

Comparaisons internationales de prix des médicaments : la France au niveau moyen européen ?

**La majeure partie
des médicaments en France
ont leurs prix fixés par l'Etat.
D'où le soupçon des industriels
de ne pas voir rémunéré à son
juste niveau l'effort
d'innovation. Et celui des
pouvoirs publics, de payer
la santé publique plus cher
qu'à l'étranger.**

**par Christine de Mazières,
Conseillère référendaire à la Cour
des Comptes**

Si le prix des médicaments constitue un enjeu si sensible c'est que :

- pour l'industrie pharmaceutique, dont l'activité est de plus en plus « globalisée », vendre à un niveau de prix mondialement acceptable est déterminant, fût-ce au prix de remises arrièrè - comme les remises quantitatives de fin d'année en France - ou au prix d'une régulation des profits comme au Royaume-Uni ;

- pour les pouvoirs publics, quoique le prix ne soit qu'un des paramètres explicatifs des dépenses de médicaments, aux côtés des conditions de remboursement et du nombre de pres-

criptions, c'est sur le contrôle des prix que se fonde principalement la politique du médicament en France. En effet, les médicaments vendus en ville voient leur prix fixé par l'Etat : la décision appartient au ministre chargé de la santé, après avis du Comité économique des produits de santé (CEPS). Depuis une dizaine d'années, l'antagonisme entre enjeux industriels et financiers s'est accentué, plaçant le régulateur devant le dilemme suivant :

- d'un côté, l'industrie pharmaceutique apparaît comme l'un des secteurs industriels les plus dynamiques en termes de croissance, de recherche et de création d'emplois, or le risque est réel de voir délocaliser hors de France des sites de production ou de recherche pharmaceutique en repréailles de prix jugés trop bas ; du point de vue de l'industrie se pose la question de savoir si la France rémunère à son juste niveau l'effort d'innovation ;

- de l'autre côté, les dépenses de médicaments augmentent tendanciellement plus vite que les dépenses de santé (1), du fait du remplacement continu d'anciens médicaments par de nouveaux beaucoup plus coûteux (« effet de structure »). Le financement de ce surcoût pose problème, tant en ville que pour les hôpitaux. Dès lors se pose, du point de vue du régulateur, la question de savoir si la France achète au meilleur prix pour l'assurance maladie, par rapport à ce qui se pratique à l'étranger.

Il sera essentiellement question dans cet article de cette dernière question (recherche du meilleur prix), mais il n'est pas inutile de rappeler ce qu'est - ou n'est pas - l'innovation pharmaceutique.

Comment mesure-t-on l'innovation pharmaceutique ?

La société internationale des revues indépendantes sur le médicament (ISDB) (2) a rappelé, le 16 novembre 2001 lors d'une réunion d'experts à Paris, que le terme d'innovation recouvre trois concepts :

- le concept commercial désigne n'importe quel produit nouvellement commercialisé (nouvelles substances, y compris les *me-toos*, nouvelles indications, nouvelles formes galéniques...) ;
- le concept technologique se rapporte aux innovations industrielles, telles que l'utilisation de la biotechnologie, la sélection d'un isomère d'une molécule...
- enfin, le concept de progrès thérapeutique prend en compte les nouveaux traitements qui apportent un bénéfice aux patients par comparaison aux traitements existants.

Ainsi, tout nouveau médicament n'est pas innovant. Et les nouveaux produits mis sur le marché n'ont pas tous le même degré d'innovation. Une grille d'évaluation qualitative selon les deux derniers critères, technologique et thérapeutique, permet de visualiser le degré d'innovation (voir le tableau et la figure ci-après). Cette méthode d'origine américaine (FDA) a été reprise dans le rapport allemand sur les médicaments en 2003 (travaux du Professeur Fricke, pharmacologue à Cologne). Elle

