

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2024

THÈSE 2024/TOU3/2134

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

PICARD MANON

Le 02 décembre 2024

**FIXATION DU PRIX DES MEDICAMENTS EN FRANCE : ETAT DES LIEUX ET
LIMITES DE LA POLITIQUE FRANCAISE, ET PERSPECTIVES D'EVOLUTION.**

Directeur de thèse : Juillard-Condat, Blandine

JURY

Président : Taboulet Florence

1er assesseur : Juillard-Condat, Blandine

2ème assesseur : Amchin Laurence

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires		
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
		M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
 - De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
 - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
 - De coopérer avec les autres professionnels de santé*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Remerciements :

Je dédie cette thèse :

A mes parents, merci de m'avoir encouragée tout au long de ces longues études de pharmacie et de m'avoir soutenue moralement et financièrement. J'espère que la personne que je suis aujourd'hui grâce à vous, vous rend fière. Je vous aime.

A Marie et Théo, je n'ai pas de mots assez forts pour dire à quel point je suis heureuse et fière de vous avoir avec moi. L'amour que l'on se porte est une source inépuisable de force qui nous a permis de grandir et de devenir adulte ensemble. Je vous aime.

A mes grands-parents, qui ne comprennent pas vraiment ce que je fais mais qui ont toujours été là pour m'encourager et me donner leurs conseils. Merci pour votre tendresse et vos mots doux. Je vous aime fort et vous embrasse.

A ma famille élargie qui a toujours été là pour moi, je vous remercie pour votre soutien et vos mots d'encouragement.

A Maeva, ma binôme toutes ces années. Tu as apporté de la joie à chaque TP que nous avons fait ensemble et bien au-delà. Merci de m'avoir écoutée, encouragée, conseillée et soutenue. Je suis très fière du parcours que tu empruntes aujourd'hui.

A Mathilde, ma redécouverte parisienne. Merci d'être toujours partante pour un verre en terrasse. Tu as été un grand soutien à Paris et j'espère en avoir fait autant pour toi. J'ai adoré partager ces quelques mois avec toi au Carré Michelet et je te souhaite de t'épanouir dans tes prochaines expériences professionnelles et personnelles.

Au WinxClub, Manon, Ellyn, Maëlle, Sarah, Olivier, Rozenn, Sorène, Clara, Ines, Mathilde et Maëva. Que d'aventures passées ensemble, du stress des partiels aux couchés de soleil sur les plages espagnoles. Merci d'avoir embelli mes années étudiantes avec votre entrain et vos sourires.

A Linda, Thibault, Emma, Lucie et Marceline mes premiers copains de Paris. Vous avez réussi en quelques minutes à casser tous les clichés du parisien grâce à votre gentillesse et votre écoute. Vous savez rendre chaque journée de travail agréable et remplie d'humour et de rire. J'apprécie chaque moment passé avec vous et je suis reconnaissante de pouvoir vous compter parmi mes amis.

A Lucie et Elisa, mes coups de cœur de Strasbourg, notre rencontre et récente mais évidente. Vous êtes deux personnes brillantes et je suis très heureuse d'avoir pu croiser vos chemins. Un merci particulier à Lucie, nos sessions BU ont grandement participées à la réussite de cette thèse.

A Julie et Amaïa, mes plus vieilles et meilleures amies. On se connaît depuis si longtemps, nous avons grandi ensemble. Merci de m'avoir toujours encouragée dans tous les domaines de ma vie, vous êtes mes 2 piliers. Je suis honorée de vous avoir encore à mes côtés et suis admirative des personnes que vous êtes aujourd'hui, je vous aime.

Je tiens également à remercier les membres de mon jury :

Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT Maître de Conférences en Droit pharmaceutique et Economie de la Santé, Praticien hospitalier au CHU de Toulouse - CERPOP (Center for Epidemiology and Research in POPulation health), UMR 1295 Inserm, Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique. Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir fait confiance sur un sujet qui n'est pas initialement mon domaine d'expertise. Je vous remercie pour votre accompagnement et vos conseils toujours pertinents qui ont participé à alimenter ma réflexion.

Madame le Professeur Florence TABOULET, Professeur de Droit pharmaceutique et Economie de la Santé - Faculté des Sciences pharmaceutiques - CERPOP (Center for Epidemiology and Research in POPulation health), UMR 1295 Inserm, Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique. Merci d'avoir accepté de présider mon jury. Merci de m'avoir accompagnée tout au long des études de pharmacie et conseillée pour m'orienter dans un parcours professionnel dans lequel je m'épanouie aujourd'hui.

Madame le Docteur Laurence Amchin, pharmacienne en Affaires Réglementaires à Novo Nordisk France, pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse ainsi que pour l'accompagnement que tu m'a offert pour ma première expérience industrielle. Je suis très heureuse d'avoir pu faire mes premiers pas dans l'industrie à tes côtés.

Liste des sigles et abréviations

AM : Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP : Accès Précoce

ASMR : Amélioration du Service Médical rendu

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEM : Comité Economique du Médicament

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CNAM : Caisse Nationale de L'Assurance Maladie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CT : Commission de la Transparence

EFPIA : Fédération Européenne de l'Industrie Pharmaceutique et des Associations (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Association*)

EMA : Agence Européenne des Médicament (*Europeen Medicine Agency*)

GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation Statistique

HAS : Haute Autorité de Santé

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

OECD : Organisation de Coopération et de Développement Economiques (*Organisation for Economic Co-operation and Development*)

ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie

PFHT : Prix Fixe Hors Taxe

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

PRI : Prix de Revient Industriel

PRM : Modèle de Remboursement Personnalisé (*Personalized Reimbursement Model*)

QALY: Année de vie pondérée par la qualité de vie (*quality-adjusted life year*)

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SMR : Service Médical Rendu

SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

SNDS : Système National de Données de Santé

SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

TLV : Agence des prestations dentaires et pharmaceutiques (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*)

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Liste des figures et infographies :

Figure 1: Organisation du niveau national de la sécurité sociale en France.....	23
Figure 2 : Calendrier du calcul et du versement de la Clause de Sauvegarde - issue de l'article 138.1. du CSS.....	49
Figure 3: Remises brutes en année n+1, en millions d'euros - issue du Rapport d'activité du CEPS 2022 [22]	50
Figure 4: Système de protection des innovations en Europe – issue de la notice to applicant- chapitre 2, EMA.....	52
Figure 5: Coût moyen de développement des médicaments versus pic moyen de chiffre d'affaires- issue du bilan économique du LEEM 2023.[24]	53
Figure 6 : Délai d'accès au premier remboursement public en fonction de la date d'AMM - issue du rapport « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses de l'Assurance maladie » de la CNAM. [12].....	55
Figure 7: Délai moyen d'accès au marché en Europe pour les médicaments ayant obtenu une AMM en Europe entre 2019 et 2022 – issue de EFPIA rapport Iqvia - WAIT indicator, juin 2024 [67].....	57
Figure 8 : Part des dépenses publiques consacrées aux soins de santé (% PIB) - issu du rapport "Health at a Glance Europe 2022 », OECD/ Union Européenne. [38].....	60
Figure 9: Historique du solde de la branche maladie depuis 2006 (milliard d'euros) - issue du rapport Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses de l'Assurance Maladie » CNAM 2022. [12]	61
Figure 10: Différents types de financement des produits pharmaceutiques en 2020 en Europe (%) - issue du rapport « Health at a Glance » 2022, OECD/ Union Européenne [38]	66
Figure 11: Dépenses par habitant et par an en produits pharmaceutiques en 2020 (euros) - issue du rapport « health at a Glance » 2022, OECD/ Union Européenne [38]	67
Figure 12: Synthèse des modes de financement des MTI	73

Liste des tableaux

Tableau 1 : Taux de remboursement en fonction du niveau de SMR – issu de l’article R 160-5 du CSS	25
Tableau 2 : Signification des différents niveaux d’ASMR en termes de progrès thérapeutique – issu de la doctrine de la CT	26
Tableau 3 : Objectif de taux de pénétration des génériques - issu accord cadre LEEM-CEPS 2021 ..	37
Tableau 4 : Régulation des prix des biosimilaires en fonction du taux de pénétration - issu de l'accord cadre CEPS-LEEM 2021.....	38
Tableau 5 : Taux de contribution applicable en 2015 pour la clause de sauvegarde - issu de l’article L138-12 (version en vigueur 23 décembre 2015 au 25 décembre 2016).	46
Tableau 6 : Calcul du montant de la contribution de la clause de sauvegarde - issu de l’article 138-1. du CSS.....	48
Tableau 7 : Evolution des chiffres d'affaires brut et net des entreprises du médicament - issu des données du GERS.....	50
Tableau 8 : Taux de marge applicables en fonction du PFHT du médicament pour les pharmacies d’officine - issu de l’Arrêté du 12 novembre 2018	86

Table des matières :

Introduction	12
Partie I : Principes de fixation des prix et remboursements des médicaments en France.....	14
A. Historique des politiques de fixation des prix en France depuis 1945	14
a. Création de la Sécurité Sociale.....	14
b. La période 1948-1968	16
c. La période 1968-1980	18
d. Période 1980-1997	20
B. Le système actuel	22
a. L'évaluation du médicament en vue du remboursement	23
1. Evaluation par la Haute autorité de santé.....	24
2. Evaluation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.....	27
b. La fixation des prix	28
1. Les dispositions du code de la sécurité sociale	28
2. Les dispositions de l'accord cadre CEPS-LEEM.....	33
c. Les publications au Journal Officiel.....	39
Partie II : les limites de la politique actuelle de fixation des prix.....	41
A. Les remises, la face cachée de la politique de fixation des prix.....	41
a. Les systèmes de remises.....	41
b. La clause de sauvegarde	45
B. La déconnexion entre le prix du médicament et les coûts de recherche développement	51
C. Les compromis nécessaires de la politique de fixation des prix des médicaments.....	55
a. Les délais d'accès au marché	55
b. Le maintien de l'attractivité du territoire	58
D. Une politique de régulation des prix inefficace ?.....	60
Partie III : Quelles évolutions pour la politique de fixation du prix des médicaments en France ?	63
A. Les pistes d'évolution inspirées des autres pays européens	63
B. La prise en compte des données de vie réelle	67
a. Le Personalized Reimbursement Model	67
b. Les contrats de résultat et l'étalement des paiements	70
1. Le statut des MTI	70
2. La fixation du prix des MTI	71
3. Les limites de ce mode de financement	74
4. Vers un système de prix de plus en plus focalisé sur les données de vie réelle ...	75
C. La mutualisation des évaluations des technologies de santé en Europe	84
D. Une production publique des médicaments ?	85
E. Les marges et honoraires de distribution une piste d'optimisation ?	86
Conclusion.....	89
Bibliographie.....	91

Introduction :

Depuis plusieurs années émergent de nouvelles modalités de prise en charge des patients centrées sur la médecine personnalisée. Cela est possible grâce à l'essor de nouveaux traitements innovants, souvent complexes, et faisant appel à des technologies de pointe. Progressivement le système s'oriente vers des soins ciblés et des protocoles conçus spécifiquement pour un patient. Ce nouveau modèle pose la question de l'accessibilité à ces technologies innovantes et souvent coûteuses. Cela soulève également une interrogation sur la soutenabilité du système de santé actuel et sur la capacité de l'Assurance maladie à absorber ces dépenses.

Ces questions sont d'autant plus pertinentes que nous observons une augmentation du nombre de maladies chroniques grâce à la progression de l'espérance de vie et l'amélioration des parcours de soins. Les maladies autrefois incurables sont aujourd'hui transformées en maladies chroniques, certains traitements apportent même des espoirs de guérisons. Dans ce contexte, le concept du « juste prix » des technologies de santé est une question clé. D'après Claude Le Pen cette notion relèverait de conceptions morales, philosophiques et politiques vouées à la détermination des prix « efficaces ». [1]

Aujourd'hui plusieurs conceptions du « juste prix » existent. L'une d'entre elles est que celui-ci doit refléter la valeur intrinsèque du médicament. Cette valeur peut être perçue comme l'utilité du produit pour l'individu qui l'utilise, ou de manière plus pragmatique comme la somme des coûts de production. Selon que la valeur soit perçue comme l'apport thérapeutique du traitement ou comme les simples coûts de production, les prix des traitements qui en résultent sont très différents. De façon schématique, les entreprises souhaiteraient que la valeur de leur traitement soit basée sur l'apport thérapeutique, car cela leur permettrait d'obtenir des prix très élevés décorrélés des investissements réalisés. A l'inverse, il est préférable pour les payeurs que cette valeur reflète uniquement les coûts de recherche et développement et de productions assortis d'une légère marge pour limiter les dépenses et permettre un accès remboursé aux innovations à tous.

L'autre conception du « juste prix » pourrait être qualifiée de contractualiste. Selon cette définition un prix juste résulte d'une procédure de détermination équitable dont les modalités sont prédéfinies. Ce n'est pas la valeur intrinsèque de la spécialité qui permet de déterminer le prix mais le respect de la procédure. [1]

En France, les deux conceptions sont utilisées pour définir les prix. Le code de la sécurité sociale, ainsi qu'un accord-cadre entre Les Entreprises du Médicaments (LEEM) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) permettent de définir un cadre à la régulation des prix dans lequel la valeur thérapeutique des médicaments est prise en compte.

Ce système d'accord conventionnel entre les entreprises et le CEPS est en vigueur en France depuis 1997. Or le système de santé connaît, aujourd'hui, des transformations rapides avec l'arrivées des thérapies ciblées et de pointe. Il est donc nécessaire de réfléchir aux limites des mécanismes actuels et à de nouvelles modalités de prise en charge et de fixation des prix pour s'adapter à ces nouveaux médicaments.

Dans le développement suivant, nous aborderons l'historique des politiques de fixation des prix en France pour comprendre le fonctionnement du système actuel. Puis nous détaillerons les limites auxquelles ce dernier doit faire face avant de proposer des pistes d'évolution pour mieux répondre aux enjeux de demain.

Partie I : Principes de fixation des prix et remboursements des médicaments en France

A. Historique des politiques de fixation des prix en France depuis 1945

a. Création de la Sécurité Sociale.

Il est possible d'observer les premiers systèmes de solidarité nationale français à partir de la fin du 19^{ème} siècle avec la première loi d'assurance sociale. Elle permettait de couvrir les accidents du travail. Puis c'est en 1930 qu'apparaît en France la notion d'assurance sociale obligatoire, elle concerne alors uniquement les salariés précaires, et leur permet, sous réserve de cotisations, d'avoir une partie de leurs soins de santé et de leurs médicaments pris en charge. [2]

C'est en 1945, dans un contexte d'après-guerre, que le système de sécurité sociale est créé par les ordonnances des 4 et 19 octobre. [3] Ce système est alors basé sur un modèle « mixte » c'est-à-dire qu'il reprend des éléments des modèles beveridgien et bismarckien qui existaient déjà en Europe.

Le modèle beveridgien, pensé par l'économiste William Beveridge et utilisé au Royaume Uni repose sur trois principes :

- l'universalité de la protection sociale, qui permet de couvrir tous les risques et toutes les personnes quelle que soit leur situation socio-professionnelle ;
- l'uniformité des prestations, basées sur les besoins des citoyens : la même prestation pour tous quels que soient les revenus ou l'ampleur de la baisse de revenus à la suite de la survenue d'un risque ;
- une caisse d'assurance nationale unique financée par l'impôt et sous l'égide de l'Etat.

Le système bismarckien, quant à lui, a été mis en œuvre en Allemagne à la fin du 19^{ème} siècle par le chancelier Otto von Bismarck. A l'origine, c'est un système de protection sociale qui couvre les risques de maladie, d'accident du travail, de vieillesse et d'invalidité. Les principes de ce système sont les suivants :

- une protection obligatoire qui prend racine dans le travail : les individus peuvent prétendre à des droits selon leur activité professionnelle ;
- un système basé sur les cotisations sociales des employeurs et des ouvriers. Ces cotisations étant proportionnelles aux revenus et non aux risques ;

- une protection sous la responsabilité des salariés et des employeurs. [4]

Le système français créé en 1945, reprend les principes idéologiques du modèle britannique mais présente tout de même plus de similitude avec le fonctionnement allemand. En effet, bien que l'universalité de la protection soit décrite dans le plan de sécurité sociale français, les conditions pour y parvenir diffèrent du système beveridgien. En France, cet universalisme repose sur une logique professionnelle, le principe d'assurance obligatoire et les statuts de salariés et d'ayant droit pour les femmes et les enfants qui ne travaillent pas. Il y a donc des cotisations sociales qui sont versées par les salariés et les employeurs et qui visent à financer une part majoritaire du système.

Ce choix de financement peut être expliqué par la situation économique de la France en 1945. Après la guerre, le pays était en pleine phase de développement économique, le salariat était donc la norme. Ainsi un fonctionnement basé sur les cotisations des travailleurs tendait à être universel, puisque l'intégralité de la population avait accès à l'emploi. Il y avait bien dans le modèle de sécurité sociale initial une partie des recettes issue des impôts afin de financer les prestations de solidarité, mais elle devait rester résiduelle.

Cependant, à la suite d'une crise économique à la fin des années 1970, la couverture des populations sans emploi, qui devait rester marginale, a pris une place plus importante. Elle est ainsi devenue une partie intégrante du système de sécurité sociale avec, par exemple, la création en 1988 du revenu minimum d'insertion, aujourd'hui connu comme revenu de solidarité active (RSA). En 1999, la couverture maladie universelle (CMU) est créée en se basant sur des critères résidentiels et non d'activité professionnelle ou de cotisation pour élargir la prise en charge des risques maladies. Aujourd'hui, nous sommes toujours avec un fonctionnement à base de financement mixtes mais les cotisations sociales restent majoritaires.

A la différence du système beveridgien qui privilégie l'unicité avec une seule caisse gérée par l'état, le système français possède, dès 1945, différentes caisses autonomes, notamment les caisses d'allocations familiales. De même, les régimes spéciaux d'avant-guerre sur des bases professionnelles sont maintenus. Certains de ces régimes existent toujours aujourd'hui. Ils sont gérés par les partenaires sociaux.

Toujours en opposition avec le modèle beveridgien, le système imaginé en 1945 ne couvrait pas complètement les risques sociaux auxquels sont exposés les populations. Dans une logique de croissance économique, le risque chômage n'était pas considéré comme important. Bien qu'on observe l'apparition de l'assurance chômage dès 1958, cette dernière n'était pas intégrée

au système de protection sociale mais administrée de façon indépendante. Depuis le système a évolué pour couvrir progressivement l'ensemble des risques sociaux qui sont désormais partie intégrante de la sécurité sociale avec des caisses propres.

Enfin dans notre système national les prestations sont individualisées, elles dépendent du risque auquel chaque individu est confronté, indépendamment de la contribution de ce dernier au financement du système de protection sociale. Les cotisations sociales sont progressives en fonction du revenu et les prestations perçues appelées « revenus de remplacement » dépendent des rémunérations antérieures et doivent permettre de maintenir les niveaux de vie qui précédaient la survenue du risque. Il existe cependant un plafonnement des indemnités journalières pour équilibrer le système, cela permet de limiter les revenus de remplacement des populations les plus aisées tout en assurant un minimum pour les populations les plus pauvres. L'existence des plafonds permet également de laisser la place aux assurances non obligatoires ou complémentaires pour se développer, cela étant une composante du modèle beveridgien. [5]

Le système français essaie donc d'atteindre le principe d'universalisme propre du système beveridgien tout en utilisant un fonctionnement fortement influencé par les mécanismes bismarckiens. Cela en fait un système unique et complexe dans lequel la prise en charge du risque maladie est intégré.

b. La période 1948-1968

Dès la création du système de solidarité nationale s'est posée la question de l'administration des prix des médicaments pour permettre l'accès aux soins aux français. Cela répondait déjà à un double enjeu pour l'état :

- la nécessité de donner accès aux médicaments à la population, notamment aux médicaments essentiels comme les pénicillines indispensables pour lutter contre les épidémies qui se développent après la guerre ;
- la volonté d'être un territoire attractif pour développer l'industrie pharmaceutique en France. [6]

Entre 1948 et 1968, le système mis en place était l'administration des prix de façon unilatérale par l'Etat. A cette époque, il avait été considéré que l'Etat saurait concilier les 2 enjeux en accordant des prix attractifs pour les laboratoires, prenant en compte les coûts de recherche et développement, tout en se rapprochant des coûts de production. L'objectif était la fixation d'un

prix « juste » pour ne pas mettre en danger le système de solidarité nationale fraîchement mis en place. De plus avec une administration unilatérale des prix, l'Etat pouvait limiter le pouvoir des industriels pour qu'ils n'abusent pas de leur situation de monopole. [7]

La loi Solinhac (*n° 48-1289*) du 18 août 1948 acte l'administration des prix par l'Etat. Elle vient modifier l'ordonnance du 19 octobre 1945 (*n°45-2454*) et préciser les conditions de prix et de remboursement d'un médicament.¹

Cette loi n'a pas été votée sans débat, déjà deux positions s'affrontent à la chambre des députés. D'un côté, les communistes souhaitent un prix qui serait proche des coûts de production, face à eux, les radicaux et les républicains préconisent des prix plus élevés pour répondre à l'enjeu de développement et de modernisation de l'industrie pharmaceutique française.

Le compromis finalement proposé avec la loi de 1948 est la mise en place d'un cadre de prix pour les médicaments qui s'appuie sur 3 principes :

- le calcul d'un prix de revient industriel (PRI) qui se base sur les coûts des matières premières et de production ;
- l'ajout au PRI d'une marge forfaitaire qui vise à rémunérer la recherche et le développement, l'innovation et les dépenses externes des industries. Dans ces dernières sont comprises les charges administratives et financières ou encore les frais de publicité. Cette marge forfaitaire est dégressive en fonction du PRI ;
- l'indexation du prix des médicaments sur l'inflation. [6, 7]

Très vite les limites d'une approche basée sur les coûts de production apparaissent. Les industriels réussissent à contourner le système en gonflant les coûts de production et donc les PRI. Ils privilégient les présentations et les principes actifs onéreux et renouvellent de façon accélérée et souvent artificielle leurs médicaments, les médicaments les plus récents étant en général plus chers.

De plus le cadre de prix ne permet pas de contrôler la quantité des médicaments prescrits. Les industriels vont alors adopter des stratégies marketing à grande échelle pour promouvoir leurs produits auprès des médecins et augmenter les volumes de vente. Bien qu'il existe quelques règles en termes de pratiques promotionnelles, notamment auprès du grand public, les

¹ Articles 15,15 bis et 24 de la loi Solinhac (*n° 48-1289*) du 18 Aout 1948

laboratoires disposent d'une grande liberté en matière de publicité et conservent un pouvoir d'influence important auprès des prescripteurs. [7]

Cependant, l'augmentation des dépenses de la sécurité sociale n'est pas uniquement liée aux pratiques des industriels. Dès 1948 et pendant les 2 décennies qui vont suivre l'industrie pharmaceutique va connaître des changements profonds. Il va y avoir un phénomène de concentration et de restructuration des entreprises pharmaceutiques sur le territoire. Le nombre de spécialités innovantes va augmenter de façon importante avec l'apparition de nouvelles classes pharmaceutiques (anticancéreux, nouveaux antibiotiques, etc.). Cela va profondément transformer le système, historiquement centré sur les préparations officinales, en une organisation industrialisée avec des spécialités pharmaceutiques produites à grande échelle. [8]

Ce changement profond va obliger l'Etat à mettre en place des blocages et des baisses de prix répétés pour les spécialités déjà commercialisées entre 1952 et 1957. Ces mesures autoritaires ne vont pas avoir un grand impact sur l'augmentation des dépenses car les médicaments les plus coûteux sont les innovations thérapeutiques qui ne sont pas concernées par les blocages. Les industriels vont également pratiquer des renouvellements artificiels de leurs gammes et une promotion accrue pour contrer l'effet de ces mesures. [2]

c. La période 1968-1980

Entre 1948 et 1968, bien que le cadre de prix soit appliqué, le système va connaître des évolutions. Les notions d'efficacité et de sécurité vont faire leur apparition et être prises en compte pour décider de la mise sur le marché d'un médicament. Ainsi le décret du 5 juin 1957 crée la commission Coudurier, du nom de son premier président. Cette commission avait pour mission l'évaluation des médicaments sur les plans économique et technique en vue d'un remboursement. [7] Le décret prévoyait que les médicaments pourraient faire l'objet d'un remboursement à condition qu'ils « *présentent une efficacité et [...] sont présumés apporter une amélioration thérapeutique ou une économie dans le coût du traitement. À efficacité ou économie comparables, préférence est donnée aux médicaments qui résultent d'un effort de recherche du fabricant* »¹

¹ Décret du 5 juin 1957

Entre 1948 et 1968 apparaissent également les premiers scandales sanitaires. Un des scandales marquants est celui du Stalinon[®], une association fixe de dérivé organique de l'étain, d'acides gras et de vitamine F indiqué dans le traitement de la furonculose et d'autres maladies infectieuses bénignes. Le Stalinon[®], est commercialisé en France à partir de novembre 1953. Le produit avait alors obtenu un visa d'exploitation basé sur un dossier technique orienté sur des critères de qualité.

Dès juin 1954 des cas d'encéphalites et des décès sont constatés après l'ingestion du médicament. Un procès est alors lancé et se conclura en 1957 par la condamnation pour homicide involontaire du pharmacien responsable. Ce scandale entrainera une réflexion de fond sur les défaillances du système qui avait permis au Stalinon[®] d'obtenir un visa d'exploitation. Ainsi les exigences des pouvoirs publics vont être renforcées au début des années 60 pour faire apparaître les notions d'efficacité et de sécurité dans les procédures d'autorisation de mise sur le marché. Le système connaît parallèlement d'autres évolutions avec l'apparition des brevets pour les médicaments. [2]

C'est dans ce contexte que la grille de prix va être pensée pour concilier les intérêts de la sécurité sociale et des industriels en intégrant l'évaluation de la Commission Coudurier. Les modalités de la grille de prix sont fixées dans l'arrêté n°25-502 du 5 avril 1968 qui introduit la notion de spécialités comparables pour la fixation des prix.

