau régional une politique coordonnée de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux ».

Par ailleurs, les OMEDIT participent à la remontée vers les instances nationales de propositions sur l'évolution des référentiels, s'appuyant sur les pratiques constatées dans les établissements de santé [134].

b) Fonction d'expertise auprès des ARS

C'est l'OMEDIT qui est chargé d'établir le modèle de rapport d'étape annuel utilisé dans le cadre du suivi du contrat de bon usage.

Il joue également un rôle d'expert auprès de l'ARS lors de l'analyse des rapports d'étape annuels. Au titre de cette fonction, les observatoires analysent pour le compte des ARS les informations nécessaires au contrôle du respect des engagements contractuels pris dans le cadre du contrat de bon usage, notamment la conformité de l'utilisation des médicaments aux référentiels.

Néanmoins, la circulaire relative à la mise en place du contrat de bon usage précise que « la caractéristique des observatoires réside dans la neutralité de leurs interventions vis-à-vis de la détermination par l'ARS du taux de prise en charge applicable aux médicaments (...). En effet, la légitimité du dispositif contractuel et sa pérennité reposent sur la capacité de ces observatoires à exercer avec rigueur et indépendance pour le compte des ARS le suivi et l'analyse des informations (...) transmises par les établissements de santé ».

Par ailleurs, la circulaire relative au suivi des produits ciblés précise que ce dispositif « n'a aucun objectif de contrôle pour le remboursement des médicaments ».

Un décret et deux circulaires ne suffisent pas à clarifier complètement la position des OMEDIT : financés par l'intermédiaire des établissements de santé, chargés d'expertiser les pratiques de prescriptions de ces établissements pour le compte de l'ARS, tout en restant « neutres » par rapport au taux de remboursement des établissements, qui est précisément basé sur la conformité des prescriptions aux référentiels ! De plus, on peut noter l'absence de retour d'information officiellement diffusé concernant le suivi des produits ciblés.

Fondamentalement, on peut supposer que les OMEDIT ont vocation à devenir des structures régionales ayant une capacité « d'expertise collégiale et de partage de compétences entre confrères de même discipline » [135], qui permettront de pallier « l'insuffisante capacité d'expertise des COMEDIMS locales, qui ne leur permet pas de garantir une approche consensuelle indispensable pour évaluer les prescriptions » [136].

Néanmoins, la question fondamentale de savoir « qui fait le bon usage ou le mauvais usage » se pose. L'AFSSAPS, la HAS et l'INCA participent à cette mission en définissant des référentiels nationaux. Mais c'est l'OMEDIT qui est chargé d'expertiser les prescriptions hors

référentiels. Cette régionalisation soulève le risque de disparités d'évaluation entre les OMEDIT, ce qui remettrait en cause *in fine* l'équité d'accès des patients aux traitements.

Notons que le ministère de la santé précise actuellement que « dans le cadre de la mise en place des ARS, les missions des OMEDIT sont en cours de révision afin de tenir compte des nouveaux enjeux relatifs à la qualité et à la sécurité de la prise en charge médicamenteuse des patients »⁵¹.

2) Echelon local

L'encadrement juridique de l'évaluation locale des médicaments a fait l'objet de nombreuses modifications depuis 2000. L'analyse des dispositions historiques (a) permet d'apporter un éclairage sur les choix politiques faits dans ce domaine, qui ont abouti à l'organisation actuelle (b), issue d'un décret de 2010 mettant en application les dispositions de la loi HPST.

a) Dispositions historiques

Une circulaire ministérielle n°2186 du 30 juin 1976 relative aux demandes d'examens biologiques et de dépenses pharmaceutiques dans les établissements de soins publics est à l'origine de l'instauration des comités du médicament au sein des établissements hospitaliers publics, comités qu'elle définissait comme « un lieu de concertation entre les médecins prescripteurs et le pharmacien de l'hôpital ».

Les Commissions du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) ont été rendues obligatoires dans le cadre du décret du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur ; ce décret précise que ce comité participe, par ses avis, à la « définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur de chaque établissement de santé, notamment à l'élaboration de la liste des médicaments et des dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement, ainsi que des recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles, et de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse ».

La loi 2002-73 du 17 janvier 2002 (de modernisation sociale) transforme ce « comité » en « commission », et ajoute à l'article L. 5126-5 du code de la santé publique qui décrit les

⁵¹ Source : www.sante.gouv.fr, dernière consultation le 14/10/2011

missions des pharmacies à usage intérieur un alinéa indiquant : « Dans les établissements de santé, une Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles participe, par ses avis, à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles ainsi qu'à la lutte contre les affections iatrogènes à l'intérieur de l'établissement et à toutes actions de sécurisation du circuit du médicament ». La lutte contre la iatrogénie devient un objectif principal de la COMEDIMS, au même titre que la définition de la politique du médicament. L'ordonnance n°2005-406 du 2 mai 2005 simplifiant le régime juridique des établissements de santé indique que cette commission est constituée par la sous-commission de la Commission médicale d'établissement (CME), créée en vue d'examiner les questions relatives à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles et l'organisation de la lutte contre les affections iatrogènes. La CME est dotée de compétences consultatives et est appelée à préparer les décisions avec le conseil exécutif. Les sous-commissions de la CME⁵² « contribuent par leurs avis et propositions à la définition de la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins dans leur domaine de compétence ». Chaque sous-commission « participe à l'évaluation des pratiques des différents secteurs d'activité de l'établissement, apprécie l'impact de la mise en œuvre des mesures adoptées par le conseil d'administration, élabore un programme annuel d'actions et formule des recommandations, notamment en matière de formation des personnels ».

b) Organisation actuelle

La loi HPST⁵³, dans son article 5, supprime les deux derniers alinéas de l'article L. 5126-5, qui mentionnent l'existence d'une COMEDIMS dans les établissements de santé. L'objectif de cette suppression est de simplifier et d'assouplir l'organisation interne des établissements en confiant à la Commission médicale d'établissement (CME) la responsabilité de la définition de programme d'actions et d'indicateurs de suivi, en passant d'une logique de moyens à une logique de résultat et de gestion de projet. Les établissements s'organisent librement pour répondre aux objectifs de qualité et de sécurité. Les différentes commissions relèvent de l'organisation interne de l'établissement ; elles sont rattachées à la Commission médicale d'établissement.

⁵² Décret n°2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la commission médicale d'établissement mentionnées au II de l'article L. 6144-1 du code de la santé publique et modifiant le même code

⁵³ Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires

Le décret du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé⁵⁴ introduit l'article R. 6111-10 du code de la santé publique, qui prévoit que la Commission médicale d'établissement dans les établissements publics de santé ou la conférence médicale d'établissement dans les établissements de santé privés élabore :

- 1° un programme d'actions, assorti d'indicateurs de suivi, en matière de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles. Ce programme contribue au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient défini par arrêté du ministre chargé de la santé. Il comprend, le cas échéant, les actions nécessaires pour mettre en œuvre les engagements fixés dans le 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 ;
- 2° un bilan des actions d'amélioration en matière de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles ;
- 3° la liste des médicaments et dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement ;
- 4° des préconisations en matière de prescription des dispositifs médicaux stériles et des médicaments.

Le programme d'action, ainsi que son bilan, sont intégrés au programme d'actions d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins de l'établissement.

Enfin, le code de la santé publique prévoit que la Commission médicale d'établissement dans les établissements publics de santé ou la conférence médicale d'établissement dans les établissements de santé privés contribue aux travaux de l'OMEDIT⁵⁵.

L'historique de l'encadrement juridique de l'évaluation locale des médicaments met en évidence une instabilité majeure, qui traduit la difficulté qu'ont les autorités de santé à positionner leur rôle. Initialement rattachées aux PUI des établissements de santé, les commissions chargées de l'évaluation du médicament deviennent finalement des sous commissions de la Commission médicale d'établissement. Cette évolution marque certainement la volonté d'une participation accrue des prescripteurs dans cette instance ; elle permet d'en accroître la légitimité au niveau de l'établissement.

⁵⁴ Décret n° 2010-1029 du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé

⁵⁵ Article R. 6111-11 csp

En parallèle, les missions confiées à cette commission ont évolué. D'un objectif clairement économique en 1976, cette commission se voit confier à partir de 2000 la définition de la politique du médicament dans l'établissement, au travers en premier lieu, de l'élaboration de la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'hôpital. A partir de 2002, la mission de lutte contre la iatrogénie est placée sur le même plan que la définition de la politique du médicament ; et à partir de 2009, l'objectif est d'intégrer la politique du médicament dans le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse, et de façon plus large dans le programme d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins de l'établissement. Or ces deux derniers dispositifs sont particulièrement lourds à mettre en œuvre pour les établissements de santé. Concernant l'amélioration continue de la qualité, la version 2010 de la procédure de certification a classé parmi les pratiques exigibles prioritaires les références concernant la prise en charge médicamenteuse du patient. L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé vise à apporter les garanties d'une « utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé ». Il implique la désignation d'un responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse, la mise en place d'un système de management de la qualité, incluant un système documentaire et la formation du personnel, une étude des risques à chaque étape du processus de prise en charge médicamenteuse, et enfin un dispositif de déclaration interne des événements indésirables, des erreurs médicamenteuses ou des dysfonctionnements liés à la prise en charge médicamenteuse en vue de leur analyse et de la détermination des actions d'amélioration.

Dans ces conditions, la mission d'élaboration de la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement semble devenir une mission secondaire de ces commissions locales.

B. Processus de sélection

La sélection a pour objectif de déterminer dans chaque établissement une liste limitative de médicaments dont l'utilisation est recommandée dans cet établissement.

Le code de la santé publique utilise le terme « recommandée » et non « autorisée ». Cette distinction permet d'envisager le recours à des médicaments « hors livret », pratique mentionnée dans un rapport de la DHOS sur la prise en charge thérapeutique du patient hospitalisé [137] qui précise que « les prescriptions argumentées de médicaments non inscrits

au livret thérapeutique sont possibles après concertation entre prescripteur et pharmacien dans le respect des rôles professionnels propres ».

Nous envisagerons les caractéristiques de ce processus de sélection des médicaments au travers de ses acteurs (1), puis de ses critères (2).

1) Acteurs de l'évaluation locale

La composition de la commission chargée de la définition de la liste des médicaments référencés relève des règles fixées pour la composition des sous-commissions de la CME.

Le directeur de l'établissement public de santé et le président de la Commission médicale d'établissement sont membres de droit des sous-commissions de la CME. C'est le directeur qui arrête la liste nominative des membres de chaque sous-commission.

Les dispositions du code de la santé publique prévoient la participation des personnes suivantes :

- des praticiens désignés en son sein par la Commission médicale d'établissement ;
- des professionnels médicaux ou non médicaux dont l'expertise est nécessaire, en raison d'une qualification, d'une compétence ou d'une expérience particulière dans les matières relevant des attributions de la sous-commission, de leur participation au dispositif de vigilance ou de leur appartenance à une équipe opérationnelle constituée dans le domaine considéré, à savoir :
 - des médecins, pharmaciens, odontologistes et sages-femmes désignés, en son sein ou non, par la Commission médicale d'établissement ;
 - des personnels paramédicaux désignés par le président de la Commission des soins infirmiers, de rééducation et médico-techniques ;
 - d'autres experts désignés en tant que de besoin dans des conditions définies par le règlement intérieur de l'établissement ;
- un représentant du comité technique d'établissement et un représentant du comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail.

Si nécessaire, les professionnels mentionnés ci-dessus peuvent être désignés parmi des professionnels de santé exerçant au sein d'autres établissements, dans le cadre d'une action de coopération.

Notons qu'il n'existe aucune obligation en matière de déclaration des conflits d'intérêts pour les membres de cette sous-commission. Une enquête a mis en évidence la quasi absence de prise en compte de ces conflits d'intérêts dans le cadre des décisions de référencement des médicaments dans les établissements de santé [138].

2) Critères de l'évaluation locale

Une étude publiée en 2010 présente les résultats d'une enquête réalisée auprès de 14 pharmaciens appartenant à 14 établissements hospitaliers français, sur le référencement des médicaments. Cette enquête décompose le processus de référencement d'un médicament en trois étapes :

- la demande d'instruction : dans la majorité des cas, elle émane des médecins et se fait par écrit. Dans certains cas, la composition du dossier est formalisée.
- la préparation du rapport d'évaluation du médicament : il est le plus souvent préparé par le pharmacien, à partir des informations issues de l'évaluation nationale (avis de transparence), de données de la littérature, mais aussi de données de l'industrie pharmaceutique. La qualité de l'information est évaluée uniquement sur le plan de la méthodologie des essais cliniques. La préparation du rapport donne lieu à l'interrogation d'experts de l'établissement, mais aussi de pharmaciens exerçant dans d'autres établissements. Les données locales sont prises en compte : nombre de patients, positionnement par rapport aux médicaments déjà référencés. Enfin, dans la moitié des cas, le centre régional de pharmacovigilance est sollicité.
- la prise de décision : il s'agit de décider si un nouveau médicament « fait mieux », ou « pareil », ou « moins bien » que les médicaments déjà référencés. Dans le premier cas, la décision aboutira au référencement, dans le deuxième cas à la mise en équivalence, et dans le troisième cas au refus de référencement. Selon les établissements, cette décision est prise au niveau de la commission chargée d'établir la liste des médicaments référencés, ou de sous-groupes de travail par spécialité, ou encore au niveau du pharmacien. Les éléments le plus souvent mentionnés comme critères décisionnels sont : le niveau d'ASMR, les données locales, l'efficacité clinique et la tolérance. Dans les CHU, l'importance du référencement des médicaments innovants est soulignée.

Deux autres sources d'information sur les critères utilisés dans le cadre du référencement hospitalier ont été identifiées :

- l'Association de Pharmacie Hospitalière d'Ile de France (APHIF), en association avec des pharmaciens de l'industrie pharmaceutique ont élaboré le cahier des charges d'un modèle de dossier [139] « permettant au pharmacien d'engager les actions nécessaires à la bonne gestion de l'innovation thérapeutique à l'hôpital ».
- l'arrêté directeur du 29 janvier 1999, qui décrit le fonctionnement du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT), organisme chargé de formuler des avis au Directeur général de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) sur l'opportunité de diffusion des innovations technologiques dans les établissements de l'AP-HP ; cet arrêté précise que " les avis du CEDIT reposent sur l'analyse des données probantes internationales permettant d'apprécier les performances techniques, l'efficacité, l'efficience et la sécurité des technologies innovantes ainsi que leurs conséquences économiques, organisationnelles, sociales, et éthiques. S'il le juge nécessaire, le CEDIT recommande la réalisation d'évaluations complémentaires dans les hôpitaux de l'AP-HP et précise l'aide méthodologique, logistique et financière, qu'il souhaite apporter à leur mise en œuvre ".

A partir de ces deux sources, la figure 22 présente une synthèse des critères d'évaluation utilisés dans le cadre du référencement hospitalier.

Figure 22. Critères d'évaluation utilisés dans le cadre du référencement hospitalier.

	Source Association de Pharmacie Hospitalière d'Ile de France	Source Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
Aspects cliniques	<ul style="list-style-type: none"> description du produit : informations avant AMM (indications à partir des essais cliniques et littérature scientifique, et stratégie de développement du produit à partir de publication et de communications des laboratoires) et post AMM pour confirmer les informations obtenues (à partir du dossier technique, brochure clinicien, brochure pharmacien) description de la pathologie : épidémiologie (incidence, prévalence, morbidité, mortalité) à partir des données nationales ou locales (PMSI), nature et gravité (publications) intérêt médical vis à vis de la pathologie (efficacité et tolérance) à partir de l'avis de la Commission de la transparence, du RCP, du dossier médecin/pharmacien, des expériences de commercialisation à l'étranger, des avis des médecins utilisateurs intérêt médical par rapport aux stratégies existantes : ASMR, dossier médecin/pharmacien, expériences de commercialisation à l'étranger, médecins utilisateurs, fiches de transparence, publications intérêt en terme de santé publique (diminution de la morbidité/mortalité) : études cliniques, données de pharmacovigilance, données épidémiologiques, avis de la Commission de la Transparence, fiches de transparence intérêt en terme de qualité de vie (amélioration de la qualité des soins et des conditions de vie) : publications, services cliniques 	<ul style="list-style-type: none"> -apports attendus de la technologie (patient / médecin / organisation); mise en perspective avec technologies de référence -statut et qualité de l'évaluation clinique; type d'étude, critères d'inclusion, critères de jugement -résultats: efficacité thérapeutique; sensibilité/spécificité/ valeurs prédictives; recul; effets secondaires -points à approfondir en terme de recherche, temps nécessaire à l'évaluation complémentaire -état des pratiques à l'AP-HP (état du parc, services concernés, activité, recrutement) -adaptation au projet médical
Aspects économiques	<ul style="list-style-type: none"> données sur le coût de la pathologie (dossier technique et publications), notamment si risque de transfert de charge entre l'hôpital et la ville importance dans l'hôpital : service et nombre de patients concernés, intention de prescription conditions de commercialisation : accords prix volume, remises, modalités d'approvisionnement, données comparatives de coût (coût de traitement journalier et coût d'utilisation) et d'efficacité : coût d'utilisation de la stratégie actuelle, coût engendré par le nouveau médicament, coûts évités (consommations prévisionnelles et switch par rapport au médicament existant), analyse coût efficacité ou coût utilité, analyse de l'impact budgétaire (modifications de pratiques, spécificités de la population traitée, effets de substitution des thérapeutiques usuelles, coûts évités du fait de l'efficacité au cours de l'hospitalisation et à la suite de l'hospitalisation, impact sur les différents budgets de l'hôpital et en ambulatoire, rythme de montée en charge de l'utilisation. 	<ul style="list-style-type: none"> -besoins: indications, part de marché -coût efficacité (comparaison avec l'alternative); transposabilité -coûts d'utilisation: coûts d'investissement; coûts de fonctionnement -prévisions de dépenses -tarification, mode de remboursement (facteurs influençant la diffusion dans le secteur libéral)
Aspects juridiques et éthiques		<ul style="list-style-type: none"> -présentation des sources: lois, décrets, circulaires, principes généraux du droit (à valeur infra-législative et supra-décrétale), jurisprudence voire doctrine et de leurs résultats
Aspects organisationnels		<ul style="list-style-type: none"> -si impact sur l'organisation des services ou de l'activité concernée par l'innovation*

*L'exemple de l'ACTILYSE® dans l'accident vasculaire cérébral (thrombolyse dans les trois premières heures) est cité : il faut dans ce cas réfléchir à l'organisation qui permettra à tout patient de rejoindre en moins de 3 heures une structure de soins dédiée.

Concernant l'évaluation de l'impact économique, mentionnée dans le tableau ci-dessus, une analyse affinée consiste à intégrer le phénomène de substitution de certains médicaments à des soins hospitaliers, même s'il est difficile d'isoler le seul effet des médicaments nouveaux dans le développement des pratiques ambulatoires ou dans la réduction des durées d'hospitalisation constatées par exemple dans le traitement du cancer, où la mise à disposition de médicaments anticancéreux sous forme orale va diminuer les hospitalisations pour perfusion du traitement. Le traitement médicamenteux des ulcères gastriques par les inhibiteurs de la pompe à protons a conduit à la diminution des interventions de chirurgie digestive. Les traitements médicamenteux des psychoses sont responsables en grande partie de la diminution du nombre et de la durée des hospitalisations en psychiatrie. La prise en charge de la maladie de Crohn par les anti-TNF α a modifié l'approche chirurgicale traditionnelle de cette pathologie. Enfin pour la maladie de Fabry, qui touche une centaine de personnes en France, l'identification du gène responsable a permis de connaître l'enzyme défectueuse normalement produite par ce gène et de construire un traitement enzymatique substitutif, qui permet de maîtriser voire de faire régresser les complications de la maladie de Fabry (AVC, insuffisance rénale, crise cardiaque). Le traitement est onéreux (200.000€ par patient et par an) mais il doit être rapproché du coût de prise en charge avant traitement et des complications [140].

Une revue de la littérature internationale, réalisée entre 1991 et 1998, sur 34 publications dont 25 américaines, a montré que les facteurs pouvant influencer les décisions de référencement des médicaments dans les établissements de santé sont, à côté de l'information économique [68] :

- les informations relatives à l'efficacité et/ou à la tolérance des médicaments (100%),
- les informations relatives à la qualité de vie des patients (32%),
- l'expérience des prescripteurs de l'établissement vis à vis des médicaments (29%),
- les relations des membres du comité du médicament avec les laboratoires pharmaceutiques (9%),
- des considérations d'équité (par exemple garantir l'accès aux médicaments à tous les patients de l'hôpital) (9%),
- une pression des associations de patients concernant l'inclusion de médicaments présentés dans les médias (9%).

Les critères pris en compte dans le cadre du référencement des médicaments dans les établissements de santé mentionnent comme critères principaux, à côté des besoins locaux, l'efficacité du médicament, ses effets indésirables, et son niveau d'ASMR.

Les critères d'efficacité et de sécurité sont déjà évalués au niveau national dans le cadre de l'AMM, et également pris en compte pour mesurer le service médical rendu. Si le médicament est candidat au référencement hospitalier, c'est que l'AFSSAPS a estimé que son rapport bénéfice/risques était favorable, et que la Commission de la transparence a jugé que son service médical rendu était suffisant pour justifier l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Seules des carences dans ces deux étapes d'évaluation peuvent justifier qu'une troisième commission, dans chaque établissement de santé, se repose la question du rapport bénéfice- risque et du positionnement dans la stratégie thérapeutique. L'importance accordée à l'ASMR traduit bien le fait que les professionnels de santé ne ressentent pas la dimension comparative de l'évaluation du SMR. En supposant que le SMR acquière une véritable dimension comparative, et que ne soient inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités que ceux apportant une amélioration du service médical rendu (l'ASMR servant ensuite à quantifier cette amélioration), le rôle de l'évaluation locale se limiterait à déterminer le périmètre des médicaments qui lui sont nécessaires, sur le seul critère de son activité.

Le rôle de l'évaluation locale dans la définition du périmètre des produits référencés serait dans ce cas très limité. Et quel rôle peut-elle revendiquer dans le périmètre des indications utilisables par produit ? Dans ce domaine, le positionnement des commissions locales est mal défini. En effet, elles se situent entre les OMEDIT, dont le rôle de collecte et d'évaluation des utilisations hors référentiels est établi, et les prescripteurs, dont la responsabilité consiste à justifier toute utilisation hors référentiel. Le seul lien entre commissions locales et OMEDIT est établi par les dispositions réglementaires du code de la santé publique prévoyant que la CME « contribue aux travaux de l'OMEDIT ». Notons que le décret relatif à la mise en place du contrat de bon usage des médicaments ne mentionne pas les commissions locales en charge de la politique du médicament ; en revanche, ce décret insiste sur la mise en place d'un nouvel échelon intermédiaire entre le prescripteur et l'OMEDIT, au travers de la notion de pratique pluridisciplinaire.

C. Evaluation décentralisée : résultats

La mission d'élaboration de la « liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans un établissement de santé » apparaît donc toujours explicitement dans le code de la santé publique, en dépit de l'instabilité juridique de la commission qui en a la responsabilité. Nous présentons dans ce paragraphe des études et des rapports ayant évalué les résultats de cette évaluation locale des médicaments.

Tout d'abord, le rapport de la Mission d'expertise et d'audit hospitalier (MEAH) [141], qui étudie les caractéristiques du circuit du médicament dans 9 établissements de santé, montre qu'il existe une hétérogénéité entre les établissements concernant :

- le nombre de médicaments référencés (de 846 à 2651),
- la présentation du livret (informatisé ou papier),
- la fréquence de mise à jour, qui dépend de la présentation du livret : en temps réel ou hebdomadaire pour les livrets informatisés, annuelle pour les livrets « papier »,
- le temps consacré à la gestion du livret (de 0 à 1,1 équivalent temps plein) ainsi qu'au fonctionnement de la COMEDIMS (0,02 à 1,2 équivalent temps plein) ; selon les cas, il y a plus, moins ou autant de personnel dédié à la gestion du livret qu'à la COMEDIMS.

Ensuite, une évaluation qualitative du fonctionnement des COMEDIMS est présentée dans deux rapports, l'un relatif à la mise en place et au fonctionnement des COMEDIMS [142], et l'autre au médicament à l'hôpital [135]. Ces deux rapports insistent d'une part sur « l'absence d'investissement du corps médical ». Selon ces rapports, il y a peu ou pas de participation et *a fortiori* d'investissement des prescripteurs dans la COMEDIMS :

- cela « limite de fait l'établissement d'équivalences thérapeutiques, les discussions contradictoires sur les protocoles, les choix argumentés, l'évaluation... »,
- la « liberté de prescription » est mise en avant pour s'affranchir d'une rationalisation des choix de molécules voire même pour s'affranchir du respect du livret lui-même.

De plus, le faible nombre de référents par discipline limite le niveau quantitatif et qualitatif d'expertise et donc les possibilités de confrontation. Ce problème est moins aigu dans les centres hospitaliers universitaires ou les grands centres hospitaliers.

L'article présenté dans l'annexe 3 :

Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes. Gallini A, Juillard-Condât B, Saux MC, Taboulet F. Br J Clin Pharmacol. 2011 Nov;72(5):823-831

compare le référencement des médicaments appartenant à neuf classes thérapeutiques dans 21 centres hospitaliers universitaires en France. Les résultats mettent en évidence au sein de ces neuf classes, une variation du simple au double du nombre de molécules référencées, et du simple au triple du nombre de spécialités pharmaceutiques référencées : la sélection concerne entre 34% et 63% des principes actifs disponibles. La sélectivité du référencement dans les hôpitaux français paraît inférieure à celle d'autres hôpitaux européens.

L'étude ne met pas en évidence de liens avec les caractéristiques de l'établissement, notamment en termes de niveau de spécialisation ou d'âge des patients. Le niveau d'accord entre les différents établissements est quantifié au travers d'un coefficient kappa, évalué à 37% ; il traduit un accord moyen entre les décisions prises dans chaque établissement. Globalement, la sélectivité dépend des classes thérapeutiques ; elle est notamment minimale au sein de la classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Mais sur quels critères peut-on juger les résultats obtenus en matière de référencement des médicaments par les établissements de santé ? Le code de la santé publique reste flou sur les conditions dans lesquelles la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement doit être élaborée.

L'analyse des pratiques, présentée au B de cette section, met en évidence l'existence de critères sanitaires. La première étape du processus de référencement est l'expression d'un besoin sanitaire, qui émane le plus souvent d'un médecin. Ensuite, le processus décisionnel s'appuie essentiellement sur des données d'efficacité, de tolérance, et de plus-value thérapeutique. Enfin, il est probable que la « déprolifération » prônée par la Cour des comptes en milieu hospitalier permette de faciliter le bon usage des médicaments et de limiter la iatrogénie, selon le principe du « moins de médicaments disponibles, mais mieux connus ».

Mais des données économiques sont également prises en compte. Elles sont de deux types. D'une part, il s'agit d'analyses d'impact budgétaire, qui visent à évaluer les conséquences économiques du référencement, y compris en termes de modification des pratiques. De telles analyses permettent de mesurer cet impact, et par conséquent de l'anticiper ; mais il est difficile d'envisager qu'un seuil soit fixé, au-delà duquel le surcoût ne serait pas envisageable pour l'établissement. Aucune donnée relative aux médicaments n'est disponible à ce sujet.

Les modalités de financement des médicaments innovants et onéreux ont permis à partir de 2005 de garantir le remboursement des établissements, sous réserve du respect des dispositions du contrat de bon usage. Néanmoins, la fixation d'un taux national d'évolution des dépenses des médicaments hors GHS marque le retour d'une contrainte de type « enveloppe », même si le dispositif prévoit que le taux de progression des dépenses sera analysé dans chaque établissement à la lumière des référentiels et recommandations élaborés par la HAS, l'INCA et l'AFSSAPS.

Mais l'enjeu économique du référencement se situe aussi dans la décision de mise en équivalence des médicaments, prise sous la responsabilité de la Commission médicale d'établissement. Ce type de décision participe en effet aussi à l'élaboration de la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement : elle consiste à établir que l'on peut référencer soit le médicament A, soit le médicament B, dans la mesure où ils sont jugés équivalents. L'impact économique d'une telle décision réside dans la possibilité pour l'acheteur de mettre en concurrence les fournisseurs, ce qui permet d'envisager des gains économiques. Ce processus est détaillé dans le chapitre II.

Dans le paragraphe I, nous avons présenté l'ensemble des règles juridiques qui participent à la définition du périmètre des médicaments et de leurs indications utilisables dans les établissements de santé. Ces règles forment un ensemble complexe où alternent des objectifs de sécurité sanitaire et de sécurité sociale, ainsi que des échelles nationales, régionales, et locales. L'acteur moyennement avisé du système suppose que ces règles d'or sont nécessaires et suffisantes. Pourtant, une analyse plus détaillée des dispositions législatives et réglementaires insérées dans le code de la sécurité sociale et d'autres dispositions infra-réglementaires, conduit à identifier de nombreuses exceptions qui s'avèrent être des exceptions « par excès », ce qui signifie qu'il y a possibilité de remboursement pour des médicaments qui ne répondent pas aux règles de droit commun.

Ces exceptions concernent aussi bien les processus d'évaluation centralisée que décentralisée. L'existence de ces diverses dérogations ébranle à l'évidence la cohérence du dispositif, puisqu'elles viennent manifestement corriger des erreurs d'appréciation commises. Ainsi, certains médicaments s'avèrent être des faux négatifs : ils n'ont pas le statut de produit susceptible de donner lieu à prise en charge, alors qu'ils sont en fait « utiles ».

Paragraphe II - Exceptions aux règles

Sur quoi sont fondés ces écarts à la règle ? Il semble en tout cas difficile de les considérer comme des mesures anodines d'ajustement à la marge, en raison de la valeur intrinsèque du statut de médicament pris en charge, et de son impact pour le médecin / prescripteur, pour le patient / assuré social et pour la population tout entière. En effet, en plus de l'accessibilité financière des médicaments, le panier des médicaments remboursables a deux autres fonctions : l'aide à la décision médicale, et la prise en compte des priorités de santé publique. Ces modifications des règles résultent donc de décisions délibérées des pouvoirs publics.

Il s'avère que c'est la traduction de la rationalité scientifique dans la règle de droit qui est jugée insatisfaisante ; et ce, à deux niveaux : quant à la forme, limites ou inadéquation des procédures établies par les normes (*section 1*), et quant au fond (*section 2*), à cause de problèmes méthodologiques, comme le manque de sensibilité des indicateurs d'évaluation ou leur inaptitude à discriminer pour chaque médicament et de façon universelle - pour l'ensemble de la sous-population française utilisatrice du produit - « l'utile » de « l'inutile ».

Ce paragraphe est extrait de la publication suivante, présentée dans son intégralité dans l'annexe 3.

Le périmètre en mosaïque des médicaments remboursables : pourquoi tant d'exceptions ? Juillard-Condat B, Taboulet F. Médecine & Droit, 2010, n°103, p 122-133

Section 1- Evaluations « allégées » en vue de la prise en charge

Ces dérogations concernent le circuit hospitalier, et plus particulièrement l'étape d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Il s'agit d'exceptions par excès, dans la mesure où ces inscriptions dérogatoires court-circuitent l'évaluation par la HAS, pourtant explicitement prévue par le code de la santé publique ; elles concernent d'une part, les médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et, d'autre part, les

médicaments avec AMM, dans l'attente de leur inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

L'ATU est un régime dérogatoire, qui autorise l'utilisation à l'hôpital de spécialités pharmaceutiques qui n'ont pas d'AMM, sous réserve que ces médicaments soient destinés à traiter des maladies graves ou rares, et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Dans le cas des ATU de cohorte, la demande est faite par le laboratoire exploitant ; dans le cas des ATU nominatives, elle est faite par un médecin pour un patient particulier. Dans les deux cas, l'ATU est délivrée par l'AFSSAPS pour une durée limitée.

Pour les médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte, l'avis favorable à l'ATU émis par la Commission d'AMM vaut proposition d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités ; la Commission de la transparence n'est pas consultée pour cette inscription. Concernant les médicaments sous ATU nominative, ils sont considérés comme agréés aux collectivités à compter de la date d'octroi de l'ATU par l'AFSSAPS ; ils ne font donc même pas l'objet d'une inscription sur la liste des médicaments agréés, et ne sont *a fortiori* pas non plus évalués par la HAS. C'est donc bien le qualificatif de « tacite » qui caractérise la prise en charge des ATU nominatives, et celui d'évaluation « allégée » celle des ATU de cohorte. De ce fait, la prise en charge des médicaments sous ATU constitue une dérogation par excès aux principes de prise en charge des spécialités pharmaceutiques ; le remboursement de cette catégorie de médicaments est systématique, alors que la règle générale le conditionne au niveau de SMR. Tous les médicaments sous ATU sont donc implicitement jugés utiles, l'expertise de l'AFSSAPS étant jugée suffisante pour garantir cette utilité. Cette expertise porte sur « le médicament, sa qualité pharmaceutique, sa sécurité d'emploi et son efficacité dans l'indication revendiquée dans la demande d'ATU, ainsi que sur l'absence d'alternative thérapeutique ». Sachant que, par définition, les médicaments sous ATU sont destinés à traiter des maladies graves ou rares, on peut déduire que l'évaluation du caractère préventif, curatif ou symptomatique et de l'intérêt de santé publique, qui sont des critères du SMR, ne sont pas pris en compte dans la décision de prise en charge des ATU.

Si dans le cas des ATU, c'est la seule expertise de l'AFSSAPS qui autorise la prise en charge, une autre exception, prévue par circulaire, fait intervenir la direction générale de la santé (DGS) pour discriminer les médicaments utiles. En effet, toute spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, peut, dans l'attente de son inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, faire l'objet d'une demande de dérogation d'achat auprès de la DGS, pour honorer une prescription jugée indispensable par un médecin hospitalier. Comment cette instance, dont le rôle est de préparer la politique de

santé publique et de contribuer à sa mise en œuvre, expertise-t-elle ces demandes de dérogation d'achat ? Sur quels critères ? A partir de quel dossier d'évaluation ? L'obligation de transparence sur les critères des décisions de prise en charge imposée par la directive Transparence est loin d'être respectée : ces décisions ne font en effet l'objet d'aucune publicité, et la DGS n'a jamais communiqué officiellement sur cette activité d'expertise. L'augmentation du recours à cette procédure dérogatoire mise en place en 2007, notamment sur des médicaments coûteux, fait craindre un détournement au profit de l'industrie pharmaceutique, le prix des spécialités restant libre tant que l'avis de la Commission de la transparence n'est pas publié.

Ces deux procédures allégées d'évaluation en vue de la prise en charge, introduites par circulaire, se caractérisent par l'opacité du processus de décision ; mais la principale atteinte qu'ils portent à la cohérence du processus « classique » d'évaluation en vue de la prise en charge tient au fait que le jugement posé constitue un précédent. En effet, les médicaments concernés vont, à plus ou moins long terme, faire l'objet d'une évaluation par la HAS et d'une inscription sur une liste : au moment de l'obtention de l'AMM pour les médicaments sous ATU, et au moment de l'inscription sur la liste des médicaments agréés dans le deuxième cas. Il paraît évident que le premier avis rendu par l'AFSSAPS ou la DGS va influencer celui de la HAS : difficile d'imaginer que ces médicaments qui auront déjà été pris en charge pour certains patients ne bénéficient pas d'un avis favorable de la HAS. Or l'analyse des dépenses de médicaments sous ATU présentée dans la première partie, montre que parmi les dix molécules ayant le plus contribué à la croissance des dépenses entre 2001 et 2010, trois ont bénéficié d'un statut d'ATU préalablement à leur AMM, également sur la période 2001-2010. Ce statut leur a permis d'accéder rapidement au marché, avant toute évaluation de leur utilité, et à un prix qui jusqu'en 2007 n'a été soumis à aucune régulation.

Section 2- Prise en charge en dehors des indications remboursables

Plusieurs facteurs, d'ordre administratif et clinique, contribuent après commercialisation, à l'élargissement de l'utilisation du médicament dans des indications « hors AMM » [143] : le fait que ce sont les laboratoires qui définissent leurs indications cibles, le délai existant entre l'observation dans une étude de résultats intéressants et la fin du processus scientifique et

administratif aboutissant à l'inscription dans l'AMM, enfin l'existence de populations peu étudiées dans le cadre des essais cliniques, par exemple la population pédiatrique.

La prise en charge dérogatoire en dehors des indications remboursables est apparue récemment dans les textes officiels et concerne deux situations : d'une part, le contrat de bon usage (A), et d'autre part, la prise en charge dérogatoire dans le cadre des affections de longue durée (B).

A. *Contrat de bon usage*

Premièrement, le décret relatif au contrat de bon usage a autorisé la prise en charge des médicaments « hors GHS » d'une part dans le cadre de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) définis nationalement (par l'INCA pour les médicaments anticancéreux et par l'AFSSAPS pour les autres médicaments), et d'autre part, lorsque le prescripteur porte au dossier médical une argumentation en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications de revues internationales à comité de lecture. Ce décret a donc implicitement introduit la possibilité de prise en charge en dehors des indications remboursables, qui sont soit celles de l'AMM, soit plus restrictives que celles de l'AMM. La prescription hors AMM est « inéluctable » [144], dans la mesure où il existe un décalage entre l'AMM et les données acquises de la science.

1) Protocoles thérapeutiques temporaires

Les PTT définis dans le cadre de référentiels nationaux de bon usage sont qualifiés de « référence pour l'évaluation du respect du contrat de bon usage, et ont donc un statut d'ordre réglementaire » [134], sans qu'ils ne donnent lieu à une parution au Journal officiel. Pourtant, leur portée ne semble pas se limiter à la seule évaluation du respect du contrat de bon usage : ces recommandations sont qualifiées de « valides et effectives pour l'usage qui peut en être fait en dehors des établissements de santé, par exemple s'il s'agit de produits en prescription initiale hospitalière, voire de produits rétrocédables ». Quant aux prescriptions faites en dehors des PTT et de l'AMM, elles sont soumises à l'expertise des OMEDIT, chargés d'apprécier le respect des engagements spécifiques aux médicaments « hors GHS ».

Une définition des situations scientifiquement acceptables et scientifiquement non acceptables (Figure 23) est proposée dans les recommandations d'élaboration des protocoles thérapeutiques « hors GHS » [145].

Figure 23. Définition des situations scientifiquement acceptables et scientifiquement non acceptables.

I. Situations réglementaires	II. Situations scientifiquement acceptables	III. Situations scientifiquement non acceptables
<p>- AMM et avis de la commission de la transparence</p> <p>- Avis de la CEPP</p>	<p>- Preuve scientifique d'efficacité étayée par une ou plusieurs études cliniques de méthodologie rigoureuse, non contradictoires et présentées dans des conditions en permettant la critique méthodologique*.</p> <p>NB : la référence est l'essai contrôlé randomisé mené en double aveugle (niveau de preuve I) ; l'exigence peut néanmoins être adaptée en fonction de situations particulières envisagées (pédiatrie, situations rares ou ne permettant pas la réalisation d'une étude clinique, absence d'alternative thérapeutique, cas particulier de certains DM).</p> <p>- Ces études doivent avoir été présentées préférentiellement dans des journaux à comité de lecture.</p> <p>- Le rapport bénéfice/risque doit être acceptable.</p>	<p>La liste des situations scientifiquement non acceptables ne pouvant être exhaustive, il peut notamment s'agir des situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - contre-indications ; - démonstration de l'absence d'efficacité dans la littérature (non-indication démontrée) ; - absence de démonstration de l'efficacité dans la littérature (seule est légitime l'utilisation dans le cadre des études cliniques en cours) ; - produit en cours d'évaluation dans l'indication concernée (seule est légitime l'utilisation dans le cadre des études cliniques en cours) ; - situation non acceptée lors d'une précédente évaluation par l'Afssaps, l'EMA, l'INCa ou la HAS (en l'absence de données nouvelles) ; - usage dangereux démontré (risque de perte de chance) ; - rapport bénéfice/risque « non acceptable » ou « défavorable » ; - études non transposables à la pratique française.

Ce document précise également qu'il est recommandé de « borner la situation en la limitant aux caractéristiques des populations incluses dans les études analysées ».

Le groupe chargé de la validation des PTT doit réunir des professionnels intervenant aux différents échelons de la prise en charge, ayant une bonne connaissance de la pratique professionnelle, capables de juger de la pertinence des études à évaluer. Il peut s'agir de cliniciens, experts du diagnostic, thérapeutes, méthodologistes, pharmacoépidémiologistes, pharmaciens hospitaliers. Les différents modes d'exercice (public, privé et libéral), des différents « courants d'opinion », et la diversité des origines géographiques doivent être représentés de façon équilibrée. Les conflits d'intérêts des experts doivent être identifiés.

La validation institutionnelle finale se fait par l'institution pilote après avis des institutions partenaires. L'INCA est l'institution pilote pour les médicaments anticancéreux, l'AFSSAPS pour les autres médicaments, et la HAS pour les dispositifs médicaux.

La durée maximale de validité des PTT est de 4 ans ; au cours de ces 4 ans, les PTT peuvent être réévalués dans les cas suivants :

- nouvelles indications AMM
- nouvelles données issues de la pharmacovigilance
- nouvelles données scientifiques

- tout autre élément en provenance du ministère, des OMEDIT, des ARS ou de la CNAMTS.

Il rappelle également que dans le cadre des situations compassionnelles (extrême recours et sans niveau de preuve) « il est possible, dans le cas général, de recommander la prescription d'un produit financé dans le cadre d'un GHS ». Ces situations ne sont en effet pas évaluées dans le cadre des PTT. Pourtant, l'INCA recommandait en 2009 parmi ses propositions pour améliorer l'usage en termes de sécurité et de maîtrise des coûts, « la réalisation de recommandations spécifiques pour l'usage de certaines molécules dans les cancers métastatiques après plusieurs lignes de traitement », au motif que les molécules innovantes et coûteuses sont assez fréquemment utilisées dans ce contexte ; l'INCA souligne néanmoins le manque de données scientifiques suffisantes pour répondre au niveau de preuve demandé par la méthodologie d'élaboration des PTT. Dans ce contexte, l'INCA recommande de prendre particulièrement en compte le SMR et l'ASMR de ces molécules dans ces indications pour déterminer leur inscription sur la liste spécifiquement dans ces indications [146]. Notons que les situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas de juger du rapport bénéfice/risque ne sont pas jugées « inacceptables ».

Et de façon générale, « à rapport efficacité/sécurité comparables, les produits qui entrent dans le cadre d'un GHS devraient être préférés aux produits hors GHS ».

Sur le plan quantitatif, il est intéressant de constater que les dix molécules qui ont le plus contribué à la croissance des dépenses de médicaments au CHU de Toulouse sur la période 2001-2010 ont globalement autant d'indications dans le cadre de leur AMM que dans le cadre de PTT (Figure 12).

2) Prescriptions hors référentiels

L'article 8 du code de déontologie médicale indique que « dans les limites fixées par la loi, 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 ».

Sur le plan médico-légal, la responsabilité du médecin est engagée, plus fondée sur l'argumentation scientifique de la thérapeutique administrée et sur les risques encourus par le

patient que sur le non respect de l'AMM. Cette argumentation scientifique doit reposer sur les « données acquises de la science »

Un éclairage est donné par la jurisprudence relative à la responsabilité civile des médecins, dans le cadre de l'appréciation de la faute médicale. La notion de données acquises de la science est apparue avec l'arrêt Mercier en 1936 : « il se forme entre le médecin et son client un véritable contrat comportant, pour le praticien, l'engagement, sinon, bien évidemment de guérir le malade, ce qui n'a d'ailleurs jamais été allégué, du moins de lui donner des soins, non pas quelconques [...] mais consciencieux, attentifs, et réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science ». Il s'agit des données acquises de la science à l'époque des soins et non au jour où le juge statue. Le caractère fautif de l'acte s'apprécie au moment où il a été fait et non en fonction de données actuelles mais postérieures.

Outre les recommandations de bonnes pratiques élaborées au niveau national, l'origine de ces données a été précisée par différents arrêts : « livres classiques », « traités médicaux », « articles d'éminents spécialistes ».

La limitation des indications de l'AMM est parfois officiellement « reconnue » par les autorités sanitaires [147], au travers de certaines de leurs décisions, au sein d'avis. Ainsi par exemple, l'avis de la Commission de la transparence relatif à la bléomycine⁵⁶ indique en remarque que ce médicament est également utilisé pour le traitement de la maladie de Kaposi, par voie intralésionnelle, intramusculaire ou intraveineuse, alors que l'AMM ne mentionne que l'utilisation par voie intraveineuse dans les carcinomes épidermoïdes, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens et les carcinomes testiculaires) ainsi qu'au travers des recommandations de bonnes pratiques qu'elles élaborent.

Une étude réalisée en 1993 en France a montré que sur 50 utilisations hors AMM recensées des immunoglobulines intraveineuses, seulement un tiers repose sur des essais contrôlés randomisés [148]. Randall rapporte en 1991 32 exemples d'utilisation hors indications officielles ayant entraîné des effets indésirables [149]. C'est suite au constat du dérapage des dépenses lié à l'utilisation hors AMM des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV) (70 millions de Francs en 1991 contre 26 millions de francs en 1988), que l'AP-HP a souhaité mettre en place en 1991 une action de régulation des prescriptions. Le dispositif,

⁵⁶ Commission de la transparence. Avis du 15 février 2006 relatif à la spécialité Bléomycine Bellon 15 mg, poudre pour solution injectable

placé sous l'autorité du CEDIT, s'appuyait notamment sur l'élaboration d'un référentiel par un comité d'experts qui classait les indications en trois groupes (I : reconnues, II : à évaluer ou en cours d'évaluation et III : non reconnues), ainsi que sur la mise en œuvre de protocoles de recherche pour les indications à évaluer suscités par le comité d'experts. Une étude réalisée en 2000 au CHU de Toulouse a montré que 47% des prescriptions d'immunoglobulines intraveineuses polyvalentes étaient « hors AMM », et que parmi ces prescriptions hors AMM, 9% étaient conformes aux recommandations du CEDIT et 13% étaient des indications « à évaluer ou non reconnues ».

L'importance des prescriptions hors AMM dans le domaine de la cancérologie a été évaluée par une étude américaine réalisée en 1990 sur 681 oncologues et 2018 patients, à 33,2% de prescriptions hors AMM et 56% de patients ayant au moins un médicament prescrit hors AMM. Une étude régionale exploratoire réalisée en mai 2004 en Rhône-Alpes, portant sur 5 molécules anticancéreuses, et ayant analysé 1300 ordonnances, a montré que 20% des prescriptions étaient réalisées hors AMM [150]. Dans une étude française publiée en 2004 [151], 124 prescriptions de chimiothérapie anticancéreuse « hors AMM » ont été examinées par un groupe de 12 experts externes et indépendants. L'analyse a tenu compte des données de la science, de l'existence d'alternatives thérapeutiques ayant une AMM et des caractéristiques des patients ; elle a classé les prescriptions en trois catégories : 62% des prescriptions hors AMM seraient scientifiquement justifiées, 26% non scientifiquement justifiées, et pour 12% des prescriptions, un consensus n'a pas pu être obtenu parmi les experts. Le pourcentage de prescription hors AMM en pédiatrie estimé par deux études américaines varie de 6,4% [152] à 23% [153]. La première étude ayant évalué 237 médicaments, estime que 9,3% des médicaments utilisés sont contre indiqués et qu'aucun renseignement n'est disponible pour 23,2% des médicaments ; la deuxième étude, réalisée sur 862 prescriptions et 166 patients, évalue à 70% le pourcentage de patients recevant au moins un médicament prescrit hors AMM.

En 2002, les prescriptions hors AMM de 13 molécules anticancéreuses représentaient plus du quart des dépenses globales de ces molécules (28,7%) [154].

B. Prise en charge dérogatoire dans le cas des ALD

La deuxième modalité dérogatoire de prise en charge des médicaments en dehors du périmètre des biens remboursables a été introduite par la loi de financement de la sécurité sociale pour

2007, dans le cadre du traitement d'une affection de longue durée (ALD) ou d'une maladie rare, en l'absence d'alternative appropriée, et si le médicament est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. Cette prise en charge dérogatoire fait l'objet d'un avis de la HAS, pris « après consultation de l'AFSSAPS », puis d'une publication par arrêté. Depuis octobre 2009, à la suite d'un avis favorable de la HAS, la spécialité Thalidomide Celgene® bénéficie dans le cadre de la rétrocession d'une prise en charge en dehors du périmètre des biens et services remboursables pour 18 « catégories de malades » correspondant à des utilisations « hors AMM » ; dans ce cas particulier, il s'agit d'indications reconnues dans le cadre d'ATU de cohorte ou d'ATU nominatives, statut dont bénéficiait antérieurement le thalidomide, et pour lesquelles le laboratoire n'a pas demandé d'AMM. Notons que cette prise en charge dérogatoire dans le cadre des ALD ne s'applique pas aux médicaments « réservés à l'usage hospitalier »⁵⁷.

Sur la forme, il est clair que ces deux dérogations s'affranchissent du principe d'inscription sur une liste positive, et que la HAS n'est plus seule à intervenir dans le processus décisionnel ; sur le fond, l'analyse des critères de décision utilisés dans le cadre de ces dérogations montre qu'ils ne reflètent que partiellement ceux utilisés pour l'évaluation du SMR. Ces critères ont été commentés dans deux publications distinctes : l'une conjointe à la HAS, l'AFSSAPS et l'INCA sur l'élaboration des protocoles thérapeutiques « hors GHS » et l'autre réalisée par la HAS, sur l'élaboration d'un avis relatif à l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale. Dans les deux cas, le tableau de synthèse présentant les caractéristiques des « situations potentiellement rencontrées » est similaire :

- utilisation acceptable si le rapport bénéfice-risque est favorable, démontré par une preuve scientifique d'efficacité ou selon un accord professionnel,
- utilisation non acceptable en cas de démonstration de l'absence d'efficacité, d'usage dangereux, de rapport bénéfice-risque défavorable ou non acceptable.

Il est donc clair que les critères utilisés sont presque strictement d'ordre sanitaire, ce qui peut s'expliquer par le fait que ces situations dérogatoires concernent souvent des indications hors AMM, qui n'ont donc pas fait l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice-risque. Un document conjoint de l'AFSSAPS, la HAS et l'INCA [134] précise que les PTT « définissent

⁵⁷ Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L. 162-17-2-1, relatif à l'utilisation de Remicade® par voie injectable dans le traitement du pemphigus cicatriciel (28/04/2010).

le cadre d'utilisation, issu des études réalisées, permettant de présumer un rapport bénéfice/risques favorable ».

Néanmoins, il est bien établi que décision d'autorisation sanitaire et décision de prise en charge par la sécurité sociale sont deux décisions bien distinctes, dont les objectifs et, en corollaire, les critères sont différenciés. La confusion des critères qu'introduisent ces mesures dérogatoires ne fait que renforcer le constat déjà souligné dans le paragraphe I, selon lequel « le SMR est principalement évalué à partir de l'efficacité et des effets indésirables du médicament, pondérés par la gravité de la pathologie ». Parmi les différents critères du SMR, c'est principalement le critère d'intérêt de santé publique qui permet de donner une « dimension collective à l'appréciation du SMR », indispensable pour garantir l'optimisation des ressources socialisées. Or l'analyse des différentes exceptions « par excès » a montré que c'est le plus souvent ce critère qui est sacrifié dans les évaluations dérogatoires. Pourtant, le poids financier que représentent les médicaments concernés par ces exceptions, est très loin d'être négligeable, et beaucoup concernent des médicaments innovants, pour lesquels l'évaluation de l'utilité serait primordiale. Le document conjoint AFSSAPS HAS INCA indique que les propositions de PTT sont soumises à la Commission de la Transparence, mais aucun élément ne permet d'envisager un quelconque rôle de cette commission dans ce cadre.

Les fondements de l'ensemble des exceptions envisagées sont intrinsèquement liés au processus d'évaluation en vue de la prise en charge. En effet, le politique a jugé nécessaire de corriger certains défauts de ce processus : insuffisance de l'expertise dans certains domaines scientifiques, longueur des délais d'évaluation, ou encore, manque de sensibilité pour discriminer l'utile dans certaines sous-populations.

Mais la correction majeure porte sur le domaine d'application, c'est-à-dire sur le périmètre des biens potentiellement pris en charge. Habituellement, le décideur public est dépendant de la stratégie du laboratoire, puisque les dossiers de demande d'AMM ou de demande d'inscription sur la ou les listes de produits remboursables ou agréés aux collectivités déterminent l'objet des procédures contradictoires d'évaluation qui mèneront *in fine* à la délimitation du panier remboursable. Ici, l'ordre chronologique, les rôles et les critères sont modifiés, avec un élargissement du champ : postérieurement à l'AMM, et indépendamment de l'industrie pharmaceutique, les pouvoirs publics confrontent les preuves scientifiques existantes au contenu de l'AMM, et prennent, si nécessaire, des décisions de prise en charge pour des utilisations en dehors du cadre de l'AMM. Il serait logique que ce nouveau palier d'évaluation s'ajoute aux deux étapes « classiques » de l'évaluation du médicament :

évaluation du rapport bénéfice-risque et évaluation en vue de la prise en charge. Mais l'analyse des règles en vigueur montre que, dans le cadre de ces dispositions dérogatoires, l'étape d'évaluation en vue de la prise en charge a été soit supprimée (cas des ATU), soit conservée, mais dénaturée, car basée sur des critères exclusivement sanitaires (cas des dérogations concernant la prise en charge en sus des GHS, et les traitements des ALD et des maladies rares).

La question de fond posée par ces dispositifs dérogatoires est bien celle de l'articulation entre sécurité sanitaire et sécurité sociale. Car les raisons de fond de l'ensemble des exceptions envisagées sont bien sanitaires. Mais elles aboutissent à une déformation, dans un sens ou dans l'autre, des règles définies pour la prise en charge.

Paragraphe III - Efficience et équité de l'évaluation : synthèse

Le droit à la protection de la santé, principe à valeur constitutionnelle, également affirmé par l'article L. 1110-5 du code de la santé publique, comprend notamment celui « de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées ». Or, ce droit ne peut être effectif que si l'accessibilité financière des soins et des biens de santé et, notamment, des médicaments commercialisés est garantie. C'est précisément la raison d'être du système de protection sociale. Mais, depuis les années 1970, la préoccupation de sauvegarder la pérennité de la sécurité sociale impose impérativement la maîtrise des dépenses de santé socialisées. L'un des instruments de cette maîtrise consiste à définir un ensemble de biens de santé, appelé « panier » ou « périmètre », qui sera pris en charge par le système socialisé. L'objectif est d'inclure dans le panier ce qui est « utile », et d'exclure « l'inutile ». La définition de ce panier s'appuie sur la fonction d'évaluation. Dans le domaine des médicaments à l'hôpital, nous avons vu dans le chapitre I les règles qui encadrent cette évaluation, à l'issue de laquelle est défini le périmètre des médicaments que peuvent acheter les hôpitaux, mais aussi le périmètre des indications dans lesquelles ces médicaments peuvent être prescrits.

L'antagonisme entre le principe du droit à la protection de la santé, qui tend à élargir généreusement le périmètre des médicaments remboursables, et celui du nécessaire équilibre des comptes de la Sécurité sociale, est à l'origine d'arbitrages constamment réactualisés, en fonction de l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique et de l'augmentation des besoins d'un

côté, des contraintes financières de l'autre. Au cours des dernières décennies, en raison des déficits structurels de la branche Maladie de la sécurité sociale, la tendance est à la réduction du périmètre de la prise en charge des médicaments avec, de manière plus ou moins explicite, la volonté d'une plus grande sélectivité dans l'admission au remboursement. Les fréquents ajustements opérés portent ainsi non seulement sur la surface du champ mais aussi sur son contenu, et sur les modes de délimitation des frontières. Ils sont à l'origine de nombreuses exceptions aux règles établies, présentées dans le paragraphe II.

Les données présentées dans la première partie de notre travail conduisent à s'interroger sur l'efficacité de la dépense de médicaments à l'hôpital. Nous avons vu que cette efficacité peut être mesurée à l'aune de deux critères, l'efficience, et l'équité. Le processus d'évaluation encadre cette dépense, dans la mesure où il aboutit à la définition du périmètre des médicaments utilisables, à l'échelle des produits et de leurs indications. En quoi l'évaluation permet-elle de garantir l'efficience de cette dépense (*Section 1*) ? Et quel est son impact sur l'égalité d'accès au soin (*Section 2*) ?

Section 1- Efficience du processus d'évaluation

Les résultats présentés dans la première partie mettent en évidence d'une part la responsabilité forte dans la croissance des dépenses d'une part des médicaments récents, d'ASMR élevée et financés en sus des prestations d'hospitalisation, et d'autre part d'un déplacement de la structure de consommation vers des médicaments toujours plus chers. En quoi l'évaluation de ces médicaments permet-elle de garantir l'efficience de la dépense correspondante ? Nous avons vu dans la première partie de notre travail que la mesure de l'efficience nécessite de mettre en relation l'amélioration de l'état de santé et les coûts mis en œuvre pour obtenir cette amélioration. Ce rapprochement de données de coût et de données d'efficacité est nécessaire dans l'objectif de rationalité économique qui consiste à maximiser les gains de santé sous contrainte budgétaire. Qu'en est-il dans les modalités actuelles de définition du périmètre des médicaments pris en charge à l'hôpital ?

Sur le plan des produits, il semble que le périmètre défini se caractérise par une faible sélectivité, malgré le grand nombre d'acteurs impliqués (A). Sur le plan des pratiques, l'articulation entre l'évaluation centralisée et l'évaluation décentralisée ne paraît pas

optimisée (B). Enfin, même si de timides rapprochements entre efficacité et coût existent, il faut souligner l'absence de véritable évaluation de l'efficience des médicaments (C).

A. Faible sélectivité de la prise en charge

En France, chaque médicament utilisé à l'hôpital fait donc l'objet de deux inscriptions successives sur deux listes limitatives différentes. A l'échelle nationale, il s'agit de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités; à l'échelle locale, il s'agit de la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée, dans chaque établissement de santé. Cette organisation n'a pas connu d'évolution majeure sur les dix ans couverts par notre analyse. Depuis les années 1980, en Europe, l'inscription sur une liste positive constitue le mécanisme de régulation des dépenses pharmaceutiques le plus utilisé par les organismes d'Assurance maladie pour agir sur la demande [155]. Le ratio coût efficacité d'un tel dispositif a fait l'objet d'évaluations aussi bien dans le contexte hospitalier qu'ambulatoire [156]. A l'hôpital, l'évaluation de l'impact économique des livrets thérapeutiques se heurte à des difficultés méthodologiques [157]; selon certains auteurs, la rareté des études dans ce domaine laisse présager un bilan économique défavorable [158]. Plusieurs études mettent néanmoins en évidence des gains économiques après la mise en place d'une liste limitative [159]. Mais toutes soulignent l'importance de la participation médicale à ce processus, de la mise en place de dispositifs éducatifs, ainsi que d'une réévaluation dynamique. Selon S Ess [155], le point crucial des politiques pharmaceutiques se situe au niveau des modalités de définition et de mise à jour de ces listes. Nous avons mis en évidence dans le chapitre I les carences du processus d'évaluation, à la fois sur le plan des critères mais aussi de la réévaluation.

Tout d'abord, l'évaluation en vue de l'octroi de l'AMM est peu sélective du fait de ses critères : le rapport bénéfice-risque doit être positif, et non supérieur ou égal à celui des médicaments déjà disponibles. Il en résulte un « encombrement thérapeutique », accentué par la quasi absence de réévaluation du rapport bénéfice-risque.

Ensuite, l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités se caractérise elle aussi par une sélectivité très faible. En 2010, le rapport d'activité de la HAS indique que 88% des demandes expertisées se sont vues reconnaître un SMR suffisant (important, modéré ou faible), et plus de 72% un SMR important. L'attribution prépondérante de SMR important rend ce critère peu sélectif, et lui fait perdre de l'intérêt pour le décideur hospitalier. Ainsi, parmi les médicaments référencés au CHU de Toulouse en 2005 ayant fait l'objet d'une évaluation du SMR [131], 93% ont un SMR jugé important, 5% un SMR modéré ou faible,

2% un SMR insuffisant. La Cour des comptes a ainsi souligné en 2002 que la quasi-totalité des spécialités obtiennent d'être inscrites sur la liste des médicaments remboursables, dès lors que la demande est présentée. L'un des facteurs explicatifs de la relative « concentration » à l'hôpital des médicaments de SMR important (80,7% versus 93%) au détriment des médicaments de SMR modéré, faible (11,3% versus 5%) ou insuffisant (13,3% versus 2%) est la fréquence des pathologies graves dans le contexte hospitalier. En effet, nous avons vu dans le chapitre I que le critère de gravité de la maladie s'avère prépondérant dans l'attribution du SMR.

Enfin, lors de l'inscription d'un médicament sur le livret d'un établissement de santé, les acteurs de l'évaluation locale sont confrontés au manque de sélectivité des processus nationaux préalables d'évaluation. Or si la prolifération des médicaments sous AMM et des médicaments agréés ne remet pas en cause la viabilité du système au niveau national, il est clair qu'un établissement de santé ne peut pas se procurer la totalité du large panier défini au niveau national. Au niveau local, c'est en confrontant ses besoins thérapeutiques aux indications des médicaments que l'établissement fera la plupart de ses choix, l'évaluation de l'intérêt effectif et intrinsèque des produits n'occupant qu'une place restreinte, marginalisée de fait par les « feux verts » donnés par les instances nationales d'évaluation. Il en résulte que l'échelon local ne maîtrise pas non plus la « prolifération » des spécialités pharmaceutiques.

De plus, l'échelon local se trouve « court-circuité » par des dispositifs dérogatoires aux règles établies pour l'évaluation des médicaments. Ces « exceptions » ont été décrites dans le paragraphe II. A l'échelle des produits, elles concernent les médicaments sous ATU, les médicaments dotés d'AMM dans l'attente de l'agrément aux collectivités ; à l'échelle des indications, ces exceptions se traduisent par des possibilités de prise en charge en dehors de l'AMM, que ce soit dans le cadre de PTT établis nationalement, ou à l'initiative des prescripteurs, sur la base de données scientifiques. Non seulement ces dispositifs dérogatoires contournent l'évaluation locale, mais ils s'affranchissent aussi de toute évaluation nationale en vue de la prise en charge par l'Assurance maladie.

Peut-on nuancer leur importance par la nature temporaire de certaines de ces dérogations, ou encore par le fait qu'elles ne concernent qu'un nombre restreint de médicaments ? Pas si sûr. Ainsi, même si leur nom indique qu'elles sont temporaires, les ATU n'en sont pas moins renouvelables, et il est bien connu que certains médicaments conservent ce statut pendant plusieurs années, voire dizaines d'années ; quant à la dérogation d'achat octroyée dans l'attente de l'agrément aux collectivités, elle pose la question de la marge de manœuvre de la

Haute autorité de santé, notamment de la possibilité de rendre un avis défavorable si la DGS a rendu préalablement un avis favorable.

Et si la prise en charge en dehors des indications remboursables ne concerne que certains médicaments, il semble nécessaire de s'interroger sur la menace qu'elle fait peser sur le circuit « traditionnel » de prise en charge. En effet, en ouvrant notamment une possibilité de remboursement en « court circuitant » l'AMM, soit par l'intermédiaire des recommandations nationales, soit de la seule littérature scientifique, il faut craindre que les exploitants de médicaments aient fréquemment recours à cette dérogation.

B. Articulation non optimisée des différentes évaluations

L'articulation entre évaluation nationale et évaluation locale pose la question de l'efficacité du processus : comment articuler de façon optimale l'évaluation centralisée de la HAS et les milliers d'évaluations locales faites au niveau de chaque établissement de santé, avec, rappelons-le des moyens humains et matériels très variables ? Une des conditions de la synergie entre ces deux évaluations est que les données de l'évaluation nationale, qui précède l'évaluation locale, soient mises à disposition des établissements de santé (1). Ensuite, il est nécessaire de s'interroger sur la pertinence au niveau local des critères utilisés au niveau national (2). Enfin, la question de l'efficacité de l'évaluation décentralisée doit être posée (3). Les données présentes ci-dessous sont extraites de l'article suivant :

SMR et ASMR : quelle utilité dans le contexte hospitalier ? Juillard-Condat B, Durand MC, Taboulet F. Journal d'Economie Médicale ; 2008, vol 26 n°5.

1) Disponibilité locale des données issues de l'évaluation nationale

Concernant la disponibilité des avis de la Commission de la transparence, les données présentées dans la première partie de ce travail montrent qu'une part importante des dépenses concerne des médicaments dont le niveau d'ASMR n'est pas disponible. Ces données confirment les résultats d'une étude réalisée en 2005 sur les médicaments référencés au CHU de Toulouse [131].

Selon cette étude, un avis de la Commission de la transparence n'est disponible que pour 733 médicaments référencés, soit 43,2% ; les médicaments pour lesquels cet avis est disponible représentent 70,7% des dépenses pharmaceutiques du CHU. Cet accès limité remet en

question le souhait émis par la CT en réponse à la Cour des comptes en 2001 : « d'un avis originellement essentiellement destiné à la fixation du prix et du taux de remboursement, la meilleure accessibilité via internet pour les praticiens devrait contribuer à son utilisation pour un meilleur usage des médicaments ».

Parmi les médicaments ayant un avis, 98,1% évaluent explicitement un niveau de SMR, et 60,1% un niveau d'ASMR ; au final, l'ASMR n'est évaluée explicitement que pour 16% des médicaments référencés. Certains avis abordent l'ASMR, mais ne comportent pas de cotation chiffrée (formulations de type « l'apport est important », la spécialité « conserve un intérêt thérapeutique ») ; d'autres avis ne se prononcent pas sur l'ASMR ; enfin, certains avis mentionnent que le médicament partage l'ASMR d'un autre médicament, sans préciser cette ASMR. L'analyse réalisée à l'Assistance Publique de Paris entre janvier 2003 et décembre 2005 [160] a montré que dans 13% des cas, un avis était disponible, mais sans cotation de l'ASMR selon l'échelle habituelle. Ce constat rejoint la volonté explicite de la Commission de la transparence qui dans son règlement intérieur de 2005, déclarait préférer pour certains médicaments décrire l'ASMR plutôt que d'attribuer un niveau chiffré. L'insuffisante motivation des avis de la CT a été soulignée à plusieurs reprises par le Conseil d'Etat, notamment à propos des avis rendus à l'issue de la réévaluation du SMR réalisée entre 1999 et 2001. Dans son arrêt Société Servier Monde du 20 juin 2003⁵⁸, le Conseil d'Etat souligne que certains avis « se bornent à affirmer qu'il existe des alternatives thérapeutiques sans indiquer lesquelles ». C'est à ce manque de clarté qu'est également souvent confronté le décideur hospitalier lorsqu'il désire exploiter les avis de transparence.

L'ancienneté moyenne des avis est de 29,7 mois [21,9], soit plus de deux ans ; les avis les plus récents concernent les médicaments dont le SMR est jugé insuffisant (13,8 mois [13,3]) et les plus anciens concernent les médicaments d'ASMR I (41,6 mois [19,9]). Une autre limite importante à l'utilité des avis de transparence dans la pratique hospitalière est leur caducité : l'apparition d'une nouvelle classe thérapeutique, ou de nouveaux médicaments dans une classe existante, ou d'une nouvelle indication d'un médicament ou encore la publication de résultats d'essais cliniques, peuvent remettre en cause « à tout instant » l'intérêt relatif des spécialités pharmaceutiques les unes par rapport aux autres, et donc la cotation de l'ASMR. Cette cotation a ainsi un caractère rapidement obsolète, qui n'est pas compensé par un processus dynamique de réévaluation.

⁵⁸ Conseil d'État N° 240194, publié au recueil Lebon.

2) Pertinence au niveau local des critères d'évaluation nationaux

En fondant l'accès au remboursement et son niveau sur le SMR, le décret du 30 octobre 1999 relatif aux conditions de prise en charge des médicaments par l'Assurance maladie vise à « asseoir les décisions prises par les pouvoirs publics en matière de remboursement sur des critères médicaux et de santé publique »⁵⁹. Cet objectif s'impose également au décideur hospitalier lors de la sélection des spécialités pharmaceutiques. On peut dès lors s'interroger sur l'articulation entre évaluation centralisée et évaluation décentralisée, et notamment mesurer indirectement la corrélation qui peut exister entre les décisions locales de référencement et ces indicateurs évalués au niveau national.

L'étude réalisée en 2005 sur les données du CHU de Toulouse [131] montrent que parmi les médicaments ayant fait l'objet d'une évaluation de l'ASMR, 17% ont une ASMR de niveau I ou II, 15% de niveau III, 13% de niveau IV, et 38% de niveau V. Au niveau national, sur la période 2000-2005, les ASMR attribuées par la Commission de la transparence se répartissent de la façon suivante [162] : ASMR I (4,8%), II (6,4%), III (8,3%), IV (19,1%), V (61,4%). Il semble exister une corrélation entre le niveau d'ASMR et la décision de référencement ; l'analyse effectuée à l'APHP sur la période 2003-2005 [160] aboutit à des conclusions similaires. Notons que cette étude ne permet pas de connaître l'impact des avis de la CT sur la décision de référencement d'une COMEDIMS. La méthode adoptée, rechercher a posteriori pour les médicaments sélectionnés les cotations attribuées par la HAS pour comparer les conclusions de la CT et celles de la COMEDIMS, ne constitue qu'un moyen indirect d'aborder la question, qui ne permet pas de trancher de façon catégorique. Nous ne pouvons en effet affirmer que la corrélation mise en évidence au CHU de Toulouse, avec des résultats vraisemblablement représentatifs de l'ensemble des CHU et même de la plupart des établissements de santé en France, signifie lien de causalité, c'est-à-dire que, lorsqu'elles existent, les cotations nationales déterminent réellement le référencement hospitalier.

Concernant la pertinence du SMR et de l'ASMR pour la pratique hospitalière, plusieurs points peuvent être discutés : le choix des comparateurs, les données d'évaluation disponibles, et la définition des critères d'évaluation.

Le règlement relatif au contenu des avis de la CT prévoit que pour les médicaments dont l'inscription sur la liste des médicaments remboursables est sollicitée, les comparaisons

⁵⁹ Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Cabinet du ministre. Communiqué du 2 novembre 1999.

requis pour les cotations du SMR et de l'ASMR sont effectuées au moins avec les médicaments inscrits venant en premiers par le nombre de journées de traitement, avec le médicament de cette classe dont le coût du traitement est le moins élevé et avec le dernier médicament inscrit dans la même classe ; le cas échéant, cette comparaison porte sur les médicaments à même visée thérapeutique. A l'évidence, les deux premiers comparateurs choisis ne sont pertinents que dans le contexte ambulatoire. De plus, le manque d'évaluations comparatives versus traitement de référence –quel que soit le traitement de référence- oblige la Commission de la transparence à recourir à des comparaisons indirectes, qui fragilisent son jugement [163].

L'ASMR ne suffit pas à déterminer entièrement le référencement hospitalier. L'analyse des médicaments ayant une ASMR de niveau V et jugés non concurrentiels au CHU de Toulouse en 2005 [131] montre que certains critères non envisagés par la CT sont déterminants lors du référencement hospitalier : importance des formes pédiatriques, caractéristiques susceptibles d'améliorer l'observance, dosages forts, associations médicamenteuses ou formes facilitant l'administration ou la continuité des traitements, nécessité d'alternatives thérapeutiques. On peut d'ailleurs noter que jusqu'en janvier 2004, la définition du niveau IV de l'ASMR faisait intervenir les notions d'acceptabilité, de commodité d'emploi, d'observance et de complément de gamme justifié, notions essentielles à l'hôpital, mais qui ont été remplacées depuis 2005 par la notion d' « amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ». Il est toutefois précisé dans le règlement intérieur de la Commission de la transparence que « une amélioration des modalités d'utilisation, susceptible d'entraîner une meilleure prise en charge du patient avec un bénéfice clinique, pourra participer à la détermination de l'ASMR », et qu'une « ASMR en termes de meilleure observance ne peut pas être attribuée en l'absence de démonstration probante dans le dossier déposé par la firme ».

Enfin, l'absence de définition claire de l'ASMR peut être une limite à son utilité : en l'absence de définition juridique, la traduction pratique de l'ASMR résulte uniquement de la doctrine élaborée par la CT. L'ASMR permet d' « évaluer le delta qui sépare un nouveau médicament de ses comparateurs mais sans préciser comment est calculé ce delta » [164], si ce n'est en terme de gradation de l'amélioration de l'efficacité ou de réduction des effets indésirables. La confrontation de l'expertise de la CT avec celle de la Revue Prescrire [165] montre que sur 264 paires de cotations, le pourcentage d'accord est de 40%, celui de divergences (différence de cotation de un degré) de 43%, et celui de désaccords (différence de

cotation égale ou supérieure à deux degrés) de 17%. Les divergences et désaccords sont dus dans 86% des cas à une cotation Prescrire plus sévère que celle de la CT. Les limites de cette comparaison sont l'utilisation d'échelles qualitatives, dont la correspondance est établie arbitrairement, la différence des objectifs (aide à la décision administrative de fixation du prix pour l'ASMR, aide au choix des praticiens pour la cotation Prescrire), l'absence d'indépendance entre les avis des deux groupes (Prescrire a connaissance de l'ASMR), ainsi qu'un décalage temporel de quelques mois. Enfin, alors que l'avis de la CT s'appuie uniquement sur le dossier du fabricant, Prescrire élargit ses sources d'information aux publications, aux bases de données et aux connaissances sur les produits comparables [166]. La prise en compte de la « praticité » représente près de la moitié des appréciations plus favorables de la Revue Prescrire, alors que les appréciations plus favorables de la CT ont pour origine des divergences d'interprétation des résultats des essais cliniques ainsi que le principe du partage de l'ASMR pour des spécialités équivalentes (la cotation de Prescrire est dans ce cas de niveau V). Ces différences d'appréciation démontrent la relativité de tout indicateur. De par ses objectifs et ses sources, la cotation Prescrire semble plus adaptée à la problématique du référencement des médicaments dans les établissements de santé ; la prise en compte dans sa cotation de la « praticité », notion qui a disparu de la cotation de l'ASMR, constitue un élément supplémentaire intéressant pour le décideur hospitalier.

Quoi qu'il en soit, le travail d'évaluation réalisé par la CT, a une vocation universelle, de par sa qualité inégalable. En effet, peu d'établissements pourraient mobiliser une telle capacité d'expertise. Ce travail, irremplaçable, s'avère utile pour le décideur hospitalier, mais il ne le dispense pas d'une nouvelle expertise, au niveau local : celle-ci est certes destinée à adapter les données nationales aux besoins concrets et aux circonstances spécifiques de l'établissement, mais il s'avère qu'elle doit aussi compléter et actualiser les données de l'évaluation nationale. L'articulation de ces deux évaluations successives ne semble pas toujours optimisée, et le constat établi par la Cour des Comptes en 2002, selon lequel « les démarches hospitalières auront peu d'effet tant que le marché du médicament hospitalier n'est pas mieux maîtrisé au niveau national », semble confirmé.

3) Décentralisation et efficience

L'articulation des évaluations centralisées et locales n'est donc pas optimisée, quant à la synergie des deux processus et à leur complémentarité. Mais la multiplication des évaluations, à l'échelon régional et *a fortiori* à l'échelon local, fait émerger une autre problématique.

En effet la décentralisation de l'évaluation fait peser le risque d'une dilution des capacités d'expertise, susceptible de limiter les débats contradictoires, et par conséquent de nuire la qualité de l'évaluation. A l'échelle locale, le nombre d'experts dans un domaine thérapeutique est très réduit, ce qui limite la possibilité d'échanges ; de plus, il existe souvent des relations hiérarchiques au sein des experts de chaque discipline, y compris à l'échelle régionale. On peut également souligner la majoration du risque de conflits d'intérêts et de leur impact sur la décision finale. En effet, les enquêtes réalisées au niveau local mettent en évidence la faible prise en compte des conflits d'intérêts ; de plus, le grand nombre d'experts impliqués, au niveau régional et local, augmente la probabilité des conflits. Enfin, du fait du nombre plus faible de contradicteurs, leur sur la décision finale est susceptible d'être majoré, et ce d'autant plus que l'industrie pharmaceutique cherche à exercer son influence sur les leaders d'opinion. PL Bras [167] pose la question du lien entre décentralisation et efficience dans le domaine de la santé. Il estime que l'argument d'adaptation aux préférences locales, voire aux coûts locaux, ne constitue pas un argument majeur pour justifier cette décentralisation. Il ajoute qu'elle fait peser le risque de duplication des structures administratives entraînant des « deséconomies d'échelle », mais aussi celui d'une insuffisance des capacités managériales. Enfin, comme l'on montré les données présentées dans le paragraphe I, elle fait émerger le problème de la cohérence entre des décisions issues de multiples centres.

C. Absence de calcul économique

Le calcul économique consiste à établir le bilan des coûts et des avantages de différentes options sur une période donnée, dans le but de choisir celles qui permettront de maximiser les avantages sous une contrainte de coût.

Les études de calcul économique intègrent à la fois des données de coût et d'efficacité ; elles ont pour objectif de répondre à la question de l'efficience. Plusieurs types d'études peuvent être différenciés selon la mesure d'efficacité utilisée :

- les études de minimisation de coût, qui s'appliquent à des stratégies jugées équivalentes sur le plan de l'efficacité : dans ce cas, seule une comparaison des coûts est effectuée,
- les études coût efficacité, dans lesquelles un indicateur clinique dominant est utilisé (exemple : décès évités, années de vie gagnées),

- les études coût utilité, dans lesquelles un indicateur des préférences du patient est mesuré (exemple : année de vie pondérée par la qualité ou Quality Adjusted Life Year),
- les études coût bénéfice, dans lesquelles une valorisation monétaire des bénéfices est réalisée.

Sur le plan technique, ces études permettent évaluer le ratio coût-efficacité, ou coût-utilité, ou coût-bénéfice d'une stratégie thérapeutique. Mais comment interpréter ces ratios, exprimés en coût/année de vie gagnée, ou encore en coût/QALY ?

Dans la plupart des études, les ratios obtenus sont comparés à ceux de stratégies couramment acceptées. Seule la Grande-Bretagne affiche clairement un seuil d'efficience, de l'ordre de 30.000 £/QALY. Un seuil supérieur d'environ 100.000€/QALY a été fixé pour les médicaments orphelins. Ces seuils participent à la décision d'inclusion des médicaments dans le panier des biens pris en charge par l'Assurance maladie.

Quelle est la place du calcul économique en France, dans l'évaluation centralisée (1) et dans l'évaluation locale (2) des médicaments utilisés à l'hôpital ?

1) Evaluation centralisée et calcul économique

En France, des dispositions du code de la sécurité sociale impliquent un rapprochement entre des données d'efficacité et des données de coût. Ainsi, les médicaments d'ASMR V ne sont pris en charge par l'Assurance maladie que s'ils permettent une économie dans le coût de traitement médicamenteux⁶⁰.

Mais ce rapprochement est marginal. Le président de la Commission de la transparence déclare [168] clairement que cette commission « n'a pas en principe à se préoccuper des conséquences financières et économiques des avis qu'elle rend ». Et aucune mise en relation directe du coût et de l'efficacité des médicaments n'est effectuée. Deux types d'arguments sont avancés pour expliquer ce point [169]. Ils concernent d'une part l'offre, au travers d'une critique de la qualité des études proposées ; mais il n'est pas certain d'autre part qu'une demande « sincère » existe.

Les arguments sont tout d'abord techniques. Le calcul économique nécessiterait des « simplifications », qui entraîneraient « une exhaustivité insuffisante des effets évalués ». Ensuite, la mesure de l'efficacité -au sens large- des stratégies thérapeutiques est à l'origine

⁶⁰ Article R. 163-5 css

de nombreux débats méthodologiques. Une autre difficulté technique réside dans la prise en compte des effets redistributifs [170], dans la mesure où « la capacité à gagner ou à perdre un QALY n'est pas distribuée de manière égalitaire dans la société ». L'attribution d'un seuil de coût/QALY supérieur pour les médicaments orphelins constitue une reconnaissance implicite de ce problème. Enfin, un autre argument est avancé [171] : la plupart des études se feraient par un financement privé, et l'administration ne disposerait pas des capacités de contre expertise nécessaires.

Sur le plan de la volonté politique, la prise en compte du calcul économique nécessiterait une refonte de l'organisation actuelle qui déconnecte la décision de prise en charge et la négociation du prix. Mais il faut bien reconnaître que l'image anti-éthique que renvoie toute tentative de rapprochement entre une efficacité médicale et un coût constitue un frein puissant à l'utilisation de telles études dans le processus décisionnel. Néanmoins, comme le souligne C Le Pen, « il n'y a pas de comportement plus anti-éthique que de disposer des ressources de la collectivité sans s'interroger en conscience, ne serait-ce qu'un moment, sur les usages alternatifs qu'on pourrait en faire » [170].

Et c'est bien la notion de « ressources de la collectivité » qui est importante : elle nécessite de se positionner non plus au niveau du couple produit-malade, mais au niveau de l'ensemble des produits et de l'ensemble des malades. Or l'évaluation de la Commission de la transparence reste actuellement centrée sur l'utilité individuelle de chaque produit ; et le fait qu'elle soit composée, comme le rappelle son président [168], de 26 professionnels de santé n'y est sans doute pas pour rien. Seul l'intérêt de santé publique permet un point de vue populationnel, mais nous avons vu précédemment que son importance au sein des critères de définition du SMR était très réduite.

2) Evaluation locale et calcul économique

a) Données françaises

L'hôpital semble être le lieu prépondérant de l'évaluation pharmaco-économique [214] ; selon une étude sur les principes actifs nouvellement commercialisés en France entre 1989 et 1993, 64% des évaluations économiques ont concerné des produits qui ont été réservés à l'hôpital lors de leur mise sur le marché en France ; le nombre moyen d'évaluation économique par principe actif est de 3,5 pour les médicaments réservés à l'hôpital contre 0,6 pour les médicaments commercialisés en ville. Ces évaluations étaient dans 42% des cas présentées

dans une perspective hospitalière, et se fondaient au moins partiellement dans 75% des cas sur des données de coûts hospitaliers. Ces évaluations concernent le plus souvent les innovations pharmacologiques : il y a en moyenne trois évaluations économiques pour les représentants de nouvelles familles thérapeutiques contre 0,3 pour les familles déjà existantes.

Selon une revue bibliographique sur l'utilisation de l'information économique dans le cadre du choix des médicaments dans un établissement hospitalier entre 1991 et 1998, 32% des auteurs d'études pharmaco-économiques sont des pharmaciens hospitaliers. L'information économique utilisée par les décideurs est dans 35% des cas, constituée d'évaluations économiques réalisées dans un autre contexte associées à des données économiques propres à leur hôpital (prix des médicaments...), dans 6% des évaluations économiques réalisées dans l'hôpital concerné et dans 26% des cas, des données économiques spécifiques à l'hôpital concerné mais non agrégées en évaluation économique [172].

L'enquête réalisée en 1999 par de la Société française de pharmacie clinique sur l'activité des pharmaciens hospitaliers en matière de pharmaco-économie (72 établissements répondeurs dont 16 CHU), montre que 64% des pharmaciens hospitaliers répondeurs développent des actions d'évaluation en pharmaco-économie, principalement dans le domaine de l'infectiologie.

Une autre enquête réalisée en 2005 par le LEEM, sur 312 établissements dont 20 CHU, concernant les attentes des pharmaciens hospitaliers en matière d'études pharmaco-économiques montre que les études pharmaco-économiques à l'hôpital semblent utiles pour 83% des sondés. Les sources d'information sur les études pharmaco-économiques proviennent à 76,9% de la littérature, 65,4% des laboratoires, 48,1% des congrès. Dans 57,4% des cas, les études pharmaco-économiques influencent parfois la décision de référencement, dans 30,1% des cas souvent, et dans 11,9% des cas pas du tout. Plus spécifiquement pour les produits innovants, les chiffres sont respectivement de 50,3%, 27,9% et 17%.

L'introduction de pôles d'activités clinique dans le cadre de la nouvelle gouvernance accroît l'utilité des études pharmaco-économiques pour le pharmacien dans 70% des cas, et pour le responsable du pôle sans 60% des cas. Les types d'études les plus demandés par les pharmaciens sont les études coût efficacité (77,2%), coût bénéfice (45,2%), d'impact budgétaire (41,3%), de minimisation des coûts (40,4%).

b) Données internationales

Les obstacles à l'utilisation des études pharmaco-économiques identifiés à partir d'une revue de la littérature publiée entre 1991 et 1998 concernant l'utilisation de l'information économique dans le cadre du choix des médicaments dans un établissement hospitalier sont de trois ordres : méthodologiques, relatifs à la transposabilité et socioculturels [172] :

- la méthodologie des évaluations économiques disponibles (validité interne) jugée insuffisante (65%),
- la transposabilité limitée des informations économiques (62%),
- des connaissances faibles des décideurs en économie de la santé (59%),
- des informations économiques non disponibles ou un temps insuffisant pour les recueillir (47%),
- la collaboration insuffisante entre décideurs et économistes,
- les médecins voient un inconvénient à refuser un traitement à leurs patients pour des raisons de coût (35%),
- il existe une certaine étanchéité entre le budget de la pharmacie et celui des unités fonctionnelles de l'hôpital : la pharmacie peut s'opposer à l'inclusion d'un médicament coûteux alors que son utilisation serait efficiente du point de vue de l'hôpital par une réduction des durées d'hospitalisation (32%).

Dans une autre analyse [173], les freins identifiés à l'utilisation des études pharmaco-économiques dans le contexte français sont :

- la complexité du travail (études souvent parcellaires en terme de stratégies thérapeutiques et de critères de mesure des résultats ce qui oblige à agréger des données provenant de sources différentes,
- une majorité d'études anglo-saxonnes,
- la rareté des études menées indépendamment des laboratoires pharmaceutiques
- l'absence apparente d'impact sur les stratégies thérapeutiques : l'absence de prise en compte en France de ces études aux différents échelons de l'évaluation du médicament par les tutelles « stérilise » le champ de leur mise en œuvre.

Le recours aux études de pharmaco-économie semble plus fréquent dans le contexte hospitalier américain. Une étude américaine réalisée sur 267 hôpitaux universitaires montre

que 54,9% des hôpitaux utilisent toujours ou la plupart du temps une évaluation économique formalisée ou une évaluation des coûts lors du référencement ; cette évaluation du coût établit dans 31,2% des cas un rapport de type coût/efficacité [174]. L'enquête de l'ASHP réalisée en 1998 auprès de 548 chefs de services de pharmacies hospitalières [175] a montré que 90% des hôpitaux utilisaient des informations pharmaco-économiques et 50% des données de qualité de vie pour les décisions de référencement. ; la même enquête réalisée en 2001 auprès de 1091 hôpitaux [176] indique que 92,1% des hôpitaux utilisent l'information pharmacodynamique et 66% des données de qualité de vie.

Une étude américaine publiée en 2006 a analysé le livret de deux hôpitaux en fonction des ratios coût utilité. Le premier constat est que pour 6% seulement des médicaments référencés, une analyse coût utilité a été publiée entre 1998 et 2001. Entre 70 et 80% des médicaments ayant un ratio coût utilité inférieur à 50 000\$ sont référencés, et parmi les médicaments « dominés », 95% sont référencés dans un hôpital et 56% dans l'autre. La discussion souligne le fait que le référencement est une décision complexe qui implique de nombreux facteurs, que les études coût utilité ne sont pas toujours réalisées avec un comparateur pertinent, le plus souvent du point de vue de la société et avec des prix plus élevés que ceux consentis aux établissements de santé, qu'elles ne sont pas toujours disponibles au moment du référencement. Enfin, il souligne que les analyses coût utilité sont plus intéressantes pour déterminer si une nouvelle classe de médicaments est « coût utile » que pour faire un choix parmi des équivalents.

Notons qu'au vu des freins techniques et politiques qui limitent actuellement le recours au calcul économique comme aide à la décision en santé, il semble raisonnable de penser que c'est à l'échelon national que doit se mettre en place un tel outil. La loi de financement de la sécurité sociale pour 2008 a apporté une première pierre à l'édifice : « dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de Santé émet, si nécessaire, des recommandations et des avis médico économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces ». L'exposé des motifs de la loi évoque l'exemple du National institute for clinical excellence (NICE) anglais. Ces dispositions ont abouti à la création au sein de la HAS d'une Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) ; mais pour l'instant, aucune modification majeure n'a été apportée aux missions de la Commission de la transparence ou du CEPS, ni aux critères d'accès au remboursement ou de fixation des prix.

Section 2- Equité du processus d'évaluation

Nous avons vu dans la première partie que l'efficacité de la dépense de médicaments à l'hôpital se mesure non seulement sur le critère de l'efficience, mais aussi sur le critère d'équité, envisagée ici comme l'égalité de recours au soin entre deux individus d'état de santé comparable. Quel est donc l'impact du processus d'évaluation des médicaments sur ce critère ? Nous nous interrogerons dans un premier temps sur les liens entre transparence des décisions et équité (1) ; dans un deuxième temps, nous envisagerons l'influence sur l'égalité d'accès aux soins de la décentralisation du processus d'évaluation (2).

A. Transparence et équité

Les réflexions présentées dans ce paragraphe sont extraites de l'article suivant, dont la version intégrale est présentée en annexe 3 :

Le périmètre du champ des médicaments remboursables en France : quelle transparence? Juillard-Condât B, Taboulet F. Revue de l'Institut de Recherche en Droit Européen, International et Comparé (IRDEIC) 2009, p 267-297

Nous avons vu que la transparence en matière de décisions d'inscriptions des médicaments sur une « liste positive » est encadrée par une directive européenne⁶¹. Le code de la sécurité sociale prévoit ainsi un ensemble de règles destinées à garantir la transparence des critères de la Commission de la transparence, mais aussi des avis de celle-ci. Même si la disponibilité partielle de ces avis, rappelée dans la section précédente, peut nuire à la transparence, il semble que les principales atteintes portées à ce principe le soient dans le cadre des processus dérogatoires de prise en charge, présentés dans le paragraphe II.

Concernant tout d'abord les évaluations allégées des médicaments sous ATU ou des médicaments dotés d'AMM dans l'attente de leur agrément aux collectivités, deux points peuvent être particulièrement analysés : l'exposé des motifs en cas de refus d'inscription, et plus largement, la publicité des critères d'inscription.

Premièrement, dans le cadre des mesures dérogatoires, la publicité des décisions, et *a fortiori* « l'exposé des motifs fondé sur des critères objectifs et vérifiables » exigé par la directive

⁶¹ Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie

transparence en cas de refus d'inscription, sont loin d'être effectifs. En effet, les autorisations d'achat octroyées dans l'attente de l'agrément ne sont connues que des demandeurs. Concernant les ATU de cohorte, l'AFSSAPS publie désormais la liste des demandes ayant reçu un avis défavorable, mais sans en préciser les motifs. Enfin, concernant les ATU nominatives, n'est disponible *a posteriori* que la liste des autorisations octroyées sur une période donnée.

Deuxièmement, la directive transparence impose aux Etats membres de publier les critères « sur lesquels les autorités compétentes se fondent pour inscrire ou non des médicaments sur les listes positives ». Dans le cas général, cette exigence est respectée dans la mesure où les critères de fixation du SMR sont publics. Mais dans le cadre des mesures dérogatoires étudiées dans ce paragraphe, ce n'est pas la Commission de la transparence, mais la Direction générale de la santé ou l'AFSSAPS qui prend la décision de prise en charge. Quels sont alors les critères pris en compte par ces deux instances ? L'analyse de textes administratifs dans un cas, législatifs dans l'autre, montre que la décision de prise en charge par la collectivité repose soit sur la notion de « prescription jugée indispensable par un médecin hospitalier », soit sur les seuls critères d'octroi des ATU : efficacité et sécurité « fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques », ou « en l'état des connaissances scientifiques » avec « bénéfice réel pour le patient ».

Il semble donc que les dérogations destinées à accélérer la mise à disposition initiale et garantir la continuité du traitement étudiées dans ce paragraphe ne satisfont que partiellement les exigences de la directive transparence. Ce manque de transparence semble à même de mettre en danger le principe d'équité. Dans une telle opacité, qu'est-ce qui permet de garantir que deux individus présentant un état de santé comparable auront accès aux mêmes traitements ? L'absence de publicité des décisions pose déjà la question de l'information des prescripteurs quant à la disponibilité de tels moyens thérapeutiques ; et ensuite, quand ces moyens seraient sollicités auprès de l'AFSSAPS pour les ATU et auprès de la DGS pour les dérogations d'achat, il semble que l'opacité qui entoure ces décisions ne permette pas de garantir leur équité.

La même question peut se poser dans le cas des exceptions qui concernent la prise en charge des médicaments en dehors des indications remboursables. Là encore, la publicité de ces décisions n'est plus garantie : si les PTT sont accessibles sur le site internet de l'AFSSAPS, qu'en est-il des situations hors référentiels argumentées « en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture », prévues dans le cadre du contrat de bon usage ?