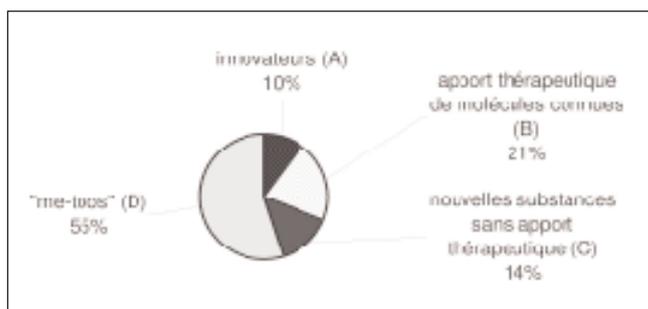
(1) Les ventes de médicaments remboursables en ville (16 Mds € en 2003) ont augmenté de 6,1 % en 2003, soit plus rapidement que sur la moyenne des dix années 1993-2003 (+ 5,5 % par an). Source GERS.

(2) *L'International Society of Drug Bulletins* rassemble 80 revues de thérapeutique dans le monde.

Grille d'évaluation du degré d'innovation

A	B	Apport thérapeutique
C	D	Pas d'apport thérapeutique
Nouvelle structure chimique	Structure chimique connue	

nouveaux médicaments anti-cancer 1975-94 :	part dans total
innovateurs (A)	10 %
apport thérapeutique de molécules connues (B)	21 %
nouvelles substances sans apport thérapeutique (C)	14 %
« me-toos » (D)	55 %



Les produits innovateurs, les produits A, sont ceux que l'industrie pharmaceutique désigne sous le nom de « *blockbusters* » : des médicaments dont le chiffre d'affaire prévisionnel sur la durée de vie doit dépasser le milliard de dollars. Du point de vue économique, ces produits sont non substituables et ont une faible élasticité de prix, car l'offre est en situation de monopole, sans concurrence.

Répartition des nouveaux médicaments anti-cancéreux 1975-1994.

a également été utilisée en France par le Docteur Alain Livartowski, de l'Institut Curie, pour classer les médicaments anti-cancéreux apparus entre 1975 et 1994.

Les produits innovateurs sont les produits A, car ils ont à la fois une structure chimique nouvelle et un apport thérapeutique. Ce sont ceux que l'industrie pharmaceutique désigne sous le nom de *blockbusters* : des médicaments dont le chiffre d'affaire prévisionnel sur la durée de vie doit dépasser le milliard de dollars. Du point de vue économique, ces produits sont non substituables et ont une faible élasticité de prix, car l'offre est en situation de monopole, sans concurrence. Selon le Docteur Livartowski, ces produits représentent 10 % des nouveaux médicaments anti-cancéreux apparus entre 1975 et 1994.

Les produits B apportent un plus du point de vue thérapeutique, mais leur structure chimique n'est pas nouvelle.

Les produits C sont moins innovateurs que les produits B. Les produits D ont une structure chimique connue et une absence d'apport thérapeutique. Ce sont les *me-toos*. C'est la majeure partie des nouveaux médicaments.

Selon le cancérologue précité, « *tout se passe comme si la recherche avait pour but de trouver « la » molécule afin de distancer la concurrence et que le rôle des départements marketing était de démontrer que la nouvelle molécule est vraiment innovante, pour en faire un « blockbuster ».* Fixer un prix élevé est aussi un moyen de laisser croire qu'il s'agit bien d'une innovation majeure, puisque coûteuse. Dans cette spirale infernale vers le haut, qui actuellement permet à l'industrie pharmaceutique de dégager des retours sur investissements aux actionnaires avant impôts parmi les plus importants de tous

les secteurs, le risque est que les hôpitaux ne puissent plus financer ces nouveaux produits. » Les cancérologues ont en effet, les premiers en France, attiré l'attention sur le problème du financement de médicaments de plus en plus coûteux, dans la mesure où les hôpitaux français sont soumis depuis vingt ans au budget global.