La grille se base toujours sur les coûts de production mais le calcul est modifié. Ainsi il prend en compte le coût des matières premières, du conditionnement et de la main-d'œuvre directe intégrée dans les frais de fabrication. Sont inclus dans le calcul les frais commerciaux, administratifs et financiers, les redevances et les efforts de recherche qui sont mieux pris en compte selon l'évaluation de la Commission. La grille de prix introduit également les frais de contrôle, nécessaires avec l'évolution des exigences réglementaires, et la rémunération des fonds propres.

L'arrêté prévoit un nivellement des prix avec la diminution des prix des spécialités les plus coûteuses et une revalorisation des prix des spécialités les moins chères. [2, 7]

C'est à la section II, section économique de la Commission Coudurier, que va être confiée la tâche d'appliquer la grille de prix. Son rôle est initialement d'assurer que les nouveaux médicaments ne soient pas plus chers que les comparateurs. Elle se base sur l'évaluation de « l'amélioration de la thérapeutique » effectuée par la section I de la Commission qui attribue des notes de 0 à 10 à chaque médicament candidat au remboursement. Une note entre 0 et 2

entraîne une baisse de prix d'environ 10% par rapport aux comparateurs. Entre 2 et 5 le prix est égal ou légèrement supérieur au concurrent. Au-dessus de 5, c'est en général le prix proposé par le laboratoire qui est retenu. [9] Cependant, la mise en place de la grille n'ayant pas entraîné de baisse des coûts pour la sécurité sociale, la Commission va adopter une attitude plus stricte en recherchant en pratique les prix les plus bas pour chaque spécialité. Elle va mener des enquêtes pour compléter les dossiers soumis par les industriels et appliquer des baisses de prix autoritaires sur certaines classes de médicaments très utilisés comme les antibiotiques et les corticoïdes. [2]

Malgré les évolutions les nouvelles modalités de fixations des prix vont rapidement montrer leurs limites. Comme avec le cadre de prix, les nouvelles thérapeutiques vont avoir des prix plus élevés incitant les industriels à renouveler de façon rapide et souvent artificielle leur offre de médicaments. L'innovation et la valeur ajoutée thérapeutique de ces nouveaux produits sont alors questionnables. La grille de prix ne permet pas non plus d'agir sur la quantité des prescriptions et par conséquent sur les volumes de vente, le comportement des prescripteurs pouvant être influencé par la publicité réalisée par les industriels. Ainsi ce sont souvent les nouveaux médicaments onéreux, promus largement par les laboratoires, qui sont prescrits.

La grille de prix a permis de limiter les prix des médicaments sur le territoire français par rapport au marché international mais n'a pas atteint son objectif de régulation des dépenses pour la sécurité sociale. La fixation et les arbitrages des prix unilatéraux par l'Etat ont été largement remis en question par les industries pharmaceutiques d'autant plus que le système n'a jamais pris en compte les effets de l'inflation sur les prix des spécialités. [7]

d. Période 1980-1997

En 1980 la Commission Coudurier est dissoute. La section I est remplacée par la Commission de la Transparence (CT) en charge de l'évaluation thérapeutique des médicaments. Les compétences de la section II sont confiées à un comité interministériel restreint. La grille de prix est toujours appliquée et les décisions de fixation de prix sont réalisées sur la base de l'évaluation de la Commission de la Transparence. Le prix de référence étant le prix moyen pondéré de la classe thérapeutique en France ou des références internationales, l'utilisation de données en dehors du marché français est une nouveauté. Il est également prévu une réévaluation des prix tous les 2 ans.

Ce fonctionnement va être appliqué entre 1980 et 1993. Il va lui aussi recevoir des critiques notamment parce que l'administration unilatérale des prix ne permet pas une concurrence par les prix sur le marché français. La concurrence est alors déplacée par les industriels sur la publicité et le marketing. Cela n'encourage pas les investissements en recherche et développement et ne permet pas de limiter les dépenses puisque le système n'encadre pas le comportement des prescripteurs.

Avec la création en 1994 du Comité économique du médicament (CEM) c'est un nouveau modèle pour le système qui voit le jour. Le CEM est un comité composé de représentants des organismes d'Assurance maladie (AM) et de plusieurs directions ministérielles (santé, sécurité sociale, industrie, etc.). Il a pour responsabilité d'appliquer les lignes directrices fixées par les ministres dont il est sous tutelle. Il est l'unique interlocuteur des industriels avec lesquels il négocie les prix des médicaments remboursés. La régulation des prix est pour la première fois faite via une approche de négociation conventionnelle entre l'Etat et les entreprises. [7]

Pour garantir un cadre aux négociations une politique conventionnelle est fixée par un accord-cadre signé entre le syndicat représentant des industriels : le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP), qui deviendra le LEEM en 2002, et le CEM. Plusieurs principes sont mis en place via cet accord cadre. D'une part les industriels acquièrent un droit de regards sur les décisions de fixation de prix de leurs produits. D'autre part le CEM peut avoir accès aux données comptables des laboratoires et à leurs stratégies de développement.

Dans ce nouveau système, l'avis de la Commission de la Transparence sert de base à la négociation. En effet, la commission donne pour chaque médicament un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR), ce niveau entre I et V correspond au progrès thérapeutique apporté par le médicament par rapport aux comparateurs présents sur le marché. Un niveau d'ASMR compris entre I et III signifie que le médicament apporte une amélioration majeure à modérée sur le marché. [10] Les médicaments ayant obtenu ces niveaux d'ASMR peuvent prétendre à des prix plus élevés que leurs comparateurs, tout en restant cohérents avec les prix des autres marchés de références européens (Allemagne, Royaume Uni, Espagne et Italie). [6] En revanche une ASMR de niveau V signifie que le médicament n'apporte aucune amélioration par rapport à la prise en charge actuelle, la condition pour qu'il ait accès au remboursement est donc qu'il ait un prix plus faible que ses comparateurs et qu'il permette de réaliser des économies.

Le premier accord cadre introduit également le système de remises, c'est-à-dire que les laboratoires, en contrepartie d'un prix élevé pour leur médicament, acceptent le reversement d'une partie de leur chiffre d'affaires à l'Assurance maladie.

En 1995 est lancé le plan de réforme de la protection sociale par le premier ministre Alain Juppé. Cette réforme participe à la transition du système de santé en introduisant de nouveaux principes pour la régulation des dépenses de santé. Cette réforme introduit la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) votée chaque année et qui fixe l'Objectif National de Dépenses d'Assurance maladie (ONDAM). Cela détermine annuellement le taux de croissance des dépenses de santé que peut supporter la collectivité.

Dans cette dynamique, le Comité Economique des Produits de Santé est créé en 1997 pour remplacer le CEM. Sa mission est d'assurer que l'évolution des dépenses des médicaments respecte les objectifs fixés par l'ONDAM. En cas de dépassement des taux fixés par le parlement, les industriels doivent reverser une partie de leur chiffre d'affaires à l'Assurance maladie, sous forme de remises calculées à chaque fin d'année. [7]

Ce système de négociation conventionnelle des prix subordonnée à un accord cadre et à l'ONDAM est toujours d'actualité en 2024.

B. Le système actuel

Une fois que le médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), la commercialisation n'est pas automatique. Ce sont les laboratoires qui décident quels produits ils souhaitent lancer en France et s'ils veulent en demander le remboursement par la sécurité sociale. Si le médicament ne fait pas l'objet d'une demande de remboursement, le prix est fixé de façon unilatérale par le laboratoire et ce sont ensuite les pharmaciens qui décident du prix de vente final dans leurs officines en ajoutant une marge. Cette option n'est souvent pas choisie par les industriels qui préfèrent demander le remboursement de leur produit et avoir une place dans la stratégie thérapeutique remboursable.

Le cadre législatif et réglementaire pour l'accès au remboursement et la fixation des prix est défini dans le Code de la Sécurité Sociale (CSS). Ce dernier regroupe toutes les informations permettant la mise en place et le fonctionnement de la sécurité sociale.

Au niveau national elle se divise en régimes : régimes général, agricole et spéciaux. Les régimes se divisent ensuite eux même en branches qui sont déclinées en caisses au niveau régional. [11]

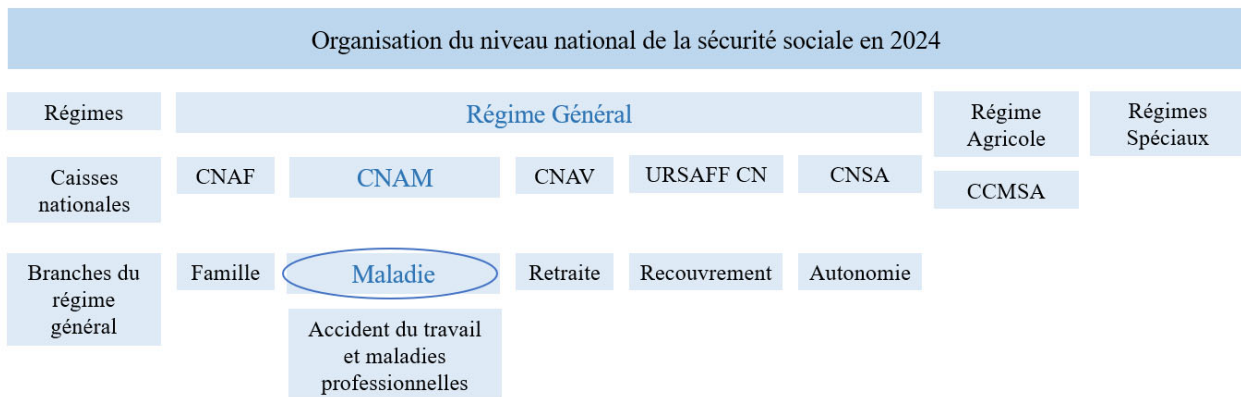


Figure 1: Organisation du niveau national de la sécurité sociale en France.

Sous le régime général, qui couvre 88% de la population française, la prise en charge des médicaments relève de la branche maladie de la caisse nationale de l'Assurance maladie (CNAM). Comme indiqué précédemment les objectifs de dépenses annuels sont fixés dans l'ONDAM. Il n'existe pas de catégorie de dépenses propre aux médicaments dans l'ONDAM mais ils sont inclus, entre-autre, dans les soins de ville et les prestations en établissements hospitaliers. Limiter les dépenses et le coût des traitements sont des leviers pour l'Assurance maladie afin d'effectuer des économies. Chaque année de nouvelles mesures sont proposées dans la LFSS pour agir sur les conditions de remboursement et le prix des médicaments. [12]

a. L'évaluation du médicament en vue du remboursement

Cette évaluation a pour objectif l'inscription d'un médicament sur une liste limitative de médicaments pris en charge par l'Assurance maladie.

Il existe plusieurs listes de médicaments pris en charge par l'Assurance maladie :

- la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (en ville)
- la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (établissements publics de santé)
- la liste des médicaments pris en charge dans le cadre de la rétrocession

1. Evaluation par la Haute autorité de santé

Cette évaluation concerne l'inscription sur la liste des médicaments remboursables en ville, et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

La première étape pour obtenir le remboursement est de demander une évaluation du médicament par la Commission de la Transparence qui est une commission de la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette demande est faite via la constitution d'un dossier qui est déposé électroniquement sur une plateforme nommée SESAME. Les éléments constitutifs du dossier sont détaillés dans le *guide de soumission d'une demande* rédigé par la HAS pour aider les laboratoires. Dans le cas d'une demande standard le dossier est constitué :

- d'une lettre de demande adressée à la Haute Autorité de Santé et d'une copie de cette lettre adressée aux ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ;
- du dossier-type complété conformément au modèle disponible sur le site de la HAS. Dans ce dossier le demandeur fait un résumé des données disponibles sur son produits (efficacité, sécurité, qualité de vie) et indique quelle place dans la stratégie thérapeutique et quels niveaux de SMR et ASMR il revendique ;
- de L'AMM initiale, le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) et la blue-box. La blue-box désigne un cadre bleu présent sur les boîtes de médicaments ayant une AMM européenne dite centralisée. C'est l'endroit où chaque pays européen peut mettre les informations le concernant, le reste du carton étant commun à tous. C'est dans cette blue-box que sont précisées les conditions de prescription et de délivrance du médicament en France. [14]

Dans le dossier le laboratoire doit préciser le périmètre de sa demande, c'est-à-dire qu'il doit mentionner dans quelle indication et quelle population il souhaite obtenir un remboursement.

La Commission de la Transparence est actuellement composée d'un président et de 22 membres médecins, pharmaciens et spécialistes en méthodologie et épidémiologie. L'évaluation réalisée par la commission est scientifique et médicale et a pour objectif de proposer aux ministres une prise en charge efficiente des médicaments au regard de alternatives disponibles.

Pour cela la commission se base sur une doctrine publiée sur le site de la HAS qui permet de garantir une évaluation lisible, reproductible et équitable. Dans cette doctrine sont décrits les critères d'appréciations du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu des médicaments qui sont les deux déterminants de la prise en charge du produit. [15]

Le niveau de SMR dépend de 5 critères :

- la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique ;
- le rapport bénéfice risque du médicament, c'est-à-dire son efficacité au regard des effets indésirables observés lors des essais cliniques ;
- la place dans la stratégie thérapeutique du produit ;
- son intérêt pour la santé publique en fonction des besoins déjà couverts par les alternatives thérapeutiques.

Le niveau de SMR permet de déterminer si le médicament est éligible à une prise en charge par la sécurité sociale et à quel niveau cette prise en charge est possible. C'est l'Union Nationale des Caisses d'Assurance maladie (UNCAM) qui définit les taux de remboursement selon le SMR et la gravité des affections. [16]

Tableau 1: Taux de remboursement en fonction du niveau de SMR – issu de l'article R 160-5 du CSS

Taux de remboursement des médicaments par l'AM	
SMR majeur ou important, médicament destiné au traitement des troubles ou affections avec caractère de gravité	65%
SMR majeur ou important, médicament destiné au traitement des troubles ou affections sans caractère de gravité	30%
SMR modéré	30%
SMR faible	15%
SMR insuffisant	0%
Médicament reconnu comme irremplaçable et particulièrement coûteux	100%

Le service médical rendu des médicaments peut être réévalué en cas de modification des données sur laquelle est fondée la demande de remboursement, ou à la demande du ministre chargé de la sécurité sociale ou de la santé. Il peut également évoluer en fonction des innovations et des nouveaux comparateurs commercialisés. [17]

L'ASMR évalue le progrès thérapeutique du médicament que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance vis-à-vis des alternatives existantes. Cette évaluation se base sur la comparaison entre le médicament candidat à une prise en charge, et les comparateurs cliniquement pertinents disponibles sur le marché. Il faut noter que le comparateur choisi n'est pas toujours un médicament. Cela peut être, entre-autre, un dispositif médical ou une prise en charge non médicamenteuse dès lors qu'ils se situent au même niveau de la stratégie thérapeutique que le

nouveau médicament et sont destinés aux mêmes patients. Selon la méthodologie, les résultats des études présentées et selon les besoins médicaux dans l'indication demandée les médicaments peuvent obtenir des ASMR allant de I à V. [15]

Tableau 2 : Signification des différents niveaux d'ASMR en termes de progrès thérapeutique – issu de la doctrine de la Commission de la Transparence. [15]

ASMR et Progrès Thérapeutique	
ASMR I	Progrès thérapeutique majeur : situations de bouleversement thérapeutique, qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave
ASMR II/ III	Progrès thérapeutique important ou modéré : médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert
ASMR IV	Progrès thérapeutique mineur : progrès de faible ampleur, par exemple un médicament ayant démontré une efficacité pertinente mais avec une diminution de la qualité de vie ou de la tolérance. Ou un médicament ayant une efficacité supplémentaire faible mais associée à un gain en termes de qualité de vie ou de tolérance.
ASMR V	Absence d'amélioration du service médical rendu : possible si le progrès n'est pas démontré ou si la valeur ajoutée du médicament est incertaine

Un même médicament peut obtenir des niveaux de SMR et ASMR différents selon les indications qui sont évaluées.

En parallèle de l'évaluation par la Commission de la Transparence, certains médicaments doivent faire l'objet d'une évaluation médico-économique par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS. Selon L'article R161-71-3 du Code de la sécurité sociale cette procédure est obligatoire si le médicament remplit les conditions suivantes :

- Le laboratoire revendique un ASMR I, II ou III.

- Le produit est « *susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et [...] de son prix* »¹

Le code de la sécurité sociale est complété par la décision du collège de la HAS du 23 juin 2022 (n°2022.0212/DC/SED/SEM). Cette dernière prévoit qu'une évaluation économique est également requise dans les situations suivantes :

- pour toute première demande de remboursement d'un médicament de thérapie innovante (MTI) ;
- quand le chiffre d'affaires hors taxes prévisionnel de la 2^e année de commercialisation du produit dans l'indication requise est supérieur ou égal à 20 millions d'euros annuels (notion d'impact significatif sur les dépenses d'Assurance maladie) ;
- quand le laboratoire revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. [18, 19]

Le laboratoire doit fournir à la CEESP, lors de la demande d'inscription au remboursement des médicaments concernés, toutes les études, modèles et données médico-économiques dont il dispose. Au regard des données fournies la CEESP émet un avis d'efficience sur la prise en charge du médicament. Cet avis est basé sur une analyse comparative entre coûts et bénéfices attendus du médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques.

Pour les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel hors taxe de la deuxième année de commercialisation est supérieur à 50 millions d'euros, l'accord cadre prévoit que le laboratoire fournisse à la CEESP et au CEPS une analyse d'impact budgétaire en plus de l'étude médico-économique. Cette analyse peut également être fournie en deçà de ce seuil s'il est revendiqué une économie globale dans la prise en charge grâce au nouveau médicament. [20]

2. Evaluation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Cette évaluation ne concerne que l'inscription sur la liste les médicaments rétrocédables par les établissements de santé. La rétrocession correspond à la délivrance d'un médicament par une pharmacie d'hôpital à un patient qui n'est pas hospitalisé [20, 21]. La liste de rétrocession est

¹ L'article R161-71-3 du Code de la sécurité sociale, avril 2024

fixée et publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Elle peut être modifiée à la demande des ministres chargés de la santé ou de la sécurité sociale. [21, 22]

b. La fixation des prix

En France les prix sont fixés par convention pour les catégories de médicaments suivantes :

- les médicaments remboursables en ville, c'est-à-dire distribué dans les pharmacies d'officine ;
- les médicaments dispensés en rétrocession depuis la pharmacie hospitalière ;
- les médicaments financés dans les établissements de santé en sus des prestations d'hospitalisation.

Actuellement les modalités de fixation des prix sont définies par les articles L162-1-4 à L162-16-6 du code de la sécurité sociale, complétés par l'accord cadre CEPS-LEEM signé le 05 mars 2021.

1. Les dispositions du code de la sécurité sociale

- Critères de fixation du prix des médicaments remboursables en ville

L'article L162-1-4 prévoit que « *Le prix de vente au public de chacun des médicaments [..]est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament [...] et le Comité économique des produits de santé [...] ou, à défaut, par décision du comité. La fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, 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. Elle peut également tenir compte de la sécurité d'approvisionnement du marché français que garantit l'implantation des sites de production.* »¹

¹ Article L162-16-4 code de la sécurité sociale, 13 avril 2024

Le CEPS peut, en cas de désaccord avec les industriels, fixer de manière unilatérale le prix du médicament sauf opposition conjointe des ministres concernés dans les 15 jours suivant la décision.

Dans l'article L162-16-4, les conditions de baisse de prix d'un médicament sont également définies. Cette baisse peut être décidée par convention ou par décision du CEPS selon des critères décrits dans le CSS :

- l'ancienneté de l'inscription du médicament ;
- l'apparition de médicaments génériques ou biologiques similaires à la suite de la perte des droits de propriété intellectuelle ;
- le prix net de la spécialité et des médicaments à même visée thérapeutique ;
- le prix d'achat constaté de la spécialité et des médicaments à même visée thérapeutique ;
- le coût net du traitement lorsque le médicament est utilisé en association avec d'autres spécialités par rapport au coût net des traitements à même visée thérapeutique ;
- les montants remboursés pour le médicament et ceux à même visée thérapeutique ;
- l'existence de prix inférieur sur les autres marchés européens comparables ;
- l'existence d'un circuit d'importation ou de distribution parallèle pour la spécialité. ¹

Les articles L162-16-4-1 et L162-16-4-4 introduisent des dispositions spécifiques de fixation des prix en ville, respectivement pour :

- les allergènes préparés spécialement pour un seul individu ;
- les tests de diagnostic rapide.

- Critères de fixation du prix des médicaments délivrés par les établissements de santé

Pour les médicaments agréés aux collectivités mais non financés en sus des prestations d'hospitalisation, l'article L162-16-4-3 du code de la sécurité sociale prévoit que « *Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale peuvent fixer par arrêté, pour certains médicaments [...] un prix maximal de vente aux établissements de santé, dans au moins l'une des situations suivantes :*

- *en cas de risque de dépenses injustifiées, notamment au regard d'une augmentation significative des prix de vente constatés ou au regard des prix de produits de santé comparables*

¹ Article L162-16-4 code de la sécurité sociale, avril 2024

- *dans le cas de produits de santé qui, à titre unitaire ou compte tenu de leur volume global, ont, de manière prévisible ou constatée, un caractère particulièrement coûteux pour certains établissements. »¹*

Pour les médicaments financés en sus des prestations d'hospitalisation, l'article L162-16-6 s'applique. Cet article prévoit la fixation d'un prix limite de vente aux établissements de santé, et d'un tarif de responsabilité qui constitue une base de remboursement des établissements de santé par l'Assurance maladie [13]. Les prix limites de vente et tarifs de responsabilité sont fixés selon les mêmes critères que les prix des médicaments remboursables en ville.

« I. Le tarif de responsabilité et le prix limite de vente aux établissements des spécialités sont fixés par convention entre l'entreprise [...] et le Comité économique des produits de santé [...] A défaut d'accord conventionnel au terme des délais, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente aux établissements sont fixés et publiés par le comité dans les quinze jours suivant le terme de ces mêmes délais. Les ministres concernés peuvent faire opposition conjointe au tarif et au prix limite publiés par le comité et arrêtent dans ce cas le tarif de responsabilité et le prix limite de vente aux établissements dans un délai de quinze jours après cette publication.

II. Le prix d'achat des spécialités acquitté par l'établissement ne peut être supérieur au prix limite de vente défini au I. »²

Pour les médicaments rétrocédables, l'article L162-16-5 prévoit qu'ils fassent l'objet de la fixation d'un prix de cession, dans les mêmes conditions que le prix des médicaments remboursables en ville. Ce prix de cession sert de base de remboursement par l'Assurance maladie. Notons que le prix de cession des préparations magistrales et hospitalières destinées à la nutrition parentérale à domicile fait l'objet de dispositions spécifiques précisées à l'article L162-16-4-2 du CSS.

Certaines dispositions sont communes aux médicaments financés en sus des prestations d'hospitalisation et aux médicaments de rétrocession :

- en cas de prix d'achat inférieur au prix de cession, 50% de la marge est récupérée par l'établissement de santé, et 50% récupérée par l'Assurance maladie ;
- une base de remboursement commune aux spécialités d'un même groupe générique, ou d'un même groupe biologique similaire, ou à des spécialités « comparables en ce qui

¹ Article L162-16-4-3 code de la sécurité sociale, avril 2024

² Article L162-16-6 code de la sécurité sociale, avril 2024

concerne les indications ou la visée thérapeutique » peut être fixée : il s'agit d'un tarif unifié, qui sert de base de remboursement par l'Assurance maladie.

- Les dispositifs d'accès dérogatoires

Les accès dérogatoires en France sont des dispositifs permettant aux patients en situation d'impasse thérapeutique d'accéder à des traitements qui ne disposent pas d'une AMM dans l'indication concernée. Pour être éligible à ces conditions d'accès spécifiques les médicaments doivent remplir certains critères :

- il doit être destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes ;
- il n'existe pas de traitement approprié disponible ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
- l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumés soit par des données cliniques soit par des données de suivi en post-commercialisation.

Actuellement il existe 2 types de dispositifs pouvant être mis en place : les accès compassionnels et les accès précoces (AP) [43]. Les articles L5121-12 et L5121-12-1 du Code de la Santé Publique définissent les conditions et les modalités de mise en œuvre des accès dérogatoires, les articles L162-16-5-1 à L162-16-5-4-1 du CSS permettent d'encadrer la mise à disposition et la prise en charge des spécialités faisant l'objet de ces accès en France. Les dispositifs d'accès compassionnels et précoces sont accordés pour des indications spécifiques. Dans le cadre des accès précoces et autorisation d'accès compassionnel, les médicaments ne sont délivrés que dans des établissements hospitaliers et font l'objet d'une prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Cette prise en charge est limitée dans le temps, elle s'arrête par exemple dès que le médicament, dans l'indication concernée, bascule sous les conditions d'accès du droit commun, c'est-à-dire dès qu'il est inscrit sur une des listes donnant droit au remboursement. Les ministres de la santé et de la sécurité sociale peuvent également décider de mettre fin à la prise en charge dérogatoire par arrêté¹.

Le cadre de prescription compassionnelle est un dispositif qui peut être mis en place à l'initiative de l'ANSM, sur un signal de professionnel de santé ou d'une association de patient ou encore sur demande des ministres. Cela permet pour l'autorité sanitaire de reconnaître et

¹ Article L162-16-5-1 du Code de la Sécurité Sociale

d'encadrer un usage hors AMM d'une spécialité. L'indication concernée par un cadre de prescription compassionnelle ne fait pas l'objet, en principe, d'une demande d'extension d'indication par les laboratoires [61]. L'autorisation d'accès compassionnel est une autorisation nominative accordée par l'ANSM pour une durée limitée à la demande d'un médecin. Elle a pour but de permettre à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier de traitements lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié disposant d'une AMM. Ces autorisations d'accès compassionnel peuvent concerner des spécialités qui ne font pas l'objet d'une étude clinique dans l'indication concernée ou, s'il y a une étude en cours le patient ne peut y participer alors que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Les laboratoires pharmaceutiques qui mettent à disposition un nouveau médicament en cours de développement dans le cadre de l'accès compassionnel doivent s'engager à déposer une demande d'accès précoce dans les 12 mois suivant la première autorisation, ce délai est étendu à 18 mois dans les maladies rares [62].