Mais dans les deux cas, ces dérogations ne s'appliquent qu'à certaines catégories de produits : médicaments sous ATU, médicaments dotés d'AMM dans l'attente de l'agrément aux collectivités, et médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation. Ce constat pose en cela la question du contour du domaine de la dérogation ; il pose de façon irrémédiable des problèmes de frontière, d'équité de traitement dans un contexte de continuum du risque. Et c'est face à ces questions fondamentales que les exigences posées par la directive Transparence prennent tout leur sens et leur nécessité pour l'ensemble des acteurs : professionnels de santé, patients, et fabricants. Or force est de constater au vu de l'analyse effectuée, que nombre de ces dispositions dérogatoires ne satisfont que partiellement aux exigences communautaires, particulièrement en ce qui concerne la publicité des critères et des décisions.

B. Décentralisation et équité

Dans ce paragraphe, nous nous interrogeons sur l'impact de la décentralisation, au niveau régional ou local, de certaines décisions liées à l'évaluation des médicaments.

L'évaluation locale est réalisée dans chaque établissement de santé en vue de l'inscription sur la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement. Il est clair que la dimension locale de cette évaluation peut faire peser le risque d'une inégalité d'accès à un traitement, dans la mesure où il ne serait référencé que dans certains établissements.

Quant à l'évaluation régionale, elle s'appuie en grande partie sur des référentiels nationaux, mais peut également mobiliser sa propre expertise concernant l'utilisation des médicaments hors référentiels. Quelle sera à l'avenir la position des OMEDIT, et des ARS, dans ce domaine ? Jusqu'à présent, ces pratiques n'ont quasiment pas été sanctionnées. Il est d'ailleurs intéressant de constater que les sanctions financières prononcées dans le cadre du contrat de bon usage ont majoritairement concerné les obligations générales relatives à la sécurisation du circuit du médicament : informatisation de la prescription, délivrance nominative... Peut-on dans ces conditions envisager que l'accessibilité aux médicaments innovants et onéreux soit limitée en fonction des capacités des établissements à se conformer à ces exigences générales de sécurisation ? Un établissement n'ayant pas suffisamment de moyens à investir dans ces dispositifs coûteux de sécurisation pourrait-il décider de limiter sa consommation de molécules onéreuses, en raison du risque financier que ferait peser sur lui un remboursement partiel de ces dépenses ?

Et qu'en sera-t-il à l'avenir, notamment dans le cadre de l'application du taux d'évolution national aux médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation ? Une hétérogénéité entre les décisions des ARS, qui porterait atteinte à l'équité, est à craindre.

Chapitre II - Détermination du prix

Après avoir envisagé, au chapitre précédent, les conditions dans lesquelles est défini le contour de la dépense de médicament à l'hôpital, nous aborderons dans le chapitre un autre facteur déterminant du niveau de cette dépense : le prix unitaire des médicaments.

Les données présentées dans la première partie permettent d'envisager le facteur prix comme globalement favorable lorsqu'on envisage son impact sur l'évolution de la dépense. Ceci ne doit néanmoins pas éluder la réflexion sur l'efficacité de sa régulation. En effet, la baisse régulière de l'indice de prix ne signifie pas forcément que l'on paye le « bon » prix pour un médicament.

L'encadrement du prix des médicaments dans les établissements de santé a connu une modification très importante en 2005. Depuis l'ordonnance du 1^{er} décembre 1986⁶², le prix des médicaments était entièrement libre dans les établissements de santé ; à partir de 2005, ce régime de liberté complète des prix a été partiellement remis en cause par l'introduction de tarifs de responsabilité, fixés par le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour les médicaments rétrocédables et ceux facturés en sus des prestations d'hospitalisation (*Paragraphe I*). Toutefois, la fixation de ces tarifs ne remet pas en cause le principe de liberté des prix : ces tarifs constituent des bases de remboursement par l'Assurance maladie, mais les établissements sont incités à négocier des prix inférieurs à ces tarifs.

Contrairement au secteur ambulatoire, la régulation du prix des médicaments à l'hôpital ne résulte donc pas seulement de l'intervention du pouvoir tarifaire. Le principe de la liberté des prix laisse une place importante à la concurrence. Néanmoins le fonctionnement concurrentiel se heurte aux nombreuses spécificités des produits de santé ; il est notamment limité par les protections sur la propriété intellectuelle et sur les données, qui permettent de garantir une rémunération à l'innovation. Le niveau de prix d'un médicament dans un établissement de santé sera ainsi le fruit d'un processus complexe (*Paragraphe II*). Tout d'abord, chaque établissement doit déterminer au sein de la liste des médicaments agréés aux collectivités, ceux dont l'utilisation est recommandée au sein de l'hôpital. Cette sélection est placée sous la responsabilité de la Commission médicale d'établissement ; elle conduit à définir des équivalences thérapeutiques entre médicaments. Ces équivalences entre produits ont un impact majeur sur le prix dans la mesure où elles permettent à l'acheteur de mettre en concurrence les fournisseurs. A l'issue de cette mise en concurrence, chaque acheteur

⁶² Ordonnance n° 86-1243 du 1 décembre 1986 relative à la liberté des prix et de la concurrence.

détermine « l'offre économiquement la plus avantageuse », ce choix étant encadré par les règles du code des marchés publics.

Le prix des médicaments à l'hôpital est donc influencé par trois acteurs : le CEPS, au travers de son rôle de fixation des tarifs de responsabilité pour certains médicaments ; l'établissement de santé, par les décisions de la Commission médicale d'établissement et par la politique d'achat ; et enfin l'industrie pharmaceutique, dont on peut supposer que la stratégie est orientée vers la maximisation de son profit.

La détermination du prix hospitalier des médicaments fait donc intervenir pour une partie des médicaments une négociation centralisée, et, pour l'ensemble des médicaments, des procédures locales. Ce double processus, qui sous entend l'implication de plusieurs acteurs, et, on peut le penser, de plusieurs critères, invite à s'interroger sur la variabilité des prix qui en résulte (*Paragraphe III*), à la fois dans l'espace (entre établissements de santé) et dans le temps (pour un même établissement de santé).

Paragraphe I - Fixation des tarifs de responsabilité au niveau national

Au niveau européen, la directive transparence⁶³ impose aux Etats membre de justifier par un exposé des motifs fondé sur des critères objectifs et vérifiables les décisions suivantes en matière de prix :

- lorsque les autorités compétentes décident de ne pas autoriser la commercialisation d'un médicament au prix proposé par le demandeur,
- lorsque les autorités compétentes décident de ne pas autoriser, en totalité ou en partie, l'augmentation de prix demandée.

En France, c'est la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004 qui a introduit l'article L162-16-6 du code de la sécurité sociale, qui prévoit la fixation de tarifs de responsabilité pour les médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, à compter du 1^{er} janvier 2005. Le code de la sécurité sociale décrit les critères « principalement utilisés » pour la fixation de ces tarifs (Section 1), mais renvoie à l'accord cadre signé entre le CEPS et l'industrie pharmaceutique concernant « les critères de l'opposition du comité et les conditions

⁶³ Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie

dans lesquelles les prix de vente déclarés peuvent être révisés » (Section 2). L'analyse des mesures prises par le CEPS permet également d'éclairer la stratégie de cet organisme (Section 3).

Section 1- Dispositions du code de la sécurité sociale

Le code de la sécurité sociale confie au comité économique des produits de santé la mission de publier le tarif de responsabilité des spécialités pharmaceutiques facturées en sus des prestations d'hospitalisation⁶⁴. Nous envisagerons successivement dans ce paragraphe les missions du CEPS (A), son organisation (B), ainsi que les critères de fixation des tarifs prévus par le code de la sécurité sociale (C).

A. Missions du CEPS

Ce comité a été mis en place depuis juillet 1993 sur instruction du Premier Ministre, en tant qu'instance consultative chargée d'émettre des avis aux ministres compétents, concernant la fixation des prix des médicaments. Son existence juridique date de 1996 : il s'appelle alors Comité économique du médicament, et est chargé de contribuer à l'élaboration de la politique économique du médicament, au travers notamment de la fixation des prix des médicaments. Il met en œuvre les orientations reçues des ministres compétents, relatives notamment à la maîtrise des dépenses de remboursement.

Désormais, l'activité du CEPS est toujours encadrée par des orientations ministérielles, mais également par des dispositions du code de la sécurité sociale⁶⁵ qui le chargent, dans le cadre des lois de financement de la sécurité sociale, de participer au respect de l'objectif national des dépenses d'Assurance maladie. Dans le domaine des médicaments à l'hôpital, le CEPS est responsable de plusieurs missions :

- fixer et ajuster les tarifs de certaines catégories de médicaments (1),
- calculer les remises dues par les laboratoires conventionnés, concernant certains médicaments vendus aux établissements de santé (2),
- assurer un suivi des dépenses de médicaments (3),
- améliorer l'efficacité des dépenses de médicaments (4).

⁶⁴ Article L. 162-16-6 css

⁶⁵ Article L. 162-17-3 css

1) Fixation des tarifs

L'activité de fixation du prix des médicaments par le CEPS concerne :

- le prix de vente au public des médicaments remboursables⁶⁶, par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le CEPS. A défaut, ce prix peut être fixé par décision du comité, sauf opposition conjointe des ministres concernés qui arrêtent dans ce cas le prix ;
- le prix de cession des médicaments rétrocédables⁶⁷, qui est égal au prix de vente déclaré par l'entreprise, auquel s'ajoute une marge dont la valeur est fixée par arrêté. A défaut de déclaration ou en cas d'opposition définitive du comité, le prix de cession au public est fixé par décision du CEPS ; les ministres concernés peuvent faire opposition conjointe à la décision du comité et arrêtent dans ce cas le prix.
- le tarif de responsabilité des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation⁶⁸, qui est égal au prix de vente déclaré par l'entreprise. A défaut de déclaration ou en cas d'opposition définitive du comité, le tarif de responsabilité est fixé par décision du comité. Les ministres concernés peuvent faire opposition conjointe à la décision du comité et arrêtent dans ce cas le tarif de responsabilité.

Les deux dernières missions citées ont été introduites par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004. Le CEPS analyse les raisons de ces nouvelles dispositions au travers de plusieurs points [177] :

- d'une part, il s'agit de mettre en cohérence la fixation des prix des médicaments à l'hôpital et en ville, dans la mesure où de nombreux médicaments d'abord utilisés à l'hôpital sont destinés à être transférés sur le marché de ville ;
- ensuite, ces dispositions sont issues du constat de l'installation sur le marché hospitalier de médicaments, dans des conditions économiques éloignées de celles des autres pays européens.

⁶⁶ Article L. 162-16-4 css

⁶⁷ Article L. 162-16-5 css

⁶⁸ Article L. 162-16-6 css

2) Calcul des remises

Ces remises, demandées aux laboratoires pharmaceutiques, concernent pour le secteur hospitalier d'une part les médicaments rétrocédables et facturés en sus des prestations d'hospitalisation (a), et d'autre part les médicaments ayant bénéficié d'ATU (b).

a) Médicaments rétrocédables et médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation

Ce dispositif de remises est prévu par l'article L138-10 du code de la sécurité sociale : des remises sont mises en œuvre si la progression du chiffre d'affaires réalisé en France pour certaines catégories de médicaments dépasse le taux de progression de l'objectif national de dépenses d'Assurance maladie.

Jusqu'en 2005, les dispositions de cet article ne concernaient que les spécialités inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Depuis 2005, le dispositif de remises inclut les médicaments rétrocédables, et depuis 2010, les médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation.

b) Médicaments ayant bénéficié d'une ATU

Pour les médicaments bénéficiant d'une ATU, les dispositions de l'article L162-16-5-1 du code de la sécurité sociale prévoient que :

- le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant d'une ATU déclare au CEPS le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame aux établissements de santé pour le produit. En l'absence de laboratoire exploitant, toute pharmacie à usage intérieur peut déclarer au comité le montant de l'indemnité qui lui est réclamée pour acquérir le produit. Ces déclarations sont rendues publiques ;
- le laboratoire exploitant la spécialité ou, à défaut, les pharmacies à usage intérieur informent annuellement le comité du chiffre d'affaires correspondant à ces spécialités ainsi que du nombre d'unités fournies ou reçues ;
- si le prix ou le tarif de remboursement fixé ultérieurement par le CEPS pour le médicament, lors de son inscription au remboursement au titre d'une AMM, est inférieur au montant de l'indemnité déclarée au comité, ce dernier demande au laboratoire de reverser, sous forme de remise, tout ou partie de la différence entre le

chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé sur la base de l'indemnité, et le chiffre d'affaires qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au prix ou au tarif de remboursement fixé par le comité.

3) Suivi des dépenses de médicaments remboursés

Depuis la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999, les dispositions du code de la sécurité sociale⁶⁹ demandent au CEPS d'assurer « un suivi périodique des dépenses de médicaments en vue de constater si l'évolution de ces dépenses est compatible avec le respect de l'objectif national de dépenses d'Assurance maladie ». Ce suivi est effectué au moins à l'issue des quatre et huit premiers mois de l'année.

4) Amélioration de l'efficience des dépenses de médicaments

L'article L162-17-4 du code de la sécurité sociale concerne les conventions signées entre le CEPS et les entreprises exploitant des médicaments. Il précise que les entreprises signataires doivent s'engager :

- à respecter la « charte de qualité des pratiques professionnelles des personnes chargées de la promotion des spécialités pharmaceutiques par prospection ou démarchage », communément appelée charte de la visite médicale ;
- et à faire évaluer et certifier par des organismes accrédités la qualité et la conformité de ses pratiques à cette charte.

Cette charte vise, notamment, à mieux encadrer les pratiques commerciales et promotionnelles qui pourraient nuire à la qualité des soins. 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 vente précités » doivent être précisés dans la convention.

Par ailleurs, le code de la sécurité sociale prévoit également que les conventions signées entre le CEPS et les entreprises pharmaceutiques doivent préciser les conditions et les modalités de mise en oeuvre des études pharmaco-épidémiologiques post AMM. En cas de non respect des

⁶⁹ Article L. 162-17-3 css

engagements de l'entreprise dans ce domaine, le CEPS est habilité à prononcer des pénalités financières.

Le code de la sécurité sociale donne enfin pour mission au CEPS de prononcer les pénalités financières consécutives aux mesures d'interdictions de publicité mentionnées par l'AFSSAPS.

B. Organisation du CEPS

Nous envisagerons successivement la composition du CEPS (1) puis ses modalités de fonctionnement (2), telles que prévues par le code de la sécurité sociale.

1) Composition du CEPS⁷⁰

Le CEPS est composé des membres suivants :

- 1° Un président et deux vice-présidents, l'un chargé du médicament, l'autre des produits et prestations, nommés pour une durée de trois ans par arrêté conjoint des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et de l'économie ;
- 2° Le directeur de la sécurité sociale;
- 3° Le directeur général de la santé;
- 4° Le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes;
- 5° Le directeur général de la compétitivité, de l'industrie et des services;
- 6° Trois représentants des organismes nationaux d'Assurance maladie;
- 7° Un représentant des organismes d'Assurance maladie complémentaire.

Le directeur général de l'offre de soins et un représentant du ministre chargé de la recherche assistent aux réunions du comité, avec voix consultative.

Pour l'exercice de ses missions, le comité peut notamment entendre le directeur de l'AFSSAPS, le président du collège de la Haute Autorité de santé, le président de la Commission de la transparence.

⁷⁰ Articles D. 162-2-1, D. 162-2-2, D. 162-2-3 css.

Les membres du CEPS sont soumis lors de leur entrée en fonctions à une déclaration de conflits d'intérêts ; cette déclaration doit être actualisée à l'initiative des membres. Des sanctions pénales sont prévues pour :

- les membres du comité qui prendraient part aux délibérations et aux votes en ayant un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée.
- les personnes collaborant aux travaux du comité qui traiteraient une question dans laquelle elles auraient un intérêt direct ou indirect.

2) Modalités de fonctionnement⁷¹

Le code de la sécurité sociale prévoit que « le président recherche l'accord des membres du comité sur les dossiers qui lui sont présentés ». En cas de désaccord, les décisions du comité sont prises à la majorité simple des membres présents.

Le président peut confier l'instruction des dossiers étudiés par le comité à des rapporteurs désignés par le comité.

Le secrétariat du comité est placé auprès de la direction de la sécurité sociale.

Le président du CEPS souligne « la force du consensus et du contrat » par rapport à la « décision unilatérale », et rappelle que la politique conventionnelle repose sur le principe « qu'un bon accord sur les prix a des chances d'être meilleur qu'une décision unilatérale de l'Etat ou de l'entreprise ».

La recherche du consensus nécessite en effet l'écoute, l'échange des arguments et la recherche d'un compromis entre les différents acteurs impliqués, dont les postures « rigides » sont résumées ainsi par le président du CEPS: « la direction générale de la santé votera toujours pour le médicament nouveau, la direction de la sécurité sociale pour le médicament le moins cher, et le ministère de l'Industrie pour le produit fabriqué en France ».

Et c'est précisément parce que la nécessité du compromis oblige chaque acteur à dévier de sa ligne directrice que le processus de décision du CEPS n'est pas parfaitement transparent. Selon son président, la transparence serait « contraire à l'efficacité ».

⁷¹ Articles D. 162-2-5, D. 162-2-6, D. 162-2-8 css

C. Critères de fixation des tarifs de responsabilité des médicaments hors GHS

L'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale indique que « la fixation du tarif de responsabilité tient compte principalement :

- 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
- et de l'amélioration du service médical apportée par la spécialité ».

Si l'on compare ces critères à ceux utilisés pour la fixation du prix des médicaments en ville⁷², on constate qu'un critère supplémentaire est introduit: il s'agit des « prix de ventes pratiqués pour la spécialité ». De plus, la clause prévue à l'article R. 163-5-I-2 du code de la sécurité sociale, qui précise que « les médicaments qui n'apportent ni amélioration du service médical rendu, ni économie dans le coût du traitement médicamenteux » ne peuvent être inscrits sur la liste des médicaments remboursables » n'existe pas dans le cadre de la fixation des tarifs de responsabilité.

Le CEPS « peut également fixer pour chacun des médicaments pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation « le montant des dépenses des régimes obligatoires de sécurité sociale au-delà duquel il peut décider de baisser le tarif de responsabilité »⁷³. Dans la lettre d'orientation ministérielle adressée au CEPS en 2006, il est souligné que « ces dispositions doivent permettre des économies dont l'essentiel devrait être obtenu dès 2007 ».

Cet article prévoit également que dans ces conditions, la baisse du tarif de responsabilité n'est pas systématique. En effet, les entreprises peuvent « solliciter auprès du Comité économique des produits de santé de verser sous forme de remise à l'Assurance maladie un montant égal à la perte de chiffre d'affaires annuel qui résulterait de l'application de la décision de baisse tarifaire ». L'augmentation des dépenses d'Assurance maladie résultant de l'absence de baisse du tarif de responsabilité serait compensée par les remises versées.

⁷² L'article L.162-16-4 du code de la sécurité sociale prévoit que la fixation de ce prix tient compte « principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament ».

⁷³ Article L. 162-22-7-1 css.

Section 2- Critères de l'accord cadre Etat-industrie

L'accord cadre Etat-industrie actuellement en vigueur est le premier accord cadre « mixte », ville et hôpital. Il s'est substitué à l'accord cadre "ville" du 13 juin 2003 et à l'accord cadre "hôpital" du 23 mars 2004. L'accord cadre actuel est applicable jusqu'au 31 décembre 2012 ; il est modifiable par avenants.

Les objectifs de cet accord cadre Etat-industrie sont mentionnés dans son introduction. Il s'agit notamment :

- de permettre un accès rapide des malades aux médicaments innovants, une amélioration de l'efficacité et de la rationalité des dépenses de médicaments ;
- de maintenir et développer une industrie pharmaceutique puissante et compétitive, notamment en respectant la propriété intellectuelle, les marques et la protection des données d'enregistrement,
- d'organiser dans des conditions équitables et transparentes, une régulation proportionnée à l'apport du médicament, dans la mesure où les dépenses de médicaments sont pour l'essentiel financées par la collectivité, sur des ressources par nature limitées.

Cet accord cadre souligne également que la réalisation de ces objectifs « doit être prioritairement recherchée par le moyen d'une coopération renforcée entre les pouvoirs publics et les entreprises du médicament ». Nous envisagerons successivement les dispositions de l'accord cadre concernant les critères de fixation des tarifs de responsabilité (A), ainsi que celles visant à améliorer l'efficacité des dépenses de médicaments (B).

A. Critères de fixation des tarifs

Cet accord précise tout d'abord le contenu des déclarations des laboratoires pharmaceutiques au CEPS :

- le prix de vente aux établissements de santé proposé, par conditionnement
- les prix pratiqués dans les principaux Etats de l'Union européenne ainsi que le statut de la spécialité au regard du remboursement et, pour les spécialités commercialisées depuis plus d'un an, les ventes annuelles constatées dans ces Etats

- 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, si cet avis a déjà été rendu.
- les prévisions de ventes sur trois ans, à titre indicatif.
- l'engagement d'informer annuellement le Comité des prix pratiqués et des quantités vendues dans les principaux Etats de l'Union européenne, ainsi que d'éventuelles modifications de la prise en charge collective.

Concernant les données relatives aux prix et aux ventes dans les autres états européens, le CEPS indique qu'il confronte les données issues des déclarations des entreprises avec des informations de prix et de ventes obtenues à l'étranger, auprès notamment des principales "administrations" européennes [178].

L'accord-cadre indique ensuite les critères de l'opposition du comité au prix déclaré par l'entreprise. L'opposition peut être fondée :

- sur le caractère anormalement élevé du prix proposé,
 - par rapport aux prix pratiqués dans les principaux états de l'union européenne (Allemagne, Italie, Espagne, Royaume Uni)
 - ou, lorsqu'il existe déjà un marché en France pour des spécialités directement comparables, par rapport aux prix constatés sur ce marché.
- sur l'insuffisance des engagements de l'entreprise,
 - si le prix déclaré n'est justifié que pour une partie des indications de l'AMM et que les quantités vendues entraînent une dépense anormale pour l'Assurance maladie obligatoire
 - ou si, compte tenu de l'état du marché, l'inscription du médicament sur l'une ou l'autre des listes ouvre des volumes de ventes appelant au niveau de prix déclaré par l'entreprise des rabais de quantité.

Le CEPS s'appuie donc en grande partie sur les prix de ventes aux établissements de santé pour fixer le tarif de responsabilité. A ce sujet, le CEPS a considéré que « rien ne justifiait que cette procédure nouvelle soit l'occasion de fixer des prix supérieurs à ceux jusqu'ici pratiqués en France, dans un contexte de liberté des prix ». Constatant, par ailleurs, que de nombreux médicaments avaient vu leur prix s'accroître sensiblement en 2003 et en 2004, il s'est fréquemment opposé à des déclarations correspondantes pour revenir aux niveaux antérieurs.

Les indices de prix relatifs aux médicaments hors GHS, présentés dans la première partie, mettent effectivement en évidence un pic en 2003, ce qui confirmerait cette hypothèse.

Lors du processus initial de fixation des tarifs de responsabilité des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, le rapport d'activité du CEPS [178] indique que « pour 46 spécialités, soit 110 lignes de produit, les prix de ventes aux établissements de santé déclarés par les entreprises ont été acceptés par le CEPS ; ces prix correspondent au tarif de responsabilité. Pour 42 spécialités, soit 99 lignes de produit, les bases de calcul ont été décidées par le comité ».

Quant à la référence aux prix européens, elle trouve son origine dans une lettre d'orientation ministérielle adressée au CEPS en 2002 ; cette lettre demande « l'inscription des médicaments présentant une amélioration sensible du service médical rendu à un niveau de prix initial cohérent avec les prix pratiqués dans les pays membres de l'Union européenne »,

Le CEPS souligne que la référence aux prix européens a fréquemment joué comme motif d'opposition aux prix déclarés par les entreprises. Le CEPS reconnaît également « qu'exceptionnellement, cette référence a conduit le comité à accepter des prix supérieurs aux prix pratiqués en France lorsque il est apparu, pour des médicaments indispensables, que les prix français étaient significativement inférieurs à la plupart des prix européens ».

L'accord cadre prévoit que les prix et les tarifs peuvent être révisés à la demande de l'entreprise, ou du CEPS en cas de modification des éléments « ayant justifié le prix ou le tarif en vigueur ou les engagements souscrits ».

Notons enfin que dans le chapitre de l'accord cadre consacré aux « médicaments achetés par les hôpitaux », aucune référence à l'ASMR n'est faite, contrairement au chapitre relatif aux « médicaments vendus en officine ». Dans ce dernier chapitre, le CEPS précise notamment les avantages consentis aux médicaments présentant une ASMR de niveau I à III, et également IV avec des conditions complémentaires :

- garantie de prix « non inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables, pendant 5 ans à compter de leur première inscription sur une liste de médicaments pris en charge par l'Assurance maladie,
- délais d'instruction spécifique de 75 jours à compter de la publication de l'avis de la Commission de la transparence,
- accélération de l'inscription des médicaments par la procédure de dépôt de prix.

Pour les médicaments achetés par les établissements de santé, le prix fixé sera différent du prix déclaré dans deux cas : si ce prix est anormalement élevé par rapport au prix constaté ou au prix européen, ou encore si les engagements de l'entreprise sont insuffisants, dans le cas où des volumes de ventes importants sont attendus, toutes indications confondues.

B. Amélioration de l'efficience des dépenses de médicaments

Dans ce chapitre de l'accord cadre, valable à la fois pour les secteurs hospitalier et ambulatoire, les conditions de réalisation des études de suivi des médicaments en pratique réelle, prévues par le code de la sécurité sociale, sont précisées. Mais ce chapitre introduit également des dispositions spécifiques concernant trois catégories de médicaments :

- les médicaments innovants, orphelins et pédiatriques (1)
- les médicaments orphelins dont le coût annuel par patient dépasse 50 000€(2)
- les médicaments indispensables (3).

1) Médicaments innovants, orphelins, et pédiatriques

Les dispositions de l'accord cadre prévoient une exonération temporaire, totale ou partielle de remises pour les médicaments innovants, les médicaments orphelins, et les médicaments pédiatriques.

L'exonération des médicaments orphelins est totale et sans limite de temps.

Pour les médicaments innovants, l'accord cadre précise que l'exonération est totale pendant 36 mois et 24 mois respectivement pour les médicaments d'ASMR I et II. Pour les médicaments d'ASMR III, cette exonération est de 50% pendant 24 mois, et de 25% pendant 24 mois pour les médicaments d'ASMR IV.

Pour les médicaments pédiatriques, l'exemption se fait dans les mêmes conditions que pour les médicaments innovants, « mais comme si leur ASMR était supérieure d'un rang à celle qui leur a été attribuée par la Commission de la transparence ».

Notons que c'est la lettre d'orientation ministérielle de 2002 qui a suggéré au CEPS que les avantages reconnus en matière de remises conventionnelles aux médicaments d'ASMR I et II soient étendus aux médicaments d'ASMR III et IV.

2) Médicaments orphelins

Concernant les médicaments orphelins, les dépenses ont connu dans les dernières années une croissance extrêmement élevée pour atteindre, en 2008, un montant total de 815 M€, secteurs hospitalier et ambulatoire confondus. Dans son rapport d'activité 2009, le CEPS souligne que seuls treize médicaments orphelins, qui ont chacun un chiffre d'affaires annuel en France supérieur à 30 M€, représentent des dépenses de 710 M€

Les dispositions de l'accord cadre prévoient que le comité peut demander conventionnellement aux entreprises exploitants des médicaments orphelins dont le coût annuel par patient dépasse 50 000 €:

- de s'engager à fournir le médicament à l'ensemble des patients éligibles au traitement
- en reversant à l'Assurance maladie l'intégralité du chiffre d'affaires réalisé au-delà d'un montant fixé forfaitairement
- en contrepartie de l'acceptation d'un prix cohérent avec ceux pratiqués internationalement.

Le CEPS souligne que « les entreprises doivent y trouver leur compte car leur prix mondial est respecté et le forfait de chiffre d'affaires est fixé à un niveau supérieur à ce que serait la « part de marché » de la France si le taux d'accès au médicament parmi les malades concernés était le même dans l'ensemble des pays où celui-ci est distribué ».

Dans ce dispositif, la somme reversée par l'Assurance maladie aux établissements est donc compensée à partir d'un certain seuil par le reversement effectué par le laboratoire. Du point de vue de l'Assurance maladie, le CEPS souligne que ce contrat permet d'obtenir, en pratique, un prix réel moyen moins élevé.

Un tel dispositif a été mis en œuvre à deux reprises en 2008 : pour Naglazyme® (mucopolysaccharidose de type VI) puis pour Soliris® (hémoglobinurie paroxystique nocturne). Notons que le Soliris® fait partie des dix molécules qui ont le plus contribué à la croissance des dépenses de médicaments au CHU de Toulouse entre 2001 et 2010.

3) Médicaments indispensables

Des discussions entre des laboratoires pharmaceutiques et le CEPS peuvent être engagées en cas d'arrêt de production ou de commercialisation pour des spécialités pharmaceutiques répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert. Ces discussions concernent les « conditions économiques du maintien sur le marché » de tels médicaments.

Dans le cas de « spécialités pharmaceutiques répondant à un besoin thérapeutique non couvert par une spécialité moins coûteuse », l'accord cadre autorise l'entreprise exploitante à demander une hausse de prix justifiée par les conditions financières d'exploitation de cette spécialité.

Section 3- Pratique du CEPS

Au-delà des règles fixées par le code de la sécurité sociale et par l'accord cadre Etat-industrie, les rapports d'activité du CEPS mentionnent des éléments supplémentaires pris en compte par le comité lors de la fixation des tarifs de responsabilité.

A. Modalités de prise en compte de l'ASMR

Rappelons que le code de la sécurité sociale prévoit que l'ASMR est pris en compte dans la fixation du tarif de responsabilité, mais que l'accord cadre, dans son chapitre relatif aux médicaments achetés par les hôpitaux, ne précise pas les modalités de prise en compte de l'ASMR.

Rappelons qu'une décision du conseil d'Etat⁷⁴ autorise le CEPS à fonder sa décision sur une appréciation de l'intérêt thérapeutique du médicament différente de l'ASMR : « si le CEPS peut pour estimer l'ASMR apporté par une spécialité s'appuyer par les éléments que comporte l'avis de la Commission de la transparence, ...il lui appartient d'apprécier lui-même l'ensemble des éléments devant conduire à la fixation du prix de la spécialité ». Ceci révèle une articulation « défailante » [111] entre le CEPS et la Commission de la transparence.

Le rapport d'activité 2010 du CEPS, dans le chapitre relatif aux dépenses ambulatoires, il est précisé que l'ASMR indiqué par la Commission de la transparence dans son avis est « suivi par le comité dans la quasi-totalité des cas. Exceptionnellement toutefois, conformément à la jurisprudence, le comité peut fonder la décision qu'il prend sur une appréciation différente de celle de la Commission et reconnaître une ASMR à un médicament auquel celle-ci n'en avait pas attribué ». La justification apportée par le CEPS est la suivante : « C'est en particulier le cas dans les pathologies pour lesquelles le besoin médicamenteux reste partiellement insatisfait du fait que certains patients ne répondent pas ou ne répondent plus aux traitements

⁷⁴ Décision du Conseil d'Etat n° 237875 du 23 octobre 2002.

disponibles. Si se présentent des médicaments dont le mode d'action est différent et qui sont donc susceptibles de combler, au moins en partie, le besoin non satisfait, mais sans qu'il soit – ni probablement qu'il puisse être – démontré de supériorité de ces médicaments par rapport aux comparateurs. La Commission de la transparence estime donc ne pas pouvoir accorder d'ASMR supérieure à V à ces produits tout en indiquant parfois qu'ils constituent des alternatives thérapeutiques utiles. Lorsque, de surcroît, les coûts de traitement des comparateurs anciens sont très bas, à des niveaux incompatibles avec ceux nécessaires pour la commercialisation de médicaments développés récemment, le comité peut donc reconnaître une ASMR afin de mettre le médicament à la disposition des patients, sans méconnaître la règle fondamentale du code de la Sécurité sociale. Le comité peut également considérer sans ASMR un médicament auquel la Commission de la transparence en avait reconnu une. »

Cette réflexion pose la question de la pertinence de l'évaluation de l'ASMR faite par la Commission de la transparence et pose la question de la capacité réelle du CEPS, instance administrative, à juger de la valeur thérapeutique ajoutée d'un médicament.

Des précisions sont apportées à ce sujet en 2009, dans le cadre d'une réflexion sur les contrats de partage de risques, le CEPS confirme que « dans de très rares cas, cependant, il a accepté de donner leur chance à des médicaments dont l'évaluation ne permettait *a priori* pas de justifier le prix demandé, mais à des conditions très exigeantes. Il faut d'abord que l'avantage attendu, mais non démontré, soit d'une nature telle que cette démonstration ne puisse raisonnablement pas être apportée lors des études cliniques préalables à l'AMM. Et par exemple qu'il ne puisse être mis en évidence qu'en pratique réelle. Il faut en second lieu que cet avantage, s'il existe, soit décisif, et de préférence en termes d'intérêt de santé publique. Il faut – troisièmement – que soit définie une étude permettant de trancher sans ambiguïté, au terme de cette mise à l'épreuve dont la durée est fixée, sur l'existence et la consistance de l'avantage. Il faut enfin que l'exploitant du médicament accepte de s'engager dans un contrat aux termes duquel, notamment, il assume le risque financier d'un éventuel échec ».

B. Prise en compte de la sécurité d'approvisionnement

Les rapports d'activité de 2005 et 2006 mentionnent des hausses de prix consenties à la demande des entreprises ; elles concernent des médicaments dérivés du sang en 2005, et plus spécifiquement des immunoglobulines en 2006. La raison invoquée en 2006 est de « permettre le maintien de la diversité des approvisionnements ». Il n'est toutefois pas précisé si le nouveau prix consenti se trouve bien dans la fourchette des prix européens, ni quel était

l'impact en termes de dépenses globales de cette mesure. Notons que les résultats présentés dans la première partie de la thèse montrent que les immunoglobulines polyvalentes font partie des dix molécules dont la croissance des dépenses a été la plus forte depuis 10 ans. Cette mesure a d'ailleurs eu un impact visible sur l'évolution de l'indice de prix des médicaments hors GHS, entre 2005 et 2006 d'une part, et entre 2007 et 2008 d'autre part.

C. Réévaluation quinquennale des prix en fonction de la référence européenne

Le comité a annoncé en 2008 son intention de demander des baisses pour les médicaments commercialisés depuis plus de cinq ans et pour lesquels sont constatés, dans un ou plusieurs des pays européens référencés dans l'accord cadre, des prix inférieurs à ceux pratiqués en France. On est en droit de se demander pourquoi cette mesure ne concerne que les médicaments commercialisés depuis plus de cinq ans, alors que le niveau de prix européen constitue un critère de fixation du tarif prévu dans l'accord cadre, et qu'il est prévu que le CEPS « peut demander la révision du prix si des données nouvelles apparaissent dans l'Union européenne, en ce qui concerne les prix pratiqués ».

Le CEPS indique que « le caractère innovant de ces médicaments avait justifié, lors de leur inscription, un prix de niveau européen et, compte tenu des règles prévues pour les déclarations de prix, le comité avait pu accepter des prix parfois assez supérieurs aux prix les plus bas constatés en Europe. A l'expiration de la garantie de cinq ans (...), le comité s'estime fondé, le cas échéant, à demander le bénéfice de ces prix plus bas ».

Ce délai de cinq ans a été introduit dans la lettre d'orientation ministérielle transmise au CEPS en 2002 ; cette lettre indiquait qu'il était nécessaire que la garantie de prix européen « soit maintenue pendant cinq ans pour les médicaments d'ASMR supérieure ou égale à III ».

Le rapport d'activité 2010 du CEPS indique que « les tarifs de responsabilité des spécialités inscrites sur la liste en sus de la tarification à l'activité commercialisées depuis plus de cinq ans ont aussi été baissés suite au constat de prix européens inférieurs. L'impact global des baisses, intervenues à ce titre dans le champ de l'ONDAM hospitalier en 2010 est de 7 M€ d'économies. ».

D. Encadrement de la marge des établissements

Les spécialités pharmaceutiques hors GHS sont remboursées aux établissements de santé sur la base du tarif de responsabilité⁷⁵. Lorsque le montant de la facture est inférieur à ce tarif, le remboursement à l'établissement s'effectue sur la base du montant de la facture majoré d'une partie de la différence entre ces deux éléments définie par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. L'arrêté du 9 mai 2005⁷⁶ a fixé cette proportion à 50%. Cette disposition a pour objectif de maintenir un dispositif d'incitation à la négociation des prix par les acheteurs hospitaliers.

Le CEPS indique qu'il « veille avec une particulière attention à éviter tout décalage de prix au sein des différents groupes de médicaments substituables ». L'hypothèse est que les entreprises exploitant un médicament potentiellement substituable par un autre médicament également hors GHS, et pour lesquelles le tarif fixé par le CEPS serait supérieur à celui des médicaments substituables, pourraient consentir des rabais plus importants aux établissements, qui verraient leurs versements par l'Assurance maladie augmenter [178]. Lorsque des génériques de médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation sont commercialisés, le CEPS « se borne donc à accompagner ces baisses spontanées en réduisant progressivement les prix ou les tarifs publiés » [179].

De façon plus générale, la lettre d'orientation ministérielle de 2006 demande au CEPS d'assurer un suivi des prix réellement pratiqués auprès des établissements afin de « procéder régulièrement aux ajustements nécessaires ». Le comité rappelle qu'il considère que « le décalage entre le tarif remboursé par l'Assurance maladie et le prix réellement payé par les établissements de santé pourrait être de nature à entraîner une orientation inadéquate des achats hospitaliers », et « qu'il doit donc être limité aux écarts habituels de prix pratiqués en fonction de l'importance des achats des établissements ou des services spécifiques qu'ils peuvent rendre aux vendeurs » [178].

Très peu de données sont disponibles sur les bénéfices des établissements de santé, résultant de la négociation de prix d'achat inférieurs aux tarifs de responsabilité. En 2006, le versement a représenté 360 000 € à l'AP-HM (médicaments hors GHS), et 123 000 € en 2007 [180]. En 2010, au CHU de Toulouse, l'écart entre les dépenses effectives de médicaments hors GHS et les dépenses valorisées au tarif de responsabilité a représenté

⁷⁵ Article L. 162-16-6 css

⁷⁶ Arrêté du 9 mai 2005 pris en application de l'article L. 165-7 du code de la sécurité sociale

600.000€; le reversement estimé est donc de 300.000€ soit environ 0,8% des dépenses engagées de médicaments hors GHS.

L'ensemble des constats effectués dans cette section laisse entrevoir une marge de manœuvre importante pour le CEPS. En 2011, la Cour des comptes a d'ailleurs souligné que la négociation entre le CEPS et les industriels est fondée « sur des dispositions réglementaires peu contraignantes, sur des accords cadres très généraux et sur des orientations ministérielles peu prescriptives » qui laissent une grande « marge de liberté au CEPS » [111]. Il apparaît par ailleurs que le législateur est largement désaisi du domaine de la fixation des tarifs de responsabilité des médicaments, au profit notamment du pouvoir exécutif.

Section 4- Résultats

Quels sont les résultats de cette politique de fixation des tarifs de responsabilité ? Même si quelques éléments sont disponibles à l'échelle des établissements de santé (A), il faut souligner que l'opacité du système des remises ne permet pas de connaître les dépenses nettes de l'Assurance maladie concernant les médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation (B). Et l'encadrement juridique de la fixation des tarifs trace les lignes d'une politique largement orientée vers la rémunération de l'innovation (C).

A. Fixation des tarifs de responsabilité

L'évolution des prix des médicaments hors GHS, présentée dans la première partie, présente un profil moins favorable que celle des médicaments inclus dans les GHS. En effet, deux pics sont constatés au sein des prix des médicaments hors GHS : l'un en 2003, et l'autre en 2007 ; ils sont dus en grande partie à la fluctuation des prix des immunoglobulines polyvalentes, médicaments dérivés du sang ayant connu des problèmes d'approvisionnement majeurs sur la période étudiée. Une baisse des prix est mise en évidence en 2004-2005, ainsi qu'en 2010. Mais l'apparition de médicaments génériques contribue également à la baisse des prix des médicaments hors GHS

D'autres études mettent en évidence une baisse des prix moyens d'achat des médicaments anticancéreux dans les établissements de santé au cours de l'année 2005, résultant de

l'alignement des prix des marchés hospitaliers sur les tarifs de responsabilité fixés par le CEPS [181]. Par la suite, en l'absence de concurrence, le prix d'achat des médicaments est équivalent au tarif fixé par le CEPS ; pour les médicaments concurrentiels, les prix sont très inférieurs au tarif de responsabilité, le différentiel pouvant être supérieur à 65% [182]. Il n'y aurait pas de relation entre le prix négocié par un établissement et son volume de dépenses.

Le CEPS, au travers de l'analyse de son vice président [177], confirme que plus de 91% des prix réellement pratiqués par les entreprises pour leurs spécialités inscrites sur les listes rétrocession et hors GHS seraient au niveau ou en dessous des tarifs fixés par le CEPS, et que des baisses substantielles existent en cas de concurrence.

Dans son rapport d'activité 2007, le CEPS évalue à 210 millions d'euros (en année pleine) les économies induites par les nouvelles règles de fixation des prix de cession des médicaments rétrocédables, et des tarifs de responsabilité des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation. Le CEPS précise que ce montant inclut les baisses de prix des spécialités à base d'érythropoïétine, dont la délivrance a été transférée au secteur ambulatoire depuis 2005. Mais la Cour des comptes [183] estime que « l'estimation de l'économie induite par cette nouvelle régulation est en réalité difficile à apprécier ». Elle met en avant en 2007 [61] le risque d'une suppression de toute négociation entre les laboratoires et les établissements, au motif qu'une baisse éventuelle du prix d'achat pourrait provoquer une diminution du tarif de responsabilité ». Cette hypothèse a été confirmée dans le cadre d'un avis du Conseil de la concurrence⁷⁷. Ce mécanisme est appelé « effet de cliquet » : le système mis en place perd beaucoup de son caractère incitatif dès lors que les opérateurs du marché ne sont pas certains de sa pérennité dans ses différentes composantes ». Le tarif de remboursement de la sécurité sociale peut être considéré comme un prix plancher en dessous duquel un laboratoire n'a aucun intérêt à faire une offre, dès lors que le rabais consenti serait sans effet sur la demande. Ce raisonnement n'est cependant pas valable dans les cas où une mise en concurrence est possible puisque dans ce cas, le rabais consenti aura un impact sur la demande.

Le Conseil de la concurrence⁷⁸. a indiqué que la conjugaison d'une faible intensité de la concurrence, associée à un financement centralisé, représentent deux contraintes fortes en présence desquelles « la négociation centralisée semble le mode de régulation le plus approprié. » Encore faut-il s'interroger sur les critères utilisés dans cette négociation centralisée.

⁷⁷ Avis 2004-A-02 et 2004-A-03 du 28 janvier 2004.

⁷⁸ Avis 04-A-03 du 28 janvier 2004

Le niveau d'ASMR intervient, en donnant accès à la possibilité d'un dépôt de prix. Il s'avère que la fixation du prix donne une importance capitale à deux références extérieures : une référence historique, au travers du prix déclaré, et une référence géographique, au travers du prix européen.

On peut s'interroger sur la pertinence de ces deux références. Concernant la référence historique, qui correspond au prix de vente aux établissements, elle a peu de valeur, dans la mesure où il n'existe en effet aucune incitation pour les établissements à négocier, puisque dans l'attente de la fixation du tarif de responsabilité, le prix d'achat servira de base de remboursement.

Concernant la référence géographique, elle pose d'autres questions. En effet, d'autres états européens fixent leur prix en référence au prix fixés par d'autres Etats : les deux tiers des pays de l'OCDE utiliseraient le « benchmarking » pour réguler les prix des médicaments [184]. Le système devient donc « circulaire », donnant une importance majeure à « celui qui commence ». Et il est bien connu que l'industrie cherchant la situation qui lui est la plus favorable, elle se tourne vers des pays à prix libres, tels que l'Allemagne ou le Royaume Uni.

B. Application des remises

Concernant la fixation des tarifs de responsabilité, nous avons vu dans la section 3 qu'au-delà des dispositions du code de la sécurité sociale et de l'accord cadre, la pratique du CEPS pouvait être approchée partiellement par la consultation des rapports d'activité. Néanmoins, de nombreux points restent opaques.

Notamment, aucune donnée ne figure dans les rapports d'activité sur l'application des dispositions du code de la sécurité sociale qui prévoient que le CEPS peut fixer pour les médicaments pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation « le montant des dépenses des régimes obligatoires de sécurité sociale au-delà duquel il peut décider de baisser le tarif de responsabilité ». On ne sait pas quand cette disposition est appliquée, et quand elle le serait, on ne sait pas si les entreprises ont préféré verser des remises à l'Assurance maladie plutôt que voir baisser leur tarif de responsabilité.

Le rapport d'activité du CEPS ne précise pas non plus l'impact des dispositions de l'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale, qui concerne les médicaments sous ATU. Selon les dispositions de cet article, ce CEPS devait rendre publiques les déclarations de prix des médicaments sous ATU faites par les laboratoires, ou à défaut par les PUI. Ces dispositions n'ont pas été appliquées, et aucune information n'est disponible sur des éventuels

reversements faits à l'Assurance maladie dans les cas où le prix du médicament sous ATU aurait été supérieur au prix fixé par le CEPS après obtention de l'AMM.

De la même façon, le détail des crédits de remises consenties aux médicaments présentant une amélioration du service médical rendu, des médicaments pédiatriques, et des médicaments orphelins n'est pas connu. Concernant les médicaments orphelins dont le coût de traitement annuel dépasse 50 000 € par patient, le montant maximal des dépenses contractualisé avec les laboratoires pharmaceutiques n'est pas connu, ni *a fortiori* les montants reversés à l'Assurance maladie.

Seul le montant des remises nettes versées par les entreprises est publié chaque année dans le rapport d'activité du CEPS : ce montant a ainsi été de 272 M€ en 2010, pour l'ensemble des deux marchés, ville et hôpital. Mais l'impact de l'intégration des médicaments hors GHS dans l'assiette de calcul de ces remises n'a pas été publié.

Ce manque de transparence est très dommageable à l'analyse de l'évolution des dépenses pharmaceutiques hospitalières. En effet, l'ensemble des mesures visant à octroyer des remises directes de l'industrie à l'Assurance maladie est totalement invisible pour les établissements. En effet, ces mesures concernent quasi exclusivement des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, que l'établissement se fait intégralement rembourser par l'Assurance maladie en contrepartie du respect des dispositions du contrat de bon usage. Mais les dispositions citées ci-dessus ouvrent la porte à un reversement partiel des coûts à l'Assurance maladie, qui viendrait diminuer d'autant le taux de croissance national des dépenses de médicaments hors GHS. L'introduction d'un taux de croissance cible des dépenses de ces médicaments au niveau national, au-delà duquel chaque établissement peut être sanctionné, rend encore plus problématique ce mode de régulation par reversements.

C. Rémunération de l'innovation

L'analyse des dispositions du code de la sécurité sociale et de l'accord cadre Etat-industrie montre que la majorité des règles est favorable à l'industrie.

Les dispositions du code de la sécurité sociale, très peu directives, ont ouvert la porte à la « réinterprétation » de l'ASMR par le CEPS, dont la légitimité a été confirmée par le Conseil d'Etat. Certes, cette réinterprétation peut se faire « dans les deux sens », mais la doctrine du CEPS montre que c'est surtout le motif de l'intérêt à disposer d'une alternative thérapeutique, même si celle-ci n'a pas été comparée directement à la stratégie de référence, qui est avancé

pour contourner l'obligation d'économie dans le coût de traitement, pour les médicaments d'ASMR V.

Le code de la sécurité sociale fait une large place à la politique conventionnelle, et a également introduit la possibilité de contourner la baisse du tarif par un reversement à l'Assurance maladie.

Quant à l'accord cadre, il est largement influencé par les orientations ministérielles. L'introduction du critère de cohérence avec les prix européens s'est notamment faite par simple lettre ministérielle [185] ; la stabilité des prix pendant une période de cinq ans a également été suggérée par cette voie. Les dispositions figurant au chapitre «amélioration de l'efficacité des dépenses» de l'accord cadre visent essentiellement à encourager la commercialisation des médicaments pédiatriques et, orphelins via des crédits de remises, qui ont même été étendus par orientation ministérielle à tous les médicaments ayant été considérés par la Commission de la transparence comme apportant une amélioration du service médical rendu, quelle soit majeure ou mineure.

Enfin, la création en 2004 par le gouvernement du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), présidé par le premier ministre, marque la volonté d'améliorer l'attractivité de la France en matière de recherche développement. Dans ce cadre, l'industrie pharmaceutique a obtenu une dispense partielle sur les remises annuelles pour les laboratoires ayant investi en France [186].

Il faut souligner que c'est au travers de la décision du CEPS que se mesure la volonté de rémunération de l'innovation. Le lien est d'ailleurs fait par le code de la sécurité sociale entre niveau de prix et niveau d'amélioration du service médical rendu. Au travers de la fixation d'un prix « élevé », le CEPS octroie une « rente » à l'industrie, dans le but d'assurer le maintien de son investissement dans la recherche. Mais quel niveau de rente doit être payé par l'Assurance maladie, et donc par les citoyens, dans un contexte où la France ne représente que 5 à 6% du marché pharmaceutique mondial ? Il est intéressant de rappeler dans ce contexte, à l'image de Michel Mougeot [187], les enseignements de la théorie du « détournement » ou de la « captation » de la régulation introduite par Stigler et Peltzman. Dans cette théorie, les régulateurs agissent dans l'intérêt des offreurs plutôt que dans celui de la collectivité, lésant ainsi les consommateurs. Dans le domaine de la fixation des prix des médicaments, deux cas doivent certainement être distingués : celui des produits en monopole, où la négociation ouvre la porte à de tels détournements ; et celui des médicaments concurrentiels, où le CEPS reconnaît, devant la preuve apportée par les faits, que « la concurrence qui s'exerce entre le

princeps et ses génériques dans les marchés hospitaliers entraîne des baisses de prix beaucoup plus fortes et beaucoup plus rapides que ce que permettrait l'administration des prix » [179]. C'est pour cette raison que la radiation rapide de la liste des spécialités pharmaceutiques hors GHS de tout médicament générique constitue un enjeu important. Cette concurrence entre princeps et génériques s'exerce dans le cadre des procédures d'achat des médicaments dans les établissements de santé, procédures que nous allons envisager dans le paragraphe suivant.

Paragraphe II - Achat des médicaments dans les établissements de santé

Par opposition à la phase centralisée de négociation des prix des médicaments hors GHS, l'achat des médicaments dans les établissements de santé correspond à la phase de négociation décentralisée du prix des médicaments. Plusieurs éléments permettent de favoriser l'efficacité de cette négociation décentralisée.

Le premier est l'encadrement de l'achat public par des règles strictes destinées à garantir l'efficacité de la commande publique et la bonne utilisation des deniers publics (*Section 1*) : ces règles sont rassemblées au sein du code des marchés publics. Notons que plus de 70% de la dépense de médicaments dans les établissements de santé se fait dans le cadre d'hôpitaux publics⁷⁹.

Le second consiste à créer un enjeu pour le vendeur. Pour qu'un tel enjeu existe, il faut que le niveau de prix octroyé ait un impact sur la demande, ce qui revient à créer les conditions d'une élasticité du prix à la demande. Or ces conditions n'existent que dans le cas d'un environnement concurrentiel. L'enjeu pour l'hôpital est donc la définition de « biens homogènes », au sein desquels une concurrence pourra s'exercer (*Section 2*), ce qui permettra à l'acheteur de déterminer « l'offre économiquement la plus avantageuse » (*Section 3*). Mais l'industrie a également bien saisi l'importance de ces enjeux, et met en place des stratégies pour maintenir ses profits, dont certaines ont été jugées anticoncurrentielles (*Section 4*).

Section 1- Encadrement juridique et stratégie d'achat

L'achat des médicaments dans les établissements publics de santé est encadré par les dispositions du code des marchés publics, dont nous rappellerons les principes (*A*). Nous verrons ensuite comment ces dispositions sont mises en application dans le cadre des stratégies d'achat des établissements (*B*).

⁷⁹ Source recueil DREES sur le médicament dans les établissements de santé, données 2009.

A. Principes

Les marchés publics sont « les contrats conclus à titre onéreux entre les pouvoirs adjudicateurs et des opérateurs économiques publics ou privés, pour répondre à leurs besoins en matière de travaux, de fournitures ou de services ». Les marchés publics doivent respecter les principes de liberté d'accès à la commande publique, égalité de traitement des candidats et transparence des procédures. Ces obligations sont mises en œuvre conformément aux règles fixées par le code des marchés publics.

Le code des marchés publics insiste sur la nécessité de déterminer avec précision « avant tout appel à la concurrence ou toute négociation (...) la nature et l'étendue des besoins à satisfaire ». La définition précise des besoins est une condition essentielle de la performance des achats. Dans le domaine du médicament à l'hôpital, la « réponse aux besoins pharmaceutiques » est définie comme une mission des PUI sans que la fonction achat ne soit explicitement citée par le code de la santé publique. Il semble que la définition des besoins pharmaceutiques repose plutôt sur la Commission médicale d'établissement, dans la mesure où d'une part cette instance est chargée de définir la politique du médicament, (dont il n'est pas précisé explicitement si elle incluait la politique d'achat des médicaments), et d'autre part elle doit « élaborer la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement de santé ».

Le code des marchés publics érige en règle la mise en concurrence des fournisseurs, effectuée dans le cadre d'une procédure d'appels d'offres. L'appel d'offres est la « procédure par laquelle le pouvoir adjudicateur choisit l'attributaire, sans négociation, sur la base de critères objectifs préalablement portés à la connaissance des candidats ». L'attribution du marché au candidat qui a présenté l'offre économiquement la plus avantageuse se fonde « sur une pluralité de critères non discriminatoires et liés à l'objet du marché » ; sont notamment cités dans le code des marchés publics la qualité, le prix, la valeur technique, le caractère fonctionnel, le coût global d'utilisation, la rentabilité, le caractère innovant, la date de livraison, le délai de livraison ou d'exécution. Lorsque plusieurs critères sont prévus, leur pondération doit être précisée, sauf si on peut « démontrer que la pondération n'est pas possible notamment du fait de la complexité du marché » ; dans ce cas, les critères sont indiqués par ordre décroissant d'importance. Les critères ainsi que leur pondération ou leur hiérarchisation sont indiqués dans l'avis d'appel public à la concurrence ou dans les documents de la consultation.

Le marché négocié constitue une procédure d'achat alternative à l'appel d'offres, qui ne met pas directement en concurrence les fournisseurs. Le code des marchés publics présente clairement cette procédure comme dérogatoire, devant être justifiée. Elle s'applique uniquement aux marchés «qui ne peuvent être confiés qu'à un opérateur économique déterminé pour des raisons techniques, artistiques ou tenant à la protection de droits d'exclusivité». La justification est apportée soit par un certificat d'exclusivité de fabrication et de distribution fourni par le laboratoire, soit par un argumentaire qui doit dans la pratique être validé par la Commission médicale d'établissement.

B. Stratégie d'achat

On identifie classiquement deux leviers dans la stratégie d'achat des médicaments : le volume d'achat (1), et la concurrence (2). La Cour des comptes a néanmoins souligné en 2007 l'existence d'autres caractéristiques de la stratégie d'achat susceptibles d'influencer le niveau des prix : il s'agit notamment de la date de contractualisation dans la mesure où le prix d'un médicament peut évoluer du fait d'un changement de statut, de l'obtention d'une nouvelle indication... Un autre facteur identifié est celui de la performance de l'acheteur. Néanmoins, la Cour des comptes n'a pas identifié dans ses enquêtes, parmi les établissements, « de bons et de mauvais acheteurs » : « au cours d'un même exercice, les meilleurs prix sont obtenus par des établissements très divers suivant les produits et d'un exercice à l'autre les meilleurs ne rééditent pas leur performance. Il n'y a donc pas d'établissement susceptible d'être érigé en exemple ».

1) Volume d'achat

Une réflexion sur l'optimisation de l'achat hospitalier s'est progressivement mise en place au niveau national, et a abouti en 2011 à la présentation par la DGOS du programme « performance hospitalière pour des achats responsables » (PHARE).

Dès 2000, la circulaire relative à « l'organisation de la fonction achat et à la maîtrise de la commande publique dans les établissements de santé » publiée par la DHOS souligne l'enjeu économique de l'achat hospitalier, mais aussi « un certain nombre de faiblesses » de cette fonction dans les établissements de santé, mises en évidence par les rapports de l'IGAS et des chambres régionales des comptes. Le rapport de la Cour des Comptes relatif au financement de la Sécurité sociale pour 2003, mentionne que les « pharmaciens hospitaliers ou les

responsables administratifs ne sont pas formés à la fonction d'acheteur ». Il suggère le développement des groupements d'achat qui rééquilibrerait les rapports « entre une offre de plus en plus concentrée et la dispersion des acheteurs hospitaliers ». Partant du principe que la réorganisation des achats peut induire des économies substantielles, de l'ordre de 5 à 12% de la dépense, la MEAH lance en 2003 un projet pilote sur un panel de quinze établissements et une cinquantaine de produits. L'objectif est d'abord d'étudier le marché fournisseur et de disposer d'éléments comparatifs de prix. Cette étude pilote se poursuit dans le cadre du projet Operah (optimisation de la performance des achats hospitaliers), qui consiste à mettre en place dans ces établissements une démarche d'optimisation de l'achat, fondée sur le transfert de compétences et l'échange d'expériences. Les résultats ont été qualifiés de prometteurs : les gains théoriques estimés pour le secteur pharmaceutique (moins de 10 médicaments étudiés) atteignent 7,13% des montants achetés, soit 350 000 €. En 2007, la Cour des Comptes rappelle les leviers de la politique de l'achat promus par l'administration : « spécialisation, massification et déprolifération » : la spécialisation repose sur une meilleure formation des acheteurs, la massification sur l'augmentation du volume d'achat via des regroupements d'établissements, et la déprolifération renvoie à la réduction du nombre de produits différents achetés par un établissement, via l'établissement d'équivalences entre produits.

C'est l'axe de la massification qui a jusqu'à maintenant été privilégié ; il a conduit au développement des groupements d'achat, dont l'efficacité n'est pas clairement établie dans la littérature. Dès 1984, Cleverley rapporte 6 études ayant évalué l'efficacité des groupements d'achat, sur le critère du prix unitaire : 3 concluent à l'efficacité des groupements, et 3 à leur inefficacité [230]. Cleverley émet l'hypothèse qu'il existe des différences de performance entre les structures d'achat groupé. Il identifie trois caractéristiques des groupements d'achat susceptibles d'influencer les prix obtenus : l'étendue de leurs services, leur taille, et leur stratégie d'achat ; seule la première a un impact significatif sur le niveau des prix. Les résultats obtenus dans des études les plus récentes sont également diversement interprétés. Une étude jordanienne [231] évalue les gains obtenus suite à l'adhésion à une structure d'achat groupé à 2,4% (ils passent à 8,9% après exclusion d'un médicament dont le prix a augmenté suite à un problème d'approvisionnement). Une étude néo-zélandaise [232] met en évidence un gain de 3,7% des montants après groupement des achats, résultat jugé décevant par les auteurs. En Serbie, la mise en place d'un achat groupé entre hôpitaux pour les médicaments les plus onéreux n'a pas permis d'endiguer l'explosion des dépenses de cette catégorie de médicaments, principalement liée à un effet quantité [233]. En France, le groupement de coopération sanitaire UNI HA qui regroupe les achats de 54 établissements

publics (CHU et CH) annonce sur l'année 2006, un gain évalué à -2,7 millions d'euros pour un montant d'achat de 118 millions d'euros (soit -2,3%) [221]. En 2007, l'effet prix est évalué à -19,3 millions d'euros pour un montant d'achat de 185 millions d'euros (soit -10,4%) et en 2008, à -47,7 millions d'euros pour un montant d'achat de 848 millions d'euros (soit -5,6%) [222]. La méthodologie de ces études doit être analysée avec précaution : en effet, attribuer à la massification la totalité des gains obtenus après mise en place d'une structure d'achat groupé reviendrait à supposer qu'aucun autre facteur n'influence les prix. Mais comment évaluer la part du gain attribuable à l'effet de volume ? Deux études françaises évitent cet écueil en comparant simultanément les prix obtenus par un groupement et par un établissement seul : les résultats sont dans un cas faiblement positifs (5,8% pour le groupement Pharmavienne) [223], et dans l'autre négatifs (achat groupé plus coûteux que l'achat individuel) [224].

1) Concurrence

Nous avons vu dans le paragraphe précédent qu'en l'absence de certificat d'exclusivité ou d'argumentation, la mise en concurrence est donc de règle ; mais des différences de pratiques existent entre les établissements de santé concernant l'attitude à adopter. La Cour des comptes remarque ainsi en 2002 que « si les Hospices civils de Lyon continuent de passer majoritairement des marchés négociés pour les produits de monopole, l'Assistance publique de Marseille effectue des appels d'offres, ce qui se traduit par des prix d'achat élevés en raison de l'impossibilité, dans cette procédure, de discuter les prix catalogues, sauf à déclarer l'appel d'offres infructueux. Le recours de plus en plus systématique à des appels d'offres, imposé par les administrations compétentes, n'apparaît pas économiquement adapté quand il s'agit de médicaments réellement en situation de monopole, ce qui est le cas de la plupart des médicaments les plus coûteux ».

Le choix d'une stratégie d'achat optimale relève de préoccupations économiques, l'objectif étant de maximiser le profit en ne prenant pas seulement en compte le prix d'acquisition, mais le coût de l'ensemble de la procédure. Deux éléments sont notamment analysés : la notion de coûts de transaction, et l'existence d'un risque.

Les coûts de transactions sont supportés à chaque fois qu'il y a vente ou achat : ils comprennent la recherche des fournisseurs possibles, la sélection des fournisseurs retenus, la négociation des contrats, la prise de commande et la facturation : ils sont indépendant des

quantités concernées par la transaction mais sont proportionnels au nombre de transactions passées. On peut ainsi distinguer deux attitudes d'acheteur [188] :

- la « défiance systématique » lorsque l'acheteur met en concurrence les fournisseurs ; les coûts de transaction sont dans ce cas très élevés,
- la « confiance aveugle » lorsque l'acheteur ne s'adresse qu'à un seul fournisseur ; les coûts de transaction sont alors très faibles.

Les techniques d'achat doivent également être adaptées en fonction du risque (notamment risque d'impact sur la qualité, la sécurité, l'efficacité, les approvisionnements, la gestion de la traçabilité...) ; le coût de gestion de ce risque potentiel doit être comparé au profit potentiel [189].

Le transfert de prescription consécutif à l'apparition d'un médicament générique constitue un exemple de risque : si une molécule générique a une alternative thérapeutique, le référencement du générique peut entraîner un impact financier négatif compensant la baisse du prix unitaire, dans la mesure où le principe générique n'est plus « soutenu » par son fournisseur. De même, une réflexion doit être menée dans le cas où un antibiotique n'est générique que sous sa forme orale ; si le générique de la forme orale est référencé ainsi que le principe de la forme injectable, le fournisseur du principe est susceptible d'encourager la prescription de la forme injectable, cette influence n'étant pas contrebalancée par le fournisseur du générique (généralement peu présent sur le « terrain »). Ces exemples reposent sur l'hypothèse d'une influence de la visite médicale sur les pratiques de prescription, qui a été mise en évidence dans plusieurs études américaines [190-91].

La combinaison de la notion de risque et celle de coûts de transaction permet de distinguer quatre situations [189] :

- en cas de risque fort et de profit potentiel faible, la sécurisation est privilégiée ; elle consiste à identifier des sources d'approvisionnement secondaires ou des produits alternatifs,
- en cas de risque fort et de profit potentiel fort, le partenariat est privilégié (développement de plans communs d'amélioration de la performance),
- en cas de risque faible et de profit potentiel faible, l'objectif est tactique : rechercher des prestations supplémentaires, minimiser le temps passé à la gestion des marchés,
- en cas de risque faible et profit potentiel fort, on choisira le profit, qui consiste à mettre en concurrence régulièrement les fournisseurs.

Ces principes permettent à l'acheteur de définir la stratégie la plus adaptée, et par exemple de faire le choix d'une négociation dans certaines situations « à risques » ou pour lesquelles les coûts de transaction pourraient être supérieurs au bénéfice escompté par la mise en concurrence. Cependant, la nécessité de respecter les obligations du code des marchés publics, qui privilégie clairement la mise en concurrence, réduit considérablement la marge de manœuvre de l'acheteur dans ce domaine. Mais par ailleurs, la mise en concurrence suppose la définition de médicaments substituables, notion complexe au carrefour de préoccupations juridiques, économiques et cliniques, que nous étudierons dans la section suivante.

Section 2- Notion d'équivalence thérapeutique

Ce paragraphe est issu de l'article :

L'équivoque de la notion d'équivalence thérapeutique en France.

Juillard-Condat B, Taboulet F.

Revue de Droit sanitaire et social, accepté avec réduction.

Etymologiquement, le terme « équivalence » signifie de valeur égale (*aequivalens*). S'agissant des médicaments, on parle « d'équivalents thérapeutiques » lorsque la valeur thérapeutique de deux médicaments est considérée comme égale. Ainsi, en retenant les critères cliniques, l'équation suivante est posée : (le médicament A = le médicament B). Le sens de cette équation peut être approfondi en se référant à la définition juridique du médicament. Un produit peut être qualifié de médicament, soit parce qu'il répond à la définition du médicament par présentation, soit à celle du médicament par fonction soit éventuellement à ces deux définitions. La dualité présentation / fonction peut être transposée dans le contexte de l'équivalence thérapeutique : un médicament peut ainsi être d'emblée présenté par son fabricant comme équivalent à un autre produit. Mais il existe aussi des cas où ce sont des « instances » extérieures au fabricant qui établissent l'équivalence, parce qu'elles jugent que les deux médicaments concernés peuvent être considérés comme identiques sur le plan de leur fonction, au sens pharmacologique du terme. L'équation d'identité recouvre donc en fait plusieurs réalités, mais n'a pas d'existence juridique propre. Il s'agit donc dans un premier temps, pour circonscrire le sujet, de repérer les notions qui dans

le code de la santé publique et celui de la sécurité sociale définissent et utilisent une équation d'identité entre deux médicaments (A). Cet état des lieux montre que la définition de l'équivalence mêle des éléments objectifs et des éléments relatifs et subjectifs, et que les conséquences sanitaires et économiques de l'octroi de ce statut sont sources de vives contestations qui mènent parfois jusqu'aux tribunaux, mais aussi de comportements stratégiques de la part des acteurs impliqués (B).

A. Equivalence thérapeutique selon la règle de droit

L'existence juridique de l'équivalence thérapeutique peut prendre deux formes. D'une part, le droit peut poser la définition de l'équation d'équivalence entre deux médicaments, en précisant notamment ses critères et son auteur (1). D'autre part, ce sont également des textes juridiques qui délimitent les conséquences de l'octroi de ce statut d'équivalent, qu'il s'agisse de droits ou de devoirs spécifiques (2).

1) Définitions juridiques de l'équivalence thérapeutique

De même qu'un produit peut être qualifié de médicament par présentation ou par fonction, deux médicaments peuvent être qualifiés d'équivalents par « présentation » ou par « fonction ». L'auteur d'une équivalence par présentation est le fabricant qui choisit de présenter aux instances d'évaluation un médicament comme équivalent à un autre, pour bénéficier d'un accès simplifié au marché. La présentation explicite de l'équivalence est en effet déterminante pour avoir droit à une procédure AMM « allégée ». Dans tous les autres cas, le fabricant n'a aucun intérêt à présenter son médicament comme équivalent à un autre. Ce sont alors des instances d'évaluation, communautaires, nationales ou locales, qui, à l'issue d'un travail collégial, établissent l'équation d'identité entre deux médicaments, à partir de données reflétant essentiellement la fonction pharmacologique et clinique des médicaments.

Le fabricant est donc le premier décideur en matière de revendication d'équivalence, habituellement en amont du processus de recherche et développement du médicament et de la phase d'évaluation médico-administrative, si les règles relatives à la propriété intellectuelle l'y autorisent. Le choix réalisé par le fabricant avant l'AMM et en vue de l'AMM confère au produit un statut, celui de médicament générique ou de médicament biologique similaire : le nouveau médicament est ainsi défini comme une copie d'un produit de référence ; il n'a

d'existence que par rapport à son comparateur *princeps*. La commercialisation de ces copies est subordonnée à l'expiration des brevets d'invention protégeant les spécialités de référence. Elles ne peuvent donc être commercialisées qu'à l'expiration d'une période de dix ans suivant l'autorisation initiale de mise sur le marché de la spécialité de référence. Cette période est portée à onze ans si pendant les huit premières années suivant l'autorisation de la spécialité de référence, le titulaire de celle-ci obtient une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles considérées « comme apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes, sans préjudice de l'évaluation du service attendu par la Haute Autorité de santé »⁸⁰.

La qualification de médicament générique nécessite trois conditions : la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et la démonstration par des études de biodisponibilité appropriées de la bioéquivalence avec la spécialité de référence^{81,82,83}. Des précisions sont apportées par le code de la santé publique⁸⁴ sur l'identité de la composition qualitative et l'identité des formes pharmaceutiques : les « différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate » sont considérées comme constituant une même forme pharmaceutique. De plus, « les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif » sont considérés un même principe actif, sauf « s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ». Cette disposition s'accompagne d'exigences spécifiques puisque « des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'AMM⁸⁵ ».

C'est la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie, transposant la directive du 31 mars 2004, qui a opéré cette extension de définition. Or elle sert de base à la notion de groupe générique, qui définit lui-même le champ de la substituabilité dans le circuit officinal. Cette notion de groupe générique a également été élargie par la loi citée ci-dessus, introduisant des dérogations pour classer dans un même groupe générique, en l'absence de spécialité de référence, les spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes

⁸⁰ Article L. 5121-10-1 csp

⁸¹ Article L. 5121-1 csp.

⁸² Décret 97-221 du 13 mars 1997. La biodisponibilité désigne « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action » et la bioéquivalence « l'équivalence des biodisponibilités.

⁸³ Article R. 5121-5 csp. Une spécialité de référence est une spécialité dont l'AMM a été délivrée au vu d'un dossier complet et si elle est ou a été commercialisée en France.

⁸⁴ Article L. 5121-1 csp

⁸⁵ Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie

actifs, la même forme pharmaceutique et dont les « caractéristiques en terme de sécurité et d'efficacité » sont équivalentes.

Si le premier point de cette dérogation n'introduit sur le plan des critères de l'équivalence aucune nouveauté par rapport à la définition du médicament générique, le deuxième point constitue en revanche une modification importante : la notion de bioéquivalence disparaît au profit de l'équivalence des « caractéristiques en terme de sécurité et d'efficacité ». Les frontières de la substituabilité se trouvent donc élargies, de critères strictement chimiques à des critères plus larges d'efficacité et de sécurité équivalentes.

Le cas des médicaments biologiques, c'est-à-dire 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* »⁸⁶, a été individualisé récemment. En effet, des différences liées à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication font que deux médicaments biologiques ne peuvent pas remplir les conditions de médicaments génériques. La notion de médicament biologique similaire a donc été introduite dans le code de la santé publique⁸⁷ : « 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 pour être regardé comme une spécialité générique »⁸⁸. Comme pour les médicaments génériques, leur commercialisation ne peut intervenir qu'à l'issue d'une période de dix ans suivant l'autorisation initiale de mise sur le marché de la spécialité de référence.

Mais l'équivalence peut aussi être posée par des tiers : deux au niveau national –la Caisse nationale d'Assurance maladie (CNAM) et la Haute autorité de santé (HAS)-, et un au niveau local, la Commission médicale d'établissement. L'équation d'identité peut ne pas être directement affirmée, et résulte alors, par déduction, des conclusions de l'évaluation. Ou elle peut être établie de manière très explicite ; c'est le cas du travail émanant du payeur, la CNAM, que nous envisageons tout d'abord.

En effet, l'expression « équivalent thérapeutique » a été introduite en 1998 par la CNAM avec le Guide des équivalents thérapeutiques destiné aux prescripteurs. La publication de la dernière version date du 9 mai 2005. Ces « équivalents thérapeutiques » ont la même fraction thérapeutique, la même dénomination commune internationale (DCI), le même dosage par

⁸⁶ Article L. 5121-1 csp

⁸⁷ Loi 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation du droit communautaire dans le domaine du médicament

⁸⁸ Article L. 5121-1 csp

unité de prise. Le groupe dit "équivalent thérapeutique" peut donc rassembler des formes pharmaceutiques différentes, des dosages différents, mais de même voie d'administration, à condition qu'elles fournissent à l'organisme la même quantité de principe actif par unité de prise. La notion d'équivalents thérapeutiques est donc plus large que celle de médicaments génériques, l'identité des formes pharmaceutiques et *a fortiori* la bioéquivalence n'étant pas requises.

Toujours au niveau national, l'équation d'identité peut figurer dans les référentiels « recommandations de bonne pratique », émis par la HAS et par l'AFSSAPS⁸⁹, et définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données »⁹⁰ ; le code de déontologie médicale impose en effet au prescripteur d'assurer des soins fondés sur les données acquises de la science⁹¹. Les recommandations résultent « d'une analyse et d'une synthèse objectives de la littérature scientifique, des avis d'experts et de professionnels et des enquêtes de pratiques, permettant d'établir un état des connaissances à un moment donné sur un thème précis »⁹². Le lien entre données acquises de la science et recommandations de bonnes pratiques élaborées par les instances nationales a été clairement établi par le Conseil d'Etat⁹³. Ces recommandations peuvent constituer une source de définition d'équivalents thérapeutiques ; par exemple, celles relatives au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate⁹⁴ indiquent : « il n'y a pas d'essai de méthodologie satisfaisante permettant d'établir la supériorité de l'une des trois classes thérapeutiques (alpha bloquants, inhibiteurs de 5 alpha réductase, phytothérapie) ». Et encore, au sein de la famille des alpha bloquants, « la supériorité de l'un ou l'autre des alpha bloquants n'a pas été démontrée ». Dans le cadre du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, cette recommandation établit donc indirectement l'équivalence entre les trois classes thérapeutiques, et au sein de celle des alpha bloquants, entre les molécules. Les équivalences définies dans le cadre des recommandations s'affranchissent donc de l'identité des principes actifs, voire de l'appartenance à une même classe thérapeutique.

⁸⁹ Article L. 162-12-15 css

⁹⁰ www.has.fr

⁹¹ Article R. 4127-32 csp

⁹² Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les recommandations pour la pratique clinique : base méthodologique pour leur réalisation en France. 1999

⁹³ Conseil d'Etat, décision du 12 janvier 2005, 256001, publiée au recueil Lebon

⁹⁴ HAS. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Recommandation pour la pratique clinique, 2003.

D'autres équations d'identité sont établies par la HAS, mais de manière implicite ; elles découlent d'une simple déduction logique, puisque affirmer qu'il n'y a pas de différence entre A et B revient à affirmer qu'ils sont équivalents. En effet, dans le cadre de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des spécialités agréées aux collectivités, la Commission de la transparence (CT), réalise des évaluations comparatives en utilisant notamment l'indicateur de l'ASMR. Nous avons vu dans le chapitre précédent que depuis 2004, seule « une amélioration des modalités d'utilisation, susceptible d'entraîner une meilleure prise en charge du patient avec un bénéfice clinique, pourra participer à la détermination de l'ASMR ». La reconnaissance d'une valeur thérapeutique ajoutée nécessite donc une preuve d'amélioration en termes d'efficacité ou de sécurité. Par conséquent, si la HAS estime qu'un nouveau médicament A n'apporte pas d'ASMR par rapport à un médicament B existant (soit une ASMR de niveau V), c'est que A n'est ni plus efficace ni mieux toléré que B, et que par conséquent, la prescription de A ou de B s'accompagne d'une efficacité et d'une tolérance jugées similaires. L'attribution d'une ASMR de niveau V constitue donc indirectement un jugement d'équivalence.

Au niveau local enfin, l'équation d'équivalence est appelée à être définie périodiquement dans chaque établissement de santé ; elle est alors officiellement rendue publique au sein de l'établissement et largement diffusée. C'est précisément l'une des missions des Commissions médicales d'établissement, dans le cadre de la définition de la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement. Les exemples ci-dessous sont extraits de l'analyse des médicaments référencés au CHU de Toulouse en 2005, analyse qui peut être considérée représentative de l'ensemble des CHU de France [131]. Parmi les 484 spécialités pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une équivalence validée au CHU de Toulouse, 45% soit 217 spécialités sont considérées comme équivalentes au niveau national. Parmi ces 217 spécialités, 76,5% sont des médicaments génériques. Parmi les 267 spécialités pharmaceutiques déclarées équivalentes à une autre spécialité au sein du CHU de Toulouse en 2005 sans l'être au niveau national, seulement 35 (soit 13%) impliquent des spécialités de DCI différentes. Le critère majeur de définition de l'équivalence au niveau local est donc l'identité des principes actifs.

Outre fabricants et instances d'évaluation, une troisième catégorie d'auteur d'équivalences doit être identifiée : le praticien. En effet, à partir des connaissances qu'il acquiert et de l'expérience qu'il se forge tout au long de son exercice professionnel, tout médecin hiérarchise de manière pragmatique l'arsenal thérapeutique et réalise des tris pour

créer, et éventuellement recréer sans cesse, sa propre panoplie. Ce travail de sélection s'impose effectivement dans la plupart des spécialités médicales en raison de la richesse de l'offre. Il se fait habituellement de manière informelle dans l'exercice libéral de la médecine, grâce notamment à la liberté de prescription, mettant ainsi en évidence la nature duale de la thérapeutique, science et art à la fois. Ces processus de classement et de sélection des médicaments comportent un bon nombre d'équations d'équivalence, et ce qui est considéré comme doublon est éliminé. Mais étant posées à l'échelle individuelle, le plus souvent sans formalisation, de manière plus ou moins empirique et non reproductible, et par conséquent non communicable, ces équivalences ne sont pas mentionnées par la règle de droit et ne seront pas davantage étudiées ici.

Sur le plan juridique, il semble que cette définition « individuelle » des équivalences thérapeutique revêt une importance capitale. Dans son arrêt Lilly France du 15 juin 1999, la Cour de Cassation a ainsi approuvé la Cour d'appel qui avait considéré que « l'interchangeabilité des médicaments ne dépend pas fondamentalement de leur identité physique ou chimique, mais de leur interchangeabilité fonctionnelle du point de vue du dispensateur, et donc, dans le cas des médicaments soumis à prescription, également du point de vue des médecins établis ». Le Conseil de la concurrence suit ces dispositions, en affirmant que « le marché est défini comme le lieu où se rencontrent l'offre et la demande pour un produit...Une substituabilité parfaite s'obtenant rarement, le Conseil considère que sont substituables, et par conséquent se situent sur un même marché, les produits dont on peut raisonnablement penser que les demandeurs les regardent comme des moyens entre lesquels ils peuvent arbitrer pour satisfaire une même demande »⁹⁵.

L'analyse du dispositif en vigueur a donc montré que quatre catégories d'équivalents thérapeutiques font l'objet d'une reconnaissance officielle : les médicaments génériques et biologiques similaires, les équivalents thérapeutiques de la CNAM, les médicaments d'ASMR V et, au sein des établissements de santé, les équivalents définis sous la responsabilité de la Commission médicale d'établissement. Certaines de ces catégories se recoupent partiellement : c'est le cas de l'équation d'identité posée dans le cadre du statut de médicament générique, reconnue par les autres auteurs d'équivalence (du moins ceux envisagés ci-dessus, car les prescripteurs le remettent en cause dans certains cas). En

⁹⁵ Autorité de la concurrence. Rapport annuel 2005.

revanche, la substituabilité théoriquement impliquée par l'attribution d'une ASMR de niveau V n'est pas systématiquement reconnue : au CHU de Toulouse, seulement 22% des médicaments d'ASMR V ont fait l'objet d'une décision de mise en équivalence.

De façon plus générale, la diversité d'objectifs, de points de vue, de cadre d'intervention des instances impliquées, explique qu'en pratique les jugements d'équivalence ne se recoupent pas. Deux axes peuvent être distingués : celui de la sécurité sanitaire, préoccupation première de l'AFSSAPS chargée d'identifier les spécialités génériques, et celui de la sécurité sociale, au travers des équivalents thérapeutiques de la CNAM ou des avis de la HAS. Mais une confusion des genres, déjà évoquée au chapitre précédent, s'exprime également ici : c'est une loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) qui a complété la définition des médicaments génériques dans le code de la santé publique, et les textes qui établissent les missions des Commissions médicales d'établissement ne tranchent pas clairement entre sécurité sanitaire et sociale.

2) Conséquences de l'octroi du statut d'équivalent

Pour chacune des catégories d'équivalents, le législateur a clairement souhaité tirer un profit économique de l'identité entre deux médicaments. Cette volonté se traduit par deux séries de mesures, celles concernant le prix des médicaments jugés équivalents, et celles destinées à favoriser l'accès au marché de ces produits.

Les premières visent directement la maîtrise des dépenses pharmaceutiques. Elles sont au nombre de trois et concernent :

- baisse de prix (d'environ 40% par rapport au princeps) et fixation d'un prix de référence pour les médicaments génériques⁹⁶
- obligation d'une « économie dans le coût du traitement médicamenteux pour les médicaments d'ASMR V⁹⁷
- mise en concurrence au moment de l'achat des équivalents définis par dans les établissements de santé ; cette mise en concurrence permet de référencer celui qui présente le meilleur rapport qualité prix, dans le respect des dispositions du code des marchés publics.

⁹⁶ Article L. 162-16 css

⁹⁷ Article R. 163-5 css

La deuxième série de mesures est destinée à favoriser l'accès au marché des médicaments équivalents thérapeutiques : allègement des exigences en vue de l'AMM, possibilité de substitution au stade de la prescription ou de la dispensation.

Le csp autorise les fabricants de médicaments génériques à présenter en vue de l'AMM des dossiers « allégés » pour bénéficier de l'exonération des résultats des essais pré cliniques et cliniques, le fabricant doit démontrer que « le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté »⁹⁸. Il doit pour cela apporter la preuve que « le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables » ; en France, cette exonération est soumise à l'avis de la Commission d'AMM⁹⁹. Dans le cas des médicaments génériques, mais également des médicaments biologiques similaires, la LFSS de 1999¹⁰⁰ autorise l'octroi de l'AMM avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée¹⁰¹. Toutefois le médicament générique ou biologique similaire ne pourra être commercialisé qu'à expiration du brevet. Mais ces dispositions permettent aux fabricants d'être « prêts » dès la date d'expiration du brevet, et constituent donc un avantage important pour les génériqueurs.

Quant aux règles accordant le droit de substitution thérapeutique, elles ont pour objet de faciliter l'accès au marché des équivalents thérapeutiques. Mais elles rejoignent encore l'objectif de maîtrise des dépenses, puisqu'on pose l'hypothèse que la substitution privilégiera un équivalent thérapeutique moins cher. Cette substitution est envisagée au stade de la prescription (équivalents thérapeutiques de la CNAM et recommandations de bonnes pratiques), à celui de la dispensation (médicaments génériques) ou aux deux (équivalents thérapeutiques définis par les Commissions médicales d'établissement). Enfin, dans ce dernier cas, « la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement »¹⁰² est le fruit d'une décision collégiale des prescripteurs de l'établissement, qui s'impose donc à chacun d'entre eux, et constitue de ce fait une incitation à la substitution lors de la prescription. Et même si le code de la santé publique ne l'explique pas, il est vraisemblable que le pharmacien de l'établissement soit amené à substituer des traitements prescrits non inscrits au livret, dans le cadre des équivalences thérapeutiques définies dans l'établissement.

⁹⁸ Article 10 du Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

⁹⁹ Article R. 5121-29 csp

¹⁰⁰ Loi n°99-1140 du 29 décembre 1999 de financement de la sécurité sociale pour 2000

¹⁰¹ Article L. 5121-10 csp

¹⁰² Article D. 6431-74 csp

L'octroi du statut d'équivalent thérapeutique a donc clairement une finalité économique, et cet objectif est atteint au prix de contreparties sanitaires, soit sous la forme de la réduction des exigences en vue de la mise sur le marché, soit du droit de substitution. Il faut bien souligner que certaines des conséquences octroyées par le droit aux médicaments équivalents thérapeutiques ont constitué une révolution majeure dans le domaine de la santé, comme ce fut le cas pour l'introduction du droit de substitution par le pharmacien dans le circuit officinal. Celui-ci n'était en effet jusqu'à la loi du 23 décembre 1998 autorisé à modifier une prescription que sous réserve de l'accord exprès et préalable du médecin, ou dans un « cas d'urgence » lorsque « l'intérêt du patient » l'exigeait. Ces bouleversements ont entraîné dès leur mise en place des contestations importantes, qui obéissaient dans un premier temps à des logiques d'acteurs (défense de la liberté de prescription et défense des intérêts économiques des industriels). Mais les remises en cause ultérieures soulignent la fragilité du concept de l'équivalence thérapeutique. Cette fragilité trouve son origine dans le déséquilibre entre les conséquences majeures de l'octroi d'une équivalence et les fondements de cette équation d'identité entre deux médicaments. Les problématiques sanitaires et économiques sont étroitement imbriquées, et constituent un double argument de conflit : susceptible de nuire à la sécurité sanitaire, le concept d'équivalence thérapeutique n'a pas toujours tenu ses promesses en terme de sécurité sociale.

B. Notion conflictuelle

Nous avons montré que même si les catégories d'équivalents thérapeutiques ne sont pas superposables, il y a toujours une constante : le statut d'équivalent est accordé en contrepartie du respect de certains critères et ses conséquences, d'ordre sanitaire (accès au marché des médicaments et autorisation de la substitution) et/ou économique, sont déterminantes pour la vie du produit. La différenciation des produits est en effet un enjeu économique crucial pour l'industrie, car elle leur permet de s'extraire de la notion de biens homogènes au sein desquels la concurrence s'applique efficacement pour faire baisser les prix.

C'est précisément à cause de l'importance de ces enjeux que ces équivalences sont tellement contestées. La contestation est bien souvent facile ; il suffit de s'appuyer sur les limites intrinsèques des critères de définition, propres à chaque catégorie d'équivalents, quel qu'ait été l'auteur de l'équation. Ces limites découlent de la nature continue de l'échelle de différence entre deux médicaments, inadaptée à la catégorisation. La validité de l'équation d'équivalence dépend en effet au cas par cas du choix des critères retenus et de la

détermination du seuil de précision. A toute catégorie d'équivalent, correspondent des « droits » spécifiques, l'accès au marché facilité du fait de l'allègement de l'évaluation initiale et de la possibilité de substitution, et en contrepartie des « devoirs », le respect de la protection des brevets pour les « copies », le respect de critères « sanitaires » et la diminution du coût de traitement. L'extension précise de ces deux champs est définie par la règle de droit qui tente de maintenir un équilibre entre les pressions contradictoires exercées par l'augmentation du déficit des régimes de protection sociale d'une part et l'accroissement des exigences de sécurité sanitaire d'autre part.

1) Contestation au nom des logiques d'acteurs

Cette contestation prend plusieurs formes : d'une part, celle d'une contestation au nom de la liberté de prescription, et d'autre part, celle d'une revendication permanente d'originalité et de singularité de la part des laboratoires pharmaceutiques.

a) Contestation au nom de la liberté de prescription

Le code de déontologie médicale indique que « le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance » et qu'il doit « limiter à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins¹⁰³ » ; il est par ailleurs tenu d'observer « la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins¹⁰⁴ ». Le code de déontologie pharmaceutique précise que « le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur », mais « par dérogation, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription¹⁰⁵ ».

C'est donc cette possibilité d'exclure la substitution qui garantit la liberté de prescription au médecin. Il faut cependant souligner que la confédération des syndicats médicaux français, d'ailleurs associée au syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP) a demandé dans une requête au secrétariat du contentieux du Conseil d'Etat, « l'annulation pour excès de

¹⁰³ Article R. 4127-8 csp

¹⁰⁴ Article L. 162-2-1 css

¹⁰⁵ Article L. 5125-23 csp

pouvoir du décret n° 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien¹⁰⁶ », requête finalement rejetée. Le Guide des équivalents thérapeutiques a également fait l'objet le 20 février 1998 d'une requête du SNIP demandant l'annulation de l'acte arrêtant la liste des équivalents thérapeutiques. Le Conseil d'Etat¹⁰⁷ a annulé cet acte, et a dans le cadre de cette requête jugé que cette liste « doit être regardée comme un document d'information à l'usage des prescripteurs qu'elle n'astreint à aucune obligation d'aucune sorte ».

Dans le contexte hospitalier, le livret constitue la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement. Fruit d'une décision collégiale des prescripteurs de l'établissement, ce livret s'impose donc à chacun d'entre eux, et ouvre la possibilité d'un « droit de substitution » au pharmacien de l'établissement. Les réticences médicales se traduisent en France par un faible investissement du corps médical dans la définition des équivalences [142]. Ainsi, la Cour des Comptes a rapporté que certains praticiens hospitaliers refusent [192] de considérer équivalentes des molécules princeps, de peur de « priver les malades d'effets bénéfiques mêmes non reconnus liés à une autre molécule »

b) Revendication permanente de singularité

Cette revendication se matérialise au sein de stratégies juridiques, commerciales et pharmaceutiques.

La stratégie « juridique » est abondamment utilisée par les laboratoires pharmaceutiques : elle consiste à retarder la commercialisation d'une copie en utilisant le droit des brevets. Un rapport de la Commission européenne [193] indique qu'il faut plus de 7 mois en moyenne pour qu'un médicament générique apparaisse sur le marché lorsque le princeps a perdu son exclusivité. Le rapport estime que les économies réalisées grâce à la mise sur le marché des génériques auraient pu être 20% supérieures à ce qu'elles ont été si la mise sur le marché était intervenue immédiatement après la fin de l'exclusivité. Ce rapport souligne également les stratégies de dépôts multiples de brevets autour d'une même spécialité pharmaceutique, créant un climat d'incertitude pour les génériqueurs : le nombre de différends en matières de brevets entre princeps et génériqueurs a ainsi été multiplié par 4 entre 2000 et 2007.

¹⁰⁶ Conseil d'Etat, décision du 7 juillet 2000, n° 210943 et 211064, mentionnée aux tables du recueil Lebon

¹⁰⁷ Conseil d'Etat décisions n° 203779 204071 204188 204266 204271 , mentionnés au tables du recueil Lebon

La stratégie « commerciale » peut se présenter sous plusieurs formes. C'est notamment le cas si une molécule générique a une alternative thérapeutique non générique. Dans l'hypothèse où le princeps générique n'est plus « soutenu » par son fournisseur, on peut constater un transfert de prescription au bénéfice de l'alternative thérapeutique non générique, notamment si le fournisseur de celle-ci développe une stratégie commerciale forte. Un tel transfert de prescription a pu être constaté au sein de la famille des hypolipémiants. De même, une réflexion doit être menée notamment dans le contexte hospitalier dans le cas où un antibiotique n'est générique que sous sa forme orale ; si le générique de la forme orale est référencé ainsi que le princeps de la forme injectable, le fournisseur du princeps est susceptible d'encourager la prescription de la forme injectable, cette influence n'étant pas contrebalancée par le fournisseur du générique (généralement peu présent sur le « terrain »). Ces exemples reposent sur l'hypothèse d'une influence de la visite médicale sur les pratiques de prescription, qui a été mise en évidence dans plusieurs études américaines [195-96]. Mais des pratiques commerciales semblent également être à l'œuvre en direction des organes chargés de l'octroi des AMM et/ ou du remboursement et du prix. La Commission européenne [193] relève 211 réclamations dans ce domaine, qui mettaient en doute la sécurité des génériques dans 75% des cas, leur manque d'efficacité dans 30% des cas, et des défauts de qualité dans 30% des cas. Ces pratiques de dénigrement des génériques pratiquées auprès des instances chargées de la sécurité sanitaire des médicaments ont également été rapportées à l'appui de saisines de l'Autorité de la concurrence, dans les affaires Janssen concernant le fentanyl transdermique¹⁰⁸, Sanofi concernant le clopidogrel¹⁰⁹.

Enfin, la stratégie « pharmaceutique » consiste à apporter une amélioration marginale pour éviter le statut d'équivalent. L'objectif est que les nouvelles formes drainent tout le marché, le laboratoire abandonnant la promotion du produit initial. Plusieurs stratégies sont identifiées [197], susceptibles de « gêner » la définition des équivalences :

- développement de nouvelles formulations telles que nouveau mode d'administration ou libération prolongée ;
- mise sur le marché de nouveaux dosages permettant notamment de diminuer le nombre de prises quotidiennes ;

¹⁰⁸ Ratiopharm accuse Janssen d'avoir incité l'AFSSAPS à diffuser des mises en garde lors de l'inscription du fentanyl sur le répertoire des groupes génériques.

¹⁰⁹ Dans cette affaire, Sanofi aurait transmis des courriers à l'EMA, afin d'attirer son attention sur les résultats d'études menées par Sanofi sur les sels de clopidogrel utilisés par les laboratoires concurrents, « révélant des impuretés potentiellement cancérogènes à des taux supérieurs aux recommandations européennes ».

- production des associations d'une molécule avec une autre ;
- développement de nouveaux isomères de médicaments existants en mettant en évidence des propriétés différentes du produit initial.