En France, l'évaluation de l'apport thérapeutique est réalisée par la Commission de la transparence, désormais intégrée à la Haute Autorité de la Santé. Cette Commission évalue, pour chaque médicament, indication par indication, le service médical rendu (SMR), ainsi que l'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui se mesurent selon une échelle comportant cinq niveaux.

Le SMR détermine le taux de remboursement (I et II = 65 %, III et IV = 35 %, V = pas de remboursement), tandis que l'ASMR détermine le niveau de prix (I, II et III = avantage de prix, IV = léger avantage de prix possible, V = prix plus bas que celui des médicaments comparables).

Il n'existe pas en France de liste des médicaments classés par niveau d'ASMR. La Commission de la transparence a réalisé pour la première fois en 2003 un bilan d'activité, où elle donnait le nombre de produits par niveau d'ASMR en 2003, mais de manière non détaillée :

- dans un cas sur dix (19 sur 177) en 2002, la commission n'a pas pu se prononcer sur le niveau d'ASMR, faute d'éléments comparatifs ;
- et 71 % des présentations pour lesquelles un niveau d'ASMR a été attribué n'apportent pas d'amélioration du SMR, ce qui confirme que la réalité de l'innovation est assez limitée.

La récente affaire du retrait sur le marché, le 30 septembre 2004, du Vioxx® relance le débat sur le prix des nouveaux médicaments

La base MEDIC'AM de l'assurance maladie n'intègre pas non plus le critère du niveau d'ASMR. Il est donc impossible, en France (contrairement à l'Allemagne, par exemple), de savoir quelle est la contribution à l'accroissement des remboursements des médicaments sans amélioration du service médical rendu.

Alors que depuis longtemps, les revues pharmaceutiques indépendantes attireraient l'attention sur le remplacement progressif de médicaments anciens, éprouvés, par de nouveaux médicaments plus chers et sans démonstration d'une meilleure balance bénéfices-risques (arrivée en 1986 des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, trois fois plus chers que les diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle) ou par des médicaments plus chers et mal utilisés (nouvelles générations d'antibiotiques, statines, etc.), la récente affaire du retrait du Vioxx®, retiré du marché le 30 septembre 2004 après la mise en évidence d'effets iatrogènes potentiellement dangereux, relance également le débat sur le prix des nouveaux médicaments. Mis sur le marché en 2000 en France (en 1999 aux Etats-Unis), son léger avantage sur les autres anti-inflammatoires en terme de tolérance gastrique avait conduit à lui octroyer un prix 35 fois supérieur à celui d'anti-inflammatoires génériques. Non seulement rien ne justifiait donc cette différence de prix initiale, mais l'avantage thérapeutique s'est rapidement révélé faux (les résultats gênants des essais cliniques ayant été dissimulés). En outre, la baisse automatique de 15 % du prix après deux ans, qui avait été décidée lors de la fixation du prix, a été annulée début 2003.

Cette prise de conscience croissante des incertitudes quant au degré exact d'apport thérapeutique des nouveaux médicaments rend la question de leur niveau de prix encore plus sensible.

Meilleur prix et comparaisons internationales

Plusieurs évolutions actuelles conduisent à se poser la question du « juste prix » des médicaments :

- l'internationalisation du marché pharmaceutique ;
- le développement des médicaments génériques ;
- l'accroissement des importations de médicaments dans certains pays, en particulier le Royaume-Uni, l'Allemagne et, désormais, les Etats-Unis ;

- enfin, l'accord-cadre entre l'Etat et l'industrie pharmaceutique, signé le 13 juin 2003, qui évoque la question des comparaisons de prix à plusieurs reprises.

Ainsi : « *Les entreprises s'engagent à ce que le comité [économique des produits de santé]*

ait accès aux informations relatives aux prix pratiqués dans les autres pays de l'Union européenne » (art. 1^{er}) ;

« *L'entreprise s'engage à ce que le prix déposé soit cohérent avec les prix acceptés dans les pays suivants : Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni* » (art. 4) ;

« *L'opposition du comité [au dépôt de prix] peut être fondée sur le caractère excessif du prix proposé au regard des prix pratiqués dans les quatre états de l'Union européenne susmentionnés* » (art. 4) ;

« *Les conventions garantissent pour les médicaments d'ASMR (3) égale ou supérieure à III, sur une période de 5 ans à compter de leur inscription au remboursement, que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables mentionnés à l'article 4* » (art. 11).

