

Déterminants de l'écart de prix entre médicaments similaires et le premier entrant d'une classe thérapeutique

Christine Sorasith (Irdes)

Sylvain Pichetti (Irdes)

Thomas Cartier (Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Irdes)

Nicolas Célant (Irdes)

Laure Bergua (CHU de Rouen)

Catherine Sermet (Irdes)

DT n° 43

Février 2012

Reproduction sur d'autres sites interdite mais lien vers le document accepté :
<http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/DocumentsDeTravail/DT43DeterminantPrixMedicamentsClasseTherapeutique.pdf>

Institut de recherche et documentation en économie de la santé

La collection des documents de travail de l'Irdes est un support de diffusion de prépublications scientifiques. Cette collection a pour vocation de stimuler la réflexion et la discussion en matière d'analyse et de méthode économiques appliquées aux champs de la santé de la protection sociale ainsi que dans le domaine de l'évaluation des politiques publiques. Les points de vue des auteurs exprimés dans les documents de travail ne reflètent pas nécessairement ceux de l'Irdes. Les lecteurs des Documents de travail sont encouragés à contacter les auteurs pour leur faire part de leurs commentaires, critiques et suggestions.



INSTITUT DE RECHERCHE ET DOCUMENTATION EN ÉCONOMIE DE LA SANTÉ

10, rue Vauvenargues 75018 Paris

www.irdes.fr • Tél: 01 53 93 43 02 • Fax: 01 53 93 43 07 • E-mail: publications@irdes.fr

- Directeur de publication : Yann Bourgueil
- Conseillers scientifique: Mohamed Ali Ben Halima, Julien Mousquès, Nicolas Sirven
- Secrétaire générale d'édition : Anne Evans
- Secrétaire de rédaction : Martine Broïdo
- Maquettiste : Khadidja Ben Larbi, Franck-Séverin Clérembault
- Diffusion : Suzanne Chriqui, Sandrine Béquignon

Ce document est finalisé pour soumission et publication dans une revue à comité de lecture. Il s'adresse principalement à la communauté scientifique et académique. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier pour leur relecture critique constructive :

- o Jean-François Bergmann (Université Paris Diderot - CHU Lariboisière)
- o Yann Bourgueil (Irdes)
- o Laurent Davezies (Insee-CREST-D3E)
- o Benoît Dervaux (Laboratoire : EA 2694).
- o Michel Grignon (Université McMaster)
- o Marc Le Vaillant (Cermes)
- o Julien Mousquès (Irdes)
- o Michel Naiditch (Irdes)
- o Gérard de Pourville (Essec)
- o Philippe Ricordeau (Cnamts)
- o Lise Rochaix (HAS, Université d'Aix).

Déterminants de l'écart de prix entre médicaments similaires et le premier entrant d'une classe thérapeutique

Christine Sorasith^a, Sylvain Pichetti^b, Thomas Cartier^c, Nicolas Célant^d,
Laure Bergua^e, Catherine Sermet^f

Résumé

La prolifération sur le marché de médicaments similaires suscite de nombreux débats autour de leur substituabilité, de leur prix, voire de l'opportunité de leur développement. Cette recherche vise à estimer, au sein de 31 groupes de médicaments homogènes du point de vue de leur structure moléculaire et de leurs indications, l'écart de prix entre la première présentation arrivée sur le marché et les similaires qui l'ont suivie, et à analyser les déterminants de cet écart de prix. Nous nous intéressons au cycle de vie du médicament sur la période entre 2001 et 2009, en prenant en compte non seulement la date de mise sur le marché, mais aussi l'ensemble des modifications ultérieures des prix ou des conditions du marché. Pour cela, nous appliquons un modèle multi-niveaux qui tient compte de l'appartenance des similaires à un groupe et de la structure temporelle des données.

Les résultats montrent l'existence d'écarts de prix significatifs avec un écart moyen de 59 % par groupe. Au sein d'un groupe donné, l'innovation accroît les écarts de prix tandis que l'arrivée de génériques dans un groupe ou la mise sous Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) les réduit. Pour les médicaments disponibles dans des dosages différents, la tarification proportionnelle au dosage, assez courante, accroît les écarts de prix au sein d'un groupe et introduit une iniquité horizontale entre les patients consommateurs de différents dosages. Enfin, les écarts de prix augmentent avec la part de marché du médicament, ce qui contraste avec le principe d'une fixation du prix inversement proportionnelle aux volumes de vente prévus ou réalisés.

Mots-clés : Régulation, régulation du prix du médicament, médicament similaire, *me-too*, *follows-on*, écart de prix, modèle multiniveaux.

JEL Classification: I18, L65.

a Statisticienne, Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Irdes, Paris, France.

b Economiste, Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Irdes, Paris, France.

c Chef de clinique, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Département de Médecine Générale, F-75018 Paris, France, chercheur associé Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Irdes, Paris, France.

d Attaché de recherche, Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Irdes, Paris, France.

e Pharmacienne, CHU de Rouen.

f Médecin, Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Irdes, Paris, France.

Abstract

Explaining Price Discrepancies between Me-Too Drugs and the First-In-Class

The development of so-called me-too drugs leads to controversial debates dealing with their substitutability, the opportunity of their presence on the market and their price. In this paper, we first bring together me-too drugs in 31 homogeneous groups of drugs considering that drugs in each group have to show the same principal molecular structural features and the same therapeutic indications. We then calculate in each group the price discrepancies between the first-in-class and each me-too drug in the class and we analyze explaining factors of these gaps. We consider the life cycle of each drug as a whole over the period between 2001 and 2009, considering both the date of the arrival on the market and later events such as price changes. We use a multi-level model which takes into account the temporal structure of the data and the fact that me-too drugs belong to a group.

Results show that in a group, me-too drugs are on average 59% more costly than first-in-class. In a given group, more innovation is associated with higher price gaps. On the contrary, arrival of generic drugs on the market or the fact that drugs are included in reference price groups (so-called "Tarif Forfaitaire de Responsabilité" [TFR] in France) tend to reduce the price gaps between me-too drugs and first-in-class. For those drugs that are available in several dosages, monotonic pricing, i.e. a price which is proportional to dosage, leads to higher price discrepancies and can be considered as unfair for patients who have to buy higher dosages. Finally, price gaps increase with drugs market shares, which contrasts with the price rule announced by the regulator.

Keywords: Regulation, Drug pricing, Me-too drugs, Follows-on, Price gaps, Multilevel models

JEL Classification: I18, L65.

En France, le marché des médicaments remboursables n'est pas régulé par la concurrence. Les prix sont fixés de façon administrative dans le cadre d'une négociation entre le laboratoire pharmaceutique et le régulateur. Le choix d'une régulation administrative des prix peut se justifier compte tenu des spécificités du produit « médicament » qui se caractérise par des forts coûts fixes de recherche et développement et par un faible coût marginal de production. Or, l'industrie pharmaceutique ne consent à réaliser un investissement en recherche et développement, le plus souvent très lourd, que si elle espère le rentabiliser. Sur le marché pharmaceutique, les brevets d'innovation ont pour vocation de protéger le médicament princeps de l'entrée d'une concurrence qui ne manquerait pas de faire baisser les prix et qui finirait par menacer la rentabilité de l'investissement en recherche et développement initial (Danzon, 1997). La rente de monopole ainsi constituée pendant la durée du brevet permet d'assurer des revenus aux laboratoires qui ont financé la recherche même si l'enjeu est moins de financer les laboratoires pour leurs investissements passés que de provoquer un flux suffisant d'investissement vers la recherche et le développement de nouveaux médicaments (Grabowski & Vernon, 2000). La logique de régulation du prix qui prévaut en France prévoit donc d'encourager l'innovation mais elle doit dans le même temps satisfaire un objectif de maîtrise des dépenses pharmaceutiques, ce qui se révèle un délicat arbitrage. Dans un contexte de tensions croissantes sur les finances publiques, l'équilibre n'est pas facile à trouver entre, d'un côté, une rémunération de l'innovation trop généreuse pour l'industrie pharmaceutique qui se traduirait par un alourdissement excessif de la dépense de santé et, de l'autre, une rétribution insuffisante de l'innovation, freinant les investissements et la recherche de nouvelles thérapeutiques.