L'accès précoce (AP) fait l'objet d'une demande d'autorisation par le laboratoire évaluée par la HAS, et l'ANSM si la demande intervient avant l'octroi de l'AMM. Il permet de mettre à disposition le médicament avant l'octroi d'une AMM pour les AP1, ou entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation officielle pour les AP2. Pour que l'autorisation soit accordée, le médicament doit remplir les critères énoncés précédemment et être présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. Les laboratoires bénéficiant d'un accès précoce pour l'une de leur spécialité doivent s'engager à mettre le médicament à disposition du patient dans les 2 mois suivant l'autorisation d'AP. Ils doivent faire une demande d'AMM dans l'indication concernée dans les 2 ans suivant l'octroi de l'AP1 et déposer un dossier de demande de remboursement dans le mois suivant l'obtention de l'AMM [63].

Dans le cadre des dispositifs d'accès dérogatoire, l'indemnisation est fixée par le laboratoire, sauf si la spécialité dispose déjà d'un prix maximal de vente aux établissements de santé ou d'une prise en charge dans une autre indication. Des remises sont ensuite appliquées annuellement en fonction du chiffre d'affaires hors taxe du produit, elles peuvent être majorées si le laboratoire ne respecte pas ses engagements¹. Il existe également des remises dites de

¹ Articles L162-16-5-1-1 et L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale

débouclage en fonction du prix négocié avec le CEPS pour le produit commercial ou du prix de référence. [29]

La fixation de l'indemnisation par le laboratoire peut être stratégique pour le processus de négociation qui sera ensuite mené avec le CEPS. Cela permet d'envoyer un signal sur le prix qui sera revendiqué ensuite. Cependant les laboratoires doivent rester cohérents dans cette demande d'indemnisation maximale car si la différence avec le prix négocié est trop grande ils seront éligibles à des remises importantes.

La LFSS 2022 a introduit, pour certains médicaments qui ne sont pas éligibles à l'accès précoce, un dispositif expérimental appelé l'accès direct. Le but est de permettre une prise en charge de la spécialité dès l'avis de la Commission de la Transparence dans une indication précise. Cela permet pour les médicaments ayant obtenu un SMR majeur ou important et une ASMR entre I et IV de bénéficier d'une prise en charge à 100% pour une durée de 1 an maximum. Avec ce dispositif aussi le laboratoire peut choisir l'indemnité moyennant laquelle il fournit le traitement aux établissements de santé. [30]

Que ce soit pour l'accès précoce et l'accès direct les laboratoires s'engagent à assurer la continuité des traitements pendant une durée minimale de 1 an à compter de la fin des dispositifs. Si ces engagements ne sont pas respectés des pénalités peuvent être appliquées. [29, 30]

Les articles du Code de la Sécurité Sociales sont complétés par les dispositions de l'accord cadre qui permet de préciser les bases de négociations entre les industriels et le CEPS.

2. Les dispositions de l'accord cadre CEPS-LEEM

Une fois l'avis de CT et, le cas échéant, l'avis médico-économique obtenus, les entreprises doivent déposer, dans un délai de 2 semaines une Note d'intérêt Economique (NIE) auprès du secrétariat général du CEPS. Cette note reprend et synthétise les informations de l'avis de CT et permet au laboratoire de rédiger un argumentaire justifiant sa demande de prix.

Quand le dossier complet est reçu via le portail ACCESMED, le CEPS dispose de quatre semaines pour faire une première proposition de conditions de prix. Comme évoqué précédemment, le CEPS fixe également les tarifs de responsabilité et prix limites de vente pour les spécialités dites *en sus* dans les établissements de santé et les prix de cession pour celles dispensées en rétrocession.

Si les industriels ne sont pas satisfaits par la proposition du CEPS, des négociations sont possibles. Les deux parties doivent motiver leurs demandes et porter à la connaissance de l'autre les éléments méthodologiques justifiant leurs propositions. En cas de désaccord et d'absence durable de nouvelle proposition entre les parties, les négociations peuvent également être suspendues puis reprises. Quand un accord est trouvé, les prix sont publiés au Journal Officiel de la République.

Les négociations de prix entre industriels et CEPS se font selon un cadre bien défini dans l'accord cadre. Ainsi, pour chaque produit un coût de référence est déterminé. Dans la plupart des cas ce coût de référence est celui d'un comparateur, avec la même indication, et cité dans l'avis de la Commission de la Transparence. S'il n'existe pas de comparateur pertinent les deux parties s'accordent sur un coût de référence qu'elles jugent économiquement pertinent.

- Dispositions générales

L'accord cadre permet de définir les modalités de fixation de deux types de prix : le prix net et le prix facial. Le premier est basé sur le prix des comparateurs quand le second est déterminé en respectant les conditions de « garantie de prix européen ». Le prix facial s'applique uniquement pour les produits considérés comme innovants ayant obtenu une ASMR entre I et III ou pour certaines ASMR IV. Il correspond au prix hors taxes publié au journal officiel, il ne prend pas en compte les remises ou les ajustements tarifaires sur le produit.

Pour le déterminer l'accord cadre prévoit de prendre en compte les prix pratiqués sur les marchés européens comparables : l'Allemagne, L'Espagne, L'Italie et le Royaume Uni. Pour les médicaments ayant obtenu une ASMR I à III ou IV sous certaines conditions, le prix facial ne peut être inférieur au prix le plus bas pratiqué sur les marchés européens comparables.

Les conditions pour qu'une spécialité ayant obtenu une ASMR IV soit éligible à ce prix facial sont les suivantes :

- La spécialité a été comparée à un produit ayant obtenu une ASMR I à III il y a moins de 5 ans.
- L'évaluation médico-économique a montré qu'aux conditions de prix proposées la prise en charge de ce produit est plus efficiente que les comparateurs.
- Le médicament satisfait un besoin non ou partiellement couvert ou un besoin de santé publique.

- C'est un médicament antibiotique avec un nouveau principe actif, un médicament orphelin ou une nouvelle spécialité associée dans une combinaison thérapeutique.

Si la spécialité est principalement fabriquée en France, pour les produits ayant une ASMR I à III, le prix facial doit être supérieur ou égal à tous les prix pratiqués sur les quatre marchés comparables.

Enfin pour une ASMR IV qui ne remplit pas les critères définis précédemment, le prix facial doit être inférieur au prix du produit le plus bas dans les pays de référence européens. L'attribution d'un prix facial pour ces spécialités n'est pas systématique. [20]

Le prix net, c'est-à-dire le prix réel du médicament après remises, repose sur la négociation et les critères définis dans l'article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale. Il est déterminé en prenant en compte les coûts nets des comparateurs et la détermination d'un coût de traitement de référence. Ce prix n'est pas publié au Journal Officiel et est uniquement connu du laboratoire exploitant.

Concernant les médicaments avec une ASMR V, la Commission de la Transparence estime qu'ils n'apportent pas d'amélioration dans la prise en charge. Pour être éligibles au remboursement leurs prix doivent être inférieur au prix du comparateur le moins cher, afin de bénéficier d'une alternative moins coûteuse. Le montant de la décote est de minimum 10 % par rapport au comparateur le moins cher en prix net. Pour ces produits, le prix facial est égal au prix net. La publication de prix bas au journal officiel permet d'engager les baisses de prix des concurrents. [20, 22]

- Dispositions spécifiques aux médicaments orphelins

Pour les médicaments orphelins, il existe des dispositions particulières prévues dans l'article 15 de l'accord cadre. Le statut de médicament orphelin est obtenu à la demande du laboratoire après une évaluation par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Le médicament doit répondre à plusieurs critères pour avoir cette qualification :

- Il doit être destiné au traitement, la prévention ou le diagnostic de maladie mettant en jeu le pronostic vital ou étant chroniquement invalidante.
- Il n'existe pas de méthode satisfaisante de traitement, prévention ou diagnostic pour la maladie ou, si elles existent, le nouveau médicament apporte un bénéfice significatif pour les patients.

- La prévalence de la maladie dans l'UE ne doit pas dépasser 5/ 10 000 personnes, OU il est peu probable qu'en l'absence de mesures incitatives, la commercialisation de ce médicament génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement. [23]

Pour les médicaments orphelins des dispositifs sont mis en place pour favoriser l'accès des patients. En effet, si le coût annuel par patient est supérieur à 50 000 euros, le CEPS peut demander qu'une convention soit signée pour que le laboratoire s'engage à fournir le traitement à toutes les personnes éligibles sans restriction pour un montant de chiffre d'affaires forfaitairement limité. C'est-à-dire qu'un plafond de dépenses est fixé et que des remises peuvent être prévues au-delà de ce plafond.

- Dispositions spécifiques aux génériques, biosimilaires, hybrides

L'accord cadre décrit dans les articles 24 et 25 les régulations qui s'appliquent à l'arrivée des génériques et des biosimilaires sur le marché. Ces derniers peuvent être commercialisés dès lors que les brevets et période d'exclusivité commerciale de la spécialité de référence sont arrivés à expiration.

Les génériques sont des médicaments qui ont la même composition en principe actif et la même forme pharmaceutique que les molécules dites de référence. Ils doivent démontrer qu'ils se comportent de la même façon dans l'organisme. La bioéquivalence désigne l'équivalence des biodisponibilités ; les études de bioéquivalence sont les seules études spécifiques qui doivent être menées pour obtenir une AMM de générique, le reste du dossier qui permet de démontrer l'efficacité et la sécurité de la molécule étant identique à celui du médicament princeps. Le développement des génériques est de ce fait moins coûteux, pour une efficacité thérapeutique comparable. [32]

Ainsi, à la commercialisation d'un générique son prix de vente en ville est fixé en appliquant une décote de 60% par rapport au prix net du médicament de référence. Ils sont ensuite inscrits au répertoire des génériques. Une décote automatique de 20% est également appliquée sur le prix fixe hors taxe du princeps. Il est possible que cette baisse de prix soit négociée par anticipation entre le laboratoire et le CEPS et s'applique avant l'arrivée du générique. Dans ce cas le prix du générique est fixé sur le Prix Fixe Hors Taxe (PFHT) en vigueur avant la baisse. [20]

Les génériques étant moins coûteux que les spécialités princeps, il est dans l'intérêt de la sécurité sociale que ce soit eux qui soient prescrits et délivrés. Sauf justification médicale, les pharmaciens peuvent substituer automatiquement les médicaments de référence par des génériques du même groupe lors de la délivrance du médicament aux patients, même si c'est le nom du princeps qui est mentionné sur l'ordonnance. Si la substitution n'est pas faite et qu'il n'y a pas de justification médicale, le patient devra avancer les frais et ne sera remboursé qu'à hauteur du prix du générique le plus cher du même groupe. [33]

Pour chaque molécule des objectifs de taux de pénétration des génériques sont fixés selon le tableau suivant.

Tableau 3 : Objectif de taux de pénétration des génériques - issu accord cadre LEEM-CEPS 2021[20]

Période de commercialisation	Taux de pénétration en volume
12 mois	60%
18 mois	65%
24 mois	70%

Si ces objectifs ne sont pas atteints un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) peut être mis en place. Il s'agit d'une base de remboursement unique pour tous les produits d'un même groupe : princeps et générique. Ce tarif est calculé par rapport au prix du médicament générique le moins cher. De ce fait, si le médicament d'origine est plus cher il restera un reste à charge pour le patient, sauf s'il y a une raison médicale valable pour qu'il ne soit pas substitué. [34]

Si après 18 mois, aucun TFR n'est mis en place l'accord cadre prévoit une décote de 12,5% du prix fixe hors taxe des princeps et de 7% pour les génériques. Au-delà de 5 ans de commercialisation des génériques des mesures de convergence des prix entre médicament d'origine et génériques peuvent être proposées par le CEPS.

Concernant les médicaments disponibles sur la liste en sus et la liste de rétrocession, une décote de 40% est réalisée sur le princeps et le générique lors de la commercialisation de ce dernier, ceci afin de respecter le principe de concurrence pour les appels d'offre hospitaliers. [20]

Les médicaments biosimilaires sont des médicaments biologiques c'est-à-dire qu'ils sont produits ou qu'ils dérivent d'une cellule ou un organisme vivant, tout comme leur médicament

de référence. Les biosimilaires doivent démontrer leur équivalence par rapport au princeps pour obtenir une AMM. [35]

Lors de la commercialisation d'un médicament biosimilaire des décotes sont également appliquées sur le prix fixe hors taxe du produit de référence. Elles sont respectivement de 20% pour le médicament d'origine et 40% pour le biosimilaire sur le marché de ville. Et de 30% pour les marchés hospitaliers quelle que soit la spécialité. [20]

Pour chaque spécialité, l'ANSM publie sur son site la liste de référence des groupes biologiques similaires. Au sein d'un groupe, la substitution par le pharmacien n'est pas automatique, il faut que le médicament soit inscrit sur une liste publiée au Journal Officiel. Actuellement il existe seulement deux groupes biologiques similaires substituables : le filgrastim et le pegfilgrastim. Dans certains autres groupes biosimilaires, les médecins sont incités, avec des avantages financiers, à prescrire les biosimilaires que ce soit en primo-prescription ou en switch. [34]

Tout comme pour les règles d'interchangeabilité, la régulation des prix en fonction du taux de pénétration des biosimilaires diffère des génériques. Ici, ce sont les parts de marché qui sont étudiées 24 et 42 mois après la commercialisation du premier médicament biologique similaire. Selon les parts de marché observées des baisses de prix différentes sont appliquées.

Tableau 4: Régulation des prix des biosimilaires en fonction du taux de pénétration - issu de l'accord cadre CEPS-LEEM 2021 [20]

Taux de part de marché du médicament de référence	Taux de décote du médicament de référence	Taux de décote du médicament biosimilaire
0% à 40%	5%	15%
40% à 60%	10%	10%
60% à 100%	15%	5%

Enfin après 60 mois à compter de la mise sur le marché du premier biosimilaire des mesures de convergence des prix peuvent être mis en place par le CEPS. Pour les produits sur la liste en sus et la liste de rétrocession les régulations sont effectuées à 24 et 48 mois avec des décotes minimales de 10% sur le prix commun. [20]

Enfin les médicaments hybrides sont des spécialités qui n'entrent pas dans la catégorie des génériques. Elles peuvent différer du médicament de référence par leur indication, leur forme

pharmaceutique, leur dosage ou la méthode d'administration. Dans la catégorie des spécialités hybrides se trouvent également les médicaments pour lesquels la bioéquivalence avec le princeps ne peut pas être démontrée par des études de biodisponibilité. [36]

L'octroi d'AMM à des spécialités hybrides est récent. De ce fait, en juin 2024, l'avenant à l'accord-cadre sur les dispositions relatives aux médicaments hybrides n'a pas encore été publié. Cependant des règles similaires devraient être mises en place sur la fixation des prix avec des décotes régulières et une homogénéisation des prix entre princeps et hybrides au fur et à mesure du temps. Pour que les hybrides puissent être substitués par les pharmaciens ils doivent être inscrits au registre des groupes hybrides par le directeur général de l'ANSM. Pour cela, la spécialité doit relever des classes de médicaments listées dans un arrêté datant du 12 avril 2022.¹

L'objectif avec ces régulations est de conserver la qualité de l'offre de soin pour les patients en permettant à l'Assurance maladie de faire des économies dès la perte d'exclusivité commerciale. Cela permet également d'avoir des alternatives thérapeutiques en cas de rupture ou de tension d'approvisionnement.

L'arrivée des génériques, biosimilaires et hybrides représente une course contre la montre pour les laboratoires exploitant les spécialités d'origine. Bien que ce système soit nécessaire pour permettre la pérennité de l'Assurance maladie, les baisses de prix répétées qui pèsent sur les médicaments de référence s'ajoutent aux autres régulations et participent à diminuer l'attrait du marché français.

c. Les publications au Journal Officiel

Lorsque la négociation des prix est terminée, il reste une phase administrative pour que le médicament puisse être commercialisé est pris en charge. Dans cette phase sont incluses la signature par les directions du ministère de la santé des avis de prix rédigés par le CEPS, et la rédaction des arrêtés d'inscription au remboursement. Plusieurs arrêtés peuvent être nécessaires en fonction des listes de remboursement auxquelles appartient le médicament :

¹ Arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des classes de médicaments pouvant faire l'objet de groupes inscrits au registre des groupes hybride.

- inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités ;
- inscription sur une « liste *en sus* », qui permet la prise en charge de spécialités pharmaceutiques, *en sus* des tarifs d'hospitalisation.

Le médicament peut être mis sur le marché une fois l'ensemble de ces textes publiés au Journal Officiel.

Partie II : Limites de la politique actuelle de fixation des prix des médicaments

Chaque système de financement des soins doit être articulé pour répondre à un triple défi : garantir l'accès aux médicaments à tous en étant compétitif et attractif pour les industriels, et en gardant un équilibre financier dans le temps.

Il faut également que les organismes qui interviennent dans le système puissent fonctionner de façon pérenne. En ce sens, le 27 juin 2024 la Cour des comptes a présenté un rapport d'observation sur l'exercice du CEPS entre 2019 et 2023. Ce rapport met en évidence les difficultés du CEPS sur les plans humain et informatique. La Cour des comptes recommande notamment une augmentation des effectifs du secrétariat général du comité et une mise à jour du système d'information qui est aujourd'hui obsolète et inadapté aux enjeux et missions du CEPS. [80]

A partir de ces constats, nous allons voir dans cette partie quelles sont les exigences des acteurs d'un système, comment le système actuel répond à ces exigences et quelles sont les limites que nous pouvons tracer.

A. Les remises, la face cachée de la politique de fixation des prix

Les mécanismes de régulations sont aujourd'hui nombreux et brouillent le marché. En effet il existe de nombreuses négociations cachées qui complexifient le système le rendant peu transparent. Les remises sont un de ces mécanismes de régulation. Le prix publié au journal officiel correspond au prix net des médicaments uniquement pour certaines ASMR IV et V pour lesquelles il n'existe pas de remises.

a. Les systèmes de remises

Ces remises sont encadrées par l'Article L162-18 du code de la sécurité sociale. « *I. Les entreprises qui exploitent [...] des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux peuvent s'engager collectivement (ou individuellement) par une convention nationale à faire bénéficier la caisse nationale de l'Assurance maladie d'une remise sur tout ou partie du chiffre d'affaires de ces spécialités réalisés en France.*

Ces conventions, [...] déterminent le taux de ces remises et les conditions auxquelles se leur versement. Elles peuvent notamment contribuer au respect d'objectifs relatifs aux dépenses de

promotion des spécialités pharmaceutiques remboursables ou des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

II.-Le remboursement par l'Assurance maladie des spécialités pharmaceutiques inscrites [...] sur les listes [...] peut être subordonné au versement obligatoire de remises par les entreprises qui exploitent ces spécialités [...]. Les remises peuvent concerner une spécialité ou, le cas échéant, un ensemble de spécialités comparables ou répondant à des visées thérapeutiques similaires. [...] Ces remises sont fixées par convention entre l'entreprise exploitant la spécialité, assurant son importation parallèle ou assurant sa distribution parallèle et le Comité économique des produits de santé ou, à défaut, par décision de ce dernier. [...] . »¹

L'article L162-18 est traduit dans l'accord cadre par les articles 19 et 23 qui définissent les catégories de remises. Ainsi voici les différents types de remises que l'on retrouve dans les conventions pluriannuelles signées entre le CEPS et les laboratoires.

- **Les remises à la première unité** : appelées également remises à la première boîte, elles constituent le moyen le plus simple de dissocier prix net et prix facial. En effet elles correspondent au versement du différentiel entre les deux prix et ce pour chaque unité vendue. Actuellement elles sont le moyen privilégié par le CEPS pour la structuration des accords de prix. En 2022, elles représentaient 66% des remises brutes. Comme décrit dans l'article 19 de l'accord cadre ces remises ont vocation à se transformer en baisse de prix, faisant *in fine* correspondre prix facial et prix net. Des calendriers de transformation des remises en baisse de prix peuvent être prévus une fois que le prix facial n'est plus garanti.
- **Remises prix-volume** : elles prennent en compte les volumes de vente, avec en général des prix plus faibles au fur et à mesure que les volumes augmentent. Elles peuvent avoir pour objectif d'assurer le non-dépassement de la population d'indication. Le remboursement est généralement prévu pour une indication ou une population précise et limitée. Ces clauses vont permettre d'affecter des volumes de vente prévisibles dans des populations cibles. Ces volumes peuvent différer en fonction des indications prises en charge. Il est possible que des tarifications nettes diffèrent selon les indications pour une spécialité alors que le prix facial est le même. Si les dépenses de l'Assurance maladie dépassent ce cadre, le laboratoire devra par convention reverser l'argent reçu de façon excédentaire. Le recours à ces clauses est aujourd'hui limité car il est difficile d'anticiper les volumes de vente en vie réelle pour

¹ Article L162-18 du code de la sécurité sociale.

chaque sous-indication. Il est également difficile lors de la signature des conventions de prévoir les modifications de stratégies thérapeutiques qui peuvent arriver à la suite de la mise sur le marché, ou du retrait de concurrents. Ainsi, à la différence des remises à la première unité, avec les clauses prix-volume le prix net est dépendant des variations des parts de marchés. Ces remises représentaient en 2022 28% des remises brutes, elles étaient de 80% en 2012.

- **Les clauses de capping ou financement forfaitaire** : elles consistent à demander à l'entreprise exploitant la spécialité de reverser 100% des montants perçus au-delà d'un seuil fixé avec le CEPS. On retrouve ces clauses en particulier pour les médicaments orphelins car elles sont prévues dans l'article 15 de l'accord cadre, pour les médicaments dont le coût annuel de traitement est supérieur à 50k€ par patient. En contrepartie le laboratoire peut obtenir des prix cohérents avec les comparateurs européens. Il peut y avoir des clauses de capping pour d'autres produits pour lesquels un risque de prescription en dehors de l'indication remboursée existe. C'est le cas par exemple pour les produits ayant obtenus des extensions d'indication pour lesquelles les procédures de demande de remboursement ne sont pas finalisées. Les médecins pourraient vouloir anticiper la prescription entraînant une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie pour le produit.
- **Les clauses de posologie ou de durée de traitement** : pour ces remises une situation de référence est définie prenant en compte les posologies et les coûts de traitement journaliers estimés en vie réelle. Un coût prévisionnel est calculé et le laboratoire s'engage à reverser le surplus perçu qui correspondrait à une utilisation non prévue de la spécialité. Ces clauses peuvent être difficiles à mettre en place car elles requièrent des données issues des bases de remboursement de l'Assurance maladie. Ces données ne sont pas toujours disponibles au moment des calculs des remises et des régulations financières.
- **Les clauses de bon usage** : ici aussi l'objectif est de contrôler la prise en charge pour qu'elle corresponde à l'indication remboursée. Il existe deux types de clauses bon usage. Les premières fonctionnent sur le principe du capping avec un montant seuil défini et un reversement de 100% du chiffre d'affaires reçu au-delà de ce montant. Les deuxièmes reposent sur le recueil de données plus précises sur les indications et la population traitée en vie réelle. Il existe plusieurs possibilités pour recueillir ces informations, par exemple via les bases de données publiques SNIIRAM (Système National d'Information Inter

Régimes de l'Assurance maladie), PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) ou SNDS (système national de données de santé) ou via des registres mis en place pour récolter des données indépendamment de ces bases. Par ailleurs les entreprises peuvent être soumises à des remises, des baisses de prix ou des pénalités financières si elles manquent à leurs engagements en termes de promotion et d'information produit.

- **Contrat de gestion de l'incertitude** : ils sont définis par l'article 16 de l'accord cadre et s'appliquent pour des spécialités pour lesquelles subsiste une incertitude sur la transposabilité des données cliniques en vie réelle. Ces contrats appliquent le principe du « satisfait ou remboursé ». Le montant des remises dépend donc des résultats de l'analyse des données en vie réelle concernant la variable qui porte l'incertitude. Cela suppose un mécanisme de recueil des données fiable et reproductible et une analyse qui peut être réalisée annuellement pour correspondre avec les dates de calculs des remises. Ces contrats sont un outil qui permet de prendre en compte les décalages potentiels entre efficacité clinique et réelle mais ils restent un mécanisme de régulation à la marge. Pour preuve aucune clause de ce type n'a été signée pour les médicaments évalués en 2022. [22]

Il existe pour les entreprises la possibilité d'obtenir des avoirs sur remise. Ils sont décrits dans l'article 35 de l'accord cadre. Des avoirs peuvent être accordés en contrepartie de la contribution de l'entreprise au financement de la production de notices en braille pour les personnes malvoyantes ou non voyantes par exemple.

La seconde possibilité d'obtenir des avoirs sur remise est la cession anticipée des droits de propriété intellectuelle pour une spécialité de référence. Les lots de génériques produits par anticipation après la cession de ces droits ne pourront pas être livrés avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle. Ce mécanisme permet simplement l'entrée des génériques sur le marché dès la fin des brevets et donc la réalisation d'économie pour l'Assurance maladie.

Enfin, comme mentionné précédemment, des avoirs sur remises peuvent être accordés au titre du Conseil Stratégique des Industries de Santé pour les entreprises ayant réalisé des investissements en France et en Europe. [20]

Ce système de clause a donc pour objectif d'encadrer l'usage des médicaments et les dépenses de l'Assurance maladie. Les remises permettent d'atteindre le prix net fixé lors des négociations lorsque ce dernier est différent du prix facial.

b. La clause de sauvegarde

En plus des clauses et conventions pluriannuelles signées individuellement avec le CESP les laboratoires sont soumis à la clause de sauvegarde. C'est un mécanisme de régulation ancien, créé par la LFSS de 1999. [24]

C'est l'article 30 de la LFSS de 1999 qui introduit que « *Les entreprises assurant l'exploitation d'une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques sont redevables d'une contribution exceptionnelle au profit de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés.* »¹ En 1999, ce dispositif ne concernait que les médicaments présents sur les listes de remboursement en ville et visait à prévenir la croissance des dépenses de l'Assurance maladie pour que celles-ci ne soient pas trop importantes par rapport à ce qui était prévu dans l'ONDAM. La contribution se basait sur le chiffre d'affaires hors taxes réalisé entre janvier et décembre 1999 pour les spécialités commercialisées en ville. Le montant de la contribution était compris entre 1,2% et 1,3% de ce chiffre d'affaires pour les entreprises éligibles.¹

Depuis lors cette « contribution exceptionnelle » est renouvelée dans chaque LFSS. En 2006 puis 2010, la contribution a été étendue à l'hôpital respectivement pour les médicaments de rétrocession et ceux présents sur la liste en sus. [24]

Les clauses de sauvegarde ville et hôpital ont été fusionnées dans la LFSS de 2015 pour donner la « clause de sauvegarde L ». Entre 2015 et 2017 le déclenchement de cette clause était lié au taux de croissance du chiffre d'affaires hors taxes des médicaments. Un taux L était déterminé en cohérence avec l'ONDAM et les dépenses réalisées sur l'année précédente. Ensuite en fonction de la différence entre le taux L et le taux réel T de croissance des dépenses, un taux de contribution était défini. Pour chaque entreprise, il était toutefois prévu que le montant maximal de la contribution ne dépasse pas 10% du chiffre d'affaires hors taxe réalisé sur l'année en France. A titre d'exemple voici les taux applicables en 2015.²

¹ LOI no 99-1140 du 29 décembre 1999 de financement de la sécurité sociale

² Article L138-10 CSS (version en vigueur 23 décembre 2015 au 25 décembre 2016)

Tableau 5: Taux de contribution applicable en 2015 pour la clause de sauvegarde - issu de l'article L138-12 (version en vigueur 23 décembre 2015 au 25 décembre 2016).