La comparaison des prix des médicaments constitue cependant un exercice périlleux sur le plan méthodologique, en raison de plusieurs paramètres.

Premièrement, la taille de l'échantillon. La segmentation du marché par différenciation des noms de marque, des tailles ou types de conditionnement, des dosages, des indications etc., rend difficile les comparaisons internationales. Ainsi, une étude d'Euro-Med-Stat portant sur les médicaments hypolipémiants (anti-cholestérol) en 2002 dans 15 pays européens a recensé 37 médicaments, dont 5 seulement sont commercialisés dans les quinze pays, et 18 n'existent que dans un seul pays. Le médicament hypolipémiant le plus diffusé se décline en 13 tailles de boîtes (variant de 10 à 112 comprimés). Enfin, sur l'ensemble de la population, le nombre de doses journalières recommandées (DDD) consommées pour 1 000 personnes peut varier du simple au quadruple d'un pays à l'autre.

Deuxièmement, la représentativité de l'échantillon de médicaments choisis. Une fois le périmètre de l'échantillon choisi, plusieurs choix doivent encore

être tranchés : choix des médicaments représentant les plus fortes dépenses et/ou les plus forts volumes

de prescriptions ; choix de médicaments selon leur ancienneté ou leur degré d'innovation ; choix d'inclusion ou non des médicaments génériques ou des médicaments importés (dont les prix, moins élevés, diminuent la moyenne des prix d'une classe donnée).

Troisièmement, le niveau de prix choisi (différents choix de prix sont possibles) :

a) prix fabricant ou prix public (les prix publics sont plus significatifs si l'on se place du point de vue des payeurs ; toutefois, ils intègrent des niveaux de marge de distribution et de taxes différents, rendant les comparaisons internationales ardues ;

b) prix à l'inscription ou prix moyens (intégrant les médicaments anciens) ;

c) prix faciaux ou prix nets d'éventuelles remises - qui sont importantes dans les pays où le degré de liberté des prix est fort (Etats-Unis, Grande-Bretagne ou Allemagne) ; en France en revanche, les remises de fin d'année négociées avec les industriels représentent moins de 1 % des dépenses pharmaceutiques annuelles, soit 133 millions € sur 15 milliards € en 2002). Quatrièmement, les fluctuations des parités monétaires avec les pays hors zone euro. Ainsi, la forte appréciation de la livre sterling au milieu des années 90 a considérablement modifié les comparaisons de prix de médicaments entre la France et le Royaume-Uni, tandis que la hausse de l'euro depuis 2002 modifie à nouveau profondément le niveau des prix français par rapport aux prix britanniques et américains.

Cinquièmement, la difficulté d'effectuer des comparaisons multilatérales. Les études de comparaison internationale

(3) Amélioration du service médical rendu, critère utilisé par la Commission de la transparence pour classer les médicaments admis au remboursement par niveau d'innovation (il existe 5 niveaux d'ASMR).

(4) *Pharmaceutical Benefit Scheme*.

des prix de médicaments n'ont pu se réaliser, dans l'ensemble, que sur une base bilatérale, et non pas multilatérale. Ainsi, l'étude australienne du PBS (4) constate qu'une comparaison multilatérale des prix est quasiment impossible, seules des comparaisons bilatérales étant réellement fiables. En effet, sur les 584 présentations de médicaments (correspondant à 150 molécules) à comparer, seules 18 présentations étaient disponibles dans les sept pays à la fois. Les auditeurs australiens ont donc choisi de comparer les prix des présentations « deux à deux » ou « par paire » (Australie et un autre pays). Les rares comparaisons multilatérales existantes (comme celle du PPRS (5) britannique) portent sur un panier de biens très restreint.