C'est dans ce contexte d'une réglementation très présente et qui poursuit plusieurs objectifs à la fois que s'inscrit la problématique du prix des médicaments similaires. La prolifération sur le marché de médicaments similaires, encore appelés *me-too* ou *follow-ons* dans la littérature internationale, suscite de nombreux débats depuis les années 1960 autour de leur équivalence, de leur intérêt et de leur prix (Goozner, 2004).

Les médicaments similaires sont des médicaments qui appartiennent à une classe thérapeutique existante ayant une structure chimique, un mode d'action thérapeutique, un profil d'effets indésirables et des indications principales très proches. Ils résultent de modifications mineures de la structure chimique de la molécule initiale ou innovations incrémentales. Ces innovations en s'ajoutant les unes aux autres sont susceptibles de conduire à des améliorations de l'efficacité, de la sécurité ou de la tolérance d'un médicament et dont l'effet cumulé peut être significatif sur les soins des patients (Morgan *et al.*, 2005).

Cette définition montre bien que la question de l'équivalence entre les médicaments similaires et le médicament original est centrale et doit être abordée en premier lieu. L'équivalence repose sur ce qu'il est convenu d'appeler « l'effet de classe » qui suppose que des médicaments avec une structure chimique et un mécanisme d'action similaires ont également des effets cliniques similaires lorsqu'ils sont administrés à des dosages équivalents dans une indication donnée (McAlister, Laupacis, Wells & Sackett, 1999). Toutefois cet « effet de classe » est parfois contesté et de nombreuses études soulignent que les médicaments d'une même classe peuvent différer en termes d'indications, de métabolisme, d'effets secondaires ou de mode d'administration, soulevant ainsi de nombreuses controverses sur l'équivalence et l'interchangeabilité de ces molécules (Blöchl-Daum, 2006 ; Furberg, 2000 ; Nutescu *et al.*, 2005 ; Wehling, 2002a ; Wehling, 2002b). Ces arguments, qui insistent sur les différences entre médicaments d'une même classe, sont renforcés par les stratégies industrielles par lesquelles les laboratoires multiplient les appellations d'indication et tentent ainsi d'introduire une différenciation

artificielle par rapport aux produits déjà existants sur le marché dans l'optique de négocier un supplément de prix. Ce *distinguo*, parfois très fin (par exemple « Otite infectieuse » et « Otite moyenne aiguë »), n'apparaît pas toujours comme pertinent aux yeux des cliniciens prescripteurs ou des pharmaciens dispensateurs, dont la pratique évolue actuellement au gré des recommandations scientifiques, notamment pour les antibiotiques où l'évolution propre des résistances bactériennes conditionne plus leur emploi que les indications qui avaient justifié initialement leur autorisation de mise sur le marché. En est témoin le fait que de nombreuses pharmacies hospitalières ne proposent dans leur offre qu'un nombre restreint de molécules d'une même classe thérapeutique. Une étude récente montre que seuls 19 % des hôpitaux universitaires français retiennent la fluvastatine dans leur offre de statines, ce qui signifie que les autres considèrent que cette molécule peut être remplacée par une des autres statines qu'ils réfèrent (Gallini, Juillard-Condât, Saux & Taboulet, 2011). En France, l'incitation à prescrire préférentiellement dans le répertoire des génériques, contenue dans les contrats d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI)¹, est un autre exemple. Implicitement, cette incitation envoie le signal que les génériques sont la plupart du temps substituables aux médicaments non génériques de la même classe thérapeutique. Enfin, les classes de prix de référence en Allemagne qui englobent très largement génériques et médicaments sous brevets (« *jumbo class* ») illustrent le point de vue du régulateur sur l'équivalence de ces médicaments (Giuliani, Selke & Garattini, 1998). Pour résumer l'opinion générale sur cette question, on peut citer Pekarsky qui tente de modérer le débat en disant que « s'il n'est pas raisonnable de penser que tous les similaires sont parfaitement substituables pour tous les patients, il est plus raisonnable de penser que pour une part importante d'entre eux, ils sont presque de parfaits substituts » (Pekarsky, 2010).

Partisans et détracteurs des similaires se positionnent différemment sur la question de l'intérêt de leur existence. Pour les premiers, qui considèrent qu'ils ne sont pas parfaitement équivalents au médicament original, les similaires seraient importants car l'innovation² incrémentale dont ils sont porteurs permettrait, grâce à un plus large choix offert au patient, d'adapter les traitements en fonction de la tolérance et des effets secondaires (Morgan, Bassett & Wright, 2005). Toujours selon leurs partisans, cette innovation incrémentale serait indispensable au progrès pharmaceutique car elle stimulerait la recherche au sein des classes thérapeutiques concernées. Par ailleurs, sur les marchés non régulés, l'existence de similaires permettrait également de stimuler la concurrence et de faire baisser les prix (Cohen & Kaitin, 2008 ; DiMasi & Paquette, 2004 ; Goozner, 2004 ; Jena, Calfee, Mansley & Philipson, 2009 ; Lee, 2004 ; Nusbaum, 2002 ; Wertheimer, Levy & O'Connor, 2001).

Pour leurs détracteurs qui considèrent que les similaires sont équivalents au médicament original, ces molécules n'apporteraient que peu ou pas de progrès thérapeutique, alors qu'elles augmenteraient les coûts de recherche et développement, les coûts de marketing et les prix (Hollis, 2004 ; Pekarsky, 2010). Ils accusent également les firmes pharmaceutiques de mettre sur le marché de telles molécules à l'expiration du brevet afin de contrer l'effet de l'arrivée des génériques sur le marché : si les médecins prescrivent ces *me-too* (qui bénéficient d'un brevet et ne peuvent donc être génériques), la firme

1 Les CAPI sont des contrats signés entre l'Assurance maladie et les médecins libéraux qui prévoient pour ces derniers des rémunérations additionnelles conditionnées par l'atteinte d'objectifs cliniques répartis sur trois axes : prévention (vaccination contre la grippe d'au moins 75% des patients de plus de 65 ans, 80% de dépistage du cancer du sein pour les patientes âgées de 50 à 74 ans...), maladies chroniques (meilleur suivi des recommandations de bonne pratique pour les patients diabétiques, meilleur suivi des patients hypertendus...) et prescriptions (pour plusieurs groupes de médicaments, la prescription des génériques est encouragée).

2 Le terme d'« innovation » employé ici est sans doute excessif et traduit en vérité une amélioration du progrès thérapeutique qui n'est pas assimilable à une véritable innovation.

peut alors conserver des parts de marché sur la classe thérapeutique et continuer à bénéficier d'un prix élevé (Chadha & Blomqvist, 2005 ; Goozner, 2004 ; Hollis, 2004). Enfin, contrairement à l'effet attendu dans les marchés dont les prix ne sont pas régulés administrativement, la concurrence issue de l'arrivée des nouveaux similaires n'aurait pas d'impact sur leurs prix (Angell, 2004), voire les augmenterait (Baena-Díez *et al.*, 2005 ; Morgan *et al.*, 2005).

De l'issue des débats précédents sur l'interchangeabilité et sur l'utilité des médicaments similaires dépend la position sur leurs prix. Si l'on considère que ces médicaments sont équivalents, et donc ne portent pas d'innovation, et si l'on raisonne en considérant que l'un des objectifs du régulateur est de rémunérer prioritairement l'innovation thérapeutique, les prix de ces médicaments ne devraient théoriquement pas différer (Furberg, Herrington & Psaty, 1999). En effet, le régulateur qui cherche à inciter l'industrie pharmaceutique à innover n'a pas intérêt à proposer des prix différenciés pour des médicaments qui n'apportent pas de progrès thérapeutique car dans ce cas il encourage la copie plutôt que l'innovation. Dans le cas contraire, il est normal que les prix soient différents et l'ampleur de l'écart entre deux similaires reflète en partie le poids de l'innovation (Jena *et al.*, 2009; Wertheimer *et al.*, 2001).