Taux d'accroissement du chiffre d'affaires De l'ensemble des entreprises redevables (T)	Taux de la contribution Exprimé en % de la part du chiffre d'affaires concernée
T supérieur à L et inférieur ou égal à L + 0,5 point	50%
T supérieur à L + 0,5 point et inférieur ou égal à L + 1 point	60%
T supérieur à L + 1 point	70%

En 2015, la LFSS introduit également les « clauses de rendements ». Ces clauses précises les conditions dans lesquelles la contribution de la clause de sauvegarde peut être exonérée. Voici ce que prévoit alors l'article Article L138-13¹ « *Les entreprises signataires d'un accord (avec le CEPS) sont exonérées de la contribution si la somme des remises versées en application de ces accords est supérieure à 80 % du total des montants dont elles sont redevables au titre de la contribution. A défaut, une entreprise signataire d'un tel accord est exonérée de la contribution si la remise qu'elle verse en application de l'accord est supérieure ou égale à 80 % du montant dont elle est redevable au titre de la contribution.* ». En d'autres mots les entreprises peuvent être exonérées de la contribution si la somme totale des remises, qu'elles versent dans le cadre des accords avec le CEPS, est supérieure à 80% du montant dont elles sont redevables au titre de la contribution.

En 2017 le dispositif est modifié, les chiffres d'affaires en ville et à l'hôpital sont de nouveau séparés pour déterminer la contribution. Un taux de croissance « L » spécifique à chacun des marchés est déterminé et les mécanismes de régulation se déclenchent indépendamment pour chacun.

Cette méthode de calcul ne durera pas longtemps puisque dès 2019 le fonctionnement de la clause de sauvegarde est encore modifié. La ville et l'hôpital sont regroupés une nouvelle fois et les calculs se font sur la base du chiffre d'affaires net de remise. Le taux de croissance « L » disparaît au profit du montant « M » qui s'il est dépassé déclenche les contributions. Pour la première fois les médicaments orphelins et les médicaments génériques sont pris en compte dans l'assiette de calcul. [24]

¹ Article L138-13 Modifié par LOI n°2015-1702 du 21 décembre 2015 - art. 4 (version en vigueur 23 décembre 2015 au 25 décembre 2016).

Aujourd'hui les articles L138-10 à L138-16 du CSS encadrent le fonctionnement de la clause de sauvegarde. Un montant « M » est déterminé annuellement dans les lois de financement de la sécurité sociale. Ce montant « M » est calculé pour que l'ONDAM puisse être respecté. Lorsque le chiffre d'affaires hors taxe, minoré des remises, réalisé par les entreprises commercialisant des médicaments est supérieur au montant « M », la clause de sauvegarde se déclenche. Pour calculer le chiffre d'affaires de l'année les dépenses concernant les spécialités suivantes sont pris en compte :

- médicaments inscrits sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de rétrocessions.
- médicaments inscrits sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et la liste en sus.
- médicaments disponibles via un accès précoce, un accès compassionnel ou un cadre de prescription compassionnel.
- médicaments faisant l'objet d'une autorisation d'importation.
- médicaments ayant suivi le mécanisme d'accès direct.
- médicaments acquis par l'Agence Nationale de Santé Publique. ¹

Pour l'année 2022, le montant M était fixé à 24,5 milliards d'euros². Ce montant est revu à la hausse chaque année en prenant en compte l'inflation et l'évolution du marché des médicaments. Pour 2023, le montant M était de 24,6 milliards d'euros³ et il est de 26,4 milliards d'euro pour l'année 2024.⁴

¹ Articles L138-10 à L138-16 du Code de la Sécurité Sociale

² LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022

³ LOI n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023

⁴ LOI n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024

Lorsque les dépenses réalisées sur l'année par l'Assurance maladie dépassent le montant « M » la contribution est calculé comme suit :

Tableau 6 : Calcul du montant de la contribution de la clause de sauvegarde - issu de l'article 138-1. du CSS

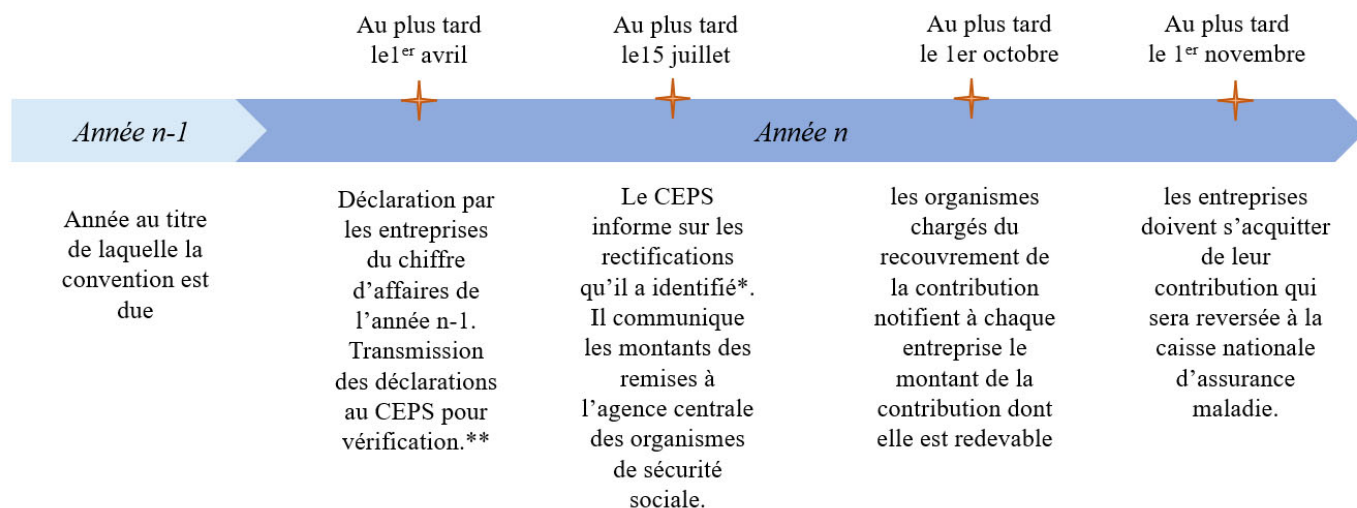
CHIFFRE D'AFFAIRES de l'ensemble des entreprises redevables (CA)	TAUX DE LA CONTRIBUTION Exprimé en % de la part du chiffre d'affaires concernée
CA supérieur à M et inférieur ou égal à M multiplié par 1,005	50 %
CA supérieur à M multiplié par 1,005 et inférieur ou égal à M multiplié par 1,01	60 %
CA supérieur à M multiplié par 1,01	70 %

Pour chaque entreprise le calcul de la contribution s'appuie pour 70% sur son chiffre d'affaires et pour 30% sur la progression de son chiffre d'affaires en comparaison de l'année précédente. Le montant de la contribution est ensuite minoré des remises versées. Pour une entreprise donnée, le montant total de la contribution ne peut pas dépasser 10% du chiffre d'affaires hors taxe. Par ailleurs les entreprises ayant moins de 1 an ne sont pas éligibles à ces contributions sauf si elles sont le résultat d'une fusion ou d'une scission de laboratoire.

Comme avec les anciens mécanismes de clause de sauvegarde il existe des possibilités d'exonérations. Il est prévu que les entreprises puissent être exemptées de reverser les contributions si :

- elles ont conclu des conventions de remises avec le CEPS pour au moins 90% de leur chiffre d'affaires sur l'année ou la clause de sauvegarde est appliquée.
- les remises versées aux titres de ces accords correspondent à au moins 95% du montant de la contribution dont elles sont redevables.
- pour les entreprises ayant signé des accords de baisse de prix net avec le CEPS, le taux de remises donnant droit à une exonération peut être fixé entre 80% et 95% de la contribution due. Ce taux est déterminé par un arrêté ministériel qui fixent un barème en fonction des montants des économies réalisées par l'Assurance maladie et du chiffre d'affaires des laboratoires.

Chaque année, un calendrier précis doit être respecté par les différents acteurs pour permettre le calcul et les versements des contributions applicables pour l'année précédente.



* lorsque les dates de déclaration ou de versement ne sont pas respectées par les entreprises des majorations forfaitaires s'appliquent. Elles sont égales à 0,05 % du dernier chiffre d'affaires HT déclaré par l'entreprise, par période de quinze jours de retard, sans pouvoir être inférieure à 2 000 euros ni supérieure à 100 000 euros.

**les entreprises disposent d'un délai de 15 jours après notification pour corriger leurs déclarations. Les majorations forfaitaires décrites précédemment s'appliquent en cas de retard.

Figure 2 : Calendrier du calcul et du versement de la Clause de Sauvegarde - issue de l'article 138.1. du CSS

Depuis sa création, la clause de sauvegarde a fait l'objet de nombreuses modifications que ce soit dans son mode de calcul, son assiette de calcul ou encore sur le chiffre d'affaires utilisé. De ce fait, cela en fait un outil de régulation difficile à anticiper pour les laboratoires. De plus la méthode de calcul du montant « M » qui permet le déclenchement des contributions n'est pas précisée dans la loi, ce qui peut rendre sa détermination incertaine. A noté toutefois que la méthode de calcul appliquée entre 2019 et 2022 est restée la même : le montant M était déterminé en prenant en compte une estimation du chiffre d'affaires net réalisé par les industriels auquel était appliqué un taux de croissance. [24]

Le rapport d'activité du CEPS permet d'avoir une vision de l'évolution des différentes remises au cours des dernières années.

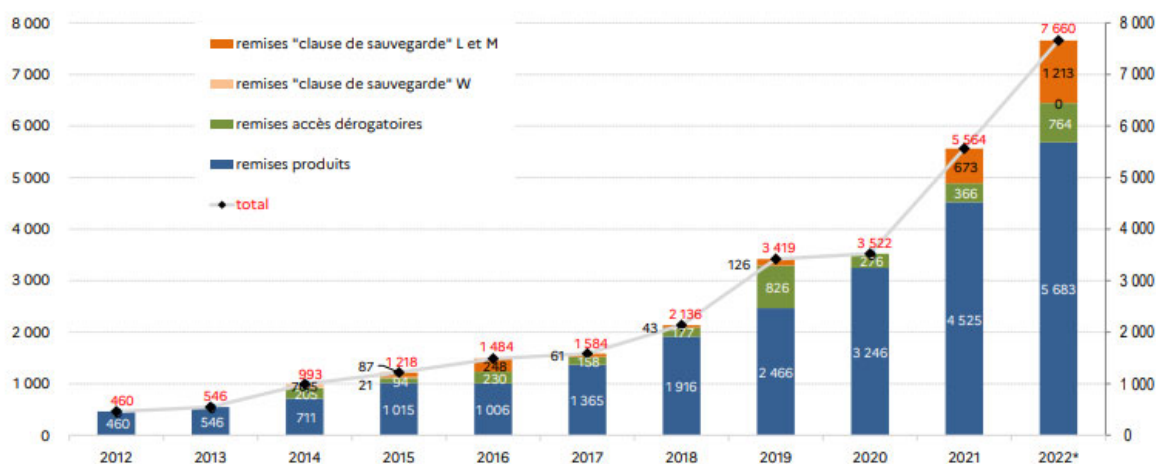


Figure 3: Remises brutes en année n+1, en millions d'euros - issue du Rapport d'activité du CEPS 2022 [22]

On constate une nette augmentation depuis 2012. Cette augmentation est à mettre en perspective avec l'évolution du chiffre d'affaires des industries pharmaceutiques sur la même période. Les données du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation Statistique (GERS) et du LEEM montre que le chiffre d'affaires brut des médicaments est en constante augmentation sur les 20 dernières années. Pour l'ensemble du marché des médicaments en France, il représentait 17 233 millions d'euro en 2000, 27 870 millions d'euro en 2010 et a progressé pour atteindre 35 333 millions d'euro en 2022. [24]

Cependant lorsque que l'on s'intéresse au chiffre d'affaires net on observe que les écarts et les évolutions sont beaucoup plus réduits.

Tableau 7 : Evolution des chiffres d'affaires brut et net des entreprises du médicament - issu des données du GERS

	2019	2020	2021	2022
CA brut (en millions d'euros)	29 920	30 556	31 902	35 333
Evolution annuelle du CA brut (%)	/	+2	+4	+11
Reversement : remises et clause de sauvegarde (en millions d'euro)	2 592	4 348	5 565	7 550
Evolution annuelle des reversements (%)	/	+68	+28	+36
CA net total après régulation (en millions d'euro)	23 750	22 880	24 481	25 296
Evolution annuelle du CA net (%)	/	-4	+7	+3

Il est facile de remarquer que les remises et contributions progressent beaucoup plus rapidement que les chiffres d'affaires, représentant un véritable rempart à la croissance des laboratoires sur le territoire français. L'objectif est atteint puisqu'elles permettent de limiter la progression des dépenses publiques. Cependant les remises peuvent représenter un frein à la commercialisation de nouveaux médicaments sur le marché français qui, du fait des mécanismes de régulation conséquents, n'est pas un marché attractif. De plus, les régulations étant faites à posteriori il peut être difficile pour les différentes parties prenantes d'anticiper les montants à reverser, cela peut donc freiner les investissements du secteur.

Les remises négociées sur les prix des médicaments ont vocation à se transformer en baisse de prix, notamment pour faciliter l'entrée des génériques et biosimilaires sur le marché. Le prix facial doit être égal au prix net lors de l'arrivée des concurrents. Il existe donc des calendriers de transformation des remises en baisse de prix pour éviter des changements trop brutaux.

B. La déconnexion entre le prix du médicament et les coûts de recherche développement

Pendant des années, les médicaments ont été classés par la commission européenne dans la même catégorie que les marchandises classiques. Ainsi, bien qu'il soit désormais un produit à part, très réglementé, il reste pour les entreprises fabricantes et exploitantes un produit commercial qui s'inscrit dans des marchés et dont la commercialisation doit apporter des bénéfices. Il est donc aisé de comprendre que les entreprises souhaitent obtenir un prix élevé pour leurs produits.

Historiquement, la justification donnée pour une demande de prix élevée était les coûts de recherche et développement du médicament. En effet, une grande partie de l'argent est dépensé en recherche pour des molécules qui n'arrivent pas sur le marché car peu efficaces ou trop dangereuses. C'est en moyenne 10% des molécules testées en recherche et développement qui atteignent la phase d'essais cliniques, et la proportion peut être plus basse dans certaines aires thérapeutiques. [24]

Ainsi il faut, via la commercialisation des molécules efficaces, absorber les coûts de recherche et développement de toutes les molécules qui ne sont pas arrivées sur le marché et qui sont largement majoritaires. Plus le rapport entre le nombre de molécules identifiées lors des phases de screening et le nombre de molécules ayant une AMM est grand, plus les prix demandés

peuvent être élevés afin de générer assez de ressources pour compenser les dépenses des échecs. [25]

Dans les coûts de recherche et développement peuvent être inclus les rachats des innovations de start up. Ces investissements sont en général effectués sur un portefeuille de plusieurs molécules dont certaines ne seront pas commercialisées. De plus, les investissements sont réalisés à l'échelle mondiale, cela rend difficile le calcul qui consisterait à rapporter à chaque pays un coût de recherche et développement. Selon une étude menée sur les rendements de l'industrie pharmaceutique par le cabinet Deloitte le coût moyen de développement d'un nouveau médicament aurait atteint 2,3 milliards de dollars en 2022, ce chiffre est en constante augmentation car les nouvelles thérapies sont de plus en plus complexes. [26]

Par ailleurs, il faut prendre en compte le temps écoulé entre le dépôt de brevet pour une molécule et la date de commercialisation, plus ce temps est élevé plus l'industriel pourrait demander un prix important sur la durée de son monopole pour augmenter la rentabilité de son médicament. Dès l'arrivée de molécules génériques les prix diminuent selon les conventions de l'accord cadre, tout comme les parts de marchés. [25]

Il faut noter tout de même que l'Europe possède une législation assez protectrice des droits des industriels. D'une part avec le système des brevets, déposés précocement dans le cycle de développement des molécules et qui offre une protection d'une durée de 20 ans, cette dernière pouvant être prolongée de 5 ans par un certificat complémentaire de protection. [24] D'autre part les industriels bénéficient, lors de l'obtention de l'AMM, de la protection des données et d'une exclusivité commerciale qui peuvent aller jusqu'à 11 ans. Pour toutes AMM avec une nouvelles substance active il y a 8 ans de protection des données, auxquelles s'ajoutent 2 années d'exclusivité commerciale. Ces 10 ans peuvent être prolongés d'un an supplémentaire en cas d'extension d'indication ayant un bénéfice clinique significatif. [27]

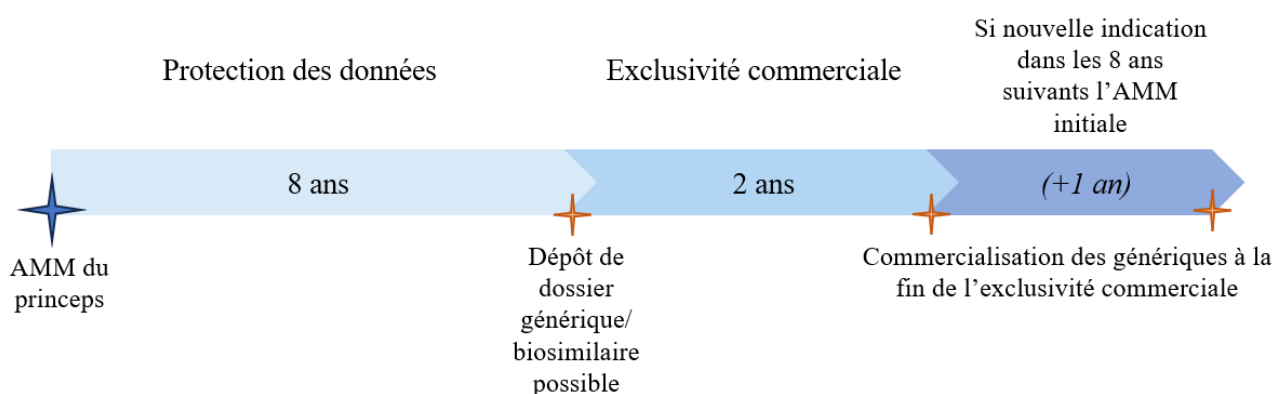


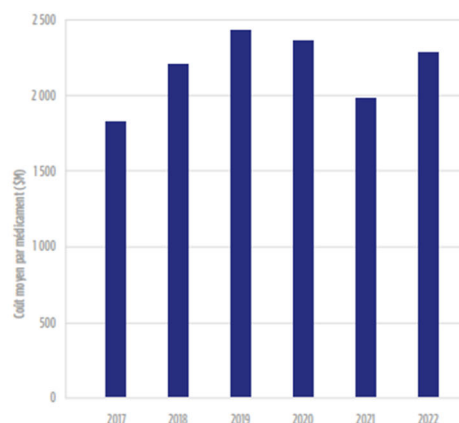
Figure 4: Système de protection des innovations en Europe – issue de la notice to applicant- chapitre 2, EMA.

Lors de la commercialisation d'un produit nouveau, les entreprises peuvent se retrouver dans une situation de monopole temporaire qui leur confère un certain pouvoir pour proposer un prix potentiellement élevé. Pour les molécules ayant obtenues une ASMR I à IV, éligibles à un prix facial élevé, on peut supposer que les industriels vont essayer d'inclure dans les négociations le poids des dépenses des autres produits de leur portefeuille qui ont obtenus un faible prix. Avec l'apparition de spécialités toujours plus innovantes et des biotechnologies de pointe les prix revendiqués des médicaments sont de plus en plus élevés. [25] Par exemple la spécialité STRENSIQ® 100 mg/ml indiquée dans une maladie rare nommée l'hypophosphatasie possède aujourd'hui un prix fixe hors taxe de 51 907,20€¹. Il faut cependant préciser que ce ne sont pas les médicaments les plus chers qui entraînent les coûts les plus importants pour la sécurité sociale car leur population cible est en général très restreinte. En 2021, c'est le produit KEYTRUDA® un anticancéreux du laboratoire MSD qui a généré le plus de dépenses avec 1 220 840 637€. [28] Le cancer demeure la pathologie la plus onéreuse pour l'Assurance maladie avec un coût de 22,5 milliards d'euros en 2021, ce qui représente 12,1 % des dépenses de l'Assurance maladie [64].

Malgré ces stratégies en 2022, le pic moyen de chiffre d'affaires des nouveaux médicaments n'évolue pas dans le même sens que le coût de recherche et développement. La rentabilité sur les nouveaux produits et donc en baisse. [24]

67. COÛT MOYEN DE DÉVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT

Source : étude Deloitte sur l'industrie pharmaceutique : « Effondrement des rendements sur les investissements de recherche », janvier 2023.



68. ESTIMATION DU PIC MOYEN DE CHIFFRE D'AFFAIRES DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Source : étude Deloitte sur l'industrie pharmaceutique : « Effondrement des rendements sur les investissements de recherche », janvier 2023.

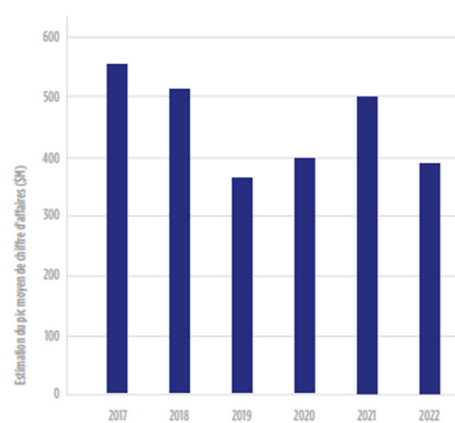


Figure 5 : Coût moyen de développement des médicaments versus pic moyen de chiffre d'affaires- issue du bilan économique du LEEM 2023.[24]

¹ JORF n°0274 du 24 novembre 2017

En dépit de ce constat du LEEM en France, les données suggèrent que le domaine de l'industrie pharmaceutique demeure particulièrement rentable, avec une déconnexion entre les dépenses en recherche et développement et le prix de vente du médicament. L'étude Angelis publiée dans le BMJ établit ce constat notamment sur le marché américain où le prix moyen des nouveaux médicaments est passé de 14 000 dollars par an en 2008 à 150 000 dollars par an en 2021. Dans ce cadre se pose la question de la définition de l'innovation. Pour l'EMA une molécule avec un nouveau mécanisme d'action ou une nouvelle cible thérapeutique peut être considérée comme une innovation, ce qui est avantageux pour les industriels. Pour la HAS la définition est plus restreinte, une innovation devant présenter une avancée thérapeutique dans la prise en charge par rapport aux comparateurs. C'est cette dualité dans la perception d'une innovation qui peut être à l'origine de désaccord entre les industriels et la HAS sur l'attribution de l'ASMR d'une spécialité.

En France entre 2009 et 2020 moins de 10% des spécialités évaluées par la Commission de la Transparence ont obtenu une ASMR importante, et moins de 1% une ASMR majeure, ceci alors que de nombreuses nouvelles familles de molécules sont arrivées sur le marché. Cela est aussi vrai pour les médicaments anti-cancéreux pourtant moteurs des dépenses de l'Assurance maladie. Entre 2017 et 2023, 23 molécules anti-cancéreuses ont été évaluées par la HAS, aucune d'entre elle n'a obtenu une ASMR majeure ou importante. Les proportions d'ASMR modérées et mineures restent cependant supérieures aux moyennes des autres familles de médicaments évaluées, respectivement 12% versus 4,2% pour les innovations qualifiées de modérées et 17% versus 8% pour les mineures. Les dépenses de l'Assurance maladie pour les médicaments de la liste en sus, majoritairement anti-cancéreux ont, en parallèle, augmenté de 50% entre 2018 et 2020 entraînant un dépassement systématique de l'ONDAM « médicament » de l'année. Il y a donc une décorrélation flagrante entre l'absence d'innovation majeure arrivant sur le marché, selon les évaluations de la HAS, et l'augmentation rapide des dépenses pour le système de solidarité nationale, cette augmentation ne pouvant pas être justifiée uniquement par l'augmentation du nombre de patients traités mais bien par la présence sur le marché de nombreuses molécules très coûteuses et pas toujours utilisées de manière efficiente [64, 65].

Par ailleurs une partie des dépenses en recherche et développement pour une nouvelle molécule peuvent être financées par des fonds publics. Entre 2008 et 2017 c'est, par exemple, plus de 40% des molécules approuvées aux Etats Unis qui ont fait l'objet d'investissements publics pendant leur phase de développement. De ce fait, si les dépenses en recherche et développement doivent être intégrées dans la détermination de la valeur d'un nouveau médicament il est important de

prendre en compte ces investissements pour que les structures publiques n'aient pas à supporter doublement ces coûts [65].