Les principaux enseignements des comparaisons internationales de prix

Malgré ces obstacles méthodologiques, certains enseignements se dégagent des études existantes de comparaison internationale des prix.

Les prix des nouveaux médicaments sont dans l'ensemble fixés en France à un niveau « cohérent » avec le marché européen. Ainsi, en 2003, la mesure de rattrapage des prix pour les médicaments innovants mis sur le marché depuis 1997 n'a concerné qu'une douzaine de spécialités, et pour un coût total limité à 0,2 % des dépenses de médicaments en ville. Par ailleurs, le système de « dépôt de prix », destiné à garantir aux médicaments innovants un « prix européen », a été peu utilisé. Prévu dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2003 et organisé par l'accord-cadre Etat-Industrie du 13 juin 2003, il ne concerne que les médicaments innovants, définis comme procurant une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure, importante ou modérée (6). Dès l'avis de la Commission de la transparence, l'entreprise peut déposer son prix, qui s'applique sans délai, sauf avis contraire du CEPS lorsque le prix excède la moyenne des prix de quatre pays de référen-

ce. En pratique, peu de prix ont été « déposés ». Cela est dû en partie au fait que, dans le cas de médicaments innovants pour pathologies graves, la procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettait déjà aux malades d'en bénéficier rapidement, à l'hôpital et par la « rétrocession » du médicament à des patients non hospitalisés. Toutefois, il n'existe pas de « prix européen ».

Même si une étude suédoise (7) semble déceler la constitution d'un couloir de prix de plus en plus étroit en Europe, l'étude du prix de quelques médicaments innovants montre une dispersion encore importante. Ainsi, pour deux médicaments très innovants admis au remboursement en 2003 (un immunomodulateur et un antirétroviral), l'écart de prix était respectivement de 40 % et de 45 % entre le moins cher et le plus cher parmi sept à dix pays européens, la France se situant dans la moyenne (8). D'une manière générale, les prix semblent fixés en fonction de la capacité à payer de chaque pays, d'où les écarts parfois importants.

Certains pays développés hors Europe ont des prix de médicaments plus bas qu'en France. L'Australie, qui ne dispose pratiquement pas d'industrie pharmaceutique, parvient à acheter ses médicaments remboursables à des prix en moyenne inférieurs aux prix français et doit importer l'essentiel des molécules. Les prix français sont entre 10 et 20 % supérieurs aux prix australiens en 2001, selon le PBS (9), évaluation économique pratiquée en Australie des coûts/bénéfices des 150 principaux médicaments remboursables, représentant 80 % des dépenses. La France paie ses médicaments innovants environ 10 % moins cher, mais elle paie les autres médicaments 20 % plus cher que l'Australie.

A la différence du Royaume-Uni ou de l'Allemagne, la France est réticente à s'engager dans une politique d'importation de médicaments de pays où ils sont moins chers. Ces importations ont été interdites jusqu'à un décret paru le 27 janvier 2004. Mais le code de la sécurité sociale tarde à être modifié pour autoriser le rembourse-

ment des médicaments importés. Symétriquement, pour éviter l'exportation de médicaments vers des pays à prix plus élevés, de nombreux laboratoires imposent aux grossistes et aux officines un système de quotas d'approvisionnement (180 médicaments étaient concernés fin 2003) : ce contingentement des livraisons entraîne des ruptures d'approvisionnement

des pharmacies d'officine. Des contentieux sont en cours à ce

sujet. Le système de régulation des prix des médicaments est dichotomique en France. Alors que les prix sont administrés pour les ventes en ville (16 milliards € de chiffre d'affaires en 2003 (10)), ils sont libres à l'hôpital (4 milliards € en 2003). Le marché hospitalier croît beaucoup plus vite que le marché du médicament en ville (en 2003, + 11,1 % contre + 6,1 %, selon le GERS). Cette situation est due au fait que la plupart des médicaments innovants et coûteux ne sont, en France, prescrits qu'à l'hôpital : ils appartiennent à la « réserve hospitalière » (catégorie juridique qui n'existe pas dans d'autres pays, comme l'Allemagne). L'appartenance à cette réserve hospitalière a jusqu'à présent été laissée à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques, conduisant, du fait de la liberté prix très favorable, à un gonflement important de cette « RH » et corrélativement de la « rétrocession » de médicaments achetés par l'hôpital à des patients non hospitalisés (financés sur l'enveloppe des soins de ville).