Le rapport de la Commission européenne [193] indique à ce sujet que la mise en place de produits de « seconde génération » a été observée dans 40% des cas, ces produits étant lancés en moyenne 17 mois avant la fin de l'exclusivité du produit de première génération. Dans certains cas, un retrait du marché du médicament de première génération est intervenu quelques mois après la commercialisation du médicament de seconde génération.

2) Limites intrinsèques

Ces limites concernent les critères sur lesquels s'appuie la définition de l'identité des médicaments (*a*), l'interprétation des résultats des études cliniques (*b*), mais aussi de la rareté des études comparatives versus traitement de référence (*c*). Elles traduisent le dilemme permanent des autorités entre objectifs de sécurité sanitaire et contraintes économiques.

a) Limites liées aux critères de définition de l'équivalence

Concernant le domaine de la copie médicamenteuse, les notions de bioéquivalence, d'identité des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate et d'identité des différents sels d'un principe actifs sont susceptibles d'être remises en cause.

L'identité des propriétés de sécurité et d'efficacité des génériques avec la spécialité de référence est assurée par la démonstration que le principe actif possède un profil pharmacocinétique superposable au médicament princeps, ce qui s'évalue par le paramètre de bioéquivalence. L'intervalle toléré de bioéquivalence est -20%/+25%, en vertu de la ligne directrice de l'EMA relative à la biodisponibilité et à la bioéquivalence¹¹⁰, ce qui signifie que l'intervalle de confiance à 90% des paramètres pharmacocinétiques d'aire sous la courbe (AUC) et de concentration maximale (Cmax) doivent être inclus dans l'intervalle [0.8-1.25]. A titre de comparaison, les recommandations relatives à la qualité de fabrication d'un médicament autorisent un intervalle de 95% à 105% pour la quantité de principe actif présente et de 90% à 110% pour la quantité d'excipients. L'intervalle de bioéquivalence toléré est sujet à discussion dans certaines situations à risque : par exemple, les médicaments à marge

¹¹⁰ EMA. Note for guidance on the Investigation of bioavailability and bioequivalence. Décembre 2010.

thérapeutique étroite et les patients chez lesquels il est recommandé de ne pas faire de substitution (épileptiques, sujets très âgés notamment cardiaques, asthmatiques, diabétiques). A l'étranger, de nombreuses sociétés savantes ont émis des recommandations concernant les antiépileptiques. Les positions les plus tranchées ont consisté à recommander soit de ne jamais substituer (Ecosse), soit de ne jamais substituer sans l'accord du médecin traitant (position de 2006 de l'American Association of Neurology). La Ligue Française contre l'Epilepsie a pris en juillet 2007 une position assez proche. La position de l'AFSSAPS est de rappeler aux prescripteurs concernés « qu'ils peuvent s'opposer à la substitution, en mentionnant « non substituable » sur l'ordonnance des patients pour lesquels ils le jugent utile ». Les mises en garde de l'AFSSAPS concernant la substitution ont également concerné le fentanyl¹¹¹. L'AFSSAPS a rappelé qu'« une surveillance attentive du patient en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence, ou spécialité générique par spécialité générique) ». L'AFSSAPS a interrogé les agences européennes à ce sujet : sur 17 réponses obtenues, 4 interdisent la substitution, 9 l'autorisent sans restriction, et 4 sous conditions. Enfin, dans le cadre changement entre deux spécialités à base de levothyroxine, l'AFSSAPS rappelle qu'une surveillance particulière est nécessaire, du fait de la sensibilité de l'équilibre thyroïdien du patient à de très faibles variations de doses¹¹². L'Autorité de la concurrence, confrontée à plusieurs reprises à ces mises en garde, a souligné qu'elles n'étaient pas spécifiquement dirigées contre les médicaments génériques, dans la mesure où elles concernaient tous les cas possibles de substitution, mais a néanmoins souligné que sur un marché dominé par le princeps, « toute mention relative au risque d'une substitution entre spécialités ne peut viser que le générique ». L'Autorité de la concurrence se déclare toutefois incompétente pour « apprécier les modalités de mise en œuvre par l'AFSSAPS de ses prérogatives de puissance publique ».

Concernant l'identité des formes pharmaceutiques, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate ne sont pas toujours considérées comme équivalentes au sein des établissements de santé : ainsi une gélule que l'on peut ouvrir sera préférée pour des questions de commodité d'administration, à un comprimé à ne pas écraser ; un comprimé effervescent sera préféré à une gélule dans la mesure où certains patients peuvent boire une solution ou une suspension obtenue à partir d'un comprimé effervescent mais ne peuvent pas

¹¹¹ AFSSAPS. Substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl. Lettre aux prescripteurs, 10/12/2008

¹¹² AFSSAPS. Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique. Lettre aux professionnels de santé, 25/05/2010.

avalier une gélule ; enfin, certaines formes orales à libération immédiate autorisent l'administration par sonde digestive et présentent donc un intérêt supplémentaire. La mise en équivalence de formes pharmaceutique orales à libération immédiate et prolongée, telle que proposée dans le Guide des équivalents thérapeutiques (théophylline, trihexyphénidyle) n'est en général pas acceptée au niveau local.

Enfin, dans le cadre de la définition des médicaments génériques, les « différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif » sont considérés étant un même principe actif, sauf « s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ». A partir de quel niveau considère-t-on que les propriétés sont « sensiblement » différentes ?

Au-delà des remises en cause des critères de bioéquivalence, d'identité des formes pharmaceutiques et des différents sels, une autre limite « transversale » des équations d'identité provient de conflits qui peuvent exister entre les critères scientifiques de définition de l'équivalence et la notion d'indication thérapeutique issue de l'AMM : deux spécialités pharmaceutiques peuvent remplir toutes les conditions requises pour établir l'identité (A=B) mais présenter des indications AMM différentes. En effet, l'indication de l'AMM est déterminée en fonction du dossier déposé par le laboratoire pharmaceutique. Tous les acteurs impliqués dans la définition d'équivalences thérapeutiques ne sont pas confrontés à ce problème : la Commission d'AMM et le décideur hospitalier peuvent y être confrontés, alors que la HAS utilise comme préalable à ses analyses le cadre de l'AMM, que ce soit dans les avis de la CT (l'attribution possible de niveaux d'ASMR différents pour les indications d'une même spécialité pharmaceutique) ou les recommandations de bonnes pratiques. Les COMEDIMS des établissements de santé sont fréquemment confrontées à ce problème : c'est par exemple le cas du porfimère sodique qui existe dans la spécialité Photobarr® avec l'indication photothérapie dynamique dans le cancer de l'œsophage et dans la spécialité Photofrin® avec l'indication photothérapie dynamique dans le cancer du poumon non à petites cellules. Si la COMEDIMS décide de mettre en équivalence ces deux spécialités, la conséquence sera la prescription hors AMM. La même problématique peut se rencontrer pour les médicaments génériques. Dans le cadre des AMM octroyées aux médicaments génériques, « ne doivent pas être incluses les parties du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament de référence renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui étaient encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur

le marché.»¹¹³. Dans le compte rendu de la Commission d'AMM n°398 du 16 mars 2006, il est précisé que l'avis de la Commission d'AMM a été sollicité suite aux demandes des titulaires d'AMM génériques du ramipril de supprimer une indication thérapeutique encore protégée par brevet sur l'AMM de la spécialité princeps. Un avis favorable a été émis à l'unanimité, à la suppression de l'indication basée sur les résultats de l'étude HOPE « Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.

Une autre illustration est apportée par le cas des génériques du clopidogrel. En effet, contrairement au princeps, les génériques ne possèdent pas l'indication dans le syndrome coronaire aigu en association à l'aspirine, cette indication étant encore protégée par un brevet. L'identité d'indications thérapeutiques n'étant pas au nombre des conditions d'identification des spécialités génériques, les pharmaciens sont légalement habilités, eu égard à l'identité de la composition des spécialités, à substituer une spécialité générique à une spécialité de référence, y compris lorsque les autorisations de mise sur le marché des deux spécialités ne visent pas les mêmes indications thérapeutiques¹¹⁴. Dans le cas du clopidogrel, l'AFSSAPS souligne qu'il s'agit d'un strict problème juridique et non d'une question thérapeutique, « l'association du princeps ou du générique à l'aspirine dans l'indication SCA étant indifférente ».

b) Interprétation des résultats des études cliniques

Tous les acteurs impliqués dans la définition des équivalents sont confrontés à la question de l'interprétation des études cliniques. Cette problématique se pose pour les études de bioéquivalence destinées à conférer le statut de médicament générique, même si la preuve de la bioéquivalence est encadrée par des recommandations officielles. Elle se pose donc de façon encore plus aiguë lorsque la définition des équivalents repose principalement sur le résultat d'études cliniques, sans critères liés à la molécule et/ou à la forme pharmaceutique. C'est le cas pour la cotation d'absence d'amélioration du service médical rendu, pour les équivalences établies dans le cadre des recommandations de bonne pratique, ou encore des équivalences établies par les COMEDIMS des établissements de santé. L'interprétation des

¹¹³ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

¹¹⁴ Conseil d'Etat, 1ère et 2ème sous-sections réunies, du 23 juillet 2003, 246716, mentionné aux tables du recueil Lebon

résultats est débattue d'une part à cause des limites « classiques » de toute étude clinique : nombre de patients inclus, comparabilité des groupes de patients inclus, nature du critère de jugement (intermédiaire, combiné). D'autre part, l'interprétation de ces études repose sur des principes statistiques dont l'objectif est de limiter les biais : une hypothèse est formulée au départ, et les résultats sont interprétés en fonction de l'existence ou de l'absence de différence statistiquement significative entre deux résultats, ce qui permet d'accepter ou de rejeter l'hypothèse initiale. La décision repose de ce fait sur la mise en évidence d'un effet dont la survenue du seul fait du hasard est fortement improbable.

L'hétérogénéité des équivalences établies dans les établissements de santé, déjà évoquée dans le précédent chapitre, illustre ce point. L'étude réalisée sur les CHU français [198] présentée en annexe 3 a montré qu'au sein de neuf classes thérapeutiques, le nombre de molécules référencées variait du simple au double, et le nombre de spécialités pharmaceutiques référencées variait du simple au triple. Des études américaines ont montré que, pour une même famille thérapeutique, le recours à la définition d'équivalents, et donc à la substitution thérapeutique, est variable en fonction des établissements : selon une étude publiée en 2002 réalisée sur 192 hôpitaux universitaires et 217 non universitaires [199], 47% des hôpitaux universitaires pratiquent la substitution au sein des fluoroquinolones, contre 62% des hôpitaux non universitaires ; à l'inverse, 53% des hôpitaux universitaires ont défini des équivalences au sein des inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase, contre 48% des hôpitaux non universitaires. Une autre étude [200] a montré que sur dix établissements étudiés, le nombre de bêta bloquants référencés variait de trois à six, celui d'anti-inflammatoires non stéroïdiens de cinq à douze, et celui d'antidépresseurs tricycliques de quatre à sept.

c) Limites liées au manque d'études comparatives

Le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain prévoit que « d'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous la forme d'essais comparatifs, et si possible randomisés et le cas échéant contre un placebo et contre un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue : toute autre manière de procéder doit être justifiée ». Le traitement attribué au groupe témoin peut varier selon les cas ; il dépend notamment de considérations éthiques et du domaine thérapeutique. De même, la guideline ICH¹¹⁵ E10 indique à ce sujet que la preuve d'efficacité est plus clairement apportée par « la

¹¹⁵ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

démonstration de la supériorité par rapport à des médicaments comparables », et l'article 29 de la déclaration d'Helsinki¹¹⁶ indique que « les avantages, risques, contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques, ou de prévention en usage ». Malgré ces dispositions, une étude concernant les nouveaux médicaments et nouvelles indications entre 1990 et 1991 d'une part, entre 2000 et 2001 d'autre part [178] montre que sur les deux périodes, un quart des AMM sont accordées sans études comparatives versus traitement de référence. Sur la première période, 11,9% des dossiers contiennent des essais versus placebo et 13,5% des essais non comparatifs ; sur la deuxième période étudiée, ces pourcentages sont respectivement de 20% et 3,75%. Il est vrai que la délivrance de l'AMM est soumise au respect de critères fondamentaux (qualité, sécurité, efficacité) dont l'appréciation ne nécessite pas d'évaluations comparatives. Mais cette lacune en évaluations comparatives versus traitement de référence est également constatée par les instances chargées de l'évaluation en vue de la prise en charge par la sécurité sociale. Elle conduit dans certains cas la Commission de la transparence à ne pas évaluer d'ASMR. C'est ainsi qu'une analyse effectuée parmi les médicaments référencés au CHU de Toulouse en 2005 [131] a montré qu'une évaluation de l'ASMR n'était disponible que pour 16% des médicaments référencés.

Il est bien évident que cela traduit une réticence majeure des laboratoires pharmaceutiques à conduire de telles études, et cette réticence n'est qu'un aspect de leur stratégie anticoncurrentielle.

La Cour des comptes a souligné en 2002 que « les hôpitaux français utilisent trop rarement la possibilité de mettre en concurrence des molécules brevetées équivalentes, contrairement à des pays voisins (comme l'Allemagne) ». Elle ajoute que cette situation est en partie la conséquence de l'insuffisance d'évaluation indépendante des médicaments destinés à l'hôpital et d'absence de liste des équivalents thérapeutiques objectivement établie et officiellement diffusée. En 2007, la Cour des comptes confirme ses propos en identifiant parmi les leviers de la politique d'achat des médicaments dans les hôpitaux le principe de la « déprolifération », qui consiste à réduire le nombre de spécialités achetées en concentrant les référencements des produits équivalents sur l'un d'eux ; elle rappelle qu'il manque pour cela une « information

¹¹⁶ Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale relative aux principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains

opérationnelle précise, commode d'accès et portant la marque d'une autorité incontestable », qui constitue un domaine d'action possible des pouvoirs publics.

L'AFSSAPS oppose que la démarche qui consiste à généraliser la mise en concurrence des molécules brevetées équivalentes est susceptible de présenter un risque pour la santé publique [107]. Elle considère que sa responsabilité est de séparer les notions d'équivalence thérapeutique, de bioéquivalence et de génériques et de rappeler, comme cela a déjà été fait pour le cahier des équivalents thérapeutiques proposés par le sécurité sociale le danger d'assimiler deux médicaments proches en les considérant comme génériques. Chaque médicament a son rapport bénéfice risque qui lui est propre même au sein d'un même classe ; il faut être prudent dans les jugements d'équivalence, cette évaluation devant prendre en compte l'expérience clinique et surtout le suivi au cours des années postérieures à la mise sur le marché. Dès lors deux molécules princeps à moins de partager la même DCI ne peuvent pas être considérées comme équivalentes et être purement et simplement mises en concurrence.

La controverse entre la Cour des Comptes et l'AFSSAPS est emblématique de la question de l'équivalence thérapeutique, au carrefour de questions sanitaires et économiques. En effet, la théorie économique implique que la concurrence au sein d'un groupe défini comme homogène par les autorités ne pourra pas se faire sur la qualité (ou alors par des éléments jugés secondaires par le législateur), mais devra porter essentiellement sur les prix. Ce sont précisément ces mécanismes qui s'illustrent dans le choix de l'offre économiquement la plus avantageuse, qui nous allons envisager dans la section suivante.

Section 3- Choix de l'offre économiquement la plus avantageuse

Cette section a fait l'objet de la publication suivante :

Pondération des critères d'attribution des offres : application à l'achat de médicaments. Juillard-Condât B, Blaisot M, Lafont J, Durand MC. Gestions Hospitalières, n° 479, octobre 2008

Nous avons vu dans la section précédente que la définition des équivalents thérapeutiques joue un rôle majeur dans le processus d'achat et nécessite une collaboration entre l'acheteur, qui désigne la personne qui met en œuvre la politique achat et qui est responsable des

relations avec les fournisseurs, et la Commission médicale de l'établissement, afin que les décisions d'équivalence se traduisent par une mise en concurrence effective des fournisseurs. Juridiquement, le partage des rôles est flou entre ces deux acteurs ; dans la pratique, il semble que la commission chargée de la politique du médicament se prononce sur la définition pharmacologique des équivalences, et que l'acheteur complète cet avis par sa connaissance du marché pour définir les conditions de la mise en concurrence ; il semble aussi que ce soit à l'acheteur qu'est dévolu le rôle du choix entre les réponses équivalentes suscitées par cette mise en concurrence. Le code des marchés publics définit les modalités de définition de l'offre « économiquement la plus avantageuse » : le pouvoir adjudicateur se fonde soit sur une pluralité de critères non discriminatoires liés à l'objet du marché, soit sur le seul critère du prix . Dans le cas du recours à plusieurs critères, la question de la combinaison de ces critères se pose. Jusqu'en 2006, le CMP imposait une hiérarchisation des critères, ce qui consiste à classer les critères par ordre décroissant d'importance. Depuis août 2006, le CMP impose une nouvelle méthode de combinaison des critères de sélection des offres : la pondération. Elle consiste à attribuer à chaque critère un coefficient traduisant l'importance donnée ; la somme pondérée des notes obtenues pour chacun des critères permet d'obtenir la note globale d'une offre, en fonction de laquelle elle sera classée. Cette méthode implique donc que chaque offre soit notée pour chacun des critères choisis. En vertu de la liberté conférée aux acheteurs publics, le code ne prévoit pas de modalités spécifiques en matière de pondération des critères : chaque acheteur doit donc élaborer sa propre méthode en fonction de l'importance respective qu'il entend donner à chacun des critères et des sous-critères de sélection des offres qu'il a définis. La difficulté pour l'acheteur est de traduire le plus fidèlement possible ses préférences sous la forme de coefficients de pondération, mais aussi de modalités de notation des offres. Interrogé sur ce point, le ministère de l'économie conseille aux acheteurs « de mesurer l'impact des modalités retenues sur le classement des offres lors de l'établissement de la pondération »¹¹⁷.

C'est précisément cet impact que se propose d'analyser cette étude, à partir des résultats obtenus lors de la procédure d'achat des médicaments au CHU de Toulouse pour la période 2007-2009: l'objectif est d'évaluer l'impact des modalités de notation des offres et de la pondération des critères sur le classement des offres, mais aussi sur les conséquences économiques des choix.

¹¹⁷ Réponse du ministère de l'économie, des finances et de l'industrie à la question écrite n°21229, publiée dans le JO Sénat du 08/03/2007, page 534

A. Modalités de définition de l'offre économiquement la plus avantageuse

1) Critères de choix des offres

Les critères de choix sont liés à l'objet du marché, ils doivent être objectifs, opérationnels et non discriminatoires. Leur élaboration passe par la « définition de fonctions qui par leur somme seront considérées comme étant l'expression du besoin » [201] ; trois types de fonction sont le plus souvent repérés : fonction qualité, fonction coût, fonction de progrès. Nous n'envisagerons dans cette étude que les fonctions de qualité et de coût. Parmi les critères proposés par le code des marchés publics, les notions de valeur technique, de qualité, de prix, de service après vente et délai de livraison sont pertinents dans le contexte de l'achat de médicaments dans un établissement de santé. Ces deux derniers critères se justifient par le fait que l'achat de médicaments dans le cadre de marchés à bons de commande constitue un contrat de type relationnel [202], puisqu'une relation s'établit entre offreur et acheteur du fait d'un étalement dans le temps des prestations. L'évaluation de la qualité d'une offre passe donc par l'appréciation de plusieurs sous critères relatifs à la qualité technique et à la qualité du service fourni. Les sous critères utilisés pour évaluer la qualité des offres dans le cadre de la procédure d'achat de médicaments au CHU de Toulouse sont présentés dans la figure 24.

2) Notation des offres

L'appréciation des critères choisis pour la sélection des offres se traduit par une note, qui dans le cadre de notre étude sera attribuée sur vingt points. Deux cas de figure doivent être distingués lorsqu'on veut attribuer une note à un critère [203]:

- soit il existe des éléments chiffrés d'appréciation des offres : on utilise alors une méthode de notation proportionnelle ou linéaire, ou encore une notation par intervalle, dite en « marche d'escalier »
- soit les critères sont uniquement qualitatifs (non chiffrés), ils seront appréciés sur une échelle.

La notation du prix entre dans la première catégorie. Les formules de conversion du prix en note utilisées dans les méthodes inversement proportionnelle et linéaire sont :

- méthode inversement proportionnelle :

$$\text{note de l'offre X} = \frac{20 * \text{montant offre minimum}}{\text{montant offre X}}$$

- méthode linéaire :

$$\text{note de l'offre X} = \frac{20 * (\text{montant de l'offre maximum} - \text{montant de l'offre X})}{(\text{montant de l'offre maximum} - \text{montant de l'offre minimum})}$$

Dans le cadre de la procédure d'achat de médicaments au CHU de Toulouse, nous avons choisi la méthode inversement proportionnelle.

Concernant la notation de la qualité des offres proposées, les modalités diffèrent selon que les critères sont qualitatifs ou quantitatifs. Pour des critères quantitatifs, la notation se fait soit en marche d'escalier, soit par une méthode linéaire [4]. Pour les critères qualitatifs, on distingue :

- la notation directe qui consiste à attribuer directement une note à chaque offre ; la notation se fait dans ce cas de manière comparative, le rapport d'analyse précisant par exemple, A obtient une note supérieure en raison d'un élément technique supérieur à l'offre B ;
- le barème de notes : les appréciations qualitatives sont formalisées et définies avant la consultation ; chaque niveau de performance fait l'objet d'une appréciation aussi explicite que possible
- la notation par classement des offres : elle ne tient compte que des relations de supériorité et d'infériorité entre les offres sans quantifier les écarts.

Les modalités de notation des critères de qualité utilisés dans notre étude sont présentées dans la figure 24.

Figure 24. Modalités de notation des critères de qualité des offres.

Nom du critère	Type de critère	Modalités de notation
Qualité technique et clinique du produit (85%)		
Données AMM et autres référentiels institutionnels (5 points)	Qualitatif	Notation par classement
Qualité de la présentation (10 points)	Qualitatif	Barème de notes (forme orales sèches) Notation par classement (autres cas)
Facilité d'administration (5 points)	Qualitatif	Notation par classement
Qualité du service fourni (15%)		
Minimum de commande (5 points)	Quantitatif	Notation en marches d'escalier
Taux d'escompte (5 points)	Quantitatif	Notation en marches d'escalier
Reprise des périmés (5 points)	Qualitatif	Notation par classement

3) Pondération des critères

Les critères de sélection des offres n'ayant pas tous la même importance pour les utilisateurs, des coefficients de pondération leur sont attribués. Ces coefficients sont attribués aux fonctions (qualité et coût) : on parle de pondération qualité prix. Des coefficients peuvent également être affectés aux sous critères utilisés pour établir la note de qualité.

Dans notre étude, la pondération qualité/prix a été définie empiriquement : 70% pour le critère qualité et 30% pour le critère du prix. A l'intérieur du critère qualité, une pondération de 85% a été attribuée à la qualité technique et clinique du produit, et une pondération de 15% à la qualité du service.

B. Mesure de l'impact sur le choix des offres

Deux facteurs explicatifs du classement des offres ont été identifiés : les modalités de notation des offres et le choix de la pondération qualité/prix. En fonction des offres reçues par lot, la notation et la pondération ne sont décisives que dans certains cas. Cinq cas de figure de positionnement des offres d'un lot sont différenciés :

- Toutes les offres ont la même note de qualité et sont donc classées uniquement en fonction de leur prix (A)
- Toutes les offres ont le même prix et sont donc classées uniquement en fonction de leur note de qualité (B)

- Toutes les offres ont le même prix et la même note de qualité ; elles sont alors départagées par tirage au sort (C)
- Parmi l'ensemble d'offres considérées, l'une est à la fois la meilleure sur le plan de la qualité et la moins chère (D)
- Autres cas (E).

La pondération ainsi que les modalités de notation du prix interviennent uniquement dans le cas E. Les modalités de notation de la qualité des offres peuvent influencer le classement dans tous les cas.

L'impact du système de notation/pondération est mesuré à partir :

- d'une part du classement des offres qui en résulte (deux modalités de notation ou de pondération sont considérées comme équivalentes si elles classent en premier la même offre) ;
- d'autre part à partir de ses conséquences économiques : lorsque le système de notation/pondération amène à choisir l'offre la moins chère mais n'ayant pas la meilleure note de qualité, on peut mesurer l'économie réalisée par rapport à l'offre de meilleure qualité ; lorsque c'est l'offre ayant la meilleure note de qualité mais n'étant pas la moins chère qui est choisie, on peut mesurer le surcoût induit par rapport à l'offre la moins chère.

Une étude a été réalisée au CHU de Toulouse, à partir des données issues de l'appel d'offres pour l'achat de médicaments au CHU de Toulouse sur la période 2007-2009, afin de mesurer :

- l'impact de la pondération et de la notation du critère prix sur le classement des offres
- les conséquences économiques de la notation de la qualité : sur ce point, les éléments observés au cours de la procédure étudiée sont complétés par une analyse théorique des formules de notation ;
- l'impact économique du système de notation/pondération.

La procédure d'appels d'offres est constituée de 410 lots ; 987 offres ont été reçues, soit une moyenne de 2,4 offres/lot (min 0 ; max 7). Le nombre d'offres irrégulières ou inappropriées ou inacceptables est de 137. 3 lots ont été déclarés sans suite, et 22 infructueux. Le montant estimé de cette procédure est de 16 500 000 euros hors taxes (durée 2 ans).

Pour 126 lots, une seule offre a été jugée recevable et a été retenue. Parmi les 259 lots restants :

- toutes les offres avaient la même note de qualité pour 66 lots : le choix s'est fait uniquement sur un critère économique (cas A)
- pour 2 lots, les offres avaient le même prix : le choix s'est fait uniquement sur le critère de qualité (cas B)
- pour 5 lots, les offres avaient à la fois le même prix et la même note de qualité : la commission d'appels d'offres a proposé un choix par tirage au sort (cas C)
- pour 126 lots parmi les 186 restants, l'offre ayant la meilleure note de qualité était aussi la moins chère (cas D)
- il reste 60 lots correspondant aux autres cas (cas E).

1) Impact des modalités de notation du prix sur le classement des offres

La pondération et la méthode de notation économique ne sont déterminants pour le classement des offres du cas E soit 60 lots. Si l'on passe d'une méthode de notation économique inversement proportionnelle à une méthode linéaire, l'offre classée en premier est différente pour 37 lots parmi ces 60 lots, soit 55%.

2) Impact de la pondération qualité/prix sur le classement des offres

Pour les 60 lots pour lesquels la pondération est déterminante sur le classement des offres, le fait de passer d'une pondération qualité/prix 70/30 à 80/20, change l'offre classée en premier pour 5 lots (8.3 %) ; si l'on passe d'une pondération qualité/prix 70/30 à 60/40, l'offre classée en premier diffère pour 8 lots (13.3 %).

3) Impact économique du couple notation/pondération

Dans le cadre de la procédure d'achat de médicaments au CHU de Toulouse, le surcoût estimé par rapport à l'offre la moins chère, lorsque l'offre de meilleure qualité a été la mieux classée est 230.411€(soit 1,4% du montant total de l'appel d'offres) dont :

- 95.957€lorsque le critère AMM/statuts/référentiels a été discriminant,
- 124.352€pour la présentation (dont 46 041€pour le conditionnement unitaire),
- 8.809€pour la facilité d'administration,

- et 1.293€ pour la qualité du service.

Lorsque c'est l'offre la moins chère qui a été mieux classée que l'offre de meilleure qualité, l'économie générée a été de 18.635€

4) Impact économique des modalités de notation de la qualité des offres

Cet impact a été évalué sur un des critères de notation de la qualité technique des offres, le conditionnement des formes orales sèches (comprimés et gélules) : la notation en barème choisie (20 pour un conditionnement unitaire et 10 pour un conditionnement non unitaire, pondéré à 85%) conduit, entre deux offres équivalentes par ailleurs, à choisir une offre en conditionnement unitaire à condition qu'elle ne soit pas plus de 122 fois plus chère qu'une offre en conditionnement non unitaire. Le surcoût global de 46.041€ accepté dans la procédure étudiée pour le conditionnement unitaire représente un surcoût moyen de 0,028 € par unité (1.651.130 unités).

L'analyse théorique des formules de notation des offres présentée dans la figure 25 montre qu'à partir d'un écart entre les notes de qualité de deux offres supérieur à une valeur fonction de la pondération qualité/prix choisie, l'offre de meilleur prix ne peut jamais être classée en premier quel que soit l'écart de prix avec l'offre de meilleure qualité. Cette valeur limite est respectivement de 5, 8,57 et 13,3 et 20 dans le cas d'une pondération qualité/prix 80/20, 70/30, 60/40 et 50/50.

Figure 25. Analyse théorique des formules de notation des offres.

Hypothèses

Offre 1 : note qualité Q1, prix unitaire P1, note économique E1

Offre 2 : note qualité Q2, prix unitaire P2, note économique E2

q : pondération du critère qualité

Q1 < Q2

P1 < P2 donc E1 > E2

A quel moment l'offre 1, la moins chère mais de moins bonne qualité, l'emporte sur l'offre 2, soit N1 > N2 ?

	Note économique	$E1 = 20 * (P_{max} - P1) / (P_{max} - P_{min})$	$E2 = 20 * (P_{max} - P2) / (P_{max} - P_{min})$
	Note globale	$N1 = q * Q1 + (1 - q) * 20 * (P_{max} - P1) / (P_{max} - P_{min})$	$N2 = q * Q2 + (1 - q) * 20 * (P_{max} - P2) / (P_{max} - P_{min})$
Méthode linéaire	Condition N1 > N2	$Q2 - Q1 < 20 * (1 - q) (P2 - P1) / q (P_{max} - P_{min})$ (P2 - P1) / (Pmax - Pmin) est inférieur ou égal à 1 Donc Q2 - Q1 est inférieur ou égal à $20 * (1 - q) / q$	
		Si la différence entre les notes de qualité est <u>supérieure à $20 * (1 - q) / q$</u> , l'offre de meilleure qualité l'emporte systématiquement	
	Note économique	$E'1 = 20 * (P_{min} / P1)$	$E'2 = 20 * (P_{min} / P2)$
	Note globale	$N'1 = 0,7Q1 + 0,3 * 20 * (P_{min} / P1)$	$N'2 = 0,7Q2 + 0,3 * 20 * (P_{min} / P2)$
Méthode proportionnelle	Condition N1 > N2	$Q2 - Q1 < (20 * (1 - q) (P_{min} / P1 - P_{min} / P2)) / q$ Pmin/P1 et Pmin/P2 sont inférieurs ou égaux à 1 Pmin/P1 > Pmin/P2 donc $0 < P_{min} / P1 - P_{min} / P2 < 1$ $Q2 - Q1 < 20 * (1 - q) / q$	
		Si la différence entre les notes de qualité est <u>supérieure à $20 * (1 - q) / q$</u> , l'offre de meilleure qualité l'emporte systématiquement	

Pondération 60/40 : $20 * (1 - q) / q = 13,33$

Pondération 70/30 : $20 * (1 - q) / q = 8,57$

Pondération 80/20 : $20 * (1 - q) / q = 5$

C. Choix de l'offre économiquement la plus avantageuse : synthèse

Les résultats obtenus dans cette étude mettent en évidence l'impact majeur de chacun des trois facteurs (notation du prix, notation de la qualité, pondération qualité/prix) sur le classement final des offres et sur les conséquences économiques de ce classement. La définition par l'acheteur de ces trois paramètres est donc cruciale pour le classement des offres : la Commission des marchés publics de l'Etat souligne sur ce point que « l'affichage de deux critères pondérés, par exemple 30 et 40% ne signifie rien si à l'intérieur du premier, les notes s'écartent de 0 à 20 et à l'intérieur du second, se tiennent toutes aux alentours de la moyenne ». Il est donc légitime de parler d'un système de « notation-pondération ». Deux axes seront abordés dans cette discussion : en quoi ce système de notation-pondération est-il apte à garantir le respect des principes fondamentaux de l'achat public, qui en garantissent l'efficacité (transparence, égalité de traitement des candidats et non discrimination) ? Comment élaborer un système notation-pondération qui traduise le plus fidèlement possible les préférences réelles de l'acheteur ?

Il est légitime de s'interroger dans un premier temps sur la nécessité de recourir à la pondération dans le cadre de l'achat de médicament, dans la mesure où le code des marchés publics prévoit une procédure dérogatoire reposant sur une simple hiérarchisation des critères au motif de la complexité du marché. Il semble peu probable que cet argument puisse être utilisé [204]. Les pouvoirs publics semblent être peu enclins à accepter cette dérogation dans la mesure où même en 2005 alors que la pondération n'était pas obligatoire, le Conseil d'Etat¹¹⁸ avait annulé un marché dont les critères avaient été simplement hiérarchisés. Visiblement, l'alternative entre pondération et hiérarchisation a pour objectif de permettre aux acheteurs de se familiariser avec la pondération¹¹⁹.

Sur la question de la capacité du système notation-pondération à garantir le respect des principes de l'achat public, il semble nécessaire d'isoler la problématique de la transparence : elle est garantie pour les critères de notation choisis ainsi que pour la pondération qualité/prix, qui doivent être portés à la connaissance des candidats. Qu'en est-il pour les modalités de notation du prix et de la qualité, ainsi que pour l'éventuelle pondération des sous critères ? Le

¹¹⁸ Conseil d'Etat, 22 juin 2005, commune de la Seyne sur Mer, n°267992 (AJDA n°26/2005 p 1431)

¹¹⁹ Réponse du Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie à la question écrite n° 14223, publiée dans le JO Sénat du 19/05/2005 - page 1420

CMP n'oblige pas les acheteurs à rendre publics ces éléments, qui peuvent pourtant, comme nous l'avons montré, être déterminants pour le classement final des offres. Le ministre de l'économie et des finances interrogé sur ce point¹²⁰ indique que « dans tous les cas, la technique d'attribution de la note doit être connue avant l'analyse multicritères et doit être la même pour toutes les offres (...) ». Le pouvoir adjudicateur n'est donc pas tenu de mentionner les méthodes de notation dans l'avis de publicité ou le règlement de la consultation. Cependant, le choix de la méthode étant déterminant sur le résultat obtenu, il doit respecter les principes fondamentaux de la commande publique et pouvoir être justifié devant le juge. Dans un souci de bonne administration et afin d'éviter d'éventuelles contestations, il est recommandé d'assurer la plus grande transparence des méthodes de notation ».

Concernant la problématique de l'égalité de traitement et de la non discrimination, il faut rappeler que la méthode consistant à noter les offres et à pondérer les critères de choix relève du domaine de l'aide multicritères à la décision : elle utilise une somme pondérée qui correspond à l'évaluation d'un critère unique de synthèse (l'ensemble des performances constatées sur différents critères est ramenée à une seule valeur qui traduit l'appréciation globale). L'analyse multicritères peut être décrite comme une démarche structurée permettant de faire émerger des préférences lorsqu'on se trouve face à différentes options présentant des caractéristiques variables ; elle est notamment adaptée à l'analyse de décision lorsque celle-ci ne peut être valablement basée sur un calcul économique classique. Cet outil, qui repose sur une structuration des données disponibles, et sur la quantification des jugements, permet de faciliter mais non de garantir l'objectivité [205]. La pondération est ainsi considérée comme étant un meilleur outil que la hiérarchisation pour choisir l'offre la mieux-disante, sans toutefois garantir cette objectivité. Il reste une subjectivité latente, et donc une remise en question des principes d'égalité de traitement des candidats et de non discrimination, dans les modalités de notation de la qualité des offres, lorsqu'il n'existe pas de données quantitatives permettant d'évaluer cette qualité. Dans ce cas, l'acheteur a le choix entre trois méthodes de notation de la qualité : directe, par barème, par classement. C'est la méthode par barème qui paraît la plus satisfaisante car la plus objective et reproductible. Néanmoins, elle est complexe à mettre en œuvre dans certains cas du fait du grand nombre de critères de jugement utilisés dans la notation (par exemple dans notre étude, notation de la facilité d'administration). Les notations directe et par classement posent le problème de la justification et de la reproductibilité de l'écart de notation séparant deux offres. Le problème est alors l'absence de

¹²⁰ Réponse du Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie à la question écrite n° 21229, publiée dans le JO Sénat du 08/03/2007 - page 534

réflexion formalisée pour préciser quelle différence qualitative est jugée assez significative pour être traduite dans la note ou quel niveau de performance est jugé suffisant pour obtenir la note maximale.

Au delà de ces questions relatives à la qualité « juridique » de procédure, qui ne sont d'ailleurs pas apparues avec la notion de pondération puisque la hiérarchisation les posait déjà en son temps [203], l'acheteur doit s'interroger sur la qualité « technique » de ses choix. Cette analyse est d'autant plus cruciale qu'il ne paraît pas possible d'argumenter le choix d'une offre n'arrivant pas en tête du classement sur critères pondérés : le CMP précise bien que « l'offre la mieux classée est retenue ». Le système notation-pondération, qui conduit à un résultat sans équivoque, transfère des autorités décisionnelles aux agents chargés de l'analyse technique une grande partie de la responsabilité du choix [203]. La réussite du système pondération/notation est donc conditionnée par une très bonne analyse du besoin, et le débat se situe avant le lancement de la procédure.

En amont du système notation-pondération, la définition de l'acceptabilité, du caractère approprié et de la régularité des offres constitue le premier travail de l'acheteur : si l'acceptabilité dépend de la législation et de la réglementation nationale, la régularité et le caractère approprié dépendent en effet des exigences formulées par l'acheteur, respectivement dans les documents de consultation et au travers de l'expression du besoin. Sur ce dernier point, l'acheteur décide notamment de la mise en concurrence des offres, et cette décision, à laquelle participe également la Commission médicale d'établissement, n'est pas dénuée de conséquences. Pour illustrer l'importance de la définition de l'exclusivité et donc de la frontière entre appels d'offres et marchés négociés, prenons comme exemple le critère « données AMM et autres référentiels institutionnels » : ce critère figurait le plus souvent en première place lorsque les critères étaient hiérarchisés, et l'offre classée en premier sur ce critère était forcément classée en premier. Le recours à la pondération a modifié cet état de fait en permettant à une offre qui ne serait pas la plus performante sur ce critère d'être classée en premier. Si l'acheteur n'est pas prêt à accepter ce choix, l'achat du produit doit relever d'une procédure négociée.

Concernant la traduction en note du prix des offres, nous avons montré que les deux principales formules de notation (linéaire et inversement proportionnelle) conduisaient à des classements le plus souvent différents. Mais laquelle choisir ? Dans la méthode inversement proportionnelle, les notes économiques présentées en fonction du prix des offres sont situées sur une hyperbole ; par conséquent à deux écarts de prix identiques peuvent correspondre des

écarts de note différents. Dans la méthode linéaire, les notes sont réparties sur une droite dont la pente dépend de l'écart entre l'offre maximale et l'offre minimale. La méthode linéaire traduit les mêmes écarts de prix par des écarts de notes équivalents. Dans le cas d'une transformation linéaire, il existe deux solutions pour définir les extrêmes de l'échelle de notation : soit les performances minimales et maximales observées (prix maximum et minimum), soit des performances attendues (en utilisant si besoin la moyenne du prix des offres [203]). La littérature recommande lorsque cela est possible de recourir à des performances attendues ; néanmoins, l'évaluation de ces performances attendues est difficile à réaliser dans le contexte de l'achat de médicaments.

La méthode proportionnelle a tendance à écraser les écarts, ce qui limite les effets du critère prix, alors que la cotation linéaire tend à creuser l'écart entre les offres et à survaloriser le moins disant. Dans la méthode proportionnelle, certaines sources estiment qu'au delà de 30% les écarts de prix avec la meilleure offre ne sont pas suffisamment sanctionnés [206]. Le second défaut majeur de cette méthode est de ne pas noter les offres sur l'ensemble de l'échelle de notation : dans le cas d'un écart de 100% avec l'offre la moins chère, la note attribuée correspond à la moyenne. La conférence romande des marchés publics, qui possède une expérience importante dans le domaine de la pondération déconseille cette méthode, mais propose pour les marchés de fournitures une formule voisine [207] : $\text{note} = 20 * (\text{prix mini} / \text{offre})$, notamment lorsque peu d'offres ont été reçues. La méthode linéaire est quant à elle considérée comme « à éviter » par d'autres sources [203]. Difficile donc de conclure sur ce point, lorsque les avis des experts sont aussi divergents.

Concernant la définition du rapport qualité prix, nous avons montré qu'il influence à la fois le classement des offres et les conséquences économiques du choix. Comment définir au mieux ce rapport ? La littérature sur ce sujet donne quelques éléments. Tout d'abord, le critère prix doit être d'autant plus pondéré que le produit est standard et que la différence ne se fait pas sur le plan technique [201]. Ensuite, une étude publiée en 2007 [208] présente une méthode non empirique de définition de la pondération qualité/prix ; cette méthode, appliquée dans le cadre de l'achat de travaux, consiste à évaluer le montant théorique de la consultation en cas de strict respect du cahier des charges, ainsi que le coût résultant de la satisfaction de chaque critère. Cette méthode, vraisemblablement utilisée dans le cadre de marchés de travaux n'est pas utilisable pour l'achat des produits pharmaceutiques. Quelle que soit la pondération qualité/prix finalement choisie par l'acheteur, celui-ci doit garder à l'esprit au moment où il construit sa grille de notation de la qualité des offres les écarts entre des notes de qualité à partir desquels l'offre de meilleure qualité sera toujours classée en premier. Ces seuils

(respectivement de 5, 8.57, et 13.3 et 20 pour des pondérations qualité/prix de 80/20, 70/30 et 60/40 et 50/50) ont déjà été mis en évidence par la Conférence romande des marchés publics [207].

Il n'existe donc pas véritablement de données bibliographiques permettant d'aider l'acheteur de médicaments à définir les modalités de notation-pondération les plus adaptées. Voyons maintenant si, indirectement, l'acheteur de médicaments a les moyens de juger si le surcoût qu'il consent pour satisfaire un critère de qualité est justifié.

La notation de la qualité des offres est sous tendue selon les critères soit par la recherche d'une économie, soit par une amélioration du service rendu au patient. La recherche de l'économie passe soit par un gain direct (prix unitaire, reprise des périmés, taux d'escompte), soit indirect par un gain de temps infirmier ou pharmaceutique (notamment conditionnement unitaire si une activité de reconditionnement est réalisée, volume du conditionnement, présentations prêtes à l'emploi, minimum de commande...). Dans le cadre de l'optimisation du service rendu au patient, trois objectifs sont poursuivis : lutte contre la iatrogénie (conditionnement unitaire, excipients à effet notoire, clarté du graphisme et de l'étiquetage, sécabilité...), confort du patient/observance (taille des comprimés, possibilité de dissolution, voies d'administration des formes injectables, schéma posologique....) et preuves cliniques (données AMM et autres référentiels). Notons que dans certains cas, les objectifs cliniques et économiques se rejoignent (lutte contre la iatrogénie). Existe-t-il des données permettant à l'acheteur de médicaments de juger de l'efficacité de ses choix ? Parmi les « surcoûts » évalués dans cette étude, on ne dispose d'un véritable élément de comparaison uniquement dans le cas du surcoût consenti pour le conditionnement unitaire, évalué à 0.028€/unité dans notre étude ; il peut en effet être comparé à l'évaluation du coût du reconditionnement unitaire disponible dans la littérature (de 0.017€ à 0.101€/unité) [209]. Concernant les autres surcoûts consentis pour la qualité technique des médicaments (données AMM, facilité d'administration, présentation autre que conditionnement unitaire), il est difficile de trouver des évaluations économiques qui permettraient de juger de l'efficacité de l'achat. Le coût des erreurs médicamenteuses évalué dans plusieurs études françaises [210-11] à plusieurs millions d'euros pour le système de santé n'est pas suffisamment détaillé pour permettre une comparaison avec le surcoût consenti lors de l'achat de spécialités pharmaceutiques. Enfin, concernant le surcoût accepté au nom de la qualité du service, il nécessiterait pour être justifié de mesurer la perte évitée suite à la reprise des périmés, à l'absence de montant minimum de commande ainsi que le gain résultant de l'application de l'escompte.

Paradoxalement, alors que la définition du système notation-pondération est un élément déterminant du processus de décision qui conduit à l'attribution du marché, peu d'indications sont fournies sur ce point aux acheteurs par le CMP ; chacun « tâtonne » donc pour établir les modalités qui reflèteront au mieux ses préférences. L'efficacité des procédures d'achat des médicaments est traditionnellement évaluée par le gain financier par rapport à la procédure précédente [212]. Mais la performance de l'achat doit aussi se juger par son efficacité, qui résulte de l'adéquation entre le système de notation-pondération des offres et les préférences de l'acheteur. Dans le domaine des produits pharmaceutiques, l'introduction de la pondération dans le CMP doit conduire les acheteurs à définir précisément leurs préférences en collaboration avec la Commission médicale de leur établissement, avant de traduire le mieux possible ces préférences en modalités de notation des offres et de pondération des critères de choix. Il faut pour cela sensibiliser l'ensemble des acteurs de cette Commission à cette question complexe, qui constitue sans aucun doute l'une des expressions de la politique du médicament que le code de la santé publique confie aux Commissions médicales d'établissement.

Section 4- Examen des pratiques anticoncurrentielles

Les éléments exposés dans les sections précédentes montrent qu'un déterminant majeur du marché du médicament à l'hôpital consiste en la position de monopole ou de concurrence dans laquelle se trouve le médicament. C'est le plus souvent l'arrivée des génériques qui fait passer un médicament d'une situation de monopole à une situation concurrentielle. Ce passage s'accompagne d'une diminution majeure des profits, à la fois par un effet de prix (réduction des marges sur chaque unité vendue) et un effet de quantité (dilution de la demande entre le princeps et ses génériques). De ce fait, il est primordial pour les industriels commercialisant des princeps de retarder le plus possible l'arrivée des génériques.

Dans la section 3, nous avons détaillé la phase de détermination par chaque acheteur de l'offre économiquement la plus avantageuse au cours des procédures d'appel d'offres. Il est clair que le code des marchés publics, au travers de la définition du système de notation pondération, laisse une marge de manœuvre aux acheteurs, néanmoins complexe à manipuler.

Dans un tel contexte où les enjeux économiques semblent pouvoir induire des stratégies risquées de la part des entreprises, et où un certain degré de liberté est laissé aux acheteurs, la

question de l'existence de pratiques anticoncurrentielles sur le marché du médicament à l'hôpital se pose naturellement. Au-delà des problématiques juridiques que ces pratiques font émerger, sont-elles susceptibles de remettre en cause l'efficacité traditionnellement reconnues aux mécanismes concurrentiels pour la formation des prix ?

L'examen des pratiques anticoncurrentielles est pratiqué sur saisine par l'Autorité de la concurrence¹²¹. Celle-ci s'appuie notamment sur les dispositions du code du commerce¹²², qui prohibe, « l'exploitation abusive par une entreprise ou un groupe d'entreprises d'une position dominante sur le marché intérieur », qui peut notamment se traduire par des conditions de vente discriminatoires. Le fait pour une entreprise « d'exploiter abusivement l'état de dépendance économique dans lequel se trouve à son égard un client » est également condamné. Dans le domaine du médicament à l'hôpital, plusieurs pratiques ont fait l'objet de sanctions par l'Autorité de la concurrence : des remises pour ventes liées (A), le dénigrement de médicaments génériques (B), ou encore la pratique de prix prédateurs (C).

A. Remises pour ventes liées

Dans ce cas, la pratique sanctionnée est le fait, « pour une entreprise se trouvant en position dominante sur un marché, de lier –fut-ce à leur demande- des acheteurs par une obligation ou promesse de s'approvisionner sur la totalité ou une part considérable de leur besoins exclusivement auprès de ladite entreprise ». Est également sanctionnée la pratique d'un « rabais de fidélité ».

Plusieurs affaires ont été sanctionnées pour ce motif. C'est le cas du laboratoire Sandoz, accusé de pratiquer des remises sur les produits Sandoz en monopole, conditionnées par l'achat de produits pour lesquels Sandoz se trouvait en concurrence avec d'autres laboratoires.¹²³ De même, le laboratoire Abbott a été condamné dans la mesure où l'engagement d'établissements sur leur consommation prévisionnelle d'isoflurane, produit concurrentiel, était associé à la garantie d'une prime de fidélité sur le chiffre d'affaires de l'ensemble de la gamme des produits hospitaliers commercialisés par le laboratoire Abbott. Dans l'affaire Lilly¹²⁴, la société Lilly a été condamnée pour avoir fortement majoré le prix du

¹²¹ Ancien Conseil de la concurrence

¹²² Article L. 420-2 du Code du commerce

¹²³ Décision n° 03-D-35 du 24 juillet 2003 relative à des pratiques mises en œuvre par les laboratoires SANDOZ, devenus en 1997 NOVARTIS Pharma SA sur le marché de certaines spécialités pharmaceutiques destinées aux hôpitaux

¹²⁴ Arrêt de la cour de cassation du 15 juin 1999

Dobutrex® (en monopole) et mis en place un mécanisme de remises sur le prix de ce produit liées à l'achat concomitant de Vancomycine®, produit concurrentiel. Enfin, dans le cas de l'affaire Glaxo, les soupçons concernaient notamment des remises de couplage anticoncurrentielles entre le Zinnat®, produit en monopole, et le Zovirax® injectable, produit concurrentiel.

B. Dénigrement des génériques

Les stratégies de dénigrement des génériques sont susceptibles de nuire aux décisions d'équivalences thérapeutiques prises dans les établissements de santé sous la responsabilité des Commissions médicales d'établissement. L'Autorité de la concurrence reconnaît que le fait qu'une entreprise en position dominante, confrontée à l'arrivée de produits concurrents, développe des moyens commerciaux pour faire face à cette concurrence n'est pas en soi constitutif d'un abus de position dominante. Mais parmi les actes qui peuvent être considérés comme abusifs, « le dénigrement occupe une place majeure : il se distingue de la critique dans la mesure où il émane d'un acteur économique qui cherche à bénéficier d'un avantage concurrentiel en jetant le discrédit sur son concurrent ou les produits de ce dernier ».

Deux affaires seront citées dans ce domaine, qui présentent un intérêt particulier dans le contexte hospitalier : l'affaire Arrow¹²⁵, qui concerne les génériques de la buprénorphine, et l'affaire impliquant les pratiques du laboratoire UCB sur le marché de la cétirizine¹²⁶.

L'affaire Arrow concerne la commercialisation de génériques de la buprénorphine, molécule psychotrope indiquée dans le traitement de substitution aux opiacés. Les usagers de ce produit sont très sensibles aux caractéristiques de leur traitement et aux risques pour leur santé déjà fragilisée par leur addiction. La buprénorphine est commercialisée depuis 1996 par la firme Schering Plough (spécialité Subutex®). Depuis 1996, la société Arrow commercialise un générique à un prix 15% inférieur à celui du Subutex® ; cette société accuse Schering Plough de pratiques anticoncurrentielles visant à retarder la pénétration du générique Arrow. Ces pratiques incluent notamment un dénigrement du générique, au motif principal de la présence d'excipients supplémentaires (talc et silice).

¹²⁵ Décision n° 07-MC-06 du 11 décembre 2007 relative à une demande de mesures conservatoires présentée par la société Arrow Génériques

¹²⁶ Décision n° 10-D-37 du 17 décembre 2010 relative à des pratiques mises en oeuvre sur le marché de la cétirizine en comprimés

Dans le cas du générique commercialisé par Arrow, aucun effet néfaste du générique n'a été constaté, et aucune donnée n'établit sa moindre efficacité, et son inscription dans le répertoire des groupes génériques témoigne de sa bioéquivalence. Il est intéressant de constater que l'Autorité de la concurrence étaye ses propos en soulignant la croissance très forte des ventes à l'hôpital du générique Arrow. Le milieu hospitalier laisse plus facilement s'exprimer l'avantage de prix, contrairement au secteur ambulatoire où trois acteurs interviennent : le prescripteur, le patient, et le pharmacien. Le fait que le patient soit privé d'exercer un choix à l'hôpital est un argument avancé par la société Schering Plough devant la Cour d'appel pour expliquer la forte pénétration du générique Arrow en milieu hospitalier, alors qu'en ville, les patients expriment « un attachement au Subutex ». Les recours de la société Schering Plough ont été rejetés par la Cour d'appel et la Cour de cassation.

Dans l'affaire concernant la cetirizine, l'Autorité de la concurrence est saisie par le ministre de l'économie pour des pratiques anticoncurrentielles impliquant le laboratoire UCB. Cette société, qui commercialise le Zyrtec® a procédé à un retrait du marché de cette spécialité trois mois avant la fin de l'expiration du brevet. Ce retrait avait été précédé de la commercialisation d'un nouvel antihistaminique « afin d'assurer le transfert des prescriptions de l'ancien vers le nouveau médicament », et « d'empêcher les génériques de se développer ». Dans cette affaire, il est intéressant de remarquer la démarche de l'Autorité de la concurrence pour définir « le marché pertinent », sur lequel la position dominante sera recherchée. Dans ce cas, il conclut que ce n'était pas celui de la cétirizine, mais celui de « l'ensemble des antihistaminiques de seconde génération remboursables », au sein duquel la position d'UCB n'était pas dominante, d'où un arrêt de la procédure. Il est intéressant de constater que l'Autorité de la concurrence fonde la définition du marché pertinent sur les indications thérapeutiques, sur des enquêtes effectuées auprès des prescripteurs (8 médecins généralistes et 15 allergologues), sur les reports de prescriptions constatés lors du retrait du Zyrtec®, et sur la proximité des prix fixés par le CEPS.

C. Prix prédateurs

La prédation peut être définie comme la pratique par laquelle « une entreprise en position dominante fixe ses prix à un niveau tel qu'elle subit des pertes ou renonce à des profits à court terme, dans le but d'évincer ou de discipliner un ou plusieurs concurrents ou encore de rendre

plus difficile l'entrée de futurs compétiteurs sur le marché afin ultérieurement de remonter ses prix pour récupérer ses pertes ».

C'est la récupération possible des pertes après disparition de la concurrence qui fonde la prédation, dans la mesure où elle est dommageable au consommateur. La constatation de vente à des prix inférieurs aux coûts moyens variables ou aux coûts moyens totaux constitue un indice mais ne suffit pas à établir une pratique de prédation.

La prédation peut avoir lieu sur le marché dominé ou sur un marché connexe, plus petit, dans le but de prendre moins de risques et d'envoyer un signal d'agressivité aux concurrents potentiels.

C'est notamment sur le soupçon de pratique de prix prédateurs par la société Glaxo que l'Autorité de la concurrence a été saisie par le ministre de l'économie¹²⁷. Dans cette affaire, des prix prédateurs auraient été pratiqués sur le marché des céphalosporines de deuxième génération injectables dans le but d'envoyer un signal d'agressivité aux concurrents potentiels sur le marché de l'aciclovir injectable. Les conséquences supposées de ces actions sont d'une part la disparition d'un concurrent direct sur le marché des céphalosporines injectables, et d'autre part, la très faible pénétration des génériques sur le marché de l'aciclovir injectable, dans la mesure où certaines entreprises, après avoir observé le comportement de Glaxo sur le marché des céphalosporines injectables, ont renoncé à utiliser des AMM qui les auraient conduites à affronter Glaxo sur le marché de l'aciclovir. Néanmoins, aucune condamnation n'a pu être établie dans le cadre de cette affaire.

D'autres affaires sont en cours d'instruction dans ce domaine. L'une d'entre elles concerne notamment la procédure d'achat de fentanyl transdermique lancée par le CHU de Saint Etienne dans le cadre du groupement d'achat UNIHA, pour 29 CHU¹²⁸. Ratiopharm précise que Janssen-Cilag a proposé la quasi gratuité pour tous des dosages de Durogésic®, alors qu'en 2008, le montant du même marché était de 800 000€ L'autorité de la concurrence souligne que les éléments transmis par Janssen permettent de constater que certaines offres ont été effectuées en dessous du coût de revient unitaire, mais ce ne serait pas suffisant pour établir « à ce stade de l'instruction » que les prix proposés ont un caractère prédateur.

¹²⁷ Décision n° 07-D-09 du 14 mars 2007 relative à des pratiques mises en oeuvre par le laboratoire GlaxoSmithKline France

¹²⁸ Décision n° 09-D-28 du 31 juillet 2009 relative à des pratiques de Janssen-Cilag France dans le secteur pharmaceutique

Le ministre chargé de l'économie a également saisi l'Autorité de la concurrence dans le cadre de pratiques mises en œuvre dans le secteur des héparines à bas poids moléculaire, par le laboratoire Sanofi¹²⁹. Celui-ci, en position dominante à l'hôpital pour la vente des HBPM, les aurait distribuées gratuitement aux hôpitaux à partir de 2001. Ceci aurait eu pour conséquence d'accroître ses parts de marché à l'hôpital, mais aussi en ville, où le médicament commercialisé par Sanofi est plus cher que les autres HBPM. L'Autorité de la concurrence, après analyse des prix pratiqués et des parts de marchés des différentes HBPM, a conclu que c'est un autre laboratoire qui aurait initié le mouvement de baisse des prix dès 1998, et de ce fait, aurait été à l'origine d'une « spirale baissière » dans laquelle les autres opérateurs ont été contraints pour maintenir leur part de marché, de suivre puis de surenchérir. La conséquence est que Sanofi n'était pas le seul à pratiquer la gratuité des HBPM à l'hôpital.

Sur le lien de connexité entre les marchés hospitalier et ambulatoire, l'Autorité de la concurrence rappelle les déclarations de responsables de Sanofi : « le calcul de la rentabilité prend en compte les marchés ville et hôpital, et peut amener à proposer des prix à la baisse, voire tendant à la gratuité à l'hôpital, en considération de l'effet source ». D'après Sanofi dans le domaine des HBPM, 60 à 70% des ventes de Lovenox® en ville ont une origine hospitalière. Mais l'Autorité de la concurrence a mis en évidence qu'il est possible pour un laboratoire de développer l'utilisation préventive de ses HBPM en ville indépendamment de son marché hospitalier dans ce domaine.

La question de l'effet source des ventes hospitalières sur les ventes ambulatoires n'est pas constitutive en soi d'une faute de « prédation », telle que définie au début de ce paragraphe. Elle pose néanmoins une question importante dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des pratiques concurrentielles sur la dépense de médicament, à la condition d'autoriser la perméabilité entre les « silos » hospitaliers et ambulatoires. Car l'existence de ces pratiques ne fait pas de doute. Après les propos de Sanofi, ceux du laboratoire Janssen viennent conforter cette hypothèse : « la variable importante pour le laboratoire est le revenu retiré du traitement de chaque patient, et non uniquement le revenu généré par les ventes à l'hôpital. Le tarif qu'un laboratoire choisit de pratiquer est donc calculé en considération des revenus pour le traitement dans son ensemble ». Ces pratiques ont également été soulignées dans l'Affaire Napp, où l'autorité britannique de la concurrence a imposé des pénalités à une entreprise

¹²⁹ Décision n° 10-D-02 du 14 janvier 2010 relative à des pratiques mises en oeuvre dans le secteur des héparines à bas poids moléculaire

pharmaceutique qui vendait ses produits à des hôpitaux à des prix très bas, et dans les pharmacies à des prix très élevés.

Les données présentées dans cette section montrent que les stratégies des industries pharmaceutiques viennent contrecarrer l'efficacité des mécanismes concurrentiels, portant garantis par l'encadrement juridique complexe, présenté dans la section précédente, destiné à garantir l'efficacité de la commande publique. Quels sont les résultats sur les prix de la confrontation de ces deux politiques ? Pour pouvoir répondre à cette question, il faudrait pouvoir approcher le prix optimal d'un médicament à l'hôpital. Mais quelle référence utiliser ? Le paragraphe suivant propose deux analyses des prix hospitaliers, utilisant toutes les deux une référence « interne » au processus : d'une part, une référence géographique, dans une approche qui consiste à comparer les prix entre établissements ; d'autre part, une référence historique, qui consiste à mesurer l'évolution des prix au cours du temps dans un même établissement.

Paragraphe III - Mesure de la variabilité des prix

Les deux analyses présentées dans ce paragraphe donnent deux éclairages différents sur les prix hospitaliers des médicaments. La première utilise une référence historique, et vise à identifier les facteurs explicatifs de l'évolution du prix des médicaments, à l'échelle d'un établissement de santé (*Section I*) ; la deuxième recourt à une référence géographique, et s'interroge sur la variabilité inter établissement des prix des médicaments (*Section II*).

Section 1- Variabilité intra établissement

La question du prix du médicament à l'hôpital peut être envisagée soit sous l'angle du niveau des prix hospitaliers par rapport à des prix de référence (qui peuvent être notamment les prix ville ou encore les prix fixés par le CEPS), soit sous l'angle de la variabilité des prix à UCD donné. L'objectif est ici de s'intéresser à la variabilité intra établissement du prix d'un UCD donné : quels facteurs expliquent la variation dans le temps du prix d'un médicament, dans un établissement de santé ?

L'écart entre le prix issu d'une nouvelle campagne d'achat et le prix historique est traditionnellement utilisé dans les établissements de santé pour mesurer la performance de l'achat dans un établissement, du fait du lien entre politique d'achat et prix unitaire. En effet, du fait de la rareté des données de prix au niveau national, chaque acheteur s'évalue par rapport à lui-même, c'est-à-dire en prenant comme référence son propre historique de prix. Deux indicateurs peuvent alors être utilisés : le pourcentage moyen d'évolution du prix unitaire d'un médicament, et l'effet prix, qui traduit l'impact sur les dépenses de l'évolution des prix unitaires. Cet indicateur traduit à l'échelle d'un établissement le potentiel d'économies annuelles que permet de réaliser la campagne d'achat. Il quantifie donc l'évolution des prix au travers de son impact sur les dépenses.

Nous avons vu dans les paragraphes I et II que le prix unitaire d'un médicament dans un établissement de santé est la résultante de l'interaction entre des paramètres internes (politique de référencement et d'achat) et externes à l'établissement (stratégie du fournisseur et rôle du CEPS). Or l'effet prix, qui évalue à l'échelle d'un établissement les conséquences de la variation des prix unitaires des médicaments suite à une nouvelle campagne d'achat, est habituellement interprété comme un indicateur de la performance d'achat. Ce raisonnement semble indiquer que seuls les facteurs internes à l'établissement participent à la constitution de l'effet prix : quelle est donc l'influence des facteurs internes et externes sur cet effet prix ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une analyse détaillée de la variation des prix consécutive aux campagnes d'achat réalisées en 2009 au CHU de Toulouse, afin de mettre en évidence l'impact de différents facteurs internes et externes sur cette variabilité : définition d'équivalences thérapeutiques au sein de l'établissement, commercialisation de nouveaux médicaments génériques, et fixation des tarifs de responsabilité par le CEPS. L'impact de ces différents facteurs sera mesuré dans un premier temps sur l'effet prix (A), et dans un deuxième temps sur le pourcentage de variation du prix unitaire des médicaments (B). L'ensemble des résultats obtenus seront discutés dans un troisième temps (C).

Les données de cette section sont issues de l'article suivant :

Facteurs explicatifs de la variabilité du prix des médicaments à l'hôpital : illustration au CHU de Toulouse en 2009. Juillard-Condat B, Watier M, Durand MC, Taboulet F. Journal d'Economie Médicale, soumis

A. Analyse de l'effet prix

L'effet prix réel, annuel, hors taxes, sur les UCD référencés, est calculé de la façon suivante :

$$\sum_{ucd=1}^n q_{ucd,2009} (p_{ucd,2009} - p_{ucd,2008})$$

où $q_{ucd,2009}$ représente les quantités achetées en 2009 pour l'UCD n , $p_{ucd,2009}$ le prix unitaire hors taxes de l'UCD n obtenu à l'issue de la campagne d'achat 2009, et $p_{ucd,2008}$ le prix unitaire hors taxes de l'UCD n en 2008 (prix historique).

Ces deux indicateurs permettent de quantifier la variation des prix entre 2008 et 2009. L'objectif est ensuite d'identifier quels facteurs expliquent ces variations. Pour cela, l'effet prix a été évalué UCD par UCD, et imputé UCD par UCD à différents facteurs :

- imputation à l'évolution des tarifs de responsabilité fixés par le CEPS si :
 - $p_{ucd,2009}$ est égal au dernier tarif de responsabilité fixé pour l'UCD n en 2009
 - et la variation $p_{2009} - p_{2008}$ est observée indépendamment d'une campagne d'achat, à la date d'entrée en vigueur du dernier tarif de responsabilité par le CEPS;
- imputation à la stratégie de référencement de l'établissement si pour les UCD concernés, une mise en équivalence, qui n'existait pas en 2008, a pu être faite dans la procédure d'achat 2009 ;
- imputation à la commercialisation de nouveaux médicaments génériques si un UCD n a pu être mis en concurrence avec des génériques ou biosimilaires dans la procédure d'achat 2009, alors que ces génériques ou biosimilaires n'étaient pas encore commercialisés lors de la procédure d'achat 2008.

Dans les cas où la variation du prix unitaire calculé pour un UCD n pourrait être imputée, en application des critères définis ci-dessus, à la fois à une évolution des tarifs de responsabilité et à la commercialisation de nouveaux génériques, nous avons choisi de l'imputer à l'évolution des tarifs de responsabilité, du fait de la force du critère « $p_{ucd,2009}$ est égal au dernier tarif de responsabilité fixé pour l'UCD n ».

La variabilité résiduelle inexplicée par les facteurs présentés ci-dessus est évaluée. Afin de permettre la mise en évidence d'un éventuel impact de la stratégie d'achat au sein de cette

variabilité résiduelle, les médicaments présents dans la base ont été séparés en trois groupes, et les deux indicateurs ont été calculés pour chacun de ces groupes :

- groupe A : médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'achat locale 2008 et nationale en 2009
- groupe B : médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'achat locale en 2008 et également en 2009
- groupe C : médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'achat nationale en 2008 et en 2009.

C'est donc au sein des médicaments du groupe A que pourra être éventuellement mis en évidence l'effet de l'adhésion au groupement d'achat.

La figure 26 présente les caractéristiques des trois groupes de médicaments définis en fonction de l'évolution de la stratégie d'achat entre 2008 et 2009, ainsi que l'effet prix mis en évidence dans chaque groupe.

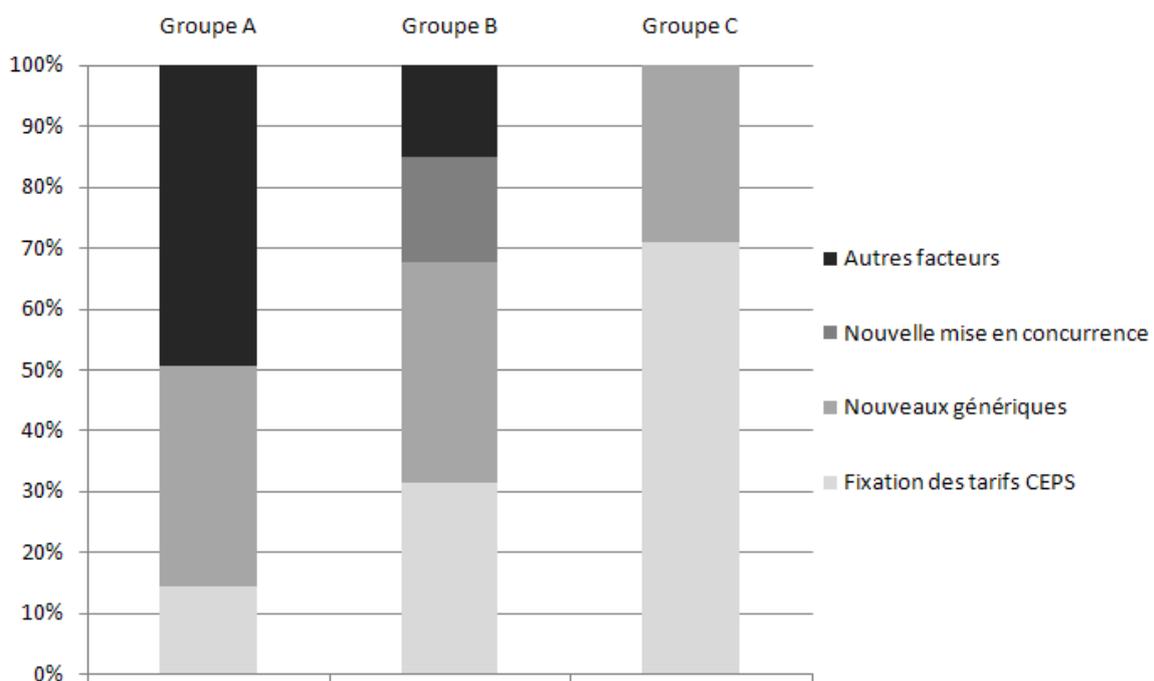
Figure 26. Caractéristiques des trois groupes de médicaments.

	Groupe A (local/national)	Groupe B (local/local)	Groupe C (national/national)	Total
Nombre de spécialités [%]	329 [15,5%]	1680 [79%]	116 [5,5%]	2125 [100%]
Nombre de spécialités [%] ayant un tarif fixé par le CEPS	29 [8,8%]	232 [13,8%]	63 [54,3%]	324 [15,2%]
Dépenses annuelles 2008 (€HT) [%]	15 523 990 [21%]	47 244 079 [64 %]	10 992 189 [15%]	73 765 258 [100%]
Effet prix annuel global (€HT) [%]	-417 464 [-2,45%]	-1 107 806 [-2,39%]	-800 852 [-6,95%]	-2 326 123 [-3,11%]
Effet prix annuel positif € HT [%]	224 132 [+1,31%]	724 251 [+1,56%]	35 622 [+0,3%]	984 005 [+1,31%]
Effet prix annuel négatif € HT [%]	-641 596 [-3,77%]	-1 832 058 [-3,95%]	-836 474 [-7,26%]	-3 310 129 [-4,42%]

Pour les médicaments du groupe A, un changement de la stratégie d'achat a été réalisé entre 2008 et 2009 : en effet, ils ont fait l'objet d'une procédure d'achat locale en 2008 et nationale en 2009. Ce groupe contient 329 médicaments, soit 15,5% des médicaments référencés au CHU, et a représenté 21% des dépenses de médicaments du CHU en 2008. Pour les médicaments des groupes B et C, on considère qu'il n'y a pas eu de changement de stratégie d'achat entre 2008 et 2009 : les médicaments du groupe B (79% des médicaments référencés, 64% des dépenses) ont été achetés au niveau local en 2008 et 2009, et les médicaments du groupe C (5,5% des médicaments achetés et 15% des dépenses) au niveau national en 2008 et 2009. Notons que le groupe C présente le plus fort taux de médicaments ayant un prix fixé par le CEPS.

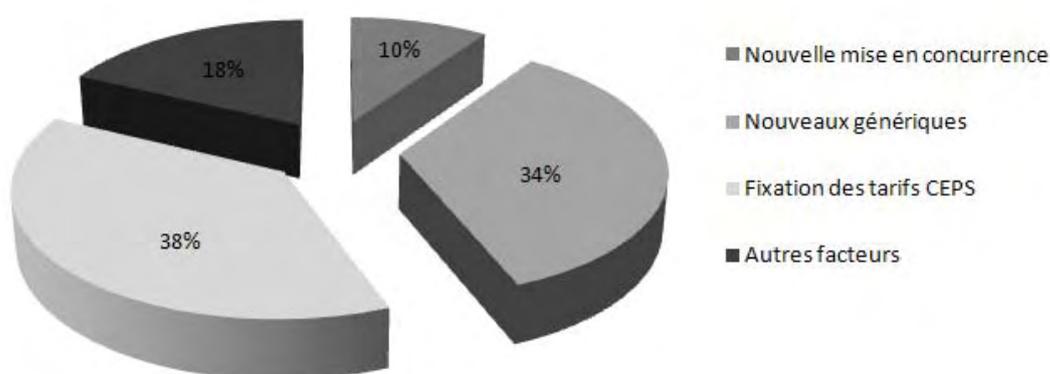
La figure 26 présente l'évaluation de l'effet prix pour chacun des trois groupes de médicaments. L'effet prix global de -2 326 123 €HT représente 3,11% des dépenses du CHU en 2008. C'est l'effet prix observé dans le groupe C qui est le plus élevé en valeur absolue (-800 852 € HT) et en valeur relative (6,95% des dépenses observées en 2008 pour les médicaments du groupe C). Notons également que l'effet prix est la résultante d'un effet prix positif, imputable aux médicaments dont le prix a augmenté entre 2008 et 2009, et d'un effet prix négatif, imputable aux médicaments dont le prix a baissé entre 2008 et 2009.

Figure 27. Décomposition des gains observés par groupe de médicaments.



La figure 27 présente pour chaque groupe de médicaments la décomposition de l'effet prix négatif en fonction des facteurs de causalité identifiés. L'effet prix négatif observé dans le groupe C s'explique par la commercialisation de nouveaux médicaments génériques et surtout par l'activité du CEPS. Dans le groupe B, ce sont également ces deux facteurs qui expliquent pratiquement 70% de l'effet prix constaté. Dans le groupe A, ces deux facteurs expliquent 50% de l'effet prix négatif constaté. Dans ce même groupe, 50% de l'effet prix négatif n'a pu être imputé à aucun des 3 facteurs étudiés. Or c'est pour les médicaments du groupe A qu'un changement de stratégie d'achat a été effectué entre 2008 et 2009. On peut donc supposer que ce changement de stratégie d'achat est à l'origine au maximum des 50% résiduels de l'effet prix négatif observé dans ce groupe.

Figure 28. Décomposition du gain global observé sur les trois groupes de médicaments



La figure 28 présente l'impact de chaque facteur explicatif sur l'effet prix négatif cumulé sur les 3 groupes de médicaments. Globalement, la décomposition de l'effet prix obtenu en 2009 pour l'ensemble des médicaments montre que c'est la fixation des tarifs de responsabilité par le CEPS qui constitue le facteur explicatif principal (38% de l'effet prix négatif), suivi de la commercialisation de nouveaux génériques (34%), puis des autres facteurs (18%) et enfin des nouvelles mises en concurrence (10%).

B. Pourcentage d'évolution du prix unitaire

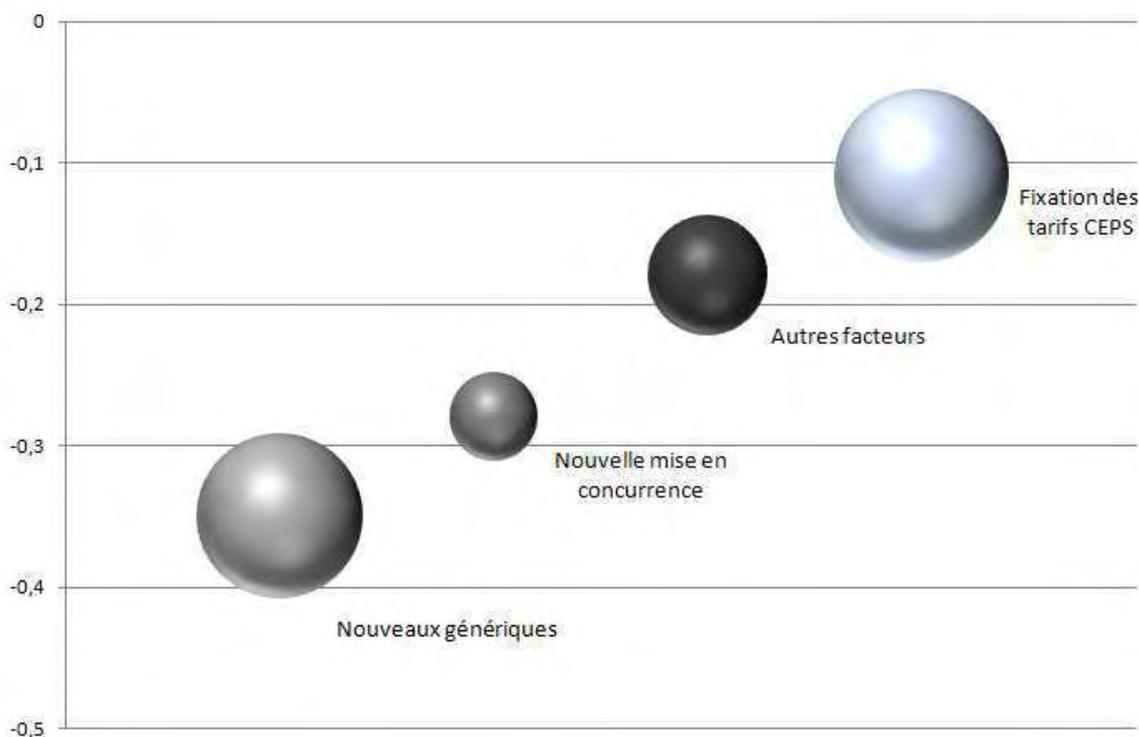
Le pourcentage d'évolution du prix unitaire d'un UCD entre 2008 et 2009 est calculé de la façon suivante :

$$\frac{p_{ucd,2009} - p_{ucd,2008}}{p_{ucd,2008}}$$

Avec $p_{ucd,2009}$ le prix unitaire hors taxes de l'UCD obtenu à l'issue de la campagne d'achat 2009, et $p_{ucd,2008}$ le prix unitaire hors taxes de l'UCD en 2008 (prix historique).

La figure 29 présente l'impact de chaque facteur sur la variation du prix unitaire moyen : c'est l'apparition d'un nouveau générique qui influence le plus le prix unitaire moyen (-35%), devant une nouvelle mise en concurrence (-28%). La fixation des tarifs de responsabilité par le CEPS entraîne une variation moyenne de 11% du prix unitaire des UCD concernés.

Figure 29. Impact de trois facteurs sur le % d'évolution du prix unitaire (en ordonnées). La taille de la bulle représente la valeur absolue du gain global.



C. Discussion

Notre étude a évalué le montant de l'effet prix annuel résultant de la campagne d'achat 2009 des médicaments au CHU de Toulouse à -2 326 123 € HT, ce qui représente 3,1% des dépenses annuelles de médicaments du CHU. L'analyse de l'impact de différents facteurs sur cet effet prix montre que c'est la fixation des tarifs de responsabilité par le CEPS qui est à l'origine de 38% de l'effet prix, suivie de l'apparition de nouveaux médicaments génériques (34%). Ces deux facteurs expliquent à eux seuls près de 75% de l'effet prix constaté en 2009 au CHU. Quant à l'impact de l'adhésion à un groupement d'achat, les résultats obtenus pour les médicaments achetés dans le cadre de marchés locaux en 2008 et nationaux en 2009 montrent qu'environ 50% de l'effet prix constaté dans ce groupe de médicaments reste inexplicable par les facteurs étudiés, contre 0% dans le groupe C et environ 15% dans le groupe B. L'impact de la massification est donc vraisemblable, mais difficilement quantifiable dans un environnement multifactoriel.

Les résultats obtenus dans cette étude seront discutés tout d'abord sur le plan de leur validité interne (1) : modalités d'évaluation de la variabilité des prix et identification des facteurs explicatifs de cette variabilité. Nous envisagerons ensuite l'apport de cette analyse par rapport aux données déjà existantes sur ce sujet (2).

1) Validité interne

Concernant les modalités d'évaluation de la variabilité des prix unitaires des médicaments, deux points seront abordés : d'une part, le moment où est évaluée cette variabilité, et d'autre part les indicateurs utilisés pour quantifier cette variabilité.

Dans les établissements de santé, le prix constitue l'un des éléments du contrat qui lie le fournisseur et l'acheteur. La variation de ce prix est donc encadrée par les dispositions du cahier des charges du marché. Dans la majorité des cas, la règle adoptée par les acheteurs est celle de la fermeté des prix pendant les périodes de marché. Dans ce cas, ce n'est qu'à l'occasion d'une nouvelle contractualisation, ou de la reconduction d'un contrat, que l'on peut observer une variation du prix unitaire des médicaments. Cependant, depuis 2005, une variation dans les prix unitaires peut s'observer indépendamment d'une nouvelle campagne d'achat. En effet, le CEPS fixe et modifie ses tarifs de responsabilité à tout moment ; or les établissements de santé ont pour la plupart inclus dans leur contrat l'obligation pour le fournisseur de s'aligner sur le tarif fixé par le CEPS, dans le cas où celui-ci serait inférieur au

prix consenti. C'est la raison pour laquelle l'effet prix dans notre étude a été calculé à partir des prix relevés en décembre 2009, alors que les campagnes d'achat ont débuté le 1er mars 2009.

Nous avons choisi dans notre étude d'évaluer la variabilité des prix en utilisant deux indicateurs : d'une part, le pourcentage de variation du prix unitaire d'un UCD, et d'autre part, l'effet prix, qui mesure l'impact de la variation du prix sur la dépense de médicaments d'un établissement. Sur ce dernier point, nous avons choisi dans notre étude d'utiliser comme référence la structure de consommation de l'année 2009. En effet, la prise en compte dans le calcul de l'effet prix de la quantité consommée à l'année 2009 et non de l'historique de consommation à l'année 2008 permet de s'affranchir d'un effet potentiel de déplacement de la structure de consommation entre 2008 et 2009. L'effet prix estimé est ainsi plus proche de l'effet prix réellement constaté dans l'établissement. Pour affiner l'interprétation de l'effet prix, il est nécessaire de l'exprimer en pourcentage du total des dépenses de l'année 2008. C'est ainsi que dans notre étude, l'effet prix global de -2 326 123 €HT représente 3,1% des dépenses annuelles de médicaments du CHU en 2008.

La variabilité est observée principalement au moment d'une nouvelle campagne d'achat, ce qui explique d'une part qu'elle n'est quantifiée qu'à ce moment là, et d'autre part que l'indicateur utilisé pour la quantifier est assimilé à un indicateur de qualité d'achat. L'utilisation de l'effet prix exprimé en euros a été officiellement reconnue au niveau national, par l'instance chargée de piloter l'offre de soins. La mission achats de la Direction générale de l'organisation des soins recommande en effet l'évaluation des « économies d'achat » [215], définies comme « les gains économiques calculés en fonction des écarts de prix à iso quantité ». Evaluation de la variabilité des prix des médicaments à l'hôpital au moment des campagnes d'achat, et quantification de cette variabilité au travers d'un indicateur d'économies d'achat : tout laisse à penser que la variabilité du prix des médicaments dans un établissement de santé est liée à la seule performance de son acheteur. Pourtant, l'analyse du processus de formation des prix hospitaliers des médicaments montre que la stratégie d'achat n'est pas le seul facteur explicatif de la variabilité des prix

Nous avons quantifié dans notre analyse l'impact sur l'évolution des prix de la politique définition des équivalences thérapeutiques de l'établissement, de la commercialisation de nouveaux médicaments génériques, mais aussi de l'activité de fixation des tarifs de responsabilité par le CEPS. D'après nos résultats, ces facteurs permettent d'expliquer la totalité des variations de prix observées dans le groupe A, 85% de celles du groupe B, et 50% de celles du groupe C. D'autres facteurs non pris en compte dans notre étude peuvent

expliquer une diminution du prix unitaire des médicaments, et par conséquent un effet prix. Peu de publications ont cherché à identifier les facteurs explicatifs de la variation du prix des médicaments dans les établissements de santé ; une étude [212] a souligné l'impact de la variation de la quantité et de la qualité des produits achetés, des prestations de service associées, de l'évolution du marché et de la performance de l'acheteur. L'étude souligne que pour les achats de produits pharmaceutiques, on peut considérer que la qualité référencée doit être invariable, et que les prestations de service demandées varient peu. Il a été établi par une autre étude que plus le nombre de fournisseurs augmente, plus les écarts de prix proposés sont importants [216]. Par ailleurs, l'existence d'un marché de ville et l'importance de ce marché est un autre facteur connu comme influençant le niveau de prix à l'hôpital [61] : l'intérêt commercial de la vente à l'hôpital peut résider dans l'effet d'entraînement de la prescription initiale sur celles de la ville. La stratégie d'achat influence également le prix des médicaments, et n'a été prise en compte que de façon indirecte dans notre analyse. L'acheteur, en fonction des décisions d'équivalences thérapeutiques et de sa connaissance du marché décide de la nature de la procédure d'achat [217], de sa durée, et définit ses critères de choix. Dans le cas d'une procédure d'appel d'offres, l'offre choisie est l'offre économiquement la plus avantageuse en fonction des critères de choix définis et pondérés par l'acheteur [218]. Notons cependant, que certaines études minimisent l'impact de ces critères car « dans les faits, les critères ainsi définis peuvent se trouver parasités par le jeu des acteurs ou encore par le faible nombre de fournisseurs participant à la consultation »[219]. De plus, en termes de dépenses, on estime que 75 à 80% des médicaments achetés en établissement de santé sont en situation de monopole [135], ce qui signifie que leur achat ne fait pas intervenir de choix de la part de l'acheteur, mais plutôt une négociation, dans laquelle sa marge de manœuvre est incertaine. Dans le cadre de la stratégie d'achat, il faut également souligner l'impact potentiel de la massification, que nous n'avons envisagé que de façon indirecte dans notre étude, au travers de la quantification de l'effet prix résiduel dans le groupe B (médicaments achetés dans le cadre de procédures locales en 2008, et nationales en 2009). Néanmoins, au vu des données évoquées dans ce paragraphe, l'interprétation doit être prudente, car la variabilité résiduelle s'avère multifactorielle. Des analyses nationales portant sur la variabilité inter établissement du prix des médicaments confirment ce caractère multifactoriel : ces études montrent que les écarts de prix constatés ne peuvent pas s'expliquer par un seul facteur, qu'il s'agisse des quantités achetées, de la procédure d'achat [219], ou de la performance individuelle de l'acheteur [61].

2) Validité externe

Comment se positionnent les résultats obtenus dans cette étude par rapport aux données déjà publiées sur ce sujet ? Nous verrons dans un premier temps si l'effet prix évalué au CHU de Toulouse en 2009 est comparable aux évaluations antérieures ; dans un deuxième temps, nous nous intéresserons aux études qui ont déjà quantifié l'impact de facteurs sur la variation des prix unitaires des médicaments à l'hôpital.

L'effet prix consécutif à l'achat de médicaments au CHU de Toulouse a déjà fait l'objet d'une évaluation entre 1997 et 1998 [212] : la valeur obtenue a été de 8,6 millions de francs pour un chiffre d'affaires global de 240 millions de francs, soit 3,6%. L'effet prix a ensuite été évalué dans le cadre de rapports d'activité locaux en 2003 (-5%), en 2005 (-4,4%), et en 2007 (-3,7%). Dans une étude réalisée au CHU de Bordeaux en 2006-2007 [220], l'effet prix à quantités constantes (historiques) est estimé à 6% du montant total de la procédure. En 2009, le groupement Pharmavienne évalue à -5,8% les gains obtenus par rapport à la situation historique des établissements adhérents [223].

Les résultats obtenus en termes d'effet prix par le groupement de coopération sanitaire Union des hôpitaux pour les achats (UNI HA) ont également fait l'objet d'une publication ; ils ne concernent donc pas la totalité des médicaments achetés par un établissement de santé, mais seulement certaines classes thérapeutiques. Sur l'année 2006, l'effet prix a été évalué à -2,7 millions d'euros pour un montant d'achat évalué à 118 millions d'euros (soit -2,3%) [221]. En 2007, l'effet prix est évalué à -19,3 millions d'euros pour un montant d'achat de 185 millions d'euros (soit -10,4%) et en 2008, à -47,7 millions d'euros pour un montant d'achat de 848 millions d'euros (soit -5,6%) [222]. L'effet prix valorisé dans notre étude (-3,11%) est donc cohérent avec les résultats antérieurs. Notons qu'aucune donnée bibliographique n'est disponible sur la décomposition de l'effet prix en un effet prix négatif et un effet prix positif.

Plusieurs facteurs sont à l'origine des économies observées. Globalement en 2009 au CHU de Toulouse, c'est l'activité de fixation des tarifs de responsabilité par le CEPS qui explique 38% des économies réalisées, devant la commercialisation des génériques (34%). Rappelons que l'effet prix réalisé sur des UCD facturés en sus des prestations d'hospitalisation et nouvellement génériqués a été imputé à l'activité du CEPS. Le montant des économies générées par ces deux facteurs est similaire, néanmoins, leur structure est très différente : impact limité sur le niveau de prix unitaire (-11%) mais volume d'achat important pour l'activité du CEPS, et à l'inverse, impact majeur sur le prix unitaire (-35%) mais modéré en

terme de volume pour les médicaments génériques. Très peu de données sont disponibles dans la littérature sur la décomposition de l'effet prix.

Dans une étude relative aux médicaments anticancéreux, l'impact de l'arrivée d'un générique s'accompagnait d'une baisse de 25% du prix unitaire de la molécule [154], ce qui est inférieur à notre estimation. L'étude réalisée sur le groupement Pharmavienne [223] identifie parmi les facteurs déterminants des baisses de prix constatées l'apparition de nouveaux génériques, dont trois expliquent 25% de l'effet prix constaté. Deux autres facteurs consécutifs à l'adhésion des établissements au groupement sont cités : effet volume et effet « homogénéisation des pratiques ». A l'inverse, une étude publiée en 2009 [224] évalue l'impact de la massification de l'achat des médicaments en comparant les prix obtenus par deux PUI, l'une adhérente à un groupement de commande, et l'autre restée indépendante. Les résultats montrent qu'en adhérant au groupement, l'établissement aurait perdu 52 800€ pour l'année 2009.

Dans notre étude, l'impact de l'achat groupé sur la baisse du prix unitaire ne peut s'évaluer que dans le groupe A ; cependant les éléments précédents de la discussion montrent que dans ce groupe, l'imputation de l'effet prix résiduel à l'adhésion au groupement d'achat ne peut être que partielle, et d'un niveau difficile à évaluer tant l'environnement de la formation des prix hospitaliers est multifactoriel. Malgré ce contexte complexe, notre étude met en évidence deux facteurs explicatifs majeurs du prix des médicaments à l'hôpital : la fixation de tarifs de responsabilités par le CEPS, et la commercialisation de médicaments génériques. Au vu de ces résultats, quels leviers d'action sur les prix hospitaliers peuvent être identifiés ?

Tout d'abord, il semble nécessaire de clarifier les indicateurs actuellement utilisés autour de la question des prix hospitaliers. Il paraît évident que l'effet prix est un bon indicateur de prévision budgétaire, mais qu'il manque de spécificité pour constituer un indicateur fiable de la qualité de l'achat. Il est en majorité le résultat de facteurs extérieurs à l'établissement ; de plus, il utilise comme référence le prix historique de l'établissement, ce qui limite encore plus son intérêt. Il paraît plus judicieux de choisir une référence extérieure pour évaluer la qualité de l'achat : la comparaison des prix à l'UCD obtenus par les différents établissements ou groupements, dans le cadre d'un benchmarking, constituerait un indicateur beaucoup plus spécifique. Par ailleurs, la qualité de l'achat ne se mesure pas qu'au niveau du prix obtenu, mais il faut également envisager l'adéquation des produits achetés avec les besoins des utilisateurs, ainsi que le coût des procédures d'achat. Des études réalisées dans le domaine de l'achat des dispositifs médicaux [225] soulignent que « la réduction du seul prix d'achat n'est

plus d'actualité car elle conduit trop souvent l'hôpital à l'insatisfaction des prescripteurs et des utilisateurs, au gaspillage et à une augmentation du coût global ». C'est à partir de ce constat que se sont développés le concept « d'achat profitable », et la théorie de l'analyse de la valeur. D'après cette théorie, la valeur ajoutée de l'acheteur ne se limite pas à la simple négociation du prix d'achat car à ce stade la marge de manœuvre est trop faible, car le produit est figé ; la véritable valeur ajoutée de l'acheteur est dans sa capacité à être acteur dans la définition même du produit, à un moment où les leviers de réduction des coûts sont les plus nombreux. Notons cependant que l'analyse de la valeur s'applique de façon plus évidente aux dispositifs médicaux qu'aux médicaments, dont la qualité et les conditions d'utilisation sont largement encadrées par l'autorisation de mise sur le marché. Quant au coût des procédures d'achat, il est évalué entre 0,5% et 5,3% des dépenses totales d'achat [219] ; d'autres études l'ont évalué à 20 000 € pour un marché négocié, 45 000 € pour un appel d'offres ouvert [226], ou encore 46 000 € pour un appel d'offres [220] dans une autre étude. De plus, la question des coûts cachés [224] des achats groupés doit être soulevée : frais de gestion facturés dans le cadre des groupements d'achat et autres frais induits pour les adhérents.

Les résultats obtenus dans cette étude mettent en évidence le rôle majeur des génériques et du CEPS sur les baisses de prix des médicaments observées dans les établissements de santé. Or ces facteurs sont extérieurs à l'établissement. Dans ce contexte, pour optimiser leur impact, l'établissement doit « profiter » au plus vite des modifications de tarifs de responsabilité, et anticiper la commercialisation des génériques afin de bénéficier des baisses de prix dès leur mise sur le marché. Ceci nécessite une veille scientifique et juridique fine, ainsi qu'une optimisation du cadre contractuel des marchés.