C. Les compromis nécessaires de la politique de fixation des prix des médicaments

a. Les délais d'accès au marché

Un autre enjeu du système est l'accès au marché rapide des produits pour que la population bénéficie de la meilleure prise en charge possible. L'optimisation des délais d'évaluation et de négociation des prix est donc un des enjeux majeurs du système. Pour pallier de potentielles lenteurs administratives et permettre aux patients d'accéder aux traitements rapidement il existe plusieurs dispositifs mis en œuvre en France.

Les systèmes d'accès précoces peuvent être stratégiques pour les industriels pour s'implanter précocement sur le marché en définissant librement une indemnité. En contrepartie ils doivent fournir le traitement gratuitement une fois la prise en charge terminée, si le processus de demande de remboursement n'est pas finalisé. Ils peuvent également être exposés à des pénalités, et des remises à posteriori peuvent être appliquées si le prix du produit est différent du montant de l'indemnité fixée par le laboratoire.

Ces dispositifs permettent la mise sur le marché rapide des produits comme le montre cette étude réalisée par la Cnam en 2022. [12]

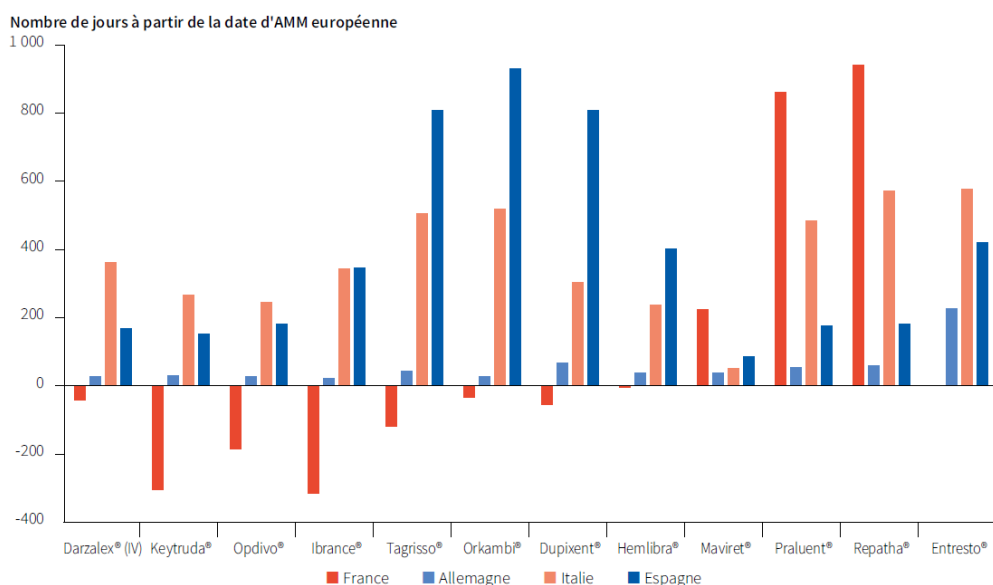


Figure 6 : Délai d'accès au premier remboursement public en fonction de la date d'AMM - issue du rapport « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses de l'Assurance maladie » de la CNAM. [12]

On constate que plusieurs produits innovants ont bénéficié d'un accès précoce. Cependant les AP ne concernent que certaines catégories de produits, leur utilisation est donc marginale.

Pour les médicaments devant suivre un process classique, le délai réglementaire maximal d'inscription sur les listes de remboursement et de fixation du prix est de 180 jours ¹. En 2022, ce délai était en moyenne de 154 jours pour obtenir un remboursement en ville, de 109 jours pour la liste en sus et 181 pour la liste de rétrocession. Pour les médicaments non génériques, ce délai moyen monte au-delà des obligations réglementaires à 218 jours pour l'inscription en ville et 230 à l'hôpital. [22]

Dans ce délai d'accès au marché, la négociation et la fixation des prix des médicaments occupent une place centrale, en particulier pour les médicaments princeps. Cela représente 110 jours en moyenne pour les médicaments destinés aux listes hospitalières et 70 jours pour les spécialités se destinant au marché de ville. [22]

De nombreux aller-retours entre les industriels et le CEPS sont possibles pouvant retarder le lancement des produits et donc les chances pour les patients. De plus le code de la sécurité sociale prévoit que ce soit le CEPS qui puisse fixer le prix de façon unilatérale en cas de désaccord, pouvant pousser certains laboratoires à retirer leur demande de prise en charge. C'est environ 10% des dossiers étudiés qui n'aboutissent pas à un accord après les phases de discussions.

Ce système place la France derrière la plupart des marchés européens comparables en termes d'accessibilité au marché. Chaque année depuis 2004 L'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) et IQVIA publient une étude sur la disponibilité des médicaments innovants en Europe. Cette étude est nommée « Patient W.A.I.T (Waiting to Acces Innovative Therapies) indicator ». Les délais moyens d'accès au marché des médicaments ayant obtenu une AMM en Europe entre 2019 et 2022 sont visibles sur le schéma suivant.

¹ Article L 162-17 du code de la sécurité sociale

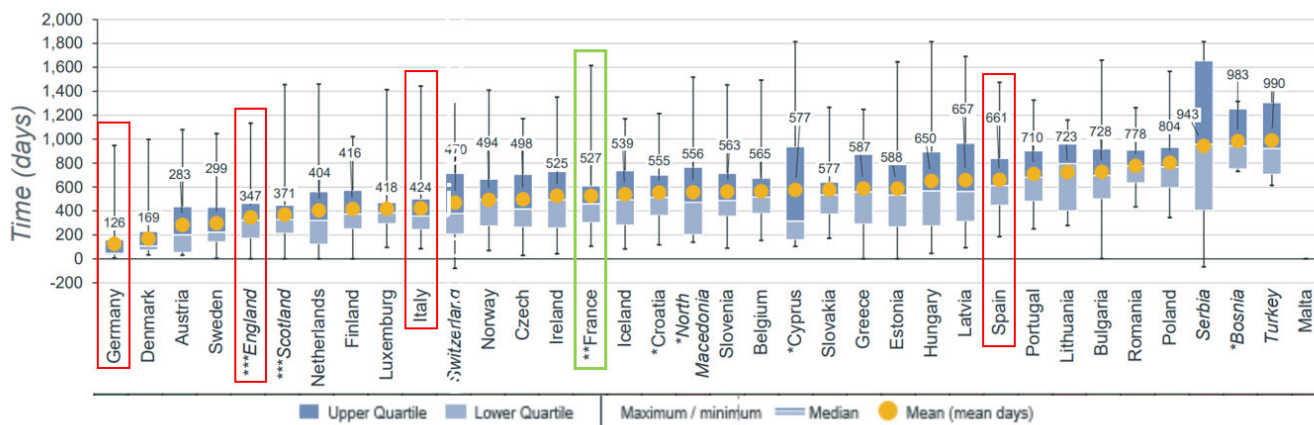


Figure 7 : Délai moyen d'accès au marché en Europe pour les médicaments ayant obtenu une AMM en Europe entre 2019 et 2022 – issue de EFPIA rapport Iqvia - WAIT indicator, juin 2024 [67]

Pour les médicaments anticancéreux, une étude de la CNAM en 2023 montre que le délai moyen avant l'inscription sur les listes était de 567 jours contre 368 jours en moyenne pour l'ensemble des pays étudiés. Cet écart peut en partie être expliqué par une charge de travail importante des instructeurs de la demande de remboursement et des délais administratifs pour la publication des arrêtés [64]. Dans son rapport publié le 27 juin 2024 la Cours des comptes recommande une simplification du process de publication des arrêtés permettant l'inscription sur les listes de remboursement et la fixation du prix. Elle préconise de les remplacer par des décisions administratives qui permettraient de fixer simultanément le prix, le remboursement et l'inscription des médicaments.[80]

Toutefois, selon l'Assurance maladie les chiffres de l'indicateur W.A.I.T doivent être analysés avec prudence. En effet, les délais de fixation des prix des médicaments bénéficiant d'un accès précoce sont inclus dans le calcul. Or les négociations de prix sont plus longues pour ces produits ce qui augmente le délai moyen global, alors que les molécules sont disponibles pour les patients parfois même avant l'AMM [66]. Par exemple, si l'on considère dans la figure 5 que les produits en accès précoce sont directement disponibles (le temps en jour = 0) le délai moyen d'accès au marché des produit en France diminue à 424 jours. Cela place la France au même niveau que l'Italie [67].

La difficulté en termes d'accès au marché est donc de mettre en place un système qui permet de trouver un équilibre des forces entre les industriels parfois en situation de monopole et l'Assurance maladie en situation de monopsonne pour que les patients puissent accéder à la

meilleure prise en charge possible. Par ailleurs les données présentées par l'indicateur W.A.I.T ne permettent pas de distinguer si les délais d'accès au marché des molécules sont la conséquence des négociations entre industriels et autorités nationales ou la décision des laboratoires de privilégier l'accès rapide à certains marchés stratégiques.

b. Le maintien de l'attractivité du territoire

Afin de garantir l'approvisionnement des produits sur le territoire, il est important que ce dernier soit attractif pour les industriels. Un territoire attractif permet également de stimuler l'économie du pays en créant de l'emploi et des ressources. L'exportation des spécialités produites en France est une source de financement pour l'état.

L'attractivité du territoire repose dans un premier temps sur les investissements en recherche et développement menés dans le pays. La France est un pays attractif en Europe pour les études cliniques, elle se place à la troisième place en nombre total d'essais réalisés et à la seconde place pour les essais en oncologie. Paradoxalement seulement 5% des brevets du secteur pharmaceutique sont ensuite déposés en France [68].

L'implication de la France dans les études cliniques ne se traduit pas par des investissements de la part des laboratoires. D'après le baromètre 360¹ du LEEM, publié en juin 2024, 85% des entreprises jugent que le niveau d'attractivité du territoire est défavorable avec des investissements à 3 ans peu probables. [68]

Pourtant, plusieurs dispositifs sont prévus pour favoriser l'implémentation des industries pharmaceutiques. En ce sens, depuis 2021 un chapitre « Soutien aux investissements et aux exportations » a été ajouté à l'accord cadre. Dans ce chapitre se trouve l'article 27 qui prévoit qu'une stabilité du prix facial de 5 ans maximum puisse être accordée à une spécialité pour laquelle le laboratoire a réalisé un investissement sur le territoire européen. Cet investissement peut être en recherche et développement, production ou dans le développement de solutions numériques.

¹ Le baromètre 360 est un rapport du LEEM basé sur plusieurs indicateurs qui permettent d'identifier les leviers d'attractivité en France pour les industries du médicament. Ce baromètre s'appuie sur trois piliers : la souveraineté sanitaire, la soutenabilité économique et la responsabilité sociétale.

L'article 29 mentionne également la possibilité pour les entreprises d'obtenir des avoirs sur remises si elles ont réalisé des investissements dans l'Union Européenne pour « *le développement des produits, l'augmentation, l'optimisation ou la digitalisation des capacités de production* ». Enfin l'article 30 prévoit le soutien à l'exportation pour les spécialités qui ont une étape significative de fabrication en UE avec libération des lots en France et dont plus de 60% des volumes sont exportés. Pour ces produits une stabilité de prix facial de 2 ans renouvelable 1 fois peut être adoptée. Toutefois l'ensemble des périodes cumulées de stabilité de prix ne peut dépasser 6 ans. [20, 24]

Une autre nouveauté de l'accord cadre de 2021 est la possibilité d'attribution d'un prix facial supérieur au prix des marchés européens comparateurs si les principales étapes de fabrication de la spécialité sont réalisées en France.

Aujourd'hui la production en France concerne principalement des molécules matures et des vaccins. Malgré la volonté d'être un territoire attractif, la production de médicaments innovants reste marginale. D'après une étude du LEEM, seulement 42 médicaments sur les 488 ayant obtenus une AMM européenne entre 2016 et 2021 sont produits en France, plaçant la France derrière l'Allemagne et l'Espagne. [31] Selon le baromètre du LEEM seuls 9,4% des médicaments innovants ayant obtenu une AMM européenne depuis 2017 possèdent au moins un site de fabrication en France contre 24% en Allemagne. La compétitivité internationale de la France est en baisse.[68]

Les mesures incitatives prévues sur le prix des médicaments ne semblent pas suffire pour décider les industries à investir en France. Une des raisons peut être que ces mesures portent majoritairement sur le prix facial des médicaments, le calcul du prix net restant inchangé. Ainsi les entreprises restent soumises à des remises importantes et des baisses de prix sur leurs produits. Pour certains produits matures, les baisses de prix répétées peuvent accélérer la délocalisation des sites de production, cette dernière n'étant plus rentable en France.

Les entreprises pharmaceutiques qui souhaitent investir en France se heurtent également à trois problématiques :

- une régulation complexe et instable : le cadre réglementaire change tous les ans au gré des LFSS successives. Cela peut rendre difficile les projections pour les industriels qui réalisent souvent des investissements à long terme.

- des coûts de production élevés et une main d'œuvre qualifiée rare. Il existe dans le secteur des difficultés de recrutement sur certains métiers comme les affaires réglementaires ou la pharmacovigilance.
- une rentabilité faible : la France a les prix des médicaments parmi les plus bas et la fiscalité la plus importante en Europe. Cette fiscalité représente 26% du chiffre d'affaires réalisé par les laboratoires. [68]

D. Une politique de régulation des prix inefficace ?

En 2020, la Sécurité sociale finançait 79,8 % de la consommation de soins et de biens médicaux [37]. D'après le rapport de l'Organisation de coopération et de développement économiques sur l'état de santé de l'Europe publié en 2022, la France est le pays européen qui consacre le plus gros pourcentage de son PIB dans les dépenses publiques de santé. Les prévisions de dépenses pour 2070, placent la France loin devant les autres pays avec presque 10% du PIB consacré à la santé. [38]

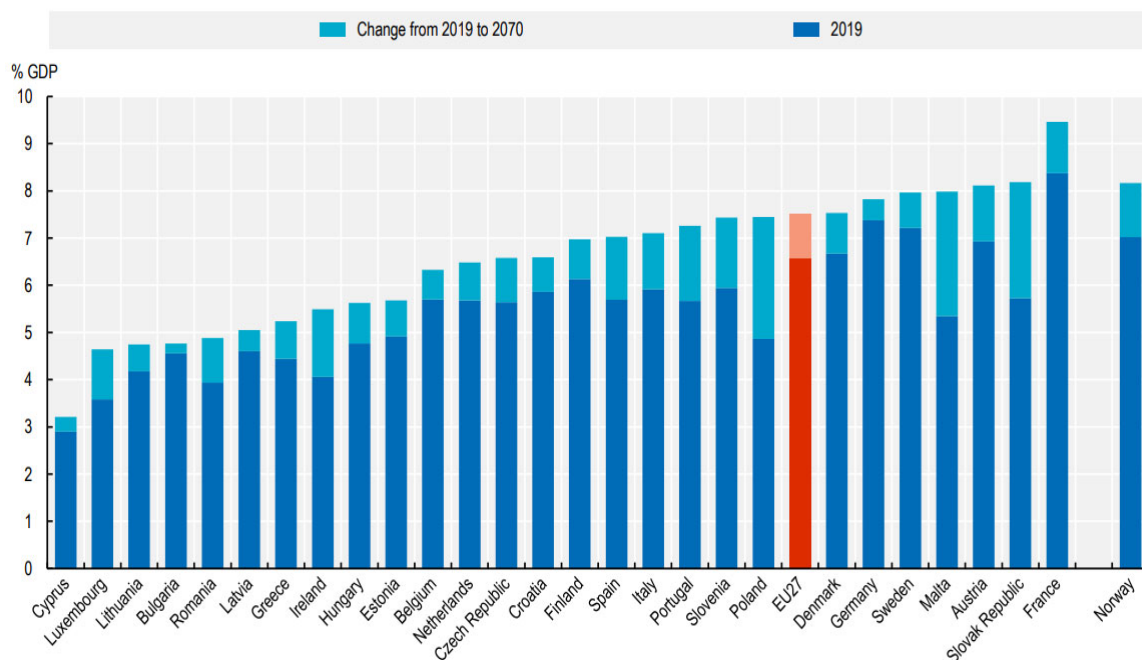


Figure 2 : Part des dépenses publiques consacrées aux soins de santé (% PIB) - issu du rapport "Health at a Glance Europe 2022 », OECD/ Union Européenne. [38]

Les données nationales notamment le rapport « Charges et Produits » de l'Assurance maladie permettent de dresser un historique du déficit de la branche maladie depuis 2006. La figure ci-dessous permet de constater que l'état d'équilibre avait presque été atteint en 2018 et 2019. Cependant, la crise de la COVID a entraîné une augmentation imprévisible des dépenses avec un déficit de plus de 30 milliards d'euros en 2020. Ce déficit a été porté par les dépenses liées aux tests antigéniques et PCR et aux vaccins pris en charge à 100% par l'Assurance maladie. [12]

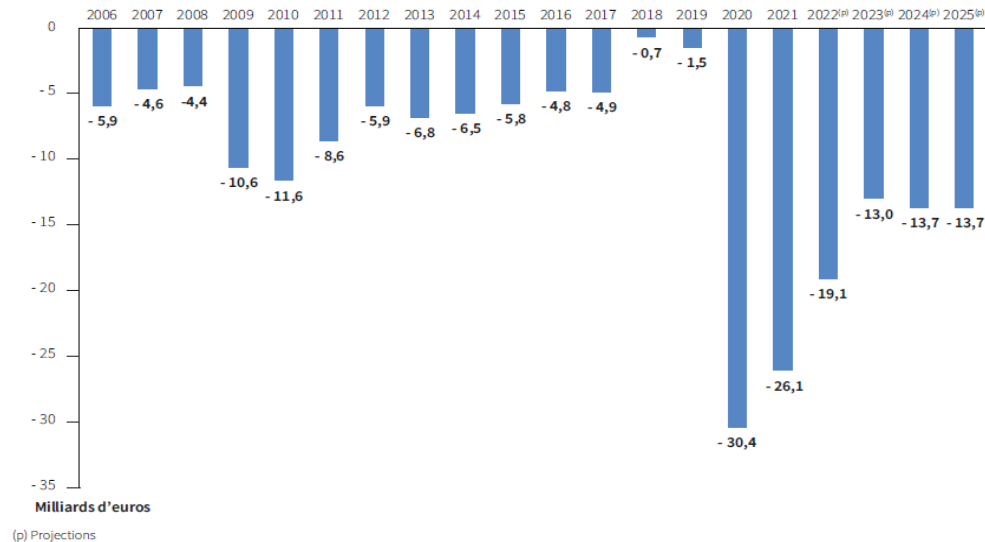


Figure 3: Historique du solde de la branche maladie depuis 2006 (milliard d'euros) - issue du rapport *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses de l'Assurance Maladie* » CNAM 2022. [12]

Depuis, les LFSS successives tentent de mettre en place des mesures pour retrouver un état d'équilibre sur la branche maladie qui représente actuellement le déficit le plus important de la sécurité sociale [39]. Parmi ces mesures, on retrouve celles portant sur les médicaments, notamment la baisse de prix qui est un facteur important d'économie. Entre 2015 et 2017, elle représente plus de la moitié des économies attendues dans l'ONDAM portant sur le médicament [69]. En plus des baisses de prix systématiques induites par la fin de la période d'exclusivité commerciale des princeps, le CEPS a chaque année la responsabilité d'orchestrer des baisses de prix globales en négociant avec les laboratoires. Entre 2010 et 2020, l'augmentation des remises et les baisses de prix ont permis de limiter les dépenses nettes de l'Assurance maladie pour les médicaments avec une croissance presque nulle sur la décennie [70]. En 2022 le CEPS a ouvert 444 dossiers de baisses de prix concernant 1625 présentations, cela correspondait à 48% des dossiers ouverts sur l'année. Selon le calcul du CEPS ces baisses de prix représentent pour 2022 849 millions d'euros d'économies dont 686 millions dans le champ de l'ONDAM ville

[22]. D'autres leviers d'économies existent, par exemple, l'orientation vers des médicaments génériques et biosimilaires ou le contrôle des volumes de prescription. Cela est plus difficile du fait de la liberté de prescription des médecins.

L'effet de ces baisses de prix peut être contrebalancé par l'effet structure, c'est-à-dire le déplacement de la prescription des médicaments vers les spécialités plus récentes, souvent plus chères, qui font l'objet de promotion par les laboratoires. Cet effet structure ne peut pas être totalement maîtrisé par les pouvoirs publics car il est très dépendant des innovations qui arrivent sur le marché. Cependant il peut être contrôlé indirectement pour les médicaments avec des ASMR IV et V dont les prix sont fixés sur la base des comparateurs. Les baisses de prix des médicaments anciens impactent les négociations de prix des nouvelles molécules [70].

Par ailleurs, une des problématiques rencontrées par l'Assurance maladie et le contrôle des indications de remboursement pour les spécialités délivrées en ville. Un certain nombre de médicaments sont prescrits en dehors de leurs indications remboursables ou de leur place dans la stratégie thérapeutique. Cela crée des dépenses supplémentaires pour l'Assurance maladie qui ne peuvent pas toujours être maîtrisées par des actions ou des remises négociées avec les laboratoires.

Les différents mécanismes de régulation mis en place pour limiter les dépenses de la sécurité sociale sur les médicaments ne sont pas suffisants pour compenser le déficit qui se creuse chaque année. Pour avoir un système pérenne ce dernier doit être repensé pour s'adapter aux problématiques actuelles d'accès au marché, d'attractivité du territoire et être plus résistant aux crises.

Partie III : Quelles évolutions pour la politique de fixation du prix des médicaments en France ?

A. Les pistes d'évolution inspirées des autres pays européens

Bien que, pour certaines spécialités, l'évaluation du dossier de demande d'AMM soit faite de manière centralisée par l'EMA, les politiques d'accès au marché des médicaments sont la responsabilité de chaque Etat membre. Il existe donc autant de dispositifs de fixation des prix que de pays membres de l'union européenne. Chaque système essaie de répondre au mieux aux exigences du pays mais cela peut être pertinent de s'intéresser aux politiques de régulations d'autres Etats membres pour améliorer notre système d'accès aux médicaments.

Lorsque l'on observe les modalités de fixation des prix et de remboursement des pays de référence européens utilisés par le CEPS, on constate que l'Italie et l'Espagne disposent de systèmes de régulation assez similaires au système français. Dans ces pays une évaluation clinique et économique des spécialités est effectuée avant la commercialisation. Comme en France ce sont deux entités distinctes qui réalisent ces évaluations, l'une permettant de déterminer l'éligibilité au remboursement et la seconde de fixer et négocier les prix. Ensuite ces informations sont publiées aux journaux officiels nationaux. En Espagne et en Italie cette séquence administrative proche de la séquence française, entraîne aussi des délais d'accès aux médicaments qui peuvent être prolongés. [12]

Il existe cependant des différences avec la France en termes de régulation. En Italie, pour certains médicaments placés sous surveillance, le financement des produits est conditionné au recueil et à l'enregistrement de plusieurs données. Ces données peuvent être démographiques, cliniques ou concerner la prescription et la dispensation du traitement. Elles permettent la constitution de registres de suivi de l'utilisation des médicaments. Ces contrats d'accès au marché sont beaucoup utilisés en Italie, permettant de mieux moduler les prix et les remboursements. De la même façon, la Catalogne a mis en place dès 2011 des registres pour les patients traités par des molécules onéreuses. Ces molécules de réserve hospitalière ne sont remboursées que si certaines informations sont renseignées par les médecins cliniciens dans le registre « Patients Tractats » [40]

Ces deux pays sont pionniers en termes de recueil et de prise en compte des données de vie réelle dans le financement des médicaments. Ils ont mis en place des systèmes robustes pour

contrôler l'usage de médicaments onéreux ou soumis à une surveillance renforcée. Ces types de régulations tendent à être de plus en plus utilisés en France, il faudra donc développer les outils adaptés comme en Espagne et Italie.

L'Allemagne et l'Angleterre ont des systèmes très différents. En Allemagne, la prise en charge des médicaments ayant obtenu une AMM est immédiate. Les mécanismes de régulation apparaissent à posteriori de la mise sur le marché. Le prix des médicaments innovants est fixé librement par les exploitants et leur prise en charge nationale est de 100% pendant la première année de commercialisation. En parallèle, une évaluation clinique de la spécialité est réalisée, cette évaluation vise à déterminer un niveau d'ASMR par rapport à un comparateur. Après un an de commercialisation, au regard de l'ASMR obtenue, un prix maximum de remboursement est négocié entre les industriels et la Fédération nationale des caisses d'assurance.

En Angleterre, chaque médicament fait l'objet d'une évaluation médico-économique par le National Institute for Health and Care Excellence avant sa mise sur le marché. Les prix des nouveaux médicaments sont fixés librement par les industriels dès la fin de cette évaluation. Des régulations et des baisses de prix sont ensuite régulièrement appliquées. Des remises sont prévues pour limiter la croissance des ventes. [12].

Comme évoqué précédemment la politique allemande en fait un pays extrêmement attractif pour les industriels. De nombreux médicaments innovants y sont commercialisés avec des délais d'accès au marché plus courts qu'en France. La LFSS 2022 a introduit le dispositif d'accès direct en expérimentation pour 2 ans qui permet pour certains médicaments d'être pris en charge à 100% dès l'avis de CT. Cet accès direct a été peu utilisé par les industriels mais le recours à ce type de dispositif gagnerait à être plus encouragé pour permettre un accès à l'innovation rapide pour les patients [30].

D'autres systèmes européens sont également intéressants à étudier. En Suède par exemple, c'est le *valued-based pricing* qui est utilisé. Le critère principal d'évaluation pour déterminer la valeur du médicament va être son efficacité en vie réelle basée sur les *quality-adjusted life year* (QALY). Les QALY peuvent être définies simplement par les années de vie en bonne santé gagnées avec les traitements. [41] Comme en France, la Suède dispose d'un système de solidarité nationale pour tous ces résidents, financé par des taxes, aucune n'étant spécifique à la santé. C'est l'Agence des prestations dentaires et pharmaceutiques (TLV) qui a la charge de déterminer si les produits peuvent être remboursés et à quel prix. Pour cela les laboratoires déposent un dossier dans lequel ils demandent un prix, soutenu par une étude médico-

économique. Si la TLV estime que le prix demandé est justifié par la valeur thérapeutique du traitement et permet d'être efficient en matière de coûts, ce dernier est accordé. Ainsi en Suède, il n'y a pas de comparaison avec les prix des autres pays européens et les coûts de productions ne sont pas pris en compte, seule la valeur du traitement est estimée. Après de potentielles négociations, si la TLV accepte le dossier déposé par le laboratoire, la spécialité est ajoutée sur une liste positive donnant droit à un remboursement sur la base d'un prix de référence. Dans le cas où la demande du laboratoire est refusée, par exemple si le prix requis est trop élevé, un nouveau dossier pourra être déposé.