Cette rétrocession hospitalière, qui concerne notamment des médicaments coûteux, a progressé de + 30,1 % en 2003 et doublé entre 2000 et 2003, passant de 660 M€ à 1.310 M€, expli-

(5) *Pharmaceutical Price Regulation Scheme*.

(6) Les médicaments ayant une ASMR III (modérée), pour être éligibles au dépôt de prix, ne doivent en outre pas dépasser un chiffre d'affaires de 40 M€ en troisième année de commercialisation.

(7) Rehnberg C, *A Swedish case study on the impact of the single european market on the pharmaceutical market*, R. Busse, IOS Press, 2002.

(8) Il s'agit de prix fabricant hors taxes : or les prix publics toutes taxes comprises peuvent diverger encore plus, du fait d'importantes différences de fiscalité et de marges de distribution en Europe.

(9) *Pharmaceutical benefits scheme*.

(10) Source GERS.

quant 28 % de la croissance des dépenses de médicaments remboursables.

La flexibilité à la baisse des prix demeure faible en France

Bien qu'il n'y ait aucune raison pour que les prix demeurent stables pendant tout le cycle de vie des produits, c'est pourtant la situation sur le marché des médicaments remboursés en France, et ce sur les trois principaux segments de ce marché.

Les médicaments pour lesquels des baisses de prix sont envisageables ne pèsent pas lourd dans les dépenses pharmaceutiques : les génériques (6,5 % des dépenses de médicaments remboursables à la mi-2004 (11)) ou les médicaments à ASMR insuffisant (6 à 7 % des dépenses totales). De plus, par une stratégie de transfert des prescriptions des produits généricables vers des produits sous brevet, la part des médicaments généricables dans le marché global des médicaments remboursables est en baisse continue, de 26 % en 1998 à 12 % à la mi-2004.

S'agissant des médicaments innovants, le pouvoir de négociation des pouvoirs publics est traditionnellement faible, et l'est devenu encore plus avec les principes fixés dans l'accord-cadre de 2003 et le nouveau système du dépôt de prix. Reste la vaste catégorie des médicaments encore brevetés mais non-innovants (notamment les *me-toos*, médicaments

analogues ou équivalents), dans laquelle la pression concurrentielle par les prix, demeure limitée en France, d'une part en raison de la réticence des instances régulatrices à reconnaître la notion d'équivalence thérapeutique, d'autre part en raison de l'absence d'importations parallèles sur le marché français jusqu'à présent. L'Allemagne vient d'adopter une législation, en vigueur depuis le 1^{er} janvier 2004, permettant d'inclure des médicaments sous brevet dans les groupes de médicaments analogues ou *me-toos* soumis à un tarif de référence

(11) CNAMTS, Point de conjoncture n° 28, août 2004.

(12) Ce niveau est calculé par des experts indépendants désignés par les représentants des médecins et des caisses d'assurance maladie, qui constituent d'abord des groupes de molécules considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique. Pour chaque groupe est fixé ensuite un tarif de référence, correspondant à la moyenne des prix situés dans le tiers le plus bas des prix.

(*Festbetrag*). La plupart des firmes pharmaceutiques abaissent le prix de leur produit au niveau remboursé (12).

Les pouvoirs publics ont commencé à s'intéresser aux comparaisons internationales de prix des médicaments. Il reste à poursuivre cet effort de transparence et à en tirer les conclusions. ●