En France, les prix sont régulés par un comité interministériel, le Comité économique des produits de santé (CEPS). La procédure adoptée diffère en fonction du progrès thérapeutique porté par les médicaments, mesuré par l'Amélioration du service médical rendu (ASMR). Pour les plus innovants, la procédure dite « de dépôt de prix » aligne le prix du médicament sur son prix dans quatre pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne). Pour ceux qui sont moins innovants, le prix est fixé en fonction du degré d'amélioration thérapeutique (ASMR), des volumes de ventes prévisionnels et des prix des spécialités à même visée thérapeutique (CEPS, 2010). De plus, un médicament qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ne peut être remboursé que s'il apporte une économie sur le coût de traitement journalier par rapport à ses comparateurs. Le prix des *me-too* ne fait pas l'objet d'un mode de fixation différencié des autres médicaments peu innovants, alors même que certains observateurs appellent de leurs vœux la mise en place d'un schéma de convergence des prix des *me-too* et des génériques dans une même classe thérapeutique (Cour des comptes, 2011; Hcaam, 2006). Au-delà du prix fixé lors de l'arrivée sur le marché, un certain nombre d'évènements ultérieurs, comme l'arrivée de génériques ou de nouvelles molécules dans la classe thérapeutique vont moduler le prix de ce médicament, le plus souvent à la baisse.

Il existe peu d'études dans la littérature française ou internationale centrées sur les écarts de prix entre médicaments similaires (Jena *et al.*, 2009). Notre étude a pour objectif, dans un contexte de prix régulés, de mesurer les écarts de prix existant au sein de groupes équivalents de médicaments similaires et d'en analyser les facteurs explicatifs et, notamment, la part du progrès thérapeutique. Nous nous intéressons aux évolutions de prix survenues entre 2001 et 2009, en en prenant en compte les critères utilisés lors de la fixation du prix, ainsi que l'ensemble des modifications ultérieures des prix ou des conditions du marché.

1. Les options méthodologiques de l'étude

1.1. La constitution de la base de données

L'analyse des écarts de prix entre médicaments similaires requiert une base de données complète, incluant des informations administratives (date d'autorisation de mise sur le

marché, ASMR...), des données sur les volumes de ventes, les indications thérapeutiques, un historique des prix, ainsi que des données sur la prescription comportant la posologie et la durée de traitement. Aucune base disponible en France ne permettant d'accéder à la totalité de ces informations, la première étape du projet s'est attachée à la constitution de cette base.

Les médicaments retenus pour la comparaison des prix le sont sur la base de la « présentation ». Une présentation pharmaceutique correspond à une boîte de médicaments, définie par un nom de fantaisie, un dosage et un nombre d'unités dans la boîte (comprimés, millilitres, etc). Pour des raisons de commodité nous utiliserons dans la suite du texte le terme médicament à la place du terme présentation.

Deux grandes catégories d'information ont été nécessaires : des caractéristiques fixes ayant une valeur constante dans le temps (date de commercialisation, classe thérapeutique...) et des caractéristiques variables dans le temps (prix, part de marché...). Pour des raisons de disponibilité, nous nous sommes limités à la période 2001-2009 pour les caractéristiques variables, les caractéristiques fixes étant recueillies de manière systématique.

Plusieurs bases de données ont été mobilisées : Thesorimed pour les informations relatives aux caractéristiques du médicament, qu'il s'agisse de la date de commercialisation ou l'Amélioration du Service médical rendu (ASMR), les données du Sempex pour reconstituer, pour chaque médicament, un historique de prix brut sur la période 2001-2009, la base « Etude permanente sur la prescription médicale » (EPPM) d'IMS Health pour le calcul des posologies moyennes qui entrent ensuite dans la définition des coûts de traitement journaliers, le répertoire des génériques de l'Afssaps qui nous a permis de repérer les médicaments génériques et enfin la base Medic'am qui permet de reconstituer les parts de marché des médicaments similaires.

Ont été sélectionnés dans Thesorimed les médicaments administrés par voie orale, disponibles en ville, remboursés par l'Assurance-Maladie et appartenant à des classes thérapeutiques (classe ATC de l'OMS³) comportant des médicaments similaires. Nous avons conservé uniquement les médicaments composés d'un seul principe actif (une seule molécule), les associations de deux ou plusieurs principes actifs étant donc exclues. Les nombreux filtres qui ont été appliqués sur la base de données initiale se traduisent par une déperdition importante du nombre de médicaments disponibles pour l'analyse (cf. tableau 1).

3 La classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) est une classification développée par l'OMS qui regroupe les médicaments selon l'appareil auquel ils s'adressent, leur effet thérapeutique) et les caractéristiques chimiques de la molécule.
WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2011. Available from http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Tableau 1
Constitution de la base de données après application des filtres successifs

<i>Déperdition des médicaments</i>	
Nombre d'observations	Filtres
28022	Ensemble des médicaments de la base TheSORIMED
4700	Sélection des médicaments composés d'un seul principe actif, commercialisés avant 2009, voie orale uniquement, hors réserve hospitalière
1909	Sélection des groupes de médicaments similaires (voir paragraphe ci-dessous)
647	Suppression des médicaments génériques
425	Suppression des premiers entrants, des médicaments non remboursés et des médicaments supprimés en 2009
395	Suppression des solutés buvables pour ne retenir que les comprimés pour garantir une parfaite comparabilité des posologies calculées
370	Sélection des seuls médicaments pour lesquels une posologie journalière est calculable, pour déterminer la variable d'intérêt : le coût de traitement journalier
259	Suppression des co-marketés* du premier entrant, de la gamme du premier entrant et de la gamme du co-marketé

* Co-marketé : il s'agit de la même molécule, distribuée en même temps que le médicament original sous un nom différent et par un autre laboratoire que le laboratoire inventeur de la molécule.

Au final, l'étude porte sur 259 médicaments.

1.2. La définition des groupes de médicaments similaires

L'objectif du travail de regroupement des médicaments similaires est de constituer des groupes homogènes du point de vue des indications rendant possible la comparaison de leurs écarts de prix. Cette comparaison n'est valide que si les médicaments comparés sont interchangeables du point de vue du prescripteur (voir annexe sur les déterminants de la prescription médicamenteuse du point de vue du clinicien). Outre la similitude au niveau moléculaire, qui garantit un mode d'action et un effet thérapeutique très proches, il est donc également nécessaire que les indications soient identiques.

En théorie, au niveau de la classe ATC au niveau 4 (ATC4), les médicaments sont suffisamment « similaires » au niveau moléculaire pour être comparables entre eux. En réalité, les indications retenues par l'autorisation de mise sur le marché ne sont pas toujours les mêmes entre molécules de même ATC4. En pratique clinique, les médecins peuvent préférer telle ou telle molécule au sein d'une classe ATC4 selon les indications qu'elle possède spécifiquement et que n'auraient pas les autres molécules de cette même classe.

Dans cette étude, le choix a été fait de définir des groupes de médicaments comme similaires quand les médicaments qui y sont présents respectent à la fois une similitude pharmacologique, représentée par le partage d'un même niveau ATC4 et une similitude d'indications thérapeutiques reconnues dans le résumé des caractéristiques du produit. Ces deux propriétés sont nécessaires pour chacune d'entre elles : si des médicaments partagent les mêmes indications (par exemple les antidiabétiques oraux qui ont pour seule indication « diabète de type 2 ») mais pas la même classe ATC4, ils ne peuvent pas faire partie du même groupe de similaires. Par ailleurs, si des médicaments partagent la même classe ATC4 (par exemple les bêtabloquants) mais pas les mêmes indications (certains étant indiqués dans l'insuffisance cardiaque, d'autres non), ils ne peuvent non plus faire partie du même groupe de similaires.