En Suède, lorsque les médicaments sont inclus dans le système de remboursement, cela ne signifie pas que le patient n'a plus de reste à charge. Les coûts sont partagés entre les patients et le système d'assurance national. Des paliers de prise en charge sont définis en fonction de l'inflation pour des périodes de 12 mois.

La stratégie de régulation des coûts en Suède est basée sur les génériques. La substitution est obligatoire pour les pharmaciens. Ils doivent toujours dispenser le médicament le moins cher du groupe générique. Chaque mois, un « produit du mois » est désigné, correspondant au produit listé le moins cher qui doit être délivré. Le laboratoire doit alors assurer l'approvisionnement du marché, des back up peuvent être désignés en cas de rupture. Ce système encourage donc une grande compétition sur les prix entre les fabricants appartenant au même groupe générique. Une fois que cette compétition permet de faire baisser le prix de vente de référence d'au moins 70%, l'autorité de santé suédoise fixe un prix plafond pour toutes les spécialités du groupe. Ce prix correspond à 35% du prix du médicament de référence avant l'arrivée des compétiteurs. Depuis 2014, pour les spécialités de plus de 15 ans sans générique, des réductions de prix de 7,5% peuvent être appliquées. [42]

La fixation du prix en Suède est basée sur un seul critère la valeur du traitement en vie réelle. En France, les QALY ne constituent pas un critère pris en compte dans la doctrine de la HAS. Des progrès peuvent donc être fait pour mieux intégrer les données de vie réelle à notre système de régulation.

La régulation des prix suédoise se fait via une concurrence forte sur les génériques. En France l'administration des prix limite ces effets de concurrence et la pénétration des génériques est encore faible par rapport aux autres pays européens. Elle était de 29% en volume pour le marché de ville en 2021 [71]. Cela s'explique car les molécules possédant un générique ne font plus l'objet de promotion, la prescription s'oriente donc vers les princeps de la classe sans générique qui ne peuvent pas être substitués [70].

Chaque pays européen possède sa propre politique de régulation des prix. Une des constantes est la prise en charge de la totalité ou d'une partie des dépenses liées aux médicaments par un mécanisme de solidarité nationale.

Le système français est basé sur l'évaluation de l'efficacité et de l'efficience d'un médicament par rapport à des comparateurs internes et en utilisant des références européennes. L'Assurance maladie, les mutuelles et le tiers payant mis en place dans les officines permettent aux patients d'accéder aux traitements sans reste à charge. Comme évoqué précédemment, ces étapes peuvent limiter la rapidité d'accès au marché des produits ainsi que l'attractivité du marché français. Il est plus aisé pour un laboratoire de commercialiser son produit dans un pays où les prix sont libres ou dans un pays où les dossiers de demande de prise en charge sont moins lourds à construire.

De plus, plusieurs pays dont la Suède appliquent un système de copaiement des traitements entre les patients et l'état. Cela permet de contrôler les dépenses de remboursement nationales en responsabilisant les patients sur leur santé et le coût des médicaments. La fixation d'un plafond annuel limite raisonnablement les dépenses pour les patients. Le rapport *Health at a Glance Europe 2022* de l'OCDE montre les types de financement des produits de santé par pays. On remarque que la France est un des pays où la proportion de médicament payée par les patients est la moins grande.

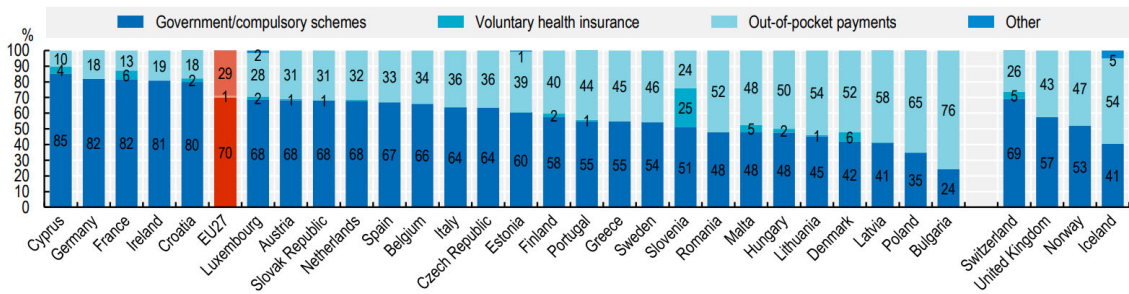


Figure 4: Différents types de financement des produits pharmaceutiques en 2020 en Europe (%) - issue du rapport « Health at a Glance » 2022, OCDE/ Union Européenne [38]

La France se place également parmi les pays avec le montant de dépenses en médicament par habitant et par an le plus élevé :

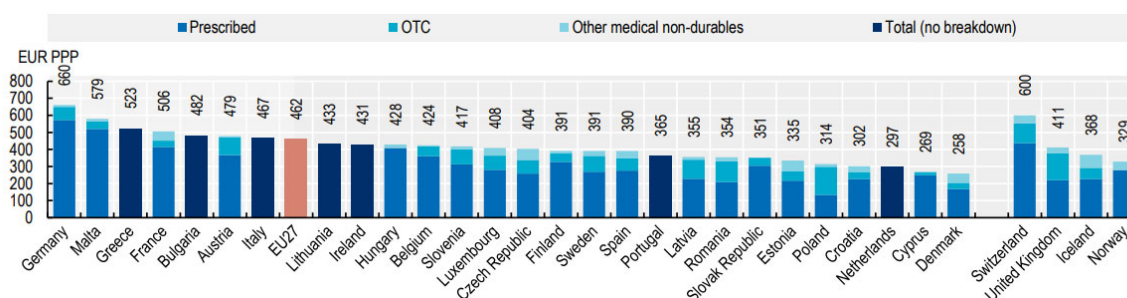


Figure 5: Dépenses par habitant et par an en produits pharmaceutiques en 2020 (euros) - issue du rapport « health at a Glance » 2022, OECD/ Union Européenne [38]

Il est difficile méthodologiquement de faire des comparaisons internationales des prix des médicaments car il existe une grande hétérogénéité sur les présentations commercialisées. Il n'est donc pas aisé de construire un échantillon comparable et représentatif pour tous les pays comparés. Les études menées tendent à montrer que les prix faciaux des princeps en France sont inférieurs en moyenne aux prix des marchés comparables. Les prix des génériques français semblent dans la moyenne des prix européens. Cependant dans ces comparaisons les remises ne sont pas prises en compte, or elles jouent un rôle considérable dans la régulation des prix et gagneraient à être incluses dans les études [70, 72,73].

Ces données combinées permettent de comprendre que les dépenses publiques de la France pour financer les médicaments font partie des plus importantes en Europe. Fort de ce constat, le système français est en pleine transformation pour essayer d'optimiser ces dépenses, des nouvelles méthodes sont ainsi mises en place.

B. La prise en compte des données de vie réelle

a. Le Personalized Reimbursement Model

L'une de ces expérimentations est le programme « Personalized Reimbursement Model » ou PRM, soutenu par le laboratoire Roche. Le PRM, mis en place dès 2014, est une étude non interventionnelle rétrospective qui a permis de récolter des données robustes. Ces données

avaient pour objectif de construire des cohortes de patients traitées par différentes lignes thérapeutiques pour les cancers du sein et des poumons. Ce sont les données de 130 centres médicaux en France qui ont pu être recueillies et colligées représentant 30 730 patients entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 décembre 2019. L'objectif de cette plateforme était la collecte de données de vie réelle permettant de compléter les données des essais cliniques randomisés pour plusieurs traitements. Cela afin de proposer des modèles de paiement alternatifs pour le trastuzumab, l'association trastuzumab-emtansin ou pertuzumab pour le cancer du sein et bevacizumab ou atezolizumab pour le cancer du poumon. [44] Ce projet est inspiré des actions de l'autorité de santé italienne, qui a mis en place des registres pour les médicaments onéreux. [40]

Entre 2015 et 2018, les dépenses hospitalières pour les traitements anticancéreux ont augmenté de 52% pour atteindre un montant de 2,2 milliards d'euros. En parallèle sur la même période seulement 63% des thérapies innovantes en cancérologies ayant obtenu une AMM étaient totalement accessibles en France. Pour ces traitements coûteux avec un bénéfice clinique pouvant être majeur, les questions de l'accès et du contrôle des budgets de l'Assurance maladie sont prépondérantes. L'évaluation par la Commission de la Transparence et la fixation du prix sont donc des étapes cruciales pour permettre l'accès à ces innovations. Or, l'évaluation est basée sur les résultats d'études cliniques et ce modèle peut parfois être inadapté pour les thérapies en cancérologie. Les pertes de chances pour le patient sont importantes en cas d'échec de la thérapie, elles sont donc souvent évaluées en seconde intention voire en troisième ligne de traitement ; Il existe une forte variabilité inter-individuelle en oncologie avec des risques de résistances innées ou acquises aux médicaments du fait des nombreuses mutations présentes dans les tumeurs. De ce fait, il pèse une certaine incertitude sur l'efficacité réelle du traitement lors de l'évaluation du dossier de remboursement, rendant complexe la détermination d'un SMR et d'une ASMR qui sont supposés plus qu'ils ne sont prouvés. La détermination du prix est, quant à elle, effectuée par produit et non par indication. En cancérologie cela paraît inadaptée car les réponses attendues au traitement peuvent être extrêmement différentes en fonction des indications, des populations et des associations qui sont réalisées dans la pratique clinique. Réguler les prix en fonction de l'efficacité en vie réelle semble donc être un moyen pour optimiser les dépenses de l'Assurance maladie et garantir un accès au marché de la spécialité pour les patients. C'est pour répondre à ces besoins que le PRM a été mis en place.

Dans cette base, les caractéristiques de chaque patient étaient reliées à leur historique de traitement, leur diagnostic ainsi que le stade de leur cancer. Pour chaque traitement les populations cibles et les profils patients traités en vie réelle ont pu être analysés. Des données sur les utilisations hors AMM ou en combinaisons ont été récupérées tout comme des informations sur les bénéfices du traitement et leurs durées avec le nombre d'administration réalisées. Pour s'assurer de la transposition et de l'exactitude des données recueillies, trois critères ont été analysés :

- Le taux de remplissage des informations pour chaque patient. Pour cela, la proportion de données disponible pour chaque variable a été calculée.
- Le taux de couverture du territoire, c'est-à-dire la proportion de patients dont les données ont été enregistrées dans le PRM comparée au nombre de patients avec un diagnostic de cancer du sein ou des poumons sur la période de recueil des données. La comparaison a été faite sur la base des données du PMSI. Ce taux était respectivement de 48% et 33% pour les cancers du sein et du poumon.
- La représentativité des informations collectées. Pour cela, des hôpitaux de toutes les régions de France ont été intégrés à l'expérimentation pour que l'ensemble du territoire soit couvert.[44]

Les données de ce programme ont permis à Roche de négocier avec le CEPS en février 2019 le premier modèle de remboursement personnalisé en France. Le médicament concerné était l'atezolizumab, un anticorps inhibiteur de checkpoint dans le traitement de deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules. Appliqué à cette molécule le PRM a pour objectif de compiler plusieurs données : date d'initiation et arrêt du traitement, protocole utilisé, motifs de l'arrêt, afin d'obtenir une indication sur la durée réelle du traitement. Si cette durée de traitement est inférieure à un seuil défini entre le CEPS et Roche, le laboratoire devra rembourser les cycles de traitement car cela suppose que les bénéfices de la molécule ne sont pas suffisants. [45]

Ce modèle a pour vocation à être développé sur plusieurs indications pour un même produit afin d'aboutir à des accords de prix différents pour chacune. Cependant des limites sont observables, par exemple sur la collecte des données qui n'est pas faite harmonieusement sur le territoire et qui peut être difficile à cause de politiques restrictives de partage de données dans les établissements de santé. De nombreux biais et défis peuvent être associés à l'analyse de ces données notamment en lien avec la qualité et l'exhaustivité des données récoltées ou la

robustesse des résultats de l'analyse. Il est entendu que les études en vie réelle ont un niveau de preuve faible en comparaison aux études clinique multicentriques très contrôlées. [44]

En 2021, Roche c'est associé à Unicancer pour créer l'OncoDataHub avec l'objectif de mettre en place une plateforme de récolte et d'analyse de donnée en oncologie. Ce projet était basé sur la mutualisation des données du PRM et du projet ESME d'Unicancer. ESME étant un dispositif financé par plusieurs laboratoires permettant de regrouper des données de vie réelle sur les cancer broncho-pulmonaire, cancer du sein métastatique et cancer de l'ovaire. Avec l'OncoDataHub l'ambition de Roche et Unicancer était de disposer d'une plateforme de référence permettant de guider et faire évoluer la prise en charge des patients atteints de cancers. En 2024, aucune étude ou article n'a été publié sur la base de ce projet qui devait être opérationnel en 2022. Cela illustre la difficulté de la collecte et l'utilisation en pratique de ces données à l'échelle nationale. [46]

b. Les contrats de résultat et l'étalement des paiements

1. Le statut des MTI

La définition des médicaments de thérapie innovante a été introduite pour la première fois en Europe par le règlement européen (CE) n°1394/2007. Un comité d'évaluation spécifique à ces spécialités a été créé le *Committee for Advanced Therapies* ayant pour rôle de classifier les MTI et de fournir des évaluations scientifiques utilisées par le *Committee for Medicinal Products for Human Use* lors des évaluations d'AMM européennes. En 2009 la Directive n°2009/120/CE précise la définition et les catégories des MTI qui sont toujours utilisées aujourd'hui.

- **Médicament de thérapie génique** : ce sont les spécialités biologiques pour lesquelles le principe actif « *contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique* »¹.
- **Médicament de thérapie cellulaire somatique** : selon la directive 2009/120/CE une thérapie entre dans cette catégorie si elle possède les caractéristiques suivantes : « *contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle*

¹ Directive 2009/120/CE du 14 septembre 2009

de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur »¹

- **Médicament issu de l'ingénierie tissulaire** : ce sont les cellules et tissus d'origine humaine ou animale qui « *ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement (de tissus humains).* »¹
- **Médicament combiné de thérapie innovante** : ce sont les spécialités qui incorporent « *comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux [...] ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs [...] et sa partie cellulaire [...] doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs* ».¹

2. La fixation du prix des MTI

En France, les MTI sont des médicaments prescrits et dispensés uniquement au sein des établissements hospitaliers, et financés en sus des prestations prises en charge dans les groupes homogènes de séjour (GHS). Ces traitements, sont souvent à administration unique avec un bénéfice attendu sur plusieurs années. Ces thérapies ont pour ambition une guérison après une seule utilisation, leur coût est donc particulièrement important. Elles doivent normalement permettre d'éviter les dépenses de traitements cumulées pour les patients mais il existe une incertitude sur la tolérance et la persistance des effets à long terme de ces thérapies avec une forte variabilité interindividuelle. De ce fait, en 2023, la loi de financement de la sécurité sociale a introduit de nouvelles modalités de financement pour ces MTI. L'article L 162-16-6 du code de la sécurité sociale a été modifié pour y ajouter la partie suivante relative aux médicaments de thérapie innovante.

« V.-A.- Lorsque le prix demandé par l'entreprise [...] concernant les médicaments de thérapie innovante [...] est supérieur à un seuil [...] le coût de ce traitement est fixé par convention ou, à défaut, par décision du Comité économique des produits de santé.

¹ RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 du 13 novembre 2007

B.-Le médicament [...] est remboursé aux établissements de santé [...] sous réserve des adaptations suivantes :

1° Le tarif de responsabilité est fixé, [...] de manière à ce que le montant correspondant au nombre d'unités de médicaments multiplié par leur tarif de responsabilité soit inférieur à un forfait de thérapie innovante fixé par arrêté [...].

2° Le prix limite de vente [...] est égal au tarif de responsabilité.

C.-Lorsque le montant du coût de traitement [...] est supérieur au montant correspondant au nombre d'unités de médicaments multiplié par leur tarif de responsabilité, un ou plusieurs versements successifs sont réalisés annuellement pour le compte de l'Assurance maladie [...]

Le nombre, les montants, les conditions et les échéances de ces versements sont fixés par la convention [...] et tiennent compte des données d'efficacité du médicament concerné, notamment celles mentionnées spécifiquement à cet effet dans l'avis de la commission [...].

En cas d'échec du traitement pour un patient, notamment en cas de décès, ou en cas d'administration concomitante ou séquentielle d'un autre traitement à même visée thérapeutique, les versements cessent. Le montant du coût de traitement, déduction faite des remises conventionnelles versées [...] ne peut alors être supérieur au coût net des traitements à même visée thérapeutique, [...] sur la période considérée.

Lorsque le montant du coût du traitement [...] est supérieur au montant correspondant au nombre d'unités de médicaments multiplié par leur tarif de responsabilité, la prise en charge du médicament par l'Assurance maladie s'effectue, d'une part, par le remboursement de l'établissement de santé sur la base du tarif de responsabilité pour chaque unité de médicament, [...] d'autre part, par un ou plusieurs versements à l'entreprise »¹

Cet article prévoit donc des modalités différentes de fixation du prix pour les MTI pour lesquels un montant seuil appelé forfait de thérapie innovante est défini par arrêté. Ce montant correspond au coût maximum du traitement pour les hôpitaux. Le tarif de responsabilité fixé par convention entre le laboratoire est le CEPS multiplié par le nombre d'unité vendues doit être inférieur à ce seuil. L'article 15 de l'accord cadre permet de définir les règles supplémentaires qui s'appliquent à ces thérapies en termes de comparateur, incertitude et remises.

¹ Article L 162-16-6 du code de la sécurité sociale

Si le prix demandé par les industriels est supérieur au seuil, un coût de traitement est également déterminé par convention avec le CEPS. Les coûts supplémentaires de ces thérapies sont pris en charge par l'Assurance maladie avec des paiement échelonnés selon l'efficacité en vie réelle du traitement pour chaque patient. En cas d'échec du traitement c'est-à-dire décès du patient ou introduction d'un traitement concomitant le coût du traitement ne peut être supérieur au coût des autres traitements à même visée thérapeutique. Dans ce cas la prise en charge s'arrête et les laboratoires peuvent être amenés à rembourser l'Assurance maladie. La responsabilité de recueil des données est portée par les entreprises commercialisant les MTI.

Avec la LFSS de 2023, c'est la première fois qu'apparaît un cadre légal pour les contrats de performance ou de résultats qui avaient auparavant uniquement une dimension conventionnelle comme avec le PRM utilisé par Roche. [47].

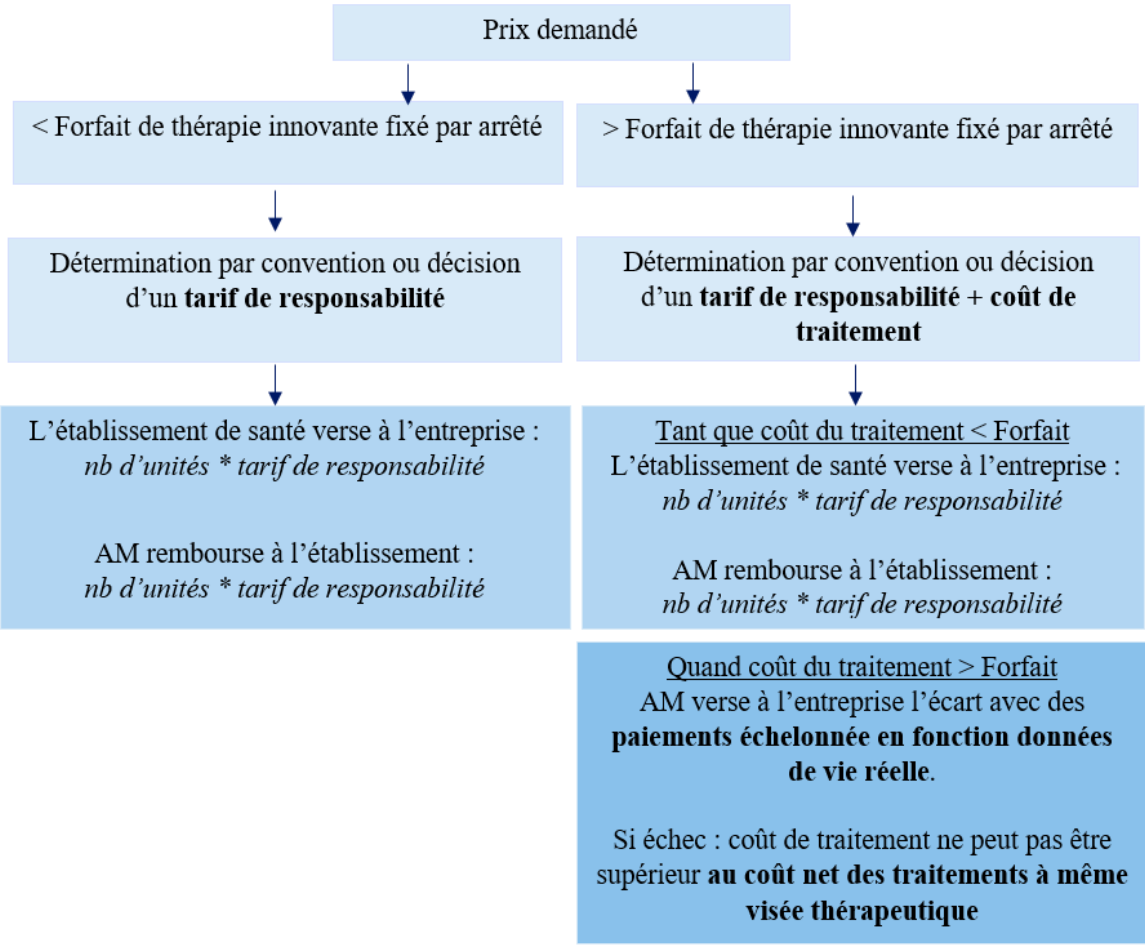


Figure 6: Synthèse des modes de financement des MTI

L'approche est ici différente de celle des mécanismes de « gestion de l'incertitude » prévus dans l'article 16 de l'accord-cadre et qui ne sont envisagés que si la HAS estime que des incertitudes demeurent pour transposer les résultats cliniques en vie réelle. L'idée des contrats de « gestions de l'incertitude » n'est donc pas de permettre un étalement des paiements mais de réduire le risque de dépenses non efficientes pour l'Assurance maladie. Ces contrats sont peu utilisés dans les faits, dans son dernier rapport d'activité le CEPS indique qu'aucun contrat de gestion de l'incertitude n'a été signé sur l'année 2022. Au contraire, un des objectifs des contrats de performance pour les MTI est le lissage des dépenses par échelonnage des paiements pour la sécurité sociale, certains traitements pouvant valoir plus d'un million d'euros par patient. [22, 74]

3. Les limites de ce mode de financement

La particularité des MTI rend légitime la mise en place de nouvelles modalités de financement. La proposition de la LFSS 2023 est un premier pas vers un nouveau système de prix et de remboursement des innovations en santé mais des limites peuvent être identifiées.

La première est la question de l'évaluation initiale de l'efficacité de ces traitements. Sur quels critères se base la HAS pour définir la valeur de ces thérapies qui sont souvent pour des indications restreintes, et évaluées sans comparateur et un nombre limité de patients ? De nombreuses incertitudes persistent au moment de l'évaluation par la Commission de la Transparence et de l'attribution d'un SMR et d'une ASMR. [47] Il y a alors un basculement de la preuve sur le post AMM avec une nécessité de réévaluer le traitement en vie réelle. Bien que la doctrine de la HAS précise que « *L'étude clinique randomisée reste le schéma de référence pour démontrer l'efficacité d'un médicament* » [15] un plan d'action médicament innovant a été mis en place à partir de 2020. Ce plan est composé de 6 mesures pour faciliter le déploiement des innovations tout en s'assurant qu'elles ne présentent pas un risque pour les patients. La possibilité pour la CT de rendre des avis conditionnels figure parmi ces mesures. De cette façon, les innovations peuvent être mises à disposition des patients, notamment pour les maladies graves avec des besoins médicaux non couverts. Les avis conditionnels entraînent un suivi renforcé des patients et une réévaluation rapide de la spécialité. La deuxième mesure est le suivi des médicaments en vie réelle via des registres ou des études observationnelles. La HAS précise cependant que ces données sont complémentaires des essais cliniques qui demeurent la référence pour permettre de juger l'efficacité d'un produit. Il est dit que les données de vie réelle « *permettent, en premier lieu, d'observer dans quelle mesure les conditions des essais sont vérifiées dans la vraie vie.* » Ici les données recueillies pendant les accès précoces ou

compassionnels permettent de compléter les données issues des études cliniques lors du dépôt d'un dossier à la CT. Ces données seront prises en compte par la HAS mais un niveau de preuve inférieur leur sera attribué. Lors des réévaluations des médicaments la Commission de la Transparence accorde un niveau de preuve supérieur aux données issues de méta-analyses ou d'études cliniques menées après la commercialisation. Le poids des données de vie réelle semble donc réduit. [48]

Par ailleurs, la mise en place du contrat de résultat ne concerne que les spécialités qui répondent à la définition de MTI au sens du droit européen. Cela couvre donc un nombre limité de thérapies onéreuses, et seuls les médicaments dépassant le seuil du forfait de thérapie innovantes sont éligibles à de tels contrats. Dans les faits, tout porte à penser que cela ne limitera pas réellement les dépenses de l'Assurance maladie mais que cela permettra seulement d'étaler ces dernières dans le temps. Il faudra étudier ce mode de financement sur plusieurs années pour connaître la durée moyenne des paiements échelonnés et le nombre de MTI qui entrent dans la catégorie « échec de traitement » pour évaluer l'impact de ce système sur les finances de l'Assurance maladie. [47]

Le forfait de thérapie innovante est un montant unique fixé par arrêté. Or les médicaments classés MTI présentent des profils très différents et donc des revendications de prix certainement hétérogènes. Afin de mieux maîtriser les dépenses, un système avec des régulations plus fines et personnalisées pourraient être envisagé.