En conclusion, la Cour des Comptes a identifié trois leviers d'action internes aux établissements [61]: la massification, dont on a vu que l'impact était vraisemblable mais difficilement quantifiable ; la spécialisation, qui permet d'améliorer les compétences de l'acheteur ; et la déprolifération, dont nous avons quantifié l'impact dans notre étude, et qui est placée sous la responsabilité de la Commission médicale d'établissement, au travers de son rôle dans la définition de la liste des médicaments référencés. Soulignons que massification et déprolifération entretiennent des liens complexes. Certaines réflexions laissent penser que la massification pourrait nuire à la déprolifération [227]. C'est ainsi que certains établissements adhérents à des groupements d'achat [222] constatent que « l'éloignement des praticiens de la structure centrale de coordination du groupement, la

pluralité des prescripteurs concernés, expliquent que la définition des équivalences soit plus délicate dans le cadre du groupement que dans le cadre plus étroit d'un établissement de santé, où la proximité géographique et les relations directes et quotidiennes entre les prescripteurs et l'acheteur permettent une définition « plus audacieuse » des équivalences ». La mise en place d'un achat national des médicaments peut être vécue comme une « désappropriation » de leur fonction par les prescripteurs des établissements de santé [228]. Or cette question de la déprolifération est cruciale. Notre étude montre que la définition d'équivalences thérapeutiques est le facteur interne à l'établissement qui impacte le plus le prix d'achat ; pourtant, elle reste opaque et très hétérogène en fonction des établissements. Il est certain que la mise à disposition dans ce domaine d'une « information opérationnelle précise, portant la marque d'une autorité incontestable » constituerait un levier d'économies et d'harmonisation majeur. Et même si le groupement de coopération sanitaire en charge de l'achat national des médicaments affiche sa volonté d'harmonisation des pratiques [222], qui passe par la mise en place d'un « lien fort avec les COMEDIMS des établissements adhérents, cette structure arrivera-t-elle à devenir une « autorité incontestable » dans le domaine de la définition des équivalences thérapeutiques ?

Section 2- Variabilité inter établissements

L'autonomie des établissements de santé sur le référencement et les modalités d'achat des médicaments laisse présager une variabilité importante entre hôpitaux du prix d'achat des médicaments ; mais la mise en place récente de groupements d'achat, ainsi que l'apparition de tarifs de responsabilité pour certaines catégories de médicaments pourrait contrebalancer la tendance structurelle à l'hétérogénéité du prix des médicaments dans les établissements de santé. Nous présenterons successivement les données déjà publiées sur ce sujet (A), puis nous présenterons les résultats d'une étude réalisée au niveau national en 2009, à partir des données du recueil de la DREES sur le médicament dans les établissements de santé (B).

A. Analyse des données publiées

Plusieurs études sur la question de la variabilité des prix des médicaments à l'hôpital ont été réalisées aux Etats-Unis ; elles ont mis en évidence une hétérogénéité importante des prix entre établissements de santé. En France, les données sont contradictoires.

Le rapport « Le médicament à l'hôpital » [135] souligne que « différentes études menées au plan national, notamment par la Fédération hospitalière de France en juillet 2000, ont révélé des différences de prix réduites entre établissements. Cette enquête a démontré que les effets quantité restent marginaux, que la taille de l'établissement et la procédure d'achat adoptée (appel d'offres ou marché négocié) sont sans incidence majeure. Notons que cette enquête n'a concerné que les CHU.

Ce même rapport sur le médicament à l'hôpital évoque une enquête de la DGOS engagée durant l'été 2002, sur le prix d'achat d'un échantillon représentatif de médicaments coûteux et innovants. D'après ce rapport, « les premiers résultats ne permettent pas de conclure, avec certitude, à des écarts de prix significatifs ». Notons que cet échantillon concernait des médicaments innovants et coûteux, pour lesquels nos résultats mettent en évidence une moindre variabilité des prix.

Deux autres enquêtes ponctuelles ont permis de donner un aperçu très différent de la distribution du prix des médicaments à l'hôpital. La première enquête a été réalisée par la mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers, dans le cadre de sa mission d'optimisation des achats hospitaliers ; elle a porté sur 15 établissements et 7 médicaments. Cette étude [213] met en évidence une disparité importante dans les prix des médicaments, sans toutefois identifier de facteur explicatif : les écarts de prix constatés ont été évalués à environ 10% pour quatre des médicaments étudiés, 20% pour un autre médicament et autour de 40% pour deux autres. La Cour des comptes rapporte en 2007 les résultats de comparaisons réalisées par les juridictions financières entre hôpitaux publics, mais aussi entre ces derniers et le secteur privé [61]. Ces comparaisons ont concerné 50 établissements et 8 classes pharmacologiques. Les écarts de prix mis en évidence sont là encore « substantiels, couramment de un à trois ».

Enfin, une étude réalisée en 2009 a permis de comparer les prix obtenus par deux structures d'achat groupés dans le domaine des médicaments sous ATU. L'intégralité de cette analyse :

Achat des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation nominative. Juillard-Condât B, Rouch L, Durand MC, Plard C, Coulon S, Poisson N. Gestions Hospitalières n° 499, octobre 2010

est présentée en annexe 3.

Dans cette étude, qui compare les prix obtenus par le groupement d'achat UNI.H.A d'une part, et par l'AP-HP d'autre part, les prix consentis sont identiques pour 26 lots sur 55 (soit 47% des lots). Si, lorsque l'un des avait les prix les plus intéressants, l'autre acheteur avait pu en bénéficier, le gain potentiel aurait été de 67 K€ soit 1,2 % du montant total de la procédure pour l'un des acheteurs, et de 441 K€ soit 2,2 % du montant total pour l'autre acheteur.

Lorsque l'on ne s'intéresse plus seulement aux offres attribuées mais à l'ensemble des offres faites par les fournisseurs sur les lots communs aux deux procédures, la tendance observée se confirme, puisque 70% des prix proposés sont identiques, quelle que soit la quantité demandée.

Enfin, l'analyse plus détaillée des 29 lots pour lesquels les prix ont été différents ne permet pas de mettre en évidence un facteur explicatif unique. Notamment, dans 16 lots parmi les 29, le meilleur prix a été obtenu par l'acheteur proposant les quantités les plus faibles.

Les données existantes sur la variabilité du prix des médicaments dans les établissements de santé en France sont donc contradictoires. Notons que toutes les études antérieures citées ci-dessus ont été réalisées sur des échantillons de médicaments et d'établissements. Or nos résultats montrent que la variabilité présente des caractéristiques différentes selon les catégories d'UCD et les catégories d'établissements.

B. Etude sur les données du recueil DREES sur le médicament dans les établissements de santé

Les données de ce paragraphe sont issues de la communication orale suivante :

Les facteurs de variabilité du prix du médicament dans les établissements de santé : une approche empirique ». Juillard-Condât B, Legal R, Thao-Khamsing W. Communication orale aux 32^è Journées des Economistes de la Santé Français (JESF), Lyon – 2 et 3 décembre 2010

Nous avons mobilisé les données 2009 du recueil de la DREES sur le médicament dans les établissements de santé. En 2009, 1248 établissements ont répondu soit un taux de réponse de 70 % en termes d'activité. Les établissements fournissent pour chaque médicament acheté en 2009, disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, le prix moyen pondéré (PMP) toutes taxes comprises, les quantités achetées, les quantités rétrocédées et les quantités délivrées aux unités de soins exprimées en unités communes de dispensation (UCD). Les caractéristiques générales de ces données sont présentées dans la figure 30.

Figure 30. Données de cadrage.

Catégorie d'établissement	Nombre d'établissements	Quantités achetées (Md d'UCD)	Montant acheté (Md d'€)	Nb moyen d'UCD référencés par établissement
<i>CHU</i>	26	0.32	1.15	1874,96
<i>CLCC</i>	19	0.02	0.24	800,95
<i>Privé lucratif</i>	518	0.24	0.51	607,44
<i>Privé non lucratif</i>	250	0.18	0.24	710,40
<i>Public autre</i>	435	1.45	2.62	972,80
Valeur totale	1248	2.2	4.8	4976

Nous avons tout d'abord cherché à étudier le fait qu'un même médicament puisse être acheté à des prix très différents d'un établissement à un autre : nous parlerons de variabilité intra UCD du prix d'achat (1). Dans un deuxième temps, nous explorons cette variabilité sous l'angle « établissements », en calculant pour chaque établissement un indicateur de quantité d'achat (2). Enfin, nous cherchons à évaluer l'enjeu économique lié à l'optimisation des prix d'achat des médicaments dans les établissements de santé, au travers de trois hypothèses (C).

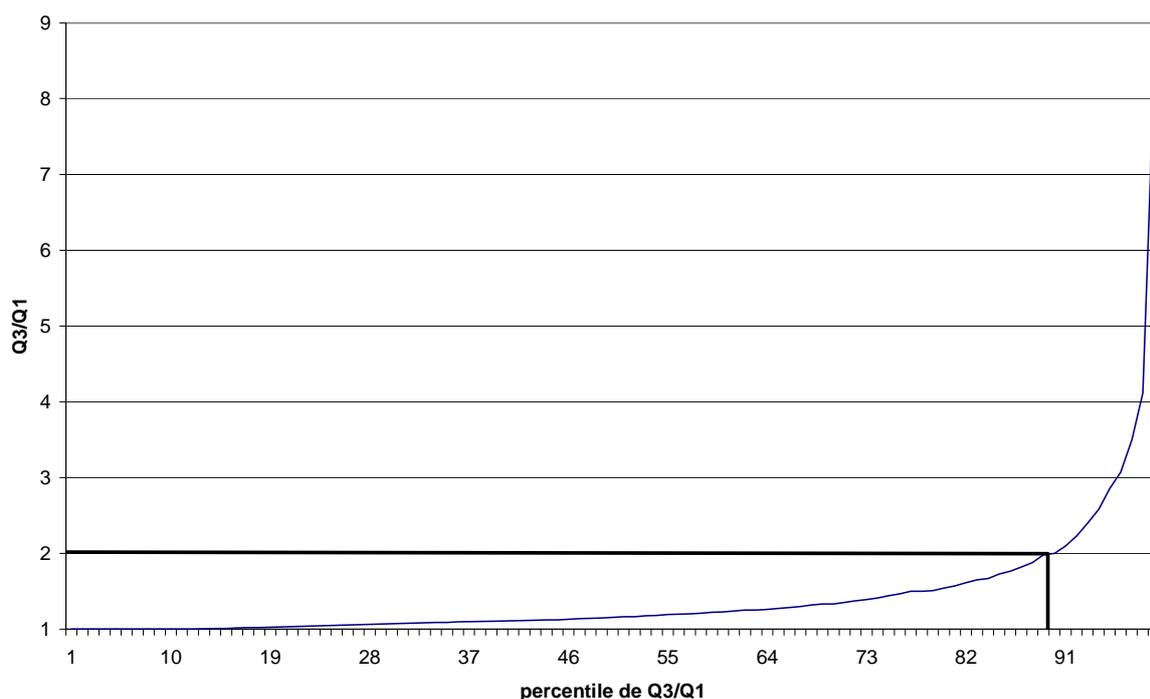
1) Variabilité intra UCD des prix

Il s'agit dans un premier temps de quantifier cette variabilité (1) : pour cela nous recourons à un indicateur mesuré pour chaque UCD, le rapport interquartile des prix d'achat (Q3/Q1). Dans un deuxième temps, nous cherchons à savoir si certains médicaments présentent une variabilité plus importante de leur prix d'achat (2).

a) Quantification de la variabilité du prix d'achat des UCD

La variabilité intra UCD du prix d'achat peut être fondée sur la variance : elle sera dans ce cas sensible aux valeurs extrêmes. Pour que notre analyse soit moins sensible aux valeurs extrêmes, au lieu de recourir à la variance nous avons choisi d'appréhender la variabilité du prix d'achat pour un UCD donné au moyen du rapport inter quartiles, dont nous étudions la distribution au sein des différents UCD. Les résultats de variabilité intra UCD présentés dans la figure 31 sont relatifs à un sous champ constitué des UCD référencés par au moins 20 établissements. En effet, nous avons considéré que sinon, les effectifs n'étaient pas suffisants pour calculer un rapport inter quartiles.

Figure 31. Distribution du rapport interquartiles au sein des différents UCD.



Champ : recueil DREES sur le médicament, année 2009.

Filtre : les 4976 UCD étant référencés par au moins 20 établissements.

Lecture : 10% des UCD présentent un rapport inter quartiles de prix d'achat supérieur à 2.

Selon les résultats de notre étude, 75% des médicaments achetés dans les établissements de santé en France présentent plus de 5% d'écart entre le premier et le troisième quartile du prix d'achat, et 50% un écart supérieur à 15%..

b) Identification des facteurs explicatifs de la variabilité intra-UCD

Nous avons choisi d'effectuer une partition des médicaments en 3 catégories en fonction de la dynamique prévisionnelle de leur prix : médicaments disposant d'un prix de référence (prix ville ou tarif de responsabilité) et médicaments ne disposant pas d'un prix de référence (notés ci-dessous réserve hospitalière). La figure 32 présente les caractéristiques descriptives de chacune de ces catégories.

Figure 32. Description des données par catégorie d'UCD.

Catégorie d'UCD	% nombre d'UCD distincts	% Quantités achetées	% Montant acheté
RH	29,1%	20,2%	13,7%
Rétrocédable ou hors GHS	9,3%	3,0%	75,2%
Ville	61,6%	76,9%	11,2%

Nous cherchons à déterminer les facteurs UCD qui expliquent que la variabilité du prix d'achat, mesurée par le rapport interquartiles des prix d'achat (Q3/Q1) soit plus élevée pour certains médicaments que pour d'autres. La formation du prix est le résultat de la confrontation de la stratégie du fournisseur, pour partie constante pour tous les acheteurs, avec la stratégie de l'acheteur, propre à chaque établissement.

L'objectif du fournisseur pour maintenir un niveau de prix élevé est principalement d'éviter la concurrence, et par conséquent de se mettre dans une situation de monopole. Des disparités de prix importantes sont donc susceptibles d'exister lorsque certains établissements auront mis en concurrence plusieurs fournisseurs pour l'achat d'un UCD, alors que d'autres établissements auront laissé ce même UCD dans une situation de monopole, sans établir d'équivalences thérapeutiques avec d'autres UCD. L'objectif est donc de trouver des variables permettant de renseigner sur une situation de concurrence potentielle, en éliminant les cas de concurrence « évidente » et systématique tels que l'appartenance à un groupe générique : dans ce dernier cas, tous les établissements mettent en concurrence les génériqueurs, et par conséquent, il en résulte une variabilité moindre du prix. Nous avons identifié deux variables pouvant apporter une information à ce sujet :

- le niveau d'amélioration du service médical rendu, évalué au niveau national par la Haute autorité de santé, qui traduit l'apport du médicament en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables par rapport aux autres médicaments disponibles ; on peut considérer que les médicaments d'ASMR V, considérés par la HAS comme n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments existants, constituent des marqueurs de mise en concurrence potentielle pour l'acheteur, donc de variabilité forte ;
- le nombre de molécules, (c'est-à-dire d'ATC de niveau 5) disponibles dans la classe ATC de niveau 4 dont dépend l'UCD : l'existence d'au moins deux molécules différentes au sein d'une classe ATC de niveau IV constitue un marqueur potentiel de mise en concurrence de cet UCD par les établissements, par rapport à des classes ATC de niveau IV qui ne contiendraient qu'une seule molécule. En effet, la classe ATC de niveau IV constitue une classe thérapeutique suffisamment « fine », pour que la mise en concurrence des molécules qui la constitue soit pertinente.

D'autres variables sont envisagées pour expliquer la variabilité intra UCD du prix d'achat. Ces variables éclairent d'autres aspects de la stratégie du fournisseur, notamment :

- le PMP médian de l'UCD: un PMP médian élevé est logiquement la résultante d'un coût de revient élevé ; il est probable que la marge de manœuvre du fournisseur soit plus faible pour ces médicaments, ce qui pourrait expliquer une variabilité réduite;
- le nombre d'établissement référençant l'UCD : l'hypothèse sous jacente est que plus le nombre d'établissement achetant l'UCD est important, plus l'information sur son prix est facilement disponible pour les acheteurs ;

Le modèle est construit de la façon suivante :

$$\log\left(\frac{Q_3}{Q_1}\right)_{ucd} = X'_{ucd} \cdot \beta + u_{ucd}$$

où X'_{ucd} désigne le vecteur des variables explicatives de l'UCD parmi lesquelles le log du PMP médian, le log du nombre d'établissements référençant l'UCD, une indicatrice indiquant s'il existe une concurrence potentielle pour l'achat de cet UCD. β désigne le vecteur des paramètres associés.

Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 33.

Figure 33. Tableau des paramètres estimés de la régression du logarithme du rapport interquartiles des prix sur quelques caractéristiques de l'UCD.

	Rétrocédable ou hors GHS			Ville			RH		
	Estimate	T Value	Pr > t	Estimate	T Value	Pr > t	Estimate	T Value	Pr > t
Prix médian	-0.02374	-2.84	0.0048	-0.03122	-5.29	<0.0001	-0.0295	-7.62	<0.0001
Nombre d'établissements	-0.08731	-4.01	<0.0001	-0.03729	-3.14	0.0017	-0.0658	-8.12	<0.0001
Concurrence potentielle	-0.05519	-1.34	0.1796	0.05667	2.1	0.0361	-0.26	-0.26	0.7917

Les résultats font apparaître une relation négative entre le prix médian constaté et la variabilité du prix, significative pour les trois catégories d'UCD. De la même manière, on observe aussi une relation négative entre le nombre d'établissements référençant l'UCD et l'ampleur de la variabilité des prix, également significative pour les trois catégories de médicaments. L'existence d'un marché potentiellement concurrentiel constitue un facteur explicatif de la variabilité du prix des UCD dans la catégorie des médicaments disponibles en ville.

Pour toutes les catégories de médicaments, nos résultats mettent donc en évidence l'impact significatif du niveau de prix et du nombre d'établissement référençant l'UCD sur la variabilité des prix intra UCD. Plus le prix médian d'un médicament est élevé, et plus un médicament est référencé dans un grand nombre d'établissements, plus la variabilité de son prix est faible. Ceci confirme nos hypothèses : d'une part la marge de manœuvre des laboratoires diminue avec l'augmentation de la valeur du produit, et d'autre part plus l'information sur le prix est potentiellement disponible, plus le fournisseur réduit sa rente informationnelle.

Pour les médicaments dont le tarif de responsabilité est fixé, nos résultats montrent que l'existence d'une concurrence potentielle n'a pas d'impact significatif sur la variabilité des prix. Ceci signifie que même si certains établissements arrivent à définir des équivalences thérapeutiques au sein de cette catégorie de médicaments, aucun fournisseur n'est susceptible de proposer un prix très différent du tarif de responsabilité. En effet, l'industrie a peu d'intérêt à proposer un prix inférieur à ce tarif, le risque étant pour elle de voir ce tarif baisser. Malgré tout, le fait qu'une variabilité des prix persiste dans cette catégorie de médicaments signifie

que les mesures d'intéressement des établissements mises en place ne sont pas sans effet : ainsi, un établissement dont le prix d'achat est inférieur au tarif fixé par le CEPS perçoit 50% de la différence pour les médicaments hors GHS ou 100% pour les médicaments rétrocédables.

Pour la catégorie des médicaments également disponibles en ville, l'analyse des facteurs explicatifs de la variabilité du prix met en évidence un lien significatif entre l'existence d'une concurrence potentielle et le niveau de variabilité du prix. En effet, chaque établissement étant souverain pour établir la liste des médicaments qu'il souhaite référencer, c'est au niveau de chaque établissement que sont définies les équivalences thérapeutiques, qui conditionnent l'ampleur de la mise en concurrence des fournisseurs pour l'achat d'un UCD. Or le lien entre degré de concurrence et niveau de prix a été mis en évidence. Nos résultats traduisent donc l'hétérogénéité des décisions prises par les établissements en termes d'équivalences thérapeutiques. Notons que le lien entre concurrence potentielle et variabilité n'est pas significatif dans la catégorie des médicaments réservés à l'hôpital. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce point.

Tout d'abord, c'est au sein des médicaments disponibles en ville que l'on observe le plus fréquemment la commercialisation de plusieurs molécules au sein d'une même classe ATC de niveau IV : en raison de l'enjeu financier élevé associé à certaines classes thérapeutiques en ville, plusieurs fournisseurs se partagent ce marché, au travers de la commercialisation de plusieurs molécules dont les effets thérapeutiques sont proches.

Ensuite la catégorie des médicaments disponibles en ville est également concernée par l'interférence potentielle avec le marché ambulatoire. En effet, pour de nombreux médicaments, utilisés notamment dans des maladies chroniques, les laboratoires pharmaceutiques ont pour objectif d'être présents sur le marché des hôpitaux en vue de l'effet d'entraînement de la prescription initiale hospitalière sur les futures prescriptions de ville. L'industrie peut alors céder certains médicaments à des prix extrêmement faibles voire nuls, notamment lorsqu'il n'est pas dans une situation de monopole. Dans le cas où la possibilité de mise en concurrence est « évidente » (par exemple dans le cas des génériques ou du co-marketing), tous les établissements sont susceptibles de bénéficier de ces prix extrêmement bas, à moins d'envisager que l'industrie n'adapte son niveau de prix au potentiel du marché ambulatoire drainé par l'établissement. En revanche, dans le cas où seuls certains établissements valident la mise en concurrence, les écarts de prix avec les établissements où le produit est en monopole seront majeurs.

La première partie de notre étude visait à quantifier la variabilité du prix des médicaments dans les établissements de santé en France, et à en rechercher des facteurs explicatifs. Sur ce dernier point, nos résultats mettent en évidence le rôle du niveau de prix, du nombre d'établissements référençant le médicament, mais aussi, dans certains cas, de l'existence d'une concurrence potentielle. Sur ce dernier point, nous avons vu que l'ampleur de la mise en concurrence dépend de décisions prises à l'échelle de chaque établissement. Nous nous intéresserons dans la suite de cette analyse à l'exploration de l'hétérogénéité des prix « inter établissements ».

2) Variabilité inter établissements des prix

a) Indicateur de qualité d'achat

La variabilité inter établissements du prix d'achat se définit comme la variance sur l'ensemble des établissements des moyennes des prix d'achat. Là aussi, nous nous éloignons de cette approche traditionnelle pour la raison suivante. Une moyenne simple ne permet pas en tant que telle d'apprécier la qualité d'achat d'un établissement. Un établissement peut afficher un prix moyen d'achat bien supérieur à celui d'un autre établissement, tout simplement parce qu'il référence davantage de médicaments onéreux, et non parce qu'il achèterait plus cher les médicaments. Pour s'affranchir de la difficulté précédente, en guise d'indicateur de qualité d'achat au niveau de l'établissement, nous ne considérons pas la moyenne des prix d'achat mais l'indicateur suivant :

$$Q_{etab} = \frac{\sum_{ucd=1}^n (PMP_{ucd}^* - PMP_{ucd}) \cdot q_{ucd}}{\sum_{ucd=1}^n PMP_{ucd}^* \cdot q_{ucd}}$$

Au numérateur, on somme sur l'ensemble des UCD achetés par l'établissement au cours de la période 2009 les valeurs économisées (respectivement perdues) du fait d'un achat à un prix d'achat effectif PMP_{ucd} inférieur (respectivement supérieur) à un prix d'achat de référence PMP_{ucd}^* .

Concernant le prix d'achat de référence, nous avons envisagé deux options. D'abord, nous avons pris comme prix de référence les prix moyens pondérés par les quantités d'achat. Cependant, les résultats n'étaient pas satisfaisants dans la mesure où ce choix consiste implicitement à prendre comme référence les prix d'achat des gros établissements. C'est pourquoi nous avons finalement retenu une deuxième option en prenant comme valeurs de référence les prix d'achat médians.

Le numérateur est positif ou négatif. Il indique le gain (resp. la perte) en euros réalisé par l'établissement par rapport à une situation fictive où l'établissement aurait acheté chacun des ses UCD au prix d'achat médian.

Au dénominateur, on place la quantité $\sum_{ucd=1}^n PMP_{ucd}^* \cdot q_{ucd} = V_{etab}^*$. Cette quantité représente la

valeur fictive des achats de l'établissement en médicaments, si l'établissement avait réalisé l'achat de chaque UCD au prix médian. Ce dénominateur permet de standardiser l'indicateur et de s'affranchir d'un effet taille. En effet, sans cette standardisation, les gros établissements seraient mécaniquement plus à même d'avoir une valeur élevée de du fait de leurs volumes d'achat plus importants.

Notons que cet indicateur peut aussi s'écrire ainsi :

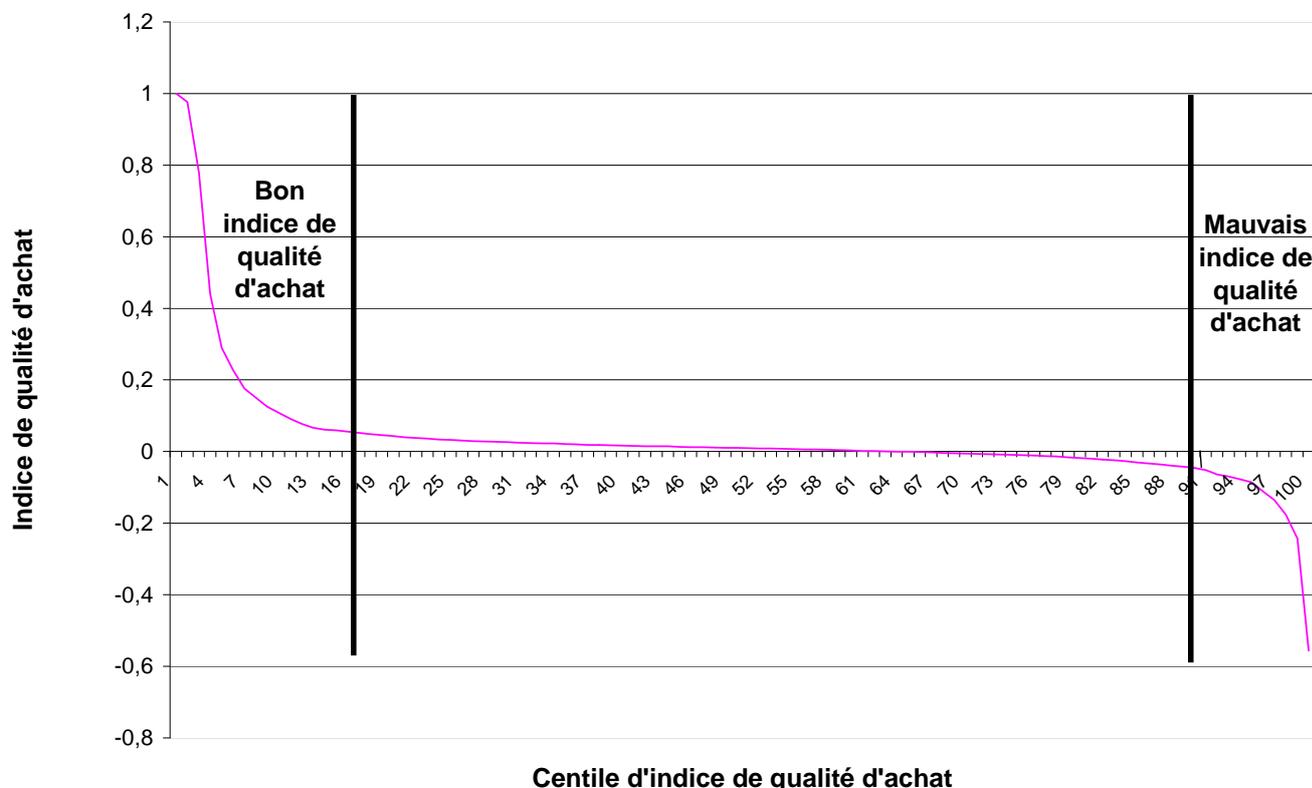
$$Q_{etab} = 1 - \frac{V_{etab}}{V_{etab}^*}$$

où V_{etab} représente la valeur effective (en euros) des achats en médicaments de l'établissement au titre de l'exercice 2009 et V_{etab}^* la valeur fictive de ces achats si l'établissement les avait fait au prix médian. Ainsi, par construction, l'indice Q_{etab} est proche de 0 pour les établissements se situant dans la médiane en termes de prix d'achat. Par ailleurs, toujours par construction, l'indicateur Q_{etab} s'interprète comme la valeur économisée ou perdue par l'établissement par rapport à la valeur théorique d'achat, cette valeur étant exprimée en pourcentage de cette valeur théorique.

La figure 34 présente la distribution de cet indicateur au sein des établissements.

Figure 34. Distribution de l'indicateur de qualité d'achat.

Champ : recueil DREES sur le médicament, année 2009 : 1248 établissements ayant répondu au recueil



La figure 30 montre que 16% des établissements de notre champ ont un indice de qualité d'achat supérieur à 5% ce qui signifie qu'ils achètent en moyenne au moins 5% moins cher que le PMP médian. A l'inverse 12% des établissements de notre champ ont un indice de qualité d'achat inférieur à -5%, ce qui signifie qu'ils achètent en moyenne au moins 5% plus cher que le PMP médian.

b) Prise en compte des groupements d'achat

Dans le cadre de l'analyse de la variabilité inter établissement des prix d'achat, il est indispensable de prendre en compte l'existence de groupements d'achat. Cette prise en compte dans le contexte de l'évaluation de l'indicateur de qualité d'achat Q_{etab} conduit à décomposer la variance inter établissement de cet indicateur en une variance intra groupement et une variance inter groupements.

Or aucune information exhaustive sur l'appartenance des établissements à des groupements n'est actuellement disponible. Les CHU ont regroupé leurs achats, notamment de médicaments, dans le cadre d'un groupement de coopération sanitaire Union des Hôpitaux pour les achats (GCS UNI HA). De même, le groupement d'intérêt économique Consortium d'achat des centres de lutte contre le cancer (GIE CAC) a vu le jour afin de mutualiser les achats des CLCC. Concernant les établissements de santé publics « autres », l'interrogation des OMEDIT montre que la majorité d'entre eux adhèrent à un groupement régional d'achat. Les établissements privés adhèrent fréquemment à une centrale nationale, qu'il s'agisse d'une centrale d'achat ou de référencement (dans ce dernier cas, ce n'est pas seulement la phase d'achat qui est centralisée, mais également la phase de référencement, et par conséquent, la définition des équivalences thérapeutiques). Il est donc globalement vraisemblable que les établissements de santé achètent majoritairement leurs médicaments au sein de groupements, et que ces groupements sont structurés sur la catégorie juridique à laquelle appartiennent les établissements : groupement national d'achat des CHU, groupement national des CLCC, groupements régionaux pour les établissements publics autres, et centrales nationales pour les établissements privés. Pour la suite de l'analyse, nous ferons l'hypothèse d'une superposition entre la notion de groupement d'achat et la catégorie juridique des établissements.

Du fait de l'hypothèse de superposition entre la notion de groupement d'achat et la catégorie juridique des établissements, la variance inter établissement du Q_{etab} se décompose alors en une variance inter catégorie d'établissement et une variance intra catégorie d'établissement. La formule de décomposition de la variance indique que la variance intra catégorie d'établissement du Q_{etab} peut être approchée par la moyenne des variances du Q_{etab} dans chaque catégorie ; la même formule indique que la variance inter catégorie d'établissement représente la variance des moyennes du Q_{etab} dans chaque catégorie.

La figure 35 ci-dessous présente la moyenne et la variance de l'indicateur de qualité d'achat par catégorie d'établissement

Figure 35. Moyenne et variance de l'indicateur de qualité d'achat par catégorie d'établissements

Catégorie d'établissement	Moyenne des Q etab	Variance des Q etab
CHU	0.037499	0,0051
CLCC	0.030006	0,0028
Privé lucratif	0.017192	0,0758
Privé non lucratif	0.025601	0,0570
Public Autre	0.017657	0,0393

La variance des Q_{etab} dans chaque catégorie d'établissement est faible, ce qui confirme la pertinence de l'hypothèse de superposition de la notion de groupement d'achat et de catégorie juridique d'établissement. La variance des indices de qualité d'achat au sein d'une même catégorie juridique d'établissement est minimale au sein des CLCC, puis des CHU. La variance des indices de qualité d'achat est environ 7 fois plus élevée au sein des établissements publics « autres » qu'au sein des CHU. Ceci s'explique par le fait que ces établissements sont majoritairement rattachés à des groupements d'achat d'ampleur régionale et non plus nationale. Enfin une hétérogénéité encore plus grande de l'indice de qualité d'achat est observée au sein des établissements privés, à but lucratif ou non. En effet, pour ces établissements, de multiples formes de groupements d'achat existent :

- groupements d'achat nationaux
- centrales d'achat nationales, qui prennent donc également en charge le référencement des médicaments ;
- groupements d'achat régionaux, notamment pour les établissements privés participant au service public hospitalier.

Le lien entre volume d'achat et niveau de prix n'a pas pu être testé dans notre étude. En effet, le fait que les établissements de santé achètent de plus en plus les médicaments au sein de groupements, rend délicate la mise en évidence de cette corrélation. Notre hypothèse de superposition des notions de groupement d'achat avec les catégories juridiques d'établissement n'est pas suffisamment robuste pour permettre une telle évaluation. En effet, des exceptions à l'adhésion aux groupements existent : certains établissements achètent leurs médicaments de façon indépendante, sans passer par un groupement ; de plus, certains CH de taille importante, rattachés à la catégorie des établissements publics « autres » achètent dans le

cadre du groupement d'achat des CHU (GCS UNIHA). De plus, l'adhésion à un groupement peut concerner l'achat d'une part variable des UCD référencés dans un établissement. Ce n'est en effet pas parce qu'un établissement adhère à un groupement qu'il achète dans ce groupement la totalité des UCD qu'il référence ; de plus, un groupement peut décider de ne pas couvrir la totalité des UCD susceptibles d'être référencés par un établissement de santé, soit de manière temporaire (dans le cas d'une montée en charge par exemple), soit de façon définitive.

c) Simulation

Afin de mettre en évidence l'enjeu lié à l'optimisation de l'achat des médicaments dans les établissements de santé, nous présentons les résultats d'une simulation réalisée en appliquant à l'ensemble des achats de médicaments des établissements un prix uniforme à l'UCD, égal au prix du premier quartile, puis au prix médian, et enfin au prix du troisième quartile des prix constatés.

Figure 36. Réduction de la dépense selon le scénario considéré, par type d'établissement (en % de la dépense actuelle)

Type d'établissement	Scénario Q ₁	Scénario Q ₂	Scénario Q ₃
CHU (n=26)	-4,3%	-3,0%	-2,5%
CLCC (n=19)	-2,6%	-1,3%	-1,0%
Public Autre (n=435)	-5,4%	-3,9%	-3,2%
Privé lucratif (n=518)	-4,4%	-2,4%	-1,6%
Privé non lucratif (n=250)	-6,2%	-3,9%	-2,9%
Ensemble	-4,9%	-3,4%	-2,7%

Les résultats obtenus, présentés dans la figure 36, mettent en évidence un gain potentiel respectivement de 4.9%, 3.4% et 2.7% en fonction des hypothèses. Ces résultats doivent être interprétés avec précautions, et peuvent être comparés à d'autres évaluations réalisées au niveau national.

Tout d'abord, il s'appuie sur un indicateur unique qui est le niveau du prix d'achat. Or le coût d'un médicament dans un établissement de santé inclut son prix d'achat, mais aussi les coûts de transaction associés (qui dans le cas d'un achat groupé, incluent les frais d'adhésion au groupement). Ensuite, l'estimation de ce gain repose sur l'utilisation d'un prix médian évalué

sur l'ensemble des établissements de santé (ou de ses quartiles, en fonction des hypothèses). Or ce prix médian agrège des prix négociés par les établissements dans des contextes réglementaires différents (établissements publics et privés), à des dates différentes, pour des durées différentes. D'autre part, les prix d'achat des médicaments peuvent dans certains cas inclure des services associés, qui ne sont pas pris en compte dans cette étude.

Concernant les autres évaluations disponibles, dans la circulaire du 21 octobre 2004 relative aux économies sur les achats hospitaliers, il est précisé que la DHOS avait réalisé en 2002 une étude portant sur 30% des dépenses de médicaments achetés par les hôpitaux publics : elle a estimé les économies « à 1% si les établissements s'alignaient sur le prix médian constaté et autour de 2% avec un alignement sur le premier quartile de prix de chaque produit ». La mission d'expertise et d'audit hospitalier (MEAH) avait quant à elle estimé les gains liés à la massification de l'achat à 7,13%, sur un échantillon restreint d'établissements et d'UCD. Les chiffres obtenus dans notre étude, sur des données plus exhaustives, sont donc intermédiaires entre ces deux estimations.

Cette étude apporte un éclairage sur le domaine peu connu du prix des médicaments dans les établissements de santé. Nous avons vu dans ce chapitre que la régulation de ce secteur est complexe : l'évaluation des médicaments fait intervenir des acteurs nationaux (HAS) et locaux (comités du médicaments), et les prix, libres, sont déterminés aux cours de procédures d'achat, dont l'encadrement varie en fonction du statut juridique de l'établissement (public ou privé), et dont le volume est très variable (à l'échelle d'un établissement ou d'un groupement d'envergure nationale). La conséquence est une hétérogénéité des prix, multifactorielle, associant de manière complexe des facteurs liés aux caractéristiques des médicaments à des facteurs liés aux établissements. Cette hétérogénéité est souvent interprétée comme un manque d'efficience ; néanmoins, des hypothèses fortes sur le facteur prix permettent d'envisager un gain estimé entre 2.7% et 4.9% des dépenses. Ce gain doit être mis en parallèle de la croissance de la dépense de médicament dans les établissements de santé, régulièrement évaluée autour de 8%. La réduction du prix d'achat n'est qu'un levier d'actions parmi d'autres sur la dépense de médicaments à l'hôpital. Un accès plus sélectif à la prise en charge, une définition nationale des équivalences thérapeutiques, une utilisation conforme aux référentiels validés constituent d'autres leviers déjà mis en place ou proposés.

Paragraphe IV – Prix des médicaments à l’hôpital : synthèse

Les données des trois paragraphes précédents montrent la complexité de la formation des prix des médicaments à l’hôpital. Cette variable est en effet sensible à de nombreux facteurs : liés au produit lui-même, mais aussi liés à la stratégie des différents acteurs concernés : l’industrie, les Commissions médicales d’établissement, les acheteurs, l’Etat, au travers du CEPS, mais aussi la HAS.

Tout d’abord, les analyses présentées dans les paragraphes précédents montrent que l’impact de la valeur intrinsèque du produit sur son prix est limité ; dans le cas du médicament, la valeur intrinsèque traduit ... Cet impact peut s’analyser en termes de niveau de prix et de variabilité des prix. Sur la variabilité, les résultats présentés dans le paragraphe III montrent qu’une variabilité s’observe lorsqu’une concurrence potentielle existe ; en revanche, un prix unitaire élevé ainsi qu’une grande fréquence de référencement favorisent l’uniformité des prix au niveau national. Ces deux constats se rejoignent : un prix élevé et un référencement large sont la traduction indirecte d’une situation de monopole.

Quant au lien entre niveau de prix et valeur intrinsèque du produit, on peut tout au plus le qualifier de « grossier ». En effet, ce lien n’est sensible qu’à l’absence totale de valeur thérapeutique ajoutée : si les experts estiment que ce médicament peut être substitué à d’autres médicaments, alors son prix sera déterminé –efficacement- par le jeu de la concurrence. En revanche, en cas de non substituabilité, le médicament se trouve dans une position de monopole, et dans ce cas, aucune des règles envisagées dans les paragraphes I et II ne permet de lier son prix à sa valeur thérapeutique.

Du fait d’une régulation séquentielle utilité / prix (*Section I*), le prix du médicament n’est donc sensible qu’à l’absence de valeur thérapeutique ajoutée : l’apparition d’une concurrence s’accompagne d’une baisse de prix, mais aussi d’une augmentation de sa variabilité. Ces éléments traduisent l’apparition d’une élasticité entre demande et prix, dont le niveau serait variable en fonction des établissements (*Section II*).

Section 1- Fonctionnement séquentiel utilité / prix

Ce fonctionnement séquentiel traduit le fait que le médicament est d'abord évalué sur le plan de son utilité, en vue de son inscription sur une liste limitative de médicaments pris en charge par l'Assurance maladie. Dans un deuxième temps, le prix du médicament est négocié avec le CEPS, ou avec les établissements de santé. Ce fonctionnement séquentiel a des conséquences différentes selon la nature concurrentielle (A) ou monopolistique (B) du médicament.

A. Médicaments sans valeur thérapeutique ajoutée

Dans le cas de médicaments n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu, Le code de la sécurité sociale établit un lien entre ces deux séquences d'évaluation, au travers de l'ASMR. Dans ce cas, l'inscription sur la liste des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie est conditionnée à l'existence d'économies dans le coût du traitement médicamenteux. Par conséquent, la prise en charge par l'Assurance maladie est dans ce cas conditionnée par le niveau de prix.

Au niveau local, ce fonctionnement séquentiel est similaire. La Commission médicale d'établissement, lorsqu'elle se prononce sur le référencement d'un médicament, n'en connaît pas le prix, puisqu'il sera négocié dans un deuxième temps par l'acheteur. Mais de même que la décision de la Commission de la transparence d'attribuer un ASMR V à un médicament influence son prix, la décision de mise en équivalence prise au niveau de la Commission médicale d'établissement garantit que ce médicament ne sera pas plus cher que ses équivalents, grâce à la mise en concurrence dans le cadre d'appels d'offres.

La mise en concurrence s'avère efficace sur le niveau des prix. Les indices de prix régulièrement décroissants au sein des médicaments financés dans les GHS en sont une preuve : les résultats présentés dans le paragraphe précédent montrent que dans ce cas, c'est principalement l'arrivée des génériques qui est à l'origine des baisses de prix, et le pourcentage de baisse du prix unitaire qu'ils induisent est élevé. Ensuite, des éléments permettent de penser que même pour les médicaments pour lesquels un tarif de responsabilité est fixé au niveau national, la mise en concurrence des médicaments génériques permet aux établissements d'obtenir des prix inférieurs aux tarifs. Enfin, l'éventail de stratégies mises en place par l'industrie pharmaceutique pour éviter la substituabilité de ses produits constitue

une preuve supplémentaire des enjeux économiques majeurs de l'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée.

B. Médicament avec valeur thérapeutique ajoutée

Pour le secteur ambulatoire, l'attribution d'un SMR important et d'une ASMR supérieure à V ouvre la voie à des négociations de prix avec le CEPS. Dans les établissements publics de santé, un médicament jugé comme présentant une valeur thérapeutique ajoutée sera référencé ; et comme il se trouve dans une situation de monopole, son prix sera négocié avec le laboratoire pharmaceutique concerné.

Dans ces deux processus, le prix se trouve complètement déconnecté de la valeur thérapeutique du médicament. Aucune pondération prix/utilité n'est possible. La conséquence est qu'à partir du moment où sa valeur thérapeutique ajoutée est reconnue par des experts, la prise en charge est systématique, quelque soit le niveau de prix. Or un outil permet de mettre en relation prix et utilité : c'est le calcul économique, qui pourrait être utilisé dans le contexte de la fixation des prix au travers de la détermination d'un « consentement à payer » pour un avantage thérapeutique donné.

Le CEPS recourt dans l'état actuel des choses à un calcul économique basique, dans la mesure où l'absence d'avantage thérapeutique s'accompagne d'un consentement nul à payer plus. Mais un calcul économique plus poussé ouvre la voie à un lien « quantifié » entre utilité et prix -à petite valeur ajoutée thérapeutique, petit avantage de prix- et surtout, il permet d'envisager la création d'un référentiel large de détermination des niveaux de prix. Aujourd'hui, le CEPS s'appuie sur les prix déjà fixés pour définir le consentement à payer dans chaque classe thérapeutique ; ainsi, le niveau de prix d'une classe thérapeutique se trouve conditionné par le prix accordé au premier représentant de cette classe. En s'appuyant sur des mesures « génériques » d'efficacité, telles que les années de vie gagnées ou les QALY, le calcul économique permet d'envisager une mise en relation prix : utilité au-delà des cloisons des classes thérapeutiques.

Au niveau du CEPS, et concernant la fixation des tarifs des médicaments hors GHS, l'utilisation du calcul économique donne donc la possibilité d'établir un lien entre le prix d'un médicament et son utilité.

Mais comment le processus local de détermination des prix, peut-il établir un tel lien, alors qu'il n'a pas le pouvoir de fixer les prix ? Certes, le code des marchés publics ouvre la possibilité de qualifier des offres d'inacceptables « si les crédits budgétaires alloués au

marché après évaluation du besoin à satisfaire ne permettent pas au pouvoir adjudicateur de la financer »¹³⁰, mais cette possibilité n'est évidemment pas applicable en pratique pour déterminer un prix. Mais le code des marchés publics prévoit un outil de rapprochement de l'intérêt qualitatif d'un produit et de son prix, au travers du système de notation-pondération présenté au paragraphe II, qui permet de déterminer l'offre économiquement la plus avantageuse. Mais ces dispositions s'appliquent aux procédures d'appels d'offres, qui sous-entendent une concurrence entre produits. Or pour les produits en monopole, le prix se détermine par une négociation entre l'industriel et l'acheteur. Dans ce cadre, l'élasticité de la demande au prix est nulle, ce qui rend impuissants les arguments apportés par le calcul économique.

Section 2- Quelles incitations pour les établissements ?

Précisément, dans le domaine du médicament à l'hôpital, quels sont les facteurs qui déterminent l'élasticité de la demande au prix ? Existe-t-il des mécanismes qui rendent la demande sensible aux prix ? Cette question est particulièrement cruciale dans les établissements publics de santé, que nous envisagerons ci-dessous.

Dans le cas des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, nous avons vu au paragraphe I que l'établissement était incité à négocier un prix inférieur au tarif de responsabilité, au travers d'un outil d'intéressement. Les résultats obtenus par les établissements dans ce cadre –très peu évalués- laissent penser que cette « marge » est réduite. Il faudrait également s'intéresser à l'utilisation qui est faite par les établissements de cette marge, afin de déterminer si elle incite bien des acteurs concernés par la détermination du prix à faire des « efforts » : Commission médicale d'établissement d'une part, acheteur d'autre part.

Pour les médicaments financés dans le cadre des GHS, on pourrait penser qu'une rente incitative peut exister pour l'établissement, si ses prix d'achat sont inférieurs aux prix utilisés pour valoriser la part « médicament » des GHS. Mais ce raisonnement suppose l'existence de systèmes d'informations très perfectionnés, et cette information s'avère dans la pratique quasi inaccessible.

¹³⁰ Article 35 du Code des marchés publics

Les incitations à destination des établissements concernant le niveau de prix des médicaments sont donc très restreintes. Quant au CEPS, nous avons vu dans le paragraphe I que sa politique de fixation des prix était largement tournée vers la rémunération de l'innovation, et que sa conception de l'innovation était large, fondée sur l'existence d'une amélioration du service médical rendu, quelle que soit son ampleur. Ce contexte peu incitatif pour les acheteurs –au sens large– laisse la part belle aux stratégies industrielles. Les pouvoirs publics tentent depuis quelques années de rééquilibrer la balance, tout en réduisant au minimum les incitations.

Le premier levier choisi a été celui de la négociation centralisée des prix (qui couvre actuellement plus de la moitié de la dépense de médicament des établissements de santé) ; il s'est accompagné d'une incitation financière dont il est difficile de mesurer l'ampleur, mais qui est dans tous les cas contenue par la politique du CEPS.

Le deuxième levier est celui de la massification et de la professionnalisation de l'achat. Pour l'instant, il n'est associé à aucune incitation financière directe vers les acteurs impliqués ; il se contente de chiffrer des gains économiques à l'échelle des établissements, dont on ne sait pas trop s'ils résultent véritablement de la massification ou d'autres caractéristiques du marché, principalement l'apparition d'une concurrence.

Ces deux leviers présentent l'avantage –et l'inconvénient– de ne pas toucher à la définition des « biens homogènes », qui porte pourtant la plus grande promesse de gain. L'avantage, car on a vu dans le paragraphe II à quel point l'équivalence thérapeutique pouvait être polémique. L'inconvénient, car les données du paragraphe III montrent que les mécanismes concurrentiels sont certainement les plus efficaces pour réguler le prix. Néanmoins ce point est pris en compte dans les politiques actuelles. La commercialisation de génériques s'accompagne d'une radiation de la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, qui met un terme à la négociation centralisée des prix par le CEPS. Quant à la politique de l'achat hospitalier, le programme Performance hospitalière pour des achats responsables (PHARE), lancé par la DGOS en 2011, identifie parmi les leviers de l'achat « réussi » : la « standardisation » des produits achetés, mais aussi « l'activation du marché fournisseurs, qui permet de « faire jouer la concurrence ».

CONCLUSION

La régulation des dépenses pharmaceutiques est au carrefour de deux problématiques.

D'une part, selon D. Truchet, elle consiste à demander « quel est le seuil à partir duquel la maîtrise des dépenses de santé porterait au droit des patients à être soignés une atteinte qui ne serait plus acceptable ? ». D. Truchet indique que ce seuil existe, mais que les mesures prises jusqu'à présent ne l'ont pas franchi, dans la mesure où aucune d'entre elles n'a été censurée par un juge. Il ajoute que le juge sera vraisemblablement plus sensible aux discriminations qu'à une valeur économique abstraite [62].

Mais d'autre part, selon D. Polton [235], il est aussi nécessaire de questionner « la soutenabilité des systèmes de santé, c'est-à-dire leur capacité à répondre aux besoins du présent sans compromettre les chances des générations futures ». Dans un contexte de croissance rapide des dépenses conjugué à une détérioration structurelle des comptes de la sécurité sociale, P.L. Bras fait planer la menace de « remise en cause de la politique d'accès aux soins fondée sur des principes d'universalité et de solidarité ».

Ne pas porter atteinte au droit à la protection de la santé d'une part, et garantir la pérennité d'une Sécurité sociale solidaire et universelle : c'est la difficile équation que la Constitution donne à résoudre, en premier lieu, au législateur. Et cette ambivalence se traduit par le clivage historique entre code de la santé publique et code de la sécurité sociale ; mais les interrelations étroites entre ces deux politiques se traduisent inévitablement par des décisions qui traduisent une « confusion des genres ».

La loi fixe un taux d'évolution des dépenses d'Assurance maladie, et traduit en cela des choix d'allocation des ressources, entre la santé et les autres domaines, mais aussi à l'intérieur du système de santé, notamment entre le secteur ambulatoire et le secteur hospitalier. Mais ce taux d'évolution ne servirait à rien sans un corpus de règles qui visent à garantir cet objectif, tout en ne portant pas atteinte aux principes constitutionnels de droit à la protection de la santé et d'équité. La règle juridique transcrit ainsi les choix décidés.

Ces choix concernent la définition du périmètre des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie, ainsi que les conditions dans lesquels ils sont pris en charge. Ils concernent aussi les modalités de détermination du prix. La conviction du législateur s'exprime aussi dans les acteurs auxquels il confie ces responsabilités : acteurs nationaux, régionaux, et locaux interviennent ainsi à des degrés divers dans la définition du périmètre de

la dépense et dans la détermination des prix. Et indirectement, la norme juridique définit les relations entre ces acteurs : elle peut donner à certains le pouvoir de décider unilatéralement, mais de plus en plus souvent, elle favorise les décisions issues d'un processus collégial, et met à l'honneur les dispositifs de contractualisation. Le choix se fait aussi entre une régulation comptable, et une régulation médicalisée.

Mais tous ces choix doivent être éclairés. Et l'économiste joue à ce niveau un rôle majeur. Il apporte tout d'abord des méthodes d'évaluation économique des actions en santé publique. Il dispose ensuite d'éléments pour analyser le comportement des acteurs du système, en tant qu'agents économiques rationnels ; en cela, la théorie économique permet de proposer des outils d'incitation appropriés. En effet, dans le contexte d'un système bismarckien sans intégration des fonctions d'assurance et de production de soins, les régulateurs ne peuvent influencer les pratiques de soins que par des mécanismes indirects. Enfin, le calcul économique constitue un outil d'aide à la décision précieux, pour maximiser les gains de santé lorsqu'une contrainte de ressources existe.

Mais au final, la dépense se détermine au cœur du colloque singulier qui se joue entre le patient et les professionnels de santé. L'économiste place le professionnel de santé au sein d'une double relation d'agence, agent du patient d'abord, et du financeur ensuite. Il est en effet un agent du patient, qui lui demande un effort -le temps qu'il va lui consacrer-, et un message -un diagnostic et des recommandations thérapeutiques-. Le médecin est aussi de plus en plus un agent de la tutelle, qui lui confère la responsabilité de l'allocation des ressources rares. Mais l'intérêt individuel et l'intérêt collectif ne coïncident pas nécessairement : et c'est au niveau du professionnel de santé que se font les arbitrages, qui détermineront *in fine* la dépense. Le législateur intègre le message de l'économiste au travers de l'instauration de dispositifs de plus en plus incitatifs à son égard, afin d'orienter ces arbitrages.

Et la régulation devient de moins en moins étrangère au professionnel de santé. Soulignons qu'elle lui a toujours été familière : physiologiquement, les fonctions de régulation ne désignent-elle pas « les mécanismes qui assurent la constance des caractères du milieu intérieur en dépit des variations du milieu extérieur » ?

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hada F. *Les sources d'informations et de données sur le médicament*. Revue Française des Affaires sociales, 2007/3 n° 3-4, p. 87-98.
- [2] Conseil national de l'information statistique. *Rapport du groupe de travail connaissance statistique du médicament*. Février 2005.
- [3] Clerc ME, Haury B, Vernois J. *Les médicaments dans les établissements de santé : premiers résultats de l'enquête menée auprès des CHU et des CLCC en 2004*. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Etudes et Résultats n°521, septembre 2006.
- [4] Clerc ME, Haury B, Rieu C. *Les médicaments hors tarification à l'activité dans les établissements de santé*. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques Etudes et Résultats n°653, août 2008.
- [5] Clerc ME, Haury B, Vernois J. *Les médicaments dans les établissements de santé en 2005*. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques Etudes et Résultats n°563, mars 2007.
- [6] Taboulet F. *Présentation d'une méthodologie permettant de mesurer en quantité et de comparer les consommations médicamenteuses*. Journal d'Économie Médicale 1990 ; 8 (1) : 37-63.
- [7] Gerdtham UG, Johannesson M, Gunnarsson B, Marcusson M, Henriksson F. *The effect of changes in treatment patterns on drug expenditure*. Pharmacoeconomics. 1998 Jan;13(1 Pt 2):127-34.
- [8] Morgan SG. *Quantifying components of drug expenditure inflation : the british columbia seniors' drug benefit plan*. Health Serv Res. 2002 Oct;37(5):1243-66.
- [9] Suh DC, Lacy CR, Barone JA, Moylan D, Kostis JB. *Factors contributing to trends in prescription drug expenditures*. Clin Ther. 1999 Jul;21(7):1241-53.
- [10] Dubois RW, Chawla AJ, Neslusan CA, Smith MW, Wade S. *Explaining drug spending trends: does perception match reality?* Health Aff (Millwood). 2000 Mar-Apr;19(2):231-9.
- [11] Darbà J. *Pharmaceutical expenditure in Spain Evolution and cost containment measures during 1998-2001*. Eur J Health Econ. 2003 Sep;4(3):151-7.
- [12] Hsieh CR, Sloan FA. *Adoption of pharmaceutical innovation and the growth of drug expenditure in Taiwan: is it cost effective?* Value Health. 2008 Mar-Apr;11(2):334-44.

- [13] Addis A, Magrini N. *New approaches to analysing prescription data and to transfer pharmacoepidemiological and evidence-based reports to prescribers.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Dec;11(8):721-6.
- [14] Jacobzone S. *Le rôle des prix dans la régulation du secteur pharmaceutique.* *Economie et statistique* 1998 n°312-313 :35-53.
- [15] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *Panorama des établissements de santé.* 2010.
- [16] Gerdtham UG, Johannesson M, Gunnarsson B, Marcusson M, Henriksson F. *Price indices of drugs and the switching to new drugs. Two empirical examples.* *Pharmacoeconomics.* 1998 Jan;13(1 Pt 1):71-80.
- [17] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Analyse des ventes de médicaments.* 1999-2009.
- [18] Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques. *Panorama des établissements de santé.* 2008.
- [19] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *Panorama des établissements de santé.* 2007.
- [20] Cavalié P. *L'évolution récente du prix des médicaments à l'hôpital.* *Revue de l'ADPHSO*, 2002, tome 19, n°3.
- [21] Newhouse J. *Medical care costs : how much welfare loss ?* *Journal of Economic Perspectives*, vol.6, n°3, pp 3-21, 1992.
- [22] L'Horty & alii. *Expliquer la croissance des dépenses de santé : le rôle du niveau de vie et du progrès technique.* *Economie & Prévision*, 1997 ;vol.129-130, n°3-4 : pp 257-68.
- [23] Rovira J. *The role of prices in drug expenditure analysis : an application of price indexes for two therapeutic groups in the Catalan Health Service (1991–1999).* *The European Journal of Health Economics*, Volume 2, Number 4 / December 2001.
- [24] Gerdtham UG, Johannesson M, Jönsson B. *Drug expenditure and new drug introduction : the Swedish experience.* *Pharmacoeconomics.* 1993 Sep;4(3):215-25.
- [25] Cavalié P. *Is therapeutic innovation responsible for the increase in drug expenditure?* *Eur J Health Econ.* 2003 Sep;4(3):184-94.
- [26] Yelin E, Wanke LA. *An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline.* *Arthritis Rheum* 1999; 42(6): 1209-18.

- [27] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. *A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2000; 343(22): 1586-93.
- [28] Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, et al. *Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden*. Ann Rheum Dis 2002; 61(9): 793-8.
- [29] Fender P, Weill A. *Epidémiologie, santé publique et bases de données médico-tarifaires*. Revue Médicale de l'Assurance Maladie 2005; 36(2): 163-168.
- [30] Ruof J, Hulsemann JL, Mittendorf T, et al. *Comparison of estimated medical costs among patients who are defined as having rheumatoid arthritis using three different standards*. Eur J Health Econ 2004; 5(1): 64-9.
- [31] Ruof J, Hulsemann JL, Mittendorf T, et al. *Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources*. Ann Rheum Dis 2003; 62(6): 544-9.
- [32] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. *Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005*. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 4: iv2-14.
- [33] Clarke AE, Levinton C, Joseph L, et al. *Predicting the short term direct medical costs incurred by patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 1999; 26(5): 1068-75.
- [34] Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. *Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries*. Ann Rheum Dis 2003; 62(8): 732-40.
- [35] Verstappen SM, Verkleij H, Bijlsma JW, et al. *Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients*. Ann Rheum Dis 2004; 63(7): 817-24.
- [36] Barton P, Jobanputra P, Wilson J, et al. *The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis*. Health Technol Assess 2004; 8(11): iii, 1-91.
- [37] Fautrel B, Constantin A, Morel J, et al. *Recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF α chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde*. Joint Bone Spine 2006; in press.
- [38] van der Heijde DM. *Overview of radiologic efficacy of new treatments*. Rheum Dis Clin North Am 2004; 30(2): 285-93.

- [39] Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, et al. *Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study*. *Arthritis Rheum* 2003; 49(1): 64-70.
- [40] Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, et al. *Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden*. *Arthritis Rheum* 1999; 42(2): 347-56.
- [41] Michaud K, Messer J, Choi HK, et al. *Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients*. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10): 2750-62.
- [42] Merkesdal S. *Indirect Medical Costs in Early Rheumatoid Arthritis : composition of and changes in indirects costs within the first three years of the disease*. *Arthritis And Rheumatism* 2001; 44(3): 528-34.
- [43] Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, et al. *The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view*. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5): 305-20.
- [44] Guillemin F, Durieux S, Daures JP, et al. *Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists*. *J Rheumatol* 2004; 31(7): 1297-304.
- [45] Yazdani C, McLaughlin T, Cummins G, et al. *Comparison of rheumatoid arthritis care costs in patients starting therapy with leflunomide versus etanercept*. *Am J Manag Care* 2001; 7(13 Suppl): S419-26.
- [46] Ollendorf DA, Peterson AN, Doyle J, et al. *Impact of leflunomide versus biologic agents on the costs of care for rheumatoid arthritis in a managed care population*. *Am J Manag Care* 2002; 8(7 Suppl): S203-13.
- [47] Rat AC, Boissier MC. *Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs*. *Joint Bone Spine* 2004; 71(6): 518-24.
- [48] Yazdani C, McLaughlin T, Cummins G, et al. *Comparison of rheumatoid arthritis care costs in patients starting therapy with leflunomide versus etanercept*. *Am J Manag Care* 2001; 7(13 Suppl): S419-26.
- [49] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. *Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials*. *JAMA* 2006; 295(19): 2275-85.
- [50] Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. *Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents*. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3403-12.
- [51] Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, et al. *Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3): 379-84

- [52] Cooper NJ. *Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review*. Rheumatology (Oxford) 2000;39:28–33.
- [53] Weycker D, Yu EB, Woolley JM, et al. *Retrospective study of the costs of care during the first year of therapy with etanercept or infliximab among patients aged superior or equal to 65 years with rheumatoid arthritis*. Clin Ther 2005;27:646–56.
- [54] Fautrel B, Woronoff-Lemsi MC, Ethgen M, et al. *Impact of medical practices on the costs of management of rheumatoid arthritis by anti-TNF biological therapy in France*. Joint Bone Spine 2005;72:550–6.
- [55] Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al. *Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 2001;28:238–44.
- [56] Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. *TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow-up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden*. Ann Rheum Dis 2004;63:4–10.
- [57] Le Pen C. *The drug budget silo mentality: the French case*. Value Health. 2003 Jul-Aug;6 Suppl 1:S10-9.
- [58] Le Pen C. *L'exception des médicaments hospitaliers semble révolue*. Pharmceutiques, dossier spécial Hôpital, mai 2006.
- [59] Dormont B. *Les dépenses de santé : une augmentation salubre ?* Centre pour la recherche économique et ses applications. 2009.
- [60] Pellet R. *Le juge constitutionnel et la maîtrise des dépenses de santé*. Les Tribunes de la Santé. Presses de Science Po. 2004/4 n°5. pp 77-91.
- [61] Cour des Comptes. *La Sécurité Sociale*. Direction des journaux officiels, Paris. 2007
- [62] Truchet D. *La dimension juridique des problèmes de maîtrise des dépenses de santé*. Lettre du Collège des économistes de la santé, mars 2008.
- [63] Elbaum M. *L'évolution des dépenses de santé depuis vingt ans : quelques éléments d'analyse*. Hors série : les vingt ans du Collège des économistes de la santé. Sève, les Tribunes de la santé, septembre 2010.
- [64] Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie. *Viellissement, longévité et assurance maladie*. Note adoptée le 22 avril 2010.
- [65] Institut national du cancer. *Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010*.
- [66] Taboulet F. *Les « médicaments innovants » destinés aux patients ambulatoires : quelle spécificité en droit français ?* Médecine & droit 2008 ;vol 93.

- [67] Lancry PJ. *Les financements et les coûts de l'innovation*. Actualité et dossier en santé publique 2002 n°39.
- [68] Spath, H.M., et al., A qualitative approach to the use of economic data in the selection of medicines for hospital formularies: a French survey. *Pharm World Sci*, 2003. 25(6): p. 269-75.
- [69] Institut national du cancer. *Analyse économique des coûts du cancer en France*. Etudes et expertises, mars 2007.
- [70] *Quel accès à l'innovation et aux molécules onéreuses ?* Dossier Décision santé 2008 ; n°248.
- [71] Molinier L et al. *Quelles conséquences peut avoir la tarification à l'activité sur les prises en charge en cancérologie ?* Le nouveau cancérologue, 2008 ; vol 1 n°3 :212-214
- [72] Comité économique des produits de santé. *Rapport annuel d'activité*. 2007.
- [73] Caussat L, Duée M. *Un demi siècle d'évolution des dépenses de santé : une analyse à l'aide des comptes de la santé*. Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.
- [74] Or Z. *Pourquoi et comment évaluer la performance des systèmes de santé ?* Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.
- [75] Rochaix L. *Petite histoire de l'économie de la santé*. Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.
- [76] Nixon J, Ulmann P, *The relationship between health care expenditure and health outcomes, Evidence and caveats for a causal link*. *European Journal of Health Economics* 2006 ;vol 7 n°1.
- [77] Grandfils Hauser, Amalric, Le Pen C. *Consommation pharmaceutique et indicateurs de santé publique*. Rapport d'étude préparé pour le LEEM, mai 2009.
- [78] Babazono A, Hillman Al, *A comparison of international health outcomes and healthcare spending*. *Int J Technology Assessment Healthcare*, 1994, 10(3), 376-381.
- [79] Miller RD, Frech III HE, *Is there a link between pharmaceutical consumption and improved health in OECD countries ?* *Pharmacoeconomics* 2000, 18 suppl 1.
- [80] Frech HE, Miller RD. *The effects of pharmaceutical consumption and obesity on the quality of life in the OECD countries*. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:25-36.
- [81] Liu L, Cline RR, Schondelmeyer W, Schommer JC. *Pharmaceutical expenditures as a correlate of population health in industrialized nations*. *The annals of pharmacotherapy* 2008 ; vol 42.

- [82] Shaw JW, Horrace WC, Vogel RJ. *The determinants of life expectancy: an analysis of the OECD health data*. Southern Economic Journal 2005;71(4):768-783.
- [83] Lichtenberg FR. *The effect of new drugs on mortality from rare diseases and HIV*. Working paper du NBER 8677, décembre 2001.
- [84] Lichtenberg FR. *The impact of new drug launches on longevity : evidence from longitudinal, disease-level data from 52 countries, 1982-2001*. Working paper NBER 9754, juin 2003.
- [85] Grootendorst P, Piérard E., Sim M. *The life expectancy gains from pharmaceutical drugs, SEDAP (Social and Economic Dimensions of an Aging Population)*. Mac Master University, Research Paper n°221, aout 2007.
- [86] Fuchs VR, Sox Jr HC. *Physicians' views of the relative importance of thirty medical innovations*. Health affairs 2001; vol 20 : 5, 3042.
- [87] Frech HE, Miller RD. *The effects of pharmaceutical consumption and obesity on the quality of life in the OECD countries*. Pharmacoeconomics 2004; 22:25-36.
- [88] Conseil économique et social. *L'hôpital public en France : bilan et perspectives*. 2005
- [89] Montravers P. *The economic impact of inadequate prescriptions*. Ann Fr Anesth Reanim. 2000 May;19(5):388-94.
- [90] Motola G, Russo F, Mangrella M, Vacca C, Mazzeo F, Rossi F. *Antibiotic prophylaxis for surgical procedures: a survey from an Italian university hospital*. J Chemother. 1998 Oct;10(5):375-80.
- [91] Bates D.W., Leape L.L. et Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. J. Gen. Intern. Med., 1993, Vol.8, p.289-294.
- [92] Moty-Monnereau C. *Une enquête épidémiologique nationale sur l'ensemble des évènements indésirables graves*. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Colloque "Evénements indésirables associés aux soins" (ENEIS) 2010.
- [93] Comité Consultatif National d'Ethique 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 n°101
- [94] Groupe de travail mixte Académie nationale de médecine, Haute autorité de santé. *Mise au point sur la prescription des molécules onéreuses en cancérologie*. Mars 2011
- [95] Singer P. New York Times, 15 juillet 2009.
- [96] Journal of National Cancer Institute.

- [97] De Pouvourville G, Bras PL, Tabuteau D. L'industrie pharmaceutique en France. Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.
- [98] Hassenteufel P. *Le rôle de l'Etat dans la régulation de l'Assurance maladie*. Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.
- [99] Le Pen C. *Economie de la santé et politiques de santé : quelles articulations ?* Exposé introductif à la conférence du Collège des économistes de la santé, 11 mars 2005.
- [100] Chast, F. and P. Julien, *Cinq Siècles de Pharmacie Hospitalière*. Editions Hervas, 1995.
- [101] Dousset, J. *Histoire des médicaments des origines à nos jours*. 1985.
- [102] Tabuteau, D. *La Sécurité sanitaire*. Editions Berger-Levrault, 2002. 2ème édition.
- [103] Armogathe, J., *Rapport pour le développement de l'évaluation médicale*. La Documentation Française, 1989.
- [104] Commission des Communautés Européennes. *Communication sur le recours au principe de précaution*. 2000 ; point 6.
- [105] Bensadon AC, Marie E, Morelle A. *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament*. Inspection générale des affaires sociales 22/06/2011.
- [106] Taboulet, F. Aulois-Griot M. *Spécificités du rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation des médicaments à délivrance particulière : entre logique sanitaire et logique économique*. XVI ème Congrès mondial de droit médical, Toulouse, 6-11 août 2006. Actes du congrès : 1497-1504.
- [107] Cour des Comptes. *La Sécurité Sociale*. Direction des Journaux Officiels, 2002.
- [108] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Plans de gestion des risques : bilan d'activité après un an de fonctionnement*. 2006.
- [109] Dangoumau, J. *Le médicament et son intérêt en santé publique*. Pharmaceutiques, 2001. Actualité publiée sur le site.
- [110] Paubel P, Rieu C, Hauser S, Aoustin M. *Médicaments : impact de la tarification à l'activité*. Revue Hospitalière de France 2008 ; n°522 : 34-41.
- [111] Cour des Comptes, *La Sécurité Sociale*. Direction des Journaux Officiels, 2011.
- [112] Kujas P. *Résultats de l'enquête de mise en œuvre des CBU 2009. Perspectives d'évolution*. Hopipharm 27 mai 2011.
- [113] Morelle A. *La défaite de la santé publique*. Flammarion 1996.
- [114] Morelle A, Bensadon AC, Marie Etienne. *Enquête sur le Mediator*. Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales. 15/01/2011.

- [115] Debré B, Even Philippe. *Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments*. 16/03/2011.
- [116] Couty E, Lesueur T. *Les Assises du médicament - Rapport de synthèse*. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 23/06/2011.
- [117] Door JP. *Rapport d'information déposé (...) par la commission des affaires sociales en conclusion des travaux de la mission sur le Mediator et la pharmacovigilance*. Assemblée nationale, Commission des affaires sociales. 22/06/2011.
- [118] Hermange MT, Payet AM. *Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments - Médicament : restaurer la confiance*. Rapport d'information n° 382 (2005-2006) au nom de la Commission des affaires sociales, déposé le 8 juin 2006.
- [119] Lemorton C. *Rapport en conclusion des travaux de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments*. Commission des affaires culturelles, familiales et sociales.
- [120] Bégaud B, Costagliola D. *Rapport d'expertise sur la pharmaco-épidémiologie en France. Evaluation des Médicaments après leur mise sur le marché. Etat des lieux et proposition*. Janvier 2006.
- [121] Sauvé JM, Migaud D, Magendie JC. *Pour une nouvelle déontologie de la vie publique*. Rapport de la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique. 10/10/2011.
- [122] Zarifian E. *Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France*. Paris : Ministère du Travail et des Affaires sociales ; 1996.
- [123] Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et Inspection générale des finances (IGF). *Evaluation de l'application de la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille et du contrôle sanitaire*. Rapport conjoint de 2004.
- [124] Benaïche L. *Expertise en santé publique et principe de précaution*. Rapport au ministre de la justice, garde des sceaux et au ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, août 2004.
- [125] Furet MD. *L'indépendance et la valorisation de l'expertise venant à l'appui des décisions de santé publique*. Direction générale de la santé, 2008.
- [126] Bas-Theron F, Daniel C, Durand N. *L'indépendance des experts et de l'expertise sanitaire*. Inspection générale des affaires sociales. Avril 2011.

- [127] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Bilan du dispositif de gestion des conflits d'intérêts*. 2009.
- [128] Le Pen C, Priol G, Lilliu H. *What criteria for pharmaceuticals reimbursement? An empirical analysis of the evaluation of "medical service rendered" by reimbursable drugs in France*. Eur J Health Econ 2003;4:30-6.
- [129] Bouvenot G. *Les apports et les limites de la notion de service médical rendu*. Revue de droit sanitaire et social, mai juin 2011, n°3.
- [130] Dangoumau J. *L'utilité sociale des médicaments*. Journal d'Economie Médicale 2002, 20, 315-316.
- [131] Juillard-Condât B, Durand MC, Taboulet F. *SMR et ASMR : quelle utilité dans le contexte hospitalier ?* Journal d'Economie Médicale ; 2008, vol 26 n°5.
- [132] Prescrire Rédaction. *Les agences du médicament n'exigent pas assez d'évaluations comparatives*. Revue Prescrire 2002, 234, 850.
- [133] Deloménie, P. and M. Yahiel, *Les dépenses de médicament à l'hôpital*. Mission n°940058 de l'Inspection Générale des Affaires Sociales, 1996.
- [134] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Haute autorité de santé, Institut national du cancer. *Référentiels nationaux pour un bon usage des médicaments onéreux et innovants*. Avril 2007.
- [135] Woronoff-lemsi .MC, Grall.JY; Monier.B;Bastianelli.JP. *Le médicament à l'hôpital*. Paris ; Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées.
- [136] Riché, C. and H. Le Louet, *T2A, Contrat de Bon Usage, Référentiels et OMIT*. AMIPS Info, 2005(72).
- [137] Ministère de la Santé et des Solidarités, *Document de travail relatif à la prise en charge thérapeutique du patient hospitalisé*. 2004.
- [138] Ouachi Z, Allenet B, Chouchane N, Calop J. *Le référencement des médicaments au niveau des établissements hospitaliers français*. Le Pharmacien hospitalier 2010 : 45 ; 57-65.
- [139] Association de Pharmacie Hospitalière d'Ile de France, *Dossier d'évaluation de l'innovation thérapeutique à l'hôpital*.
- [140] Conseil Economique et Social. *L'hôpital public en France : bilan et perspectives*. 2005.
- [141] Mission Nationale d'Expertise et d'Audit Hospitalier, *Organisation du circuit du médicament dans les hôpitaux et les cliniques - Rapport des phases I et II*. 2005.

- [142] Ministère de la Santé et des Solidarités. *Mise en place et fonctionnement des COMEDIMS en 2001*. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, 2001.
- [143] Carré-Auger, E. and B. Charpiat. *Les prescriptions hors AMM : revue de la littérature*. J Pharm Clin, 1998. 17(4): p. 187-194.
- [144] Allemand H. *Hors AMM, des barrières à consolider*. Pharmaceutiques, septembre 2011.
- [145] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Haute autorité de santé, Institut national du cancer. *Recommandations pour l'élaboration des protocoles thérapeutiques hors GHS*. 2007.
- [146] Institut national du cancer. *Situation de la chimiothérapie des cancers en 2009*.
- [147] Les Nouvelles Pharmaceutiques. *La Direction Générale de la Santé apporte des précisions sur la prise en charge du FOSAMAX 10 mg*. 2001, n°218.
- [148] Ray, W.A., M.R. Griffin, and J. Avorn. *Evaluating drugs after their approval for clinical use*. N Engl J Med, 1993. 329(27): p. 2029-32.
- [149] Randall, T. *FDA scrutinizes 'off-label' promotions*. JAMA, 1991. 266(1): p. 11.
- [150] Latour, J. *Evaluer le médicament au niveau local : COMEDIMS et service pharmaceutique rendu en cancérologie au centre Léon Bérard de Lyon*. Le Moniteur Hospitalier, 2005. Journée de Formation continue du 27 avril 2005 : "La Chaîne du Médicament : une incontournable évaluation".
- [151] Debrix, I., et al. *Anticancer drugs off label used of: what do the experts think about?*. Bull Cancer, 2004. 91(10): p. 769-77.
- [152] Stamm, D., et al. *Les médicaments sont-ils autorisés en réanimation pédiatrique ?* XXVème Congrès de la SRLF, 1997. Communication affichée.
- [153] Turner, S., et al. *Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit*. Lancet, 1996. 347(9000): p. 549-50.
- [154] Caruba T, Madelaine-Chambrin I, Faure P, Misset JL. *Évolution des dépenses en anticancéreux à l'hôpital. Détermination de différents facteurs et de leur influence Exemple de l'hôpital Saint-Louis*. Gestions hospitalières 2004 n° 436.
- [155] Ess SM, Schneeweiss S, Szucs TD. *European Healthcare policies for controlling drug expenditure*. Pharmacoeconomics. 2003;21(2):89-103.
- [156] Pearce MJ, Begg EJ. *A review of limited lists and formularies : are they cost effective ?* Pharmacoeconomics. 1992 Mar;1(3):191-202.

- [157] Abramowitz PW, Fletcher CV. Counterpoint: *Let's expand the formulary system and renew its vigor*. Am J Hosp Pharm. 1986 Nov;43(11):2834-8.
- [158] Green JA. Point: the formulary system and the emperor's new clothes.. Am J Hosp Pharm. 1986 Nov;43(11):2830-4.
- [159] Green JA. Drug-use evaluation of thrombolytic agents: a challenge to pharmacists. Am J Hosp Pharm. 1988 Oct;45(10):2192-4..
- [160] Cordonnier AL, Bedjidian S, Brouard A, Doreau C, Bergmann JF. *COMEDIMS : une approche complémentaire à la commission de la transparence pour l'évaluation de l'intérêt des médicaments*. Le Pharmacien Hospitalier 2006, 41, 166, 145-56.
- [161] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Cabinet du Ministre. Communiqué du 2 novembre 1999.
- [162] Commission de la transparence. *Rapport d'activité*. 2006.
- [163] Renaudin N. *Le comité économique des produits de santé : dix ans après*. Revue de droit sanitaire et social, mai juin 2011, n°3.
- [164] Serre MP. *Médicaments : à la recherche d'une définition juridique de l'amélioration du service médical rendu*. Bulletin de l'Ordre 2004, 385, 601-603.
- [165] Dangoumau J, Fourrier A, Moore N. *Drug evaluation in France : comparison of two approaches*. Thérapie 2001, 56, 307-14.
- [166] Prescrire Rédaction. *Amélioration du Service Médical Rendu : en France, la Commission de la Transparence n'est pas assez exigeante*. Revue Prescrire 2004, 256, 859-864.
- [167] Bras PL. *Décentralisation et politique de santé*. Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.
- [168] Bouvenot G. *Les apports et les limites de la notion de service médical rendu*. Revue de droit sanitaire et social, mai juin 2011, n°3.
- [169] De Pourville G. *L'apport de la science économique à l'élaboration des politiques de santé publique*. La politique de santé et les économistes de la santé, Assemblée générale du Collège des économistes de la santé, 11 mars 2005.
- [170] Le Pen C. *Calcul économique et décision en santé*. Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.
- [171] Le Pen C. *Apport de l'économie de la santé à la régulation des biens de santé*. Assemblée générale du Collège des économistes de la santé, mars 2005.

- [172] Spath, H.M., et al. *A qualitative approach to the use of economic data in the selection of medicines for hospital formularies: a French survey*. Pharm World Sci, 2003. 25(6): p. 269-75.
- [173] Husson, M. *Evaluations pharmacoéconomiques : quelle utilité ?* Dossier du CNHIM, 2004. XXV(6).
- [174] Mannebach, M.A., et al. *Activities, functions, and structure of pharmacy and therapeutics committees in large teaching hospitals*. Am J Health Syst Pharm, 1999. 56(7): p. 622-8.
- [175] Ringold, D.J., et al. *ASHP national survey of pharmacy practice in acute care settings: prescribing and transcribing--1998*. American Society of Health-System Pharmacists. Am J Health Syst Pharm, 1999. 56(2): p. 142-57.
- [176] Pedersen, C.A., P.J. Schneider, and J.P. Santell. *ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing--2001*. Am J Health Syst Pharm, 2001. 58(23): p. 2251-66.
- [177] Teisseire B. *Régulation des médicaments innovants et coûteux*. Revue hospitalière de France. 2008 ; n°522 : 42-44
- [178] Comité économique des produits de santé. *Rapport annuel*. 2004.
- [179] Comité économique des produits de santé. *Rapport annuel*. 2008.
- [180] Reynier JP, Rathelot P. *Contrat de bon usage du médicament : état des lieux et perspectives*. Gestions hospitalières 2008 n°522.
- [181] Paubel P. *L'évolution des dépenses de médicaments à l'hôpital*. Revue de droit sanitaire et social, mai juin 2011, n°3.
- [182] Degrossat A *La régulation publique d'un marché innovant: application aux anticancéreux facturables en sus des prestations d'hospitalisation*. Thèse d'exercice : Pharmacie : Paris Descartes : 2009.
- [183] Cour des comptes. *La Sécurité sociale*. Direction des Journaux Officiels, Paris, 2006, chapitre V.
- [184] Docteur E, Moise P, Paris V. *Les politiques de prix des médicaments : une perspective internationale*. Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.
- [185] Bras PL. *Les caractéristiques de la politique du médicament remboursable*. Revue de droit sanitaire et social, mai juin 2011, n°3.
- [186] De Pourville G, Bras PL, Tabuteau D. *L'industrie pharmaceutique en France*. Traité d'économie et de gestion de la santé, Edition de Santé, Presses de Science Po.

- [187] Mougeot M. *Régulation du système de santé*. Rapport du Conseil d'Analyse économique. 1999.
- [188] Dumoulin, J., M. Kaddar, and G. Velasquez. *Guide d'analyse économique du circuit du médicament*. Organisation Mondiale de la Santé, 2003.
- [189] Tesson, E., et al. *Les achats de produits pharmaceutiques : définition et stratégie*. Gestions Hospitalières, 2001: p. 824-827.
- [190] Hoppe, S.A. and M.L. Gora-Harper. *Influence of pharmaceutical sales representatives on the formulary system*. Am J Health Syst Pharm, 1995. 52(14): p. 1549-51.
- [191] Dranove, D., E.F. Hughes, and M. Shanley. *Determinants of HMO formulary adoption decisions*. Health Serv Res, 2003. 38(1 Pt 1): p. 169-90.
- [192] Cour des comptes. La Sécurité sociale. Direction des journaux officiels, Paris, 2001.
- [193] Commission Européenne. Communication. *Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique*. 2008.
- [194] Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? JAMA. 2000 Jan 19;283(3):373-80.
- [195] Hoppe, S.A. and M.L. Gora-Harper. *Influence of pharmaceutical sales representatives on the formulary system*. Am J Health Syst Pharm, 1995. 52(14): p. 1549-51.
- [196] Dranove, D., E.F. Hughes, and M. Shanley. *Determinants of HMO formulary adoption decisions*. Health Serv Res, 2003. 38(1 Pt 1): p. 169-90.
- [197] Grandfils N, Paris V, Sermet C. *Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ?* Questions d'économie de la santé, 2004, octobre, n° 84.
- [198] Gallini A, Juillard-Condât B, Saux MC, Taboulet F. *Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes*. Br J Clin Pharmacol. 2011 Nov;72(5):823-831.
- [199] Schachtner, J.M., et al. *Prevalence and cost savings of therapeutic interchange among U.S. hospitals*. Am J Health Syst Pharm, 2002. 59(6): p. 529-33.
- [200] Green, J.A., A.K. Chawla, and P.A. Fong. *Evaluating a restrictive formulary system by assessing nonformulary-drug requests*. Am J Hosp Pharm, 1985. 42(7): p. 1537-41.
- [201] DHOS Projet de fiche technique : « les critères de choix et l'évaluation des offres ».
- [202] Emery C, « définir les critères de choix de l'offre économiquement la plus avantageuse ». Contrats publics n°39, p 32.
- [203] Frot O. *Marchés publics : comment choisir le mieux-disant ?* Edition AFNOR, 2008.
- [204] Lebouvier G. Dialog Hôpital, septembre 2007.

- [205] Donaldson, C. *How can hospitals ration drugs? Formulate, don't formularise.* BMJ, 308: 905-906; discussion 907-908, 1994.
- [206] Jacob M, Ravenel JP, Pasquier-Desvignes A. *L'offre économiquement la plus avantageuse.* Editions Le Moniteur.
- [207] Conférence romande des marchés publics – *Guide romand pour les marchés publics.* 2005
- [208] Pomero C. *Marchés publics : comment pondérer les critères d'attribution ?* Le Moniteur-Expert, n° 5394 du 13/04/2007 - page 94.
- [209] Schmitt E. *Présentation unitaire des médicaments : point de vue du pharmacien hospitalier.* STP Pharma pratiques. Numéro spécial Pharmapack'97.
- [210] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *La iatrogénie médicamenteuse : améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK.* Janvier 2001.
- [211] Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine (CCECQA). *Les coûts de la qualité et la non-qualité des soins dans les établissements de santé : états des lieux et propositions.* Agence national d'évaluation en santé, Juillet 2004.
- [212] Counil S, Durand MC, Lafont J, Tesson E. *Performance achat sur les produits pharmaceutiques : quelle valeur ajoutée ?* Gestions Hospitalières, décembre 2001.
- [213] Mission d'expertise et d'audit hospitalier. *Enquête sur les prix dans les établissements de santé.* Rapport d'étape de phase I.
- [214] Simon, J., Gadreau M, Hoffman M. *Evaluation économique des médicaments et circuit hospitalier.* J Pharm Clin, 1997. 16(1): p. 54-59.
- [215] Trecan G. *Hôpitaux : de l'achat groupé à la stratégie partagée.* La lettre des achats 2010;février:38-40.
- [216] Lexchin J. *Effect of generic drug competition on the price of prescription drugs in Ontario.* Can Med Assoc J 1993;148(1):35-38.
- [217] Pohyer A, Petiteau F, Saux MC. *Quelle est la procédure de passation de marchés la plus efficiente pour l'achat des médicaments à l'hôpital ? Les génériques sont-ils coût-efficaces ?* Techniques hospitalières 2004;684:68-73.
- [218] Juillard-Condât B, Blaisot M, Lafont J, Durand MC. *Achat des médicaments : la pondération des critères d'attribution des offres.* Gestions hospitalières 2008;479:570-576.

- [219] Beau E. *Améliorer la performance achats des hôpitaux et des cliniques*. Gestions hospitalières 2004;499:8-13.
- [220] Petiteau-Moreau F, Saux MC, Beaugé T. *Analyse de minimisation de coût des procédures d'achat de médicaments au CHU de Bordeaux*. Techniques hospitalières 2007;702:69-71.
- [221] Bourgueil J, Grassin J, Lambert M. *CHU : achats groupés de produits de santé – Première vague*. Gestions Hospitalières 2008;476:306-312.
- [222] Bourgueil J, Grassin J, Lambert M. *Achats groupés de produits de santé entre CHU et CH. Bilans 2007 et 2008*. Gestions Hospitalières 2009;490:541-547.
- [223] Jarre C, Roubille R, Galtier H. *Création d'un groupement de commandes pharmaceutique*. Gestions hospitalières 2009;482:46-9.
- [224] Leclerc C, Hubert C, Lecorbier J, Plivard C, Lanet JJ. *Management hospitalier : la réforme de l'armoire à pharmacie ?* Gestions hospitalières 2009;490:562-8.
- [225] Baratte JM. *Conception de l'achat profitable, méthodes et outils*. Revue de l'Association Française pour l'Analyse de la Valeur 2010;124:2-8.
- [226] Lier ML, Lafont J, Durand MC. *Produits pharmaceutiques : évaluation du coût des procédures d'achat*. Gestions hospitalières 2006;197:560-6.
- [227] Ferrier M, Lariviere D, Laurent C, Roque E. *International overview of hospital procurement*. World hospital and health services 2011;47:12-14.
- [228] Jankovic SM, Milivojevic N. *National-level purchasing of expensive drugs is increasing pressure on the hospital drug budget*. Pharmacoeconomics 2006;24(8):831-2.
- [229] Gridchyna I, Aulois-Griot M. *La rétrocession de médicaments par les hôpitaux : quels bénéfices pour les acteurs ?* Médecine et Droit, 2011 ;vol 110.
- [230] Swift RG Jr and MR Ryan. *Bid purchasing of pharmaceuticals*. American Journal of Hospital Pharmacy, Vol 35, Issue 11, 1390-1392.
- [231] Cleverley WO, Nutt PC. *The effectiveness of group-purchasing organizations*. Health Services Research, 1984, 19 :1.
- [232] Al-Abbadi I, Qawwas A, Jaafreh M, Abosamen T, Saket M. *One-year assessment of joint procurement of pharmaceuticals in the public health sector in Jordan*. Clin Ther. 2009 Jun;31(6):1335-44.
- [233] Tordoff JM, Norris PT, Reith DM. *Managing prices for hospital pharmaceuticals: a successful strategy for New Zealand ?* Value Health. 2005 May-Jun;8(3):201-8.

- [234] Jankovic SM, Milivojevic N. *National-level purchasing of expensive drugs is increasing pressure on the hospital drug budget*. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(8):831-2.
- [235] Polton D. *Nos systèmes de santé sont-ils soutenables ?* *Santé, Société et Solidarité* 2008 n°2.

ANNEXES

ANNEXE 1

ANNEXE 1 - Représentativité du CHU de Toulouse au niveau national

- En terme d'activité quantitative, exprimée en nombre de journées d'hospitalisation

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
CHU Toulouse	685 908	688 432	665 602	665 023	674 071	671 417	681 631
Ensemble des CHU – CHR	23 873 864	23 767 388	23 813 746	23 657 888	23 622 380	22 958 324	22 755 211
Ensemble des établissements de santé	139 940 600	136 798 770	136 616 763	136 790 701	136 031 091	131 574 352	127 650 676
Part du CHU de Toulouse, en % des CHU	2,87%	2,90%	2,80%	2,81%	2,85%	2,92%	3,00%
Part du CHU de Toulouse, en % national	0,49%	0,50%	0,49%	0,49%	0,50%	0,51%	0,53%

Source : Statistique annuelle des établissements (SAE)

- En termes d'activité qualitative (2009), exprimée en nombre de séjours et séances par catégorie majeure de diagnostic (CMD)

Libellé	Effectif ensemble des CHU	Effectif CHU Toulouse	% CHU Toulouse
Affections du système nerveux	326 950	18 940	5,79%
Affections de l'oeil	103 871	3 976	3,83%
Affections des oreilles, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents	123 074	5 743	4,67%
Affections de l'appareil respiratoire	224 406	8 736	3,89%
Affections de l'appareil circulatoire	360 443	16 694	4,63%
Affections du tube digestif	247 431	11 228	4,54%
Affections du système hépato-biliaire et du pancréas	108 310	4 569	4,22%
Affections et traumatismes de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif	348 763	16 721	4,79%
Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins	150 483	7 395	4,91%
Affections endocriniennes, métaboliques et nutritionnelles	172 658	10 802	6,26%
Affections du rein et des voies urinaires	165 051	9 584	5,81%
Affections de l'appareil génital masculin	43 935	2 197	5,00%
Affections de l'appareil génital féminin	82 498	3 287	3,98%
Grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum	258 488	7 640	2,96%
Nouveau-nés, prématurés et affections de la période périnatale	146 716	5 136	3,50%
Affections du sang et des organes hématopoïétiques	65 105	2 797	4,30%
Affections myéloprolifératives et tumeurs de siège imprécis ou diffus	123 024	4 924	4,00%

Libellé	Effectif ensemble des CHU		Effectif CHU Toulouse		% CHU Toulouse	
Maladies infectieuses et parasitaires	55 304		1 776		3,21%	
Maladies et troubles mentaux	85 337		7 261		8,51%	
Troubles mentaux organiques liés à l'absorption de drogues ou induits par celles-ci	46 111		2 040		4,42%	
Traumatismes, allergies et empoisonnements	66 034		3 560		5,39%	
Brûlures	6 916		340		4,92%	
Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé	310 984		13 163		4,23%	
Maladies dues à une infection par le VIH	7 004		226		3,23%	
Traumatismes multiples graves	4 666		301		6,45%	
Transplantations d'organes	7 524		346		4,60%	
Séances	1 413 531		42 565		3,01%	
Total	5 054 617		211 947		4,19%	

Source : agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)

• En termes de dépenses pharmaceutiques hors rétrocessions (Millions €)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
CHU Toulouse				36,0	37,8	38,2	44,7	52,0		
Ensemble des CHU*				1 044,0	915,0	1 067,3	1 166,7	1 266,7		
Ensemble des établissements de santé*					2 941,4	3 500,0	3 800,0			
Part du CHU de Toulouse, en % des CHU				3,45%	4,13%	3,58%	3,83%	4,10%		
Part du CHU de Toulouse, en % national						1,30%	1,28%	1,37%		

*Source DREES, recueil d'information sur le médicament dans les établissements de santé

• En termes de dépenses pharmaceutiques rétrocession incluse (Millions €)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
CHU Toulouse	50,5	63,1	59,7	63,7	62,3	63,3	65,8	75,8	77,1	82,1
Ensemble des établissements de santé	3 084,0	3 708,0	4 057,0	4 427,0	4 381,0	4 583,0	4 885,0	5 395,0	5 862,0	5 890,0
Part du CHU de Toulouse, en % national	1,64%	1,70%	1,47%	1,44%	1,42%	1,38%	1,35%	1,40%	1,32%	1,39%

**Source AFSAPS, Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France

ANNEXE 2

ANNEXE 2 - Principes de la classification ATC

La classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) s'applique à une spécialité pharmaceutique. Elle comporte 5 niveaux de hiérarchie :

- 1er niveau : classe anatomique principale
- 2ème niveau : sous-classe thérapeutique
- 3ème niveau : sous-classe pharmacologique
- 4ème niveau : sous-classe chimique
- 5ème niveau : substance active

La classification ATC est actualisée sous la responsabilité de l'OMS

Exemple : la clindamycine est classée de la façon suivante :

- classe anatomique : J Anti-infectieux généraux à usage systémique
- sous-classe thérapeutique : J01 Antibactériens à usage systémique
- sous-classe pharmacologique : J01F Macrolides, lincosamides et streptogramines
- sous-classe chimique : J01FF Lincosamides
- principe actif : J01FF01 Clindamycine

Les classes ATC de niveau 1 sont :

Codes ATC	Classes ATC niveau 1
A	Voies digestives et métabolisme
B	Sang et organes hématopoiétiques
C	Cardiovasculaire
D	Dermatologie
G	Gynécologie
H	Hormones systémiques
J	Anti-infectieux
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
M	Muscle et squelette
N	Système nerveux
P	Parasitologie
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers
Z	Sans code ATC

ANNEXE 3

ANNEXE 3 – Liste des publications en rapport avec la thèse

Les annexes suivantes présentent la liste des publications en rapport avec la thèse, dans l'ordre où elles sont citées.