Le travail de classification a consisté en une analyse factorielle, empirique, des différentes indications recensées par classe ATC4, le but étant de retrouver des similitudes dans les indications cliniques (ou leurs combinaisons) pour les médicaments composant cette classe ATC4. Ce travail a nécessité d'interpréter la diversité des libellés utilisés pour décrire les indications servant à les regrouper en grandes indications homogènes, quand cela était pertinent cliniquement. Les choix effectués sont exposés dans le tableau 2. Cette classification a été réalisée par un médecin clinicien puis validée par le médecin responsable de l'étude et un pharmacologue hospitalier indépendant de l'étude.

Tableau 2
Regroupement des libellés d'indications des médicaments similaires

Classes ATC 4 concernées (et retenues dans les analyses ultérieures)*	Indication "générique" (regroupement cliniquement pertinent des libellés)	Libellés exacts d'indications
C02AC (adrénoLytiques à action centrale) C07AA (bêta-bloquants) C07AB (bêta-bloquants) C08CA (inhibiteurs calciques à effets vasculaires prédominants) C09AA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion)	Hypertension artérielle	Hypertension Hypertension artérielle Hypertension artérielle essentielle
N06AB (antidépresseurs)	Trouble anxieux (groupes des antidépresseurs)	Anxiété généralisée Attaque de panique Trouble anxiété sociale Etat de stress post-traumatique Trouble obsessionnel compulsif
R06AE (antihistaminiques à usage systémique) R06AX (antihistaminiques à usage systémique)	Rhinite allergique	Rhinite allergique Rhinoconjonctivite allergique Coryza spasmodique
N05BA (anxiolytiques)	Anxiété	Anxiété Anxiété au cours des névroses Anxiété avec affection somatique Anxiété généralisée Anxiété réactionnelle
R03CC (adrénergiques à usage systémique)	Asthme	Asthme Asthme d'effort
C07AA (bêta-bloquants) C07AB (bêta-bloquants)	Troubles du rythme	Arythmie supraventriculaire Arythmie ventriculaire Cardiothyroïse Eréthisme cardiaque Fibrillation auriculaire Fibrillation ventriculaire Flutter auriculaire Tachycardie auriculaire Tachycardie jonctionnelle Tachycardie paroxystique supraventriculaire Tachycardie sinusale Tachycardie supraventriculaire Tachycardie ventriculaire
C07AA (bêta-bloquants) C07AB (bêta-bloquants) C09AA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion)	Cardiopathie ischémique	Angor Infarctus du myocarde Post-infarctus du myocarde Réduction du risque d'événements cardiaques Complication cardiaque ischémique
C07AA (bêta-bloquants) C07AB (bêta-bloquants) C09AA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion)	Insuffisance cardiaque	Cardiomyopathie obstructive Insuffisance cardiaque chronique Insuffisance cardiaque gauche Insuffisance cardiaque globale Insuffisance cardiaque congestive Insuffisance ventriculaire gauche Oedème aigu du poumon

Déterminants de l'écart de prix entre médicaments similaires
et le premier entrant d'une classe thérapeutique

J01DB (autres bêta-lactamines – « céphalosporines de 1ère génération ») J01DC (autres bêta-lactamines – « céphalosporines de 2ème génération »)	Infection ORL	Angine Angine à streptocoque A bêta-hémolytique Infection ORL Otite infectieuse Otite moyenne aiguë Sinusite infectieuse Sinusite
J01DB (autres bêta-lactamines – « céphalosporines de 1ère génération ») J01DC (autres bêta-lactamines – « céphalosporines de 2ème génération »)	Infection bronchique	Bronchite chronique infectieuse Exacerbation de bronchite chronique Exacerbation de la BPCO Infection bronchique Infection bronchique aiguë Suppuration bronchique aiguë Surinfection de bronchite aiguë Surinfection de bronchite chronique
J01DB (autres bêta-lactamines – « céphalosporines de 1ère génération ») J01DC (autres bêta-lactamines – « céphalosporines de 2ème génération »)	Infection pulmonaire (alvéolaire)	Infection pulmonaire Infection respiratoire Pneumopathie bactérienne Pneumopathie communautaire
J01DB (autres bêta-lactamines – « céphalosporines de 1ère génération »)	Infection de l'appareil uro-génital	Infection urinaire Pyélonéphrite Urétrite gonococcique
C09AA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion)	Insuffisance rénale chronique	Glomérulonéphrite Insuffisance rénale chronique Néphropathie diabétique macroprotéinurique
M01AC (oxicams)	Arthrose	Arthrose Arthrose douloureuse et invalidante Arthrose en poussée aiguë

* Ces analyses ont été effectuées a priori sur l'ensemble des classes ATC4 qui satisfaisaient aux critères d'inclusion initiaux. Ne sont présentés ici que les regroupements d'indications qui sont utilisés dans la définition des groupes de médicaments similaires finalement utilisés dans l'analyse statistique (selon disponibilité des données quantitatives de prescription).

La création des groupes de médicaments similaires se fait ensuite en application des règles suivantes :

- 1) Certaines indications sont requises. Tous les médicaments appartenant à ce groupe de similaires ont obligatoirement toutes ces indications en commun. Cette première condition permet de s'assurer de la comparabilité clinique des médicaments inscrits dans un groupe de médicaments similaires.
- 2) Certaines indications sont « excluantes ». Tous les médicaments appartenant à ce groupe de similaires n'ont pas ces indications dans leur Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et, ceci, de manière obligatoire. Cette seconde condition limite le risque de non-comparabilité de médicaments ayant satisfait la première condition mais possédant des indications supplémentaires les rendant trop différents de ceux qui ne possèderaient que les indications requises.

Parfois, les médicaments d'une même classe ATC4 présentent des combinaisons d'indications tellement variées que de l'analyse ne ressort aucune homogénéisation possible. Ces médicaments sont alors exclus de l'étude⁴.

La première condition de regroupement est souvent suffisante : dans une même classe ATC4, les médicaments ont des indications communes et aucun ne se distingue par la présence d'une indication supplémentaire éloignée cliniquement. Cela permet en revanche d'exclure de la comparaison des médicaments qui présenteraient une insuffisance de variété d'indications par rapport aux autres médicaments de la même classe ATC4⁵.

4 C'est, par exemple, le cas pour les antiulcéreux de type inhibiteurs de la pompe à protons de la classe ATC A02BC.

5 Par exemple, le Zinnat® 500mg n'a pas été inclus dans le groupe « C2G sans indication urologique » car il ne possède que l'indication « Pneumopathie bactérienne ». Or, ce groupe de similaires requiert la combinaison d'indications « Infection ORL » et « Infection pulmonaire » ou apparentées.

La seconde condition n'est appliquée que lorsque la présence d'indications spécifiques peut altérer le choix du prescripteur. C'est typiquement le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (classe ATC C09AA) ou des bêtabloquants (classe ATC C07AB) : la présence d'une insuffisance cardiaque chez le patient à traiter va faire préférer certains médicaments de cette classe, possédant l'indication, par rapport à d'autres qui ne la possèdent pas (exemple des inhibiteurs de l'enzyme de conversion : cf. Tableau 3).

Tableau 3
Distribution des inhibiteurs de l'enzyme de conversion C09AA
en 4 groupes de similaires*

	Hypertension artérielle	Cardiopathie ischémique	Insuffisance cardiaque	Insuffisance rénale chronique
IEC exclusifs pour HTA	√	X	X	X
IEC exclusifs pour CI et HTA	√	√	X	X
IEC exclusifs pour IC et HTA	√	X	√	X
IEC polyvalents	√	√	√	√

* HTA = Hypertension artérielle,
CI = Cardiopathie ischémique
IC = Insuffisance cardiaque
(Cf. table 2 pour les regroupements d'indications sous ces libellés génériques).

Au final les 259 médicaments ont été regroupés en 31 groupes de médicaments similaires homogènes du point de vue des indications et de leur structure moléculaire.

1.3. Le choix de la variable d'intérêt : le coût de traitement journalier

L'objectif de l'étude est de comparer les écarts de prix de tous les médicaments d'une classe⁶ par rapport au premier entrant de la classe⁷ pour chaque année sur une période comprise entre 2001 et 2009. L'idée de répéter la mesure des écarts de prix sur plusieurs années, plutôt que de se restreindre à une mesure une seule année, a pour but d'éviter le risque de tomber sur une année atypique qui serait caractérisée par des écarts de prix particuliers non représentatifs des autres années.