Enfin, ce mode de financement semble adapté aux grandes entreprises, mais l'étalement des paiements pourrait être un frein pour les laboratoires de petites tailles ou les start-ups. Ces derniers avancent parfois beaucoup de frais en recherche et développement et peuvent rencontrer des difficultés à trouver un état d'équilibre financier à court terme si le remboursement de leur innovation n'est pas immédiat.

4. Vers un système de prix de plus en plus focalisé sur les données de vie réelle

Nous observons actuellement un changement de paradigme du système de soin. Les thérapies innovantes sont de plus en plus nombreuses et n'ont plus pour objectif de soigner ou prolonger l'espérance de vie des patients atteints de cancer ou de maladie rare mais de les guérir. Le gouvernement et la HAS sont déjà dans une dynamique de transformation des mécanismes de déterminations des prix et remboursement en France, mais ces démarches ne permettent pas

encore de limiter les dépenses de l'Assurance maladie. Développer l'évaluation en vie réelle est une nécessité déjà évoquée en 2016 dans l'avis du Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie portant sur l'innovation qui estime que ces données représentent « *une opportunité pour renforcer les pratiques de réévaluation rapide des produits ou de groupes de produits et évaluer plus globalement des stratégies de prise en charge* ». [49]

Depuis 2012 les accords-cadres successifs prévoient l'intégration des données de vie réelle dans les clauses de prix avec l'apparition en 2015 des « contrats de performance ». Dans l'accord cadre de 2021 une distinction est faite entre ces « contrats de performance », définis à l'article 15 pour les médicaments orphelins, qui expriment un engagement des industriels sur un résultat. L'évaluation de ce dernier est basée sur des indicateurs et les données des registres, ils sont mis en place lorsqu'une variabilité inter-individuelle est attendue sur les bénéfices du traitement. En 2021, apparaît l'article 16 qui met en place un deuxième type de contrat, les contrats de gestion de l'incertitude. Ils sont un moyen de partager ou transférer le risque entre les laboratoires et la sécurité sociale notamment lorsqu'un doute persiste sur la transposabilité des données en vie réelle de certaines variables observées pendant les essais cliniques. Ici des études cliniques spécifiques peuvent être mises en place pour lever l'incertitude persistant sur la variable qui la porte.

En 2021 la réforme de l'accès précoce oblige les entreprises et, par conséquent, les professionnels de santé utilisant le produit à recueillir des données de vie réelle et mener des études observationnelles pour les AP pré-AMM. Le but de ces mesures successives est d'élargir les connaissances sur les produits pour améliorer la gestion des risques et des incertitudes. [75]

C'est dans ce contexte qu'arrivent les contrats de résultats mis en place pour les MTI. Ils sont le premier pas vers un système de santé régulé par les données de vie réelle qui seraient mieux prises en considération versus les données issues d'études clinique.

- Quelles pathologies ?

Depuis une dizaine d'années, les initiatives se multiplient sur le territoire pour essayer de créer des bases de données fiables. C'est le cas du PRM qui a déjà été évoqué, mais on peut citer également des programmes régionaux comme en Franche-Comté où un système d'information unique pour la prise en charge des patients en cancérologie a été mis en place avec une harmonisation des pratiques sur le territoire.

L'oncologie, du fait des médicaments onéreux et des réponses très variables des patients est un domaine thérapeutique de choix pour ce type d'initiative. La chronicisation de la maladie avec la multiplication des phases de traitements nécessite une approche plus intégrée et plus globale pour créer des parcours de soins adaptés à chaque malade. Les données de vie réelle jouent un rôle majeur dans la mise en place de cette médecine de précision qui se développe et pour laquelle la détermination des coûts de traitement est un enjeu clé. [50]

En dehors de la cancérologie ou des MTI, l'analyse des données de vie réelle peut représenter un atout dans la prise en charge et la détermination du coût de traitement d'autres pathologies. C'est le cas des maladies chroniques, souvent multidimensionnelles pour lesquelles les données de vie réelle permettent d'évaluer l'efficacité et l'efficience des traitements à long terme mais peuvent être également utilisées pour suivre le bon usage des thérapeutiques. A l'échelle nationale le programme M4P diabète (Médecine Personnalisée, Préventive, Prédicative et Participative) soutenu par le Ministère de l'Economie a été créé avec pour ambition d'améliorer la prise en charge du diabète et de permettre la détection de marqueurs prédictifs pour le suivi des médicaments utilisés. [40]

- Quelles données de vie réelle ?

Bien que pour certains usages la valeur des données de vie réelle est reconnue, comme le suivi de pharmacovigilance, la Commission de la Transparence considère souvent que les études de vie réelle ne permettent pas de tirer de conclusions robustes sur l'efficacité d'un produit du fait de leurs biais. Ainsi pour utiliser les données de vie réelle afin d'évaluer l'efficience des thérapeutiques et donc moduler les prix il est nécessaire d'avoir des bases de données riches et exhaustives.

Aujourd'hui en France nous disposons de plusieurs bases de données :

Les études observationnelles : ce sont des études qui ne nécessitent pas d'intervention sur le mode de vie ou la prise en charge des patients inclus. Comme leur nom l'indique, elles consistent à observer, recueillir et comparer des données. Ces études peuvent être demandées par la Commission de la Transparence lors de l'avis initial, dans ce cas elles sont à la charge du laboratoire. Elles peuvent être coûteuses en fonction des objectifs et de la quantité de données à recueillir. Ces dépenses peuvent être anticipées par le laboratoire qui va vouloir les inclure dans le prix du médicament. La mise en place de ces études est souvent longue car le protocole

doit être validé par de nombreuses parties prenantes : la maison-mère du laboratoire, le conseil scientifique de l'étude, la CNIL, etc. Le recrutement peut également être une problématique pour ces études car les laboratoires doivent réussir à mobiliser les professionnels de santé sur le territoire et ce pendant toute la durée du recueil de données. Ce n'est pas dans l'habitude des médecins libéraux de participer à une recherche, si l'étude observationnelle doit être faite dans le cadre de soins primaire sa mise en place sera d'autant plus difficile. [40]

Les registres et les cohortes : Ils entrent dans la catégorie des études observationnelles. Les registres sont des bases de données anonymisées, ils se veulent en général exhaustifs d'une population géographiquement définie et possédant des caractéristiques communes. Ils sont constitués d'un nombre précis de données prédéfinies. Les cohortes représentent des échantillons de population. Elles permettent de suivre pendant une période déterminée l'évolution de pathologie ou l'apparition d'évènements dans la population étudiée [76]. La plupart des registres et des cohortes regroupent peu de patients car ils sont mis en place en suivant des initiatives locales et isolées, la rigueur méthodologique pour le recueil de données n'est pas toujours respectée. Selon le rapport sur les données de vie réelle, pour que ce type de bases de données puissent être utilisé avec un regard médico-économique il faut qu'elles soient construites autour de cet objectif pour s'assurer que les données collectées soient suffisamment exhaustives. Pour construire un registre ou une cohorte de qualité les investissements sont importants et les délais de recueil de données sont longs, ce ne sont donc pas des outils privilégiés pour permettre une analyse des données de vie réelle rapide et exhaustive. [40]

Les bases de données publiques :

- Le PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) regroupe des données médico-administratives recueillies de manières standardisées. Les champs de données retrouvées dans le PMSI portent sur la médecine, la chirurgie et l'odontologie ; les soins de suite et de réadaptation ; la psychiatrie et les hospitalisations à domicile. Le PMSI constitue une base de données avec des informations sur la prise en charge en ville et à l'hôpital mais de nombreuses données sont manquantes pour qu'il puisse servir de base fiable pour évaluer l'impact en vie réelle des technologies de santé. Ne sont pas inclus, par exemple, les médicaments des GHS et les données de biologie ou d'imagerie. Cela permet donc d'avoir une vision seulement partielle de la prise en charge des patients et des stades de leurs pathologies. [52]

- Le SNIIRAM (Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance maladie) regroupe les informations en liens avec le remboursement effectué par l'Assurance maladie en soin de ville. Le domicile, l'âge, le sexe du patient, la présence d'affection longue durée et les professionnels de santé impliqués dans les soins sont autant de données que l'on peut retrouver au sein du SNIIRAM. C'est aussi dans cet entrepôt de données que sont regroupées les informations sur les médicaments délivrés à l'officine et les montants dépensés par l'Assurance maladie. L'objectif de cette base est de fournir des informations sur les dépenses de l'Assurance maladie pour alimenter les décisions et la mise en œuvre des politiques de santé en France. [53]
- Le SNDS (système national des données de santé) est la fusion du PMSI, du SNIIRAM, de la Base de Causes Médicales de Décès (BCMD) et regroupe également des données relatives au handicap et des mutuelles. Le SNDS est sous la responsabilité de la CNAM et du Health Data Hub. Parmi ses finalités il y a la contribution à l'innovation et la prise en charge médico-sociale. En 2019, la loi relative à l'Organisation et Transformation du Système de Santé¹ à compléter le champ du SNDS en ajoutant toutes les données de santé qui bénéficient d'un financement de la solidarité nationale. [54]

Le Health Data Hub : c'est un groupement d'intérêt public créé par la loi du 24 juillet 2019. Un des objectifs de cette plateforme est de réunir, organiser et mettre à disposition les données issues du SNDS² et des bases de données publiques ou privées faisant partie du « catalogue du SNDS ». Le health data hub permet un accès simple et sécurisé aux données tout en garantissant la protection et la pseudonymisation des données. Chaque projet qui souhaite utiliser les données de cette plateforme est analysé par un comité d'expert et la CNIL pour évaluer sa pertinence scientifique et sa méthodologie. Seuls les projets ayant pour objectif d'améliorer la santé humaine sont retenus. [55] Par la quantité d'information qu'elle regroupe, cette base pourrait être utilisée pour mener des études sur l'efficacité des nouvelles spécialités commercialisées en France. Il faut toutefois vérifier qu'aucune information manquante, par exemple, les données cliniques qui ne sont pas transmises systématiquement, puisse empêcher une vision exhaustive de la prise en charge des patients. Actuellement ce type d'évaluation n'entre pas dans les champs prévus et listés dans le Code de la Santé Publique pour cette plateforme.

¹ Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019

² Article 41 XII de la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019

Le GERS : ou Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation Statistique est un groupement d'intérêt économique. Il a été créé par l'industrie pharmaceutique en 1974. Le GERS collecte et édite les données de vente et les tendances du marché pour les médicaments en France. Il est désigné comme tiers de confiance dans l'accord cadre CEPS-LEEM et dans ce cadre collecte auprès des laboratoires les informations relatives aux ventes de médicaments en ville, hors GHS et en rétrocession. Les données issues du GERS permettent actuellement de déterminer certaines politiques de prix des médicaments notamment le calcul de la clause de sauvegarde et des remises. Selon leurs informations, le GERS couvre 99% du marché, ce qui permet de garantir l'exhaustivité, la qualité et la représentativité des données. Couplées aux données cliniques des autres plateformes comme le SNDS, les informations sur les ventes des médicaments obtenues par le GERS pourraient être un atout pour une meilleure prise en compte des données d'efficacité en vie réelle dans les politiques de fixation des prix. [56]

En France, nous disposons de nombreux répertoires de données qui pourraient être combinés pour essayer de mieux prendre en compte les résultats en vie réelle dans la détermination du prix des médicaments. Cependant, il reste toujours des informations qui ne sont pas recueillies dans ces bases ce qui ne permet pas de couvrir tous les besoins pour ce type d'étude. Il manque notamment dans le SNDS des informations cliniques comme le diagnostic ou les facteurs de risques et paracliniques en l'occurrence les examens biologiques ou d'imagerie.[40] Ce constat avait déjà été fait lors de la mise en place du PRM de Roche qui cite plusieurs freins à la mise en place de ce type de projet. Parmi ces freins, la difficulté à recueillir des données de qualité, le manque de continuité dans la collecte et l'analyse des données et la complexité de générer des preuves robustes avec les données de vie réelle par rapport aux études cliniques randomisées. Ce manque de robustesse est notamment lié aux nombreux biais qui existent dans les études observationnelles. [40] Un autre frein en France est la difficulté d'accès aux données de santé pour les industriels. Selon le baromètre du LEEM près de 2/3 d'entre eux ont dû renoncer à un projet de recherche à cause du délai ou de la qualité des données accessibles. Les industriels évoquent par exemple plus d'un an pour accéder aux données du SNDS.[68]

- Quelle prise en compte des biais ?

Les biais sont des erreurs systématiques qui s'ils ne sont pas neutralisés peuvent fausser les résultats et les conclusions des recherches. Du fait de leurs conditions de mise en place les études observationnelles sont particulièrement exposées aux biais. Pour obtenir des conclusions robustes, il faut donc être vigilant lors de la construction de l'étude et discuter tous les biais

possibles dès l'élaboration du protocole. Il faut ensuite les prendre en compte dans l'analyse s'ils ne peuvent pas être évités. Pour les études de vie réelles les biais suivants peuvent être retrouvés :

- Le biais de sélection : il apparaît lorsque l'échantillon de population analysé n'est pas représentatif de la population que l'on souhaite étudiée et à laquelle on souhaite assimiler les résultats. Au sein des biais de sélection il y a, par exemple, les biais de diagnostic.
- Le biais d'information : Il s'agit d'erreurs systématiques dans le recueil ou l'enregistrement de l'information. Cela peut être lié directement à la personne qui a la charge de recueillir les données ou au mode de saisie de cette donnée.
- Le biais d'interprétation : il est essentiellement lié au biais de confusion qui se produit lorsque la présence d'une variable, non contrôlée ou non mesurée, influence à la fois le facteur étudié et le résultat. Cela crée une fausse impression de relation entre les deux et peut conduire à des conclusions erronées sur l'effet réel du facteur étudié sur le résultat de l'étude. Ce biais peut être neutralisé par l'identification des facteurs de confusion qui peuvent être associés à l'exposition et à l'évènement. L'âge, le sexe ou le niveau d'étude peuvent être des facteurs de confusions potentiels. Pour les études observationnelles où des groupes doivent être comparés des scores de propension basés sur les variables entraînant des biais d'interprétation peuvent être développés pour essayer de se rapprocher des comparabilités obtenues lors des essais cliniques randomisés. Il existe toutefois un risque avec cette méthode de ne pas identifier individuellement les variables qui ont un vrai impact sur le résultat et donc de ne pas mettre en évidence certaines relations de cause à effet.
- Biais lié au choix de la fenêtre de temps : Le choix de la durée de l'étude est primordial. Si la fenêtre de temps choisie est trop courte il y a un risque de sous-estimer les risques ou les effets associés à une exposition. En revanche si la période est trop longue il peut être difficile de distinguer l'effet lié à l'exposition du risque de base.
- Le biais de temps immortel : Le temps immortel correspond à une période de suivi au cours de laquelle l'évènement étudié ne peut survenir. Par exemple, on le retrouve dans les études de cohorte qui étudie l'effet des médicaments lorsqu'un délai sépare l'inclusion et le moment où le patient reçoit le produit pour la première fois. Les patients dans le bras « exposés » ne doivent pas présenter l'évènement pendant ce délai qui sera toutefois pris en compte dans période d'exposition. Il en résulte une sous-estimation du risque relatif qui peut donner l'illusion que le traitement est plus efficace ou mieux toléré que ce qu'il l'est en réalité. La prise en compte de ce biais est primordiale lors de l'analyse des données de

vie réelle, notamment si l'objectif de cette évaluation est d'étudier l'efficacité du traitement pour fixer sa valeur.

- Les données manquantes ; elles constituent une limite qui doit être discutée pour chaque étude afin d'en évaluer l'impact. Il existe plusieurs méthodes pour essayer de palier à ces données manquantes comme l'imputation probabiliste mais aucune de ces approches n'est pleinement satisfaisante aujourd'hui et ne permet de garantir un résultat robuste. [40, 57]

Le développement de l'intelligence artificielle et la numérisation quasi automatique des parcours de soins peuvent être des piliers sur lesquels s'appuyer aujourd'hui pour développer une base de données et des outils fiables. Nous entrons dans l'aire des « BIG DATA » avec des volumes de données recueillis de plus en plus importants. Le potentiel de ces sources d'informations est conditionné à la bonne structuration des bases et des moyens de collecte ainsi qu'à la qualité des données récupérées.[50]

- Quelles modalités de protection des données personnelles ?

En Europe l'utilisation des données personnelles et notamment des données de santé est soumise au respect du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Le règlement donne une définition des données de santé « *l'ensemble des données se rapportant à l'état de santé d'une personne concernée qui révèlent des informations sur l'état de santé physique ou mentale passé, présent ou futur de la personne concernée. Cela comprend des informations sur la personne physique collectées lors de l'inscription de cette personne physique en vue de bénéficier de services de soins de santé ou lors de la prestation de ces services [...] au bénéfice de cette personne physique; un numéro, un symbole ou un élément spécifique attribué à une personne physique pour l'identifier de manière unique à des fins de santé; des informations obtenues lors du test ou de l'examen d'une partie du corps ou d'une substance corporelle, y compris à partir de données génétiques et d'échantillons biologiques; et toute information concernant, par exemple, une maladie, un handicap, un risque de maladie, les antécédents médicaux, un traitement clinique ou l'état physiologique ou biomédical de la personne concernée, indépendamment de sa source, qu'elle provienne par exemple d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé, d'un hôpital, d'un dispositif médical ou d'un test de diagnostic in vitro.* »¹ Pour ces données, un principe d'interdiction de traitement s'applique sauf exception précisées dans le règlement et la loi Informatique et Libertés. Le cadre de traitement des

¹ Article 35, Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016.

données de santé est donc contraignant ce qui ajoute des difficultés pour la constitution de bases de données de vie réelle. Le recueil et la collecte de données doivent avoir des buts précis et définis en amont. Des formalités supplémentaires peuvent avoir lieu auprès de la CNIL pour pouvoir traiter et stocker ces données. Afin de guider les personnes en charge du traitement de ces informations, la CNIL a publié plusieurs référentiels méthodologiques comme le référentiel « entrepôt des données de santé » et des logigrammes pour indiquer quand des formalités supplémentaires sont nécessaires. (Voir Annexe 1)

Beaucoup de paramètres sont à prendre en compte pour assurer que les données de vie réelle recueillies sont robustes et respectent la réglementation en vigueur. En France, beaucoup de projets sont mis en place pour permettre une meilleure évaluation des coûts de traitements des médicaments innovants et onéreux. Il faut maintenant réussir à développer ce système pour qu'il puisse être également appliqué à un ensemble plus large de classes thérapeutiques comme les traitements de maladies chroniques. Une fois ces défis relevés il faut définir une méthodologie pour réussir à interpréter ces données et les utiliser à bon escient. La HAS et le gouvernement ont déjà commencé à travailler en ce sens.

L'évolution des technologies de santé va nécessiter une meilleure prise en compte de l'efficacité en vie réelle dans la détermination des politiques de santé et dans les orientations du CEPS et de l'Assurance maladie. Une meilleure utilisation des données peut également permettre de répondre à l'enjeu de l'accès au soin avec une optimisation des prises en charges de chaque patient. Une généralisation du système d'étalement des paiements en fonction des résultats de vie réelle peut également être une alternative pour permettre à l'ONDAM d'être respecté.

Actuellement il n'existe pas de définition européenne ni de méthode de recueil commune pour les données de vie réelle dans les pays membres de l'UE. Or une évaluation commune des technologies de santé va être instaurée en Europe, celle-ci reposant sur les données des études cliniques mais également sur des données de vie réelle qui pourront être fournies par les industriels. Cela suppose donc une harmonisation sur la complétude et la qualité des données évaluées [77].

C. La mutualisation des évaluations des technologies de santé en Europe

Un nouveau paramètre à prendre en compte dans l'évolution de la fixation des prix des médicaments en France est la mutualisation des évaluations des technologies de santé qui va être mise en place en Europe. Ces nouvelles modalités décrites dans le Règlement (UE) 2021/2282¹ concernent l'évaluation clinique des médicaments qui devra être réalisée de façon simultanée et conjointe pour tous les pays de l'Union Européenne. Le but de cette réglementation est d'homogénéiser et de fluidifier l'accès aux technologies de santé dans tous les pays de l'UE. Ainsi, une fois le règlement mis en application les instances nationales ne pourront pas réaliser une réévaluation des données déjà analysées, le rôle de la HAS sera alors d'apprécier la valeur ajoutée du médicament sur le marché français.

Le déploiement de ce règlement est prévu de façon progressive, dès janvier 2025. Les premières substances actives concernées sont les traitements du cancer et les MTI. Pour toutes nouvelles demandes d'AMM, l'évaluation commune sera réalisée en parallèle de l'évaluation du dossier d'AMM. L'objectif est d'obtenir les résultats de l'évaluation clinique en même temps que l'autorisation de mise sur le marché pour accélérer l'accès au marché des produits en Europe. Le dispositif sera ensuite progressivement déployé aux médicaments orphelins en 2028 puis à toutes les spécialités en 2030. [58] Le scope de l'évaluation serait déterminé pour chaque spécialités avec la population étudiée, le type d'intervention évaluée, les comparateurs utilisés et les critères pertinents pour cette évaluation.²

L'évaluation économique reste la compétence des états membres de l'UE conformément au Traité de Lisbonne, le contrôle des systèmes de santé étant une prérogative nationale.³ En France, il est difficile d'estimer l'impact de cette dissociation de l'évaluation clinique et économique sur le remboursement et le prix des médicaments qui sont aujourd'hui très liées [59]. Si l'on regarde les textes d'application du règlement on constate que la force contraignante de cette évaluation commune reste relative. La HAS disposera de liberté sur certains critères notamment le choix des comparateurs parmi ceux identifiés lors de l'évaluation commune. Les Etats membres auront le droit de demander des données complémentaires non évaluées au niveau européen si elles sont pertinentes pour réaliser leur évaluation locale [77]. La HAS se laisse ainsi le droit d'avoir un avis critique sur la méthodologie et l'évaluation réalisée au niveau

¹ Règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2021

² Ares(2024)1703728- Draft implementing regulation _05 Mars 2024

³ Traité de Lisbonne modifiant le traité sur l'Union européenne et le traité instituant la Communauté européenne, Lisbonne le 13 décembre 2007.

européen. Elle reste responsable de la détermination du SMR et de l'ASMR au niveau national selon sa doctrine actuelle qui n'est pas impactée par l'évaluation des technologies de santé à l'échelle européenne. En effet, les rapports produits dans le cadre de l'évaluation commune ne porteront pas, à priori, de conclusion forte sur les places dans la stratégie thérapeutique et la valeur du médicament par rapport aux comparateurs car ils devront être votés par consensus par tous les Etats membres. La grande diversité des systèmes de santé et des territoires au sein de l'UE limite donc l'impact de ces rapports [78]. Dans ce cadre on se demande si cette évaluation européenne arrivera à atteindre ses objectifs de fluidification et d'harmonisation de l'accès au marché des médicaments, les Etats devant s'engager à tenir compte des rapports d'évaluation sans que cela ne les empêche de réaliser leur propre analyse sur la base de données complémentaires fournies par les industriels ni ne les lie en matière de négociation des prix [77].

D. Une production publique des médicaments ?

Aujourd'hui la France se heurte à des problématiques d'accès notamment pour les médicaments innovants avec des accords de prix parfois difficiles à trouver. Selon le baromètre du LEEM, 81% des médicaments en primo-inscription dont le prix n'a pas été publié au Journal Officiel peuvent être considérés comme en impasse d'accès, c'est-à-dire qu'aucun accord de prix n'a été trouvé dans les 500 jours suivant l'avis de la Commission de la Transparence. Certains d'entre eux sont disponibles en accès précoce mais la majorité ne sont pas accessibles ce qui peut représenter une perte de chance pour les patients [68]. Ainsi, pour les spécialités pour lesquelles les discussions entre le CEPS et le laboratoire n'ont pas abouti on pourrait envisager la mise en place d'un transfert d'exploitation entre laboratoire et structures publiques. Cela est d'autant plus valable pour certains produits particulièrement onéreux comme les MTI, les coûts de fabrication pourraient être diminués en proposant une production par les structures publiques. Ces dernières pourraient distribuer le médicament à un prix équivalent aux coûts de production. L'accès au marché de spécialités innovantes pourrait de cette façon être possible en limitant les dépenses pour la sécurité sociale.

Des exemples de production publique de médicaments complexes existent à l'étranger. En Espagne, en février 2021, une équipe académique a obtenu une AMM pour une CAR-T développée et produite à Barcelone. Les cellules CAR-T sont des thérapies particulièrement onéreuses car elles ont un mode de production complexe : les lymphocytes du patient doivent être récupérés, congelés puis transportés, souvent à l'étranger, pour être génétiquement

modifiés, recongelés et renvoyés pour être injectés au patient. Leur production au sein d'un hôpital représente donc des économies importantes pour la sécurité sociale. Le prix de la CART académique espagnole s'élève à 89 290€, l'équivalent en France coûte 327 000€ si l'on se réfère au prix facial [64]. Il existe toutefois des contraintes techniques et de reproductibilité forte. Il faut également posséder au sein des établissements publics une main d'œuvre extrêmement qualifiée pour la mise en place de tels projets ce qui peut représenter de lourds freins.

E. Les marges et honoraires de distribution une piste d'optimisation ?

En France, pour chaque médicament remboursé il y a 2 prix publiés au journal officiel. Le PFHT qui correspond au prix fabricant, et le Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC) qui prend en compte les marges de distribution et la TVA. Dans les marges de distribution sont comptées les activités de vente en gros des grossistes répartiteurs aux officines et la dispensation des médicaments par les pharmacies, dans les 2 cas la marge est réglementée. [81]

Pour les grossistes, il s'agit d'une marge fixe, par boîte de médicament vendue, fixée par l'arrêté du 14 septembre 2020. Elle est égale à 6,93% du PFHT de la spécialité avec un minimum de 30 centimes et un maximum de 32,50 euros¹.

Pour les pharmacies d'officine le système applicable est un barème dit « dégressif lissé », c'est-à-dire que des taux de marges différents s'appliquent selon les PFHT du médicament. Ces taux sont définis par l'arrêté du 12 novembre 2018 et sont détaillés dans le tableau suivant².