Certaines publications sont présentées dans leur intégralité dans le texte de la thèse : elles seront uniquement citées en annexe.

Les autres ne sont présentées que partiellement dans le texte de la thèse ; elles seront reproduites dans leur intégralité dans cette annexe.

- **Méthodes de mesure des consommations médicamenteuses : application aux antibiotiques.**

Sommet A, Juillard-Condat B, Cestac P, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL.

Thérapie. 2006 ;60 :553-9

- **Une comparaison des ventes d'antihypertenseurs dans cinq pays européens en 2009 : décomposition prix, quantité, structure.**

Thao Khamsing W, Juillard-Condat B, Clerc ME.

Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques -Les dépenses d'antihypertenseurs en France : éclairage international et mise en perspective historique - Dossier Solidarité Santé, sous presse

- **Le marché des antihypertenseurs en médecine de ville : une analyse rétrospective sur trente ans (1980-2010).**

Clerc ME, Juillard-Condat B, Legal R, Thao-Khamsing W.

Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques - Les dépenses d'antihypertenseurs en France : éclairage international et mise en perspective historique - Dossier Solidarité Santé, sous presse

- **Ten years of hospital pharmaceutical expenditure in a French university hospital : effect of price, quantity, and structure.**

Juillard-Condat B, Julians G, Durand MC, Taboulet F.

Applied Health Economics and Policy, soumis

- **Cost of rheumatoid arthritis in france: comparison leflunomide/etanercept»**
Juillard-Condat B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F.
Thérapie. 2007 Mar-Apr;62(2):137-42
- **Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis : results from a French observational study**
Juillard-Condat B, Constantin A, Cambon Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F
Joint Bone Spine 2008 ; 75, 1: 25-28
- **SMR et ASMR : quelle utilité dans le contexte hospitalier ?**
Juillard-Condat B, Durand MC, Taboulet F
Journal d'Economie Médicale ; 2008, vol 26 n°5
- **Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes.**
Gallini A, Juillard-Condat B, Saux MC, Taboulet F.
Br J Clin Pharmacol. 2011 Nov;72(5):823-831
- **Le périmètre en mosaïque des médicaments remboursables : pourquoi tant d'exceptions ?**
Juillard-Condat B, Taboulet F
Médecine & Droit, 2010, n°103, p 122-133
- **Le périmètre du champ des médicaments remboursables en France : quelle transparence?**
Juillard-Condat B, Taboulet F
Revue de l'Institut de Recherche en Droit Européen, International et Comparé (IRDEIC) 2009, p 267-297
- **L'équivoque de la notion d'équivalence thérapeutique en France.**
Juillard-Condat B, Taboulet F.
Revue de Droit sanitaire et social, accepté avec réduction.

- **Pondération des critères d'attribution des offres : application à l'achat de médicaments.**

Juillard-Condat B, Blaisot M, Lafont J, Durand MC

Gestions Hospitalières, n° 479 , octobre 2008

- **Achat des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation nominative**

Juillard-Condat B, Rouch L, Durand MC, Plard C, Coulon S, Poisson N

Gestions Hospitalières n° 499, octobre 2010

- **Les facteurs de variabilité du prix du médicament dans les établissements de santé : une approche empirique »**

Juillard-Condat B, Legal R, Thao-Khamsing W.

Communication orale aux 32^e Journées des Economistes de la Santé Français (JESF),
Lyon – 2 et 3 décembre 2010

- **Facteurs explicatifs de la variabilité du prix des médicaments à l'hôpital : illustration au CHU de Toulouse en 2009**

Juillard-Condat B, Watier M, Durand MC, Taboulet F.

Journal d'Economie Médicale, soumis

Méthodes de mesure de la consommation médicamenteuse : application aux antibiotiques

Methods for the Measurement of Drug Consumption: Application to Antibiotics

Agnès Sommet,¹ Blandine Juillard-Condat,² Philippe Cestac,² Maryse Lapeyre-Mestre¹ et Jean-Louis Montustruc¹

1 Unité de Pharmacoépidémiologie, Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine,
Toulouse, France

2 Pharmacie Hospitalière, Hôpital Rangueil, Toulouse, France

Résumé

Objectif : Cet article présente et compare les principales méthodes quantitatives et qualitatives de mesure de la consommation médicamenteuse.

Méthodes : Nous avons particulièrement appliqué la DDD (defined daily dose [dose définie journalière]), outil validé et standardisé, aux données de dispensation d'antibiotiques au centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse pour les années 2001 à 2003.

Résultats : Les données, exprimées en nombre d'unités distribuées, ont été converties en grammes de principe actif et transformées en nombre de DDD. Le nombre de journées d'hospitalisation a permis de calculer l'index de pénétration pour chaque classe d'antibiotique, en 2001, 2002 et 2003. Celui-ci diffère peu quelle que soit l'année : 60,6 DDD/100 journées d'hospitalisations en 2001 ; 67,7 en 2002 ; et 66,6 en 2003 ($p = 0,37$) avec une part prépondérante des pénicillines.

Conclusion : La méthodologie DDD et l'index de pénétration représentent un outil simple et accessible pour le suivi de la consommation des antibiotiques, et plus généralement des médicaments.

Mots clés : consommation médicamenteuse, dose définie journalière, index de pénétration, consommation antibiotique, pharmacoépidémiologie

Abstract

Objective: The aim of this article is to present and compare the different methods used to study drug consumption.

Methods: We illustrated the use of ((Ed: replace with 'Particular attention is given to ...' ?))one of them, the defined daily dose (DDD), for antibiotic dispensation data in Toulouse University Hospital Centre between 2001 and 2003.

Results: Data, expressed in units of packaging, were converted into grams of active substance and then to number of DDD. The number of hospitalization days was used to calculate the penetration index (ratio of number of DDD to the number of hospitalization days). Index penetrations were similar for each year of study period: 60.6 for 100 patient-days in 2001, 67.7 in 2002 and 66.6 in 2003 ($p = 0.37$). The most prescribed class was penicillin, most often amoxicillin.

Conclusion: Use of DDD methodology and penetration index is an accessible and simple tool for monitoring consumption of antibiotics as well as other drugs.

Keywords: drug consumption, defined daily dose, penetration index, antibiotic consumption, pharmacoepidemiology

Texte reçu le 13 septembre 2004 ; accepté le 21 mars 2005

Pour comparer les consommations médicamenteuses, dans le temps ou dans l'espace, il faut disposer d'une unité de mesure universelle applicable à différentes méthodes de recueil de données permettant la description la plus précise possible des consommations. Le suivi des consommations médicamenteuses reste un élément intéressant de nombreux intervenants : les décideurs de politiques de santé, les industries pharmaceutiques, les professionnels de santé, les économistes, les sociologues, et finalement les consommateurs. Pour cette approche multidisciplinaire, différentes unités de mesure ont été proposées. Cet article présente les principales, en abordant dans un premier temps les unités de mesure économiques, puis quantitatives et qualitatives. Nous développerons dans un second temps le concept de dose définie journalière (defined daily dose [DDD]) associé à la classification ATC (anatomical therapeutic chemical). Malgré leur ancienneté, ce concept et cette classification restent encore mal connus et largement sous-utilisés en France. Nous illustrerons l'intérêt de la DDD pour mesurer la consommation des antibiotiques dans un centre hospitalier universitaire (CHU), à partir des données habituellement disponibles de dispensation.

Méthodes de mesure des consommations médicamenteuses

Unités de mesure économiques

Les études en population sur l'usage des médicaments datent de la fin des années 1960 en Europe. Les indicateurs les plus souvent choisis étaient alors les unités de vente. Elles restent encore largement utilisées aujourd'hui. Cette information s'avère en effet facilement disponible auprès des industriels du médicament ou des pharmacies. En France, on dispose indirectement des données nationales agrégées car les industriels pharmaceutiques retransmettent chaque année leurs chiffres de vente à l'Afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Les données s'expriment en valeur absolue (unité financière) ou en valeur relative : c'est par exemple la part d'un budget consacré aux médicaments (pourcentage). Ce type d'unité dépend donc de deux facteurs : la quantité et le coût des produits vendus, ce qui s'avère problématique en raison des nombreuses sources de variations du prix d'un médicament, notamment avec l'utilisation plus large des génériques au cours des dernières années. De plus, les prix des médicaments varient d'un pays à l'autre, empêchant une comparaison internationale correcte. Enfin, un même principe actif peut exister sous des noms de spécialités de prix différents, ce qui rend discutable l'utilisation de ces unités de mesure.

Unités de mesure quantitatives

Afin de pallier les inconvénients liés aux unités de mesure économiques, on a proposé l'utilisation d'unités de mesures quantitatives.

Masse de principe actif

La mesure de la masse de principe actif est une méthode permettant de prendre en compte différentes formes pharmaceutiques comprenant le même principe actif, afin d'étudier l'exposition d'une population à un médicament. Par contre, cette mesure ne permet pas de comparer différents principes actifs entre eux (lorsque leurs posologies unitaires varient). Par exemple, un gramme de gentamycine s'avère difficilement comparable à un gramme de ticarcilline.

Dose équipotentielle (equipotential dose (ED))

Cette unité de mesure quantitative a été développée par deux médecins danois appartenant à un groupe de recherches économiques sur le traitement de l'hypertension artérielle.^[1] Dans leur étude, la consommation de chaque principe actif s'exprime en doses ayant le même effet potentiel sur la diminution de la tension artérielle. Ceci permet d'introduire la notion d'effet thérapeutique. Cependant, cette unité n'apporte pas d'information sur le nombre d'individus traités. Elle représente une quantité de médicament nécessaire pour obtenir un effet donné dans une population donnée.

Dose minimale commercialisée (minimal marketed dose (MMD))

Cette notion d'effet thérapeutique se retrouve dans une autre unité de mesure : la dose minimale commercialisée. Elle a été développée dans une étude sur l'usage d'anxiolytiques.^[2] Elle est définie comme la dose minimale produisant l'effet thérapeutique désiré. En pratique, elle correspond à la dose minimale commercialisée par le fabricant. L'inconvénient principal de cette unité de mesure reste sa variabilité : elle peut être modifiée par le fabricant. De plus, deux industriels peuvent commercialiser le même principe actif à des doses minimales différentes. La question concerne surtout les comparaisons internationales, car la MMD peut varier d'un pays à l'autre. Par exemple, la simvastatine est disponible à 10 mg au Royaume-Uni, alors que le dosage le plus faible commercialisé en France est de 20 mg. Enfin, la MMD peut différer pour un même médicament selon sa forme pharmaceutique.

Nombre de boîtes ou d'unités vendues

Une dernière unité de mesure quantitative, aisée à obtenir, correspond au nombre de boîtes ou d'unités vendues. Cette valeur reste difficile à utiliser pour les comparaisons, en raison de l'existence de différents dosages de principe actif par unité. La taille des conditionnements varie elle aussi, notamment entre les boîtes vendues en ville et celles disponibles à l'hôpital. Enfin, les différentes formes galéniques sont peu équivalentes : une boîte de comprimés ne représente pas la même quantité qu'un tube de pommade ou un flacon de soluté injectable.

Système ATC/DDD (anatomical therapeutic chemical/defined daily dose)

Historique

Afin de répondre à la nécessité d'une classification et d'unités

de mesure standardisées concernant les consommations médicamenteuses, le système ATC/DDD a vu le jour au début des années 1970 dans les pays nordiques. Les premières publications utilisant ce système paraissent en 1976, à la suite des travaux du groupe de recherche sur l'utilisation des médicaments (Drug Utilisation Research Group [DURG]). En 1996, l'OMS (organisation mondiale de la santé) reconnaît la nécessité de développer son utilisation en tant qu'outil standardisé international. Le groupe de travail international de l'OMS pour la Méthodologie et les Statistiques du Médicament est donc créé à Genève. Il est constitué de douze experts représentant les 6 régions de l'OMS, spécialisés en pharmacologie clinique, en évaluation et régulation du médicament, en statistiques, en médecine. Ces experts conseillent les membres du centre collaborateur d'Oslo, afin de définir les DDD, comme nous le détaillons par la suite.

Classification ATC

Cette classification a été créée à partir de la classification AT (Anatomical Therapeutic) utilisée par l'EPHRA (European pharmaceutical market research agency).^[3] Elle comporte cinq niveaux hiérarchiques : le premier correspond à la structure ou l'organe cible (14 groupes principaux), le deuxième au groupe pharmacologique ou thérapeutique, les troisième et quatrième à des sous-groupes chimiques, thérapeutiques ou anatomiques, et le cinquième à la substance active elle-même. Prenons l'exemple du furosémide, associé au code ATC C 03 C A 01. La première lettre correspond au système cardiovasculaire, le 03 aux diurétiques, le C et A aux diurétiques de l'anse et sulfamides non associés, et enfin le 01 à l'identification du furosémide (premier médicament de cette famille).

Plusieurs codes ATC peuvent correspondre à un même médicament lorsque celui-ci présente des effets clairement distincts, ou encore des dosages ou des formes galéniques différents. La clonidine, par exemple, utilisée à doses différentes pour diminuer l'hypertension artérielle ou soulager les migraines, possède deux codes. La prednisolone répond à des codes ATC distincts pour chaque forme galénique disponible (usage systémique, dermatologique, local, antihémorroïdaire, décongestionnant nasal, ophtalmologique, otorhinolaryngologique).

Bien que l'une dérive de l'autre, les classifications ATC et AT ne concordent pas strictement. La classification AT ne comporte que trois niveaux hiérarchiques : premier niveau anatomique, deuxième correspondant au groupe thérapeutique principal et le dernier au sous-groupe thérapeutique. Cette classification ne permet pas l'identification d'un principe actif en particulier, et ne tient pas compte des médicaments combinés. Elle reste encore utilisée dans de nombreuses études.

Dose définie journalière (DDD)

La DDD correspond à la posologie journalière théorique (exprimée le plus souvent en gramme) d'une substance

médicamenteuse utilisée dans son indication principale chez l'adulte.^[3] Il s'agit d'une dose théorique, s'approchant mais ne reflétant pas nécessairement la dose recommandée ou la dose prescrite. Sa valeur est fixée par le centre collaborateur de l'OMS d'Oslo lors de l'entrée de toute nouvelle substance dans la classification ATC. L'indication principale correspond donc à celle définie pour la classification ATC. Lorsque la dose recommandée diffère selon le poids, la référence concerne une personne de 70 kg. Les formes pédiatriques sont soumises aux mêmes DDD que les formes adultes (seules exceptions : fluor, hormone de croissance).

La révision de certaines DDD s'avère nécessaire en cas de trop grande discordance avec les doses habituellement prescrites. Un schéma posologique peut s'avérer plus efficace à dose supérieure, par exemple en raison de l'émergence de résistances bactériennes aux antibiotiques. Les DDD sont systématiquement revues trois ans après l'introduction de la substance dans la classification ATC par le groupe de travail de l'OMS de Genève. Le groupe n'effectue aucune modification dans les cinq années suivantes. Ensuite, il peut proposer une modification en fonction des demandes des utilisateurs du système ATC/DDD.

La DDD se définit donc comme un paramètre de quantité, à rapporter à un dénominateur pour obtenir un indicateur de consommation standardisé. En population générale, on rapporte le plus souvent le nombre de DDD à 1000 habitants/jour (DDD/1000 inhabitants/day [DID]).^[4] Pour les consommations médicamenteuses hospitalières, on peut utiliser différents dénominateurs : DDD/nombre de lits d'hospitalisation, DDD/nombre de séjours, DDD/nombre de journées d'hospitalisation. Ce dernier indicateur définit l'index de pénétration exposé dans certaines études.^[5,6]

Unités dérivées de la DDD

Dose prescrite journalière

Cette unité de mesure permet de prendre en compte l'absence de correspondance systématique entre les doses prescrites et celles définies par l'OMS, que ce soit en raison des caractéristiques personnelles des patients (âge, poids, existence d'une insuffisance hépatique ou rénale) ou encore des recommandations pratiques propres à chaque pays.^[7] Cet indicateur s'intéresse plus particulièrement aux modalités de prescription, sur un échantillon restreint, alors que le nombre de DDD prend en compte une consommation globale sur une population plus large. Il s'utilise de façon appropriée dans un second temps d'analyse, pour expliquer des variations révélées par l'utilisation des DDD. Sa limite principale concerne la difficulté d'obtenir cette mesure à grande échelle de façon systématisée.

DU 90 % (drug utilization 90 %)

Cet indicateur, contrairement à ceux présentés précédemment, évalue non pas la quantité, mais la qualité de prescription. Il correspond au nombre de médicaments différents représentant 90

% de la consommation médicamenteuse étudiée.^[8] Le principe du développement de cet indicateur repose sur l'hypothèse d'une corrélation entre le nombre de médicaments disponibles et l'inadéquation des prescriptions.^[9] Pour le calculer, on ordonne de façon décroissante les médicaments en fonction du nombre de DDD utilisées pendant une période donnée. Le nombre de médicaments se trouvant au dessus du volume correspondant à 90 % du total définit la DU 90 %. Une analyse plus détaillée des médicaments de la DU 90 % permet d'estimer la qualité des prescriptions, par exemple en comparant les médicaments prescrits avec les recommandations : l'index d'adhérence correspond au rapport du nombre de médicaments prescrits en accord avec les recommandations sur le nombre total.

Pour utiliser cet indicateur en tant qu'outil de comparaison, par exemple entre différents centres de soins, il est nécessaire que les médicaments disponibles dans les différents centres soient les mêmes.

Application au CHU de Toulouse : mesure de la consommation des antibiotiques

Bien qu'existant depuis près de 30 ans et recommandé par l'OMS, le système ATC/DDD reste peu utilisé en France, autant pour les études de consommation médicamenteuse réalisées en ville que pour celles réalisées à l'hôpital. Nous montrons la facilité de son utilisation, en l'appliquant aux données de dispensation des antibiotiques par la pharmacie hospitalière du CHU de Toulouse en 2001, 2002 et 2003.

Méthodes

Ces données ont été extraites à partir du logiciel de gestion Holos (Seagate, version 6.0c) utilisé au CHU de Toulouse. Ce logiciel permet d'obtenir le nombre d'unités fournies par année pour chaque spécialité médicamenteuse. Nous avons calculé pour chacune d'entre elles le nombre de DDD, en fonction de la quantité unitaire (en gramme) et de la DDD. Le nombre de DDD a été additionné par classe ATC, permettant d'obtenir un nombre de DDD pour chaque principe actif en 2001, 2002 et 2003.

Nous avons classé les antibiotiques par famille selon la classification ATC :^[10] pénicillines (J01A), céphalosporines (J01D), tétracyclines (J01F), macrolides (J01G), quinolones (J01M), sulfamides (J01E), et autres : phénicolés (J01B), aminosides (J01G), autres antibactériens (J01X). Nous avons calculé l'index de pénétration pour chaque famille par année en rapportant le nombre de DDD au nombre de journées d'hospitalisation, obtenu par le logiciel Holos. Les méthodes de mesure de la consommation couramment utilisées dans la pratique hospitalière ont aussi été présentées pour l'ensemble des antibiotiques : variations annuelles en termes de coût et de nombre d'unités. Dans un deuxième temps, nous avons détaillé la consommation des pénicillines par principe actif. Pour finir, nous avons détaillé la

Tableau I. Variations annuelles de la consommation d'antibiotiques au centre hospitalier universitaire de Toulouse en 2001, 2002 et 2003, exprimées selon le nombre de DDD (defined daily dose ou dose définie journalière), l'index de pénétration (nombre de DDD pour 100 patients-jour), le nombre d'unités (comprimés, flacons, etc.) et le montant en euros

	Entre 2001 et 2002	Entre 2002 et 2003
Variation		
du nombre de DDD	+ 3,0 % (2001 : 478 242,4 DDD 2002 : 492 478,7 DDD)	- 2,6 % (2003 : 479 541,8 DDD)
de l'index de pénétration	+ 11,7 %	- 1,6 %
du nombre d'unités	+ 2,1 %	- 2,4 %
du montant en euros	+ 0,3 %	+ 4,9 %

consommation de quelques classes spécifiques en comparant différentes méthodes de mesure.

Résultats

Au cours de l'année 2001, 478 242,4 DDD d'antibiotiques ont été distribuées au CHU de Toulouse. La consommation a été de 492 478,7 DDD en 2002 et de 479 541,8 DDD en 2003.

Le tableau I présente les variations de la consommation entre 2001 et 2002, et 2002 et 2003, pour les quatre modes de calcul utilisés : nombre d'unités, montant en euros, nombre de DDD et index de pénétration.

Le tableau II présente l'index de pénétration pour chaque classe d'antibiotiques utilisés entre 2001 et 2003.

Quelle que soit l'année, la classe la plus fréquemment prescrite correspondait aux pénicillines (environ 60 % des antibiotiques, pour les trois années).

Parmi les pénicillines, l'amoxicilline était majoritairement prescrite, quelle que soit l'année (table II). La consommation de l'amoxicilline, seule ou en association avec l'acide clavulanique, représentait environ 90 % des pénicillines, et plus de 50 % de la consommation totale d'antibiotiques, chaque année de la période d'étude.

Les différentes unités utilisées allaient toutes dans le sens d'une augmentation de la consommation entre 2001 et 2002, et montraient une augmentation de coût sans augmentation de la quantité d'antibiotiques utilisés entre 2002 et 2003 (table I).

Concernant les céphalosporines, une diminution de 11,3 % entre 2002 et 2003 était notée en termes de coût, alors que la consommation mesurée par l'index de pénétration était similaire, et stable en unités (125 119 unités en 2002 et 126 563 en 2003, soit + 1,2 %) et en grammes de principe actif (126 802 g en 2002 et 126 883 en 2003, soit + 0,1 %). De même, pour les quinolones, la consommation mesurée était variable entre 2002 et 2003, selon la méthode de mesure utilisée. Une augmentation de 18,6 % était rapportée en termes de coût, alors que l'index de pénétration de cette classe augmentait de 5,7 %, le nombre d'unités de 1,7 % (113 646 en 2002, 115 669 en 2003), et le poids de principe actif de 6,6 % (29 947 en 2002, 31 948 en 2003).

Tableau II. Index de pénétration des antibiotiques au centre hospitalier universitaire de Toulouse en 2001, 2002 et 2003, par famille et selon la classification ATC (anatomical therapeutical chemical) [pour 100 patients-jour]

Antibiotiques (classe ATC)	2001	2002	2003
Pénicillines J01C	37,2	40,3	39,1
amoxicilline J01CA04	9,2	9,5	9,3
amoxicilline + acide clavulanique J01CR02	23,5	26,3	25,9
cloxacilline J01CF02	1,8	2,3	2,2
extencilline J01CE08	0,01	0,01	0,0
oxacilline J01CF04	0,6	0,04	0,0
pénicilline G J01CE01	0,8	0,8	0,2
phénoxyéthylpénicilline J01CE02	0,2	0,2	0,2
pipéracilline J01CA12	0,1	0,2	0,2
pipéracilline + tazocilline J01CR05	0,8	0,9	1,0
ticarcilline J01CA13	0,1	0,04	0,04
ticarcilline + tazocilline J01CR03	0,1	0,04	0,05
Céphalosporines J01D	6,6	7,7	7,7
Tétracyclines J01A	0,5	0,7	0,4
Macrolides J01F	2,6	2,8	2,6
Quinolones J01M	7,4	8,8	9,3
Sulfamides J01E	1,0	1,3	1,3
Autres J01B, J01G, J01R	5,3	6,1	6,2
Total	60,6	67,7	66,6

Discussion

Nous avons détaillé plusieurs indicateurs de mesure de consommation médicamenteuse. Ces outils présentent chacun des avantages et des inconvénients, à connaître pour choisir le plus adapté en fonction de l'objectif de travail. Nous avons utilisé la DDD en raison de sa simplicité d'utilisation et de sa reproductibilité. Cette unité de mesure permet de suivre l'évolution de la consommation hospitalière de médicaments, en comparant des mesures calculées à partir d'un outil standardisé. Il reste cependant trop peu utilisé en France, limité à des études ponctuelles.^[5,11]

L'évaluation de la consommation des antibiotiques répond à une double problématique : économique car les antibiotiques sont responsables d'une large part des dépenses médicamenteuses à l'hôpital (de 20 à 40 % du budget destiné aux médicaments selon les hôpitaux), et aussi clinique car l'augmentation de la quantité d'antibiotiques entraîne des conséquences en termes de résistances bactériennes. Il faut donc disposer de différents indicateurs, complémentaires, permettant d'évaluer ces deux composantes. La dépense en euros représente l'indicateur économique couramment utilisé. A notre connaissance, il n'existe pas d'indicateur économique permettant de rapporter cette dépense à l'activité hospitalière. La mesure d'une quantité de médicaments par l'utilisation des DDD représente une réponse à la deuxième composante de cette problématique. L'utilisation de l'index de pénétration permet de plus de rapporter la consommation en fonction de l'activité hospitalière.

Ces deux aspects de la consommation doivent être décrits de façon complémentaire, car ils ne varient pas forcément de la

même façon, comme le montrent les différentes mesures de la consommation antibiotique entre 2002 et 2003. Il y a eu moins d'antibiotiques utilisés en 2003 par rapport à l'année 2002, mais ce sont des médicaments qui ont coûté plus cher. De même, l'augmentation plus importante en termes de coût qu'en termes de DDD des quinolones reflète l'utilisation de nouveaux médicaments, plus chers que les spécialités plus anciennes. Nous avons appliqué ce système au suivi de la consommation des antibiotiques, en raison de leur forte utilisation, reconnue comme le principal facteur favorisant l'émergence et la diffusion des résistances bactériennes.^[12-14] La France fait actuellement partie des pays dans lesquels on observe les niveaux les plus élevés de consommation d'antibiotiques^[15,16] comme de résistances bactériennes.^[17]

La surveillance de la consommation des antibiotiques au CHU de Toulouse est une des réponses aux objectifs du Plan National pour préserver l'efficacité des antibiotiques, instauré en 2002, dont l'un des axes concerne l'amélioration de leur bon usage à l'hôpital.^[18] Bien qu'une meilleure connaissance de la consommation des antibiotiques à l'hôpital soit nécessaire, l'utilisation de la DDD reste à notre connaissance peu utilisée en France pour son suivi régulier.

La DDD est un outil d'évaluation des consommations médicamenteuses établi indépendamment de tout critère de prix, ce qui facilite les comparaisons entre pays ou régions, et permet d'éviter la prise en compte des variations des prix d'une année à l'autre.

L'index de pénétration permet donc des comparaisons géographiques. Nous pouvons situer la consommation d'antibiotiques au CHU de Toulouse par rapport à la consommation hospitalière nationale, mesurée pour le programme européen de surveillance de la consommation antibiotique (European Surveillance of Antimicrobial Consumption).^[16] L'index de pénétration, calculé à partir des effectifs nationaux d'hospitalisation,^[19] s'estime à 55,6 DDD pour 100 journées d'hospitalisation en 2001. La consommation supérieure à la moyenne nationale peut s'expliquer en partie par le caractère hospitalo-universitaire de l'établissement.

La grande disparité des données hospitalières observée au niveau européen dans le cadre du programme européen de surveillance se retrouve aussi au niveau mondial. Entre 1996 et 2000, la consommation d'antibiotiques à l'hôpital est restée modérée aux Pays-Bas (42,5 DDD pour 100 jours d'hospitalisation)^[20] comme en Italie (25,6 DDD pour 100 jours d'hospitalisation),^[21] proche de la consommation toulousaine en Espagne (59,5 DDD pour 100 jours d'hospitalisation),^[22] et plus élevée dans des pays tels que l'Iran (101,9 DDD pour 100 jours d'hospitalisation)^[23] ou le Brésil (124,6 DDD pour 100 jours d'hospitalisation).^[24] La consommation d'antibiotiques supérieure à celle du CHU de Toulouse dans certains pays s'explique sans doute du fait de conditions sanitaires et économiques moins favorables, entraînant plus d'hospitalisations pour infec-

tions. Cependant, en comparaison avec ses voisins européens, dans lesquels les conditions économiques et sanitaires sont proches, la consommation antibiotique hospitalière en France, et à Toulouse en particulier, est une des plus élevées d'Europe. Le même profil est observé en Europe concernant les profils de résistance aux antibiotiques.^[17]

La forte consommation d'amoxicilline, seule ou en association avec l'acide clavulanique (plus de la moitié de la consommation totale d'antibiotiques), doit s'interpréter en fonction des choix de DDD par l'OMS (1 gramme) : les recommandations françaises sont supérieures dans les indications courantes (2 à 3 grammes par jour). L'importance de la consommation d'amoxicilline reflète vraisemblablement plutôt une posologie journalière supérieure à la DDD, qu'un nombre de patients élevé recevant ce médicament.

L'utilisation de fortes posologies d'antibiotiques par rapport à de faibles posologies peut être un facteur de diminution des résistances bactériennes, mais uniquement en comparant des doses élevées par rapport à des doses plus faibles administrées pendant une période plus longue. Par contre, pour des durées de traitement plus courtes, il n'a pas été mis en évidence de différence de portage de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline selon la dose de bêta-lactamine utilisée.^[25] Nous n'avons pas d'argument pour penser que les traitements antibiotiques soient prescrits sur des durées plus courtes en France qu'ailleurs, car la mesure de la quantité consommée par les DDD qui permet de prendre en compte la posologie, mais aussi la durée de prise, ne serait pas plus élevée dans ce cas. Ainsi, cette importante consommation peut être liée à des posologies élevées, mais aussi à un nombre excessif de patients hospitalisés exposés aux antibiotiques. Quoi qu'il en soit, la consommation, et par suite l'exposition de la population à l'amoxicilline (source de diminution de sensibilité à la pénicilline), s'avère élevée dans notre étude.

La méthode proposée pour surveiller l'évolution de la consommation des antibiotiques paraît un outil simple et intéressant de mesure de l'usage des médicaments, antibiotiques ou autres familles médicamenteuses. Cet outil complète les méthodes habituellement utilisées dans la pratique courante. Le développement des études pharmacoépidémiologiques de consommation doit désormais passer par l'utilisation de telles méthodes.

References

- Christiansen T, Redersen K, Harvald B, et al. A health economic investigation of the effect of treatment for hypertension. Odense: Department of Health Economics and Public Health, 1987: Research Report No. 6
- Ried LD, Johnson RE. Evaluation of the reliability and validity of a measure of anxiolytic drug-use intensity for pharmacoepidemiologic studies. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1441-6
- WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. Oslo: WHO Collaborating Center, 1996

- Merlo J, Westlind A, Melander A. Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 27-30
- ((Author: please confirm journal title and supply volume number)) Dulamell-Thevenard C, Bureau J, Lepape A, et al. Le concept de dose définie journalière (DDD) appliqué au suivi des consommations d'antibiotiques dans deux services de réanimation. *J Pharm Clin* 1998; 7
- Lopez J, Fernet G, Aho S, et al. Decrease in *Candida albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole following changes in prescribing policies. *J Hosp Infect* 2001; 48 (2): 122-8
- Capella D. Descriptive tools and analysis. In: Duker MNG, editor. Drug utilization studies: methods and applications. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1993: 55-78
- Bergman U, Popk C, Tomson Y, et al. Drug utilization 90%: a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 113-8
- Chinburga V, Barson LN, Bruck M, et al. Physician prescribing decisions: the effects of situational involvement and task complexity on information acquisition and decision making. *Soc Sci Med* 1993; 36: 1473-82
- WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. Oslo: WHO Collaborating Center, 2001
- Liau ME, Damâle-Michel C, Lapeyre-Mestre M, et al. Pharmacovigilance of antibiotics: evaluation by the Midi-Pyrenees Pharmacovigilance Center between 1989 and 1992. *Thérapie* 1994; 49: 123-7
- Bronzwaer SL, Zars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 278-82
- Seppala H, Klattka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6
- Nasrin D, Collighoa PJ, Roberts L, et al. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 28-30
- Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851-3
- Elsevier M, Fölich M, Vanterstichele R, et al. Consumption of ambulatory care in Europe. In: Abstracts of the Thirteenth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Glasgow, UK, 2003 [abstract no. O200]. Basel: European Society of Microbiology and Infectious Diseases, 2003: 52
- Bruinsma N, Kårlinson KG, Bronzwaer S, et al. Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1045-50
- Cremieux AC, Schlemmer B, Reveillaud O. Propositions pour un Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. Paris, 2001. Available from URL: <http://www.infectiologie.com/public/congres/2005/CT/CT11-1-schlemmer.pdf> [Accessed 2005 juillet]
- Buisson G, Carrozzo V, Coldefy M, et al. L'activité des établissements de santé en 2001 en hospitalisation complète et partielle. Etudes et résultats. Paris: Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques, 2003: 238
- Janknecht R, Oude Lashof A, Gould IM, et al. Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 251-6
- Bassetti M, Di Biagio A, Rebesco B, et al. The effect of formulary restriction in the use of antibiotics in an Italian hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 529-34
- Hermosilla Najza L, Canut Elasco A, Ulibarrena Sanz M, et al. Trends in antimicrobial utilization at a Spanish general hospital during a 5-year period. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 243-7
- Ansari F. Utilization review of systemic antimicrobial agents in a teaching hospital in Tehran, Iran. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 541-6
- de Castro MS, Eiger D, Ferreira MB, et al. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. *Rev Saude Publica* 2002; 36: 553-8
- Guillemot D, Côté C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-70

Correspondence and offprints: *Maryse Lapeyre-Mestre*, Unité de Pharmacoépidémiologie, Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, EA3696, IFR 126, BP 7202, France.

E-mail: lapeyre@cict.fr

Une comparaison des ventes d'antihypertenseurs dans cinq pays européens en 2009 : décomposition prix, quantité, structure

Willy THAO KHAMSING - Bureau Dépenses de Santé et Relations avec l'Assurance Maladie, DREES

Blandine JULLIARD-CONDAT - Droit pharmaceutique et Économie de la santé, Faculté des Sciences pharmaceutiques de Toulouse. Inserm / Université Paul Sabatier Toulouse III, UMR 1027

Marie-Emilie CLERC - Bureau Dépenses de Santé et Relations avec l'Assurance Maladie, DREES

Cette étude propose une comparaison internationale de la dépense de médicaments antihypertenseurs dans cinq pays européens (France, Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni). Dans un premier temps, des indicateurs globaux de consommation d'antihypertenseurs sont présentés : dépense et nombre d'unités standard/habitant, nombre de traitements journaliers/1000 habitants et par jour, et coût moyen d'une unité standard. Dans un deuxième temps, les hétérogénéités de consommation observées sont analysées plus finement, en prenant comme référence la France, et en calculant des indices de prix, de quantité, et de structure. Les résultats obtenus mettent en évidence des prix, et surtout une structure de consommation défavorable pour la France.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque dans la survenue des maladies cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque,...). En France, un adulte sur cinq suit un traitement contre l'hypertension artérielle (Allemand, 2007). La croissance des dépenses de médicaments antihypertenseurs est régulièrement mise en évidence, et expliquée par de multiples facteurs : augmentation de la prévalence, évolution des critères d'instauration des traitements, mise à disposition de nouvelles classes thérapeutiques plus chères, déplacement de la structure de consommation vers les classes thérapeutiques les plus récentes... De façon générale, trois facteurs peuvent être à l'origine de l'augmentation des dépenses d'une classe thérapeutique : l'augmentation des quantités consommées, l'augmentation des prix unitaires, ou encore la déformation de la structure de consommation au profit de produits plus chers. La détermination des facteurs explicatifs de la croissance des dépenses est rapidement apparue comme un enjeu majeur de la compréhension de l'évolution des dépenses, et en conséquence, comme un outil incontournable dans la définition des politiques de santé.

Méthodologiquement, la décomposition de la croissance des dépenses s'est tout d'abord faite de manière « empirique » : par la comparaison des quantités consommées, des prix unitaires, et par le calcul d'un coût moyen permettant de mettre en évidence un effet de structure. Cette analyse est généralement faite dans chaque sous classe thérapeutique.

L'objectif de cette étude est de compléter cette approche empirique en quantifiant l'effet de chacun des facteurs (quantité, prix, structure). Le calcul de ces effets nécessite la définition d'une référence, qui peut être temporelle (données historiques dans un même pays) ou géographique (données contemporaines dans d'autres pays).

Au vu de l'évolution récente et majeure des critères d'instauration des traitements antihypertenseurs ainsi que des preuves scientifiques d'efficacité des différentes classes thérapeutiques, la référence historique trouve ses limites. En revanche, le caractère international des publications scientifiques, et l'élaboration au niveau européen

de recommandations de prise en charge thérapeutique de l'hypertension, légitiment l'approche géographique. Si les données d'évaluation des molécules sont désormais internationales, les politiques de financement restent quant à elles, nationales. Et l'approche géographique trouve ici un intérêt supplémentaire : à données d'évaluation des traitements constantes, quel est l'impact des politiques de financement sur la consommation médicamenteuse ?

Ces résultats permettent de mettre en évidence une hétérogénéité de consommation d'antihypertenseurs en fonction des pays. L'interprétation de ces différences nécessite une approche fine de décomposition des dépenses, afin de déterminer l'impact des effets de quantité, de prix et de structure sur les différences observées.

L'étude porte sur la consommation d'antihypertenseurs en 2009 dans cinq pays européens : l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni. La population des pays concernés a été obtenue à partir des statistiques 2009 de l'Organisation de la coopération et du développement économique (OCDE). Les données de consommation médicamenteuse utilisées sont issues de la base internationale d'IMS-Health (encadré 1).

Un coût moyen du traitement antihypertenseur par habitant supérieur en France

Une consommation pharmaceutique traditionnellement élevée en France

En 1997, en termes de dépenses, la France figure déjà avec les Etats-Unis parmi les plus gros consommateurs de médicaments (Chambaretaud, 2000) : avec une dépense de 352\$/personne, elle se place devant l'Italie (313\$/personne), l'Allemagne (292\$/personne), l'Espagne (244\$/personne) et le Royaume-Uni (236\$/personne). Une autre étude analyse le marché du médicament dans cinq pays européens en 2004 (Clerc *et alii*, 2006). Les résultats mettent en évidence une consommation plus forte en France : 1535 unités standard vendues/habitant contre 1136 au Royaume-Uni, 1049 en Allemagne, 1023 en Espagne, et 746 en Italie. Une autre étude réalisée en 2004 relativise ce constat, en mettant en évidence un rapprochement des niveaux de consommation entre les pays européens (France Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie) (Viens *et alii*, 2007) . Cette étude montre que si la France occupait le premier rang en termes de consommation médicamenteuse exprimée en dose définie journalière¹ DDD/1000 habitants en 2000 pour 4 classes thérapeutiques sur les 7 étudiées, elle n'occupe en 2004 la première place dans aucune de ces classes.

En 2005, la France se situe toujours au premier rang européen en termes de dépenses de produits pharmaceutiques par tête (Sabban, Courtois ; 2007). D'après la même étude, en 2006, en termes de nombre d'unités standard par habitant, la France est en tête des pays européens pour la consommation d'antidiabétiques oraux, d'antibiotiques oraux, d'hypocholestérolémiants, d'antidépresseurs et de tranquillisants.

En 2007, le panorama de la santé de l'OCDE² indique que la France occupe le deuxième rang en Europe en termes de dépenses de produits pharmaceutiques par habitant, derrière la Grèce.

Plus récemment, une étude de la CNAMTS sur la période 2006-2009 dans les principaux pays européens (France, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne Italie, Pays-Bas, Suisse) sur 8 classes thérapeutiques³ représentant

¹ En anglais Defined Daily Dose DDD

² OECD. Panorama de la santé 2009 : les indicateurs de la santé.

³ Anti-diabétiques oraux, antibiotiques, anti-asthmatiques, hypocholestérolémiants, médicaments de l'hyper tension artérielle, anti-dépresseurs, tranquillisants, inhibiteurs de la pompe à proton

38 % des dépenses de médicaments confirme les dépenses plus élevées de la France : malgré une légère baisse sur la période 2006-2009, la France reste en tête des dépenses de médicaments sur les 8 classes étudiées avec 114 € par habitant. Les pays européens, voisins de la France, enregistrent des dépenses moins élevées : 94 € en Espagne, 90 € en Italie, 70 € en Allemagne, 59 € au Royaume-Uni. La France se caractérise par une structure de consommation défavorable : la part des prescriptions dans le répertoire des médicaments génériques est moins élevée, voire en déclin entre 2006 et 2009, au profit des produits plus récents et plus chers.

Une tendance confirmée dans le domaine du traitement de l'hypertension artérielle

Le tableau 1 présente les indicateurs de consommation globale d'antihypertenseurs : données de volume (nombre d'unités standard consommées par habitant, ainsi que nombre de DDD pour 1000 habitants/jour), et données économiques (coût du traitement antihypertenseur par habitant, et prix moyen d'une unité standard d'antihypertenseur). L'encadré 2 rappelle les différentes unités utilisables pour l'expression des consommations médicamenteuses. Le détail des données par classe thérapeutique est présenté dans l'annexe 1.

Tableau 1 : indicateurs de consommation globale d'antihypertenseurs

Consommation globale d'antihypertenseurs	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	112	164	97	118	121
Journées de traitement /1000 habitants/jour	358	567	342	428	381
Coût moyen par habitant	36,02 €	25,47 €	26,29 €	32,07 €	13,68 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,32 €	0,16 €	0,27 €	0,27 €	0,11 €
Prix moyen d'une journée de traitement	0,28€	0,12€	0,21€	0,21€	0,10

Ces données mettent en évidence une consommation hétérogène d'antihypertenseurs en fonction des pays, allant de 342 DDD/1000 habitants/jour pour l'Espagne à 567 DDD/1000 habitants/jour pour l'Allemagne. Le coût moyen des traitements antihypertenseurs varie de 13,68€/habitant au Royaume-Uni à 36,02€/habitant en France. Enfin, le prix moyen d'une unité d'antihypertenseur est le plus faible au Royaume-Uni (0,11€) et le plus élevé en France (0,32€). Ces résultats permettent de mettre en évidence une hétérogénéité de consommation d'antihypertenseurs en fonction des pays. L'interprétation de ces différences nécessite une approche fine de décomposition des dépenses, afin de déterminer l'impact des effets de quantité, de prix et de structure sur les différences observées.

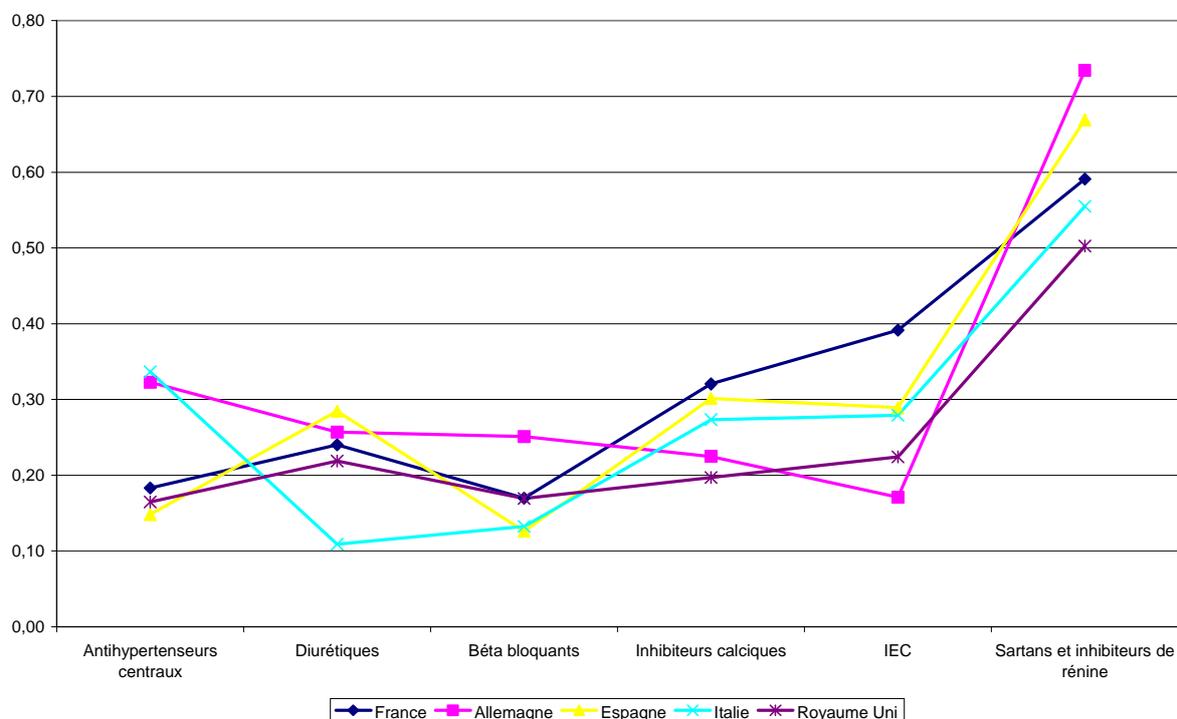
De fortes disparités de prix des antihypertenseurs selon leur classe, et ce quel que soit le pays

Le graphique 1 ci-dessous montre que le prix moyen d'une unité d'antihypertenseur est hétérogène en fonction des classes thérapeutiques (plus élevé dans tous les pays pour la classe thérapeutique la plus récente, les médicaments agissant sur le système rénine angiotensine). Il présente la plus grande hétérogénéité entre pays

pour la classe des beta-bloquants (Allemagne supérieure) et des inhibiteurs calciques (Royaume-Uni inférieur), ainsi que pour les antihypertenseurs autres. En revanche, les prix de la classe la plus récente (C09) se caractérisent par une certaine homogénéité ; ceci peut illustrer le fait qu'en France, comme dans d'autres pays, le prix des molécules innovantes est fixé en fonction de leur prix européen ; en France, ce sont les prix en Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni qui sont utilisés par le Comité économique des produits de santé pour estimer le prix européen.

Ce graphique confirme donc l'existence d'une hétérogénéité des prix entre les classes thérapeutiques de niveau 2. Cette hétérogénéité des prix va générer un effet de structure si elle est associée à une hétérogénéité entre pays de la répartition des consommations d'antihypertenseurs dans ces classes.

Graphique 1 : prix moyen d'une unité standard d'antihypertenseur par famille thérapeutique – niveau molécule, champ commun bilatéral (sauf France : champ global)

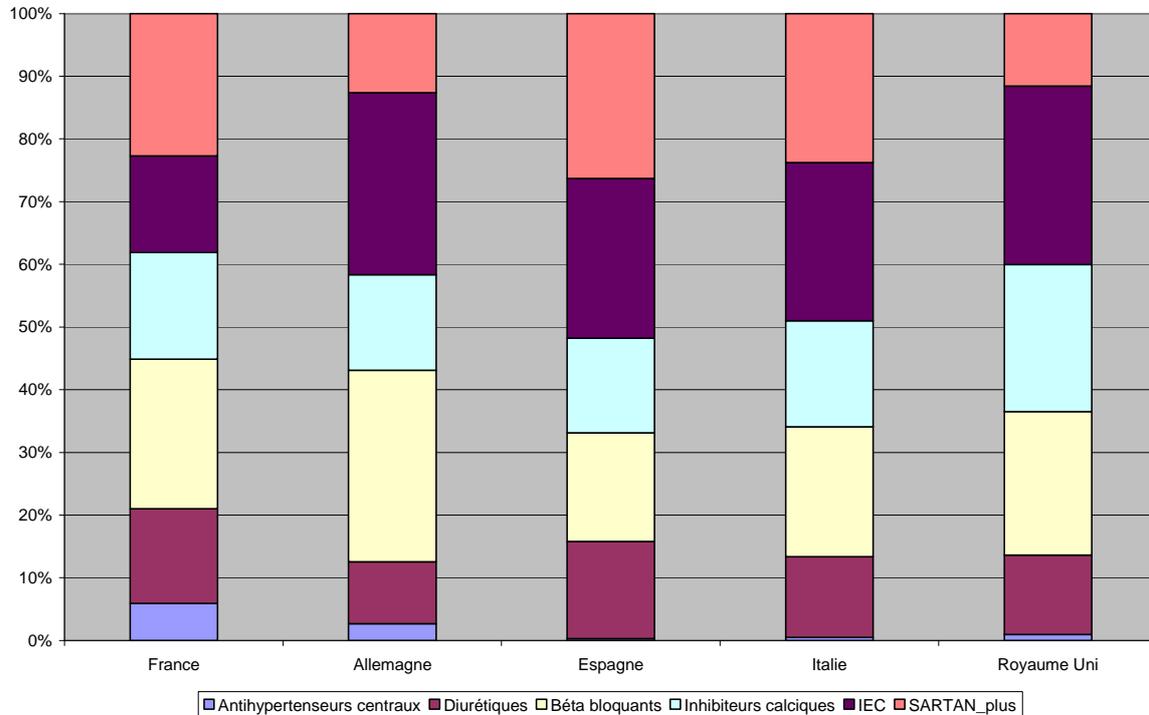


Une structure par classe thérapeutique défavorable à la France

Le graphique 2 met en évidence une hétérogénéité dans les profils de consommations d'antihypertenseurs par classe thérapeutique en fonction des pays. On peut souligner que l'Italie et l'Espagne se caractérisent par une consommation de sartans supérieure à celle de la France. En revanche, le Royaume-Uni et l'Allemagne se caractérisent par une consommation de sartans inférieure à celle de la France. Ces résultats ne font que confirmer ceux trouvés dans d'autres études⁴.

⁴En effet, plusieurs études ont déjà mis en évidence un profil de consommation d'antihypertenseur défavorable en France. Concernant la répartition de la consommation d'antihypertenseurs (en DDD/1000 habitants/jour) dans 10 pays incluant notamment France, Allemagne et Royaume Uni, l'étude de Fretheim a évalué le % d'utilisation des diurétiques thiazidiques non associés entre 6% en France et pratiquement 25% au Royaume Uni, celui des IEC non associés de 20% en France à plus de 30% au Royaume Uni, et celui des sartans non associés de plus de 10% en France à moins de 5% au Royaume Uni (Fretheim et Oxman, 2005). Dans notre étude, le % d'utilisation des diurétiques est

Graphique 2 : répartition de la consommation d'antihypertenseurs par classe, en quantité (unités standards) – niveau molécule, champ commun bilatéral (sauf France : champ global)



Un taux de pénétration des molécules génériques défavorable à la France également

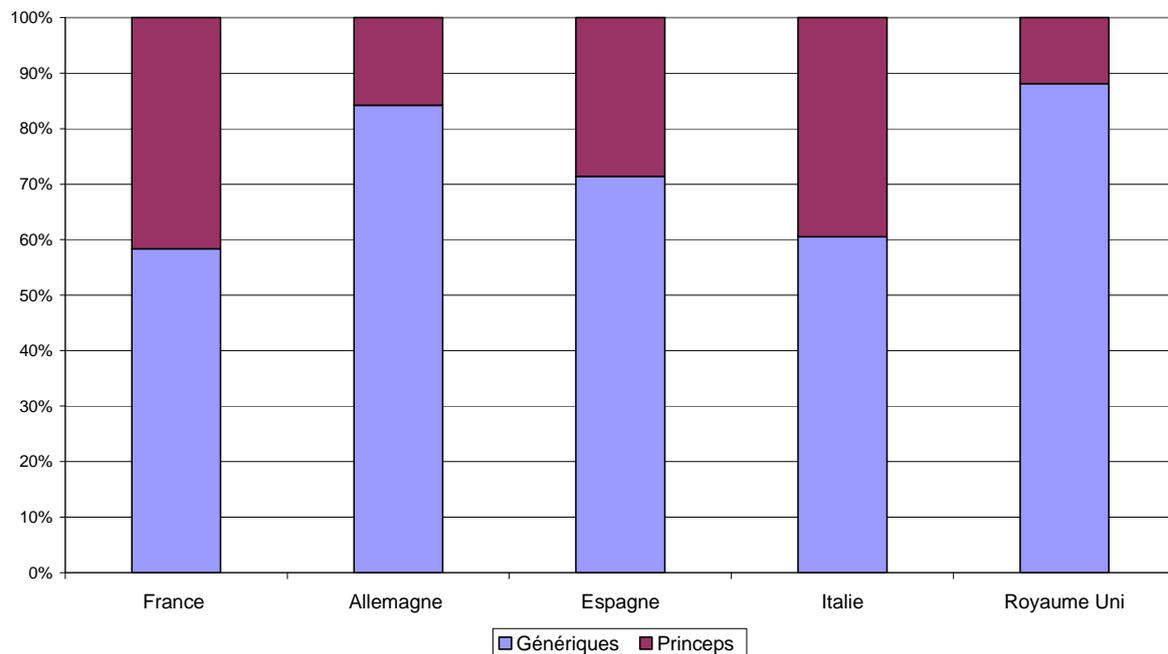
Le graphique 3 présente les taux de pénétration des molécules génériques en volume par pays. Il met en évidence des taux hétérogènes en fonction des pays : minimal en France (58%) et maximal au Royaume-Uni (88%). Danzon et Furukawa (2008) ont analysé le profil de consommation pharmaceutique des antihypertenseurs dans plusieurs pays. L'étude met en évidence la faible commercialisation de génériques de molécules dont le brevet a expiré en France par rapport notamment à l'Allemagne ou à l'Espagne. Ces résultats confortent les constats de notre étude.

de 12% en France et 19% au Royaume-Uni, celui des IEC de 22% en France et 37% au Royaume Uni, et celui des sartans de 31% en France à 11% au Royaume-Uni. On constate donc que les écarts entre la France et le Royaume-Uni sur la consommation de diurétiques se sont réduits, alors que les tendances concernant les IEC et les sartans se sont confirmées.

Dans l'étude de Viens et alii 2007, concernant la structure de consommation en DDD/1000 habitants/jour, les diurétiques représentent 28% des consommations au Royaume Uni et 13% en Italie, et les sartans de 7% au Royaume Uni à 24% en France). Dans notre étude, le % d'utilisation des diurétiques varie de 19% au Royaume-Uni à 9,8% en Italie, et celui des sartans de 11% au Royaume-Uni à 31% en France.

Dans l'étude de Sabban, la part respective des sartans au sein de l'ensemble IEC+sartan (exprimé en % d'unités standards) est estimée à 27% en Allemagne et 55% en France. Trois ans plus tard, dans notre étude, elle est évaluée à 22% en Allemagne et à 56% en France (Sabban et Courtois, 2007).

Graphique 3 : taux de pénétration des médicaments génériques (en volume) – niveau molécule, champ commun bilatéral (sauf France : champ global)



Des résultats confirmés par l'approche par indices

L'impact des effets de quantité, de prix et de structure est mis en évidence grâce au calcul d'indices (encadré 3). Ce calcul d'indice pose la question des modalités de prise en compte des données « manquantes », c'est-à-dire des médicaments qui seraient disponibles en France et pas dans les autres pays, ou vice versa. Afin de contourner ce problème, nous travaillons sur des échantillons bilatéraux de molécules communes entre la France et chaque pays de comparaison (encadré 4). La France est prise comme pays de référence dans les comparaisons. Les indices obtenus sur les champs de produits communs à tous les pays sont présentés en annexe 2.

Par ailleurs, nous utilisons la partition des antihypertenseurs par classe thérapeutique pour mesurer les effets de structure « inter classe thérapeutique » et « intra classe thérapeutique ». Nous avons choisi d'utiliser les classes ATC de niveau 2⁵, sauf pour la classe C09 médicaments du système rénine angiotensine, où nous avons séparé les inhibiteurs de l'enzyme de conversion des sartans et inhibiteurs de rénine. En effet, ces deux dernières classes sont les plus récentes, et se caractérisent par une quasi absence de génériques.

Les résultats de cette décomposition sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous. Ils montrent que quel que soit le niveau d'analyse retenu, les indices de valeur sont tous inférieurs à 1, ce qui signifie que sur le champ des molécules communes à la France et à chacun des pays étudié, les dépenses de la France sont toujours plus

⁵ C02 antihypertenseurs autres ; C03 : diurétiques ; C07 : bêtabloquants ; C08 : inhibiteurs calciques

élevées que celles des autres pays. Ceci est conforme aux résultats obtenus dans le tableau 1 : la France est le pays où les dépenses par habitant d'antihypertenseurs sont les plus élevées.

Les indices de prix sont tous inférieurs à 1, ce qui signifie que sur le champ des molécules communes à la France et à chacun des pays étudié, les prix des médicaments en France sont toujours plus élevés que dans les autres pays. Ceci conforte la tendance observée dans le tableau 1, où la France présente le prix moyen d'une unité standard le plus élevé.

Les indices de quantité de l'Allemagne, de l'Italie et du Royaume-Uni sont supérieurs à 1, ce qui signifie que les quantités d'antihypertenseurs consommés dans ces pays, standardisées sur les populations, sont supérieures à celles de la France. L'interprétation de ces indices de quantité nécessite de s'intéresser à l'épidémiologie de l'hypertension et de ses facteurs de risque dans les pays comparés, ainsi qu'aux stratégies de prise en charge de l'hypertension (encadré 5). Parmi les cinq pays étudiés, on peut noter que l'Allemagne se détache nettement des autres pays en termes de prévalence de l'hypertension artérielle mais aussi des autres facteurs de risque cardiovasculaire utilisés pour l'évaluation du risque cardiovasculaire global. Il est donc logique que ce pays se caractérise également par une consommation plus élevée que les autres sur le plan quantitatif, à la fois en nombre d'unités standard par habitant et en DDD/1000 habitants/jour.

Tableau 2 : décomposition de l'indice de valeur - niveau molécule,

	ALL/FRA (n=93)	ESP/FRA (n=73)	ITA/FRA (n=77)	UK/FRA (n=75)
Indice de valeur	0,67	0,73	0,91	0,42
Indice de prix (Laspeyres)	0,84	0,93	0,84	0,70
Indice de quantité	1,42	0,87	1,09	1,08
Indice de structure	0,57	0,89	1,00	0,57
Indice de structure <i>inter</i> classes thérapeutiques	0,80	1,05	1,03	0,86
Indice de structure <i>intra</i> classes thérapeutiques	0,71	0,85	0,97	0,65

Source : IMS, calcul DREES

Champ : molécules communes à la France et au pays de comparaison

Indice de Laspeyres : la référence est la France, qui prend la valeur 1 dans tous les calculs d'indice

Lecture : sur le champ des 93 molécules communes à la France et à l'Allemagne, les dépenses en Allemagne représentent seulement 67 % des dépenses françaises, malgré une consommation en quantité nettement plus élevée représentant 142 % de la consommation française. C'est grâce à des prix plus bas (inférieurs de 16% aux prix français) et surtout une consommation bien plus orientée vers les produits les moins chers (indice 0,57 contre 1 pour la France) que les dépenses allemandes sont plus faibles.

Une répartition des consommations entre les classes thérapeutiques dans la moyenne européenne

Un indice de structure différent de 1 traduit une différence dans la structure de consommation des pays comparés, ayant un impact sur les dépenses⁶. Les résultats obtenus pour l'Allemagne, l'Espagne et le Royaume Uni (indices de structures inférieurs à 1) mettent en évidence une structure de consommation française plus défavorable en France en termes de dépenses par rapport à ces pays.

L'indice de structure inter classe est inférieur à 1 pour l'Allemagne et le Royaume-Uni, ce qui signifie que leur structure de consommation entre classes thérapeutique est plus favorable que la structure française en termes de dépenses. A l'inverse, pour l'Espagne et l'Italie, l'indice de structure inter classe est supérieur à 1, ce qui signifie que la répartition de leur consommation entre les familles thérapeutiques d'antihypertenseurs est dans ces deux pays plus tournée qu'en France vers les classes thérapeutiques les plus chères.

L'interprétation de ces résultats nécessite de prendre en compte les recommandations nationales de prescription des antihypertenseurs, tout en se rappelant que l'impact de ces recommandations sur les pratiques de prescription est controversé (Stolk et alii, 2006 ; Guo et alii, 2003). Il s'avère que les recommandations sont relativement homogènes en Europe (encadré 5). Notons cependant que le Royaume Uni est le seul à positionner très clairement dans ses recommandations de prescription les sartans, les médicaments les plus onéreux, en deuxième intention après échec des IEC. Le profil de consommation d'antihypertenseurs au Royaume Uni se caractérise de ce fait par une très faible proportion de prescription de sartans.

En intra-classe, tous les indices de structure sont inférieurs à 1, ce qui signifie que au sein de chaque classe thérapeutique, la France a tendance à consommer des molécules plus chères (dans le système de prix étranger).

Pour explorer ce point, il est nécessaire de s'interroger sur les hétérogénéités de prix qui peuvent exister entre molécules au sein d'une classe thérapeutique : en effet, cette hétérogénéité est une condition de base pour mettre en évidence un effet de structure. Cette question nécessite de s'interroger sur les politiques de fixation des prix dans chaque pays, et particulièrement sur l'existence de prix de référence. En effet, l'existence d'un prix de référence entraîne une homogénéité des prix des médicaments inclus dans le périmètre défini pour ce prix de référence. Et c'est au niveau de ce périmètre que les politiques des Etats divergent : il peut être très étroit (par exemple, limité aux génériques et à leurs princeps) ou à l'inverse très large (à l'extrême, il pourrait couvrir l'ensemble des médicaments appartenant à une même classe thérapeutique). L'hétérogénéité de prix entre molécules d'une même classe thérapeutique est donc en grande partie liée à la politique de prix de référence mise en place dans chaque pays. En France, l'utilisation des prix de référence est limitée à certains groupes génériques.

L'effet de structure intraclasse suppose non seulement une hétérogénéité des *prix* entre molécules d'une même classe, mais aussi une hétérogénéité de la répartition des *consommations* entre molécules chères et peu chères. Ainsi, les résultats obtenus dans notre étude mettent en évidence qu'en intraclasse, la structure de consommation de la France est systématiquement orientée vers des molécules plus chères, quel que soit le pays de comparaison, et donc quel que soit le système de prix utilisé comme référence. Or ce sont les incitations en direction des

⁶En effet, une différence de structure de consommation entre des produits de prix équivalents ne pourra pas être mise en évidence par cet indice.

prescripteurs, des pharmaciens et des patients qui permettent d'orienter la prescription vers les molécules les moins chères d'une classe, qui sont le plus souvent celles qui sont soumises aux prix de référence. La France se caractérise par une application très restrictive des prix de référence (le périmètre étant limité à certains groupes génériques) et une utilisation limitée des mesures incitatives associées, qui impliquent les pharmaciens (droit de substitution), les patients (co-paiements), mais pas directement les prescripteurs.

Les principales hypothèses avancées pour expliquer la variabilité de la consommation médicamenteuse entre pays sont donc les facteurs liés à la morbidité, les recommandations de prescription, les politiques nationales relatives aux médicaments (à destination des prescripteurs, pharmaciens ou patients), mais aussi la promotion pharmaceutique (Walley et alii, 2004 ; Berndt et alii 2007). Nous envisagerons dans le dernier paragraphe les facteurs liés aux politiques nationales relatives sur le médicament.

L'impact des politiques nationales concernant le médicament

Un profil de dépenses similaire à celui de l'Italie

Parmi tous les pays étudiés, c'est l'Italie qui présente le profil de consommation d'antihypertenseurs le plus proche de celui de la France. Les prix sont inférieurs aux prix français (indice de Laspeyres à 0,84), notamment pour les diurétiques et les IEC. En 1997, un modèle contractuel de fixation des prix des nouveaux médicaments issus d'une procédure centralisée et d'une procédure de reconnaissance mutuelle a été mis en place. Les prix sont négociés avec les autorités en prenant en compte les évaluations économiques du produit ainsi que l'investissement industriel. En 2003, tous les prix des médicaments princeps existants ont été redéfinis par DDD et par groupe thérapeutique. Ceci a conduit à une baisse de 5% des prix. Les quantités consommées sont un peu supérieures (indice de quantité à 1,09). La structure de consommation est équivalente, en termes de dépenses, à celle de la France (indice de structure global à 1,00). La décomposition de cet indice de structure global met en évidence un profil de consommation similaire à celui de la France entre les classes ATC de niveau 2 (1.03) et en intraclasses (0,97). Le marché des génériques est historiquement faible en Italie : le certificat italien de protection, mis en place en 1991 est en cours de suppression, dans l'objectif d'un alignement sur les autres pays européens. Néanmoins, cette protection particulière des princeps a entraîné un développement des copies et des produits en co marketing, ainsi qu'une faible disponibilité des génériques. Concernant les incitations, il existe un système de prix de référence pour les génériques, qui sert de base pour le remboursement ; il est calculé depuis 2001 à partir du prix du générique le moins cher dans la région ; il est fixé par taille de conditionnement des molécules équivalentes. Le droit de substitution existe pour les pharmaciens depuis 2001, mais les incitations financières sont faibles pour les pharmaciens lors de la délivrance de médicaments génériques.

L'Espagne : des quantités consommées plus faibles, et une structure de consommation plus favorable

L'Espagne se caractérise par des dépenses inférieures à celles de la France (indice de valeur à 0,73), principalement du fait de quantités consommées plus faibles (indice de quantité à 0,87). Les prix sont un peu inférieurs aux prix français (indice de Laspeyres à 0,93), principalement pour les diurétiques, beta-bloquants, et surtout IEC. En Espagne, des groupes de référence existent pour un même principe actif et une même voie

d'administration ; ils contiennent tous des génériques. Le prix de référence est basé sur les produits dont le prix est le plus bas mais qui représentent au moins 20% du marché. Les classes récentes (sartans et inhibiteurs de rénine) ont en revanche un prix supérieur au prix français. Enfin l'indice de structure est globalement plus favorable qu'en France (0,89), malgré une structure inter classes ATC de niveau 2 défavorable (1,05) : en effet, l'Espagne se caractérise par une consommation de la classe la plus récente (sartans) plus importante que la France (graphique 2). Ceci est compensé par une utilisation plus importante des molécules les moins chères au sein des classes thérapeutiques (effet intra classe à 0,85) ; depuis 2000, des mesures incitatives, notamment à destination des pharmaciens et des patients ont été mises en place afin de favoriser l'utilisation des génériques.

L'Allemagne : des quantités supérieures, mais une structure de consommation beaucoup plus favorable

L'Allemagne présente également un profil de dépenses inférieur à celui de la France (indice de valeur à 0,67), alors que les quantités consommées sont supérieures (indice de quantité à 1,42).

Les prix sont globalement plus bas qu'en France (indice de Laspeyres à 0,84). L'analyse détaillée de ses niveaux de prix met en évidence un contraste entre les médicaments les plus récents (sartans et inhibiteurs de rénine) pour lesquels les prix en Allemagne sont plus élevés que dans les autres pays, et les classes plus anciennes, génériques, où les prix allemands sont les plus bas. Le système de fixation des prix en Allemagne se caractérise par l'utilisation large des prix de référence. Des groupes de médicaments jugés équivalents thérapeutiques sont définis (« cluster » ou « jumbo »). Ces groupes peuvent contenir des médicaments encore sous brevet ainsi que des médicaments génériques ; ils sont de niveau 1 lorsqu'ils rassemblent des médicaments contenant le même principe actif, de niveau 2 lorsqu'ils rassemblent des molécules similaires sur le plan pharmacologique, de niveau 3 lorsqu'ils rassemblent des médicaments ayant un effet thérapeutique comparable. Dans le domaine des antihypertenseurs, tous les IEC, à l'exception du perindopril, font partie d'un même groupe d'équivalents thérapeutiques ; de même, tous les sartans font partie d'un autre groupe d'équivalents thérapeutiques. Pour chaque groupe un tarif de référence est fixé : la prise en charge se fera sur la base de ce tarif de référence. Les tarifs de référence sont révisés tous les deux ans, le plus souvent à la baisse. Depuis 2006, l'Assurance publique rembourse intégralement (sans franchise) les médicaments dont le prix est inférieur d'au moins 30% au tarif.

L'Allemagne se caractérise également par une structure de consommation beaucoup plus favorable qu'en France (indice de structure à 0,7). C'est principalement la structure de consommation intra classe ATC de niveau 2 (0,8) qui explique ce point, du fait de la définition large du périmètre des prix de référence, et des mesures incitatives associées. Il existe en effet des incitations fortes pour les prescripteurs : les cabinets médicaux de médecins généralistes disposent d'enveloppes budgétaires pour leurs prescriptions de médicaments, ce qui les incite à privilégier la prescription de médicaments ayant un tarif de référence. En cas de dépassement des budgets annuels de prescription par les cabinets médicaux, des justifications et des reversements sont prévus. À côté de cette régulation budgétaire, les médecins sont tenus d'atteindre des taux de prescription de médicaments « bon marché » et médicalement justifiées, dans certains domaines thérapeutiques. Les traitements de l'hypertension artérielle sont soumis à ces normes de prescription. Enfin, l'analyse de la structure de consommation met en évidence une utilisation importante des génériques : le droit de substitution existe en Allemagne, les génériques sont largement intégrés dans les groupes de référence, et de plus les caisses publiques d'assurance maladie négocient des contrats avec les fabricants de médicaments génériques pour bénéficier des meilleurs prix, et ont

institué des appels d'offres. Or le reste à charge des patients est fixé à 10% du prix de vente du médicament, sauf si le prix du médicament est inférieur de 30% au prix du tarif de référence, ce qui incite les patients à utiliser les génériques les moins chers.

Le Royaume-Uni : des prix plus bas et une structure de consommation plus favorable

Le profil de consommation d'antihypertenseurs du Royaume-Uni se caractérise par un indice de prix (0,70) et un indice de structure (0,57) très favorable par rapport à la consommation française.

Le Royaume Uni se caractérise par des prix libres pour les génériques, ce qui stimule la concurrence et donc la baisse des prix. Pour les médicaments sous brevet, le Pharmaceutical Price Regulation Scheme régule les prix de vente pratiqués par les laboratoires, en utilisant l'évaluation médico-économique et via le contrôle de la marge. La structure de consommation est proche de celle de la France en termes d'impact sur les dépenses (indice de structure inter classe ATC de niveau 2 = 0,65) : en effet, le graphique 2 met en évidence un profil de consommation entre classes ATC de niveau 2 similaire à celui de la France. En revanche, le profil de consommation à l'intérieur de chaque classe est beaucoup plus favorable qu'en France (indice de structure intra classes = 0,65). Les cabinets de médecins gèrent un budget à enveloppe fermée qui les oblige à prendre en compte l'aspect médico économique de leurs prescriptions. Il existe d'autre part des incitations financières à la prescription des génériques (prescribing incentive scheme) : ils doivent notamment représenter au moins 78% du total des prescriptions en IEC. Le Royaume Uni se caractérise également par un fort taux de prescription en DCI, qui s'explique notamment par les modalités de formation des médecins. Les pharmaciens sont également incités financièrement à délivrer des génériques, ils disposent en effet de plus fortes marges car ils négocient de fortes remises auprès des laboratoires. Le droit de substitution, qui existait de fait du fait de l'importance de la prescription en DCI, a été accordé aux pharmaciens en 2010. Enfin, le co paiement représente un montant fixe par médicament prescrit.

Conclusion

Les résultats obtenus dans notre étude mettent en évidence des écarts de dépenses de médicaments antihypertenseurs importants entre les pays étudiés. La décomposition de ces écarts met en évidence d'une part des prix globalement plus élevés en France, mais surtout une structure de consommation défavorable.

Concernant les niveaux de prix, ils apparaissent particulièrement favorables dans les pays utilisant pour fixer les prix soit l'évaluation médico-économique (cas du Royaume-Uni), soit des prix de référence (cas de l'Allemagne). Concernant la structure de consommation, l'analyse fine des écarts de structure de consommation montre que c'est à la fois la structure de consommation entre classes thérapeutiques qui pénalise la France (notamment du fait d'une consommation importante de sartans), mais aussi intra classes thérapeutiques. Sur le plan de la structure de consommation au niveau des classes thérapeutiques, on peut noter que les recommandations scientifiques de prise en charge de l'hypertension artérielle, rédigées au niveau européen, ne privilégient pas nettement une classe par rapport à une autre sur le plan de l'efficacité et des effets indésirables. Ce sont donc principalement les mesures incitatives mises en place au niveau des prescripteurs qui expliquent ces différences de structures de consommation. Concernant les différences observées à l'intérieur des classes thérapeutiques, elles posent la question du périmètre utilisé pour la définition des prix de référence, ainsi que des mesures incitatives mises en place pour orienter la prescription dans ce périmètre.. Notons que les deux pays

présentant la structure de consommation globalement la plus favorable (Allemagne et Grande Bretagne), à la fois entre les classes thérapeutiques et à l'intérieur des classes, se caractérisent par un système d'enveloppes budgétaires fermées pour la prescription de médicaments.

Cette étude, qui présente un modèle inédit de décomposition des dépenses pharmaceutiques, met donc en évidence l'impact sur les dépenses pharmaceutiques des modalités de fixation des prix des médicaments, mais aussi des mesures incitatives à destination des prescripteurs, des pharmaciens et des patients.

Annexe 1 – indicateurs de consommation par classe

Consommation d'antihypertenseurs d'action centrale (C02)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	7	6	3	5	6
DDD / 1000 habitants/jour	5	12	10	10	15
Montant / 1000 habitant	1577 €	1033 €	927 €	1350 €	799 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,24 €	0,18 €	0,30 €	0,28 €	0,13 €
Coût /DDD	0,82 €	0,23 €	0,26 €	0,39 €	0,15 €
Consommation de diurétiques (C03)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	17	25	19	16	27
DDD / 1000 habitants/jour	44	76	57	42	74
Montant / 1000 habitants	1929 €	2035 €	1927 €	1138 €	1147 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,18 €	0,08 €	0,10 €	0,07 €	0,04 €
Coût /DDD	0,12 €	0,07 €	0,09 €	0,07 €	0,04 €
Consommation de beta bloquants (C07)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	27	47	15	23	23
DDD / 1000 habitants/jour	61	91	25	47	35
Montant / 1000 habitants	4811 €	3315 €	1512 €	3370 €	1660 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,18 €	0,07 €	0,10 €	0,15 €	0,07 €
Coût /DDD	0,22 €	0,10 €	0,17 €	0,20 €	0,13 €
Consommation d'inhibiteurs calciques (C08)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	19	23	14	20	24
DDD / 1000 habitants/jour	56	73	39	58	73
Montant / 1000 habitants	5223 €	1764 €	3698 €	5016 €	2891 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,27 €	0,08 €	0,27 €	0,25 €	0,12 €
Coût /DDD	0,25 €	0,07 €	0,26 €	0,24 €	0,11 €
Consommation médicaments du système rénine-angiotensine (C09)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	43	63	46	55	41
DDD / 1000 habitants/jour	191	315	211	271	183
Montant / 1000 habitants	22483 €	17328 €	18223 €	21194 €	7187 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,53 €	0,27 €	0,40 €	0,38 €	0,18€
Coût /DDD	0,32 €	0,15 €	0,24 €	0,21 €	0,11 €
Consommation d'IEC (C09A ou C09B)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	17	44	23	30	29
DDD / 1000 habitants/jour	79	220	96	149	141
Montant / 1000 habitants	6892 €	3472 €	2931 €	7186 €	1799 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,40 €	0,08 €	0,13 €	0,24 €	0,06 €
Coût /DDD	0,24 €	0,04 €	0,36 €	0,13 €	0,03 €

Comparaison internationale de la consommation d'antihypertenseurs.
 Thao Khamsing W, Juillard-Condat B. DREES Dossier solidarité santé

Consommation de sartans (C09C ou C09D)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	25	18	23	26	12
DDD / 1000 habitants/jour	112	93	114	122	42
Montant / 1000 habitants	15556 €	13425 €	15112 €	13991 €	5354 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,58 €	0,73 €	0,66 €	0,54 €	0,46 €
Coût /DDD	0,38 €	0,40€	0,36 €	0,31 €	0,35 €
Consommation d'inhibiteurs de la rénine (C09X)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Unités standard par habitant	0,06	0,48	0,24	0,02	0,05
DDD / 1000 habitants/jour	0,24	0,20	0,92	0,07	0,17
Montant / 1000 habitants	35 €	432 €	181 €	17 €	33 €
Prix moyen d'une unité d'antihypertenseur	0,61€	0,90 €	0,76 €	0,86 €	0,73 €
Coût /DDD	0,40 €	0,58 €	0,54 €	0,68 €	0,55€

Annexe 2 – Décomposition de la valeur – niveau produit

Décomposition de la valeur en 2009 – niveau produit

	ALL/FRA (n=184)	ESP/FRA (n=146)	ITA/FRA (n=179)	UK/FRA (n=91)
Indice valeur	0,59	0,59	0,82	0,32
Indice prix (Laspeyres)	0,93	0,94	0,83	0,78
Indice structure	0,58	0,67	0,87	0,90
Indice quantité	1,09	0,93	1,12	0,48

Source : IMS, calcul DREES

Encadré 1 : données utilisées

Les données concernent les ventes de médicaments réalisées par les laboratoires pharmaceutiques et les grossistes répartiteurs aux officines. Les ventes des produits pharmaceutiques ne passant pas par le circuit des officines, notamment celles destinées aux hôpitaux ou à d'autres distributeurs, ne sont pas prises en compte dans cette analyse.

À partir de différents panels suivant ces pays sont collectés et/ou reconstitués les principales données suivantes : nombre de boîtes et nombre d'unités standards vendues, le prix (fabricant, grossiste et officine) des spécialités et le chiffre d'affaires correspondant. Les données de volume concernant le Royaume-Uni et l'Italie sont collectées à l'entrée en officine ; pour les 3 autres pays, il s'agit de la sortie d'officine. Le chiffre d'affaires est exprimé en prix fabricant hors taxes, c'est-à-dire le prix de vente pratiqué par les laboratoires pharmaceutiques ou les grossistes répartiteurs aux officines. Cette notion est différente de celle de prix public, très dépendante des systèmes de marges de distribution. Le rapport entre le chiffre d'affaires et les quantités vendues permet de déduire le prix de vente de l'unité considérée.

Encadré 2 : structure des données de consommation médicamenteuses et unités statistiques d'analyse

Concernant la structuration des données de consommation médicamenteuses, plusieurs niveaux peuvent être utilisés, du plus fin au plus large :

- la présentation désigne chaque association d'un nom de marque avec un dosage, une forme d'administration et son conditionnement ;
- le produit correspond à un niveau intermédiaire entre la présentation et la molécule. Il regroupe toutes les présentations d'une même marque quels que soient les dosages, les formes d'administration et les conditionnements. Se rapportant à une marque, c'est souvent le niveau d'analyse retenue dans les études de marché du médicament car il est facilement interprétable économiquement ;
- la molécule regroupe tous les présentations contenant le même principe actif. La molécule le niveau d'analyse standard le plus répandu et recommandé par l'OCDE⁷. La molécule correspond également au niveau V de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) élaborée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁸ ;
- les classes ATC de niveau 1, 2, 3 ou 4 permettent de regrouper les molécules par classe thérapeutique. Dans le cas des antihypertenseurs, les classes ATC de niveau 2 permettent de distinguer les diurétiques (C03), les beta-bloquants (C07), les inhibiteurs calciques (C08), les médicaments agissant sur le système rénine angiotensine (C09), et les autres antihypertenseurs (C02).

⁷O.E.C.D. Pharmaceutical Price controls in OECD countries. Implications for U.S Consumers, Pricing, Research and Development, and innovation.

⁸http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

Concernant les unités utilisables pour exprimer les quantités de médicaments vendues, il en existe plusieurs :

- le nombre de conditionnement (par exemple nombre de boîtes) ; bien qu'il soit simple d'accès, il comporte néanmoins de nombreux biais du fait de la diversité des tailles des boîtes que l'on retrouve ou non dans les différents pays ;
- le nombre d'unités galéniques, qui est obtenu en multipliant le nombre de conditionnements vendus par la taille du conditionnement, exprimée en comprimés ou flacons... ;
- le nombre d'unité standard est un indicateur produit par IMS obtenu en divisant le nombre d'unités galéniques vendues par un facteur de standardisation. L'unité standard est pour certains conditionnements, égale à l'unité galénique (exemple des formes orales sèches : comprimés, gélules). En revanche, pour des formes orales liquides, l'unité galénique sera le flacon alors que l'unité standard sera la cuillerée. L'expression des quantités consommées en unités standard permet de s'affranchir des problèmes posés par les différences de conditionnement, et de standardiser la notion d'unités galéniques. C'est cette mesure de quantité que nous utiliserons dans cette étude. En revanche, cet indicateur ne donne pas d'information sur la quantité de principe actif contenue dans l'unité standard ; en effet, le dosage de l'unité standard peut différer selon les pays.
- le nombre de journées de traitement : l'expression des quantités consommées en nombre de journées de traitement se fait en deux temps. Les quantités consommées, exprimées en unités standard, doivent tout d'abord être converties en masse (généralement en kg) par molécule consommée, en utilisant le dosage de principe actif dans chaque médicament. Ces masses consommées sont ensuite converties en nombre de traitements journaliers, en les divisant par la dose définie journalière (DDD) de la molécule concernée, qui représente la quantité de principe actif nécessaire pour la dose d'entretien usuelle d'un médicament dans son indication principale chez un adulte. Les valeurs des DDD par molécule sont mises à disposition et actualisées par l'OMS⁹. L'expression des consommations en nombre de traitements journaliers constitue une approche complémentaire à celle utilisant l'unité standard, qui présente l'avantage de prendre en compte le dosage des médicaments consommés.

⁹http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

Encadré 3 : Des indicateurs de consommation d'antihypertenseurs conformes aux données de la littérature

Les résultats obtenus dans notre étude en termes de consommations d'antihypertenseurs exprimées en DDD/1000 habitants/jour peuvent être comparés à des données publiées en 2005, évaluées en 2000, à partir de la même source (IMS) (Fretheim A, Oxman ; 2005). Dans cette étude, la consommation a été évaluée à 171,7 DDD/1000 habitants/jour pour la France, 205,9 pour l'Allemagne, et 170,6 pour le Royaume-Uni ; dans notre étude, 9 ans plus tard, les résultats obtenus sont respectivement de 358 DDD/1000 habitants/jour pour la France, 567 pour l'Allemagne et 381 pour le Royaume-Uni. La consommation d'antihypertenseur a donc doublé en 9 ans pour la France et le Royaume-Uni, et a été multipliée par 2,8 en Allemagne.

En 2004, une autre étude également réalisée à partir de données IMS, a évalué la consommation globale en antihypertenseurs, à 415 DDD/1000 habitants/jour en Allemagne, 351 en Italie, 307 au Royaume Uni, 298 en Espagne, et de 280 pour la France (Fretheim A, Oxman ; 2005). Ces chiffres sont donc plus proches que ceux observés dans notre étude, réalisée 5 ans plus tard.

En 2006, une étude comparant les consommations européennes de 8 classes de médicaments, réalisée à partir de données IMS, évalue la consommation d'antihypertenseurs, en nombre moyen d'unités standard par habitant, à 144 en Allemagne, 82 en Espagne, 110 en France, 108 en Italie, et 118 au Royaume-Uni (Sabban, Courtois ; 2007). Dans notre étude, les chiffres obtenus sont respectivement de 164 en Allemagne, 97 en Espagne, 112 en France, 118 en Italie, 121 au Royaume Uni.

Sur le plan de l'évaluation des dépenses par habitant, en 2006, la même étude réalisée sur données IMS, évalue le coût moyen par habitant des traitements antihypertenseurs à 28,2€ en Allemagne, 23,3€ en Espagne, 36,6€ en France, 34,6€ en Italie, 24,6€ au Royaume-Uni (Sabban, Courtois ; 2007). Dans notre étude, les résultats obtenus sont les suivants : 25,48 € en Allemagne, 26,29 € en Espagne, 36,02 € en France, 32,07 € en Italie, 13,68 € au Royaume-Uni. La hiérarchie des pays est donc globalement la même dans notre étude, en revanche l'écart se creuse avec le Royaume-Uni.

Quant au prix moyen d'une unité standard d'antihypertenseur, l'étude de 2006 donnait les résultats suivants: 0,20 € en Allemagne, 0,28 € en Espagne, 0,33 € en France, 0,32 € en Italie, :0,21€ au Royaume Uni : Dans notre étude, nous avons obtenus les chiffres suivants, traduisant la baisse des coûts de traitement au Royaume-Uni : 0,16€ en Allemagne, 0,27€ en Espagne, 0,32€ en France, 0,27€ en Italie, 0,11€ au Royaume-Uni.

Les données mobilisées dans notre étude sont donc en cohérence avec celles de la littérature.

Encadré 4 : analyse comparée de consommations pharmaceutiques avec référence géographique : méthode de décomposition en indices de prix, quantité, structure

L'objectif est de réaliser une analyse comparée des consommations d'antihypertenseurs dans cinq pays européens, en prenant comme référence la France.

L'indice de valeur, qui rapporte les dépenses dans le pays étranger à celle de la France, s'écrit :

$$I_{\text{valeur}^*/F} = \frac{\sum_i p_{i,*} \times q_{i,*}}{\sum_i p_{i,F} \times q_{i,F}} \times 100$$

où $p_{i,*}$ et $p_{i,F}$ sont les prix du médicament i respectivement à l'étranger et en France, et $q_{i,*}$ et $q_{i,F}$ sont les quantités du médicament i , exprimées en unités standards, respectivement à l'étranger et en France, et standardisées sur les populations des pays.

Décomposition de l'indice de valeur en un indice de quantité, de prix et de structure

On recourt dans un premier temps à des indices de prix et de quantité. Pour le calcul de ces indices, il est nécessaire de prendre respectivement une structure de consommation et de prix de référence : dans le cas d'une comparaison géographique, cette structure de référence est soit celle du pays de référence (il s'agira d'un indice de Laspeyres), soit celle du pays comparateur (il s'agira d'un indice de Paasche).

Dans le cadre d'un partage prix-volume, deux options s'offrent à nous : il faut soit associer un Laspeyres des prix à un Paasche des volumes ou inversement, associer un Pasche des prix à un Laspeyres des volumes.

Pour décomposer l'indice de valeur, nous recourons aux indices de Laspeyres des prix et de Paasche des volumes car seule cette option nous permet par la suite de faire apparaître une troisième composante de la valeur : l'effet de structure.

Cette décomposition de l'indice de valeur se traduit de la façon suivante :

$$I_{\text{Valeur}^*/F} = \underbrace{\frac{\sum_i p_{i,*} \times q_{i,F}}{\sum_i p_{i,F} \times q_{i,F}}}_{P_{L^*/F}} \times \underbrace{\frac{\sum_i p_{i,*} \times q_{i,*}}{\sum_i p_{i,*} \times q_{i,F}}}_{V_{P^*/F}} \times 100 \quad (\text{Formule 3})$$

En partant de la formule 3, par un jeu d'écriture sur l'indice de Paasche des volumes, on obtient :

$$V_{P^{*/F}} = \frac{\sum_i p_{i,*} \times \alpha_{i,*}}{\sum_i p_{i,*} \times \alpha_{i,F}} \times \frac{\sum_i q_{i,*}}{\sum_i q_{i,F}} \times 100 \quad (\text{Formule 4})$$

Avec,

$$\alpha_{i,*} = \frac{q_{i,*}}{\sum_i q_{i,*}} \quad \text{la part de marché en quantité d'antihypertenseurs à l'étranger}$$

$$\alpha_{i,F} = \frac{q_{i,F}}{\sum_i q_{i,F}} \quad \text{la part de marché en quantité d'antihypertenseurs en France}$$

$$I_{Structure^{*/F}} = \frac{\sum_i p_{i,*} \times \alpha_{i,*}}{\sum_i p_{i,*} \times \alpha_{i,F}} \quad (\text{Formule 5})$$

Décomposition de l'indice de structure en un indice inter-classe et un indice intra-classe

Le rôle prédominant de l'effet de structure nous incite à l'étudier plus finement. Dans un contexte d'hétérogénéité des prix au sein des antihypertenseurs, il traduit des différences dans la structure de consommation entre pays. Notre objectif est ici de décomposer cet indice de structure afin de mieux comprendre comment il se constitue. Pour cela, nous choisissons un critère de partition des médicaments antihypertenseurs ; il nous permet de répartir les médicaments antihypertenseurs en k classes. Une fois cette partition effectuée, nous décomposons l'effet de structure global en un effet « inter-classe » et un effet « intra-classe ».

La décomposition de l'effet de structure s'appuie sur la détermination des parts de marché des différentes classes d'antihypertenseurs.

$$I_{Structure^{*/F}} = \frac{\sum_k \alpha_{k,*} \left(\sum_{i \in k} p_{i,*} \cdot \beta_{i/k,*} \right)}{\sum_k \alpha_{k,*} \left(\sum_{i \in k} p_{i,*} \cdot \beta_{i/k,F} \right)} \times \frac{\sum_k \alpha_{k,*} \left(\sum_{i \in k} p_{i,*} \cdot \beta_{i/k,F} \right)}{\sum_k \alpha_{k,F} \left(\sum_{i \in k} p_{i,*} \cdot \beta_{i/k,F} \right)} \quad (\text{formule 6})$$

$I_{Structure \text{ intra }^{*/F}} \quad I_{Structure \text{ inter }^{*/F}}$

$$\beta_{i/k,*} = \frac{\alpha_{i,*}}{\alpha_{k,*}} = \frac{q_{i,*}}{\sum_{i \in k} q_{i,*}} \text{ la part de marché du médicament } i \text{ dans la classe } k \text{ à l'étranger.}$$

$$\beta_{i/k,F} = \frac{\alpha_{i,F}}{\alpha_{k,F}} = \frac{q_{i,F}}{\sum_{i \in k} q_{i,F}} \text{ la part de marché du médicament } i \text{ dans la classe } k \text{ en France.}$$

A propos de l'indice de structure intra-classe

$$I_{Structure \text{ intra } */ F} = \frac{\sum_k \alpha_{k,*} \left(\sum_{i \in k} p_{i,*} \cdot \beta_{i/k,*} \right)}{\sum_k \alpha_{k,*} \left(\sum_{i \in k} p_{i,*} \cdot \beta_{i/k,F} \right)}$$

Si la structure de consommation au sein d'une classe k est similaire en France et dans le pays étranger, alors le rapport tendra vers 1. Un rapport inférieur à 1 traduit le fait que, à l'étranger, la valorisation par le prix étranger des parts de marché de chaque médicament de la classe est inférieure à la valorisation des parts de marché de chaque médicament de la classe en France. Ceci signifie que, si on se positionne dans le système de prix étrangers, la structure de consommation française intra classe est plus défavorable en termes de dépenses, c'est-à-dire plus orientée vers des produits plus coûteux, que dans le pays étranger.

A propos de l'indice de structure inter-classe

$$I_{Structure \text{ inter } */ F} = \frac{\sum_k \alpha_{k,*} \left(\sum_{i \in k} p_{i,*} \cdot \beta_{i/k,F} \right)}{\sum_k \alpha_{k,F} \left(\sum_{i \in k} p_{i,*} \cdot \beta_{i/k,F} \right)}$$

Il est obtenu par le rapport de la somme des parts de marché de chaque classe, dans le pays étranger et en France, pondérées par le prix moyen étranger des classes calculé avec la structure française. Ce rapport est égal à 1 lorsque les parts de marché de chaque classe sont identiques dans le pays étranger et en France. Ce rapport est inférieur à 1 si la valorisation des parts de marché des classes a une valeur plus faible à l'étranger qu'en France, ce qui signifie que les classes ayant un prix moyen plus faible représentent une plus forte proportion de la consommation à l'étranger qu'en France.

Encadré 5 : prise en compte des données manquantes dans le calcul des indices

L'objectif est de déterminer comment seront pris en compte dans le calcul des indices les produits ou les molécules qui seraient disponibles en France et pas dans un des pays comparés, ou vice versa. Pour cela nous travaillons sur un champ de produit ou de molécules communs aux pays comparés, ce qui supprime « de fait » la problématique des présents et des absents.

Concernant le champ du calcul de l'indice, une première méthode consiste à calculer des indices sur un sous-échantillon de médicaments commun à tous les pays (*Indice global*). Cette méthode présente un gros avantage dans l'interprétation des résultats. Elle permet en effet de comparer les indices de chaque pays mutuellement. Ainsi, l'indice des prix du Royaume Uni qui donne l'écart relatif des prix du Royaume Uni au prix français (pays de référence) pourra être comparé à celui de l'Allemagne qui donne l'écart relatif des prix allemands au prix français ... Cependant, les tailles d'échantillon des médicaments variant considérablement d'un pays à un autre, cette méthode conduirait à calculer des indices sur un sous-échantillon trop réduit (moins de 60 médicaments) et risque de poser un problème de représentativité statistique. Une alternative à cette méthode serait de comparer les prix et les volumes des pays sur le champ des médicaments présents dans deux pays en prenant toujours le même pays comme référence, ici la France. Cette deuxième méthode (*Indice bilatéral*), moins contraignante en termes statistique (le nombre d'observations est plus important dans le sous-échantillon commun) ne permet pas en revanche une comparaison globale des résultats. L'interprétation des indices sera bilatéral et toujours par rapport au pays de référence, ici la France. Au vu de la taille des sous-échantillons (voir tableau ci-dessous), c'est la méthode des indices bilatéraux qui a été retenue dans l'analyse de la dépense d'antihypertenseurs.