Parmi plusieurs prix du médicament envisageables - du prix « sortie du laboratoire » au prix TTC pratiqué par le pharmacien en passant par le prix « grossiste-répartiteur » -, le choix s'est porté sur le prix laboratoire hors taxe, qui permet de s'affranchir de l'évolution importante de la réglementation relative à la marge des pharmaciens et de celle des grossistes-répartiteurs qui s'est produite au cours de la période entre 2001 et 2009⁸ et qui n'aurait pas été sans incidence sur le calcul des écarts de prix. Le fait de

6 A compter de ce point nous utiliserons le terme « classe » pour parler des groupes de médicaments similaires constitués pour l'étude.

7 Le choix de comparer tous les prix des médicaments d'une classe au prix du premier entrant est discuté infra dans l'article.

8 Le rapport du Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie consacré au médicament de juin 2006 détaille en annexe les évolutions des marges des pharmaciens officinaux (entre 1983 et 2011) et de celle des grossistes-répartiteurs entre 1999 et aujourd'hui. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/hcaam_avis_060629.pdf
http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/hcaam_avis_060629.pdf

considérer le prix brut permet donc d'éliminer une première source de variabilité.

L'indicateur de prix que nous avons retenu est le coût de traitement journalier. Il a pour vocation d'approcher le coût que représenterait le traitement journalier d'un patient, en supposant que celui-ci se ferait administrer une dose correspondante à la posologie moyenne généralement prescrite par les médecins. Il se calcule comme le rapport du prix hors taxes de la boîte sur le nombre de jours de traitement contenus dans une boîte. Le nombre de jours de traitement peut être obtenu en faisant le ratio du nombre de comprimés contenus dans la boîte divisé par la posologie moyenne, celle-ci étant calculée pour chacun des 259 médicaments qui figurent dans la base à partir des données de prescription de la base EPPM d'IMS Health⁹.

Tableau 4
Exemple de calcul de coût de traitement journalier

DIAMICRON® 30mg 30 comprimés	
Prix brut HT 2009 de la boîte	5,60€
Nombre de comprimés	30
Posologie moyenne EPPM	1,87 comprimé par jour
Nombre de jours de traitement contenus en moyenne dans une boîte	$30/1,87=16$
Coût de traitement Journalier 2009	$5,60€/16=0,35€$

Source : prix Sempex, posologie EPPM, calculs Irdes.

D'autres indicateurs ont été envisagés. Le prix de la boîte de médicament ne constitue pas un indicateur pertinent pour comparer plusieurs médicaments au sein d'un groupe dans la mesure où les boîtes ne contiennent pas nécessairement le même nombre de comprimés ou de gélules et les dosages des présentations ne sont pas forcément identiques. Le prix par *Defined Daily Dose* (DDD¹⁰) d'un médicament, qui se calcule comme le rapport du prix de la boîte de médicament sur le nombre de DDD qui y sont contenues n'est pas non plus approprié à une comparaison car les DDD ne reflètent pas nécessairement des doses journalières équivalentes d'un point de vue thérapeutique. Par ailleurs, l'OMS considère qu'il « est généralement inapproprié d'utiliser cet indicateur pour comparer les coûts de différents médicaments » (World Health Organization, 2003). De plus, le prix par DDD ne tient pas compte de la durée de traitement. Le prix par unité de prise, qui rapporte simplement le prix au nombre d'unités contenues dans la boîte, est très facilement calculable et aurait pu être envisagé mais il ne reflète pas la réalité de la posologie réellement prescrite.

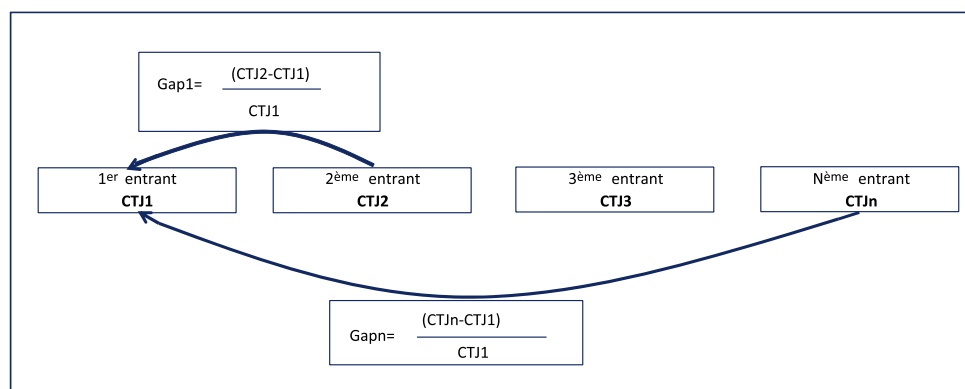
⁹ L'Enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) d'IMS Health contient de l'information sur les prescriptions médicales administrées par les médecins et sur les diagnostics associés à ces prescriptions. Chaque trimestre, on demande à environ 850 médecins généralistes et spécialistes (cardiologues, dermatologues, gastroentérologues, gynécologues, neurologues, ophtalmologues, ORL, pédiatres, rhumatologues et endocrinologues) de remplir un questionnaire qui porte sur leur activité des sept derniers jours.

¹⁰ La Defined Daily Dose (DDD) constitue une unité de comparaison proposée par l'OMS qui représente la dose théorique pour traiter un adulte dans l'indication principale du produit.

1.4. Le choix de la mesure de l'écart de prix

Il existe plusieurs possibilités pour mesurer les écarts de prix au sein d'une classe de médicaments. L'objectif de l'étude étant d'analyser l'histoire des écarts de prix des médicaments, nous avons opté pour la mesure, au sein de chaque classe, de l'écart de prix relatif des similaires par rapport au premier entrant de la classe. L'écart de prix entre un médicament et le premier entrant de son groupe est calculé pour chaque année de présence dans le groupe, entre 2001 et 2009 si le premier entrant et le médicament sont présents dans ce groupe dès le début de la période ou sur une période plus courte si le nouvel entrant est arrivé plus récemment sur le marché. Le prix du premier entrant et le prix du médicament similaire sont exprimés en prix courants de l'année considérée. Pour cette étude, il n'a pas été nécessaire de prendre en compte l'inflation car le régulateur ne prévoit pas de revalorisation des prix des médicaments qui serait indexée sur l'inflation.

Figure 1
Mesure de l'écart de prix



L'écart de prix est calculé en valeur relative plutôt qu'en valeur absolue de manière à pouvoir comparer des classes thérapeutiques très différentes entre elles. En effet deux écarts absolus de même valeur n'ont pas la même signification lorsque les prix de base sont de niveaux très différents. Nous transformons ensuite l'écart de prix par le logarithme qui permet à la fois de mieux tenir compte des valeurs extrêmes et des faibles variations d'écart de prix.

L'avantage du choix de cet écart de prix par rapport au premier entrant¹¹ est de respecter la chronologie de l'arrivée sur le marché, il permet de constituer un historique de prix et de vérifier si les nouveaux entrants sont plus chers ou moins chers que le premier entrant, ce qui répond bien à la problématique de l'étude. En contrepartie, ce choix pourrait laisser penser que le prix du similaire examiné a été fixé en référence à celui de ce premier entrant, ce qui n'est vrai que lorsque le similaire est le deuxième entrant de la classe. Dans tous les autres cas et conformément à ce que prévoient les règles adoptées par le régulateur, le prix du nouvel entrant est fixé par rapport aux prix de l'ensemble des médicaments qui sont déjà dans la classe.

D'autres choix pour mesurer l'écart de prix auraient pu être adoptés. Mesurer l'écart de prix par rapport au prix du médicament le moins cher de la classe présentait

11 Lorsqu'il n'était pas possible de calculer une posologie pour le vrai premier entrant du groupe, le premier entrant a été choisi parmi les tout premiers entrants pour lesquels le calcul de la posologie était envisageable.

l'inconvénient de ne pas toujours conserver le même comparateur au cours du temps : en effet, le médicament le moins cher d'une classe est susceptible de changer selon les années considérées.