Tableau 8 : Taux de marge applicables en fonction du PFHT du médicament pour les pharmacies d'officine _ issu de l'Arrêté du 12 novembre 2018

Pour la partie du PFHT Comprise entre (euros)	Coefficient HT (%)
0 et 1,91	10
1,92 et 22,90	13
22,91 et 150,00	6
150,01 et 1 600,00	6
Supérieur à 1 600,00	0

¹Arrêté du 14 septembre 2020, JORF n° 0227 du 17/09/2020

² Arrêté du 12 novembre 2018, JORF n°0264 du 15/11/2018

En plus de cette rémunération via les marges les pharmacies d'officine bénéficient d'une rémunération sur objectifs de santé publique pour améliorer la pénétration des médicaments génériques. Les pharmaciens reçoivent des honoraires sous deux formes :

- un forfait hors taxe par boîte : 1,02€ pour les conditionnements mensuels et 2,76€ pour les conditionnements trimestriels ;
- des honoraires par ordonnances, ceci dépendent de la complexité de l'ordonnance, du type de spécialités délivrées et de l'âge du patient. Cette rémunération est déconnectée du prix des médicaments et a été introduite en contrepartie d'une baisse des taux de marge. [79]

Avec la mise en place de ces honoraires le pharmacien perçoit lors de la délivrance des génériques la même rémunération en valeur que s'il avait délivré les princeps. Les dépenses globales de l'Assurance maladie ne sont donc pas sensiblement diminuée par la substitution des génériques.

Selon la Cour des comptes, ces rémunérations des grossistes et des pharmacies représentaient en 2015 près d'un quart des dépenses totales en ville pour les médicaments remboursables. [81]

Dans le système français les pharmacies d'officine ont la possibilité d'acheter directement les médicaments auprès des entreprises pharmaceutiques ou de leurs dépositaires. Ces ventes directes correspondent à environ 20% des achats des pharmacies [51] et leur permettent d'augmenter leurs revenus en percevant directement la marge de distribution attribuée habituellement aux grossistes répartiteurs. Afin d'optimiser les dépenses de l'Assurance maladie on pourrait imaginer de réduire la rémunération des pharmacies d'officine pour les produits en vente directe. Le pharmacien d'officine percevrait les mêmes marges que pour les produits qui suivent le circuit traditionnel et l'Assurance maladie n'aurait pas à prendre en charge les frais attribués aux grossistes, qui sont ici contournés. Cela permettrait également d'équilibrer les efforts de chaque partie prenante car jusqu'alors les mesures visant à diminuer les dépenses liées à la distribution portaient majoritairement sur les marges grossistes. Deux-tiers de la baisse des dépenses de l'Assurance maladie entre 2007 et 2015 s'est portée sur les marges de distribution revenant aux grossistes. [81]

En parallèle les entreprises pharmaceutiques font également bénéficier aux pharmacies d'officine de remises correspondant à une partie du CA qu'elles réalisent sur la vente de génériques. En 2015 ces remises équivalaient 34% du chiffre d'affaires réalisé. Ici aussi c'est l'Assurance maladie qui finance le système en payant le prix fort pour les médicaments

génériques alors que des avantages commerciaux sont ensuite accordées aux pharmaciens d'officine. On pourrait envisager une décote plus importante du PFHT du princeps pour fixer le prix des génériques et réduire ces avantages financés par la solidarité nationale. [81]

La Cour des comptes propose également dans son rapport de décorrélérer la rémunération des distributeurs et dispensateurs du prix des médicaments. Les pharmaciens seraient rémunérés uniquement à l'acte, indépendamment de nombres de spécialités délivrés et les grossistes sur le nombre de boîtes livrées quel que soit leur prix. [81]

Conclusion

Actuellement le système de santé français fait face à plusieurs problématiques pour garantir un accès au marché rapide des technologies de santé. L'attractivité du territoire et la transparence des prix sont des enjeux majeurs. Les nombreuses remises existantes en France peuvent complexifier le système et limiter la mise à disposition des technologies de santé sur le territoire. En parallèle il faut être vigilant aux dépenses réalisées par l'Assurance maladie pour les médicaments, les innovations étant de plus en plus complexes et coûteuses avec des bénéfices cliniques parfois incertains sur la durée.

Pour s'adapter à ces innovations, de nouvelles modalités d'évaluation et de fixation des prix doivent être mises en place. Cela commence progressivement avec la réglementation sur les MTI apparue dans la LFSS 2023. Ainsi les données de vie réelle tendent à être plus considérées dans l'évaluation des coûts de traitements et la détermination des prix. Il faut capitaliser sur cette dynamique et améliorer nos systèmes de recueil et d'analyse des données pour que ces dernières puissent être prises en compte au même titre que les données issues des essais cliniques randomisés. L'utilisation des données de santé pour déterminer la valeur des traitements pourrait être généralisée à toutes les spécialités. Avec les MTI apparaît également le principe de fractionnement des paiements. Cela permet d'étaler le risque et les dépenses. Ici aussi, il y a une meilleure prise en compte de la valeur des traitements sur la base des données enregistrées en vie réelle.

En 2025, un nouvel accord cadre doit être signé entre le LEEM et le CEPS. C'est ce nouvel accord qui déterminera les règles de fixation des prix pour les années à venir. Avec la transformation actuelle du système de santé on peut s'attendre à des changements par rapport au document actuel. Il faudra notamment prendre en compte l'évaluation commune des technologies de santé et l'essor des MTI et autres thérapies coûteuses. En dehors de cet accord cadre, une action peut également être menée pour modifier le système de marges de distribution et d'honoraires des pharmaciens d'officine, notamment ceux portant sur la délivrance de médicaments génériques.

Au-delà d'une optimisation de la fixation des prix des médicaments, une diversification des modalités de financement des produits de santé pourrait être envisagée en France. Depuis 2008, pour les médicaments délivrés à l'officine une franchise médicale s'applique. Initialement de 50 centimes d'euro, elle correspond depuis le 31 mars 2024 à un montant de 1€ par boîte de

médicament délivré. Le plafond de cette franchise est de 50€ par an. Elle s'applique à tous les usagers du système de soin français exceptés les personnes mineures, les femmes enceintes à partir du 6^{ème} mois de grossesse et les bénéficiaires de la complémentaire santé solidaire ou de l'aide médicale d'urgence [60]. En dehors de ce dispositif, le système de copaiement en France n'est pas privilégié. Il pourrait être mis en place avec des plafonds définis en fonction des revenus comme en Suède ou en Norvège. Cette mesure pourrait permettre de responsabiliser les patients sur les coûts des médicaments et pourrait être envisageable pour certains types de traitements ponctuels. Il est important, à mon sens, que les traitements en rapport en ALD et les anti-infectieux restent pris en charge à 100%. Même si le reste à charge défini est faible, à l'échelle du territoire cela pourrait représenter de véritables économies pour l'Assurance maladie. Il faut cependant être vigilant à ce que cette mesure n'accroisse pas les inégalités d'accès au traitement.

Si éthiquement il est difficile d'augmenter le reste à charge pour les patients, cela pourrait être envisagé en impliquant les entreprises. Certaines proposent des avantages pour leur salariés dont la prise en charge de certains traitements ou soins de santé. Cela pourrait être généralisé permettant de réduire les dépenses de l'Assurance maladie sans faire porter la charge des dépenses aux patients. Cela n'aurait pas un impact direct sur la fixation du prix des médicaments mais c'est un mécanisme qui permet d'équilibrer les coûts entre tous les acteurs, rendant le système plus soutenable. Une analyse préliminaire à la mise en place de ce type de financement est nécessaire pour évaluer le poids de cette mesure sur l'accès aux soins des populations précaires et non salariées notamment les fonctionnaires, les professions libérales ou les personnes sans emploi.

Bibliographie

- [1] Le Pen C. « Existe-t-il un “juste prix” du médicament ? », 2018, Revue française des affaires sociales, pages 15 à 25.
- [2] Chauveau S. « L’invention pharmaceutique », 1999, édition Les empêcheurs de penser en rond.
- [3] La sécurité sociale « Les grandes dates, la sécurité sociale ». [en ligne] <https://www.securite-sociale.fr/la-secu-cest-quoi/histoire/les-grandes-dates>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [4] Direction de l'information légale et administrative « Systèmes bismarckien et beveridgien d'État providence : quelles caractéristiques ? » [en ligne] [Systèmes bismarckien et beveridgien d'État-providence vie-publique.fr](https://www.vie-publique.fr/systemes-bismarckien-et-beveridgien-d-etat-providence) Consulté le 30 juillet 2024.
- [5] Nezosi G. « Comment la France se situe-t-elle entre le modèle bismarckien et le modèle beveridgien d'État providence ? » [en ligne] <https://www.vie-publique.fr/parole-d-expert/24117-france-quel-modele-detat-providence-bismarckien-ou-beverigien>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [6] Nouguez E, et Benoît C. « Gouverner (par) les prix. La fixation des prix des médicaments remboursés en France », 2017, Revue française de sociologie, pages 399 à 424.
- [7] Benoît C. « De l’administration des prix à la régulation du marché : enjeux et modalités de la fixation des prix des médicaments en France depuis 1948. », 2018, Revue française des affaires sociales, pages 91 à 109.
- [8] Bonnemain B. « Histoire de l’industrie pharmaceutique en France : de la liberté à la liberté surveillée. », 2016, Debater a Europa n.º 14, pages 15 à 47.
- [9] Le Pen C. « Une (brève) histoire de la Commission de la Transparence », 2018, Revue française des affaires sociales, pages 111 à 127.
- [10] Haute Autorité de Santé « Le service médical rendu (SMR) et l’amélioration du service médical rendu (ASMR) », 16 avril 2013. [en ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr. Consulté le 30 juillet 2024.
- [11] Assurance maladie « Notre environnement : la Sécurité sociale », 14 avril 2024. [en ligne] <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/organisation/securite-sociale>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [12] Caisse Nationale de l'Assurance maladie. « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. », juillet 2022.
- [13] Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins « Prix et tarif des médicaments (spécialités pharmaceutiques) », 13 juin 2016. [en ligne] <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/prix-et-tarif-des-medicaments-specialites-pharmaceutiques>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [14] Haute Autorité de Santé. « Soumission d’une demande auprès de la Commission de la Transparence », 16 novembre 2023.
- [15] Haute Autorité de Santé. « Doctrine de la Commission de la Transparence (CT) », 15 février 2023.

- [16] Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins « La fixation des prix et du taux de remboursement », 16 mars 2022. [en ligne] <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [17] Assurance maladie « Tableaux récapitulatifs des taux de remboursement », 29 mai 2024. [en ligne] [Tableaux récapitulatifs des taux de remboursement | ameli.fr | Assuré](https://ameli.fr/Assuré). Consulté le 30 juillet 2024.
- [18] Haute Autorité de Santé « Comprendre l'évaluation économique des produits de santé », 16 janvier 2023. [en ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante. Consulté le 30 juillet 2024.
- [19] Haute Autorité de Santé. « Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé relative à l'impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits de santé revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III », 23 juin 2022.
- [20] Comité Economique des Produits de Santé et Les Entreprises du Médicament. « Accord-cadre du 05/03/2021 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (LEEM) », 5 mars 2021.
- [21] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. « Médicaments en rétrocession », 1 février 2024. [en ligne] <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-en-retrocession>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [22] Comité Economique des Produits de Santé. « Rapport activité CEPS 2022 », janvier 2024.
- [23] Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins « Les médicaments orphelins », 16 mars 2022. [en ligne] <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>.
- [24] Les Entreprises du Médicament. « Bilan économique édition 2023 », 13 février 2024
- [25] De Pourville G. « La fabrication du prix du médicament : la confrontation entre l'entreprise et les payeurs. », 2021
- [26] Etude Deloitte. « Effondrement des rendements sur les investissements de recherche », janvier 2023.
- [27] Agence Européenne du Médicament. « Notice to applicant, Volume 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION », Juillet 2019.
- [28] Le Saint R. « Chantage sur ordonnance. Comment les labos vident les caisses de la Sécu ». 2023, Editions du Seuil.
- [29] Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins « Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle », 16 juillet 2024. [en ligne] <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [30] Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins « Dispositif d'accès direct pour certains produits de santé », 31 juillet 2023. [en ligne] <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/dispositif-d-acces-direct-pour-certains-produits-de-sante>. Consulté le 30 juillet 2024.

- [31] Les Entreprises du Médicament. « Antisèche : Une régulation déconnectée ne permet ni relocalisation, ni innovation », 8 février 2023.
- [32] Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins « Médicaments génériques : questions / réponses », 16 mars 2022. [en ligne] <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/medicaments-generiques/article/medicaments-generiques-questions-reponses>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [33] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé « Médicaments génériques », 2020 [en ligne] <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques#title>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [34] Assurance maladie « Remboursement des médicaments et tiers payant », 2 avril 2024. [en ligne] <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-medicaments-tiers-payant>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [35] Haute Autorité de Santé « Les médicaments biosimilaires », 4 décembre 2017. [en ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires. Consulté le 30 juillet 2024.
- [36] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé « Registre des groupes hybrides », 22 avril 2024. [en ligne] <https://ansm.sante.fr/documents/referance/registre-des-groupes-hybrides>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [37] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques « Les dépenses de santé en 2020 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2021 », 15 septembre 2021.
- [38] Organisation de Coopération et de Développement Economiques/ Union Européenne. « Health at a Glance : Europe 2022: State of Health in the EU Cycle », 2022, OECD Publishing.
- [39] Gouvernement français. « Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 - Dossier de presse. », 26 septembre 2022.
- [40] Bégaud B, Polton D, et Von Lennep F. « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé L'exemple du médicament », mai 2017.
- [41] Garrison LP, et Towse A. « Value-Based Pricing and Reimbursement in Personalised Healthcare: Introduction to the Basic Health Economics », 4 septembre 2017; J Pers Med.
- [42] Dental and Pharmaceutical Benefits Agency: Björvang C, Pontén J, Rönholm G, et Skiöld P, « PPRI Pharma Profile, Sweden 2023 », 2023.
- [43] Haute Autorité de Santé. Infographie « Réforme de l'accès dérogatoire aux médicament », 1 juillet 2021. [en ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3275461/fr/reforme-de-l-acces-derogatoire-aux-medicaments-renforcer-l-acces-aux-traitements-innovants. Consulté le 30 juillet 2024.
- [44] Squara P-A, Luu V-P, Pérol D, Coudert B, et Machuron V, Bachot C, et al. « Personalized Reimbursement Model (PRM) program: A real-world data platform of cancer drugs use to improve and personalize drug pricing and reimbursement in France », 19 avril 2022, PLoS ONE.
- [45] Wierzbicki J. « Roche, Un mode de tarification inédit », avril 2019, Pharmaceutiques.
- [46] Roche, Unicancer. « Communiqué de Presse : OncoDataHub (ODH) : Unicancer et Roche s'associent pour créer une plateforme de référence de données de vie réelle en oncologie », 24 mars 2021.

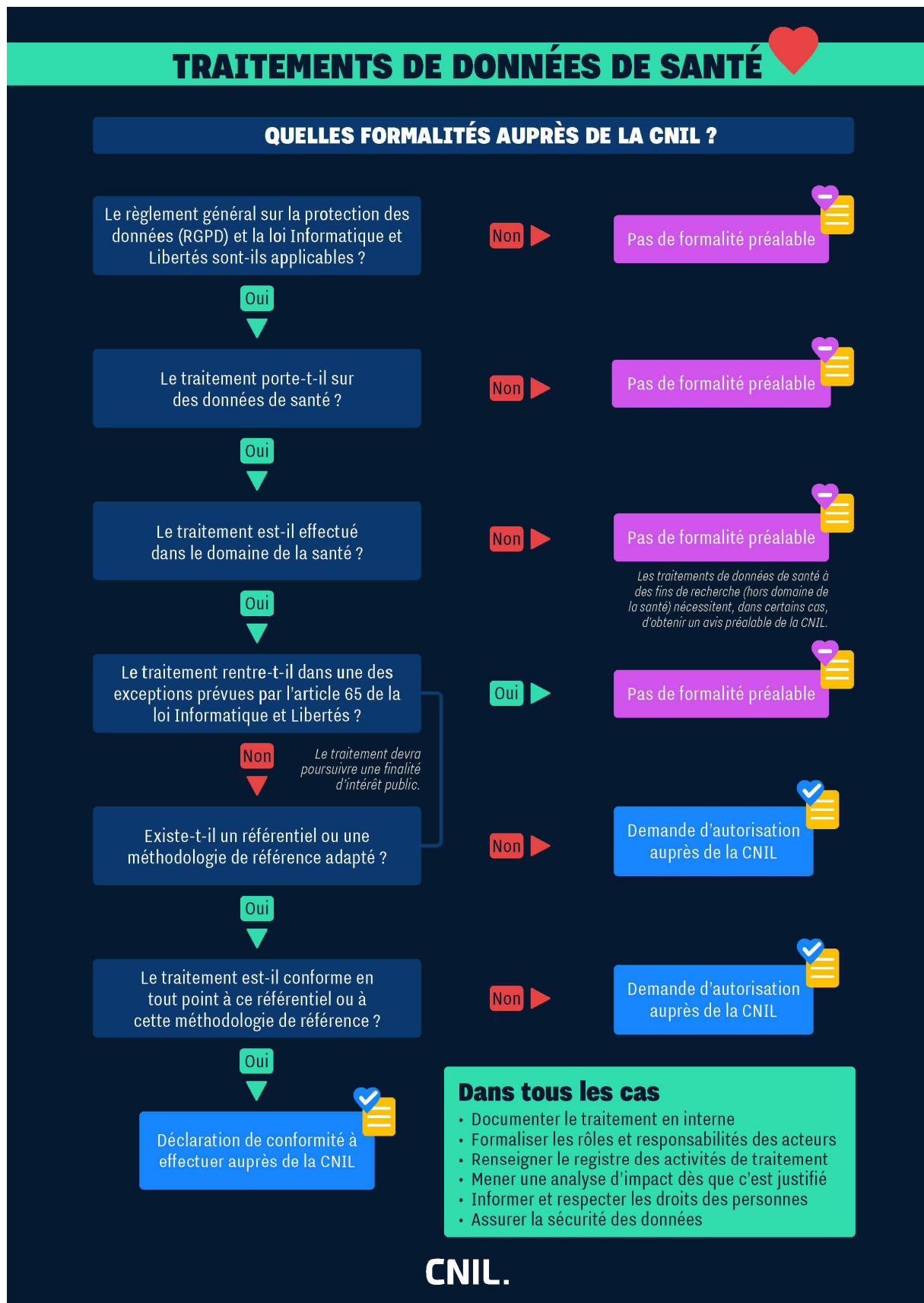
- [47] Megerlin F. « LFSS 2023 et “Médicaments de Thérapie Innovante” consécration du contrat de résultat ? », 2022, Revue de droit pharmaceutique, LEH Edition.
- [48] Haute Autorité de Santé. « Plan d’action pour l’évaluation des médicaments innovants », 27 janvier 2020.
- [49] Haut Conseil pour l’Avenir de l’Assurance maladie. « Avis du Haut conseil pour l’avenir de l’Assurance maladie Innovations et système de santé », 13 juillet 2016.
- [50] Bocquet, F, et Campone, M. « Entrepôts de données de santé et études de données de vie réelle dans les centres de lutte contre le cancer : enjeux de santé publique et juridiques. », 2022, Revue de droit pharmaceutique, LEH Edition.
- [51] Ministère de la Santé et de l’Accès aux Soins « Le circuit de distribution du médicament en France » ; 02 Aout 2024. [en ligne] <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>. Consulté le 09 octobre 2024.
- [52] ministère de la Santé et des solidarités. « Programme de médicalisation des systèmes d’information (PMSI) », 29 novembre 2017. [en ligne] <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/programme-de-medicalisation-des-systemes-d-information-pmsi>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [53] Système national des données de santé « Composantes du SNDS ». [en ligne] Consulté le 30 juillet 2024. <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [54] Health Data Hub. « 1er arrêté sur la liste des bases de la base principale et le catalogue du SNDS », 15 mai 2022. [en ligne] <https://www.health-data-hub.fr/actualites/1er-arrete-liste-bases-base-principale-et-catalogue-snds>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [55] Health Data Hub. « Qui sommes-nous ? » [en ligne] <https://www.health-data-hub.fr/qui-sommes-nous>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [56] Groupement pour l’Elaboration et la Réalisation Statistique. « Présentation ». [en ligne] <https://www.gie-gers.fr/presentation/>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [57] Faillie J-L, Suissa S. « Le biais de temps immortel dans les études pharmaco épidémiologiques : définition, solutions et exemples », 2015, Thérapie n°70, pages 259 à 263.
- [58] Les Entreprises du Médicament. « Règlement Health Technology Assessment (HTA) Europe ». 28 mars 2024.
- [59] Hirtz B. « Potentiel et limites d’une évaluation technologique des produits de santé à l’échelle européenne : l’évaluation des technologies de santé (ETS) européenne face à ses contradictions », 2018, Revue française des affaires sociales, n° 3, pages 297 à 305.
- [60] « La franchise médicale », 2 mai 2024. [en ligne] <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/reste-charge/franchise-medicale>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [61] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. « Cadre de prescription compassionnel fiche signalement », version 1.

- [62] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. « Questions réponses - Accès compassionnel aux médicaments non autorisés en France pour le traitement de pathologies graves », 14 mai 2024. [en ligne] <https://ansm.sante.fr/page/questions-reponses-acces-compassionnel-aux-medicaments-non-autorises-en-france-pour-le-traitement-de-pathologies-graves>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [63] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. « Demande d'autorisation d'accès précoce », 9 février 2024. [en ligne] <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-dautorisation-daccès-precoce>. Consulté le 30 juillet 2024.
- [64] Rapport Cours des Comptes, Chapitre VI « Les médicaments anti-cancéreux : mieux réguler en préservant un accès rapide aux traitements innovants », 29 mai 2024.
- [65] Angelis A. « High drug prices are not justified by industry's spending on research and development », 1 février 2023, BMJ.
- [66] Assurance maladie. « Rapport charges et produits – Mesurer délai d'accès aux nouveaux médicaments », 16 mai 2023.
- [67] European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations rapport Iqvia « WAIT indicator », juin 2024.
- [68] Les Entreprises du Médicament. « Baromètre 360 du LEEM », 18 juin 2024.
- [69] Rapport Cours des Comptes, Chapitre VIII « La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer », 20 septembre 2017.
- [70] Bras P-L. « L'industrie pharmaceutique protégée des rigueurs de l'Ondam », 2022, les tribunes de la santé n°71.
- [71] Organisation de Coopération et de Développement Economiques « Health at a Glance 2023: OECD Indicators », 2023, OECD Publishing.
- [72] Comité Economique des Produits de Santé. « RAPPORT D'ACTIVITE 2014/2015 », septembre 2015.
- [73] Dahmouh A. « L'importance des remises dans la comparaison internationale des prix du médicament », 2018, RFAS.
- [74] Daël V. « Remboursement des médicaments innovants en France : la solution du contrat de performance individuelle à paiements étalés ». 2022, Journal de droit de la santé et de l'Assurance maladie n°31.
- [75] Megerlin F. « Accord-cadre sur la négociation des prix remboursables : place des données de vie réelle ? » mars 2022, panorama de droit pharmaceutique n°9.
- [76] Filière de santé maladies rares. « Cohorts et registres dans les maladies rares », [en ligne] <https://www.filièresmaladiesrares.fr/cohortes-et-registres/>. Consulté le 17 octobre 2024.
- [77] Megerlin F. « Règlement européen de 2021 sur l'évaluation des technologies de santé : place des données de vie réelle », mars 2023, Panorama de droit pharmaceutique n°10.
- [78] Haute Autorité de Santé. « Webinaire - Évaluation des technologies de santé en France : impact du règlement européen », 16 octobre 2024.
- [79] Assurance maladie « Les honoraires et actes des pharmaciens », 05 novembre 2024. [en ligne] [Les honoraires et actes des pharmaciens | ameli.fr | Pharmacien](https://www.ameli.fr/Pharmacien). Consulté le 09 octobre 2024.

[80] Rapport Cours des comptes « Le comité économique des produits de santé : un organisme à conforter pour une régulation plus efficace », 27 juin 2024.

[81] Rapport Cours des comptes, chapitre IX « Le coût de distribution des médicaments : une dépense importante, des gains d'efficacité nécessaires », septembre 2017.

Annexe 1:



AUTRICE : PICARD Manon

TITRE : Fixation du prix des médicaments en France : état des lieux et limites de la politique française, et perspectives d'évolution.

Résumé : Chaque système de santé doit relever un triple défi : assurer un accès rapide aux innovations, rendre le territoire attractif et garantir la soutenabilité du système. La fixation des prix des médicaments est cruciale pour répondre à ces exigences. En France, le processus de détermination des prix est complexe et peu transparent, et les dépenses de l'Assurance maladie ne cessent d'augmenter pour financer des innovations de plus en plus coûteuses. Pour s'adapter, de nouvelles méthodes d'évaluation et de fixation des prix doivent être instaurées. Le système évolue prenant en compte les données de vie réelle et en étalant les paiements, notamment pour les médicaments de thérapie innovante. Il est essentiel de profiter de cette dynamique en améliorant la collecte et l'analyse des données. L'impact de l'évaluation commune des technologies de santé en Europe devra également être analysé pour transformer le système.

Mots-clés : Prix médicament – Accord cadre – MTI – Données de vie réelle

TITLE: Pricing of medicines in France: current situation and limitations of French policy, and prospects for evolution.

Summary : Every healthcare system must address a triple challenge: rapid access to market for innovations, attractiveness of the territory, and sustainability of the system. Setting drug prices is one of the key issues in meeting these three criteria. Currently in France, the process of determining prices is complex and lacks transparency, with health insurance spending constantly increasing to finance expensive innovations. To adapt to these innovations, new methods of evaluation and price setting need to be implemented. The system is evolving gradually by considering real-world data and spreading out payments, especially for innovative therapy drugs. It is important to improve the collection and analysis of data to improve their consideration in price determination. The impact of the joint assessment of health technologies in Europe should also be analyzed to transform the system.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraichers, 31062 Toulouse Cedex 09

DIRECTEUR DE THÈSE : Madame le Professeur Juillard-Condat, Blandine