	Allemagne/France		Espagne/France		Italie/France		Royaume Uni/France	
	France	Allemagne	France	Espagne	France	Italie	France	Royaume Uni
Nombre de molécules communes	93		73		77		75	
<i>Nombre total de molécules</i>	120	170	120	99	120	100	120	101
% du nombre total de molécules	78%	55%	61%	74%	64%	77%	63%	74%
% des dépenses	96%	92%	93%	93%	90%	92%	82%	92%
% des unités standards	94%	91%	90%	90%	89%	92%	83%	84%
Nombre de produits communs	184		146		179		91	
<i>Nombre total de produits</i>	434	892	434	478	434	484	434	242
% du nombre total de produits	42%	21%	34%	31%	41%	37%	21%	38%
% des dépenses	79%	66%	74%	60%	74%	67%	63%	56%
% des unités standards	67%	50%	55%	58%	61%	65%	45%	20%

Le tableau présente à l'échelle des molécules et des produits, le nombre le molécules/produits constituant le champ commun entre la France (pays de référence) et le pays étudié : ce nombre varie entre 73 molécules

(champ commun entre la France et l'Espagne) à 93 molécules (champ commun entre la France et l'Allemagne). Pour chacune des situations, le tableau 5 présente également l'importance du champ commun utilisé pour le calcul des indices bilatéraux, en termes de proportion des dépenses et des quantités d'antihypertenseurs consommées dans chacun des pays concernés.

Les données mettent en évidence une bonne représentativité des champs bilatéraux de molécules communes, en termes de % des molécules (de 55% à 78%), en termes de % d'unités standard (de 83% à 94%), et en termes de % des dépenses (de 82% à 96%).

Les champs bilatéraux de produits communs sont en revanche moins représentatifs sur tous les plans : de 21 à 42% des produits, de 20 à 67% des unités standards, de 56 à 79% des dépenses.

Encadré 6 : données de contexte sur l'hypertension artérielle et sa prise en charge

L'analyse des recommandations cliniques nationales sur l'hypertension artérielle met en évidence une homogénéité dans les critères de définition de l'hypertension artérielle, dans les critères d'instauration des traitements antihypertenseurs, ainsi que dans les cibles tensionnelles.

Critères de définition de l'HTA	Pression artérielle systolique supérieure à 140mm Hg et/ou pression artérielle diastolique supérieure à 90mm Hg
Critères pris en compte pour la définition du risque cardiovasculaire	Pression artérielle - Age/Sexe – Tabagisme - Diabète - Dyslipidémie +/- Antécédents familiaux d'accidents cardiovasculaires précoces
Cibles tensionnelles	Population générale : PAS < 140mm Hg - PAD < 90mm Hg Populations particulières (diabétiques, pathologies cardiovasculaires associées...) : PAS < 130mm Hg - PAD < 80mm Hg

Il faut souligner que des recommandations de prise en charge de l'hypertension artérielle sont publiées au niveau européen par la Société européenne de cardiologie (ESC) et la Société européenne d'hypertension (ESH) depuis 2003¹⁰. Cette initiative a été prise suite au constat que les recommandations internationales dans ce domaine (OMS et Société internationale d'hypertension) ne paraissaient pas « totalement appropriées » aux pays européens. Ces recommandations européennes, mises à jour en 2007, ont grandement influencé les recommandations nationales publiées dans chaque pays^{11 12 13 14}, ce qui explique la similitude constatée entre ces recommandations nationales.

Conformément aux recommandations européennes, l'instauration d'un traitement antihypertenseur se fait sur des critères de pression artérielle, mais prend également en compte la notion de facteur de risque cardiovasculaire. Les recommandations cliniques de prise en charge de l'hypertension artérielle dans les 5 pays étudiés proposent des algorithmes permettant de définir, à partir de différents critères qualitatifs et quantitatifs, les populations devant faire l'objet d'un traitement antihypertenseur. Ces critères incluent notamment le tabagisme, l'obésité, le

¹⁰ Recommandations ESH 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Traduit de Journal of hypertension 2007, 25 : 1105-87.

¹¹ Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005

¹² Osakidetza. Guia rapida de Hipertension Arterial.

¹³ National Health System. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension : management of hypertension in adults in primary care. Guideline 34, June 2006.

¹⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Different antihypertensive drugs as first line therapy in patients with essential hypertension. Executive summary. Version 1.0, 15/07/2009.

diabète, ainsi que d'autres facteurs tels que les dyslipidémies ou les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires. Le tableau ci dessous présente une synthèse de données épidémiologiques disponibles concernant la prévalence de l'HTA, de l'obésité, du tabagisme et du diabète dans les 5 pays étudiés (Wagner et alii, 2008 ; Wolf-Maier et alii, 2003; Girerd et alii; 2003; Wolf-Maier et alii 2004).

	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
Prévalence HTA chez les 35-64 ans	34,8%	55,3%	46,8%	37,7%	41,7%
Adultes obèses > 15 ans ¹⁵ (% hommes/% femmes)	16,1/17,6	20,5/21,1	15,7/15,4	7,4/8,9	24/24
Tabagisme chez les adultes >15 ans (% hommes/% femmes)	36,4/26,9	37,2/25,7	37,6/27,2	34/19,5	26,1/23,5
Diabète (%)	8,4	11,8	7,5	8,7	4
Traitement antihypertenseur (%)	28,5	26,1	26,8	32	24,8
Hypertension contrôlée (%)	14,5	7,8	5	9	10
Hypertension contrôlée parmi les patients traités (%)	50,9	29,9	18,7	28,1	40,3

Ces données mettent en évidence une prévalence de l'HTA la plus basse en France (34,8%) et en Italie (37,7%), et la plus élevée en Allemagne (55,3%). Concernant les facteurs de risques, l'Italie présente la prévalence d'obésité la plus faible (7,4%/8,9%). Le Royaume Uni se caractérise par des prévalences de tabagisme (26,1%/23,5%) et de diabète (4%) plus basses que les autres pays ; en revanche, la prévalence de l'obésité y est supérieure (24%/24%).

¹⁵Organisation mondiale de la santé. Statistiques sanitaires mondiales 2010

Bibliographie

Berndt ER, Danzon PM, Kruse GB (2007) : "Dynamic competition in pharmaceuticals : cross national evidence from new drug diffusion", *Managerial and decision economics*, 2007, 28, 231-250.

Chambaretaud S. (2000) : « La consommation de médicaments dans les principaux pays industrialisés », *Etude et Résultats* n°47, 2000, DREES.

Clerc M. E., Pereira C., Podevin M., Vileret S. (2006) : « Le marché du médicament dans cinq pays européens en 2004 », *Études et résultats*, no 502, DREES.

Cnamts (2011), « Consommation et dépenses de médicaments en France et en Europe : évolutions 2006-2009 », Point d'information 10 mars 2011

Danzon PM, Chao LW (2000) : "Cross-national price differences for pharmaceuticals: how large, and why?", *Journal of Health Economics*, 2000 Mar;19(2):159-95.

Danzon PM, Furukawa MF (2008) : "International prices and availability of pharmaceuticals in 2005", *Health Affairs*, 2008;27, 1, 221-233.

Fretheim A, Oxman AD. (2005) : "International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations", *BMC Health Serv Res.* 2005 Mar 11;5(1):21.

Girerd X, Mourad JJ, Vaisse B, Poncelet P, Mallion JM, Herpin D. (2003) : "Estimation of the number of patients treated for hypertension, diabetes or hyperlipidemia in France : FLASH study 2002", *Arch Mal Cœur Vaiss* 2003, 96 (7-8), 750-753.

Guo JD, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ (2003) : "How well have practices followed guidelines in prescribing antihypertensive drugs: the role of health insurance". *Value Health.* 2003 Jan-Feb;6(1):18-28.

O.E.C.D. Pharmaceutical Price controls in OECD countries. Implications for U.S Consumers, Pricing, Research and Development, and innovation.

OECD. Panorama de la santé 2009 : les indicateurs de la santé.

Sabban C., Courtois J. (2007) : « Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments », *Points de repère* n°12, décembre 2007, Cnamts.

Stolk P, Van Wijk BL, Leufkens HG, Heerdink ER. Between-country variation in the utilization of antihypertensive agents: Guidelines and clinical practice. *J Hum Hypertens.* 2006 Dec;20(12):917-22.

Viens G., Levesque K., Chahwakillian P., El Hasnaoui A., Gaudillat A, Nicol G, Crouzier C. (2007) : « Evolution comparée de la consommation de médicaments dans 5 pays européens entre 2000 et 2004 : analyse de 7 classes pharmaco thérapeutiques », Essec Research Center, document de recherche 07002 févr. 07

Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, van Ganse E. (2004) : "Variations and increase in use of statins across Europe : data from administrative databases", *British Medical Journal* 2004, 28, 385-386.

Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Cottel D, Bongard V, Dallongeville J, Ferrières J, Haas B. (2008) : « Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa », *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 49-50, 16 décembre 2008.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas S, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M. (2003) : "Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, Canada and the United States". *JAMA* 2003, 289, 2363-2369.

Le marché des antihypertenseurs en médecine de ville : une analyse rétrospective sur trente ans (1980-2010)

Marie-Emilie CLERC - Bureau Dépenses de Santé et Relations avec l'Assurance Maladie, DREES

Blandine JUILLARD-CONDAT - Droit pharmaceutique et Économie de la santé, Faculté des Sciences pharmaceutiques de Toulouse. Inserm / Université Paul Sabatier Toulouse III, UMR 1027

Renaud LEGAL - Bureau Dépenses de Santé et Relations avec l'Assurance Maladie, DREES

Willy Thao KHAMSING - Bureau Dépenses de Santé et Relations avec l'Assurance Maladie, DREES

En 2010, le marché des antihypertenseurs pèse en valeur plus de 2 milliards d'euros, représentant ainsi près de 10% du marché total du médicament en ville. Entre 1980 et 2010, ce marché a connu une croissance annuelle moyenne de +5,7% par an (soit 2,6 % par an en monnaie constante). Cette étude présente une analyse fine de cette croissance, sur une période continue de 30 ans. La décomposition de cette croissance en valeur met en évidence une tendance à la diminution des prix, traduisant l'essor des médicaments génériques, contrebalancée par une forte augmentation des volumes. Cette croissance des volumes s'accompagne de modifications profondes de la structure de consommation des antihypertenseurs.

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque dans la survenue des maladies cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque,...). L'HTA est définie par une élévation permanente de la pression artérielle : supérieure ou égale à 140 mm Hg pour la pression artérielle systolique (tension artérielle au moment de la contraction du cœur), et/ou supérieure ou égale à 90 mm Hg pour la pression artérielle diastolique (tension artérielle minimale au moment du repos du cœur). En France, 10,5 millions de personnes sont traitées pour hypertension artérielle en 2006, soit près d'un adulte sur cinq, contre 8,6 millions seulement en 2000 (Allemand et alii ; 2007). Ces données correspondent à une progression du nombre de patients traités de +22,4% sur la période (soit +3,4% par an en moyenne). Plusieurs facteurs sont avancés pour expliquer cette croissance : facteurs épidémiologiques liés à la « demande » (accroissement et vieillissement démographique ; allongement de la durée de vie ; progression de l'obésité et du diabète, maladies fréquemment associés à l'hypertension artérielle) mais aussi facteurs liés à « l'offre » (élargissement de l'arsenal thérapeutique et amélioration de la prise en charge). Sur ce dernier point, il faut souligner l'explosion de l'arsenal thérapeutique utilisé dans l'hypertension artérielle (encadré 1) : depuis les années 60, où seuls les bêtabloquants étaient disponibles, quatre nouvelles classes pharmacologiques sont successivement apparues. Facteurs liés à la demande et à l'offre ont ainsi un effet synergique positif sur la croissance des dépenses d'antihypertenseurs. Face à cette situation, le régulateur se doit de s'assurer que la croissance des dépenses traduit bien une amélioration de la prise en charge des patients. Cette interrogation ne peut trouver une réponse que dans l'analyse fine de l'évolution des dépenses. La décomposition de cette croissance révèle deux effets contradictoires : une diminution constante des prix, associée à l'essor des médicaments génériques, contrebalancée par une augmentation forte des volumes. Celle-ci traduit une croissance des quantités d'antihypertenseurs consommés, mais surtout une profonde transformation de la structure de leur consommation. Deux tendances peuvent être mises en évidence : d'une part le déplacement de la prescription vers les classes thérapeutiques plus récentes et plus coûteuses (IEC et sartans), et d'autre part le développement des bithérapies sous forme d'associations fixes. Les mécanismes de régulation mis en place traduisent la volonté de contenir ces effets, avec l'objectif de garantir que les dépenses engendrées sont en proportion des gains escomptés pour les patients.

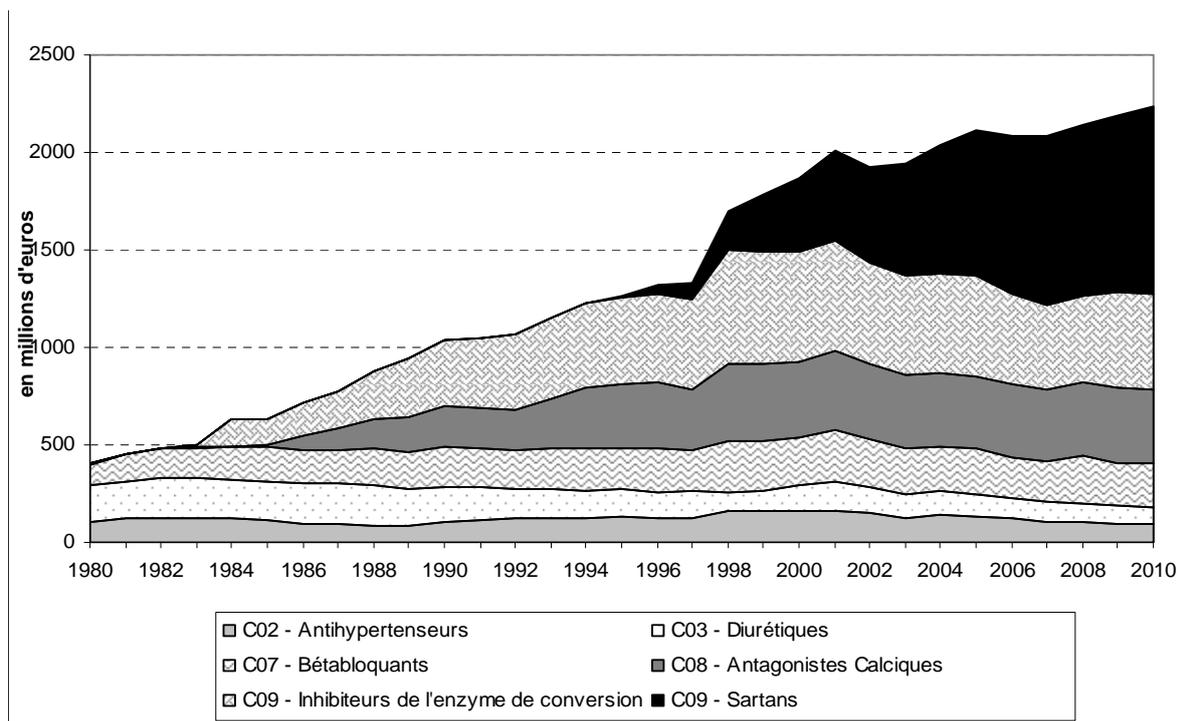
Un marché en croissance soutenue depuis 30 ans

Entre 1980 et 2010, le marché des antihypertenseurs a connu une forte croissance : il est passé de 402 millions d'euros¹⁶ en 1980 à 2134 millions d'euros en 2010, soit une croissance annuelle moyenne de +5,7% par an¹⁷ (soit 2,6 % par an en monnaie constante). Derrière ce rythme moyen modéré se cache une croissance annuelle du marché relativement régulière. En l'espace de trente ans, le rythme de croissance connaît juste deux sauts. Le premier, assez modéré, intervient en 1984 et correspond à l'arrivée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sur le marché deux ans plus tôt, soit en 1982. Le deuxième, plus important, survient en 1998 : ce décrochage s'explique également par l'introduction des sartans, une nouvelle classe thérapeutique apparue en 1995 (**graphique 1**).

¹⁶En euros 2010.

¹⁷ Sur cette période de 28 années, le chiffre d'affaires global a ainsi été multiplié par 5.

Graphique 1 : Chiffre d'affaires par classe d'antihypertenseurs de 1980 à 2010 (en euros 2010)



Source : GERS - DP, traitement Drees.

Une croissance tirée par la croissance des volumes

Afin de déterminer les facteurs explicatifs de cette croissance, nous décomposons la croissance en valeur (euros) entre ce qui relève d'une croissance des prix d'une part, et d'une croissance des volumes d'autre part. Pour cela, nous recourons classiquement aux indices de Paasche et de Laspeyres (encadré 2).

On utilise deux méthodes polaires pour prendre en compte l'apparition de nouveaux produits dans les calculs de l'indice de Laspeyres des prix et de l'indice de Paasche des volumes. La première consiste à supposer que l'apparition d'un nouveau produit correspond pour ce produit à un choc sur le prix. C'est pourquoi, on suppose qu'à la date $t-1$ précédant l'apparition du nouveau produit, le prix de celui-ci est nul tandis que son volume a déjà la même valeur qu'à la date ultérieure t . La deuxième approche est symétrique de la première. Elle consiste à supposer que l'apparition d'un nouveau produit correspond pour ce produit à un choc sur le volume. C'est pourquoi on suppose qu'à la date $t-1$ précédant l'apparition du nouveau produit, le volume de celui-ci est nul tandis que son prix a déjà la même valeur qu'à la date ultérieure.

L'analyse fine de l'évolution de l'indice de Laspeyres des prix montre que s'il est construit sous l'hypothèse d'un choc sur le prix, il fait apparaître des augmentations ponctuelles de prix liées à l'arrivée de nouveaux traitements. L'hypothèse sous-jacente est que l'apparition de nouveaux produits onéreux se substituant à des anciens produits moins chers n'a pas d'effet qualité. Ainsi en 1984, l'arrivée des IEC plus chers que les autres antihypertenseurs déjà présents sur le marché entraîne une augmentation des prix. L'arrivée des sartans en 1998

a le même effet sur l'indice des prix. Ces sauts successifs traduisent une évolution de la structure de consommation des antihypertenseurs.

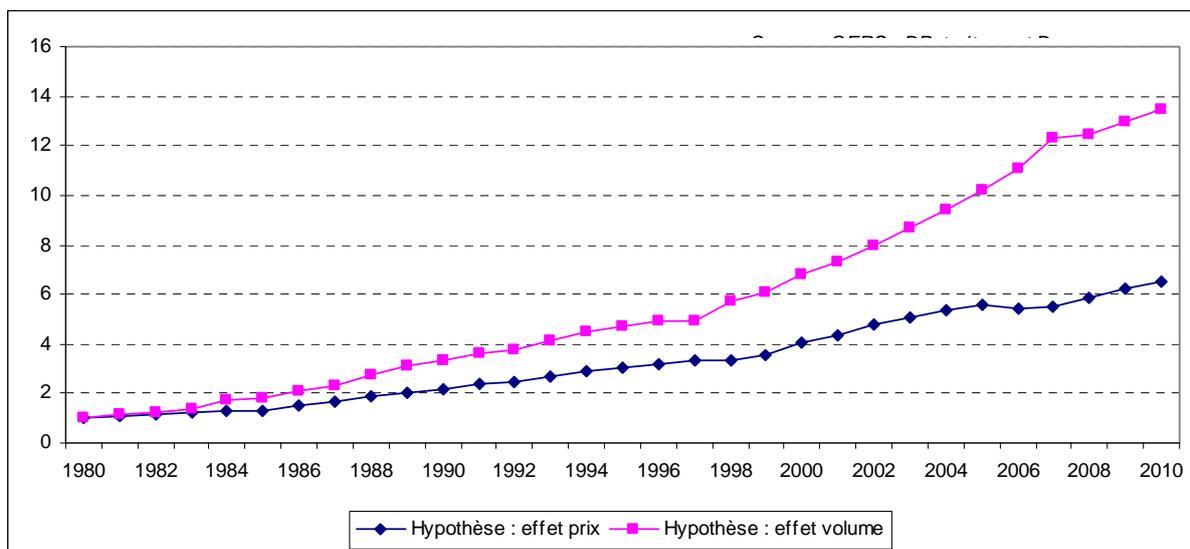
A l'inverse, l'indice de Laspeyres des prix n'est par construction pas impacté par l'apparition des nouveaux produits quand par hypothèse cette apparition se traduit par un choc sur les volumes. L'hypothèse sous-jacente est que l'augmentation de prix liée à l'apparition de nouveaux produits traduit exclusivement une amélioration de la qualité.

Dans le calcul de l'indice des prix du médicament en comptabilité nationale réalisé par l'INSEE, les nouveaux produits, contrairement à cette étude, ne sont pas pris en compte dès leur apparition sur le marché dans le calcul de l'indice. L'apparition d'une nouvelle spécialité pharmaceutique n'est prise en compte que l'année suivant son apparition (à l'exception des médicaments génériques qui sont pris en compte dès leur apparition et se traduisent par un choc à la baisse sur les prix). Ainsi, les prix et les quantités de la période précédant l'introduction des nouveaux médicaments dans l'indice correspondent à l'année d'introduction du nouveau médicament et sont donc bien observés, ce qui évite d'envisager 2 cas polaires. Notons toutefois que ce choix de retarder l'introduction des nouveaux médicaments dans le calcul de l'indice des prix revient de fait à intégrer le choc de l'apparition de nouveaux médicaments dans l'indice des volumes, dans la mesure où les prix étant fixés administrativement, ils sont constants entre $t-1$ et t , alors que les volumes augmentent de manière très dynamique pour des médicaments nouveaux sur le marché. Ainsi, en comptabilité nationale, l'impact des nouveaux médicaments (sauf les génériques), même quand ils sont très onéreux, se traduit par une hausse des volumes, le différentiel de prix entre médicaments déjà sur le marché et nouveaux médicaments s'interprétant alors comme un effet qualité.

Les indices présentés dans les graphiques 2 et 3 sont exprimés en base 100-1980. D'après ces indices, la croissance en valeur semble surtout liée aux variations des volumes ; ils mettent en effet en évidence sur la période étudiée une croissance des volumes associée à une tendance à la baisse des indices de prix.

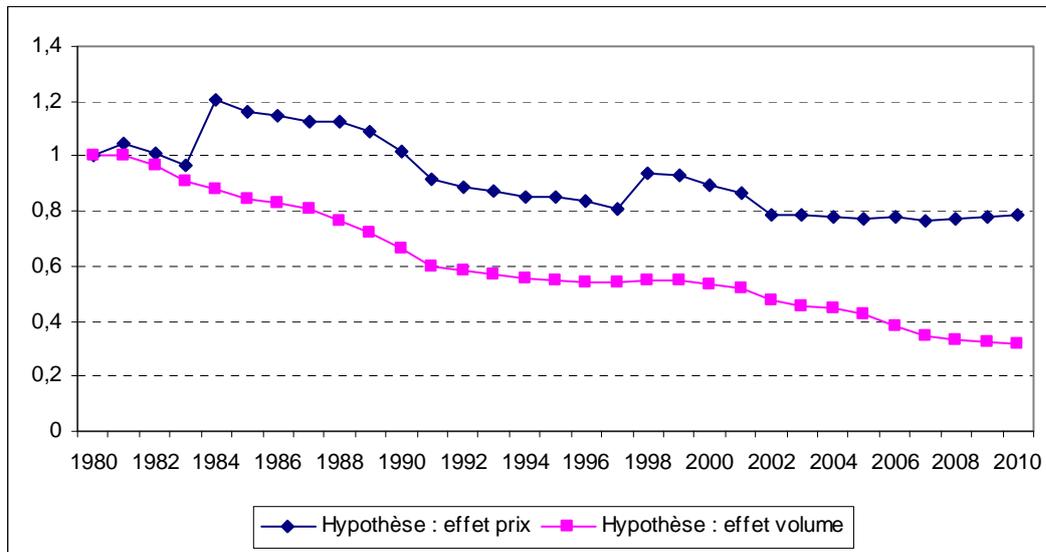
Selon la façon de prendre en compte l'apparition des nouveaux produits, l'indice de volume est multiplié par 6 ou 13 (**graphique 2**), alors que l'indice des prix passe de 1 à 0,8 ou 0.3 (**graphique 3**).

Graphique 2 : Evolution de l'indice Paasche des volumes



Source : GERS - DP, traitement Drees.

Graphique 3 : Evolution de l'indice Laspeyres des prix



Source : GERS - DP, traitement Drees.

Plusieurs facteurs explicatifs de la croissance des quantités d'antihypertenseurs consommés peuvent être identifiés : l'épidémiologie de l'hypertension artérielle, l'extension des indications de cette classe thérapeutique au-delà de l'hypertension artérielle, et enfin l'évolution des recommandations cliniques d'instauration des traitements antihypertenseurs et d'associations de ces traitements.

Concernant l'épidémiologie de l'hypertension artérielle en France, la prévalence a fortement augmenté sur la période étudiée : elle est ainsi passée de 9% de la population en 1992 à 15,5% en 2008¹⁸. Lorsqu'on ne prend en compte que la population âgée de plus de 18 ans, la prévalence est estimée à 17% en 1991-1992 (Frérot L, 2000), et à 22,8% en 2006 (Samson S, 2007). La prévalence de l'hypertension artérielle augmente donc d'environ 3.2% par an pour la population totale. Cette augmentation de prévalence est à rapprocher de l'augmentation des dépenses d'antihypertenseurs constatées sur la période, évaluée dans notre étude à +5.7% par an sur la période 1980-2007.

Un autre facteur explicatif de l'augmentation des quantités d'antihypertenseurs consommées est l'apparition dans cette classe thérapeutique, de molécules ayant de nouvelles indications en plus du traitement de l'hypertension artérielle. Les premières indications dans l'insuffisance cardiaque sont apparues au milieu des années 80 ; dans le post infarctus du myocarde et dans la néphropathie diabétique au début des années 90 ; dans la réduction du risque cardiovasculaire au début des années 2000. Or les pathologies correspondantes présentent également une prévalence en croissance forte.

Enfin, concernant l'évolution des recommandations de prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) puis la Haute autorité de santé (HAS) ont publié successivement trois textes de recommandations en 1997, 2000 et 2005, concernant notamment les conditions d'initiation d'un traitement antihypertenseur. En 1997, c'est principalement un critère combinant l'âge et un niveau de pression artérielle qui permet de prendre la décision de mise sous traitement antihypertenseur ; à partir de 2000, l'initiation d'un traitement antihypertenseur repose à la fois sur les valeurs de

¹⁸ Source base Eco-Santé France 2011, version janvier 2011. Données d'enquête ESPS, IRDES.

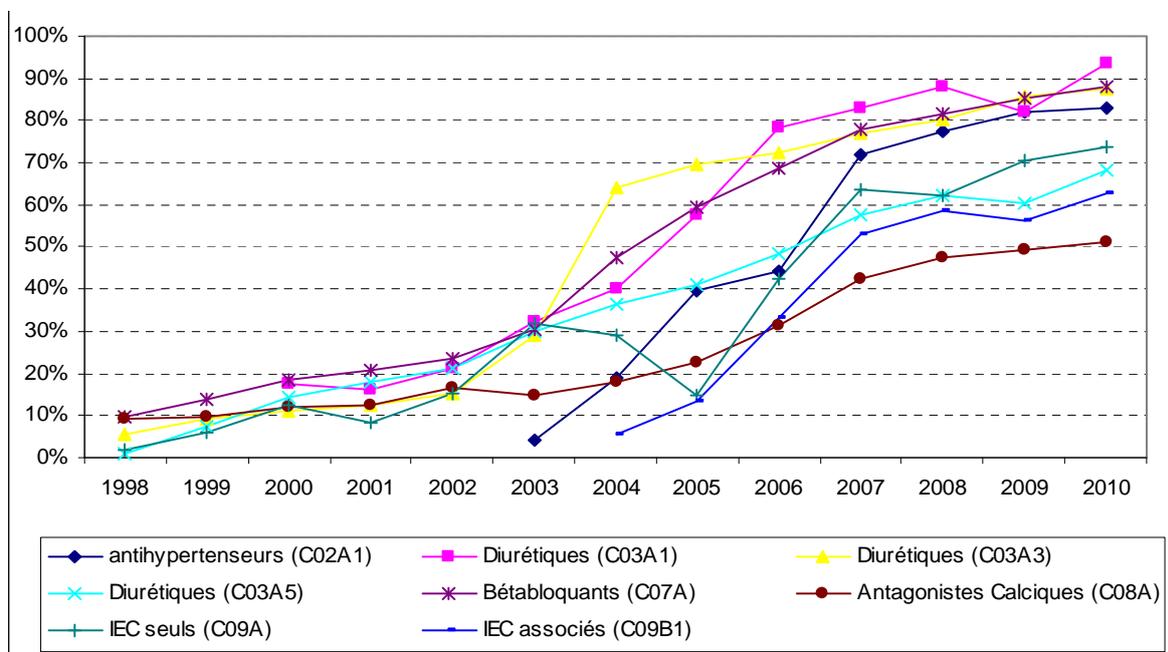
pression artérielle et sur l'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Ces deux paramètres combinés permettent de déterminer si le risque cardio-vasculaire est faible, moyen ou élevé. L'évaluation du risque cardio-vasculaire global prend en compte l'existence de facteurs de risque cardio-vasculaire (âge, tabagisme, antécédents, diabète, dyslipidémie), la présence d'une atteinte des organes cibles (hypertrophie ventriculaire gauche, microalbuminurie), et la présence de maladies cardio-vasculaires et rénales (insuffisance rénale, accident ischémique transitoire et accident vasculaire cérébral, insuffisance coronarienne, artériopathie). Cette modification des critères d'instauration du traitement antihypertenseur conduit à un élargissement de la population potentiellement traitée.

L'essor des génériques

On note sur la période une tendance globale à la baisse de l'indice de prix ; cette décroissance régulière s'observe notamment sous l'hypothèse de choc sur les volumes. Cette décroissance est conforme à la l'évolution générale de l'indice de prix des médicaments en France¹⁹. Elle s'explique notamment par l'arrivée progressive sur la période étudiée de médicaments génériques, dans la mesure où ces médicaments se caractérisent par un prix inférieur au prix des médicaments princeps.

En étudiant l'évolution de la part des génériques en volume par classe thérapeutique, on distingue une tendance commune aux différentes classes : accélération de la montée en charge des génériques à partir de 2002-2003 (**graphique 4**).

Graphique 4 : Evolution de la part des génériques par classe thérapeutique de 1998 à 2010



Source : GERS - DP, traitement Drees.

¹⁹ Source INSEE. Indice des prix à la consommation (annuel, ménages urbains employés ou ouvriers, Métropole+DOM, base 1998). Médicaments et autres produits pharmaceutiques, appareils et matériels thérapeutiques

Plusieurs éléments expliquent cette croissance : extension du périmètre des molécules concernées, et mise en place de mesures incitatives.

Tout d'abord, sur la période étudiée, de plus en plus de brevets tombent dans le domaine public ; les classes thérapeutiques sont concernées les unes après les autres en fonction de leur ancienneté. Concernant les sartans, les premiers génériques ont été commercialisés en cours d'année 2010, mais ne concernent qu'une molécule de cette classe en 2010. Il faut également souligner l'impact de la proportion de molécules génériques au sein d'une classe : tant qu'il reste une molécule non générique, elle tend à capter une part de prescription importante au sein de la classe.

Ensuite les mesures incitatives mises en place par l'assurance maladie expliquent également l'essor des médicaments génériques. Certaines de ces mesures concernent les professionnels : c'est le cas du droit de substitution accordé aux pharmaciens, ou encore des incitations à la prescription des médecins en dénomination commune internationale. D'autres mesures sont à destination des patients : c'est le cas de la dispense d'avance de frais conditionnée à l'acceptation de la délivrance de médicaments génériques, ou encore des tarifs forfaitaires de responsabilité (TFR) qui constituent des prix de référence pour le remboursement. Tous les médicaments appartenant à un groupe générique soumis à un TFR sont remboursés à ce tarif, y compris le princeps. Si l'assuré social refuse la substitution par le générique, il doit payer de sa poche la différence entre le prix du princeps et le prix du générique. Le **tableau 1** présente l'évolution sur la période 2003-2010 de la part des antihypertenseurs soumis au TFR.

Tableau 1 : Evolution de la part médicaments antihypertenseurs sous TFR entre 2003 et 2010

Année	Nombre de présentations soumises au TFR	Nombre total de présentations d'antihyper -tenseurs	Part des médicaments sous TFR sur l'ensemble des antihypertenseurs	Part des médicaments sous TFR sur l'ensemble des groupes génériques antihypertenseurs
2003	35	400	10%	24%
2004	35	454	8%	22%
2005	83	502	7%	21%
2006	104	739	6%	21%
2007	130	885	5%	22%
2008	140	903	5%	23%
2009	145	925	4%	22%
2010	150	940	3%	21%

Source : GERS - DP, traitement Drees

Cette proportion a tendance à décroître du fait de l'accroissement très rapide du nombre de présentations d'antihypertenseurs commercialisées.

Quand un TFR est instauré, les fabricants de princeps ont le choix entre deux attitudes : laisser le prix de leur princeps inchangé (au risque de perdre des parts de marché) ou aligner le prix du princeps sur le TFR (pour tenter de conserver ses parts de marché). Or environ 20% des princeps antihypertenseurs n'ont pas aligné leur prix sur celui des génériques²⁰. Si cette stratégie est sans conséquence sur les dépenses remboursées par l'Assurance maladie, elle impacte en revanche les dépenses valorisées à partir des chiffres de ventes, comme

²⁰ Sur 20 princeps soumis au TFR, 5 n'ont pas aligné leur prix sur le TFR.

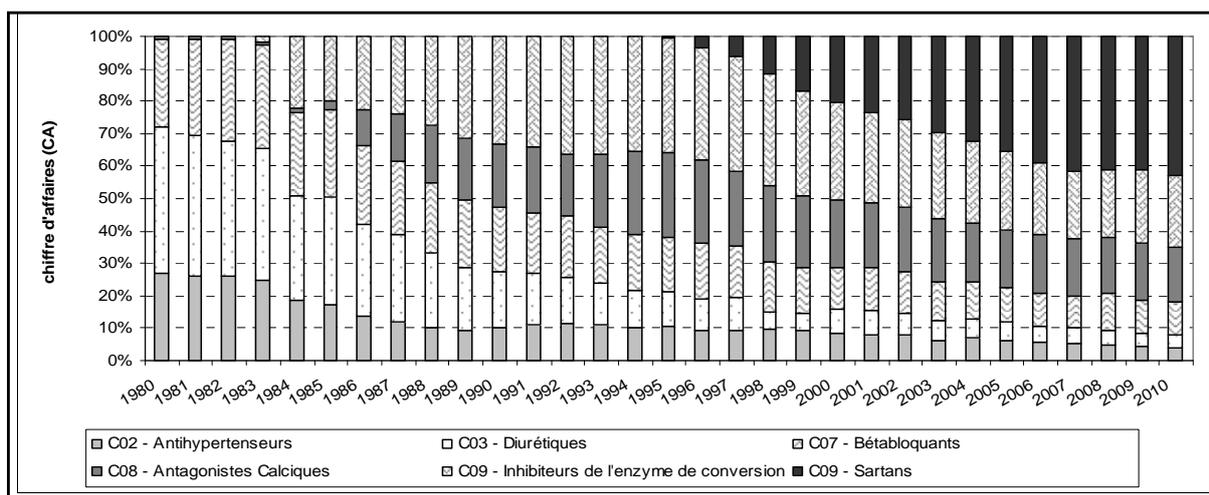
c'est le cas dans notre étude. Par ailleurs, même en l'absence de TFR, le prix des médicaments génériques est également régulé en France par les dispositions qui lient le niveau de prix des médicaments à leur niveau d'amélioration du service médical rendu : les génériques étant par définition des médicaments n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu, leur inscription au remboursement est conditionnée à l'existence d'une économie dans les coûts de traitement. Dans ces conditions, il est logique que le développement des génériques s'accompagne d'une diminution de l'indice de prix.

De fortes transformations en l'espace de 30 ans

Un renouvellement permanent des classes thérapeutiques en tête des ventes

En 1980, le marché est fortement dominé par les diurétiques qui représentent 45% des ventes. Les antihypertenseurs et les bêtabloquants représentent chacun 27 % des ventes cette même année. Ces parts de marché restent relativement stables jusqu'en 1983 même si l'avance des diurétiques se restreint d'année en année. L'arrivée des IEC en 1984 bouleverse cette répartition. Dès leur première année « pleine », ils représentent 22 % des ventes totales d'antihypertenseurs, et ils acquerront des parts de marché jusqu'en 1992. Parallèlement, les ventes d'antagonistes calciques commencent à se développer. Dès lors les antihypertenseurs centraux (C02), les bêtabloquants, les diurétiques ne cesseront de perdre des parts de marché : alors que ces trois classes représentaient 100 % des ventes en 1980, trente ans plus tard, elles représentent moins de 20 % des ventes totales d'antihypertenseurs (**graphique 5**).

Graphique 5 : Structure du marché des antihypertenseurs entre 1980 et 2007



Source : GERS - DP, traitement Drees.

De 1985 à 1995, ce sont les inhibiteurs calciques et les IEC qui présentent la plus forte contribution à la croissance du marché des antihypertenseurs. A compter de 1996, ce sont les sartans qui ont la contribution la plus importante et ils la conserveront jusqu'en 2010 (**graphique 7**). L'effondrement de la contribution des IEC et des inhibiteurs calciques à compter de 1999 s'explique par l'apparition des génériques au sein de ces classes.

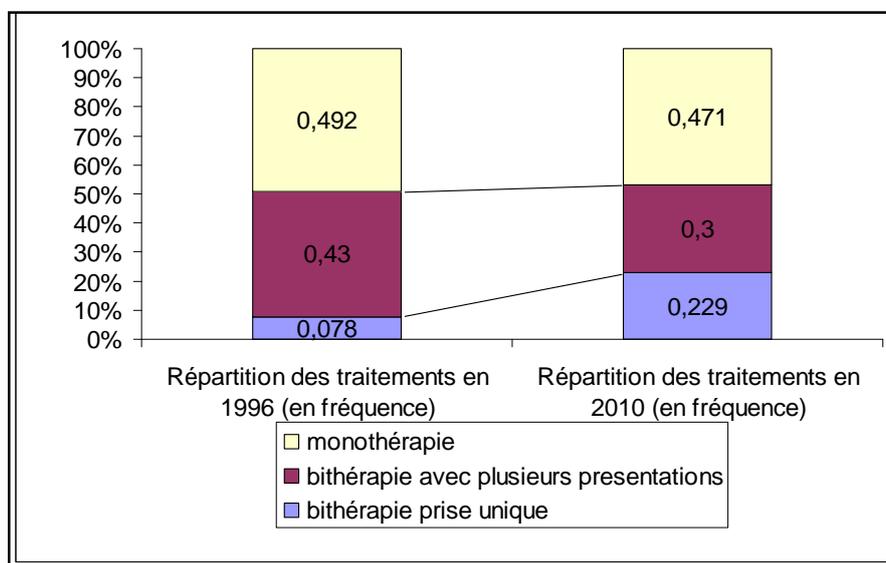
Tableau 2 : Les antihypertenseurs les plus prescrits dans le traitement de l'hypertension artérielle

Hypertension essentielle primitive	Nombre de prescriptions Septembre 2009 - Août 2010 (Milliers)	Nombre de prescriptions Septembre 2009 - Août 2010 (%)
Antagoniste de l'angiotensine II (sartan)	17 352	28%
Beta bloquant	12 563	20%
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	10 252	17%
Inhibiteur calcique	10 270	17%
Diurétique	7 300	12%
Antihypertenseurs centraux	4 000	6%
Total	61 737	100%

Source : Eppm - Ims Health, traitement Drees.

En 1996, en fréquence de prescription, 49,2% des traitements de l'hypertension artérielle étaient des monothérapies, 43 % des bithérapies avec plusieurs présentations et 7,8% des bithérapies en prise en unique (Frérot L, 2000). Le même état des lieux réalisé en 2010 (**graphique 8**) montre que la proportion de bithérapies en prise unique a fortement augmenté (22,9%), au détriment principalement de la bithérapie avec plusieurs présentations (30%) ; la fréquence des monothérapies est relativement stable sur la période étudiée (47,1%).

Graphique 8 : Evolution des traitements de l'hypertension artérielle entre 1996 et 2010



Les chiffres de 2010 sont cohérents avec ceux d'une enquête française réalisée en 2006 (Wagner, 2008) qui évaluait à 47% la proportion de monothérapies. L'industrie pharmaceutique s'est adaptée à la demande en proposant des médicaments associant plusieurs principes actifs : le nombre de présentations commercialisées des bithérapies en prise unique a en effet très fortement augmenté, ce qui favorise l'essor de leur prescription.

Une évolution parallèle des recommandations de prescription

La modification de la structure de la consommation des antihypertenseurs doit être mise en parallèle avec l'évolution des preuves scientifiques, et donc des recommandations cliniques entre 1997 et 2005. En 1997, seuls les diurétiques et les beta-bloquants sont clairement recommandés en première intention, car c'est pour ces deux classes que la capacité du traitement antihypertenseur médicamenteux à prévenir les événements cardiovasculaires est la mieux démontrée. En 2000, les inhibiteurs calciques²¹ et les IEC sont également proposés en première intention, bien qu'il soit rappelé que « les données probantes concernant les diurétiques ou les beta-bloquants sont encore actuellement les plus nombreuses ». En 2005, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II sont également utilisables en première intention ; ce sont donc 5 classes d'antihypertenseurs qui sont proposées en première intention. Les nouvelles classes thérapeutiques apparues sur le marché sur la période étudiée ont systématiquement été positionnées dans les recommandations en première intention peu de temps après leur commercialisation. L'explosion des ventes de sartans, plus coûteux que les IEC (surtout depuis que ces derniers sont génériques) a conduit les autorités de santé à préciser leur positionnement au travers d'une « fiche de bon usage des médicaments » diffusée par la HAS en octobre 2008 et actualisée en septembre 2010, sans toutefois modifier les recommandations de 2005. Ce document rappelle que « les données cliniques actuelles ne permettent pas de différencier les IEC et les sartans en termes d'efficacité antihypertensive et d'impact sur la morbi-mortalité. Leurs effets indésirables sont comparables, en dehors d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC mais cédant à l'arrêt du traitement. Les sartans étant plus coûteux que la plupart des IEC, il est recommandé de prescrire un IEC en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC ».

Concernant le choix monothérapie/bithérapie, depuis 1997, la prescription de première intention chez l'hypertendu est soit une monothérapie, soit une bithérapie fixe faiblement dosée indiquée en première intention. En cas de réponse insuffisante au bout de 4 semaines, une bithérapie ou une augmentation des doses sont envisagées. Il n'y a donc pas eu de changement majeur des recommandations de prescription sur ce point depuis 1997, le taux de monothérapie est d'ailleurs resté stable sur la période 1996-2007. On peut cependant noter que les classes d'antihypertenseurs dont les effets se potentialisent en association n'ont été précisées qu'en 2005 (encadré 1).

L'impact des recommandations de bonne pratique sur les prescriptions est controversé. Une enquête française réalisée en 1999 a montré notamment que 68% des malades présentant une pathologie susceptible d'induire le choix préférentiel d'une classe thérapeutique ont bénéficié de la prescription adaptée (Tilly, 2000). Une enquête similaire conduite plus récemment (Meneton, 2011) conclut à l'absence d'influence claire des recommandations sur le comportement de prescription des médecins généralistes. Au niveau international, il a été mis en évidence que les résultats des grandes études cliniques influencent la prescription d'antihypertenseurs, après un délai imputable à la diffusion des résultats auprès des médecins (Psaty, 1995), et d'autant plus qu'elles sont accompagnées d'un programme d'information des prescripteurs (Stafford RS, 2010). En 2002, la publication des résultats de l'étude ALLHAT, mettant en évidence l'équivalence entre les diurétiques thiazidiques et les IEC et les inhibiteurs calciques, s'est accompagnée dès 2003 d'une augmentation de la prescription des diurétiques aux Etats-Unis (Stafford RS, 2006). Malgré cette croissance en 2003, les diurétiques thiazidiques ne sont pas les

²¹ Dihydropyridines de longue durée d'action

médicaments antihypertenseurs les plus prescrits aux Etats Unis, contrairement aux recommandations de prescription. Quatre facteurs sont avancés pour expliquer ce point : la prescription des diurétiques en première intention n'est pas universellement acceptée (la perspective alternative est que toutes les classes d'antihypertenseurs sont équivalentes) ; ensuite, la tolérance à long terme des diurétiques, notamment sur le plan métabolique, est discutée ; ensuite parce que les IEC et inhibiteurs calciques sont indiqués chez des patients pour lesquels les diurétiques sont contre indiqués ou présentant certaines comorbidités, qui ne concerneraient toutefois pas plus de 30% des patients (Gu Q, 2006); enfin parce que les IEC et les inhibiteurs calciques sont de nouvelles classes thérapeutiques faisant l'objet de plus de publicité.

L'influence controversée des recommandations de prescription sur le comportement des médecins a conduit les financeurs à développer de nouvelles stratégies plus incitatives pour infléchir les comportements de prescription (Polton D, 2007). En Suède, des restrictions de remboursement ont permis de diminuer de 24% en un an le nombre d'initiations de traitement antihypertenseur par sartans (Wettermark B, 2010). En France, l'Assurance Maladie a été à l'origine de plusieurs actions dans ce domaine, formalisées dans les conventions signées entre l'Assurance maladie et les médecins : références médicales opposables, « entretiens confraternels » avec les praticiens conseil, campagnes d'information et de communication auprès du grand public, visites des délégués de l'Assurance maladie. En 2009 est apparue la première incitation financière à destination des prescripteurs, au travers de la mise en place d'un contrat rémunéré entre chaque médecin et l'Assurance maladie, appelé contrat d'amélioration des pratiques individuelles. Ce contrat s'appuie sur le suivi d'indicateurs de prescription parmi lesquels se trouve le ratio du nombre de boîtes d'IEC prescrites sur le nombre de boîtes d'IEC et de sartans prescrites. L'objectif est fixé à 55%, avec un objectif cible à 65%.

Conclusion

L'objectif de cette étude était d'analyser le rythme de croissance des dépenses en antihypertenseurs, évalué annuellement à 5,7% sur la période de trente ans 1980-2010 (soit +2,6 % en monnaie constante). Ce taux apparaît toutefois légèrement inférieur au rythme de croissance annuel moyen de la valeur du poste médicaments dans la Consommation de Soins et de Biens Médicaux (CSBM) sur la période 2000-2005 (Fenina, Le Garrec, Duée, 2009). D'autres classes thérapeutiques affichent d'ailleurs des rythmes de croissance bien supérieurs. Sur la période 1980-2001, la valeur du marché des anti déprimeurs a par exemple cru de 9,8% par an en moyenne (Amar, Balsan ; 2004) quand celui des anti-acides et des anti-ulcéreux progressait à un rythme moyen de 9,3%/an sur la période 1980-2000 (Balsan, Chambareteau, 2002).

Cependant, plusieurs facteurs rendent la question du coût de prise en charge de l'hypertension artérielle particulièrement préoccupante. L'analyse des facteurs déterminants de la croissance de la dépense d'antihypertenseurs permet en effet d'apporter un éclairage sur les dépenses futures de cette classe. S'il est vraisemblable que la baisse de l'indice des prix va se poursuivre, notamment avec le développement des génériques des antagonistes de l'angiotensine II, il est également certain que les facteurs contribuant à la hausse des dépenses vont se renforcer, à commencer par l'épidémiologie de l'hypertension et plus généralement du risque cardiovasculaire (Kildermoes HW, 2010), sans oublier les innovations issues de l'industrie pharmaceutique pour répondre à la demande de cet énorme marché potentiel : nouvelles classes thérapeutiques,

dont on voit des prémises avec les inhibiteurs de rénine ; poursuite de l'extension des indications des antihypertenseurs au-delà de la stricte prise en charge de l'hypertension ; commercialisation permanente de nouveaux dosages, de nouvelles formes pharmaceutiques et de nouvelles associations de principes actifs. Côté régulation, la croissance n'a jusqu'alors pas été bien maîtrisée malgré des actions sur les prix, les incitations à l'utilisation des génériques, ou la diffusion de recommandations de prescription. Reste à savoir quelle sera l'efficacité d'un nouveau mécanisme de régulation, le paiement à la performance issu de la convention médicale de 2011.

Bibliographie

- Allemand H. et alii (2007) : « Hypertension artérielle et facteurs de risques associés : évolutions des traitements entre 2000 et 2006 », Points de repère n°10, octobre 2007.
- Amar E., Balsan D. (2004) : « Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001 », Etudes et Résultats n°285, mai 2002.
- Fenina A., Le Garrec MA, Duée M. (2009), « Les comptes nationaux de la santé en 2008 », Etudes et Résultats n°701, septembre 2009.
- Frérot L., Le Fur P., Le Pape A., Sermet C. (2000), « L'hypertension artérielle en France : prévalence et prise en charge thérapeutique », Biblio n°1289, CREDES.
- Gu Q, Paulose-Ram R, Dillon C, Burt V., « Antihypertensive medication use among US adults with hypertension », Circulation. 2006 Jan 17;113(2):213-21.
- HAS (2005), « Prise en charges des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle », Synthèse des recommandations professionnelles.
- Kildemoes HW, Andersen M, Støvring H, « The impact of ageing and changing utilization patterns on future cardiovascular drug expenditure: a pharmacoepidemiological projection approach. ». Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Dec;19(12):1276-86
- Meneton P, Ricordeau P, Weill A, Tuppin P, Samson S, Allemand H, Durieux P, Ménard J. « Evaluation of the agreement between guidelines and initial antihypertensive drug treatment using a national health care reimbursement database. » Eval Clin Pract. 2011 Jan 30
- Psaty BM, Koepsell TD, Yanez ND, Smith NL, Manolio TA, Heckbert SR, Borhani NO, Gardin JM, Gottdiener JS, Rutan GH, et al, « Temporal patterns of antihypertensive medication use among older adults, 1989 through 1992. An effect of the major clinical trials on clinical practice? », JAMA. 1995 May 10;273(18):1436-8.
- Polton D, Ricordeau P, Allemand H., « Peut-on améliorer à la fois la qualité et l'efficacité de la prescription médicamenteuse ? Quelques enseignements tirés de l'expérience de l'assurance maladie française. » Revue Française des Affaires Sociales, 2007, n°3-4
- Samson S, Ricordeau P, Pepin S, Tilly B, Weill A, Allemand H (2007), « Hypertension artérielle et facteurs de risques associés : Une nouvelle étude de l'Assurance Maladie sur les évolutions entre 2000 et 2006 », Point d'information mensuel, 19 octobre 2007.
- Stafford RS, Monti V, Furberg CD, Ma J., « Long-term and short-term changes in antihypertensive prescribing by office-based physicians in the United States. » Hypertension. 2006 Aug;48(2):213-8.
- Stafford RS, Bartholomew LK, Cushman WC, Cutler JA, Davis BR, Dawson G, Einhorn PT, Furberg CD, Piller LB, Pressel SL, Whelton PK; ALLHAT Collaborative Research Group, « Impact of the ALLHAT/JNC7 Dissemination Project on thiazide-type diuretic use. ». Arch Intern Med. 2010 May 24;170(10):851-8.
- Tilly B, Guilhot J, Salanave B, Fender P, Allemand H. « Hypertension artérielle : quels traitements, quels résultats . » Adsp n°32 septembre 2000.
- Wagner et alii (2008) : « Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa », BEH thématique 49-50/16 décembre 2008.
- Wettermark B, Godman B, Neovius M, Hedberg N, Mellgren TO, Kahan T. « Initial effects of a reimbursement restriction to improve the cost-effectiveness of antihypertensive treatment. », Health Policy. 2010 Mar;94(3):221-9

Encadré 1 : classes thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de l'hypertension artérielle

Cinq classes d'antihypertenseurs sont recommandées en première intention dans l'hypertension artérielle essentielle non compliquée (HAS, 2005). Par ordre chronologique d'apparition sur le marché, il s'agit des classes suivantes :

- les beta-bloquants
- les diurétiques thiazidiques
- les inhibiteurs calciques
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- les antagonistes de l'angiotensine II (ARAII).

Ces classes se différencient par leur mécanisme d'action pharmacologique, par leurs indications, par leur profil d'effets indésirables, de contre-indications et d'interactions médicamenteuses.

Dans certaines conditions, des associations d'antihypertenseurs peuvent également être prescrites. En pratique, les associations préférentielles suivantes sont recommandées :

- bêta-bloquant et diurétique thiazidique ;
- diurétique thiazidique et IEC (ou diurétique thiazidique et ARA-II) ;
- bêta-bloquant et inhibiteur calcique de type dihydropyridine ;
- inhibiteur calcique et IEC (ou inhibiteur calcique et ARA-II) ;
- inhibiteur calcique et diurétique thiazidique.

Encadré 2 : données utilisées

Plusieurs bases de données ont été mobilisées pour cette étude. D'un côté, un appariement original de deux sources, les données de la Direction de la Prévision et les données du GERS²², a permis de réaliser les analyses rétrospectives du marché des antihypertenseurs sur une période très longue, allant de 1980 à 2007. Le GERS collecte des informations sur les ventes de médicaments sur le secteur de la médecine de ville et le secteur hospitalier. Ces données permettent d'avoir des informations sur les prix, les quantités vendues et donc le chiffre d'affaire au niveau le plus fin de la nomenclature des produits pharmaceutiques (code CIP pour la ville, code UCD pour l'hôpital). Pour les besoins de cette étude, seules les ventes relatives aux antihypertenseurs ont été conservées²³. Les données du GERS étant mensuelles, il a fallu les annualiser, puis les différentes années disponibles ont été compilées en une base unique couvrant la période 1998-2007. Au final, la base ainsi constituée indique pour chaque présentation le libellé, le code CIP, la classe thérapeutique (code Ephmra), et pour chacune des années considérées le taux de remboursement par la Sécurité sociale, le prix public toutes taxes comprises de chaque présentation, ainsi que les chiffres d'affaires hors taxe correspondants aux volumes des ventes des laboratoires aux pharmacies.

²² Le GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques) est un Groupement d'Intérêt Economique qui regroupe la majeure partie des Laboratoires Pharmaceutiques présents en France. Le GERS collecte les données de ventes directes et indirectes auprès des Laboratoires Pharmaceutiques adhérents du GERS et de Grossistes Répartiteurs, afin de diffuser aux adhérents des études statistiques.

²³ Les antihypertenseurs correspondent au code C02 « Antihypertenseurs », C03 « Diurétiques », C07 « Bêtabloquants », C08 « Antagonistes calciques » et C09 « médicaments agissant sur le système Rénine angiotensine » de la classification Ephmra.

Pour élargir la période d'étude et permettre de remonter plus loin dans le temps, nous avons mobilisé une autre source : la base pharmacie de la Direction de la prévision²⁴. Cette base longitudinale fournit des informations de ventes comparables aux données du GERS ville, mais sur une période différente, puisqu'elle couvre la période 1980-1997. Portant sur le champ des médicaments remboursables, elle indique pour chaque présentation : son code CIP, sa classe thérapeutique (selon la classification du Vidal), et pour chacune des années recensée dans la base, le chiffre d'affaire hors taxes et toutes taxes comprises, ainsi que les quantités vendues²⁵. A nouveau, seuls les antihypertenseurs ont été conservés.

Encadré 3 : Calcul des indices de Paasche et de Laspeyres

Pour décomposer la croissance en valeur (€) entre ce qui relève d'une croissance des prix d'une part et d'une croissance des volumes d'autre part, nous utilisons les indices de Paasche et de Laspeyres. Toutefois, dans le cas particulier du médicament, compte tenu des apparitions et des disparitions récurrentes de nouveaux produits, certaines options méthodologiques sont à prendre : nous rappelons ci-dessous brièvement.

La dynamique de la valeur (en euros) C des ventes d'antihypertenseurs peut être décomposée entre ce qui relève de la dynamique des prix d'une part, et de ce qui relève de la dynamiques des volumes (ou quantités) d'autre part. En effet, le taux de croissance $C_{t/t-1}$ des ventes d'antihypertenseurs entre l'année $t-1$ et l'année t s'écrit :

$$C_{t/t-1} = \frac{\sum_i p_{i,t} \times q_{i,t}}{\sum_i p_{i,t-1} \times q_{i,t-1}}$$

avec $p_{i,t}$ le prix d'une présentation i l'année t et $q_{i,t}$ les quantités achetées. Par un petit jeu d'écriture, $C_{t/t-1}$ s'écrit aussi comme le produit suivant :

$$C_{t/t-1} = \underbrace{\frac{\sum_i p_{i,t} \times q_{i,t}}{\sum_i p_{i,t} \times q_{i,t-1}}}_{P_{t/t-1}} \cdot \underbrace{\frac{\sum_i p_{i,t} \times q_{i,t-1}}{\sum_i p_{i,t-1} \times q_{i,t-1}}}_{L_{t/t-1}}$$

Le premier facteur $P_{t/t-1}$ est l'indice de Paasche des volumes. Cet indice rapporte la valeur des ventes d'une période donnée à la valeur fictive des ventes de l'année précédente et des prix de l'année courante. Les prix étant figés, cet indice mesure bien l'effet de l'augmentation des volumes uniquement. Le deuxième facteur $L_{t/t-1}$ est l'indice de Laspeyres des prix. Cet indice rapporte la valeur fictive des ventes calculées à partir des quantités de l'année précédente et des prix de l'année courante à la valeur des ventes de l'année précédente. Les volumes étant figés, cet indice mesure bien l'effet d'une augmentation des prix uniquement.

²⁴ Aujourd'hui refondue dans la Direction Générale du Trésor.

²⁵ Ces données sont issues des déclarations annuelles effectuées par les laboratoires pharmaceutiques auprès de l'Afssaps et de la DGCCRF.

Une période d'étude large permet d'observer l'apparition de nouveaux produits sur le marché des antihypertenseurs. Mais comment prendre en compte ces nouveaux produits dans le calcul des indices de Paasche et de Laspeyres ? En particulier, quelles valeurs q_{t-1} et p_{t-1} attribuer à un produit qui apparaît à la date t et donc pour lequel les quantités q_{t-1} et p_{t-1} ne sont *a priori* pas définies ? Face à ce problème, deux approches sont habituellement retenues (Insee méthodes n°81-82.).

La première consiste à supposer que l'apparition d'un nouveau produit correspond pour ce produit à un choc sur le prix. C'est pourquoi, on suppose qu'à la date $t-1$ précédant l'apparition du nouveau produit, le prix de celui-ci est nul tandis que son volume a déjà la même valeur qu'à la date ultérieure t . Dans cette première approche, on suppose que : $p_{t-1} = 0$ et $q_{t-1} = q_t$.

La deuxième approche est symétrique de la première. Elle consiste à supposer que l'apparition d'un nouveau produit correspond pour ce produit à un choc sur le volume. C'est pourquoi on suppose qu'à la date $t-1$ précédant l'apparition du nouveau produit, le volume de celui-ci est nul tandis que son prix a déjà la même valeur qu'à la date ultérieure t . Au final, dans cette deuxième approche, on suppose que : $q_{t-1} = 0$ et $p_{t-1} = p_t$.

Par construction, l'hypothèse d'un choc sur les prix se traduit par une hausse des prix quand de nouveaux médicaments plus chers arrivent sur le marché, alors que l'hypothèse d'un choc sur le volume laisse les prix inchangés. Dans le premier cas, on ne tient pas compte de l'effet qualité des nouveaux médicaments, alors que dans le deuxième cas, on suppose implicitement que la hausse de prix est en réalité un effet qualité, ce qui se traduit par une hausse des volumes. $P_{t/t-1} L_{t/t-1}$

Encadré 4 : Enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM)

L'utilisation de l'enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) réalisée par IMS-Health a permis d'étudier plus finement les comportements de prescription d'antihypertenseurs des médecins au cours de la période allant de septembre 2006 à août 2007. L'Enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) a pour objet de suivre de manière détaillée l'évolution des prescriptions des médecins libéraux en France. Chaque trimestre, 835 médecins (dont 435 spécialistes) sont interrogés pendant sept jours consécutifs. Pour un an, l'EPPM porte sur les ordonnances d'environ 2 000 praticiens médecins généralistes ou spécialistes exerçant en pratique libérale en France métropolitaine. Elle enregistre le(s) diagnostic(s) d'une prescription médicamenteuse ainsi que des informations complémentaires telles que la date et le lieu de la séance, le sexe, l'âge et la profession du patient. Les résultats bruts sont ensuite redressés afin de les étendre à l'ensemble des médecins français. Les données sont issues d'un échantillon, elles sont donc extrapolées pour refléter une image globale des motifs de prescriptions. Les données présentées dans cette étude sont les données après redressement proposé par IMS-Health. Le Taux de redressement étant élevé, les résultats doivent être considérés avec prudence.

Coût de la polyarthrite rhumatoïde en France : comparaison léflunomide/étanercept

Blandine Juillard-Condât¹, Arnaud Constantin¹, Anne Cambon-Thomsen¹, Robert Bourrel²
et Florence Taboulet¹

1 INSERM U558, Droit de la Pharmacie et Economie de la Santé, Toulouse, France

2 Echelon Régional du Service Médical de l'Assurance Maladie Midi Pyrénées, Toulouse, France

Texte reçu le 31 juillet 2006 ; accepté le 6 avril 2007

Mots clés :
polyarthrite rhumatoïde ;
coût de la pathologie ;
anti-TNF α , léflunomide

Résumé – Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été profondément modifié avec l'apparition en 1999 des anti-TNF α . Peut-on faire l'hypothèse que le coût de ces traitements innovants, dont la supériorité clinique par rapport aux traitements traditionnels est prouvée, est partiellement compensé par une diminution de la consommation des autres ressources de santé ?

Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée dans la région Midi-Pyrénées, du point de vue de l'Assurance Maladie pour comparer les ressources consommées entre deux cohortes de patients, l'une traitée par étanercept (Enbrel[®]) et l'autre par léflunomide (Arava[®]). Ont été inclus 253 patients dans la cohorte étanercept et 539 dans la cohorte léflunomide. Le coût moyen annuel attribuable à la PR d'un patient traité par étanercept est de 13 936 € contre 5 764 € pour un patient traité par léflunomide. Les coûts évités par le recours à l'étanercept ne permettent pas de compenser le coût élevé de la spécialité pharmaceutique.

Keywords:
rheumatoid arthritis;
cost of illness;
anti-TNF α ;
leflunomide;
etanercept

Abstract – Cost of Rheumatoid Arthritis in France: Comparison Leflunomide/Etanercept. Treatment of rheumatoid arthritis was deeply modified with the availability since 1999 of anti-TNF α . The clinical superiority of these drugs compared to traditional treatments is proven, but can one make the assumption that the cost of these innovating treatments is partially compensated by a reduction of consumption of other health resources?

A retrospective observational study was carried out in the Midi-Pyrenees area, from the point of view of health insurance, to compare the consumed health resources between two cohorts of patients, one treated by etanercept (Enbrel[®]) and the other by leflunomide (Arava[®]). Two hundred and fifty three patients were included in the etanercept cohort and 539 in the leflunomide cohort. The average annual PR cost for a patient treated with etanercept is 13 936 € and 5 764 € for a patient treated with leflunomide. The health costs avoided by recourse to etanercept do not compensate the high cost of this drug.

Introduction

En France, la consommation des anti-TNF α [TNF : tumor necrosis factor] est en progression constante depuis leur autorisation de mise sur le marché en 1999. Les essais cliniques^[1] et les études observationnelles réalisés sur l'étanercept (Enbrel[®]) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) démontrent la supériorité de ses effets en terme de contrôle de la progression des lésions radiographiques, versus méthotrexate^[2] et versus léflunomide (Arava[®]).^[3] Le statut fonctionnel du patient constitue le principal facteur prédictif des coûts chez les patients atteints de PR.^[4] Si en terme de coût

de traitement, les anti-TNF α dépassent largement les traitements traditionnels, peut-on faire l'hypothèse que l'efficacité de ces médicaments innovants se traduira par une réduction de la consommation de soins ? Dans un contexte de limitation des ressources, le poids économique de ces prescriptions rend nécessaire une réflexion sur l'accès à ces traitements. Pour nourrir cette réflexion et permettre une prise de décision rationnelle, la connaissance du profil réel de consommation de ressources des patients concernés est primordiale. Seule une étude observationnelle peut apporter une réponse pertinente à cette question, et une comparaison avec les autres traitements de la PR s'avère nécessaire.



Original article

Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis (RA): Results from a French observational study

Blandine Juillard-Condât^{a,*}, Arnaud Constantin^a, Anne Cambon-Thomsen^a,
Robert Bourrel^b, Florence Taboulet^a

^a INSERM U558, 37 allée Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex, France

^b Echelon Régional du Service Médical de l'Assurance Maladie Midi Pyrénées, Toulouse, France

Received 7 November 2006; accepted 17 April 2007

Available online 27 August 2007

Abstract

Introduction: Economical impact of rheumatoid arthritis (RA) has been widely modified thanks to TNF inhibitors. Our study aims to estimate the impact etanercept prescription, in term of health resources consumption, within a regional cohort of French RA patients.

Methods: The study included 148 RA patients, with a mean follow-up duration of 343 days before and after etanercept initiation. Data were anonymously collected from ERASME database of French Health Insurance in Midi-Pyrénées region. A patient-by-patient microcosting approach was performed.

Results: The average annual cost per patient, attributable to RA, was 2.8 times higher after treatment by etanercept than before (15,148.57€ versus 5248.95€). We observed a rise in pharmaceutical costs, from 11.7% of direct medical costs before to 69.7% after etanercept initiation (120.12€ versus 9995.23€). We observed a small decrease particularly for NSAIDs (142.14€ versus 102.21€) and physiotherapy (286.40€ versus 138.77€). Attributable act costs and indirect costs did not differ before and after etanercept initiation.

Discussion: In this short-term study, initiation of etanercept in RA patients did not come along with a decrease of consumption of health resources. Long-term studies are needed to reveal a potential economical advantage as a consequence of the clinical, structural and functional efficacy of anti-TNF.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Cost of illness; TNF inhibitors

1. Introduction

Economical impact of rheumatoid arthritis (RA) has been widely modified when TNF inhibitors came onto the market. The economical weight of prescriptions of TNF inhibitors in a context of limitation of assigned resources makes necessary reflection on the impact of such treatments on costs of RA. To address this issue and to allow making rational decision, the knowledge of the actual pattern of health resources consumption by RA patients is essential. Observational studies comparing the costs of RA before and after the initiation of a TNF inhibitor therapy can provide a relevant answer to this question. Indeed,

whereas in terms of costs of treatment, TNF inhibitors widely exceed traditional DMARDs, one can make the hypothesis that the cost of these very effective drugs is offset by a reduction of consumption of other health resources. The objective of this study was to estimate the impact of the prescription of a TNF inhibitor, in term of health resources consumption, within a regional cohort of French RA patients, studied before and after initiation of etanercept treatment.

2. Methods

2.1. Inclusion criteria and data collection

RA patients from the Midi-Pyrénées region were included in the present observational study if they had at least one

* Corresponding author.

E-mail address: jblandine@caramail.com (B. Juillard-Condât).

SMR et ASMR : quelle utilité dans le contexte hospitalier ?

BLANDINE JUILLARD-CONDAT¹
MARIE-CLAUDE DURAND²
FLORENCE TABOULET¹

¹ Service de droit pharmaceutique et économie de la santé,
INSERM U 558, Université Paul Sabatier Toulouse III, Faculté des Sciences pharmaceutiques,
Droit pharmaceutique et Economie de la santé, INSERM U558, IFR 126 Santé Société,
31062 Toulouse Cedex 09, France

² Pôle Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

RÉSUMÉ

La commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) est chargée d'établir la liste des médicaments référencés dans l'établissement de santé. Ces choix locaux résultent d'une évaluation décentralisée des médicaments, qui fait suite à une évaluation centralisée. Comment s'articulent ces deux évaluations ? En quoi le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), évalués au niveau national par la Haute autorité de santé (HAS) sont-ils utiles au niveau local ? Une analyse de la disponibilité des avis de la commission de la transparence (CT), ainsi que des niveaux de SMR et d'ASMR des médicaments référencés au CHU de Toulouse en 2005 a été réalisée. Le nombre de spécialités pharmaceutiques référencées est 1.696, âge moyen 13,4 années [6,5], et prix unitaire moyen 48,4 € [194,2]. Un avis de la CT est disponible pour 733 médicaments référencés, soit 43,2 %. Parmi les médicaments ayant un avis, 98,1 % des avis évaluent explicitement un niveau de SMR, et 60,1 % un niveau d'ASMR. L'ancienneté moyenne des avis est 29,7 mois [21,9]. Parmi les médicaments référencés ayant fait l'objet d'une évaluation du SMR, 93 % ont un SMR important. L'ASMR n'est évaluée explicitement que pour 16 % des médicaments référencés. Parmi eux, 17 % ont une ASMR niveau I ou II, 15 % niveau III, 13 % niveau IV, et 38 % niveau V. Les avis

Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes

Adeline Gallini,^{1,2} Blandine Juillard-Condat,^{1,2,3,4} Marie-Claude Saux^{5,6}
& Florence Taboulet^{1,2,3}

¹INSERM, UMR 1027 Epidémiologie et analyses en santé publique: risques, maladies chroniques et handicaps, ²Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, ³Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Faculté des sciences pharmaceutiques, Service de droit pharmaceutique et d'économie de la santé, ⁴CHU de Toulouse, Service Pharmacie, Toulouse, ⁵Université Bordeaux 2, Faculté des sciences pharmaceutiques, Service de pharmacie clinique and ⁶CHU de Bordeaux, Service Pharmacie, Bordeaux, France

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Variations in hospital drug formularies have been reported in Germany and the Netherlands for competitive classes.
- Since a spill-over effect on the community may be expected, assessment of hospital formularies is needed.
- No study has yet explored French hospitals' drug formularies.

WHAT THIS STUDY ADDS

- Large variations in the number and the nature of selected drugs were found among French university hospitals for competitive classes.
- The wide range in the number of selected drugs suggests an unaccomplished rationalization process by some hospitals.

Correspondence

Dr Adeline Gallini, INSERM, UMR 1027 Epidémiologie et analyses en santé publique, Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Faculté de médecine, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.
Tel.: +33 5 6114 56 20
Fax: +33 5 6114 56 23
E-mail: adeline.gallini@gmail.com

Keywords

decision-making, drug selection, formulary, hospital

Received

26 January 2011

Accepted

19 April 2011

Accepted Article

26 April 2011

AIM

To give a panorama of the selectivity and agreement of French university hospitals' drug formularies (HDF) for nine competitive classes.

METHODS

All university hospitals were asked to send their HDF and selection criteria as of January 2009 for nine competitive pharmacological classes (proton pump inhibitors, serotonin antagonists, low molecular weight heparins, erythropoietins, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, statins, α -adrenoreceptor antagonists and selective serotonin re-uptake inhibitors). Selectivity of HDF was estimated by the percentage of drug entities selected by the hospital within the pharmacological class. Agreement between hospitals was assessed with modified kappa coefficients for multi-raters.

RESULTS

Twenty-one out of the 29 hospitals agreed to participate. These hospitals selected between 34% and 63% of the drug entities available for the nine classes, which represented 18 to 35 agents. Regarding the nature of chosen drug entities, the overall level of agreement was 'fair' and varied with pharmacological classes. Selection criteria were sent by only 12 hospitals. The technical component was the most important element in all hospitals. The weight of the economic component varied between 20% and 40% in the tender's grade.

DISCUSSION

Large variations were seen in the number and nature of drugs selected by university hospitals which can be attributable to two successive decision-making processes (evaluation by the Drug and Therapeutics Committee followed by the purchasing process).

Introduction

In 2008, hospital drug expenditure represented 5300 million Euros in France [1]. This figure has dramatically increased in recent years (+128% between 1998 and 2008 and +8% between 2007 and 2008 [1]), while the objective rise of global hospital expenditure ('ONDAM') was fixed to less than 3% each year over the last 10 years. This is of growing concern as resources are becoming scarcer and scarcer in the current context of economic difficulty and an ageing society. Improving the rationalization of drug use and the practice of evidence-based medicine are ways to contribute to limit expenditure [2].

In hospitals, Drug and Therapeutics Committees (DTCs) are the principal promoters of these actions. In France, these committees were legally instituted in 2000, after they had been first mentioned in 1976 by the Department of Health. Since a recent law in July 2009, the existence of DTCs is not compulsory anymore. Nevertheless, their mission is still mentioned in the law, and in practice, DTCs seem to still exist in most hospitals. They are mainly composed of physicians and pharmacists (in some hospitals also of clinical pharmacologists) and their main purpose is to improve rational drug use. In particular, the DTC is responsible for drawing up the hospital drug formulary (HDF), which is the list of medicines recommended in the hospital. The selected drugs should present the best compromise between efficacy, safety and cost. Usually, this list is a selection of one or a few drugs from the pharmacological classes needed in the hospital. The HDF is usually re-assessed every year or every 2 years. Only the drugs listed in the HDF are kept in stock by hospitals. Routinely, physicians must comply with the formulary for inpatients' care (exceptionally, they can justify prescribing another product for one single patient), but are free to prescribe any drug to outpatients. In France, no national formulary or list of therapeutic equivalences is defined. Thus, each DTC leads its own evaluation in order to meet the patients' needs.

After that local evaluation, each hospital pharmacy runs the procurement process yearly or every 2 years, following the rules of the code on public procurement. The code specifies that any time it is applicable, buyers must resort to invitations to tender. When opening bids, the Tender Evaluation Committee (assisted by pharmacists) reviews the tenders and makes a choice between them using pre-established selection criteria. The code on public procurement stipulates that the winning tender should be the one offering the best value for money. This succession of stages of evaluation and procurement makes each hospital's choice of drugs more or less unique.

Authors have suggested that the nature and range of agents on the formulary for specific groups of drugs is a valuable indicator of DTC performance [3, 4]. To our

knowledge, no study has yet been published presenting drug hospital formularies and their variations in France. This article aims to give a panorama of formularies and of purchasing selection criteria of French university hospitals for nine competitive pharmacological classes. Especially, we focused on the HDF selectivity, some of its determinants and the level of agreement between HDFs.

Methods

Setting and study design

The study was carried out in the 29 French university hospitals (27 in Metropolitan France and two in the Caribbean Sea) in January 2009. It was a cross-sectional survey by questionnaire.

Data collection

Each pharmacist, responsible for drug purchasing in the 29 French university hospitals, was contacted over the phone in March 2009 in order to participate in this research. An E-mail was sent the same day. The pharmacists were asked to send the list of chosen drug products (with brand names) in their hospitals as of January 1 2009 for the nine identified pharmacological classes. They were also asked to send the list of criteria they used to sort tenders. That information could be sent in any form in order to increase the participation rate (i.e. even copies of the printed formulary were accepted). Two reminders were sent by E-mail in April and May 2009.

Nine classes were chosen because of their wide range of competitive drug entities and products. Therapeutic equivalence is usually recognized among these agents (a review for the class of statins is available elsewhere [5]) even if drug licences are not strictly identical for all drugs. These drug groups were concurrent with the ones previously discussed in the literature [4, 6–8]. The classes were identified with their code in the World Health Organization collaborating centre (<http://www.whocc.no>) anatomical, chemical and therapeutical (ATC) classification [9]:

- 1 proton pump inhibitors (PPI) (ATC code: A02BC),
- 2 serotonin (5HT₃) antagonists (setrons) (A04AA),
- 3 low-molecular-weight heparins (LMWH) (B01AB04 to B01AB08 and B01AB10),
- 4 erythropoietins (EPO) (B03XA),
- 5 angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) (C09AA),
- 6 angiotensin II receptor antagonists (ARA) (CA9CA),
- 7 HMG CoA reductase inhibitors (statins) (C10AA),
- 8 α -adrenoreceptor antagonists (AAA) used in benign prostatic hypertrophy (G04CA),
- 9 selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) (N06AB).

Data analysis

Selectivity of HDF was estimated by the selection rate, i.e. the percentage of drug entities selected by the hospital within the pharmacological class (the higher the selection rate, the lower the selectivity). Correlation between selectivity and some hospital characteristics was assessed with Spearman rank coefficients. Studied determinants were characteristics of the hospital size (number of hospital sites, number of beds, occupied bed days, number of admissions in 2008), of its level of specialization (number of authorized activities, percentage of the activity dedicated to benign care) and of its patients (mean age of patients, percentage of patients older than 80 years). These determinants were extracted from the annual statistics of hospitals from the French Department of Health [10]. Information was not available for overseas hospitals which were then excluded from the analysis of determinants. Due to the small number of hospitals, we were not able to perform a multivariate analysis. Difference in selectivity according to pharmacological classes was tested by a Kruskal & Wallis *H*-test.

Level of agreement between hospitals on the choice of each drug entity was assessed with modified kappa coefficients for multi-raters [11, 12]. It is to be noted that kappa coefficients may seem paradoxical in the case of a very high prevalence (here a high selection rate) [13]. As a rough guide, magnitude guidelines were used to qualify the degree of agreement [14]. It was said to be slight for $\kappa \leq 0.20$, fair for $0.21 < \kappa \leq 0.40$, moderate for $0.41 < \kappa \leq 0.60$, substantial for $0.60 < \kappa \leq 0.80$ and excellent for $\kappa > 0.80$.

Statistical analysis was performed with SAS® software (version 9.2, SAS institute, Cary, NC, USA).

Results

Twenty-one out of the 29 hospitals sent at least their formulary (72% of hospitals, representing 81% of the beds of university hospitals in France). Twelve of them also sent their selection criteria for purchasing.

Study of HDF variations

Quantitative variations: selectivity Table 1 shows a summary of the numbers of drug entities and products chosen by each hospital for each class. Hospitals selected between 34 and 63% of drug entities available for the nine classes (Figure 1), which represented 18 to 35 agents. Larger variations were seen in the selection of drug products which ranged from 38 to 112 across hospitals.

Nine hospitals picked less than 50% of the drug entities available. Among them, three hospitals were particularly restrictive (17, 18, 20, Figure 1). Two of these hospitals were located overseas where difficulty of drug availability may play a part in this selectivity.

No significant relationship was found between selectivity and the hospital level of specialization or the age of patients. Among hospital size characteristics, a non-significant trend towards a positive correlation was observed. The strongest correlation was observed with the number of hospital sites ($r = 0.44$, $P = 0.06$): the more hospital sites, the less selectivity.

Table 1

Variations in number of drug entities and drug products in the formularies of the 21 responding hospitals

Pharmacological classes	Available drug entities	Chosen drug entities					Chosen drug products			
		Min	Max	Median	IQ range	Median %*	Min	Max	Median	IQ range
Proton pump inhibitors (PPI)	5	1	4	2	1–2	40.0	2	7	4	3–6
Serotonin (5HT ₂) antagonists (setrons)	3	1	3	1	1–2	33.3	1	10	5	4–6
Low-molecular-weight heparins (LMWH)	4	1	4	2	1–2	50.0	4	18	8	6–9
Erythropoietins (EPO)	5	1	4	3	3–3	60.0	6	33	23	18–28
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)	13	2	10	5	4–6	38.5	6	23	12	9–14
Angiotensin II receptor antagonists (ARA)	7	1	6	4	3–5	57.1	2	16	8	6–11
HMG CoA reductase inhibitors (statins)	5	2	6	3	3–4	60.0	3	15	6	5–7
α -adrenoreceptor antagonists (AAA)	4	1	3	1	1–2	25.0	1	4	2	1–3
Serotonin re-uptake inhibitors (SSRI)	6	3	6	5	5–6	83.3	4	13	9	4–6
All classes	52	18	35	27	24–31	51.9	38	112	75	61–89

*Median percentage of drug entities chosen compared to the number of drug entities available in France. Min, minimal number; Max, maximal number; IQ range, interquartile (percentile 25 – percentile 75) range.

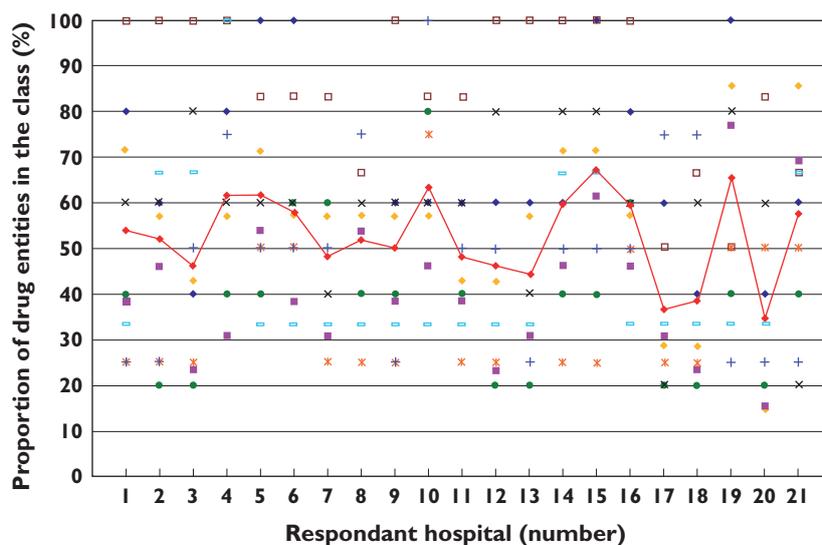


Figure 1

Proportion of drug entities chosen by each hospital for each pharmacological class*. ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARA, angiotensin II receptors antagonists; PPI, proton pump inhibitors; SSRI, selective serotonin re-uptake inhibitors; LMWH, low molecular weight heparins; EPO, erythropoietins. *Percentage of drug entities chosen among drug entities available in France. Statins (◆); ACEI (■); ARA (◆); PPI (●); AAA (×); SSRI (□); LMWH (+); EPO (x); Setrons (=); All classes (◆)

Selectivity also varied according to classes ($P < 10^{-4}$). Selection of AAA and setrons was quite restrictive, while almost all SSRIs were chosen by most hospitals (Figure 1).

Qualitative variations: level of agreement Regarding the nature of drug entities, the overall level of agreement between hospitals was fair ($\kappa = 37\%$) and fluctuated with classes. Agreement was substantial for setrons, moderate for ARA, AAA, ACEI and PPI, and fair for EPO, LMWH and statins (Table 2). The kappa coefficient for SSRIs could not be interpreted due to a very high level of selection in this class. All hospitals selected five agents (ondansetron, perindopril, ramipril, atorvastatin, and paroxetine) and discarded four entities (dolasetron, cilazapril, imidapril and terazosin). For the PPIs, presentation of drugs was particularly important. Drugs with available intravenously were more likely to be selected (Table 2) and lansoprazole was only chosen for its orodispersible formulation (as it can be used by patients with swallowing problems).

Generic drugs were available in six classes (PPI, setrons, ACEI, statins, AAA and SSRI). Depending on hospitals, between 0 and 35% of HDF drugs were generics. This rate also varied within classes (Table 3). None of the hospitals purchased generic drugs for PPI and AAA, while 27% of selected statins in hospitals were generics.

Study of selection criteria

Twelve hospitals sent the criteria used to sort the tenders, but only eleven supplied their weighing system (Table 4).

The main factor was the quality criterion which was divided into technical and clinical components. When details were available, the technical component (i.e. individual packaging, divisibility of drugs, quality of labelling, stability, ease of storage...) had the biggest weight, the clinical component being usually handled upstream by the DTC. The second most important factor was the economic criterion which varied between 20 and 40% in the tender's mark depending on hospitals. This criterion took into account the unit price and the cost of utilization in most hospitals. Last, the majority also assessed the quality of service provided by the supplier (i.e. education and training, delivery time, minimum of orders, exchange of expired medicines, ability to deliver in emergency...).

Discussion

Like previously reported in European settings (1995 in Germany [6] and 1999 in the Netherlands [7]), we found a large variability in hospital choices. For these nine competitive pharmacological classes, we reported a variation from 1 to 2 between the most and least selective hospitals in the number of drug entities and from 1 to 3 in the number of drug products. It is worth noticing that such quantitative variations occurred in rather homogeneous settings as only university hospitals were questioned.

Our study was affected by some inherent limitations. It was able to explore all university HDFs but some

Table 2

Agreement between hospitals on the nature of selected drugs

Class and drug entities	% of hospitals selecting the drug entity	Kappa agreement coefficient between hospitals
Proton pump inhibitors (PPI)		0.40
Omeprazole* oral/i.v. routes	38.1/47.6	
Pantoprazole* oral/i.v. routes	19.0/19.0	
Lansoprazole*	14.3	
Rabeprazole	4.8	
Esomeprazole oral/i.v. routes	90.5/85.7	
Serotonin 5HT3 antagonists (setrons)		0.65
Ondansetron* oral/i.v. routes	100/95.2	
Granisetron* oral/i.v. routes	28.6/28.6	
Tropisetron oral/i.v. routes	4.8/0	
Low-molecular weight heparins (LMWH)		0.35
Dalteparin	9.5	
Enoxaparin	95.2	
Nadroparin	42.9	
Tinzaparin	42.9	
Erythropoietins (EPO)		0.46
Erythropoetin alpha	90.5	
Erythropoetin beta	95.2	
Darbepoetin	85.7	
PEG-epoetin beta	19.0	
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)		0.46
Captopril*	80.9	
Enalapril*	57.1	
Lisinopril*	61.9	
Perindopril*	100	
Ramipril*	100	
Quinapril*	9.5	
Benazepril*	14.3	
Fosinopril*	42.9	
Trandolapril	61.9	
Moexipril	4.8	
Zofenopril	4.8	
Angiotensin II receptors antagonists (ARA)		0.54
Losartan	85.7	
Eprosartan	4.7	
Valsartan	80.9	
Irbesartan	85.7	
Candesartan	95.2	
Telmisartan	23.8	
Olmesartan	9.5	
HMG-CoA reductase inhibitors (statins)		0.39
Simvastatin*	38.1	
Pravastatin*	85.7	
Fluvastatin*	19.0	
Atorvastatin	100	
Rosuvastatin	80.9	
α -adrenoreceptor antagonists (AAA)		0.41
Alfuzosin*	85.7	
Tamsulosin*	23.8	
Doxazosin	4.8	
Serotonin re-uptake inhibitors (SSRI)		0.11†
Fluoxetine*	90.5	
Citalopram* oral/i.v. routes	95.2/33.3	
Paroxetine*	100	
Sertraline*	95.2	
Fluvoxamine*	66.7	
Escitalopram	66.7	

*Drug entities with available generics as of 1 January 2009. †Kappa calculation may not be consistent due to the very high level of selection of drugs for the SSRI class.

Table 3

Selection of generic products according to class in the 21 hospitals

Pharmacological classes	Generics among selected products (%)	Generic penetration rate* (%)
Proton pump inhibitors (PPI)	0	0
Serotonin 5HT3 antagonists (setrons)	18.5	25.3
Angiotensin conversion enzyme inhibitors (ACEI)	20.4	28.9
HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	26.6	77.1
α -adrenoreceptor antagonists (AAA)	0	0
Serotonin re-uptake inhibitors (SSRI)	12.5	19.1

*Percentage of cases where hospitals chose generics over brand name drugs when selecting a drug entity with available generics.

pharmacists refused to participate because of a lack of time or interest. However, the participation rate was good (around 70%) and in line with Fjin's study which reported a rate of 80% [7]. We can note that four hospitals were only able to provide printed copies of the HDF suggesting that no computerized information may have been easily available.

Using the range or percentage of selected analogues as a measure of selectivity presents some limitations as one hospital may select a wide range of drugs but mainly use only one. Collecting purchased quantities would have allowed calculating more sophisticated measures of selectivity taking into account quantitative aspects. Such measures had been previously used for studying general practitioners' prescribing behaviour [15]. We chose on purpose to solely ask simply and readily available data in order to facilitate the participation. Thus, in this survey, we gave an overview of the extent of the supply of drugs proposed to the physicians but not of the dispersion of prescribing.

Regarding selectivity, we tried contrasting our results with reported HDFs [6, 7], bearing in mind the differences in time and location. Only data on ACEI selection were available in the three studies. For this class, French university HDFs were less restrictive than their European counterparts (median number of ACEIs was five in France, three in the Netherlands and two in Germany). This may be particularly driven by the existence of national lists of therapeutic equivalents or national recommendations and the fact that university hospitals tend to select more drugs than other hospital types (all hospitals were included in the two studies mentioned above) [6]. Indeed, university hospitals, because of their size and their representation of all medical specialties, cater for more diverse patients than smaller or more specialized centres. Consequently, the number and variety of medical needs is wider, as well as the number of medical teams involved. Thus, the

Table 4

List of criteria used to sort tenders by the different university hospitals

Selection criteria for purchasing	Responding university hospital (number)										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	14
1. Quality	60	75	70	75	70	70	67	80	65	67	80
Clinical and Technical	50	75	70	60	60	70	54	70	65	50	60
Clinical							14	14			
Legal status of drug				x				x			
Approved indications			x	x	x	x		x		x	x
Authorities' recommendations			x		x	x		x		x	
Scientific literature				x						x	
DTC recommendation		x		x		x			x		x
Other		x		x			x			x	x
Technical	50					56	40				
Presentation (individual packs, ready-to-use solutions, etc.)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Convenience (divisible tablets, soluble in water, feeding tube administration . . .)	x				x	x	x		x		
Quality of labelling			x	x	x	x		x	x		x
Safety of utilization	x						x		x		
Storage conditions			x	x	x	x		x			x
Lag to expiration, stability			x	x			x				x
Other				x	x	x					x
Supplier's service	10	0	0	15	10	0	13	10	0	17	20
Minimum of orders			x		x		x				
Warranted availability at the beginning of the market							x				
Return and exchange of expired medicines					x		x	x			
Return of products				x	x						x
Deliveries (times and charges)	x				x			x		x	x
Emergency deliveries (times and charges)				x			x	x			x
Information/Training	x			x	x			x			x
Logistics (ordering process, times of orders etc.)											x
Ability to meet specific logistical demands				x							x
Technical support				x							x
Discount rate					x					x	
Litigation dissolution	x									x	
2. Price	40	25	30	25	30	30	33	20	35	33	20
Unit price	x	x	x		x	x	x	x	x		x
Cost of daily treatment					x	x		x	x		
Cost of utilization		x	x	x	x	x				x	x

A cross indicates that the responding hospital uses this criterion to sort its tenders. Numbers represent the weight (in %) accorded to the different categories of criteria (when available).

probability of selecting fewer drugs is reduced. This is consistent with our analysis of selectivity determinants where size of hospitals, and especially the number of hospital sites (and in consequence the number of clinical teams), was correlated with lower selectivity, despite its statistical insignificance. This poor significance could be attributable to insufficient statistical power ($n = 19$).

The comparison with the World Health Organization's (WHO) list of essential medicines may be interesting, even if it was built with a very different goal. This list can be seen as the ultimate level of selectivity, which is not necessarily the objective pursued by hospitals in developed countries. The 16th edition of that list (March 2009) does not include any ARA, LWMH, EPO or AAA. For the other five classes, the WHO recognized the equivalence inside the pharmacological classes and therefore recommended the use of one molecule for each class [16].

The wide range in the number of selected drugs suggests an unaccomplished rationalization process by some

DTC in French hospitals for these classes. However, it remains quite unclear whether extreme selectivity is associated with favourable outcomes. In fact, the balance advantages/drawbacks may vary with the different selectivity strategies. For instance, a very stringent selection of drugs in hospital may result in potential savings (i.e. widening the competition between drug manufacturers, decreasing stocking and purchasing costs) and potential improvement in good drug use (i.e. selection of the best evaluated drugs, better information of prescribers, better knowledge of a small number of drugs, etc.). This limited selection also requires increased efforts to inform prescribers, hampers the strict respect of drug approved indications (consequently exposing to medico-legal implications) and is difficult to reconcile with patients' long-term medications.

Concerning agreement between hospitals, the level was fair and fluctuated according to the pharmacological classes. For these nine competitive classes, this

low level was expected because of the large variety of equally effective products available. When Dutch DTC members were asked which drug groups were the most complicated to assess, they had already mentioned several of the nine selected classes (ACEIs, ARAs, hypolipidaemics, antiemetics, antidepressants) [8].

It would have been interesting to study the level of concurrence of HDFs with national recommendations. Despite the documents published by the French Transparency Committee (HAS), there are no national formulary or no national recommendation in France that could readily be used to choose inside a class between the available drugs (with the exception of a document about PPI published afterwards in June 2009 [17]). This lack of official recommendations has notably been deplored by some in France in the context of improving rational drug purchasing by hospitals [18].

These large variations in the number and nature of HDF drugs occur despite the use of rather similar criteria in the different hospitals. The selection by DTCs is based on the resort to universal criteria such as efficacy, safety and cost [8, 19, 20]. Regarding the drug purchasing process, more than 40 different criteria were cited by hospitals. The reported quality/price weighing varied between 60/40 and 80/20 in our survey. The importance of the consequences regarding such differences has already been reported [21]. Without information regarding the marking method it is difficult to assess the real impact of such variations [21]. Overall, it seems that drug presentation (individual package, availability of different administration routes) and price account for the most important criteria.