Mesurer l'écart de prix du similaire par rapport aux prix des médicaments sortis avant le médicament considéré aurait été une option qui se serait approchée de la méthode utilisée par le régulateur pour la fixation des prix. Or, notre objectif n'était pas uniquement d'analyser la politique de fixation des prix initiale mais d'évaluer également l'impact sur les écarts de prix des événements survenus au cours de la vie du médicament (arrivée des génériques, mise en place du Tarif forfaitaire de responsabilité [TFR]...). Cette option n'a donc pas été retenue.

Enfin, mesurer l'écart de prix du similaire par rapport au prix moyen de la classe aurait présenté l'inconvénient d'écraser les différences entre prix et de ne plus permettre la mise en évidence de certaines distributions asymétriques des écarts de prix.

1.5. Les variables explicatives intégrées dans le modèle

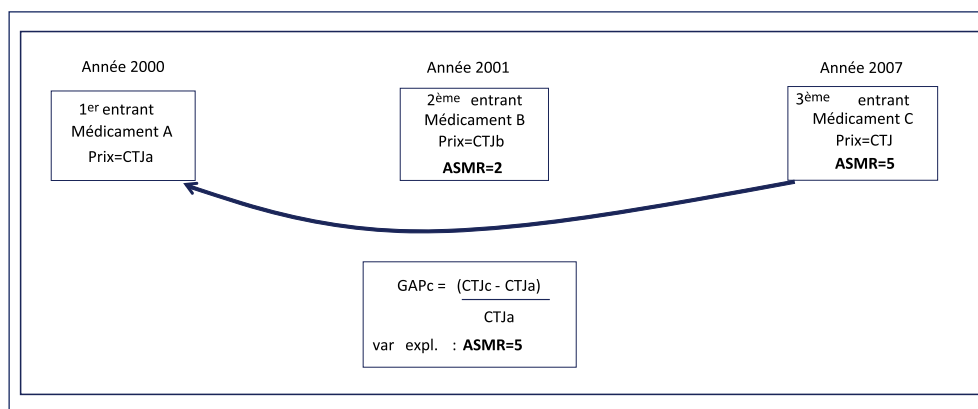
Dans cette étude, les écarts de prix constatés entre un médicament nouvel entrant et le premier entrant de son groupe peuvent à la fois s'expliquer par les règles de fixation du prix du nouvel entrant (degré d'innovation, taille de la population cible, prix des médicaments comparables (CEPS, 2010) mais également par les événements (arrivée de génériques, mise sous Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)...) qui interviennent dans la classe à laquelle le médicament est intégré. Ces différents éléments constituent les variables explicatives du modèle.

a) Le progrès thérapeutique

La logique de fixation des prix qui prévaut en France est de reconnaître qu'un médicament qui apporte un progrès thérapeutique peut prétendre à un avantage de prix par rapport au médicament de comparaison. Ce progrès thérapeutique est mesuré par l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) qui constitue un déterminant essentiel de la fixation du prix, ainsi que le précise l'article L.162-16-4 du code de la Sécurité sociale. L'ASMR est fixée par la Commission de la transparence, instance indépendante de l'Etat et de l'industrie pharmaceutique, rattachée à la Haute Autorité de Santé. Elle comprend cinq niveaux, les quatre premiers représentant un progrès thérapeutique (1 étant le niveau maximal, 4 le niveau minimal) et le cinquième une absence de progrès thérapeutique. Les niveaux d'ASMR sont attribués par référence à un ou plusieurs produits d'une classe pharmaco-thérapeutique donnée.

Il apparaît donc logique de retenir l'ASMR comme une variable explicative de l'écart de prix entre les différents médicaments similaires. Toutefois, comme dans cette étude les écarts de prix sont toujours calculés entre un médicament particulier – le médicament X – et le premier entrant de la classe, la variable ASMR « brute » d'un médicament X n'a pas pu être utilisée comme variable explicative dans la mesure où elle se réfère à l'ensemble des médicaments qui l'ont précédé sur le marché et ne dit donc rien de l'histoire du progrès thérapeutique propre à la classe.

Figure 2
Mesure de l'écart de prix avec variable explicative ASMR « brute »



Le graphique précédent montre que l'utilisation de la variable d'ASMR brute conduirait à un biais méthodologique. Dans cet exemple, le médicament C, apparu en 2007, présente une ASMR égale à 5, ce qui signifie qu'il n'apporte aucune amélioration thérapeutique par rapport à son prédécesseur qui est le médicament B qui, lui, présentait une amélioration du service médical rendu significative (égale à 2) par rapport au premier entrant, le médicament A. Par transitivité, le médicament C qui est aussi innovant que le médicament B apporte également une amélioration thérapeutique par rapport au médicament A. Retenir l'ASMR brut comme facteur explicatif des écarts de prix et dans ce cas ignorer l'histoire du progrès thérapeutique au sein de la classe peut donc conduire à considérer que le médicament C présente un écart de prix par rapport au médicament A mais que cet écart de prix n'est pas explicable par l'ASMR brut du médicament C (qui est une ASMR 5).

Pour éviter ce biais méthodologique, un indicateur d'ASMR cumulée, que nous avons appelé « progrès thérapeutique cumulé », qui attribue à chaque médicament d'une même classe thérapeutique un indicateur qui cumule les ASMR des médicaments prédécesseurs, a donc été calculé.

A chaque médicament est associé tout d'abord une valeur calculée comme le complémentaire à cinq de l'ASMR. Puis, pour chaque médicament, les valeurs des médicaments l'ayant précédé sur le marché ont été cumulées afin de constituer le progrès thérapeutique cumulé.

Tableau 5
Exemple illustratif du calcul de la variable de progrès thérapeutique cumulé

TEMPS	Arrivée des médicaments dans la classe	ASMR	Complémentaire à 5 de l'ASMR	Progrès thérapeutique cumulé
↓	Médicament 1	3	-	0
	Médicament 2	5	0	0
	Médicament 3	5	0	0
	Médicament 4	4	1	1
	Médicament 5	4	1	2
		Progrès thérapeutique cumulé dans la classe : 2		

Dans cet exemple, les médicaments 2 et 3, affectés d'une ASMR de 5 n'apportent pas d'amélioration thérapeutique par rapport au médicament 1 qui bénéficiait à son arrivée sur le marché d'une ASMR égale à 3. Par conséquent, le progrès thérapeutique cumulé demeure nul à l'arrivée du médicament 3 sur le marché. En revanche, le médicament 4 qui se voit attribuer une ASMR 4 apporte une amélioration égale à 1, de même que le médicament 5. Au total, dans cette classe, le progrès thérapeutique cumulé dans la classe s'établit à 2.

Le tableau suivant présente la répartition des 259 médicaments de l'étude par progrès thérapeutique cumulé.

Tableau 6
Répartition des 259 médicaments de l'étude par le progrès thérapeutique cumulé

Progrès thérapeutique cumulé	Fréquence	Pourcentage
Non renseigné	54	20,85 %
0	170	65,64 %
1	22	8,49 %
3	2	0,77 %
4	11	4,25 %
Total	259	100,00 %

Les médicaments dont le progrès thérapeutique cumulé est nul représentent plus de 65 % des médicaments de l'étude. Un progrès thérapeutique cumulé nul signifie que ni le médicament concerné ni aucun des médicaments mis sur le marché dans la classe thérapeutique avant lui n'ont apporté une amélioration du service médical rendu. Les médicaments dont l'indicateur de progrès thérapeutique est égal à 4 représentent seulement un peu plus de 4 % de l'ensemble des médicaments. Dans 21 % des cas, l'indicateur de progrès thérapeutique n'a pas pu être calculé essentiellement parce qu'il s'agit de médicaments anciens mis sur le marché avant la mise en place de l'ASMR.

b) La part de marché du similaire dans le groupe

Un des critères utilisés par le régulateur pour la fixation des prix est le volume des ventes prévues ou constatées¹². Nous utilisons donc la part de marché du similaire dans le groupe pour représenter ce critère. Le marché considéré inclut à la fois les génériques et les premiers entrants. Cette part de marché du similaire dans le groupe évolue dans le temps, car elle est calculée pour chaque année entre 2001 et 2009. Le principe adopté par le régulateur prévoit d'accorder un prix au médicament d'autant plus faible que les volumes de vente prévus sont importants. Une part de marché plus forte pour un similaire donné pourrait donc s'accompagner, du moins en théorie, d'un prix de ce médicament plus faible et donc d'un écart de prix par rapport au premier entrant plus réduit. Pour les médicaments très innovants, ce critère n'intervient pas dans la fixation du prix.

12 Article L162-16-4 du code de la Sécurité sociale : « Le prix de vente au public de chacun des médicaments mentionnés au premier alinéa de l'article L. 162-17 est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le comité économique des produits de santé conformément à l'article L. 162-17-4 ou, à défaut, par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et de l'économie, après avis du comité. La fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament ».

c) La part de marché du groupe dans le total des groupes retenus dans l'étude

Cette variable est également évolutive dans le temps, elle est recalculée pour chaque année. La politique conventionnelle pratiquée par le CEPS en direction des laboratoires prévoit des remises (pénalités) en cas de dépassement des volumes cibles par classe thérapeutique. Toutefois, en théorie, les pénalités ne sont pas associées à des baisses de prix. On peut donc présupposer un effet plutôt faible de cette variable sur les écarts de prix au sein des différents groupes de médicaments similaires.

d) Le nombre de génériques des similaires du groupe cumulé dans le temps

L'arrivée du médicament générique à l'expiration du brevet de la molécule originale se traduit réglementairement par la baisse du prix du médicament nouvellement générique. Le régulateur impose en effet des baisses de prix de 12,5 % dix-huit mois après l'arrivée des génériques. Dans ce contexte, l'apparition du générique d'un médicament similaire devrait entraîner une réduction de l'écart de prix de ce médicament par rapport au premier entrant.

e) Le nombre d'indications thérapeutiques

Le nombre d'indications thérapeutiques différentes est très variable selon les groupes (de 1 à 57 pour le groupe des corticoïdes). L'effet de cette variable sur les écarts de prix devrait en tout état de cause être très modéré dans la mesure où les groupes de médicaments similaires ont été calibrés sur la base du critère d'homogénéité des indications thérapeutiques.

f) Le délai de commercialisation

Plus le délai de commercialisation est élevé entre le premier entrant et le médicament similaire et plus les écarts de prix sont susceptibles d'être importants. En effet, les classes thérapeutiques les plus anciennes sont également celles qui ont la plus grande probabilité d'avoir bénéficié d'innovations incrémentales successives et donc d'augmentation des prix, parce qu'elles ont accumulé probablement plus de médicaments que les classes plus récentes. Le délai de commercialisation entre deux médicaments varie de 0 (sortie la même année) à 51 ans pour l'écart maximal. Dans les classes apparues récemment, on pourrait supposer que les écarts de prix devraient être plus faibles que dans les classes qui présentent un historique plus long.

g) Le fait que le prix soit proportionnel ou non au dosage

Pour les médicaments qui sont disponibles en plusieurs dosages (10mg, 20mg...) et pour un même nombre de comprimés, deux pratiques de tarification sont *a priori* envisageables : un prix uniforme qui ne varie pas en fonction du dosage (on parle alors de *flat pricing*) ou un prix proportionnel au dosage (*monotonic pricing*) (Lexchin, 2009). Le prix proportionnel ne peut guère se justifier par des arguments d'augmentation des coûts dans la mesure où le coût marginal de production d'un dosage différent est très faible (Lexchin, 2009). Il faut plutôt voir dans cette pratique de tarification une forme de discrimination par les prix dont le but est de maximiser les profits du laboratoire, en tarifant à un niveau plus élevé les forts dosages qui sont souvent consommés par les patients dont les maladies sont plus sévères, ce qui n'est pas sans poser des questions d'équité de traitement entre ces patients et les patients plus légers dont le traitement nécessite des dosages plus faibles et s'acquittent d'un plus faible prix (Jönsson, 2001). Au contraire, le prix uniforme est censé favoriser une plus grande équité horizontale entre les différents types de patients. En France, les règles de la fixation des prix des

médicaments privilégient, quand c'est possible, un prix uniforme pour tous les dosages d'un même médicament (CEPS, 2010).

Pourtant, pour l'ensemble des médicaments qui sont disponibles en plusieurs conditionnements et qui sont retenus dans cette étude, plus de 86 % relèvent du *prix proportionnel* tandis que moins de 14 % d'entre eux affichent un prix uniforme qui ne varie pas en fonction du conditionnement.

Tableau 7
Répartition des médicaments selon le type de tarification au dosage
(uniforme ou proportionnel)

Politique de prix	Fréquence	Pourcentage
Prix uniforme	21	8,1
Prix proportionnel	137	52,9
Non applicable (un seul dosage par médicament)	101	39

Source : données appariées Theorimed/Sempex

Dans les classes de médicaments dans lesquelles le *prix proportionnel* est appliqué, les écarts de prix sont *a priori* susceptibles d'être plus étendus que dans les classes dans lesquelles le *prix uniforme* est appliqué.

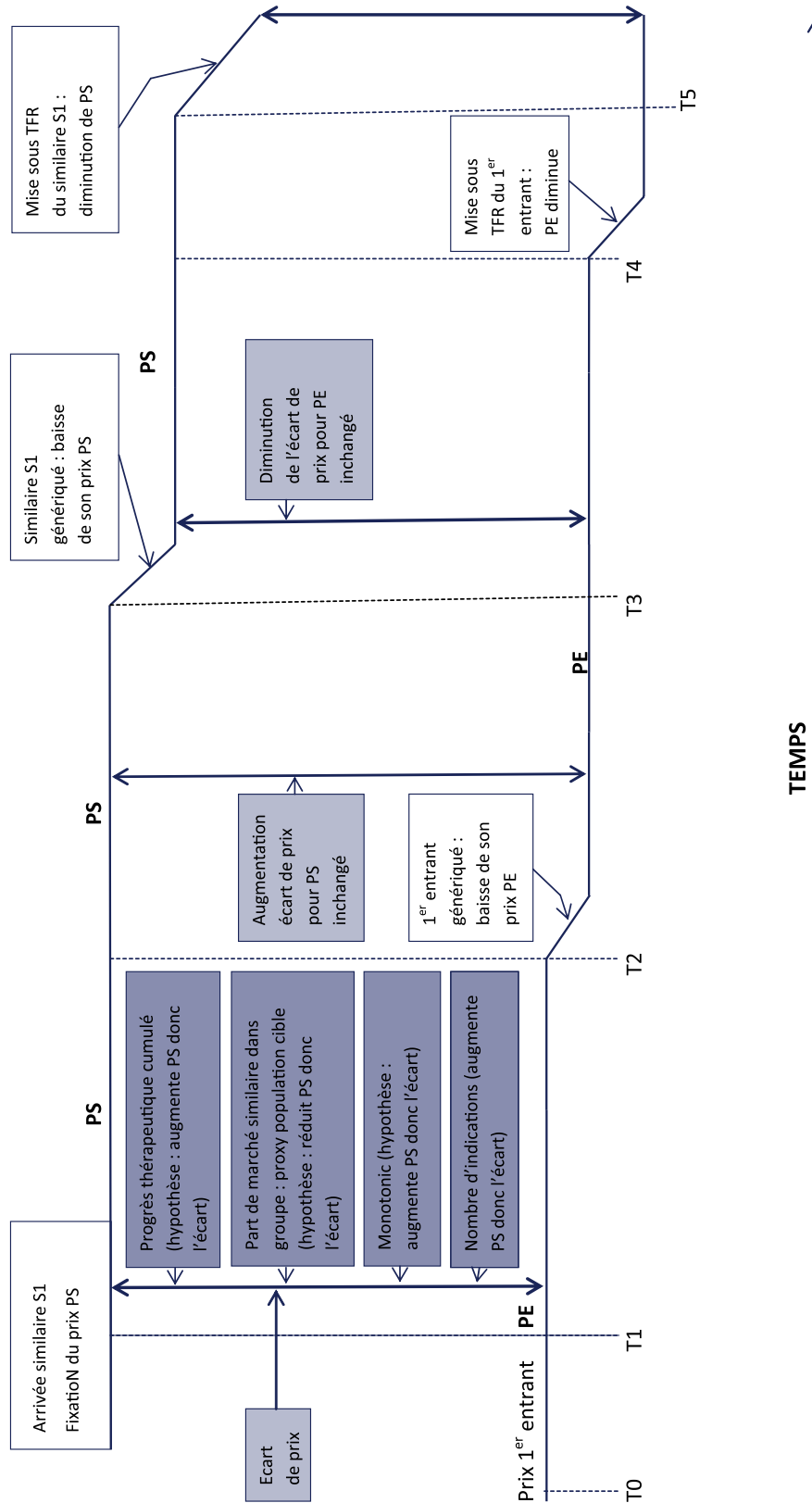
b) Le Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)