This similarity in criteria and the fact that selectivity usually varied among the classes for the same hospital suggest that important factors, internal or external to DTCs and purchasers, play a great part in hospital drug selection. These are the social relationships and the strategies of pharmaceutical companies. First, relationships between the pharmaceutical industry and physicians have been reported to be associated with requests to add drugs to HDFs or with prescribing (in the outpatients' department if the drug is not listed in the HDF) and are acknowledged by DTC members in qualitative studies [8, 19, 22–24]. Along these lines, the rate of DTCs asking for a declaration of financial relationship or potential conflicts of interest from its members and experts was quite low in the literature: from 0% in the French survey [19] (but we know that some hospitals have implemented this system) to 37% in the Dutch survey [8] and 51% in a US study [3]. This rate is expected to increase, as a compulsory transparency statement is now part of the guidelines of the American Society of health-system pharmacists [25]. These guidelines also require a declaration of conflicts of interest from every physician requesting the addition of a drug to the HDF. Moreover, Brennan *et al.* in 2006 recommended excluding from DTCs any health care profession-

als 'with financial relationships with drug manufacturers, including those who receive any gift, inducement, grant or contract' [26].

Then, local opinion leaders (i.e. eminent faculty) have a special influence on the number and the nature of selected drugs. It has been reported that the eldest and the most experienced in the committee usually imposed their views [19]. Furthermore, selection of drugs hinges to the behaviour of pharmaceutical companies. Parameters that may affect the selection of drugs are the fact that applicant suppliers respond or not to the invitation to tender (generic manufacturers tend to answer less frequently than brand name suppliers partly explaining the low rate of generic drugs in hospitals), the moment of establishing contracts (a hospital may take advantage of a company's previous failure if they establish a contract afterwards) and the choice of the procurement procedure (i.e. invitation to tender or negotiated contract) [18]. In case of call for tenders, the construction of lots is also of great importance as it determines the level of competition between manufacturers. These last two factors (moment and type of procedure) affect the price of drugs proposed by the company and thus the probability that the drug will be selected by the hospital.

This survey has given an overview of the pharmaceutical market in university hospitals for nine classes in January 2009. No transposition regarding the nature of chosen drug entities in space or time could be expected as the pharmaceutical market is in constant evolution (i.e. arrival of new drugs, arrival of generics, modification of drug authorizations, implementation of new policies, price fluctuations, etc.). However, reported variations could give an idea of the level of selectivity and agreement for competitive drug groups in hospitals. The extent of our conclusions only applies to these pharmacological classes. Nonetheless, numerous competitive drug groups may be concerned by similar findings (i.e. β -adrenoceptor blockers, diuretics, non steroidal anti-inflammatory drugs, calcium channel blockers, etc.).

To conclude, we have to mention an important transformation in the hospital drug purchasing process in our country. Strong incentives are currently given to hospitals so that they combine in order to make common purchasing. In 2005, the national group for purchasing of university hospitals was instituted. At the time of our survey, out of the nine classes, only the setrons and PPIs were influenced by national purchasing. The national group chose to retain only one setron (ondansetron) and one PPI (esomeprazole). However, not all hospitals agreed to enter these national markets, and among the participants, some chose to complement this unique choice with another drug entity (i.e. omeprazole 10 mg which is licensed to be used in paediatrics). Thus, this gathering is in favour of a decrease in variability of HDFs. If the national decision-making process is better conducted than in each hospital, then improved pharmacotherapy

and savings should be expected, but some drawbacks may also arise in case of misguided choice or product shortage.

In conclusion, this study outlined the quantitative and qualitative variations in the choice of drugs by French hospitals for nine competitive pharmacological classes. As a spill-over effect of hospital selection on prescribing patterns in the community is hypothesized, it is of interest to analyse those variations and their determinants which may affect the ambulatory care setting. This possibility needs to be further addressed.

Competing Interests

There are no competing interests to declare.

A. Gallini is supported by an unconditional research grant from the French Department of Health.

The authors would like to thank the 21 university hospital pharmacists who agreed to participate in this study.

REFERENCES

- 1 Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: chiffres clés 2008. 2009. Available at http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4f3d4a5ef9ebec8bf8feb4bff44ffdb2.pdf (last accessed 15 March 2011).
- 2 Pearce MJ, Begg EJ. A review of limited lists and formularies: are they cost-effective? *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 191–202.
- 3 Mannebach MA, Ascione FJ, Gaither CA, Bagozzi RP, Cohen IA, Ryan ML. Activities, functions, and structure of pharmacy and therapeutics committees in large teaching hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 622–8.
- 4 Weekes LM, Brooks C. Drug and Therapeutics Committees in Australia: expected and actual performance. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 551–7.
- 5 Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 335–41.
- 6 Thürmann PA, Harder S, Steioff A. Structure and activities of hospital drug committees in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 429–35.
- 7 Fijn R, Engels SA, Brouwers JR, Knaap RJ, De Jong-Van den Berg LT. Dutch hospital drug formularies: pharmacotherapeutic variation and conservatism, but concurrence with national pharmacotherapeutic guidelines. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 254–63.
- 8 Fijn R, Brouwers JR, Knaap RJ, De Jong-Van Den Berg LT. Drug and Therapeutics (D & T) committees in Dutch hospitals: a nation-wide survey of structure, activities, and drug selection procedures. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 239–46.
- 9 World Health Organisation collaborating centre for drug statistics methodology. ATC / DDD Index 2009. Available at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (last accessed 15 March 2011).
- 10 Evain F, Minodier C. Les centres hospitaliers universitaires: entre activité de pointe et activité de proximité. Un essai de typologie. In: *Les établissements de santé – Un panorama pour l'année 2007*. DREES; 2010. p. 11–29.
- 11 Cohen J. others. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37–46.
- 12 Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. In: *Statistical Methods for Rates and Proportions*, New York: John Wiley and sons, 1981; 212–36.
- 13 Thompson WD, Walter SD. A reappraisal of the Kappa coefficient. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 949–58.
- 14 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159–74.
- 15 Buusman A, Kragstrup J, Andersen M. General practitioners choose within a narrow range of drugs when initiating new treatments: a cohort study of cardiovascular drug formularies. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 651–6.
- 16 World Health Organisation. Model List of Essential Medicines, 16th edn. 2009. Available at <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (last accessed 15 March 2011).
- 17 Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2009. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_812065/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte (last accessed 15 March 2011).
- 18 Cour des Comptes. Les dépenses de médicaments. In: *Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale*. 2007. p. 286–306. Available at <http://www.ccomptes.fr/fr/CC/Publications-RELFS.html> (last accessed 15 March 2011).
- 19 Ouachi Z, Allenet B, Chouchane N, Calop J. [Drug selection for formularies in French hospitals]. *Pharm Hosp* 2010; 45: 57–65.
- 20 Segal R, Pathak DS. Formulary decision making: identifying factors that influence P&T committee drug evaluations. *Hosp Formul* 1988; 23: 174–8.
- 21 Juillard-Condât B, Blaisot M, Lafont J, Durand M-C. Achat de médicaments : La pondération des critères d'attribution des offres. *Gest Hosp* 2008; 479: 570–6.
- 22 Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA* 1994; 271: 684–9.
- 23 Lurie N, Rich EC, Simpson DE, Meyer J, Schiedermayer DL, Goodman JL, McKinney WP. Pharmaceutical representatives in academic medical centers: interaction with faculty and housestaff. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 240–3.
- 24 Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000; 283: 373–80.

25 Tyler LS, Cole SW, May JR, Millares M, Valentino MA, Vermeulen LC Jr, Wilson AL; ASHP Expert Panel on Formulary Management. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1272–83.

26 Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, Cohen JJ, Goldman J, Kassirer JP, Kimball H, Naughton J, Smelser N. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006; 295: 429–33.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Médecine & Droit 2010 (2010) 122–133

Droit et médicament

Le périmètre en mosaïque des médicaments remboursables : pourquoi tant d'exceptions ?

The perimeter in mosaic of refundable drugs in France: So many exceptions. . . why?

Blandine Juillard-Condat (assistant hospitalo-universitaire)^{a,b},
 Florence Taboulet (professeur de droit pharmaceutique et économie de la santé)^{b,*}

^a Pôle pharmacie, CHU de Toulouse, France

^b UMR Inserm, U 558, université Paul-Sabatier–Toulouse III, faculté des sciences pharmaceutiques,
 droit pharmaceutique et économie de la santé, 31062 Toulouse cedex 09, France

Résumé

Les règles du Code de la sécurité sociale (CSS) qui permettent de délimiter le contour du champ des médicaments pris en charge par les organismes de protection sociale visent à sélectionner ce qui est considéré comme « utile » et qui doit faire l'objet d'un financement socialisé. Cependant, les exceptions à ces règles semblent se multiplier: « par défaut » ou « par excès ». L'analyse de ces dérogations amène à distinguer les dérogations d'ordre « politique » de celles d'ordre « technique » : avec une dimension économique prépondérante, les premières ont leur fondement dans des mesures gouvernementales visant des objectifs de santé publique ou de sécurité sociale, alors que les secondes relèvent intrinsèquement du médicament et de l'organisation du circuit pharmaceutique, et mettent en évidence les limites ou insuffisances des méthodologies ou des procédures d'évaluation.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Médicament (remboursement) ; Remboursement des médicaments ; Panier de soins (médicaments)

Abstract

The legal rules which delimit the field of refundable drugs aim at selecting what is regarded as “useful” and must be subject of a socialized financing. However, a growing number of exceptions to these rules seems to exist, including both exceptions “by defect” or “excess”. Analysis of these exceptions allows to distinguish exceptions of a “political” nature of those of a “technical” nature. With a dominating economic dimension, the first have their base in political measures with either public health or social security objectives. The seconds concern intrinsically the drug and the organization of the pharmaceutical distribution, and highlight the limits or insufficiencies of methodologies or procedures of evaluation.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Drug (reimbursement); Refundable care basket; Pharmaceutical reimbursement policy

Le droit à la protection de la santé, principe à valeur constitutionnelle, également affirmé par l'article L. 1110-5 du Code de la santé publique (CSP), comprend notamment celui « de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées ». Or ce droit ne peut être effectif que si l'accessibilité financière des soins et des biens de santé et, notamment, des médicaments commercialisés est

garantie. C'est précisément la raison d'être du système de protection sociale. Mais, depuis les années 1970, la préoccupation de sauvegarder la pérennité de la sécurité sociale impose impérativement la maîtrise des dépenses de santé socialisées. Ainsi, l'objectif généreux d'élargissement du périmètre des médicaments remboursables s'oppose-t-il en permanence à la réalité de la limitation des ressources. Cet antagonisme est à l'origine d'arbitrages constamment réactualisés, en fonction de l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique et de l'augmentation des besoins d'un côté, des contraintes financières de l'autre. Au cours des dernières décennies, en raison des déficits structurels de la branche maladie de la sécurité sociale, la tendance est à la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : taboulet@cict.fr (F. Taboulet).

réduction du périmètre de la prise en charge des médicaments¹ avec, de manière plus ou moins explicite, la volonté d'une plus grande sélectivité dans l'admission au remboursement². Les fréquents ajustements opérés portent ainsi non seulement sur la surface du champ mais aussi sur son contenu et sur les modes de délimitation des frontières. Ils relèvent d'une volonté politique qui vise à optimiser l'utilisation des ressources de la solidarité en termes d'efficacité, d'efficience et d'équité. Ces décisions, censées résulter de « la politique du médicament » définie par le gouvernement³, s'exercent moyennant un corpus de règles, dont la plupart figurent dans le Code de la sécurité sociale (CSS). C'est là que sont précisés les conditions de fond de l'inclusion dans le champ de la protection sociale, les critères d'évaluation, les instances compétentes et les procédures, conformément à la directive Transparence⁴ qui exige que chaque État membre publie ses critères d'évaluation en vue de la prise en charge ou du remboursement, et motive ses décisions sur des critères objectifs et vérifiables.

1. Cadre général de la prescription

Un socle de trois principes fondamentaux et permanents apparaît clairement.

1.1. La nécessité d'une ordonnance

Pour les personnes résidant habituellement en France, assurés sociaux ou bénéficiaires de l'aide médicale de l'État, les médicaments peuvent être pris en charge à la condition d'être prescrits sur une ordonnance licite, rédigée par un praticien dûment habilité⁵. En consignant le traitement préconisé, ce document écrit, nominatif et personnalisé, a en plus d'une dimension thérapeutique, une portée juridique et économique, puisqu'il ouvre des droits : s'il s'agit de médicaments soumis à prescription, droit d'accès au médicament, et dans tous les cas, droit à la prise en charge par les organismes de protection sociale.

1.2. L'inscription des spécialités pharmaceutiques sur une liste

Depuis la création de la sécurité sociale, la prise en charge des médicaments est sélective : l'obtention de l'AMM n'ouvre

aucun droit vis-à-vis des organismes de protection sociale, ceux-ci refusant de jouer le rôle de « payeur aveugle ». Le panier de médicaments remboursables résulte d'une sélection : seul ce qui est jugé vraiment « utile » mérite d'être financé par la collectivité. La rareté des ressources impose en effet la définition de priorités ; dès lors, la hiérarchisation de l'arsenal thérapeutique constitue l'étape préalable à la détermination de seuils au-dessous desquels aucune prise en charge n'est prévue. Pour être remboursable, le médicament doit donc être inscrit sur la liste des médicaments remboursables pour le circuit officinal⁶, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour le circuit hospitalier⁷, une spécialité pharmaceutique pouvant ainsi être inscrite sur une ou deux listes.

1.2.1. Le circuit officinal

La prise en charge est sélective mais aussi, partielle et différenciée : il existe un ticket modérateur, variable selon les catégories de médicaments⁸. L'inscription sur la liste est valable pour une période de cinq ans ; pour tenir compte de l'évolution des alternatives thérapeutiques et des connaissances sur les effets des produits, un dispositif de réévaluation permanente est organisé. Le principal critère de l'inscription et du renouvellement de l'inscription sur la liste est un indicateur d'intérêt thérapeutique, le service médical rendu (SMR), évalué pour chaque indication thérapeutique par la Commission de la transparence, commission de la Haute Autorité de santé. Cet indicateur résulte de l'appréciation de cinq paramètres : l'efficacité et les effets indésirables du médicament, la place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de l'affection, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement et, enfin, l'intérêt pour la santé publique. Le taux de remboursement est quant à lui fixé en fonction de deux critères : le niveau de service médical rendu et le degré de gravité de la maladie. Sont pris en charge à 65 % les médicaments pour lesquels le service médical rendu est jugé majeur ou important et qui sont destinés au traitement d'une pathologie grave et à 15 % ceux dont le service médical rendu est jugé faible dans toutes les indications. Sont pris en charge à 100 % certains médicaments reconnus irremplaçables et particulièrement coûteux. Les autres, excepté ceux cotés « service médical

¹ Nous nous limiterons ici aux seules spécialités pharmaceutiques ; mais soulignons que le même phénomène de désengagement de la sécurité sociale s'est aussi exercé pour les préparations magistrales en 2006 (décret n° 2006-1498 du 29/11/06 modifiant l'article R. 163-1 CSS).

² De nombreuses voix continuent à s'élever pour en demander encore davantage ; exemple, le rapport d'information de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments n° 848, déposé le 30 avril 2008 par Mme Catherine Lemorton.

³ Art. R. 1421-1 CSP.

⁴ Directive concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie (directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988).

⁵ La prescription et la dispensation sont donc encadrées non seulement par des règles du CSP, mais aussi par des règles du CSS.

⁶ Art. L. 162-17 CSS, premier alinéa : « Les médicaments spécialisés, mentionnés à l'article L. 601 du CSP et les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle mentionnée à l'article L. 5121-17 du même code, ne peuvent être pris en charge ou donner lieu à remboursement par les caisses d'assurance maladie, lorsqu'ils sont dispensés en officine, que s'ils figurent sur une liste établie dans les conditions fixées par décret en Conseil d'État. La liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement des médicaments. »

⁷ Art. L. 162-17 CSS, second alinéa : « Les médicaments inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du CSP sont pris en charge ou donnent lieu à remboursement par l'assurance maladie lorsqu'ils sont délivrés par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé dûment autorisée. Cette liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement des médicaments. »

⁸ Les règles relatives à l'exonération du ticket modérateur dépendent non du produit mais des caractéristiques et conditions du patient (situation sociale de l'assuré, nature du risque – grossesse, accident du travail, maladie professionnelle –, nature de l'affection, ou encore statut de bénéficiaire de l'aide médicale de l'État) ne rentrent pas dans le champ de cette étude.

rendu insuffisant » qui ne peuvent être inscrits sur la liste, sont pris en charge à 35 %.

La quasi-totalité des patients qui bénéficient d'une couverture sociale n'a pas à assurer le paiement direct de la dépense de ces médicaments remboursables au pharmacien pour se faire ultérieurement rembourser de la part prise en charge par les organismes de protection sociale. En effet, soit en vertu du tiers payant légal, soit en vertu de la délégation de paiement instaurée par voie conventionnelle, le patient ne doit déboursier que le ticket modérateur ou le reste à charge après financement par les organismes de protection complémentaire.

1.2.2. *Le circuit hospitalier*

Depuis 2004, la mise en place de la tarification à l'activité dans les établissements de santé a introduit une distinction entre :

- les médicaments pris en charge dans le cadre des prestations d'hospitalisation ;
- les médicaments pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation.

Les premiers font l'objet d'une prise en charge sélective, mais complète et non différenciée. En effet, l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités est la seule condition pour une prise en charge complète dans le cadre des prestations d'hospitalisation. L'agrément est octroyé au vu de l'avis de la Commission de la transparence sur les mêmes critères que ceux de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables ; il n'a pas de durée limite de validité. Il n'est explicitement réévalué qu'en cas de « modification significative dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription », notamment une extension d'indication⁹, ou encore en cas d'inscription dans la classe pharmacothérapeutique concernée¹⁰ d'un médicament apportant une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I), susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures.

Des conditions supplémentaires de prise en charge sont imposées pour les médicaments remboursés en sus des prestations d'hospitalisation¹¹, qualifiés d'innovants et onéreux : ces médicaments sont inscrits sur une liste limitative, et leur taux de prise en charge varie dans une fourchette de 70 % à 100 %, en fonction du respect par l'établissement de santé des engagements souscrits dans le cadre d'un contrat de bon usage de ces médicaments, passé entre l'établissement et l'agence régionale de l'hospitalisation (ou de santé). Leur prise en charge est donc non seulement sélective, mais peut aussi être partielle et différenciée. Cette différenciation se fait sur des critères différents de ceux du circuit officinal : respect d'engagements généraux et spécifiques de bon usage, *versus* évaluation du SMR et de la gravité de la maladie.

1.3. *L'inclusion de l'indication thérapeutique poursuivie dans le champ des indications thérapeutiques remboursables*

Les deux listes précisent les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement des médicaments¹² ; celles-ci peuvent être plus limitées que les indications thérapeutiques retenues par l'AMM¹³.

L'acteur moyennement avisé du système suppose que ces règles d'or sont nécessaires et suffisantes. Pourtant, une analyse plus détaillée des dispositions législatives et réglementaires insérées dans le CSS et d'autres dispositions infra-réglementaires, conduit à identifier de nombreuses exceptions qui peuvent être regroupées en deux ensembles :

- exceptions « par défaut », lorsque des conditions supplémentaires viennent s'ajouter à celles prévues par les règles de droit commun ;
- et exceptions « par excès », lorsqu'il y a possibilité de remboursement pour des médicaments qui ne répondent pas aux règles de droit commun.

L'existence de ces diverses dérogations ébranle à l'évidence la cohérence du dispositif, puisqu'elles viennent manifestement corriger deux types d'erreur d'appréciation commises ; d'un côté, certains médicaments inscrits sur au moins une liste s'avèrent être, d'après la terminologie de l'épidémiologie, des faux positifs : le statut de produit « utile » leur a été conféré, ils sont susceptibles de donner lieu à prise en charge, alors qu'ils sont en fait « inutiles ». De l'autre, d'après la même terminologie, certains médicaments s'avèrent être des faux négatifs : ils n'ont pas le statut de produit susceptible de donner lieu à prise en charge, alors qu'ils sont en fait « utiles ».

Sur quoi sont fondés ces écarts à la règle ? Il semble en tout cas difficile de les considérer comme des mesures anodines d'ajustement à la marge, en raison de la valeur intrinsèque du statut de médicament pris en charge, et de son impact pour le médecin/prescripteur, pour le patient/assuré social et pour la population tout entière. En effet, en plus de l'accessibilité financière des médicaments, le panier des médicaments remboursables a deux autres fonctions : l'aide à la décision médicale, et la prise en compte des priorités de santé publique¹⁴. Ces modifications des règles résultent donc de décisions délibérées des pouvoirs publics prises, soit en vue d'un ajustement de l'objectif,

¹² Art. L. 162-17 CSS, 1^{er} et 2^{ème} alinéa.

¹³ Rappelons qu'aux termes de l'article L. 162-4 CSS, « les médecins sont tenus de signaler sur l'ordonnance, support de la prescription, le caractère non remboursable des produits, prestations et actes qu'ils prescrivent... lorsqu'ils prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie, telles qu'elles figurent sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17. »

¹⁴ Durand-Zaleski I. Le panier de soins. In *Traité d'économie et de gestion de la santé*. Sous la direction de Bras P.L., de Pouvourville G., Taboulet D. Coédition : Édition de Santé – SciencesPo Les Presses. 2009 : 241-246.

⁹ Art. R. 163-12 CSS.

¹⁰ Art. R. 163-21 CSS.

¹¹ Art. L. 162-22-7 CSS.

pour des raisons d'ordre politique, soit en vue d'un ajustement des moyens, pour des raisons d'ordre technique, liées à la méthodologie et aux procédures mises en œuvre.

Dans le premier cas, l'appréciation du bien commun et le jugement en opportunité amènent le décideur public à moduler la finalité poursuivie. Le point d'équilibre qui permet de concilier les trois objectifs d'efficacité, d'efficience et d'équité est amené à être déplacé, bien souvent pour faire prévaloir des considérations économiques ou des priorités de santé publique.

Dans le second cas, c'est la traduction de la rationalité scientifique dans la règle de droit qui est jugée insatisfaisante ; et ce, à deux niveaux, quant au fond, à cause de problèmes méthodologiques, comme le manque de sensibilité des indicateurs d'évaluation ou leur inaptitude à discriminer pour chaque médicament et de façon universelle - pour l'ensemble de la sous-population française utilisatrice du produit - « l'utile » de « l'inutile », et quant à la forme : limites ou inadéquation des procédures établies par les normes.

C'est donc en deux temps qu'il convient d'analyser ces exceptions :

- tout d'abord, les dérogations d'ordre « politique », liées à des facteurs extrinsèques au dispositif d'évaluation médico-administrative, éléments d'un ensemble plus ou moins coordonné de mesures gouvernementales, qui, nous le verrons, ont en commun une dimension économique prépondérante (I) ;
- puis les dérogations d'ordre « technique », celles qui relèvent intrinsèquement du médicament et de l'organisation du circuit pharmaceutique, en raison notamment des limites et insuffisances des méthodologies ou des procédures d'évaluation (II).

2. Les exceptions liées à des considérations économiques

Modifier les règles du jeu de la prise en charge des dépenses de médicaments a forcément une incidence économique pour l'assuré social d'une part, pour le tiers-payeur, l'assurance maladie, d'autre part. Les dérogations aux règles générales peuvent ainsi être classées en deux groupes : celles qui comportent une incitation microéconomique pour le patient en vue d'un objectif de santé publique, et celles qui relèvent explicitement de politiques de maîtrise des dépenses pharmaceutiques.

2.1. Les incitations financières, au service de politiques de santé publique

Les politiques d'assurance maladie sont ici intimement associées aux politiques sanitaires : les conditions d'ouverture des droits au remboursement servent d'instrument pour orienter les comportements des assurés sociaux. Deux séries peuvent être distinguées :

- les exceptions « par excès », incitations financières positives, qui traduisent une politique volontariste d'encouragement de l'utilisation du produit de santé, en levant, partiellement ou totalement, l'obstacle du financement ;

- et une exception « par défaut », incitation financière négative, utilisant non plus la carotte, mais le bâton.

2.1.1. Les exceptions « par excès », incitations financières positives

2.1.1.1. La gratuité des vaccins antigrippaux pour certains patients. La prise en charge des vaccins contre la grippe présente plusieurs particularités puisqu'il y a là un cumul d'exceptions. Nous verrons en effet dans la deuxième partie que la prise en charge des vaccins est subordonnée à l'inscription de la maladie visée sur une liste fixée par arrêté ministériel. La grippe figurant sur cette liste, les vaccins contre la grippe sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables au taux de 65 %. Mais en plus, pour certaines sous-populations à risque, un dispositif particulier de prise en charge totale a été mis en place, soit en raison d'un risque individuel, soit en raison d'un risque collectif d'épidémie¹⁵. Les patients fragiles, pour lesquels une grippe peut s'avérer redoutable¹⁶, reçoivent des bons nominatifs de prise en charge lors des campagnes annuelles de vaccination grippale organisées par les caisses de sécurité sociale et co-financées par le Fonds national de prévention. La dépense est donc totalement financée¹⁷, sans reste à charge pour l'assuré social. Les patients ayant déjà été vaccinés une fois n'ont pas besoin de présenter une ordonnance médicale¹⁸. L'introduction de la gratuité constitue ainsi un catalyseur destiné à maximiser le taux de couverture en évitant que des personnes à risque ne soient privées de la protection du vaccin à cause d'un frein financier.

2.1.1.2. Les forfaits incitatifs pour l'utilisation des produits antitabac. Les produits destinés à lutter contre l'accoutumance au tabac, considérés comme des médicaments, ne sont pas inscrits sur la liste des produits remboursables. Toutefois, depuis le 1^{er} février 2007, soit 11 mois avant l'entrée en vigueur de l'interdiction totale et définitive de fumer dans les lieux publics fixée au 1^{er} janvier 2008, « l'Assurance Maladie accompagne l'arrêt du tabac »¹⁹ en remboursant les traitements par substituts

¹⁵ Ce dernier cas se situe à la marge de notre sujet et ne sera pas détaillé. Rappelons seulement que pour les personnes exerçant une activité professionnelle exposant à des risques de contamination (établissements de prévention, de soins, ou hébergeant des personnes âgées), la loi dispose que les dépenses entraînées par ces vaccinations sont payées par les établissements employeurs ou, en ce qui concerne les élèves et étudiants, par les établissements ayant reçu leur inscription (art. L. 3111-4 CSP).

¹⁶ Il s'agit :

des personnes âgées de soixante-cinq ans et plus, des personnes atteintes de certaines affections de longue durée donnant lieu à exonération du ticket modérateur (huit), des personnes atteintes d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive, des personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge, des enfants et adolescents dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.

¹⁷ A hauteur de 65 % par l'assurance maladie et 35 % par le Fonds. Le prix du vaccin est d'environ 6 à 8 €. Notons que pour les personnes atteintes de certaines affections de longue durée, il y aurait eu très probablement, même sans la collaboration du Fonds, exonération du ticket modérateur, puisque le vaccin pouvait être considéré comme un traitement lié à la maladie exonérante.

¹⁸ Art. R. 163-2 CSS et art. R. 4311-5-1 CSP.

¹⁹ Expression retenue pour la communication de l'Assurance maladie. Notons que cette mesure n'a pas fait l'objet de beaucoup de publicité. D'après certaines

nicotiques (patches, gommes à mâcher, pastilles et inhalateurs) inscrits sur une liste, à hauteur d'un montant maximum de 50 € par an et par bénéficiaire. La prise en charge de ces médicaments est soumise à une prescription médicale. Le tiers-payant n'est pas accepté.

Cette exception « par excès » s'inscrit dans la politique de lutte contre le tabagisme. Il n'y a pas de proportion entre la dépense pharmaceutique engagée par l'ancien fumeur et le montant pris en charge, le forfait ayant pour objet d'encourager le fumeur à l'achat de ces médicaments. Ainsi, le fumeur peut-il y trouver un avantage également sur le plan financier : en se décidant à arrêter de fumer, il peut réaliser des économies, puisqu'il n'achète plus ses paquets de cigarettes et qu'une partie de la dépense engagée pour ces substituts nicotiques est financée par l'Assurance Maladie.

Il s'agit, là aussi, d'une incitation financière positive destinée à accélérer la décision du fumeur d'arrêter de fumer, en lui facilitant l'initiation au traitement de substitution.

2.1.1.3. La gratuité de la contraception d'urgence des mineures.

Le cadre juridique de la dispensation et du financement de la contraception d'urgence des mineures se présente comme un cas très particulier, paroxysme d'exceptions, cumulant en l'occurrence des dérogations aux règles du CSP²⁰, du CSS, mais aussi du code civil. Ces médicaments ne sont pas soumis à prescription médicale. Or il apparaît paradoxal qu'ils soient considérés comme « non susceptibles de présenter un danger pour la santé dans les conditions normales d'emploi »²¹, alors que les spécialités pharmaceutiques contenant des doses de progestatif bien inférieures, jusqu'à 50 fois moins dosées, utilisés dans d'autres indications – certes sur une période plus longue –, sont en revanche inscrits sur la liste I des substances vénéneuses²². En l'absence de toute ordonnance, document écrit, nominatif et personnalisé, habituellement indispensable à l'ouverture de droits sociaux, comme il a été dit *supra*, et éventuellement à l'insu des parents, la délivrance est associée à la gratuité pour les jeunes filles mineures qui justifieront de cette qualité par simple déclaration orale. Le pharmacien doit seulement s'assurer que la situation de la mineure correspond aux critères de l'urgence et aux conditions d'accès au traitement²³.

études, le nombre de bénéficiaires reste très inférieur à celui des utilisateurs de médicaments anti-tabac (Le Moniteur des pharmacies, cahier II du n° 2736/2737 du 28 juin 2008 : 32).

²⁰ Pour ne pas déborder de notre sujet, seul le circuit officinal sera étudié ici. Rappelons toutefois que ces produits font de plus l'objet d'une dérogation au principe de monopole pharmaceutique de dispensation : les centres de planification ou d'éducation familiale, et s'agissant des collégiennes et lycéennes, les infirmeries d'établissement scolaire, étant autorisés à les délivrer.

²¹ Art. L. 5134-1 CSP : Les médicaments ayant pour but la contraception d'urgence et non susceptibles de présenter un danger pour la santé dans les conditions normales d'emploi ne sont pas soumis à prescription obligatoire. Afin de prévenir une interruption volontaire de grossesse, ils peuvent être prescrits ou délivrés aux mineures désirant garder le secret. Leur délivrance aux mineures s'effectue à titre gratuit dans les pharmacies selon les conditions définies par décret.

²² Il existe deux listes, la liste I comporte les médicaments associés à un risque pour la santé le plus élevé.

²³ Art. D. 5134-1 et suivants du CSP.

En vue du remboursement du pharmacien, les transcriptions destinées à la caisse de sécurité sociale préservent l'anonymat de la jeune patiente. Ainsi, une même mineure pourrait-elle s'approvisionner de manière répétitive dans plusieurs pharmacies sans attirer l'attention, mais non sans courir des risques pour sa santé. La demande individuelle de la patiente n'est pas validée par l'expert habilité à prescrire et il n'y a aucune pièce justificative pour la prise en charge par les organismes de protection sociale. Aucun contrôle du respect des indications du produit n'est formalisé, même si, bien sûr, le pharmacien peut tenter de limiter les demandes abusives et/ou fréquentes, et refuser la dispensation ; de même, aucun contrôle ne peut être effectué par le service médical ou par les caisses de sécurité sociale en raison de l'anonymat.

Il faut de surcroît mentionner l'entorse faite à l'autorité parentale, ensemble de prérogatives dont sont investis les parents en vue de l'éducation de l'enfant, et droit pour les parents qui ne peuvent en être privés que dans des cas extrêmes. Institution au bénéfice de l'enfant²⁴, l'autorité parentale est indisponible. Or alors que la mineure est par définition juridiquement incapable, c'est à elle seule qu'il revient de discerner ce qui est dans son intérêt, sans l'avis du médecin et, le cas échéant, sans le consentement des parents ; qui plus est, le dispositif ne prévoit pas de limite d'âge inférieure.

Conférer un droit d'accès, gratuit et illimité au médicament, revient à banaliser le recours au produit, sans considération des risques, des effets indésirables et des dérives que son utilisation peut entraîner. Il ne s'agit donc pas d'une exception « par excès » anodine, mais d'une véritable rupture par rapport à des principes fondamentaux de sécurité sanitaire, de sécurité socio-économique et de sécurité juridique. Il faut par conséquent s'interroger sur le caractère pédagogique d'un tel montage, et se demander si des mesures alternatives plus conformes au droit et, sans doute, au bon sens, ne pourraient pas plutôt être envisagées pour diminuer le nombre d'avortements chez les mineures.

Ces trois dispositions dérogatoires trouvent leur origine dans des éléments extrinsèques au dispositif d'évaluation des médicaments. Elles s'inscrivent dans des politiques de santé publique, et c'est à cette fin qu'elles constituent des incitations micro-économiques positives, des mesures ciblées sur la demande, destinées à lever le frein financier de la dépense par le consommateur. La gratuité des vaccins et de la contraception d'urgence pour les sous-populations concernées, et les forfaits relatifs aux substituts nicotiques sont ainsi mis en œuvre pour encourager la consommation de ces produits. Mais d'autres produits ne mériteraient-ils pas également de bénéficier de politiques incitatives ? Les motifs utilisés pour déterminer la répartition de largesses peuvent effectivement être toujours discutés, notamment en termes d'équité. La légitimité de ces dérogations, ou tout au moins leur bien-fondé, dérive des priorités énoncées par le politique, terrain à l'évidence bien éloigné de la rigueur scien-

²⁴ Art. 371-1 du code civil.

tifique basée sur « des critères objectifs et vérifiables », exigés par la directive Transparence²⁵.

2.2. L'exception « par défaut », incitation financière négative

À l'opposé de ces trois exceptions « par excès », qui correspondent à des incitations à utiliser le médicament, on trouve une exception « par défaut », qui vise à l'inverse à restreindre l'usage des produits en sécurisant le circuit de dispensation. Il s'agit d'une des mesures de lutte contre les phénomènes de pharmacodépendance. Afin de réduire le mésusage, le détournement d'usage et l'abus de certains médicaments psychotropes, stupéfiants ou assimilés, la prise en charge de ceux-ci par l'assurance maladie est conditionnée au respect de règles particulières relatives au circuit de dispensation et au suivi du patient²⁶. Lors de la prescription de ces produits, le patient doit indiquer au prescripteur le nom du pharmacien d'officine qu'il choisit pour la délivrance. Le médecin doit mentionner ce nom sur la prescription. Celle-ci devra alors être exécutée par le pharmacien désigné. Pour certains médicaments, la prise en charge peut en outre être subordonnée à un protocole de soins, élaboré par le médecin traitant et le médecin conseil et signé par le patient, soit pour l'ensemble des patients en cas de risque majeur pour leur santé, soit seulement en cas de constatation par les services du contrôle médical de l'assurance maladie d'usage détourné ou abusif²⁷.

En 2008, les spécialités pharmaceutiques contenant quatre principes actifs sont concernées : médicaments soumis à prescription particulière, stupéfiants ou médicaments relevant du régime des stupéfiants (traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés, hypnotique et psychostimulant²⁸). Ainsi, l'intérêt du patient ou du toxicomane à voir son traitement remboursé favorise les relations régulières et formalisées entre prescripteur et dispensateur. Grâce à un catalyseur d'origine financière, des « micro-réseaux de santé » sont ainsi initiés, l'objectif des réseaux étant, d'après la loi, de favoriser la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité de la prise en charge sanitaire²⁹.

Cette exception « par défaut » illustre bien, une fois de plus, l'intrication entre préoccupations de santé publique et dispositions relevant du CSS : les intérêts de sécurité sanitaire sont poursuivis à travers une modification des conditions d'ouverture des droits au remboursement, afin de modifier les comportements des assurés sociaux. Quelle est l'opportunité de cette dérogation ? L'instaurer équivaut en effet à un constat d'aveu : le

dispositif de droit commun s'avère impuissant à éviter les risques d'abus, de mésusages et de détournements d'usage. Alors pourquoi limiter l'intervention du pharmacien « référent » à la seule catégorie des médicaments psychoactifs ? Les risques sanitaires et les risques socioéconomiques susceptibles d'être maîtrisés par ces dérogations ne sont pas circonscrits aux seules catégories de médicaments visés. Ils concernent au contraire, certes plus ou moins, la prise en charge de toute prescription médicamenteuse. En effet, les dérives de prescription par rapport aux indications thérapeutiques remboursables retenues, les abus et mésusages, et l'inadaptation des indications du produit par rapport aux référentiels ou aux recommandations de stratégies thérapeutiques apparaissent presque universels. En définitive, introduire ce verrou de sécurité signifie premièrement que les trois règles d'or de la prise en charge sont jugées insuffisantes pour garantir le bon usage sur le plan pharmacologique et sur le plan socio-économique et, deuxièmement, que ces dispositifs supplémentaires sont présumés efficaces.

Si les résultats des études d'utilisation des médicaments prouvaient que ces deux assertions sont exactes, alors pourquoi ne pas étendre le dispositif et appliquer le verrou de sécurité à tous les médicaments ? Mais si la seconde assertion s'avérait douteuse, alors pourquoi conserver un système complexe qui alourdit et met à mal la cohérence du système ?

En tout état de cause, la question du gradient de risque reste sans réponse, puisqu'on ne dispose d'aucune mesure et qu'il n'existe pas de méthode qui permette de définir à partir de quel seuil des mesures dérogatoires mériteraient d'être prises. Ainsi, au motif de prévenir certains risques, on en fait courir d'autres, le moindre étant sans doute celui d'opacifier le système.

Il y a urgence à ce qu'un bilan quantitatif soit réalisé et que, au vu des évaluations, des leçons soient tirées pour supprimer ces exceptions ou, au contraire, pour les étendre et harmoniser le système, de telle sorte que les règles dérogatoires deviennent communes, et que le principe communautaire de transparence soit davantage respecté.

Après ces leviers d'ordre microéconomique, envisageons les préoccupations macroéconomiques, avec les exceptions qui s'inscrivent carrément dans une logique de régulation des dépenses de l'assurance maladie.

2.3. Les mesures de maîtrise des dépenses pharmaceutiques

2.3.1. Les exceptions « par défaut » prévues par le code de la sécurité sociale

À côté de ces nombreuses exceptions à la règle, c'est la règle elle-même, la règle codifiée moyennant des articles réglementaires du CSS, qui prévoit des exceptions aux règles communes.

2.3.1.1. Un statut particulier : « les médicaments d'exception ».

Le problème le plus courant, c'est-à-dire qui se pose pour la palette de médicaments la plus large, est celui des dérives de prescription, puisque le dispositif en vigueur peut souvent sembler impuissant à garantir le respect des indications thérapeutiques. Il est donc apparu nécessaire de tenter d'éviter ou au moins de limiter les dérives de prescription. Le

²⁵ Article 6 de la Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988.

²⁶ Art. L. 162-4-2 CSS modifié par la loi de financement de la sécurité sociale du 21 décembre 2006, et arrêté d'application du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif.

²⁷ Arrêté du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif.

²⁸ Il s'agit des spécialités contenant les substances suivantes : buprénorphine (haut dosage), flunitrazépam, méthadone, méthylphénidate.

²⁹ Art. L. 6321-1 CSP.

terme d'exception est explicitement retenu par le CSS pour former une catégorie spéciale de médicaments : « les médicaments d'exception ». C'est le décret en Conseil d'État du 2 décembre 1994, codifié dans le CSS³⁰, qui a introduit ce statut dérogatoire, une catégorie spéciale de spécialités pharmaceutiques appelée à accueillir certains médicaments « particulièrement coûteux et d'indications précises ». Leur prise en charge est subordonnée à l'attestation par le médecin du respect des indications thérapeutiques mentionnées par la fiche d'information thérapeutique, document émis par la Commission de la transparence et publié au Journal officiel. Une ordonnance particulière à quatre volets est prévue pour l'information du contrôle médical.

Une classe particulière a ainsi été créée *ex ante*, et c'est sur l'avis de la Commission de la transparence que, lors de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, une spécialité pharmaceutique peut être classée « médicament d'exception ». L'objectif poursuivi par les autorités de tutelle est clairement de contribuer à maîtriser les dépenses pharmaceutiques, en évitant des dérives de prescription et leur corollaire, des dépenses injustifiées.³¹

Cette exception « par défaut », qui concerne actuellement plus d'une trentaine de principes actifs et une cinquantaine de spécialités pharmaceutiques, constitue un régime lourd pour les autorités sociosanitaires au niveau national, et contraignant pour les acteurs du terrain, puisque des actes et des contrôles supplémentaires sont demandés au médecin, au pharmacien, à la caisse de sécurité sociale et au service médical de l'assurance maladie.

D'après des évaluations récentes, ces efforts apparaissent disproportionnés par rapport aux bénéfices obtenus, et l'existence même de cette catégorie dérogatoire semble discutable. Depuis 1998, des études régionales et nationales ont ainsi montré que ce cadre particulier, destiné à attirer l'attention des prescripteurs et des pharmaciens pour garantir le respect de ce qui est défini comme bon usage, a une portée bien limitée : le taux de conformité aux référentiels n'est pas supérieur à celui observé pour les médicaments remboursables selon les règles de droit commun³².

Ce statut dérogatoire ne fait donc pas l'unanimité. Et même si le statut est prévu par un article réglementaire du CSS, on peut s'interroger sur le bien-fondé de cette exception et surtout sur la décision qui consiste à conférer, ou au contraire à ne pas conférer ce statut à un produit. En effet, les notions de médicaments « particulièrement coûteux et d'indications précises » apparaissent très floues et d'appréciation discutable. Paradoxalement, on compte par exemple de nombreuses spécialités pharmaceutiques classées « médicaments d'exception » dont le prix est faible, très voisin du prix moyen d'une spécialité pharmaceutique remboursable³³.

2.3.1.2. *La spécialité médicale du prescripteur comme condition supplémentaire de la prise en charge.* Le troisième alinéa de l'article L. 162-17 CSS introduit une condition supplémentaire à la prise en charge. Bien que celle-ci soit insérée dans l'article législatif fondamental qui explicite précisément deux des trois règles d'or, il convient de le considérer comme une exception au dispositif commun, au moins sur le plan quantitatif puisqu'à notre connaissance, seules deux spécialités sont actuellement concernées.

Il y est dit : « L'inscription d'un médicament sur les listes mentionnées aux premier et deuxième alinéas peut, au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins mettant en œuvre ce médicament, énoncées le cas échéant par la Commission de la transparence, être assortie de conditions concernant la qualification ou la compétence des prescripteurs, l'environnement technique ou l'organisation de ces soins et d'un dispositif de suivi des patients traités. »

Cette disposition a ainsi été utilisée pour :

- la spécialité Hyalgan®, acide hyaluronique intra-articulaire, prise en charge uniquement en deuxième intention dans la gonarthrose, et remboursé à condition que la prescription et la réalisation de ces injections soient effectuées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation³⁴ ;
- la spécialité Adartrel®, ropinirole, indiqué dans le syndrome des jambes sans repos, prise en charge seulement dans les formes très sévères du syndrome, et à condition que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil. L'argument avancé par la Commission de la transparence³⁵ pour justifier cette condition de prise en charge est que le diagnostic initial de ces formes, l'évaluation de leur sévérité et l'élimination des diagnostics différentiels nécessitent une expérience clinique particulière et doivent se faire dans le cadre d'une consultation de spécialiste, un neurologue ou un spécialiste d'un centre du sommeil.

Il s'agit bien d'exceptions par défaut prévues par le CSS. Notons que cette spécification du prescripteur est parallèlement prévue par le CSP, avec l'un des statuts de médicaments soumis à prescription restreinte. L'AMM peut effectivement classer une spécialité dans la catégorie des médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes « si les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par les

³⁰ Art. R. 163-2 CSS.

³¹ Aulois-Griot M, Taboulet F. Médecins et pharmaciens face aux médicaments à prescription particulière : entre logiques sanitaires et logiques économiques. *Médecine & Droit* 2007 ; 84 : 83-89.

³² Voir notamment la thèse de Anne Pelissier soutenue à la Faculté de pharmacie de Toulouse en 2006 : « Les médicaments d'exception : aspects réglementaires, pharmaco-épidémiologiques et économiques. »

³³ Idem.

³⁴ Et ajoute « dans la limite de trois injections par an et par genou, ... compte tenu de la place dans la stratégie thérapeutique de Hyalgan® en deuxième intention, du fait que le recours à cette spécialité impose plusieurs injections et du fait des précautions à prendre dans le cadre des injections intra-articulaires. » (Avis de la Commission de la transparence du 22 décembre 2004).

³⁵ Avis de la Commission de la transparence du 22 décembre 2004. Un nouvel avis de la commission de la transparence a été publié le 20 avril 2010 en vue du renouvellement de l'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments remboursables. Un avis défavorable a été rendu au motif que l'étude « post-inscription » demandée en 2004 n'avait pas été réalisée.

contraintes de mise en œuvre du traitement, eu égard à la spécificité de la pathologie et aux caractéristiques pharmacologiques du médicament, à son degré d'innovation, ou à un autre motif de santé publique³⁶. »

La mention relative à la qualité du prescripteur peut donc conditionner en vertu à la fois de règles de sécurité sanitaire et de règles de santé publique la dispensation, avec son corollaire, la prise en charge, ou en vertu des seules règles de sécurité sociale exclusivement la prise en charge.

En l'espèce, alors que la commission d'AMM n'avait pas jugé nécessaire de classer ces deux produits dans la catégorie des médicaments à prescription restreinte, la Commission de la transparence a souhaité éviter des prescriptions non fondées en introduisant un nouveau verrou de sécurité. L'analyse des arguments avancés par la Commission de la transparence constitue un exemple frappant de l'entremêlement des préoccupations sanitaires et économiques : la compétence spécialisée est justifiée pour garantir le respect des indications remboursables (deuxième intention dans le cas du Hyalgan® et évaluation de la sévérité dans le cas de l'Adartrel®), mais aussi pour assurer la sécurité sanitaire (précautions requises pour les injections intra-articulaires de Hyalgan®, élimination de diagnostics différentiels pour l'Adartrel®).

2.3.2. Les incitations financières négatives, au service de la politique des génériques

L'objectif d'augmenter le taux de pénétration des médicaments génériques s'est traduit par une longue succession de mesures. Parmi elles, deux relatives aux modalités de prise en charge des médicaments inscrits au répertoire des médicaments génériques constituent des dérogations. Ce n'est plus le statut du médicament en termes de prise en charge qui est remis en cause ici, mais le montant et le mode de remboursement. Les leviers micro-économiques sont à nouveau mis à profit, mais cette fois-ci, en vue d'objectifs macro-économiques, la maîtrise des dépenses pharmaceutiques.

2.3.2.1. Les prix de référence. La première exception concerne le mode de calcul du ticket modérateur pour certains médicaments *princeps* des groupes génériques du répertoire pour lesquels existe un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR), créé par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2003³⁷.

Ce prix de référence constitue la base de remboursement, exprimé en euros, pour tous les produits d'un même groupe générique, quel que soit le prix du produit *princeps*³⁸. Si l'assuré social refuse la substitution par le générique, il doit payer de sa poche la différence entre le prix du *princeps* et le prix du générique. Ce mécanisme d'incitations financières négatives, appliqué en 2009 à quelque 230 groupes du répertoire, vise à

accroître le taux de pénétration des génériques lorsque celui-ci est jugé trop faible par le Comité économique des produits de santé. Il a aussi un effet pédagogique, en familiarisant le patient avec le médicament générique ; mais cet effet peut être considérablement diminué ou même annulé si les laboratoires exploitant les *princeps* alignent leurs prix sur le TFR. C'est de fait ce qui a lieu pour la majorité des groupes soumis aux TFR.

Notons que l'assuré social a difficilement connaissance des médicaments qui relèvent de ce dispositif. Le pharmacien n'a pas d'intérêt à donner l'information sur les prix des différents produits du même groupe générique et se passe probablement très souvent d'expliquer précisément les alternatives pour laisser au patient le choix, quel que soit le différentiel entre prix du *princeps* et TFR.

2.3.2.2. Le tiers-payant conditionné à la délivrance de médicaments génériques. En vertu de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2007³⁹, lors de la délivrance de médicaments inscrits au répertoire des groupes génériques, la dispense d'avance de frais peut être réservée aux assurés acceptant les génériques⁴⁰.

Moyennant les accords signés entre Caisses d'Assurance Maladie et syndicats de pharmaciens, le dispositif s'est progressivement élargi à tous les départements, en commençant par ceux qui affichaient les plus faibles taux de substitution.⁴¹

Ne pas accorder l'avance des frais aux patients constitue une incitation financière non négligeable pour beaucoup de patients, compte tenu des montants moyens recensés : le prix moyen d'une spécialité remboursable avoisinant 11 €, et le montant moyen d'une ordonnance, 50 €⁴². Soulignons en effet que de nombreuses pharmacies demandent au patient de réaliser l'avance de frais pour la totalité de l'ordonnance afin d'éviter d'avoir à faire deux factures différentes. On ne dispose pas d'études pour mesurer l'impact précis de cette mesure, mais on observe que le taux de pénétration des génériques a très rapidement augmenté dans les départements où elle a été mise en place⁴³.

Après ces différentes dérogations, liées à des considérations économiques, analysons maintenant d'autres extensions du périmètre du panier des médicaments pris en charge qui relèvent d'un tout autre registre, puisqu'elles semblent liées aux limites intrinsèques du dispositif d'évaluation et à l'organisation du système.

³⁹ Loi n° 2006-1640 du 21 décembre 2006 modifiant l'article L.162-16-7 CSS.

⁴⁰ Cette disposition ne s'applique pas :

- pour les groupes soumis au tarif forfaitaire de responsabilité, ou à ceux dans lesquels le prix des génériques est supérieur ou égal à celui du *princeps*, - dans les cas où la substitution peut poser des problèmes particuliers au patient.

⁴¹ J. Icart, Génériques : la CNAM maintient la pression. Pharmaceutiques, mai 2009 : 12.

⁴² IMS Health, panel Pharmastat. Chiffres d'affaires de mai 2009. Le Moniteur des pharmacies ; 4 juillet 2009 : 36.

⁴³ Union Nationale des Pharmacies de France, Génériques : état des lieux. La lettre de l'UNPF, juillet-août 2008 ; 153 : 2, et F. Pouzard, Taux de pénétration par département, Le Moniteur des pharmacies, cahier II ; 4 juillet 2009 : 10.

³⁶ Art. R. 5121-90 CSP.

³⁷ Loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002.

³⁸ Art. L. 162-16 CSS.

3. Les exceptions liées aux limites et insuffisances des procédures d'évaluation

3.1. Les exceptions « par défaut » liées à l'intervention de comités d'experts

3.1.1. Les vaccins : intervention d'instances spécialisées en vaccinologie

Traditionnellement, l'assurance maladie ne couvre pas les traitements préventifs. Toutefois, afin de voir augmenter le taux de couverture vaccinale, une loi de 1995 portant diverses dispositions d'ordre social a introduit la possibilité de remboursement des frais afférents aux vaccinations obligatoires ou recommandées dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale⁴⁴. Dès lors, pour être remboursable, un vaccin doit donc à la fois être inscrit sur la liste des spécialités remboursables et concerner la prévention d'une maladie inscrite sur une liste établie dans le cadre des recommandations formulées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France et basées sur l'avis du Comité technique des vaccinations. En 2008, c'est plus d'une dizaine de maladies qui figurent au calendrier des vaccinations.

Ce régime dérogatoire, exception « par défaut », est clairement lié à la spécificité de ces médicaments : caractère préventif, et dimension non seulement individuelle mais, habituellement, populationnelle de la protection contre la maladie. Constituant l'élément clé des politiques de prévention, le statut du vaccin vis-à-vis de l'assurance maladie résulte donc de l'intervention non seulement de la Commission de la transparence mais, aussi, d'instances plus spécialisées, en raison de leurs compétences en vaccinologie et, plus largement, en santé publique. L'expertise classique « produit » est ici complétée et enrichie par les savoirs spécifiques relatifs aux stratégies vaccinales.

3.1.2. Les médicaments orphelins : intervention d'instances spécialisées dans ces maladies rares

L'exception concerne cette fois le circuit hospitalier pour les spécialités qui, au cours de leur développement, ont été désignées par la Commission européenne comme « médicaments orphelins⁴⁵ ». Les dispositions relatives au contrat de bon usage⁴⁶ stipulent que leur prescription initiale ne peut s'exercer que sur avis d'un centre de référence de la maladie rare en

cause, lorsqu'un tel centre existe, ou de l'un de ses centres de compétence⁴⁷. Cette condition constitue l'un des engagements « généraux » du contrat de bon usage, qui vise à garantir au sein de l'établissement, les pratiques pluridisciplinaires ou en réseau et le respect des référentiels de bon usage. Le respect de ces engagements généraux conditionne le taux de remboursement des médicaments pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation, qui peut varier entre 70 % et 100 %.

En juillet 2009, 52 médicaments sont concernés par cette dérogation⁴⁸. S'agissant de médicaments innovants et coûteux et, souvent, très innovants et très coûteux, l'expérience du manie-ment de ces produits est extrêmement réduite. Ainsi, comme précédemment, recourt-on au collège des rares experts de la maladie et de son traitement.

3.2. Les exceptions « par excès » liées aux évaluations « allégées » en vue de la prise en charge

Ces dérogations concernent le circuit hospitalier, et plus particulièrement l'étape d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Il s'agit d'exceptions par excès, dans la mesure où ces inscriptions dérogatoires court-circuitent l'évaluation par la HAS, pourtant explicitement prévue par le CSP⁴⁹ ; elles concernent d'une part, les médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et, d'autre part, les médicaments avec AMM, dans l'attente de leur inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

L'ATU est un régime dérogatoire, qui autorise l'utilisation à l'hôpital de spécialités pharmaceutiques qui n'ont pas d'AMM, sous réserve que ces médicaments soient destinés à traiter des maladies graves ou rares, et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique⁵⁰. Dans le cas des ATU de cohorte, la demande est faite par le laboratoire exploitant ; dans le cas des ATU nominatives, elle est faite par un médecin pour un patient particulier. Dans les deux cas, l'ATU est délivrée par l'AFSSAPS pour une durée limitée.

Pour les médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte, l'avis favorable à l'ATU émis par la commission d'AMM vaut proposition d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités ; la commission de la transparence n'est pas consultée pour cette inscription. Concernant les médicaments sous ATU nominative, ils sont considérés comme agréés aux collectivités à compter de la date d'octroi de l'ATU par l'Afssaps ; ils ne font donc même pas l'objet d'une inscription sur la liste des médicaments agréés, et ne sont *a fortiori* pas non plus éva-

⁴⁴ Art. L. 321-1, 6° CSS.

⁴⁵ Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins. Il mentionne notamment les deux conditions de la désignation :

- le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille (maladie rare) ou d'une maladie grave s'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 »,
- il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable.

⁴⁶ 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 CSS.

⁴⁷ Parmi les mesures du Plan national maladies rares 2005-2008 destinées à améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades, figurait précisément la structuration de l'offre autour de ces centres de référence. Ceux-ci deviennent notamment les experts correspondants des services du contrôle médical des Caisses. On compte plus de 130 centres de référence et environ 500 centres de compétence. (Réf : Haut Conseil de la santé publique. Évaluation du Plan national maladies rares 2005-2008. Rapport d'avril 2009.).

⁴⁸ Pour référence, on compte 52 « médicaments orphelins » ainsi désignés, et 86 spécialités commercialisées en France. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_marketing_orphan_drugs_in_Europe.pdf.

⁴⁹ Art. L. 5123-3 CSP.

⁵⁰ Art. L. 5121-12 CSP.

lués par la HAS. C'est donc bien le qualificatif de « tacite » qui caractérise la prise en charge des ATU nominatives, et celui d'évaluation « allégée » celle des ATU de cohorte⁵¹. De ce fait, la prise en charge des médicaments sous ATU constitue une dérogation par excès aux principes de prise en charge des spécialités pharmaceutiques ; le remboursement de cette catégorie de médicaments est systématique, alors que la règle générale le conditionne au niveau de SMR. Tous les médicaments sous ATU sont donc implicitement jugés utiles, l'expertise de l'AFSSAPS étant jugée suffisante pour garantir cette utilité. Cette expertise porte sur « le médicament, sa qualité pharmaceutique, sa sécurité d'emploi et son efficacité dans l'indication revendiquée dans la demande d'ATU, ainsi que sur l'absence d'alternative thérapeutique »⁵². Sachant que, par définition, les médicaments sous ATU sont destinés à traiter des maladies graves ou rares, on peut déduire que l'évaluation du caractère préventif, curatif ou symptomatique et de l'intérêt de santé publique, qui sont des critères du SMR, ne sont pas pris en compte dans la décision de prise en charge des ATU.

Si dans le cas des ATU, c'est la seule expertise de l'AFSSAPS qui autorise la prise en charge, une autre exception, prévue par circulaire, fait intervenir la direction générale de la santé (DGS) pour discriminer les médicaments utiles. En effet, toute spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, peut, dans l'attente de son inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités⁵³, faire l'objet d'une demande de dérogation d'achat auprès de la DGS, pour honorer une prescription jugée indispensable par un médecin hospitalier. Comment cette instance, dont le rôle est de préparer la politique de santé publique et de contribuer à sa mise en œuvre⁵⁴, expertise-t-elle ces demandes de dérogation d'achat ? Sur quels critères ? À partir de quel dossier d'évaluation ? L'obligation de transparence sur les critères des décisions de prise en charge imposée par la directive Transparence est loin d'être respectée : ces décisions ne font en effet l'objet d'aucune publicité, et la DGS n'a jamais communiqué officiellement sur cette activité d'expertise. L'augmentation du recours à cette procédure dérogatoire mise en place en 2007⁵⁵, notamment sur des médicaments coûteux, fait craindre un détournement au profit de l'industrie pharmaceutique, le prix des spécialités restant libre tant que l'avis de la commission de la transparence n'est pas publié.

Ces deux procédures allégées d'évaluation en vue de la prise en charge, introduites par circulaire, se caractérisent

par l'opacité du processus de décision ; mais la principale atteinte qu'ils portent à la cohérence du processus « classique » d'évaluation en vue de la prise en charge tient au fait que le jugement posé constitue un précédent. En effet, les médicaments concernés vont, à plus ou moins long terme, faire l'objet d'une évaluation par la HAS et d'une inscription sur une liste : au moment de l'obtention de l'AMM pour les médicaments sous ATU, et au moment de l'inscription sur la liste des médicaments agréés dans le deuxième cas. Il paraît évident que le premier avis rendu par l'AFSSAPS ou la DGS va influencer celui de la HAS : difficile d'imaginer que ces médicaments qui auront déjà été pris en charge pour certains patients ne bénéficient pas d'un avis favorable de la HAS.

3.3. Les exceptions « par excès » liées à la prise en charge en dehors des indications remboursables

Cette prise en charge dérogatoire est apparue récemment dans les textes juridiques et concerne deux situations. Premièrement, le décret relatif au contrat de bon usage⁵⁶ a autorisé la prise en charge des médicaments « hors GHS » d'une part dans le cadre de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) définis nationalement (par l'INCa pour les médicaments anticancéreux et par l'AFSSAPS pour les autres médicaments), et d'autre part, lorsque le prescripteur porte au dossier médical une argumentation en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications de revues internationales à comité de lecture. Ce décret a donc implicitement introduit la possibilité de prise en charge en dehors des indications remboursables, qui sont soit celles de l'AMM, soit plus restrictives que celles de l'AMM. Les PTT définis dans le cadre de référentiels nationaux de bon usage sont qualifiés de « référence pour l'évaluation du respect du contrat de bon usage, et ont donc un statut d'ordre réglementaire »⁵⁷, sans qu'ils ne donnent lieu à une parution au Journal Officiel. Pourtant, leur portée ne semble pas se limiter à la seule évaluation du respect du contrat de bon usage : ces recommandations sont qualifiées de « valides et effectives pour l'usage qui peut en être fait en dehors des établissements de santé, par exemple s'il s'agit de produits en prescription initiale hospitalière, voire de produits rétrocédables »⁵⁸. Quant aux prescriptions faites en dehors des PTT et de l'AMM, elles sont soumises à l'expertise d'observatoires régionaux, les OMEDIT⁵⁹, chargés d'apprécier le respect des engagements spécifiques aux médicaments « hors GHS »⁶⁰.

⁵¹ Circulaire DGS/SD.3A/DSS/FSS/DHOS/E2 n° 2007-143 du 11 avril 2007 relative aux conditions dans lesquelles peuvent être fournis et pris en charge les médicaments faisant l'objet ou ayant fait l'objet des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) mentionnées à l'article L. 5121-12 CSP et les nouveaux médicaments bénéficiant d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sans avoir fait l'objet d'ATU.

⁵² Avis aux demandeurs d'autorisation temporaire d'utilisation – AFSSAPS, direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, novembre 2007.

⁵³ L'article R. 163-9 CSS prévoit un délai maximal de 90 jours pour l'évaluation en vue de l'inscription sur la liste des médicaments agréés.

⁵⁴ Art. R. 1421-1 CSP.

⁵⁵ 0 dossier en 2007, 4 en 2008 et 8 jusqu'en septembre 2009, au CHU de Toulouse.

⁵⁶ 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 CSS.

⁵⁷ Référentiels nationaux pour un bon usage des médicaments onéreux et innovants – INCa, HAS et AFSSAPS – avril 2007.

⁵⁸ Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques « hors-GHS ». Document commun AFSSAPS/HAS/INCa - 10/01/2007.

⁵⁹ Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique.

⁶⁰ Circulaire DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 CSS.

La deuxième modalité dérogatoire de prise en charge des médicaments en dehors du périmètre des biens remboursables a été introduite par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2007, dans le cadre du traitement d'une affection de longue durée (ALD) ou d'une maladie rare, en l'absence d'alternative appropriée, et si le médicament est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. Cette prise en charge dérogatoire fait l'objet d'un avis de la HAS, pris « après consultation de l'Afssaps », puis d'une publication par arrêté⁶¹. En juillet 2009, les premiers avis favorables de la HAS ont concerné le traitement de la mucoviscidose. Ils ont été à l'origine de la prise en charge dérogatoire dans le circuit officinal d'un antibiotique n'ayant pas d'AMM en pédiatrie, d'un antiémétique n'ayant pas d'AMM dans la mucoviscidose, et de trois médicaments non inscrits sur la liste des médicaments remboursables : un antihistaminique H1 injectable, le sélénium injectable et le vaccin contre l'hépatite A. Depuis octobre 2009, à la suite d'un avis favorable de la HAS, la spécialité Thalidomide Celgene[®] bénéficie d'une prise en charge en dehors du périmètre des biens et services remboursables pour 18 « catégories de malades » correspondant à des utilisations « hors AMM » ; dans ce cas particulier, il s'agit d'indications reconnues dans le cadre d'ATU de cohorte ou d'ATU nominatives, statut dont bénéficiait antérieurement le thalidomide, et pour lesquelles le laboratoire n'a pas demandé d'AMM.

Sur la forme, il est clair que ces deux dérogations s'affranchissent du principe d'inscription sur une liste positive, et que la HAS n'est plus seule à intervenir dans le processus décisionnel ; sur le fond, l'analyse des critères de décision utilisés dans le cadre de ces dérogations montre qu'ils ne reflètent que partiellement ceux utilisés pour l'évaluation du SMR. Ces critères ont été commentés dans deux publications distinctes : l'une conjointe à la HAS, l'AFSSAPS et l'INCa sur l'élaboration des protocoles thérapeutiques « hors GHS »⁶² et l'autre réalisée par la HAS, sur l'élaboration d'un avis relatif à l'article L. 162-17-2-1 du CSS⁶³. Dans les deux cas, le tableau de synthèse présentant les caractéristiques des « situations potentiellement rencontrées » est similaire :

- l'utilisation acceptable si le rapport bénéfice-risque est favorable, démontré par une preuve scientifique d'efficacité ou selon un accord professionnel ;
- l'utilisation non acceptable en cas de démonstration de l'absence d'efficacité, d'usage dangereux, de rapport bénéfice-risque défavorable ou non acceptable.

Il est donc clair que les critères utilisés sont presque strictement d'ordre sanitaire, ce qui peut s'expliquer par le fait que ces situations dérogatoires concernent souvent des indications hors AMM, qui n'ont donc pas fait l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice-risque. Néanmoins, il est bien établi que

décision d'autorisation sanitaire et décision de prise en charge par la sécurité sociale sont deux décisions bien distinctes, dont les objectifs et, en corollaire, les critères sont différenciés. La confusion des critères qu'introduisent ces mesures dérogatoires ne fait que renforcer le constat déjà souligné par la Cour des comptes⁶⁴, selon lequel « le SMR est principalement évalué à partir de l'efficacité et des effets indésirables du médicament, pondérés par la gravité de la pathologie ». Parmi les différents critères du SMR, c'est principalement le critère d'intérêt de santé publique qui permet de donner le « dimension collective à l'appréciation du SMR »⁶⁵, indispensable pour garantir l'optimisation des ressources socialisées. Or l'analyse des différentes exceptions « par excès » a montré que c'est le plus souvent ce critère qui est sacrifié dans les évaluations dérogatoires. Pourtant, le poids financier que représentent les médicaments concernés par ces exceptions^{66,67} est très loin d'être négligeable, et beaucoup concernent des médicaments innovants, pour lesquels l'évaluation de l'utilité est primordiale.

Les fondements de l'ensemble des exceptions envisagées dans cette dernière partie sont intrinsèquement liés au processus d'évaluation en vue de la prise en charge. En effet, le politique a jugé nécessaire de corriger certains défauts de ce processus : insuffisance de l'expertise dans certains domaines scientifiques, longueur des délais d'évaluation, ou encore, manque de sensibilité pour discriminer l'utile dans certaines sous-populations.

Mais la correction majeure porte sur le domaine d'application, c'est-à-dire sur le périmètre des biens potentiellement pris en charge. Habituellement, le décideur public est dépendant de la stratégie du laboratoire, puisque les dossiers de demande d'AMM ou de demande d'inscription sur la ou les listes de produits remboursables ou agréés aux collectivités déterminent l'objet des procédures contradictoires d'évaluation qui mèneront *in fine* à la délimitation du panier remboursable. Ici, l'ordre chronologique, les rôles et les critères sont modifiés, avec un élargissement du champ : postérieurement à l'AMM, et indépendamment de l'industrie pharmaceutique, les pouvoirs publics confrontent les preuves scientifiques existantes au contenu de l'AMM, et prennent, si nécessaire, des décisions de prise en charge pour des utilisations en dehors du cadre de l'AMM. Il serait logique que ce nouveau palier d'évaluation s'ajoute aux deux étapes « classiques » de l'évaluation du médicament : évaluation du rapport bénéfice-risque et évaluation en vue de la prise en charge. Mais l'analyse des règles en vigueur montre que, dans

⁶⁴ Cour des Comptes – La sécurité sociale – Septembre 2007 : 261.

⁶⁵ Rapport d'information de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments n° 848, déposé le 30 avril 2008 par Mme Catherine Lemorton.

⁶⁶ Les dotations déléguées en 2007 par les ARH pour les médicaments sous ATU représentaient plus de 40 millions d'euros. Source : Ministère de la santé. Rapport 2008 au Parlement sur les missions d'intérêt général et l'aide à la contractualisation des établissements de santé.

⁶⁷ Les dépenses des médicaments hors GHS ont représenté en 2008 1,8 milliards d'euros. Source : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques : les médicaments hors tarification à l'activité dans les établissements de santé. Etudes et Résultats n°653, août 2008.

⁶¹ Art. L. 162-17-2-1 CSS et art. R. 163-26 et -28 CSS.

⁶² Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques « hors-GHS » Document commun AFSSAPS/HAS/INCa - 10/01/2007.

⁶³ Méthode d'élaboration d'un avis et d'une recommandation relatifs à l'article L. 162-17-2-1 CSS – Guide méthodologique HAS – Janvier 2009.

le cadre de ces dispositions dérogatoires, l'étape d'évaluation en vue de la prise en charge a été soit supprimée (cas des ATU), soit conservée, mais dénaturée, car basée sur des critères exclusivement sanitaires (cas des dérogations concernant la prise en charge en sus des GHS, et les traitements des ALD et des maladies rares).

4. Conclusion

En France, les critères d'entrée des médicaments dans le panier remboursable sont ceux utilisés pour l'évaluation du SMR. Le panier initial ainsi constitué est ensuite déformé, par excès ou par défaut, en fonction des priorités définies à la fois dans les politiques de santé publique et de financement par la sécurité sociale. Ces dispositions dérogatoires déplacent la frontière de l'utilité au nom de choix politiques, et ne semblent pas remettre en cause la cohérence des principes de prise en charge. La question posée par la multiplication des exceptions est plutôt de savoir pourquoi il est nécessaire de créer des règles dérogatoires : les critères pris en compte pour évaluer le SMR sont-ils insuffisants ? Difficile de conclure ainsi, dans la mesure où les priorités définies dans les politiques de santé publique et de financement par la sécurité sociale pourraient potentiellement être traduites dans l'intérêt de santé publique, qui constitue l'un

des critères d'évaluation du SMR. En effet, l'intérêt de santé publique prend en compte la réponse apportée par le médicament à un besoin de santé publique, mais aussi son impact sur le système de santé. Mais les lacunes de son évaluation, souvent partielle et peu explicite, sont notoires.

D'autres déformations du panier, envisagées dans la dernière partie de cet article, apparaissent plus profondes, car elles s'attaquent aux fondements du processus d'évaluation en vue de la prise en charge, en modifiant ses critères et ses acteurs. Si la prise en charge des médicaments orphelins et celle des vaccins nécessite le recours à des experts spécialisés, les trois autres exceptions envisagées (ATU, médicaments pris en charge en sus des GHS, traitements des ALD et des maladies rares) modifient à la fois les acteurs et les critères de l'évaluation. Leur point commun est de rendre accessibles, donc remboursables, des médicaments ou des indications en dehors du périmètre de l'AMM. Chacune des mesures dérogatoires concernées introduit son propre processus d'évaluation en vue de la prise en charge : les instances chargées de l'expertise sont diverses, mais dans tous les cas, on constate une disparition des critères du SMR, au profit de critères strictement sanitaires. Or juger de l'utilité collective d'un bien à partir de son seul rapport bénéfice-risque, c'est bien rendre le payeur « aveugle », et faire disparaître l'efficacité et l'équité au profit de la seule efficacité.

Si la branche pharmaceutique du droit communautaire de la santé est considérablement plus développée que les deux autres, le droit communautaire médical, et le droit communautaire hospitalier, c'est que l'objectif de libre circulation des marchandises, et, plus précisément, l'objectif de création d'un « marché commun des médicaments » est à l'origine d'un imposant édifice de règles destinées au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives aux spécialités pharmaceutiques. Après la première pierre posée par la directive 65/65/CEE du Conseil le 26 janvier 1965, et pendant près d'un quart de siècle,⁶⁷⁶ ce sont progressivement le développement, l'évaluation, la production, et la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques qui ont fait l'objet de ce processus d'harmonisation.⁶⁷⁷ Ces dispositions communautaires concernent une grande partie du cycle de vie du médicament, excepté les étapes finales qui résultent des interventions des organismes nationaux de protection sociale. En effet, en la matière, c'est le principe de subsidiarité qui prévaut. L'organisation des systèmes de sécurité sociale reste de la seule compétence des Etats membres, les autorités communautaires ne prétendant pas chercher à réduire la grande diversité en vigueur, héritage de l'histoire et corollaire de la variété des contextes culturels, sociologiques et économiques nationaux.

S'agissant de la fixation du prix des spécialités pharmaceutiques et des politiques de prise en charge, les Etats membres sont donc souverains. L'exclusion de ces questions du droit communautaire

⁶⁷⁶ MICHEL BÉLANGER distingue deux étapes dans l'histoire de l'Europe communautaire du médicament : une première étape de 1965 à 1989 marquée par une conception restrictive de l'application du principe de libre circulation des médicaments sur le territoire communautaire, et à partir de 1989, une étape d'élargissement, avec la systématisation de l'application du principe de libre circulation aux différentes catégories de médicaments. (*Droit communautaire pharmaceutique*, Traité de Droit pharmaceutique, Ed. du Juris-Classeur 2004, n° 80-10.)

⁶⁷⁷ Ce long processus a finalement abouti à des actes communautaires majeurs, avec en particulier la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (modifiée notamment par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil) et le règlement n°2309/93/CE du Conseil du 22 juillet 1993 qui a instauré l'agence européenne des médicaments ainsi que la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché.

LE PÉRIMÈTRE DU CHAMP DES MÉDICAMENTS REMBOURSABLES EN FRANCE : QUELLE TRANSPARENCE ?

Par

Blandine JULLIARD-CONDAT^(1,2)
Florence TABOULET⁽¹⁾

⁽¹⁾ UMR Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, U 558
⁽²⁾ Pôle Pharmacie – CHU de Toulouse

est effectivement constamment réaffirmée. Le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain souligne ainsi que les dispositions qu'il contient n'affectent pas les compétences des autorités des Etats membres en matière de fixation de prix et d'inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie.⁶⁷⁸ Il a même été souligné que la liberté des Etats membres à l'égard des accords relatifs à la négociation des prix et les conditions de remboursement dans le contexte des systèmes nationaux de sécurité sociale constitue l'un des deux piliers de la législation pharmaceutique communautaire.⁶⁷⁹ Mais cette liberté n'empêche pas de voir se développer un phénomène commun à tous les Etats membres : partout se multiplient les mesures de régulation des dépenses de santé socialisées. En effet, alors que tout système de protection sociale vise à garantir l'accessibilité financière des médicaments pour rendre effectif le droit à la protection de la santé, la préoccupation de sauvegarder la pérennité des organismes de sécurité sociale s'impose partout de manière impérative ; ainsi, l'objectif généreux d'extension de la couverture est-il sans cesse contrecarré par la limitation des ressources. En ce qui concerne les dépenses pharmaceutiques, cette ambivalence est à l'origine d'arbitrages, constamment réactualisés en fonction d'une part de l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique et de l'évolution des besoins, et d'autre part des contraintes financières. Les fréquents ajustements opérés relèvent d'une décision politique qui vise à optimiser l'utilisation des ressources socialisées en termes d'efficacité, d'efficience et d'équité.

Ces politiques nationales de maîtrise des dépenses pharmaceutiques sont jugées par les autorités communautaires bien légitimes, puisqu'elles tendent à « promouvoir la santé publique en assurant un approvisionnement suffisant de médicaments à un coût raisonnable »⁶⁸⁰. La complexité et la pluralité des logiques à l'origine de

⁶⁷⁸ Art. 4-3 du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (CCMH).

⁶⁷⁹ Réponse à une question écrite d'un parlementaire européen, l'autre pilier étant « la séparation des considérations des autorités publiques portant sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits. » Comm. Européenne 3 sept. 2001, rép. quest. écrite d'un parlementaire européen : JO C 40 E, 14 févr. 2002, p. 110.

⁶⁸⁰ Troisième « considérant » de la directive 89/105/CEE.

ces mesures de régulation sont de plus mises en exergue : « de telles mesures devraient également être destinées à promouvoir le rendement de la production de médicaments et encourager la recherche et le développement de nouveaux médicaments dont dépend finalement le maintien dans la Communauté d'un niveau élevé de la santé publique. »⁶⁸¹ La prise en compte de ces enjeux de politique industrielle ou de recherche, l'importance accordée aux considérations d'aménagement du territoire ou d'emploi peuvent tout naturellement conduire à favoriser les médicaments de certaines firmes. Ainsi, force est de constater que les mesures de contrôle direct ou indirect du prix des médicaments, et les restrictions quant à la gamme des produits couverts par les systèmes nationaux d'assurance-maladie ne sont pas dénuées de risques de discrimination vis-à-vis des entreprises étrangères et, par conséquent, de risques d'entraves injustifiées aux échanges intra-communautaires des médicaments.

Les autorités communautaires ne pouvaient l'ignorer. Mais il aura fallu attendre plus de deux décennies pour que ce sujet délicat fasse l'objet d'un acte communautaire. C'est en effet à la fin de l'année 1988 que le Conseil des Communautés européennes a publié une directive concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie (directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988), mentionnant l'urgence nécessaire d'intervenir, et « dans un premier temps, d'établir une série d'exigences permettant à toutes les parties intéressées de vérifier si les mesures nationales ne constituent pas des restrictions quantitatives aux importations ou exportations, ou des mesures d'effet équivalent. » Le texte comprend à la fois des dispositions quant aux mesures de fixation de prix, et des dispositions relatives à la prise en charge des dépenses par les organismes de protection sociale.

Bien que seules les premières aient été à l'origine d'un contentieux,⁶⁸² nous ne retiendrons dans la présente étude que les mesures

⁶⁸¹ Idem.

⁶⁸² Voir l'analyse de N. de GROVE-VALDEYRON : « Médicament », *Repub. communautaire Droit* Janvier 2007, n. 0 49, et 42.

qui concernent la prise en charge des médicaments. La directive distingue deux hypothèses et y associe deux séries de dispositions, selon que les autorités choisissent l'exclusion explicite d'un médicament ou de catégories de médicaments du champ des médicaments remboursables, moyennant une liste négative (article 7), ou au contraire, l'inclusion d'un médicament dans le champ, moyennant une liste positive (article 6). Dans ce dernier cas, il est alors demandé à chaque Etat :

- de publier dans une publication appropriée et de communiquer à la Commission les critères sur lesquels les autorités compétentes doivent se fonder pour décider d'inscrire ou non des médicaments sur les listes (§3),
- de motiver les décisions de non inscription d'un médicament (§2) ou d'exclusion d'un médicament (§5) ou d'une catégorie de médicaments sur la liste sur des critères objectifs et vérifiables, en précisant même, si nécessaire, les avis ou recommandations des experts sur lesquels les décisions s'appuient (§6),
- et enfin, de respecter des délais entre le dépôt de demande du laboratoire et la publication de la décision (§1).

Ce sont ces exigences qui s'imposent en France, puisque depuis plus de quarante ans, le principe d'une liste positive a été introduit par la loi.⁶⁸³ Le dispositif d'évaluation en vue de la prise en charge des spécialités pharmaceutiques⁶⁸⁴ est organisé par un corpus de règles à valeur législative et réglementaire qui figure dans le code de la sécurité sociale. Là sont explicités les conditions de fond de l'inclusion dans le champ de la protection sociale, les critères d'évaluation, les instances compétentes et les procédures.⁶⁸⁵ Or, le dispositif français de prise en charge apparaît de plus en plus complexe, avec

⁶⁸³ C'est l'ordonnance du 21 août 1967 qui a introduit le principe d'une liste positive établie dans les conditions fixées par décret en Conseil d'Etat. (cf. art. L. 162-17 css).

⁶⁸⁴ Nous nous limiterons ici à cette catégorie de médicaments puisque, excepté de rares exceptions, seules les spécialités pharmaceutiques sont préparées à l'avance à l'échelle industrielle et sont donc concernées par les échanges intra-communautaires.

⁶⁸⁵ C. MAURAIN Spécialités pharmaceutiques et institutions sociales. *Traité de Droit pharmaceutique*. Lexis-Nexis. 2007 : n° 39.

notamment la multiplication des dérogations aux règles communes qui viennent entacher l'intelligibilité globale du dispositif. En résulte-t-il seulement un manque de lisibilité pour les acteurs du système, laboratoires pharmaceutiques exploitants, assurés sociaux, professionnels de santé et payeurs, ou cette opacité irait-elle jusqu'à masquer des comportements protectionnistes, avec d'éventuelles discriminations quant à l'accès au marché remboursable, en fonction du pays d'origine du produit ? Même si aucune plainte n'a été déposée pour dénoncer un éventuel non respect de la directive Transparence en France, il ne semble pas inutile de s'interroger sur le degré d'application des principes communautaires, à savoir fondamentalement la transparence.⁶⁸⁶

A cette fin, nous décrirons dans un premier temps les principales conditions de prise en charge (I), puis nous analyserons les exceptions aux règles générales (II).

I. Les règles communes de la prise en charge des médicaments en France

L'objectif global recherché par les règles du code de la sécurité sociale est de sélectionner « l'utile », et d'éliminer « l'inutile », afin que le financement de la solidarité nationale couvre tout ce qui est adapté aux besoins de santé de la population, et seulement ces prestations. A cette fin, deux principes sont affirmés :

- la nécessité d'un « panier de médicaments remboursables », formule qui exprime bien le caractère limité du domaine du remboursement par la solidarité et qui sous-entend des procédures de sélection. La rareté des ressources impose en effet la définition de priorités ; et la hiérarchisation de l'arsenal thérapeutique constitue l'étape préalable à la détermination de seuils au-dessous desquels aucune prise en charge n'est prévue ;

⁶⁸⁶ Il est en effet peu probable que les dépassements de délais puissent être à l'origine de pratiques discriminatoires. En effet, d'après les statistiques qui figurent dans les rapports annuels d'activité du Comité économique des produits de santé, les délais moyens sont tous les ans largement dépassés ; il est dès lors très vraisemblable que les préjudices liés aux retards atteignent dans des proportions similaires tous les laboratoires.

- l'utilisation de critères scientifiques et de procédures d'évaluation pour déterminer au cas par cas ce qui est considéré comme « utile », digne de figurer dans le panier de médicaments remboursables.

Ces principes structurels étant posés, il est clair que leur application est conjoncturelle, le positionnement du curseur relevant d'une décision politique. Une certaine cohérence entre les nombreuses décisions individuelles permet d'établir la ligne de partage qui traduit, de manière plus ou moins explicite selon les gouvernements, la volonté d'une plus grande sélectivité dans l'admission au remboursement. Au cours de ces dernières décennies, en raison des déficits récurrents de la branche maladie de la sécurité sociale, la tendance est en effet à la réduction du périmètre de la prise en charge des médicaments.

Revenons sur ces principes fondamentaux qui figurent dans la partie législative du code de la sécurité sociale. Trois règles d'or peuvent être identifiées.

A - EXISTENCE D'UNE ORDONNANCE RÉDIGÉE PAR UN PRESCRIPTEUR DUMENT HABILITÉ

Pour les personnes résidant habituellement en France, assurés sociaux ou bénéficiaires de l'aide médicale de l'Etat, les médicaments ne peuvent être pris en charge que s'ils sont prescrits sur une ordonnance licite, rédigée par un praticien dûment habilité. Toute une série d'articles du code de la santé publique d'une part, et du code de la sécurité sociale d'autre part, précisent les règles relatives à la prescription et à la dispensation. En consignant le traitement préconisé, ce document écrit, nominatif et personnalisé, a non seulement une dimension thérapeutique, mais aussi une portée juridique et économique, puisqu'il ouvre des droits : droit d'accès au médicament, s'il s'agit de médicaments soumis à prescription, et dans tous les cas, droit à la prise en charge par les organismes de protection sociale.

B - INSCRIPTION DE LA SPECIALITE PHARMACEUTIQUE SUR UNE LISTE

Depuis la création de la sécurité sociale, la prise en charge des médicaments est sélective : l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'ouvre aucun droit vis-à-vis des organismes de protection sociale, ceux-ci ne voulant pas jouer le rôle de « payeur aveugle ». Pour être remboursable, le médicament doit donc être inscrit sur la liste, ou plutôt sur une liste, puisqu'il existe d'un côté la liste des médicaments remboursables pour le circuit officinal, et de l'autre, la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour le circuit hospitalier.

1^o. Circuit officinal

Seuls peuvent être pris en charge les produits inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables.⁸⁶⁷ En outre, la prise en charge est partielle et différenciée : il existe un ticket modérateur, variable selon les catégories de médicaments. L'inscription sur la liste est valable pour une période de cinq ans ; pour tenir compte de l'évolution des alternatives thérapeutiques et des connaissances sur les effets des produits, un dispositif de réévaluation permanente est organisé par le code de la sécurité sociale.

Le principal critère de l'inscription et du renouvellement de l'inscription sur la liste est un indicateur d'intérêt thérapeutique, le service médical rendu (SMR), évalué pour chaque indication thérapeutique par la Commission de la transparence, commission de la Haute Autorité de santé. Cet indicateur résulte de l'appréciation de cinq paramètres : l'efficacité et les effets indésirables du médicament, la place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de l'affection, le caractère préventif, curatif ou symptomatique, du traitement, et enfin, l'intérêt pour la santé publique. Le taux de remboursement

⁸⁶⁷ Art. L. 162-17 CSS : Aucune spécialité pharmaceutique dispensée en officine ne peut être prise en charge ou donner lieu à remboursement par les caisses d'assurance maladie, si elle ne figure pas sur la liste établie dans les conditions fixées par décret en Conseil d'Etat. La liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement des médicaments.

est quant à lui fixé en fonction de deux critères : le niveau de service médical rendu et le degré de gravité de la maladie. Sont pris en charge à 65% les médicaments pour lesquels le service médical rendu est jugé majeur ou important et qui sont destinés au traitement d'une pathologie grave. Sont pris en charge à 100% certains médicaments reconnus irremplaçables et particulièrement coûteux. Les autres, excepté ceux cotés « service médical rendu insuffisant » qui ne peuvent être inscrits sur la liste, sont pris en charge à 35%. La connaissance du taux de remboursement est facilement accessible grâce à la vignette (couleur et signe) apposée sur le conditionnement du médicament sur laquelle figure le prix.

2°. Circuit hospitalier

L'achat et la prise en charge par les collectivités publiques des médicaments sont limités aux produits inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.⁶⁸⁸ Cet agrément, octroyé au vu de l'avis de la Commission de la transparence, constitue la seule condition de prise en charge des médicaments intégrés dans les prestations d'hospitalisation.

Un régime particulier a été introduit en 2004 avec la réforme de la tarification à l'activité des établissements de santé : certains médicaments, qualifiés d'innovants et onéreux, font l'objet d'une prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation.⁶⁸⁹ Ils sont inscrits sur une liste limitative, et leur prise en charge se fait sur la base d'un tarif de responsabilité, pour des indications thérapeutiques qui peuvent être limitées. Leur taux de prise en charge varie dans une fourchette de 70% à 100% en fonction du respect par l'établissement de santé des engagements souscrits dans le cadre d'un contrat de bon usage de ces médicaments, passé entre l'établissement et l'agence régionale de l'hospitalisation.

⁶⁸⁸ Art. L. 162-17 CSS.

⁶⁸⁹ Art. L. 162-22-7 CSS.

C-EXPLICITATION DES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES REMBOURSABLES

La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables et la liste des médicaments agréés aux collectivités précisent toutes deux les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement des médicaments.⁶⁹⁰ Celles-ci peuvent être plus limitées que les indications thérapeutiques retenues par l'autorisation de mise sur le marché.

La lecture attentive de ces articles législatifs amène à conclure que ces trois principes clés sont à la fois nécessaires et suffisants pour la prise en charge. Cependant, une analyse détaillée de ce qui est inclus dans le champ des médicaments remboursables amène quelques surprises : la ligne de partage est loin d'être rectiligne ! Les contours du panier apparaissent en réalité bien sinueux, tant pour le circuit de distribution pharmaceutique officinal qu'hospitalier. Les exceptions aux règles communes se sont en effet multipliées depuis quelques années.

Deux séries d'exceptions peuvent être identifiées, d'un côté les exceptions « par défaut », lorsque des conditions supplémentaires viennent s'ajouter à celles prévues par les règles de droit commun, et d'autre part, les exceptions « par excès », lorsqu'il y a possibilité de remboursement pour des médicaments qui ne répondent pas aux règles de droit commun.⁶⁹¹ Or, établir ces exceptions, c'est prendre acte que le dispositif n'a pas réussi à discriminer « l'utile » de « l'inutile », c'est reconnaître explicitement que deux types d'erreurs d'appréciation ont été commises :

- certains médicaments inscrits sur au moins une liste sont, d'après la terminologie de l'épidémiologie, des *faux positifs* : le sta-

⁶⁹⁰ Id.

⁶⁹¹ Soulignons que ce constat n'a pas été dressé par les nombreux rapports officiels relatifs aux médicaments. En revanche, plusieurs auteurs de ces études plaident pour davantage de sélectivité dans l'admission au remboursement et pour une gestion plus active de la liste, et réclament en particulier davantage de radiation des listes. Citons notamment : Le rapport parlementaire n° 848 de 2008, « *La prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments* », de Catherine LEMORTON.

tut de produit « utile » leur a été conféré, ils sont susceptibles de donner lieu à prise en charge, alors qu'ils sont en fait « inutiles »,

- d'autres sont à l'inverse, et toujours d'après la même terminologie, des *faux négatifs* : ils n'ont pas le statut de produit susceptible de donner lieu à prise en charge, alors qu'ils sont « utiles ».

Au constat implicite d'échec, est associé un ensemble de dispositions correctrices, quelques-unes sont insérées dans le code de la sécurité sociale, avec une valeur législative ou réglementaire, d'autres sont infra-réglementaires. Nous tenterons d'apprécier dans quelle mesure elles respectent les exigences communautaires en termes de publication des critères d'évaluation en vue de la prise en charge et en termes de motivation des décisions sur des critères objectifs et vérifiables.

II. Les exceptions aux règles communes

A - LES EXCEPTIONS PAR DÉFAUT : L'INSUFFISANCE DES RÈGLES D'OR

Les exceptions « par défaut » se présentent comme des verrous de sécurité supplémentaires pour assurer le bien-fondé des dépenses de la solidarité, illustrant ainsi, en filigrane, l'insuffisance des règles de droit commun.

1°. Le statut de « médicament d'exception », afin de contrebalancer les dérives de prescription

Le problème le plus courant, c'est-à-dire qui se pose pour la palette de médicaments la plus large, est celui des dérives de prescription, puisque le dispositif en vigueur peut souvent sembler impuissant à garantir le respect des indications thérapeutiques. Il est donc apparu nécessaire de tenter d'éviter ou au moins de limiter les dérives de prescription.

Ici, c'est la règle elle-même, en l'occurrence, un décret en Conseil d'Etat du 2 décembre 1994, codifié dans le code de la sécurité socia-

le⁶⁹², qui prévoit des exceptions aux règles communes en créant un statut dérogatoire, une catégorie spéciale de spécialités pharmaceutiques appelée à accueillir certains médicaments « particulièrement coûteux et d'indications précises ». Leur prise en charge est subordonnée à l'attestation par le médecin du respect des indications thérapeutiques mentionnées par la fiche d'information thérapeutique, document émis par la Commission de la transparence et publié au Journal officiel. Une ordonnance particulière à quatre volets est prévue pour l'information du contrôle médical.

Une classe particulière a ainsi été créée *ex ante*, et c'est sur l'avis de la Commission de la transparence que, lors de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, une spécialité pharmaceutique peut être classée « médicament d'exception ». L'objectif poursuivi par les autorités de tutelle est clairement de contribuer à maîtriser les dépenses pharmaceutiques, en évitant des dérives de prescription et leur corollaire, des dépenses injustifiées.⁶⁹³

Cette exception « par défaut », qui concerne actuellement plus d'une trentaine de principes actifs et une cinquantaine de spécialités pharmaceutiques, constitue un régime lourd pour les autorités socio-sanitaires au niveau national, et contraignant pour les acteurs du terrain, puisque des actes et des contrôles supplémentaires sont demandés au médecin, au pharmacien, à la caisse de sécurité sociale et au service médical de l'assurance maladie. D'après des évaluations récentes, ces efforts apparaissent disproportionnés par rapport aux bénéfices obtenus, et le bien-fondé de cette catégorie dérogatoire semble discutable. Depuis 1998, des études régionales et nationales ont ainsi montré que ce cadre particulier, destiné à attirer l'attention des prescripteurs et des pharmaciens pour garantir le respect de ce qui est défini comme bon usage a une portée bien limitée : le taux de conformité aux référentiels n'est pas supérieur à celui observé pour les médicaments remboursables selon les règles de droit commun.⁶⁹⁴

⁶⁹² Art. R. 163-2 C.S.S.

⁶⁹³ M. AULOIS-GRIOT, F. TABOULET : Médecins et pharmaciens face aux médicaments à prescription particulière : entre logiques sanitaires et logiques économiques, *Médecine & Droit* 2007 ; 84 : 83-89.

⁶⁹⁴ Voir notamment la thèse de ANNE PELLISSIER soutenue à la Faculté de pharmacie de Toulouse : « Les médicaments d'exception : aspects réglementaires, pharmaco-épidémiologiques et économiques. »

Ce statut dérogatoire ne fait donc pas l'unanimité. Et bien qu'il s'agisse d'un article réglementaire du code de la sécurité sociale, c'est-à-dire de même valeur juridique que les dispositions qui découlent des principes clés de la prise en charge, sa conformité aux exigences stipulées dans le troisième paragraphe de l'article 6 de la directive, « publication des critères sur lesquels les autorités compétentes doivent se fonder pour décider d'inscrire ou non des médicaments sur les listes », est très discutable, dans la mesure où les notions de médicaments « particulièrement coûteux et d'indications précises » apparaissent très floues. On compte notamment de nombreuses spécialités pharmaceutiques classées « médicaments d'exception » dont le prix est faible, très voisin du prix moyen d'une spécialité pharmaceutique remboursable.⁶⁹⁵

2°. *Un circuit particulier de dispensation, afin de limiter les abus, mésusages et détournements d'usage de certains médicaments psychoactifs*

Par un arrêté du 1^{er} avril 2008 en application de la loi de financement de la sécurité sociale du 21 décembre 2006, la prise en charge de certains produits psychoactifs, médicaments psychotropes, stupéfiants ou assimilés, est conditionnée au respect de règles particulières relatives au circuit de dispensation et au suivi du patient.⁶⁹⁶ Cette mesure fait partie des moyens mis en œuvre pour lutter contre les phénomènes de pharmacodépendance. Lors de la prescription de ces produits, le patient doit indiquer au prescripteur le nom du pharmacien d'officine qu'il choisit pour la délivrance. Le médecin doit mentionner ce nom sur la prescription. Celle-ci devra alors être exécutée par le pharmacien désigné pour que les droits à la prise en charge soient ouverts. Pour certains médicaments, la prise en charge peut en outre être subordonnée à un protocole de soins, élaboré par le médecin traitant et le médecin conseil et signé par le patient, soit pour l'ensemble des patients en cas de risque majeur pour leur santé, soit seulement en cas de constatation par les services du contrôle médical de l'assurance maladie d'usage détourné ou abusif.

⁶⁹⁵ Idem.

⁶⁹⁶ Art. L. 162-4-2 css.

En 2008, sont concernées les spécialités pharmaceutiques contenant quatre principes actifs : médicaments soumis à prescription particulière, stupéfiants ou médicaments relevant du régime des stupéfiants (traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés, hypnotique et psychostimulant)⁶⁹⁷. Ainsi, l'intérêt du patient ou du toxicomane à voir son traitement remboursé favorise les relations régulières et formalisées entre prescripteur et dispensateur. Grâce à un catalyseur d'origine financière, des « micro-réseaux de santé » sont ainsi promus, l'objectif des réseaux étant, d'après la loi, de favoriser la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité de la prise en charge sanitaire.⁶⁹⁸

La lutte contre le mésusage, le détournement d'usage et l'abus de certains médicaments psychoactifs, utilise le mécanisme d'incitations micro-économiques, en l'occurrence une incitation financière négative. Cette exception « par défaut » illustre bien, une fois de plus, l'intrication entre politiques sanitaires et politiques d'assurance maladie. Il est frappant de voir comment les intérêts de sécurité sanitaire sont poursuivis à travers le jeu de modifications des conditions d'ouverture des droits au remboursement, destinées à moduler les comportements des assurés sociaux.

S'agissant du respect de la directive Transparence, c'est le paragraphe 6 de l'article 6 qu'il faut considérer ici : « Toute décision d'exclure une catégorie de médicaments de la liste des produits couverts par le système national d'assurance-maladie comporte un exposé des motifs fondé sur des critères objectifs et vérifiables et est publiée dans une publication appropriée », puisque l'insuffisance des conditions communes de prise en charge peut être assimilée à une exclusion de la liste. Quant à la forme, tout d'abord, il convient de se demander si un arrêté ministériel, non codifié dans le code de la sécurité sociale, et par conséquent difficilement accessible pour tous, constitue bien « une publication appropriée ». Quant au fond ensuite, sur quels critères objectifs et vérifiables et à partir de quels seuils définit-on les risques d'abus, de mésusages et de détourne-

⁶⁹⁷ Il s'agit des spécialités contenant les substances suivantes : buprénorphine (haut dosage), flunitrazépan, méthadone, méthylphénidate.

⁶⁹⁸ Art. L. 6321-1 csp.

ments d'usage, d'une part, et la catégorie des médicaments psychoactifs, d'autre part ?

3°. *Le régime particulier des vaccins, afin de corriger la décon-
nexion « produit » / programme de vaccination*

Traditionnellement, l'assurance maladie ne couvre pas les traitements préventifs. Toutefois, afin de voir augmenter le taux de couverture vaccinale, une loi de 1995 portant diverses dispositions d'ordre social a introduit la possibilité de remboursement des frais afférents aux vaccinations obligatoires ou recommandées dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.⁶⁹⁹ Dès lors, pour être remboursable, un vaccin doit donc non seulement être inscrit sur la liste des spécialités remboursables, mais aussi concerner la prévention d'une maladie inscrite sur une liste établie dans le cadre des recommandations formulées par le Haut Conseil de la santé publique, sur la base de l'avis du Comité technique des vaccinations. En 2009, c'est plus d'une douzaine de maladies qui y figurent,⁷⁰⁰ soit une liste un peu plus large que celle des maladies visées par le calendrier vaccinal.

Ce régime dérogatoire, exception « par défaut », est clairement lié à la spécificité de ces médicaments : caractère préventif, et dimension non seulement individuelle, mais habituellement populationnelle de la protection contre la maladie. Les politiques vaccinales sont en effet déterminées non seulement au vu du bénéfice individuel attendu chez le sujet protégé, mais aussi au vu du bénéfice collectif attendu, grâce à la diminution de sources potentielles de contamination. Constituant un élément-clé des politiques de prévention, le statut du vaccin vis-à-vis de l'assurance maladie résulte donc de l'intervention non seulement de la Commission de la transparence, mais aussi d'instances plus spécialisées, en raison de

⁶⁹⁹ Art. L. 321-1, 6° CSS.

⁷⁰⁰ La liste comporte les maladies suivantes : coqueluche, diphtérie, grippe, hépatite B, infections à *Haemophilus influenzae* B, infections à papillomavirus humains, infections à pneumocoques, oreillons, poliomyélite, rougeole, rubéole, tétanos, tuberculose, varicelle (arrêté du 16 septembre 2004 relatif à la liste des vaccinations prises en charge par l'assurance maladie).

leurs compétences en vaccinologie, science récente, au carrefour de l'immunologie, de l'épidémiologie, de la sociologie, du droit et de l'économie. L'expertise classique « produit » s'avère ainsi insuffisante pour décider de l'ouverture des droits au remboursement. Ceux-ci sont déterminés en fonction des préconisations des stratégies vaccinales.

L'exception « par défaut » vient corriger ici un trop grand cloisonnement entre instances : la Commission de la transparence serait jugée trop spécialisée, trop indépendante. Or, rappelons qu'en 2004, l'un des arguments avancés pour justifier son transfert de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) vers la Haute Autorité de santé était précisément un gain de transversalité de l'expertise ; en d'autres termes, il s'agissait d'abandonner une culture trop axée « produit » pour raisonner davantage en termes de stratégie thérapeutique. Insuffisant, semble-t-il : des progrès restent encore à faire.

Pour supprimer cette dérogation et harmoniser le système de prise en charge, il pourrait suffire, semble-t-il, compte tenu de la faible fréquence des modifications des avis du Comité technique des vaccinations à propos de ces maladies infectieuses, que la Commission de la transparence sollicite le Comité technique des vaccinations en amont, avant l'inscription du vaccin sur la liste des médicaments remboursables.

Le problème posé ici quant aux préconisations communautaires est très proche de celui posé par les médicaments psychoactifs. La question de « publication appropriée » se pose même ici avec davantage d'acuité, puisque l'arrêté ministériel ne vient pas comme précédemment concrétiser un article législatif du code de la sécurité sociale qui prévoit la dérogation, mais il émane d'un tout autre registre, les préoccupations socio-sanitaires liées aux stratégies de vaccination. Le dispositif pourrait gagner en clarté !

Au terme de cette étude consacrée aux exceptions « par défaut », quelques questions méritent d'être soulevées. Les risques sanitaires et les risques socio-économiques susceptibles d'être maîtrisés par ces dérogations ne sont pas circonscrits aux seules catégories de médicaments visés. Ils concernent au contraire, certes plus ou moins, la

prise en charge de toute prescription médicamenteuse. En effet, les dérivés de prescription par rapport aux indications thérapeutiques remboursables retenues, les abus et mésusages, et l'inadaptation des indications du produit par rapport aux référentiels ou aux recommandations de stratégies thérapeutiques apparaissent universels. Par conséquent, introduire des verrous de sécurité signifie premièrement que les trois règles d'or de la prise en charge sont jugées insuffisantes à garantir le bon usage sur le plan pharmacologique et sur le plan socio-économique, et, deuxièmement que ces dispositifs supplémentaires sont présumés efficaces.

Si les résultats des études d'utilisation des médicaments prouvaient que ces deux assertions sont exactes, alors pourquoi ne pas étendre le dispositif et appliquer les verrous de sécurité à tous les médicaments ? Mais si la seconde assertion s'avérait douteuse, alors pourquoi conserver un système complexe qui alourdit et met à mal la cohérence du système ?

En tout état de cause, la question du gradient de risque reste sans réponse, puisqu'on ne dispose d'aucune mesure et qu'il n'existe pas de méthode qui permette de définir à partir de quel seuil des mesures dérogatoires mériteraient d'être prises. Ainsi, au motif de prévenir certains risques, on en fait courir d'autres, le moindre étant sans doute celui d'opacifier le système.

Il y a urgence à ce qu'un bilan quantitatif soit réalisé, et qu'au vu des évaluations, des leçons soient tirées pour supprimer ces exceptions, ou au contraire, pour les étendre et harmoniser le système, de telle sorte que les règles dérogatoires deviennent communes, et que le principe communautaire de transparence soit davantage exercé.

B - LES EXCEPTIONS PAR EXCES : LA REMISE EN CAUSE EXPLICITE DES REGLES D'OR

Les exceptions « par excès » concernent des médicaments qui, ne réunissant pas les conditions pour être pris en charge, soit parce qu'ils ont été jugés « inutiles », soit parce qu'ils n'ont pas été encore évalués, donnent cependant droit à une prise en charge. Elles correspondent à une politique volontariste d'encouragement de l'utilisation du produit de santé, en levant, partiellement ou totalement, l'obstacle du financement.

Deux catégories peuvent être distinguées :

- d'une part les exceptions qui constituent des éléments d'incitations financières positives, au service de politiques de santé publique, et qui sont justifiées par des éléments extrinsèques au dispositif d'évaluation,

- et d'autre part, des exceptions liées aux limites ou insuffisances du système, destinées à rectifier le risque de ne pas rembourser des médicaments « utiles ».

1°. Les exceptions au service de politiques de santé publique

a) La gratuité des vaccins antigrippaux pour certaines catégories de patients, afin de lutter contre les épidémies de grippe

La grippe figure sur la liste des maladies fixée par arrêté ministériel citée précédemment, qui prévoit la possibilité de remboursement des frais afférents aux vaccinations, et les vaccins contre la grippe sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables au taux de 65%. Mais en plus, pour certaines sous-populations à risque, un dispositif particulier de prise en charge totale a été mis en place, soit en raison d'un risque individuel, soit en raison d'un risque collectif d'épidémie.⁷⁰¹ Les patients fragiles, pour lesquels une grippe peut s'avérer redoutable,⁷⁰² reçoivent des bons nominatifs de prise

⁷⁰¹ Ce dernier cas se situe à la marge de notre sujet et ne sera pas détaillé. Rappelons seulement que pour les personnes exerçant une activité professionnelle exposant à des risques de contamination (établissements de prévention, de soins, ou hébergeant des personnes âgées), la loi dispose que les dépenses entraînées par ces vaccinations sont payées par les établissements employeurs ou, en ce qui concerne les élèves et étudiants, par les établissements ayant reçu leur inscription (art. L. 3111-4 csp).

⁷⁰² Il s'agit :

- des personnes âgées de 65 ans et plus,
- des personnes atteintes de certaines affections de longue durée donnant lieu à exonération du ticket modérateur (huit),
- des personnes atteintes d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive,
- des personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge,
- des enfants et adolescents dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.

en charge lors des campagnes annuelles de vaccination grippale organisées par les caisses de sécurité sociale et co-financées par le Fonds national de prévention. La dépense est donc totalement financée,⁷⁰³ sans reste à charge pour l'assuré social. Les patients ayant déjà été vaccinés une fois n'ont pas besoin de présenter une ordonnance médicale.

Le vaccin contre la grippe constitue un cas d'école, qui emprunte à la fois à l'exception « par défaut » et à l'exception « par excès ». Pour ne pas voir les personnes à risque privées de la protection du vaccin à cause d'un frein financier, une incitation financière positive a été introduite.

b) Les forfaits incitatifs relatifs aux substituts nicotiques, afin de lutter contre le tabagisme

Les produits destinés à lutter contre l'accoutumance au tabac, considérés comme des médicaments, ne sont pas inscrits sur la liste des produits remboursables. Toutefois, depuis le 1^{er} février 2007, soit onze mois avant l'entrée en vigueur de l'interdiction totale et définitive de fumer dans les lieux publics (1^{er} janvier 2008), « l'assurance maladie accompagne l'arrêt du tabac »⁷⁰⁴ en remboursant les traitements par substituts nicotiques (patches, gommes à mâcher, pastilles et inhalateurs) inscrits sur une liste, à hauteur d'un montant maximum de 50 euros par an et par bénéficiaire. La prise en charge de ces médicaments est soumise à une prescription médicale. Le tiers-payant n'est pas accepté.

Cette exception « par excès » s'inscrit dans la politique de lutte contre le tabagisme. Il n'y a pas de proportion entre la dépense

⁷⁰³ A hauteur de 65% par l'assurance maladie et 35% par le Fonds. Le prix du vaccin est d'environ 6 à 8 euros.

Notons que pour les personnes atteintes de certaines affections de longue durée, il y aurait eu très probablement, même sans la collaboration du Fonds, exonération du ticket modérateur, puisque le vaccin pouvait être considéré comme un traitement lié à la maladie exonérante.

⁷⁰⁴ Expression retenue pour la communication de l'assurance maladie. Notons que cette mesure n'a pas fait l'objet de beaucoup de publicité. D'après certaines études, le nombre de bénéficiaires reste très inférieur à celui des utilisateurs de médicaments anti-tabac. Cf. « Pas de ruée sur les substituts nicotiques ». *Le Moniteur des pharmacies*, cahier II du n° 2736/2737 du 28 juin 2008 : 32.

pharmaceutique engagée par l'ancien fumeur et le montant pris en charge, le forfait ayant pour objet d'encourager le fumeur à l'achat de ces médicaments. Ainsi, le fumeur peut-il y trouver un avantage également sur le plan financier : en se décidant à arrêter de fumer, il peut réaliser des économies, puisqu'il n'achète plus ses paquets de cigarettes et qu'une partie de la dépense engagée pour ces substituts nicotiques est financée par l'assurance maladie.

Il s'agit, là aussi, d'une incitation financière positive destinée à accélérer la décision du fumeur d'arrêter de fumer, en lui facilitant l'initiation au traitement de substitution.

c) La gratuité de la contraception d'urgence pour les mineures, afin de lutter contre les avortements des mineures

Le cadre juridique de la dispensation et du financement de la contraception d'urgence des mineures se présente comme un cas très particulier de cumul de dérogations aux règles du code de la santé publique,⁷⁰⁵ du code de la sécurité sociale, mais aussi du code civil. Ces médicaments ne sont pas soumis à prescription médicale. Il apparaît paradoxal qu'ils soient considérés comme « non susceptibles de présenter un danger pour la santé dans les conditions normales d'emploi »⁷⁰⁶, alors que les spécialités pharmaceutiques contenant des doses de progestatif bien inférieures, jusqu'à cinquante fois moins dosées, utilisés dans d'autres indications - certes sur une période plus longue -, sont en revanche inscrits sur la liste I des substances vénéneuses.⁷⁰⁷ En l'absence de toute ordonnance,

⁷⁰⁵ Pour ne pas déborder de notre sujet, seul le circuit officinal sera étudié ici. Mais rappelons toutefois que ces produits font de plus l'objet d'une dérogation au principe de monopole pharmaceutique de dispensation : les centres de planification ou d'éducation familiale, et s'agissant des collègiennes et lycéennes, les infirmeries de l'établissement scolaire, étant autorisés à les délivrer.

⁷⁰⁶ Art. L. 5134-1 csp : Les médicaments ayant pour but la contraception d'urgence et non susceptibles de présenter un danger pour la santé dans les conditions normales d'emploi ne sont pas soumis à prescription obligatoire. Afin de prévenir une interruption volontaire de grossesse, ils peuvent être prescrits ou délivrés aux mineures désirant garder le secret. Leur délivrance aux mineures s'effectue à titre gratuit dans les pharmacies selon les conditions définies par décret.

⁷⁰⁷ Il existe deux listes, la liste I comporte les médicaments associés à un risque pour la santé le plus élevé.

document écrit, nominatif et personnalisé, habituellement indisponible à l'ouverture de droits sociaux, comme il a été dit, et éventuellement à l'insu des parents, la délivrance est associée à la gratuité pour les jeunes filles mineures qui justifieront de cette qualité par simple déclaration orale. Le pharmacien doit seulement s'assurer que la situation de la mineure correspond aux critères de l'urgence et aux conditions d'accès au traitement.⁷⁰⁸

En vue du remboursement du pharmacien, les transcriptions destinées à la caisse de sécurité sociale préservent l'anonymat de la jeune patiente. Ainsi, une même mineure pourrait-elle s'approvisionner de manière répétitive dans plusieurs pharmacies sans attirer l'attention, mais non sans courir des risques pour sa santé. La demande individuelle de la patiente n'est pas validée par l'expert habilité à prescrire et il n'y a aucune pièce justificative pour la prise en charge par les organismes de protection sociale. Aucun contrôle du respect des indications du produit n'est formalisé, même si bien sûr le pharmacien peut tenter de limiter les demandes abusives et/ou fréquentes, et refuser la dispensation ; de même, aucun contrôle ne peut être effectué par le service médical ou par les caisses de sécurité sociale en raison de l'anonymat.

Il faut de surcroît mentionner l'entorse faite à l'autorité parentale, ensemble de prérogatives dont sont investis les parents en vue de l'éducation de l'enfant, et droit pour les parents qui ne peuvent en être privés que dans des cas extrêmes. Institution au bénéfice de l'enfant,⁷⁰⁹ l'autorité parentale est indisponible. Or, alors que la mineure est par définition juridiquement incapable, c'est à elle seule qu'il revient de discerner ce qui est dans son intérêt, sans l'avis du médecin, et le cas échéant, sans le consentement des parents ; qui plus est, le dispositif ne prévoit pas de limite d'âge inférieure.

Conférer un droit d'accès, gratuit et illimité au médicament, revient à banaliser le recours au produit, sans considération des risques, des effets indésirables et des dérives que son utilisation peut entraîner. Il ne s'agit donc pas d'une exception « par excès » anodine, mais d'une véritable rupture par rapport à des principes fon-

⁷⁰⁸ Art. D. 5134-1 et suivants du csp.

⁷⁰⁹ Art. 371-1 du code civil.

damentaux de sécurité sanitaire, de sécurité socio-économique et de sécurité juridique. Il faut par conséquent s'interroger sur le caractère pédagogique d'un tel montage, et se demander si des mesures alternatives plus conformes au droit, et sans doute au bon sens, ne pourraient pas plutôt être envisagées pour diminuer le nombre d'avortements chez les mineures.

Ces trois dispositions dérogatoires trouvent leur origine dans des éléments extrinsèques au dispositif d'évaluation. Elles s'inscrivent dans des politiques de santé publique, et c'est à cette fin qu'elles constituent des incitations micro-économiques positives, des mesures ciblées sur la demande, destinées à lever le frein financier. La gratuité des vaccins et de la contraception d'urgence pour les sous-populations concernées et les forfaits relatifs aux substituts nicotiques sont ainsi mis en œuvre pour encourager la consommation de ces produits.

Ces dérogations ne sont pas directement contraires aux exigences communautaires qui sont essentiellement ciblées sur les motifs d'exclusion de la liste positive. Mais si on les considère « à l'envers », elles apparaissent toutefois en porte-à-faux avec ces principes de rigueur et d'équité ; les critères utilisés pour la répartition de largesses peuvent en effet toujours mériter d'être discutés. Leur légitimité, ou tout au moins leur bien-fondé, dérive des priorités énoncées par le politique, terrain à l'évidence très éloigné de la science exacte qui revendique des critères objectifs et vérifiables.

D'autres extensions du périmètre du panier des médicaments pris en charge relèvent d'un tout autre registre puisqu'elles semblent devoir être imputées aux limites intrinsèques du dispositif d'évaluation.

2° - Les exceptions liées aux limites et insuffisances des méthodologies ou des procédures d'évaluation

Il s'agit toujours d'exceptions « par excès », destinées à pallier le risque de ne pas prendre en charge des médicaments « utiles ».

Deux types de risques sont identifiés :

- les risques temporaires de retarder la mise à disposition initiale

des médicaments, ou d'être à l'origine de discontinuité de traitement,

- et les risques permanents qui peuvent dériver d'une déconnexion entre la délimitation du périmètre du panier remboursable et les données actuelles de la science.

a) Les exceptions destinées à accélérer la mise à disposition initiale et à garantir la continuité du traitement

Dans le cadre d'une prise en charge conditionnée par l'inscription sur une liste positive, la directive Transparence impose un délai d'évaluation maximal de quatre-vingt-dix jours renouvelable une fois, à compter de la date de réception de la demande. Le code de la sécurité sociale⁷¹⁰ retient un délai de cent quatre-vingt jours, sauf pour les seules demandes d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités où il est fixé à quatre-vingt-dix jours. Or ces délais sont dans certains cas jugés trop longs par l'administration française qui a prévu par circulaire plusieurs dispositions dérogatoires, valables pour le seul secteur hospitalier⁷¹¹ :

- d'une part, la possibilité de prise en charge dans l'attente de l'inscription sur la liste positive,

- d'autre part, la possibilité d'une « évaluation allégée et dérogatoire au droit commun » pour l'inscription sur la liste positive.

L'objectif poursuivi est de corriger les défauts liés à la procédure d'évaluation elle-même, puisque c'est le temps consacré à l'évaluation qui peut être à l'origine d'un retard de mise à disposition ou d'une discontinuité de traitement. Les règles d'or de la prise en charge ne sont pas remises en cause, puisque le principe d'inscription sur une liste positive est conservé. Mais c'est l'évaluation en vue de cette inscription qui déroge aux règles établies par le code de la sécurité sociale, dans la mesure où l'avis de la Commission de la transparence n'est plus sollicité.

Le premier cas, décrit dans le deuxième chapitre de la circulaire, ouvre la possibilité de prise en charge de médicaments bénéficiant

d'une AMM « dans l'attente de leur agrément aux collectivités », afin d'accélérer la mise à disposition initiale d'un médicament. Cette prise en charge dérogatoire est conditionnée par l'obtention d'une « dérogation d'achat de durée limitée, accordée à titre exceptionnel pour un patient donné par le ministre de la santé, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié permettant d'honorer une prescription jugée indispensable par un médecin hospitalier ». Cette demande de dérogation d'achat est sollicitée auprès de la Direction générale de la santé par le pharmacien hospitalier de l'établissement « sur la demande expresse du prescripteur et sous son entière responsabilité ».

Le deuxième cas, l'inscription sur la liste positive moyennant une évaluation allégée, est décrit dans le premier chapitre de la circulaire et concerne ce qu'on appelle communément « l'usage compassionnel » de spécialités avant, et éventuellement après, l'obtention d'une AMM, à savoir, les produits bénéficiant du statut particulier de médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU).⁷¹² Celle-ci peut être accordée à des médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié.⁷¹³ Deux dispositifs distincts sont prévus : autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, et autorisation temporaire d'utilisation nominative.

La circulaire précise que « les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte sont agréés à l'usage des collectivités par arrêté des ministres, l'avis favorable à la proposition d'autorisation temporaire d'utilisation émis par la commission d'AMM valant proposition d'inscription » ; la Commission de la transparence n'est donc pas consultée sur cette inscription. Quant aux médicaments sous ATU nominative, ils font l'objet d'un agrément « tacite », valable à compter de la date d'octroi de l'ATU par l'AFSSAPS.

Ces deux mesures sont destinées à éviter tout retard dans la mise à disposition aux patients des médicaments concernés. De plus, lorsque les médicaments ayant bénéficié d'une ATU obtiennent une

⁷¹² Art. L. 5121-12 csp.

⁷¹³ Voir notamment : TABOULET F. Les « médicaments innovants » destinés aux patients ambulatoires : quelle spécificité en droit français ? *Médecine & Droit* 2008 : 172-180.

⁷¹⁰ Art. R. 163-9 css.

⁷¹¹ Circulaire DGS/D3A/DSS/FSS/DHOS E2 du 11 avril 2007.

AMM, l'agrément obtenu par procédure « allégée » au titre de l'ATU reste valable jusqu'à l'obtention de l'agrément au titre de l'AMM. Cette disposition permet de garantir la continuité du traitement. Un article du code de la sécurité sociale⁷¹⁴ prévoit par ailleurs que la participation financière de l'assuré est supprimée.

L'objectif de santé publique, éviter au patient toute perte de chance de guérison ou de bénéfice thérapeutique, est ainsi couplé à cet ensemble de mesures socio-économiques qui visent à favoriser l'accessibilité financière. Respectent-elles les exigences de la directive Transparence ? Deux points méritent en particulier d'être analysés : l'exposé des motifs en cas de refus d'inscription, et plus largement, la publicité des critères d'inscription.

Premièrement, dans le cadre des mesures dérogatoires, la publicité des décisions, et a fortiori « l'exposé des motifs fondé sur des critères objectifs et vérifiables » exigé par la directive en cas de refus d'inscription (article 6, §5), sont loin d'être effectifs. En effet, les autorisations d'achat octroyées dans l'attente de l'agrément ne sont connues que des demandeurs. En ce qui concerne les ATU de cohorte, l'AFSSAPS publie désormais la liste des demandes ayant reçu un avis défavorable, mais sans en préciser les motifs. Enfin, s'agissant des ATU nominatives, n'est disponible a posteriori que la liste des autorisations octroyées sur une période donnée.

Deuxièmement, la directive Transparence impose aux États membres de publier les critères « sur lesquels les autorités compétentes se fondent pour inscrire ou non des médicaments sur les listes positives » (article 6, §3). Dans le cas général, cette exigence est respectée dans la mesure où les critères de fixation du SMR sont publics. Mais dans le cadre de ces mesures dérogatoires, ce n'est pas la Commission de la transparence, mais la Direction générale de la santé ou l'AFSSAPS qui prend la décision de prise en charge. Quels sont alors les critères pris en compte par ces deux instances ? L'analyse de textes administratifs dans un cas, législatifs dans l'autre, montre que la décision de prise en charge par la collectivité repose soit sur la notion de « prescription jugée indispensable par un médecin hospitalier », soit sur les seuls critères d'octroi des ATU : efficacité

et sécurité « fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques », ou « en l'état des connaissances scientifiques » avec « bénéfice réel pour le patient ».

Il semble donc que ces dérogations destinées à accélérer la mise à disposition initiale et garantir la continuité du traitement ne satisfont que partiellement les exigences de la directive Transparence. Faut-il relativiser ce constat par la nature temporaire de ces dérogations ? Pas si sûr, car même si leur nom indique qu'elles sont temporaires, les ATU n'en sont pas moins renouvelables, et il est notoire que certains médicaments conservent ce statut pendant plusieurs années, voire dizaines d'années. Quant à la dérogation d'achat octroyée dans l'attente de l'agrément aux collectivités, elle pose la question de la marge de manœuvre de la Haute Autorité de santé, et notamment de la possibilité de rendre un avis défavorable si la DGS a rendu préalablement un avis favorable.

b) Les mesures dérogatoires prises afin d'adapter en permanence le périmètre du panier pris en charge aux données actuelles de la science

Dans un contexte de ressources limitées et de dépenses sociales, la définition d'un panier de biens remboursables répond à un « objectif primordial de promotion de la santé publique »⁷¹⁵, fondé sur des arbitrages permanents entre l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique et les contraintes financières. Ces arbitrages doivent donc reposer sur la notion d'utilité. C'est en effet en sélectionnant les seuls médicaments utiles que l'on rationalise la dépense, permettant ainsi l'accès à de nouveaux médicaments jugés utiles. Cette sélection doit en permanence maximiser l'utilité du panier pris en charge. Or, ce panier remboursable se définit à l'intérieur d'un panier plus large, fondé sur des considérations de sécurité sanitaire : celui des indications mentionnées par les autorisations de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques. En effet, seules sont évaluées en vue de l'inscription sur la liste positive les indications de l'AMM. Et il n'y a pas de raison pour que toutes les indications

⁷¹⁴ Art. R. 322-2 CSS.

⁷¹⁵ 3^{ème} considérant de la directive 89/105/CEE.

utiles aient été évaluées dans le cadre de l'AMM et a fortiori autorisées, l'exploitant de la spécialité pharmaceutique demeurant libre de demander ou non une AMM pour de nouvelles indications.

C'est bien parce qu'il est conscient de l'existence de « l'utile » en dehors de l'AMM que le code de la santé publique n'interdit pas aux médecins la prescription en dehors des limites de cette AMM, se contentant d'exiger « les prescriptions les plus appropriées en la circonstance ». ⁷¹⁶ La responsabilité des professionnels de santé n'est engagée qu'en cas de faute, ⁷¹⁷ et la jurisprudence montre que l'appréciation de celle-ci se fait au regard des données de la science à l'époque des faits.

Si, sur le plan de la sécurité sanitaire, le législateur a résolu la question de la prescription hors AMM, il a en revanche laissé en suspens pendant de nombreuses années la question de sa prise en charge. En effet, l'une des règles d'or de la prise en charge des médicaments en France est la définition des indications thérapeutiques remboursables : le plus souvent, il s'agit des indications de l'AMM, mais dans certains cas, la prise en charge ne peut concerner que certaines indications de l'AMM. Le cas de la prise en charge en dehors des indications de l'AMM est donc exclu des règles communes. Or, le problème n'est pas mineur : de nombreuses études ont mis en exergue la fréquence élevée d'utilisation des médicaments hors AMM. ⁷¹⁸

Les premières dispositions juridiques autorisant la prise en charge des médicaments prescrits en dehors du cadre de l'AMM, et par

⁷¹⁶ Art R. 4127-8 esp.

⁷¹⁷ Art L. 1142-1 esp.

⁷¹⁸ Citons par exemple l'étude régionale réalisée en Rhône-Alpes, portant sur cinq molécules anticancéreuses, et 1.300 ordonnances, qui a montré que 20% des prescriptions étaient réalisées « hors AMM » (J. LAROU, Evaluer le médicament au niveau local : COMEDIMS et service pharmaceutique rendu en cancérologie au centre Léon Bérard de Lyon. *Le Moniteur Hospitalier*, 2005. Journé de Formation continue du 27 avril 2005 : « La chaîne du médicament : une incontournable évaluation »), ainsi que l'étude française relative à 124 prescriptions de chimiothérapie anticancéreuse « hors AMM », pour lesquelles les experts ont estimé que 62% des prescriptions étaient scientifiquement justifiées (L. DEBRIX et al. Anticancer drugs off label used of : what do the experts think about ? *Bull Cancer*, 2004, 91 (10) : 769-77.)

conséquent en dehors de la « liste positive » ne sont apparues qu'en 2005.

La première est de nature réglementaire : il s'agit du décret relatif au contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations pouvant être prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation. Cette catégorie de médicaments a été introduite par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004, dans le contexte de la mise en place de la tarification à l'activité des établissements de santé. Le décret relatif au contrat de bon usage détaille les conditions de prise en charge de ces spécialités, et introduit la possibilité de prise en charge de prescriptions réalisées en dehors du cadre de l'AMM, soit « conformément à des protocoles définis nationalement », soit conformément à « une argumentation en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture ». ⁷¹⁹ A défaut et par exception, en l'absence d'alternative pour le patient, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

La seconde disposition autorisant la prise en charge des médicaments prescrits hors AMM est de nature législative : la loi de financement de la sécurité sociale pour 2007 a introduit dans le code de la sécurité sociale un article ⁷²⁰ qui autorise, de façon dérogatoire, la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique prescrite en dehors du périmètre remboursable, du fait de « l'absence d'alternative appropriée ». C'est notamment le cas si le bénéficiaire a été reconnu atteint d'une affection de longue durée, ou d'une autre affection grave caractérisée, ou de plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant, ou encore d'une maladie rare, et que cette ou ces affections nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse.

⁷¹⁹ Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 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.

⁷²⁰ Art. L. 162-17-2-1 css.

Dans quelle mesure ces dispositions dérogatoires respectent-elles les principes de la directive Transparence ?

Tout d'abord, le principe de prise en charge conditionnée à l'inscription sur une liste positive se trouve remis en cause. Et de ce fait, la publicité de ces décisions n'est plus garantie, et ce d'autant plus que ces décisions sont issues d'instances diverses : Haute Autorité de santé, AFSSAPS, mais aussi Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovation thérapeutique (OMEDIT) qui sont des structures régionales.

Deuxièmement, la publicité des critères sur lesquels repose la décision de prise en charge est difficile à garantir. Les textes encadrant ces dérogations citent l'« argumentation en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture », ou encore l'« absence d'alternative approuvée ». Il est indéniable que ces critères, malgré la formalisation des différents niveaux de preuve scientifique, sont porteurs d'une part de subjectivité, démultipliée par la régionalisation des instances d'évaluation. La régionalisation des décisions pose en plus la question de l'équité de traitement des patients, même s'il est prévu une « remontée centralisée » vers l'Institut national du cancer, l'AFSSAPS, ou la Haute Autorité de santé, de propositions coordonnées sur l'évolution des référentiels nationaux.⁷¹

Il s'avère donc que ces mesures dérogatoires destinées à permettre la prise en charge hors AMM ne sont que partiellement conformes aux exigences de la directive Transparence. Et plus largement, il semble nécessaire de s'interroger sur la menace qu'elles font peser sur le circuit traditionnel de prise en charge. En effet, dans la mesure où elles ouvrent une possibilité de remboursement en « court circuitant » l'AMM, soit par l'intermédiaire des recommandations nationales, soit de la seule littérature scientifique, il faut craindre que les exploitants de médicaments aient fréquemment recours à cette dérogation. Cette possibilité a d'ailleurs été envisagée, puisqu'il est prévu que l'arrêté autorisant la prise en charge d'une

spécialité pharmaceutique puisse comporter une obligation pour le fabricant de déposer un dossier d'AMM. Ces dérogations « par excès » ont comme point commun l'objectif de pallier aux insuffisances de l'évaluation en vue de la prise en charge. Leur champ d'application est cependant limité : initialement strictement tournées vers le secteur hospitalier (dérogation à l'agrément, ATU, médicaments innovants et onéreux), elles se sont élargies à partir de 2007 au secteur ambulatoire. Mais dans tous les cas, ces dérogations ne s'appliquent qu'à certaines catégories de patients ou de produits.

Conclusion

Si les règles communes relatives à l'inclusion dans le champ du panier remboursable semblent satisfaire les exigences de la directive Transparence, la multiplication et la variété des exceptions « par défaut » et « par excès » et l'éparpillement des textes le plus souvent infra-réglementaires qui les encadrent, tant pour le circuit officiel que pour le circuit hospitalier, sont source d'opacité, et rendent le dispositif français inintelligible pour les acteurs, laboratoires pharmaceutiques exploitants, mais aussi, prescripteurs, assurés sociaux et payeurs.

Certes, l'analyse approfondie du droit positif français ne nous permet pas d'affirmer que l'objectif principal de la directive Transparence, éviter que les mesures nationales ne constituent des restrictions quantitatives aux importations ou exportations, ou des mesures d'effet équivalent, n'est pas atteint. Mais il apparaît qu'au sein de cette grande mosaïque d'exceptions, l'un des moyens identifiés par la directive pour éliminer les entraves injustifiées aux échanges, la publicité des critères et des décisions, n'est manifestement pas toujours exercée. La clarté, la rigueur, l'objectivité et le caractère vérifiable des critères d'inscription ou de non inscription et des motifs des décisions, font particulièrement défaut lorsqu'on considère d'une part la multiplicité des instances d'évaluation et de décision, et d'autre part la question des contours de la dérogation ; que celle-ci se fonde sur des familles pharmaco-thérapeutiques, des statuts de produits, ou encore des groupes de patients, elle pose de façon

⁷¹ Circulaire DHOS/E2/DSS/IC n° 2006-30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations.

incontournable des problèmes de frontière et d'équité de traitement, dans un contexte de continuum de risque.

Les mesures qui visent à optimiser l'accessibilité financière passent et se construisent à partir de données scientifiques et médicales. Mais les objectifs de santé publique, on l'a vu, exploient également le champ socio-économique, de telle sorte que l'intrication entre sécurité sanitaire et sécurité sociale apparaît constante et non dénuée d'ambiguïté. Dans le contexte et le cadre réglementaire français, c'est précisément la complexité de ces interrelations entre logique sanitaire et logique socio-économique qui explique que l'application des exigences de transparence soit encore largement perfectible.

La même analyse est réalisée de manière récurrente au niveau communautaire. Orientés vers « l'objectif commun d'une industrie compétitive produisant des médicaments sûrs, innovants et accessibles », différents groupes de travail tentant de proposer des équilibres entre ces enjeux bien souvent contradictoires, relèvent depuis l'an 2000 de façon systématique les problèmes de transparence et de fixation de prix. Encore tout récemment, dans un contexte très changeant dans la plupart des États membres - argumentation des dépenses pharmaceutiques, inégalité d'accès aux médicaments en Europe, demande d'un accès plus précoce aux médicaments innovants -, ce thème vient de constituer l'un des axes de travail du Forum pharmaceutique⁷²² mis en place par la Commission.⁷²³ L'une des recommandations issues de ces analyses est de développer les échanges de connaissances sur les systèmes de prix et de remboursement.

La Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au comité des régions du 10 décembre 2008⁷²⁴ réaffirme les principes fon-

damentaux de la directive Transparence et réclame également une amélioration de son application :

« Les décisions relatives au coût des soins de santé et des médicaments relèvent de la compétence nationale, mais elles doivent se conformer à la directive 89/105/CEE et au traité CE qui exige, notamment, que les décisions en matière de tarification et de remboursement s'effectuent de manière régulière et transparente.

Les États membres sont habilités à faire des choix politiques sur les médicaments à rembourser, conformément aux dispositions de la directive sur la transparence, et à prendre des décisions qui tiennent compte de l'efficacité et de la rentabilité des médicaments innovants ainsi que de leurs contraintes budgétaires. Cependant, la disponibilité et l'accessibilité financière des médicaments ont une dimension européenne. Les différences entre les systèmes de tarification et de remboursement nationaux créent un paysage complexe au sein de l'UE alors que les États membres sont confrontés au défi commun d'équilibrer trois objectifs fondamentaux: parvenir à une utilisation optimale des ressources afin de garantir le financement durable des soins de santé pour une population européenne vieillissante, assurer l'accès aux médicaments pour les patients de l'UE et récompenser les innovations de valeur. »

⁷²² http://ec.europa.eu/health/ph_overview/other_policies/pharma_forum_fr.htm.

⁷²³ Réuni pour la seconde fois le 26 juin 2007 à Bruxelles, il regroupait ministres de la santé, députés européens et hauts représentants de dix organisations parties prenantes.

⁷²⁴ COM (2008) 666 final - <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaforum>.

Analyse

Établissement
public de santé
Médicament
Achat
Achat public

Marché public
Procédure
Pondération
Notation
CHU Toulouse

Blandine JUILLARD-CONDAT, Marianne BLAISOT
Pharmaciens assistants

Jeanine LAFONT, Marie-Claude DURAND
Pharmaciens praticiens hospitaliers

Pôle pharmacie, centre hospitalier de Toulouse

Achat de médicaments La pondération des critères d'attribution des offres

L'achat des médicaments dans les établissements publics de santé est soumis aux dispositions du code des marchés publics parmi lesquelles le principe de mise en concurrence dans le cadre de procédures d'appels d'offres. Depuis août 2006, ce code impose le recours à la pondération pour choisir l'offre économiquement la plus avantageuse. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact des modalités de notation des offres et de la pondération des critères sur le classement des offres, mais aussi sur les conséquences économiques des choix. Alors que peu de indications sont fournies aux acheteurs dans ce domaine, les résultats obtenus montrent que les modalités de notation et de pondération sont déterminantes pour le classement final des offres.

En vertu des dispositions du code de la santé publique (CSP), la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (Comedims) est chargée, dans les établissements publics de santé, d'élaborer la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement et qui en constitue le livret du médicament.

La Comedims se prononce sur l'intérêt de l'inscription sur le livret de l'établissement des médicaments nouvellement commercialisés : elle peut prendre une décision d'inscription, de non-inscription, de radiation ou de mise en équivalence avec un médicament déjà inscrit. Dans ce dernier cas, le pharmacien chargé de l'achat des médicaments réalise une mise en concurrence dans le cadre d'une procédure d'appel d'offres.

Cet achat est régi dans les établissements publics de santé par le code des marchés publics, lequel s'appuie sur trois principes fondamentaux pour garantir l'efficacité de la commande publique : liberté d'accès à la commande publique, égalité de traitement des candidats et de transparence des procédures (art. 1^{er}-II).

Dans le cadre d'une procédure d'appel d'offres, le marché doit être attribué au candidat qui a présenté « l'offre économiquement la plus avantageuse ». Les modalités de définition de l'offre « économiquement la plus avantageuse » sont précisées : le pouvoir adjudicateur se fonde soit sur une pluralité de critères non discriminatoires liés à l'objet du marché, soit sur le seul critère du prix (art. 53-I). Dans le cas du recours à plusieurs critères, la question de la combinaison de ces critères se pose. Jusqu'à présent, le CMP imposait une hiérarchisation des critères, ce qui consistait à classer les critères par ordre décroissant d'importance. Depuis août 2006, le CMP impose une nouvelle méthode de combinaison des critères de sélection des offres (art. 53-II) – la pondération – qui consiste à attribuer à chaque critère un coefficient traduisant l'importance donnée ; la somme pondérée des notes obtenues pour chacun des critères permet d'obtenir la note globale d'une offre, en fonction de laquelle elle sera classée. Cette méthode implique donc que chaque offre soit notée pour chacun des critères choisis. En vertu de la liberté conférée aux acheteurs publics, le code ne prévoit pas de modalités spécifiques en matière de pondération des critères : chaque acheteur doit donc élaborer sa propre méthode en fonction de l'importance respective qu'il entend donner à chacun des critères et des sous-critères de sélection des offres qu'il a définis. La difficulté pour l'acheteur est de traduire le plus fidèlement possible ses préférences sous la forme de coefficients de pondération, mais aussi de modalités de notation des offres. Interrogé sur ce point, le ministère de l'Économie conseille aux acheteurs « de mesurer l'impact des modalités retenues sur le classement des offres lors de l'établissement de la pondération⁽¹⁾ ». C'est précisément cet impact que nous proposons d'analyser ici, à partir des résultats obtenus lors de la procédure d'achat des médicaments au CHU de

MOTS CLÉS

Médicament
Autorisation
temporaire d'utilisation
Définition
Achat public
Procédure
Comparaison

**PROCÉDURES D'ACHAT**

Achat des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation nominative

L'achat de médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation nominative présente des spécificités majeures par rapport à l'achat de médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché. Les auteurs mettent ici en parallèle les procédures d'achat de deux groupements, évaluant les caractéristiques qualitatives (critères de choix, allotissement) et quantitatives (quantités prévisionnelles, prix obtenus) des deux procédures afin de mettre en évidence des problématiques communes et des pistes d'amélioration.

Le code de la santé publique, dans son article L. 5121-8, précise que les spécialités pharmaceutiques sont soumises avant leur commercialisation à une autorisation préalable, appelée « autorisation de mise sur le marché » (AMM). Les spécialités pharmaceutiques sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) constituent une des seules exceptions à ce principe, avec les médicaments sous essais cliniques (art. L. 5121-12) ; exception qui trouve son origine dans la notion d'usage compassionnel. En effet, les spécialités sous ATU sont, par définition, utilisées à titre exceptionnel, pour traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié. Leur utilisation est soumise à l'octroi d'une autorisation d'utilisation, de durée limitée, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps). La délivrance des médicaments sous ATU est réservée aux pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé.

La notion d'ATU recouvre deux statuts différents : l'ATU de cohorte et l'ATU nominative. Les ATU de cohorte sont délivrées

à la demande d'un laboratoire pharmaceutique titulaire des droits d'exploitation d'un médicament, alors que les ATU nominatives sont délivrées à la demande d'un médecin prescripteur pour un patient donné. Nous ne nous intéressons ici qu'aux ATU nominatives. En effet, le laboratoire détenteur d'une ATU de cohorte en est le seul distributeur alors que pour les ATU nominatives, le circuit d'obtention est variable.

Lorsque l'Afsaps donne un accord pour l'utilisation d'un médicament sous ATU nominative, elle autorise un médecin à traiter un patient donné pour une durée limitée et renouvelable. Sur ce document officiel, elle mentionne également « l'expéditeur » du médicament et son pays d'origine. Ces deux mentions définissent pour le pharmacien le circuit d'approvisionnement autorisé par l'Afsaps. Le laboratoire mentionné est celui qui garantit au mieux la sécurité du médicament et son circuit (conditions de fabrication, pharmacovigilance...).

Trois cas peuvent être identifiés :

» le laboratoire autorisé est un laboratoire pharmaceutique français : l'achat peut être envisagé directement auprès de ce fabricant ;

Blandine JULLIARD-CONCAT
Assistante
hôpital universitaire

Laure ROUCH
Interne en pharmacie

Marie-Claude DURAND
Pharmacien
praticien hospitalier
Responsable UF Achat,
approvisionnement,
gestion

*Logipharma, pharmacie
Toulouse*

**Christine PLARD,
Sylvie COULON**
Pharmaciens assistants
spécialistes

Nicole POISSON
Praticien hospitalier
responsable
*Ageps, UF Évaluation,
achats, médicaments*

» le laboratoire autorisé n'est pas français : l'achat se fait par l'intermédiaire d'un importateur. Il existe cinq importateurs majeurs dans ce domaine en France (2). Ces importateurs achètent le produit soit directement auprès du fabricant, soit par l'intermédiaire d'un grossiste répartiteur dans un pays où le médicament possède une AMM ;

» le laboratoire autorisé est situé à l'étranger mais possède une filiale française : l'achat peut être effectué direc-

tement auprès de la filiale française ou *via* un importateur en fonction des conditions proposées par l'un ou l'autre.

Dans les deux derniers cas, en fonction du montant d'achat estimé, une mise en concurrence par procédure d'appel d'offres (AO) est rendue obligatoire selon le code des marchés publics (art. 26).

Comparer les campagnes d'achat de médicaments par AO sous ATU nominatives de deux structures d'achat de médicaments présente un intérêt à deux titres. D'une part, parce qu'il s'agit de mettre en parallèle le fonctionnement et les résultats de ces deux groupements, alors que les comparaisons habituelles dans le domaine de l'achat concernent le plus souvent un groupement *versus* un établissement seul. D'autre part, parce que

TABEAU 1
Caractéristiques des deux procédures d'achat

	Structure d'achat A	Structure d'achat B
Nombre d'établissements	37	30
Nombre de lots	89 lots d'ATU nominatives dont 4 sans suite	107 lots d'ATU nominatives (139 lots au total : 4 lots ATU de cohorte, 28 lots orphelins, dont 25 sans suite)
Quantités totales estimées (en nombre d'unités)	635 000	1 420 500 (2 324 903 pour tous les lots)
Durée du marché	2 ans : 01/01/2009 au 31/12/2010	2 ans : 01/01/2009 au 31/12/2009, reconductible une fois
Forme des prix	Les prix sont fermes, révisables à la date anniversaire sur demande du laboratoire 3 mois avant cette date	Les prix sont fermes pour la première période et révisables à partir du 1/01/2010. La variation du prix ne pourra aboutir à une augmentation supérieure à 2 % de l'offre initiale
Montant annuel estimé (€ HT)	5 860 833	21 098 000
Date de publication	04/07/2008	01/07/2008
Date limite de réception des offres	29/08/2008	22/08/2008
Critères de rejet des offres (offres irrégulières, inacceptables ou inappropriées)	<p>- L'acheteur se réserve la possibilité de déclarer une offre irrégulière, inacceptable ou inappropriée dans la mesure où le jugement porté sur un seul élément d'appréciation apparaîtrait réhibitoire</p> <p>- L'acheteur fixera des prix d'objectif afin de déterminer le seuil d'acceptabilité des offres</p> <p>- Ne seront considérés comme régulières et conformes que les offres correspondant aux produits issus de laboratoires pharmaceutiques fabricants répertoriés dans la liste ATU nominatives de l'Afssaps</p> <p>Critère qualité (60%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualité des prestations du fournisseur : <ul style="list-style-type: none"> - dispositif de pharmacovigilance, service d'assistance, modalités d'approvisionnement (horaires des commandes, quantité minimale livrable et délai d'approvisionnement), - qualité de l'information apportée sur les produits (RCP, notice...) <p>Critère prix (40%) : prix unitaire</p>	<p>- Toute offre faite sans spécimen sera déclarée « offre irrégulière »</p> <p>- Pour les ATU nominatives le critère fabricant imposé par l'Afssaps sera un critère d'exclusion de l'offre</p> <p>Critère 1 : critère de qualité (pondération 70%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualité technique et clinique du produit (pondération 50%) <p>Seront jugés : la présentation des produits (conditionnement unitaire privilégié), la qualité du conditionnement (clarté de l'étiquetage des conditionnements primaires et secondaires, qualité du graphisme, volume du conditionnement), la compréhension des notices techniques fournies (préférence donnée aux notices en français), la qualité de l'information à destination des patients, l'étendue des indications • Qualité du service fourni (pondération 20%) : délai de livraison normal et en cas d'urgence, montant minimum de commande imposé, frais de port, conditions de reprise des produits, qualité de l'information (pharmacovigilance...), présence ou non d'autorisation de distribution exclusive délivrée par le fabricant, pour les stupéfiants et les psychotropes : autorisation d'importation demandée et fournie par le fournisseur <p>Critère 2 : critère économique (pondération 30%).</p> <p>Sera pris en compte pour l'analyse du critère économique, le prix unitaire éventuellement retraité en coût de traitement journalier ou du coût d'utilisation</p> </p>
Critères de choix		

l'achat des médicaments sous ATU présente des spécificités majeures par rapport à l'achat des médicaments ayant obtenu une AMM. En effet, le circuit d'approvisionnement est souvent complexe (problème de douane, transport, délai...) et soumis à fluctuation (arrêt de production, rachat de laboratoire...). De plus, c'est un marché fluctuant lié au nombre de demandes et d'octrois d'ATU puis à l'obtention d'AMM. Enfin, la pertinence de cette étude est renforcée par le fait que les deux campagnes d'achat ont été simultanées. L'objectif est donc de mettre en parallèle les procédures d'achat des médicaments sous ATU nominatives de deux groupements d'établissements (A et B) et d'essayer de tirer de l'expérience de chacun des éléments d'amélioration de la procédure d'achat.

Matériel et méthodes

La comparaison des deux procédures n'a concerné que les médicaments sous ATU nominatives communs aux deux structures d'achat, dans la mesure où l'allotissement était strictement identique pour chacune. La procédure du groupement B était en effet beaucoup plus large que celle du groupement A (médicaments orphelins notamment).

Dans un premier temps, les deux procédures d'achat ont été comparées à l'aide du dossier de consultation des entreprises (DCE) en termes de caractéristiques générales (tableau 1). Ensuite, à l'aide des deux bilans d'allotissement et des tableaux d'attribution de chaque groupement, il a été possible de comparer successivement :

- » le nombre de soumissionnaires par lot,
- » le jugement de non-conformité des offres,
- » les critères d'attribution et de non-attribution,
- » les prix proposés.

Résultats

Définition de l'allotissement

Le champ commun aux deux procédures d'achat représente 65 spécialités pharmaceutiques, réunies dans 56 lots (un lot rassemble le plus souvent les différentes formes pharmaceutiques ou dosages d'une même molécule).

Parmi ces 56 lots communs aux deux procédures, un a été déclaré sans suite par un des deux acheteurs. La suite de l'analyse portera donc sur 55 lots (tableau 2).

Candidats

L'ensemble des importateurs a proposé une offre pour au moins un lot dans les deux procédures. Douze laboratoires ayant une filiale en France ont également répondu pour les médicaments les concernant.

Les laboratoires soumissionnaires sont les mêmes entre les deux groupements pour 46 lots sur les 55 communs (soit 84 %). Le tableau 3 présente les 9 lots pour lesquels les candidats ont différencié entre les deux procédures.

Offres jugées non conformes

Au total, 219 et 168 offres ont respectivement été reçues par les groupements A et B sur les 55 lots communs. Le groupement A en a rejeté 19 %, le groupement B 24 %.

En vertu des dispositions du code des marchés publics⁽²⁾,

TABLEAU 2
Comparaison de l'allotissement des deux procédures d'achat

	Structure A	Structure B
Nombre total de lots d'ATU nominatives	89	107
Nombre de lots spécifiques à une procédure	28	45
Nombre de lots communs	56 (65 spécialités)	
Montant estimé des lots communs (millions d'euros)	5,5	19,8

TABLEAU 3
Lots à soumissionnaires différents

Intitulé du lot	Nombre candidats group. A	Nombre candidats group. B	Quantité annuelle group. A	Quantité annuelle group. B
Atomoxetine	3	2	11 000	1 600
Azacytidine	4	3	9 100	13 130
Cycloserine	1	2	5 800	2 330
Dexamphétamine (sulfate)	1	2	19 500	11 440
Droxidopa	3	2	2 000	2 500
Gemtuzumab	4	3	115	420
Ozogamicin	2	1	200	80
Isoniazide	3*	3*	40	100
Levosimendan	4	3	30	105

* Le nombre de candidats est le même, mais leur nature est différente.

une offre peut être déclarée non conforme dans trois cas :

» offre irrégulière : offre qui, tout en apportant une réponse au besoin du pouvoir adjudicateur, est incomplète ou ne respecte pas les exigences formulées dans l'avis d'appel public à la concurrence ou dans les documents de la consultation ;

» offre inacceptable : offre si les conditions prévues pour son exécution méconnaissent la législation en vigueur ou si les crédits budgétaires alloués au marché après évaluation du besoin à satisfaire ne permettent pas au pouvoir adjudicateur de la financer ;

NOTES

(1) Par ordre alphabétique : Cevidra, Eusa Pharma, Idis, Inresa, Intsel, Chimos

(2) Rapport 2002 de la Cour des comptes sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, pp. 372-373.

» offre inappropriée : offre qui apporte une réponse sans rapport avec le besoin du pouvoir adjudicateur et qui peut, en conséquence, être assimilée à une absence d'offre.

Critères d'attribution et de non-attribution

Les critères de choix, nécessaires à l'analyse des offres, décrits dans le DCE ont été similaires dans les deux procédures, même si on peut noter une différence (mineure) de pondération du rapport qualité/prix (60 %/40 % pour l'acheteur A, 70 %/30 % pour l'acheteur B).

Les 55 lots communs ont été attribués au même fournisseur dans 73% des cas (N = 40 lots). Le fournisseur n'était pas un importateur dans 22 % des cas (N = 12 lots).

TABLEAU 4
Nombre et motif de rejets des offres par procédure

	Group. A	Group. B
Offre irrégulière du fait d'une non-conformité au circuit d'approvisionnement défini par l'Affsaps	40	13
Offre irrégulière car incomplète (ne répondant pas à la totalité du lot)	2	1
Offre irrégulière du fait d'une absence de spécimen	0	26
Total	42	40

TABLEAU 5
Analyse des lots pour lesquels les attributaires ont été différents entre les deux procédures

Intitulé du lot	Motif de rejet par l'acheteur B de l'attributaire de l'acheteur A	Motif de rejet par l'acheteur A de l'attributaire de l'acheteur B
Benzamustine	Offre irrégulière (absence de spécimen)	Offre irrégulière (incomplète)
Benzbromarone	Offre irrégulière (non conformité au circuit Affsaps)	Offre irrégulière (non conformité au circuit Affsaps)
Chloral (hydrate)	Prix	Qualité du service
Idebenone	Offre irrégulière (absence de spécimen)	Qualité du service
IG humaine VZV	Fournisseur non candidat sur ce lot	Prix et qualité du service
Isoniazide	Fournisseur non candidat sur ce lot	Offre irrégulière (pas d'engagement sur la durée du marché)
Levamisole	Offre irrégulière (absence de spécimen)	Prix
Nitazoxanide	Qualité du service	Offre irrégulière (incomplète)
Pegaspargase	Offre irrégulière (absence de spécimen)	Prix et qualité du service
Pheneturide	Offre irrégulière (absence de spécimen)	Qualité du service
Rifaximine	Qualité du service	Prix et qualité du service
Secretine	Prix et qualité technique	Prix et qualité du service
Tetrahydrobio-Pterine	Prix	Qualité du service
Tizanidine	Offre irrégulière (absence de spécimen)	Prix
Vaccin encéphalite japonaise	Prix, qualité technique, qualité du service	Qualité du service

Le tableau 5 détaille les 15 lots pour lesquels les attributaires ont été différents entre les deux procédures. Les raisons principales ont été l'irrégularité de l'offre (circuit d'approvisionnement non conforme, absence de spécimen), la qualité de la prestation (système de pharmacovigilance, assistance téléphonique, horaires de commandes...) et le prix.

Étude des prix proposés

Comparaison des prix obtenus

Les prix consentis sont identiques pour 26 lots sur 55 (soit 47 % des lots). Si, lorsque l'acheteur B avait les prix les plus intéressants, l'acheteur A avait pu en bénéficier, le gain potentiel aurait été de 67 K€, soit 1,2 % du montant annuel total de la procédure. De la même manière, si lorsque l'acheteur A avait les prix les plus intéressants, l'acheteur B avait pu en bénéficier, le gain potentiel aurait été de 441 K€, soit 2,2 % du montant annuel total de la procédure.

Analyse de l'ensemble des prix proposés

Cette analyse concerne 186 offres faites aux acheteurs A et B par un même fournisseur sur un même sous-lot. Parmi ces offres, 70 % sont identiques quelles que soient les quantités proposées (à +/- 0,003 €).

Pour 30 % des offres, les fournisseurs ont proposé un prix différent dans les deux procédures (figure 1). Le graphique représente la différence de prix proposé (prix proposé à l'acheteur B/prix proposé à l'acheteur A) en fonction de la différence des quantités annoncées (quantités B/quantités A). Un point caractérise donc une spécialité et un fournisseur. Lorsque les fournisseurs ont proposé le même prix pour les deux procédures, le point matérialisant cette offre est situé sur l'axe des abscisses. Les points situés dans le carré supérieur gauche ou inférieur droit correspondent aux cas où le prix est proportionnel à la quantité demandée.

Discussion/conclusion

La sécurité sanitaire

Concernant les problématiques de sécurité sanitaire mises en évidence au travers de ces procédures, elles peuvent être analysées au travers, d'une part des critères de rejet et d'attribution, d'autre part de la comparaison des attributions.

Concernant les critères définis par les acheteurs :

» les critères d'irrégularité des offres communs aux deux procédures étaient le caractère incomplet d'une offre et la non-conformité au circuit d'approvisionnement défini par l'Afssaps (fabricant et pays d'origine). L'acheteur B avait également le critère d'absence de spécimen comme cause de rejet, ce qui augmente indiscutablement le nombre de rejet par rapport au second acheteur n'ayant pas ce critère dans le DCE. Le nombre d'offres rejetées a été similaire entre les deux procédures, mais les motifs de rejets divergent : le plus souvent pour cause de circuit d'approvisionnement non conforme aux spécifications de l'Afssaps pour l'acheteur A, l'absence de spécimen pour l'acheteur B. Cette divergence s'explique en partie par le fait que, en cas d'absence de spécimen, l'acheteur B n'a pas analysé la conformité des offres au circuit d'approvisionnement imposé par l'Afssaps.

Pourtant, il faut également souligner que, dans certains cas, une même offre (avec même fabricant et même pays d'origine) a pu être jugée conforme par un acheteur et non conforme par l'autre. En effet, les deux acheteurs ont été confrontés à la même difficulté mais avec des résultats différents : identifier le circuit d'approvisionnement autorisé par l'Afssaps. Trois raisons peuvent être identifiées : le manque d'accessibilité de l'information, sa difficulté d'interprétation et son instabilité dans le temps.

L'Afssaps ne met à disposition le nom du fabricant et celui du pays d'origine que sur le document d'octroi de l'autorisation temporaire d'utilisation. Les listes d'ATU nominatives octroyées, disponibles sur le site Internet de l'agence, ne précisent pas systématiquement le fabricant et le pays d'origine. L'acheteur

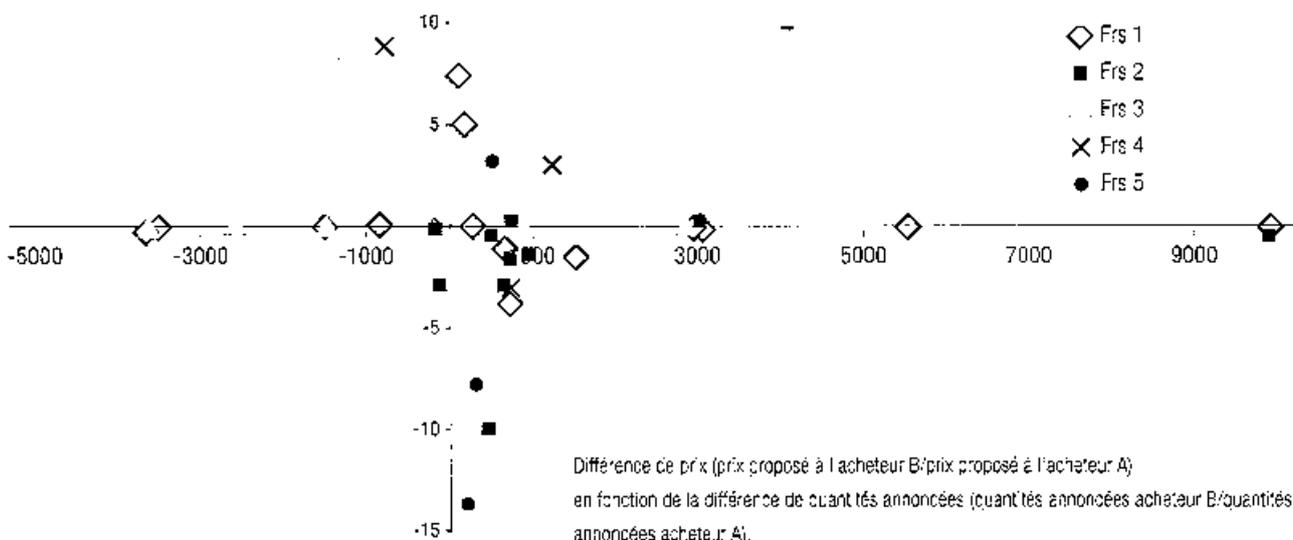
doit donc se procurer ces documents préalablement à sa campagne d'achat. Le recueil de ces données peut s'avérer fastidieux, notamment dans le cadre d'un groupement d'achat qui centralise le besoin de plus d'une trentaine d'établissements.

Dans certains cas, on ne retrouve le nom du fabricant autorisé par l'Afssaps dans aucune des offres reçues ; c'est notamment le cas lorsque ce fabricant a été racheté par une autre société ou qu'il s'agit d'une filiale d'une autre société. D'ailleurs, en cas de difficultés d'approvisionnement, l'Afssaps peut être amenée à modifier le fabricant et/ou le pays d'origine d'une ATU nominative. Là encore, cette nouvelle information ne sera transmise par l'Afssaps qu'au travers du document d'octroi de l'ATU. Ce qui entrave la procédure d'achat en cours ;

» deux cas particuliers d'ATU nominatives ont par ailleurs été traités de façon similaire dans les deux procédures :

- pour les ATU nominatives relevant du régime des psychotropes ou des stupéfiants, les deux acheteurs ont choisi un importateur ayant du stock sur le territoire français ; en effet, dans le cas contraire, une autorisation d'importation de stupéfiants/psychotropes doit

FIGURE 1
Analyse des offres à prix différents entre les deux procédures



NOTE

(3) Terminologie ayant disparu dans le cadre de la loi HPST. On se réfère ici aux missions précédemment confiées aux Comédims, notamment la définition de la liste des médicaments dont l'usage est recommandé au sein de l'établissement.

être transmise par le demandeur à chaque commande,

- pour les ATU nominatives relevant du régime des médicaments dérivés du sang, les deux acheteurs ont choisi le fabricant du produit et non un importateur ; en effet, lorsqu'un importateur s'approvisionne dans un pays étranger (auprès du fabricant ou d'un grossiste), l'étiquetage du médicament dérivé du sang ne sera pas conforme à la réglementation française ; or, l'importateur n'est généralement pas autorisé à réétiqueter les médicaments.

Concernant les attributions, elles ont été identiques entre les deux procédures dans 73 % des cas. L'analyse détaillée des 15 lots ayant été attribuée à des fournisseurs différents montre que les 30 motifs de non-attribution correspondants sont, dans la moitié des cas, des motifs liés à l'irrégularité ou à l'absence d'offre (13 motifs sur 30). Dans les autres cas, 10 motifs font intervenir le prix, 13 la qualité du service et/ou la qualité technique de l'offre.

Concernant la qualité technique, les différences de jugement sont liées à la mise à disposition par certains fournisseurs de résumés des caractéristiques des produits et/ou de notices patients ayant fait l'objet ou non d'une traduction en français.

Quant à la qualité du service, les différences concernent notamment les informations données par les fournisseurs sur leurs systèmes de pharmacovigilance et les quantités minimales à commander.

Ces informations ont parfois différé pour un même fournisseur entre les deux procédures, modifiant ainsi les notes qualité et l'attribution des deux groupements.

Aspects économiques

L'efficacité économique d'une procédure d'achat est le résultat de l'interaction entre une stratégie d'acheteur et une stratégie fournisseur.

» La stratégie de l'acheteur est définie

principalement par le choix de la procédure d'achat la plus adaptée, la définition du besoin (notamment au travers de l'allotissement) et les critères de choix définis pour l'analyse des offres associés à leur pondération.

Concernant le choix de la procédure d'achat, si l'intérêt de la mise en concurrence au travers d'un appel d'offres – qui est avant toute chose une obligation juridique – a fait la preuve de son efficacité en matière de prix d'achat, des études (2) ont également mis en évidence l'intérêt des procédures négociées pour acheter des produits pour lesquels un seul fournisseur peut répondre. Les procédures négociées autorisent en effet une phase de négociation du prix entre acheteur et fournisseur. Le code des marchés publics précise que l'acheteur ne peut avoir recours à une procédure négociée que dans certains cas, notamment lorsque les marchés « ne peuvent être confiés qu'à un opérateur économique déterminé pour des raisons tenant à la protection de droits d'exclusivité » (art. 35.11.8). Cela soulève la délicate question de l'exclusivité : en effet, dans le contexte des ATU nominatives, dans la mesure où l'octroi d'une autorisation d'utilisation par l'Afssaps vaut autorisation d'importation (art. xx, CSP), et que les importateurs peuvent utiliser le circuit « grossiste » des pays dans lesquels le médicament concerné est autorisé, il paraît quasiment impossible de pouvoir apporter la preuve d'une véritable exclusivité. C'est la raison pour laquelle l'achat des ATU nominatives s'est fait uniquement sous la forme d'un appel d'offres pour les deux groupements. Cependant, en cas d'infructuosité de l'appel d'offres, des procédures négociées, avec ou sans mise en concurrence, sont possibles.

Concernant l'allotissement, notre étude a mis en évidence des différences minimes entre les deux procédures. Ces différences s'expliquent soit parce que les besoins diffèrent, notamment en termes de dosages, soit parce qu'à besoin identique, les dosages n'ont pas été regroupés de la même façon dans les lots. Nos résultats traduisent la faible marge de manœuvre des acheteurs pour allotir, pour deux raisons principales. Tout d'abord, dans la mesure où la connaissance du marché, élément indispensable à la définition des lots, est particulièrement difficile dans le domaine des ATU nominatives : les nouvelles ATU sont octroyées par l'Afssaps au fur et à mesure des demandes des prescripteurs, et l'achat se fait le plus souvent *via* un importateur. Ensuite, dans la mesure où l'Afssaps délivre une autorisation pour un patient et pour un produit, dont elle précise le fabricant et le pays d'origine. Il n'y a donc pas de possibilités de mise en « équivalence » ; le référencement des ATU nominatives est d'ailleurs le plus souvent exclu du champ de compétence des commissions du médicament et des dispositifs médicaux stériles (Comédims) (3) des établissements de santé.

» En ce qui concerne la stratégie côté fournisseurs, deux étapes peuvent être analysées : le fournisseur va-t-il être candidat sur la procédure d'achat ? Quel prix va-t-il proposer ?

Cette étude a mis en évidence que les candidats sont, dans la majorité des cas, les mêmes entre les deux procédures. La principale hypothèse envisageable pour expliquer les différences d'attribution serait celle de quantités trop importantes que le candidat ne serait pas en capacité de fournir, faisant le choix d'honorer un marché, pas les deux. L'analyse détaillée des lots

pour lesquels le nombre de candidats a différé montre que cette hypothèse pourrait être pertinente pour 11 lots sur 30.

Les prix obtenus sont identiques pour 47 % des lots, malgré des différences de quantités parfois importantes. L'analyse plus détaillée des 29 lots pour lesquels les prix ont été différents ne permet pas de mettre en évidence un facteur explicatif unique. Pour plus de la moitié de ces lots (15 lots), l'attributaire a été le même entre les deux procédures ; et parmi ces 15 lots, également dans plus de la moitié des cas (7 lots), le meilleur prix a été obtenu par l'acheteur ayant les quantités les plus faibles. Un seul produit appartenant à cette catégorie est notamment responsable de la majorité du gain potentiel calculé pour l'acheteur B.

Pour 9 lots sur 14 ayant été attribués à des fournisseurs différents entre les deux procédures, le meilleur prix a également été obtenu par l'acheteur proposant les quantités les plus faibles.

Ainsi, le différentiel de prix proposé dans chaque procédure est minime et n'est pas réellement en relation avec les quantités prévues. L'atteinte d'un seul « plancher » ou d'un prix minimum par rapport au prix d'achat chez le fabricant peut être supposée. Une autre hypothèse serait le système de commandes et d'approvisionnement puisque, pour le groupement ayant eu les prix les plus bas, ce dernier est simplifié et centralisé. Cette caractéristique pourrait contrebalancer l'aspect prix des quantités importantes appelées par l'autre groupement.

Lorsque l'on ne s'intéresse plus seulement aux offres attribuées mais à l'ensemble des offres faites par les fournisseurs sur les lots communs aux deux procédures, la tendance observée se confirme, puisque 70 % des prix proposés sont identiques, quelle que soit la quantité demandée. Là encore, l'analyse détaillée des offres différentes ne permet pas de mettre en évidence de facteur explicatif unique, ni de stratégie spécifique par fournisseur.

Perspectives

La confrontation de ces deux procédures d'achat a permis de mettre en évidence des difficultés communes et de mieux connaître la stratégie des fournisseurs. Cette analyse permet d'envisager des perspectives d'évolution concernant les procédures à venir.

Tout d'abord, il ne semble plus pertinent pour l'acheteur B de maintenir la fourniture de spécimens en tant que critère de rejet des offres. En effet, ce critère a été à l'origine du rejet de nombreuses offres, les importateurs n'ayant pas forcément le produit à disposition au moment où ils doivent proposer leur offre. Mais surtout, il semble que ce critère ne soit pas justifié dans la mesure où l'Afssaps n'autorisant qu'un fabricant et qu'un pays d'origine, il serait peu probable que des différences puissent être mises en évidence au niveau des spécimens.

Ensuite, concernant la conformité des offres au circuit d'approvisionnement imposé par l'Afssaps, plusieurs pistes sont envisagées :

- » mettre en place une collaboration entre les deux structures d'achat pour partager l'information relative aux fabricants et pays d'origine mise à disposition par l'Afssaps sur les documents d'octroi des ATU ;
- » partager la responsabilité du respect du circuit Afssaps



Le gain lié à l'achat groupé se mesure plus dans ce type de procédure en termes d'amélioration de la sécurité pour le patient et de temps passé pour l'acheteur que de diminution des prix d'achat.

avec le fournisseur, dans la mesure où celui-ci reçoit à chaque commande le document d'octroi de l'ATU.

Enfin, des problématiques similaires entre les deux acheteurs ont également été mises en évidence lors du suivi d'exécution des marchés et pourraient être intégrées dans le futur DCE :

- » demandes de modifications de prix à l'initiative des fournisseurs, argumentées par des variations de parités euros/dollars ;
- » obtention d'AMM nécessitant une nouvelle contractualisation ;
- » ruptures d'approvisionnement nécessitant des dépannages auprès d'autres fournisseurs.

Les perspectives ouvertes par cette étude concernent également l'intérêt des procédures groupées. Les résultats obtenus, montrant l'indépendance des prix par rapport aux quantités achetées, pourraient à première vue remettre en question l'intérêt de l'achat groupé. Il semble également évident que la complexité de l'analyse des offres plaide pour un groupement des capacités d'expertise. Le gain lié à l'achat groupé se mesure plus dans ce type de procédure en termes d'amélioration de la sécurité pour le patient et de temps passé pour l'acheteur que de diminution des prix d'achat. Pour améliorer de façon continue la qualité de gestion de ces procédures d'achat, un partenariat technique est envisagé entre les deux structures d'achat, sous la forme d'une mise en commun des informations recueillies et d'une réflexion partagée autour de la conception des documents de consultation. ●

Les facteurs de variabilité du prix du médicament dans les établissements de santé : une approche empirique

B. Juillard-Condât, R. Legal, W. Thao Khamsing

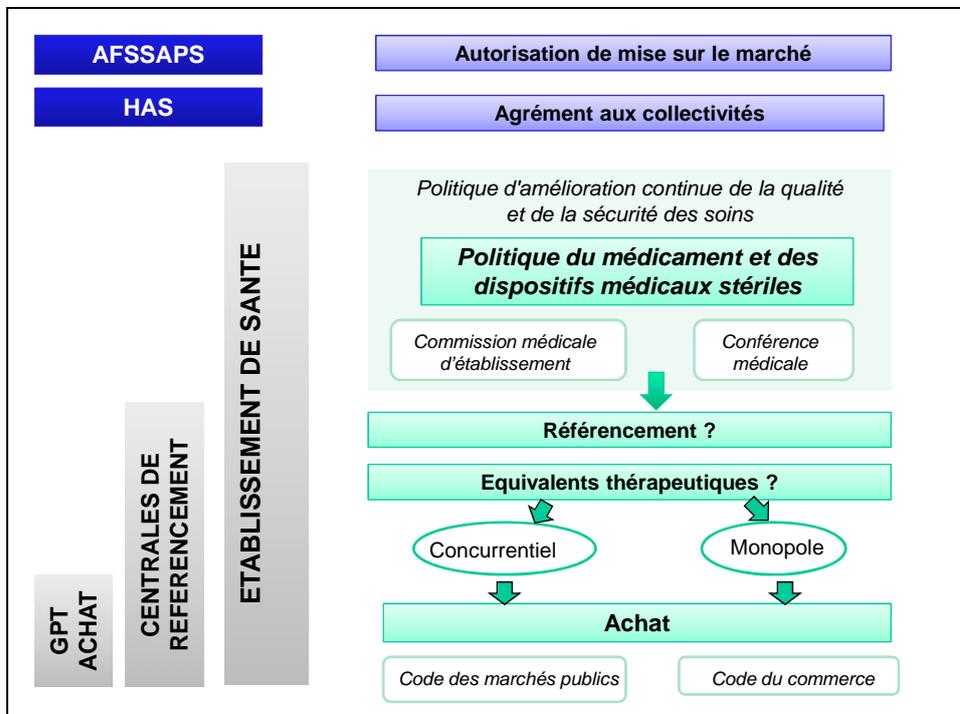
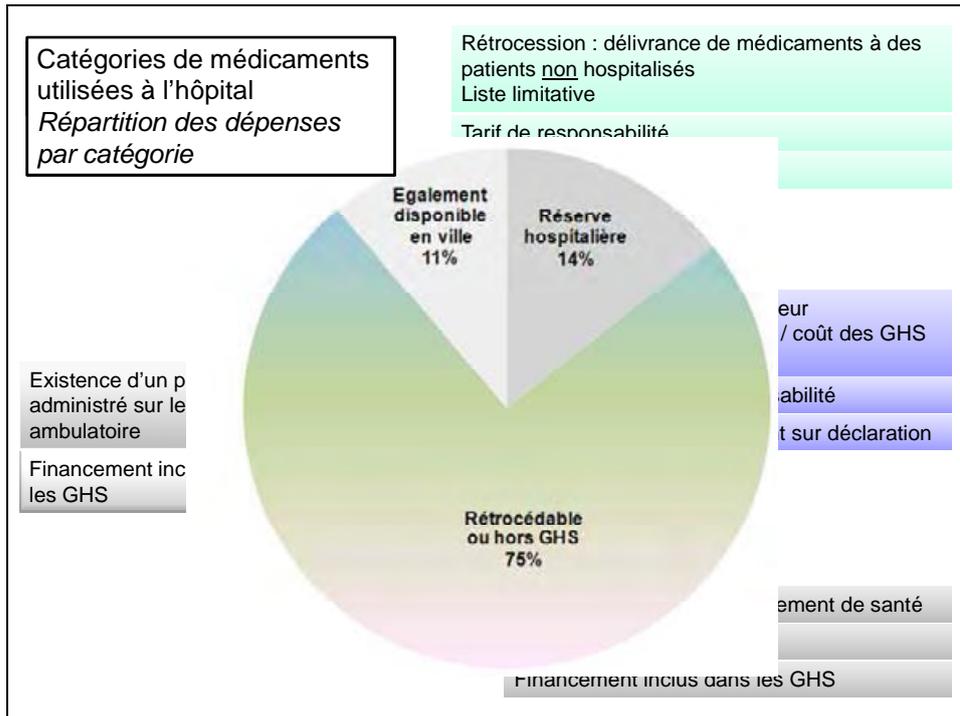
32^e Journées des Economistes de la Santé Français

1

Quelques éléments de cadrage :

- **Le médicament à l'hôpital** (*chiffres 2009*) :
 - un peu plus de 5 Milliards d'€
 - 20% de la dépense totale de médicament
 - taux de croissance annuel moyen sur la période 1998-2008 : 8.6% (contre 5.4% en ville)
 - => *La maîtrise des dépenses de médicaments à l'hôpital : un enjeu important pour la maîtrise des dépenses de santé.*
- **Trois leviers d'action** : le périmètre, les volumes, les prix.

2



Prix des médicaments à l'hôpital

- ***Régime de liberté des prix depuis 1987***
 - Négociation avec les fournisseurs
 - Pour les médicaments « en monopole »
 - Mise en concurrence des fournisseurs
 - Si des équivalences thérapeutiques ont été validées
- ***Tarifs de responsabilité depuis 2004***
 - pour les médicaments rétrocédables et hors GHS*
 - Mais incitation à obtenir un prix d'achat inférieur au prix CEPS par une marge d'intéressement
 - 50% de la différence (tarif – prix d'achat) pour les médicaments hors GHS
 - 100% de la différence (tarif – prix d'achat) pour les médicaments rétrocédables

5

Plan de la présentation :

1. Revue de la littérature
2. Données
3. Etude des disparités des prix d'achats
4. Comparaison *inter* établissements de l'efficacité des achats
5. Conclusion

6

1. Revue de littérature

- *Littérature internationale*
 - *Littérature empirique : références françaises*
 - 2000 : Etude FHF (CHU) => faibles disparités des prix d'achats
 - 2002 : Etude DHOS (médicaments coûteux) : pas d'écarts de prix significatifs
 - 2004 : Etude MEAH (15 établissements, 7 médicaments) : disparités importantes
 - 2007 : Cour des Comptes (50 établissements, 8 classes) : écarts de prix de 1 à 3 pour le même médicament
- => Résultats divergents, périmètres d'étude restreints**

7

2. Données (1/2)

- *Source principale* : **Recueil DREES** sur l'achat et la consommation de médicaments dans les établissements de santé, édition 2009.
 - *Informations collectées* : à l'échelle de l'UCD, code UCD, prix d'achat, quantités achetées, délivrées, rétrocédées.
- *Source secondaire* : données 2009 de la **SAE** (nombre de journées d'hospitalisation, catégorie d'établissement, statut juridique)
- *Autres sources* : bases scientifiques
 - **Thériaque** (codes ATC, génériques) – éditée par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (**CNHIM**)
 - **Thesorimed** (niveau d'ASMR) – éditée par le Groupement d'Intérêt Economique, Système d'Information sur les Produits de Santé (**GIE SIPS**)
 - Bases tarifaires de l'assurance maladie (prix ville, prix CEPS)

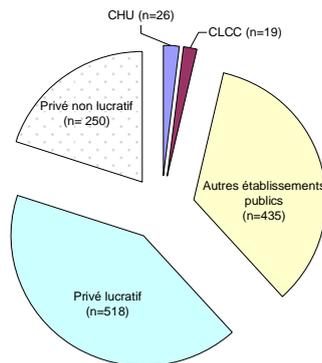
8

2. Données (2/2)

Champ du recueil DREES : 2200 établissements interrogés MCO, psy, SSR
 Taux réponse : 70% en terme d'activité



Nb total d'établissements	1248
Valeur totale des achat (Md d'€)	4.8
Quantité totale des achats (Md d'UCD)	2.2
Nombre total d'achats à analyser	979514



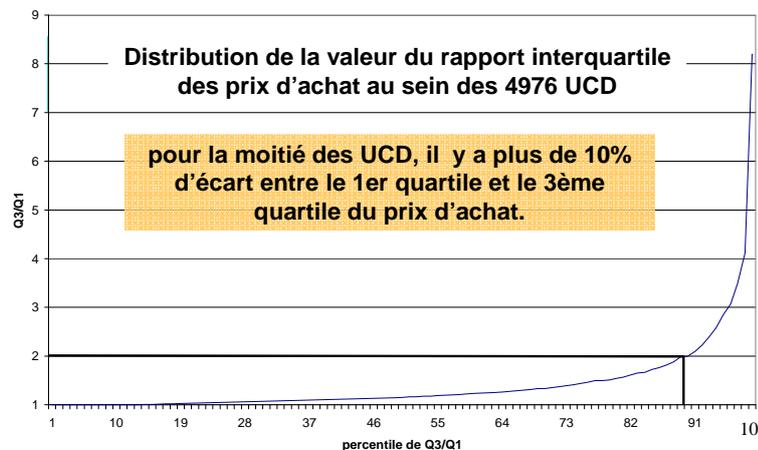
9

3. Disparités des prix d'achat (1/4)

- Le même médicament peut être acheté à des prix différents par les établissements de santé



Quelle est l'ampleur de la variabilité intra UCD des prix d'achat ?



3. Disparités des prix d'achat (2/4)

- Quels sont les déterminants UCD de la variabilité des prix d'achat ?



Approche modélisée

$$\log\left(\frac{Q_3}{Q_1}\right)_{ucd} = X'_{ucd} \cdot \beta + u_{ucd}$$

X'_{ucd}

- PMP médian (5 tranches)
- Nombre d'établissements (5 tranches)
- Existence d'une concurrence potentielle

UCD n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)

Nombre de molécules appartenant à la même classe thérapeutique que l'UCD

1 modèle par catégorie (ville / RH / rétro ou hors GHS)

11

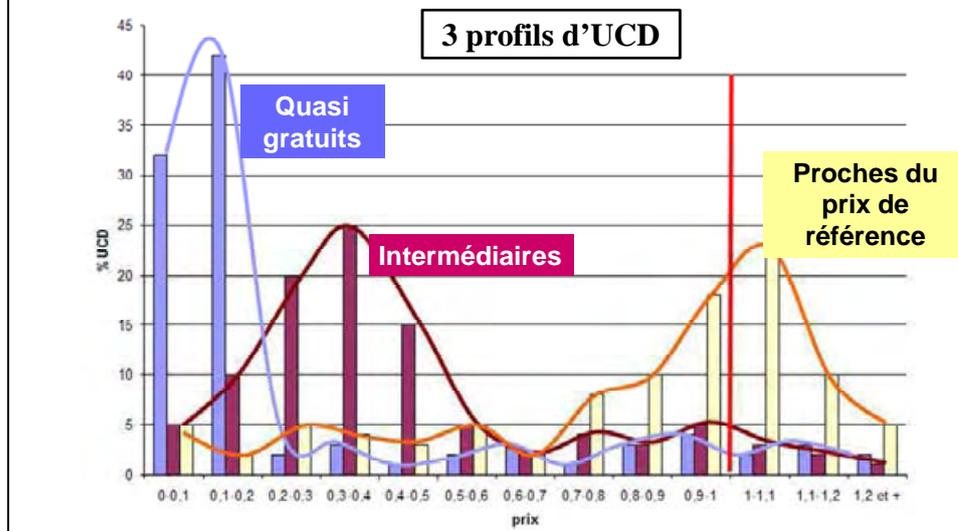
3. Disparités des prix d'achat (3/4)

	Ville	Réserve hospitalière	Rétrocession ou Hors GHS
Constante	0,394**	0,432**	0,129
Concurrence potentielle			
Absence	Ref	Ref	Ref
Existence	0,067**	0,049**	0,007
Niveaux de prix			
<0,11€	Ref	Ref	Ref
[0,11€ 0,47€]	-0,042 NS	-0,049*	
[0,47€ 1,5€]	-0,034 NS	-0,096**	0,072 NS
[1,5€ 6,63€]	-0,103**	-0,111**	0,272 NS
>6,63€	-0,183**	-0,208**	0,181 NS
Nombre d'établissements référençant l'UCD			
<38	Ref	Ref	Ref
[38, 75]	0,000 NS	-0,045*	-0,119**
[75,142]	-0,068*	-0,088**	-0,157**
[142, 310]	-0,094**	-0,121**	-0,223**
>310	-0,078**	-0,109**	-0,274**

12

3. Disparités des prix d'achat (4/4)

- Comment se positionnent les prix d'achat par rapport au prix de référence, lorsqu'ils existent ?



4. Comparaison *inter* établissements de l'efficacité des achats (1/5)

Objet d'analyse :

- Est-ce que certains établissements ont tendance à être efficaces (resp. peu efficaces) dans leurs achats ?
=> Etudier la dispersion *inter* établissements d'un indice synthétique d'efficacité des achats
- Quels sont les établissements les plus (resp. les moins) efficaces ?
=> Etudier les déterminants "établissements" de l'efficacité des achats

4. Comparaison *inter* établissements de l'efficacité des achats (2/5)

- Construction d'un indicateur synthétique d'efficacité des achats au niveau d'un établissement :

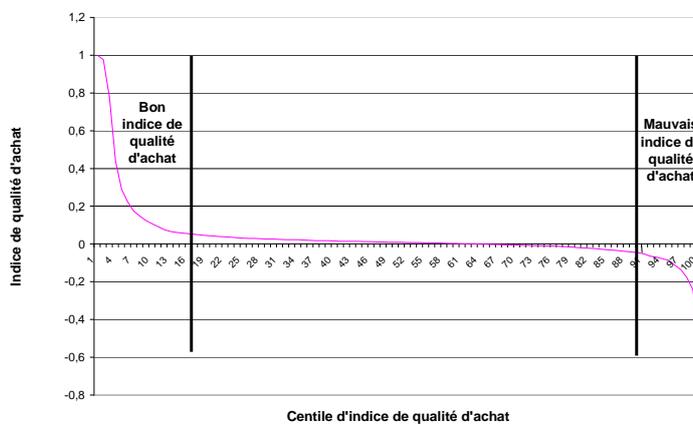
$$Q_{etab} = \frac{\sum_{ucd=1}^n (PMP_{ucd}^* - PMP_{ucd}) \cdot q_{ucd}}{\sum_{ucd=1}^n PMP_{ucd}^* \cdot q_{ucd}}$$

$$Q_{etab} = 1 - \frac{V_{etab}}{V_{etab}^*}$$

15

4. Comparaison *inter* établissements de l'efficacité des achats (3/5)

Distribution de l'indice d'efficacité des achats au sein de 1248 établissements :



16

4. Comparaison *inter* établissements de l'efficacité des achats (4/5)

Efficacité des achats et catégories d'établissement

	effectifs	Moyenne Q_{etab}	Écart-type de Q_{etab}	Coefficient de variation
CHU	26	0,0375	0,0711	1,9
CLCC	19	0,0300	0,0526	1,8
Prive_lucratif	518	0,0172	0,2753	16,0
Prive_non_lucratif	250	0,0256	0,2387	9,3
Public_Autre	435	0,0177	0,1982	11,2

17

4. Comparaison *inter* établissements de l'efficacité des achats (5/5)

• *Quelques simulations :*

– *Scénario Q_1 :* On force tous les prix d'achat supérieurs à Q_1 à valoir Q_1 (Valeur du premier quartile de prix d'achat, tq 75% des prix d'achat se font au-dessus)

– *Scénario Q_2 et Q_3 :* même principe

18

Type d'établissement	Scénario Q ₁	Scénario Q ₂	Scénario Q ₃
CHU (n=26)	-4,3%	-3,0%	-2,5%
CLCC (n=19)	-2,6%	-1,3%	-1,0%
Public_Autre (n=435)	-5,4%	-3,9%	-3,2%
Prive_lucratif (n=518)	-4,4%	-2,4%	-1,6%
Prive_non_lucratif (n=250)	-6,2%	-3,9%	-2,9%
Ensemble	-4,9%	-3,4%	-2,7%

Répartition des dépenses en 2009 par catégorie de médicament
 au sein des catégories d'établissement

type d'établissement	catégorie de médicament		
	RH	retrocedable ou hors GHS	ville
CHU	16%	73%	11%
CLCC	6%	90%	4%
Prive_lucratif	18%	71%	11%
Prive_non_lucratif	18%	63%	19%
Public_Autre	13%	76%	11%

5. Conclusion

- **Principaux résultats :**

- dans un domaine mal connu...
 - quantification de la variabilité du prix d'achat et identification de facteurs explicatifs
 - quantification de l'efficacité des établissements
 - évaluation de l'enjeu de la fonction achat
- grâce à une base de données quasi exhaustive et contrôlée

- **Pistes d'amélioration**

- données : intégration des variables groupement d'achats avec nouvelle édition du recueil
- modélisation: prendre en compte la nature emboîtée des données par des modélisations multiniveaux adaptées.

Nom : JUILLARD-CONDAT

Prénom : Blandine

Titre : REGULATION DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES HOSPITALIERES

Ville et date de soutenance : TOULOUSE, le 19/12/2011

RESUME

La dépense de médicaments à l'hôpital représente en France environ 20% de la dépense pharmaceutique totale. Le secteur hospitalier se caractérise par un taux de croissance de cette dépense très supérieur à celui du secteur ambulatoire : sur la période 1999-2009, le taux de croissance annuel moyen de la dépense de médicament dans les établissements de santé est de 8,8%. Ce taux de croissance est très supérieur à l'objectif d'évolution des dépenses d'assurance maladie fixé au niveau national pour les établissements de santé, qui se caractérise par une croissance annuelle moyenne de 4,4% sur la même période. Peut-on considérer que les mécanismes de régulation des dépenses de médicaments à l'hôpital sont inefficients ? Pour répondre à cette question, nous cherchons dans un premier temps à identifier les facteurs explicatifs de la croissance de ces dépenses, au travers de deux études : la première étude, réalisée sur les données du CHU de Toulouse entre 2001 et 2010, quantifie l'impact du prix, de la quantité et de la nature des médicaments consommés sur la croissance des dépenses ; la deuxième étude explore ce dernier phénomène à l'échelle d'une pathologie, la polyarthrite rhumatoïde, dont la prise en charge a été profondément modifiée par l'apparition des anti-TNF α . Comment les dispositifs destinés à réguler la dépense pharmaceutique hospitalière agissent-ils sur ces différents facteurs ? C'est l'objet de la deuxième partie de notre thèse. Dans un premier chapitre, nous nous intéressons à la phase d'évaluation des médicaments. Dans un deuxième chapitre, nous abordons la question de la régulation du prix des médicaments dans les établissements de santé. Depuis 10 ans, la mise en place de nouveaux mécanismes de régulation de la dépense pharmaceutique hospitalière ne s'accompagne pas d'un infléchissement de son taux de croissance. Cette croissance s'avère être principalement nourrie par un petit nombre de médicaments très coûteux, considérés comme apportant une valeur thérapeutique ajoutée importante. L'évaluation du ratio coût efficacité de ces molécules pourrait permettre d'introduire une dimension économique dans les référentiels de prescription et/ou d'apporter de nouveaux critères dans la fixation du prix de ces médicaments.

SUMMARY

In France, hospital drugs expenditures represent about 20% of total pharmaceutical expenditure. Hospital drug expenditure is characterized by a high annual growth rate : 8,8% over the period 1999-2009. This growth rate is much higher than the evolution of health insurance spending objective at the national level for health facilities, characterized by an average annual growth of 4.4% over the same period. Can we consider that the mechanisms of regulation of hospital drugs expenditure are inefficient?

To answer this question, we seek first to identify the drivers of the growth of these expenditures, through two studies. The first study, based on the data of the Toulouse CHU between 2001 and 2010, quantifies the impact of three factors on the expenditure growth : unit prices, quantities, and nature of the drugs used. We explore this last phenomenon in a second study, at the level of disease, rheumatoid arthritis, which support has been deeply modified by the appearance of the anti-TNF α . How tools designed for regulating the hospital pharmaceutical expenditure act on these factors? It is the object of the second part of our thesis. In a first chapter, we are interested in the drug evaluation phase. In a second chapter, we raise the question of the regulation of the prices of medicines in healthcare facilities. For 10 years, new tools for hospital pharmaceutical expenditure regulation did not really affect the growth rate of these expenditures. This growth is be mainly fed by a small number of very expensive drugs, considered as providing an important added therapeutic value. The assessment of the cost effectiveness ratio of these molecules could allow to introduce an economic dimension in clinical guidelines and/or to provide new criteria for drug prices fixation.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : SANTE PUBLIQUE

MOTS CLES : médicament, dépenses, régulation, évaluation, prix

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
TOULOUSE**