Le Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) a été introduit par la Loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) de 2003. Il constitue la base maximale de remboursement des médicaments appartenant à un certain groupe générique, que les médicaments appartenant à ce groupe soient génériques ou princeps. Quand le médicament est mis sous TFR (8 % des médicaments qui figurent dans l'étude), les autres médicaments ont très souvent tendance à aligner leurs prix par rapport au TFR. On peut donc présumer un effet de réduction des écarts de prix par rapport au premier entrant pour les médicaments qui sont placés sous TFR.

Au final, les variations de prix induites par les différentes variables explicatives retenues peuvent être résumées par le graphique suivant qui montre bien que les écarts de prix s'expliquent à la fois par les facteurs de fixation du prix du médicament similaire au moment de sa commercialisation et par des événements qui interviennent au cours de l'existence du médicament.

Par ailleurs, ce graphique illustre le fait que les écarts de prix peuvent se creuser même quand le prix du similaire reste constant : il suffit pour cela que le prix du premier entrant diminue, suite à l'entrée sur le marché de génériques ou consécutivement à la mise sous TFR de la classe dans laquelle il figure.

Figure 3
Schéma théorique des écarts de prix et de leur évolution au cours du temps



2. La méthode de modélisation économétrique

Notre étude s'intéresse à l'écart de prix sur la période 2001-2009 de 259 médicaments similaires, présents sur le marché en 2009. L'analyse de la temporalité associée aux écarts de prix nous oriente vers le choix de modèles applicables aux données de panel. De plus, étant donnée la structure de groupe de nos données et compte tenu du fait que l'on observe un écart de prix du similaire par rapport au premier entrant d'un groupe, nous posons l'hypothèse que l'appartenance à un groupe de similaires peut influencer le comportement des écarts de prix. La question méthodologique à laquelle nous sommes confrontés ici est ainsi de savoir comment expliquer ces écarts de prix en tenant compte à la fois de l'appartenance des médicaments à un groupe de similaires, de l'hétérogénéité individuelle des médicaments et de la dynamique temporelle du comportement des écarts de prix. Ainsi, contrairement à une approche classique des modèles de panels, il faut considérer ici trois dimensions à l'hétérogénéité : celle du médicament, celle du groupe et celle du temps.

L'appartenance des médicaments à un groupe d'équivalence suppose que les observations individuelles, à savoir les médicaments, sont corrélées au sein des groupes. Dans le cas d'une régression linéaire, l'omission de cette corrélation conduit à une estimation incorrecte des paramètres et de leur écart-type (Chaix et Chauvin, 2002).

Il existe deux manières de modéliser l'appartenance à un groupe dans la modélisation statistique en données de panel. Soit à l'aide des modèles à effets fixes où les effets de groupe sont spécifiés sous forme d'indicatrices de groupe parmi les variables explicatives du modèle, ce qui reviendrait dans notre configuration à introduire 31 indicatrices de groupe. Soit à l'aide de modèles à effets aléatoires où l'on spécifie un effet propre au groupe dans la décomposition du résidu.

Le choix entre le modèle à effets fixes et le modèle à effets aléatoires est très souvent discuté car l'un et l'autre présentent des avantages et des inconvénients qui leur sont propres (Chaix & Chauvin, 2002 ; Davezies, 2011 ; Sevestre, 2002). Les modèles à effets fixes font l'hypothèse que les effets de groupe peuvent être corrélés aux variables explicatives. Cette manière de spécifier les groupes permet d'apporter une meilleure convergence des coefficients estimés puisque la moyenne générale des écarts de prix des similaires est alors décomposée en une moyenne des écarts de prix par groupe. Le modèle à effets fixes aurait été approprié à notre problématique des écarts de prix si l'on avait souhaité considérer l'effet de chacun des groupes et non pas les groupes retenus comme un échantillon représentatif de leur ensemble. En effet, il peut y avoir une particularité des comportements des écarts de prix selon le groupe auquel appartient le médicament : notamment, on pourrait penser que la valeur d'une innovation peut être plus élevée dans un groupe qui traite une maladie grave en comparaison à un autre. Or ici, ce n'est pas à cet effet d'un groupe en particulier que nous nous intéressons mais à l'ensemble des groupes de manière non distincte. Cette raison de même que les limites que présente notre échantillon, ont orienté notre choix sur le modèle à effets aléatoires. En effet, le nombre important de groupes pour un nombre assez faible de médicaments retenus dans notre base, réduirait énormément le degré de liberté de notre modèle si l'on optait pour un modèle à effets fixes.

Nous nous intéressons donc aux *modèles à effets aléatoires* appelés aussi modèles multiniveaux dans le cadre de notre problématique (Raudenbush & Bryk, 2002), puisque l'on ajoute un effet aléatoire non pas au niveau individuel comme habituellement,

mais au niveau du groupe pour mieux tenir compte de la structure hiérarchique d'un médicament dans un groupe dans l'analyse de la variabilité des écarts de prix. Ainsi la variance est décomposée de façon à pouvoir distinguer la variabilité qui est propre aux caractéristiques du médicament de celle qui est propre aux caractéristiques du groupe. Cette configuration de modèle présente l'avantage d'avoir une meilleure précision des paramètres et de pouvoir introduire des variables spécifiques aux groupes pour expliquer la variabilité des écarts de prix entre les groupes.

Notre modélisation se décompose en trois étapes.

Lors de la première étape, nous modélisons le modèle vide qui s'écrit de la manière suivante :

$$y_{ijt} = \beta_{00j} + r_{ijt} \quad \text{avec,} \quad \beta_{00j} = \gamma_{000} + u_{00j}.$$

où γ_{000} est la moyenne générale des écarts de prix sur l'ensemble des médicaments similaires et u_{00j} l'effet aléatoire propre au groupe, c'est-à-dire à la classe thérapeutique.

Dans cette étape, nous ne spécifions pas d'effet aléatoire individuel car l'effet moyen du prix dans le temps est à peu près constant et la variabilité individuelle non expliquée est considérée dans la variabilité résiduelle. Lors de cette première étape, si la variabilité du groupe est significative, cela nous confirme la présence d'une variabilité propre au groupe.

Nous introduisons ensuite les variables individuelles propres au médicament dans le modèle (progrès thérapeutique cumulé, nombre d'indications, délai de commercialisation, TFR du similaire...). Ces variables individuelles sont constantes pour une partie d'entre elles (date de commercialisation, progrès thérapeutique cumulé...) et varient dans le temps pour l'autre partie. Elles capturent la part expliquée du modèle à l'intérieur des groupes thérapeutiques observés. A cette étape, le modèle corrige les coefficients des variables individuelles de la dispersion des écarts de prix due à la différence des groupes. Lors de cette deuxième étape, le modèle s'écrit de la manière suivante :

$$y_{ijt} = \beta_{00j} + \beta X_{ij} + \eta X_{ijt} + \phi I_t \quad \text{avec} \quad \beta_{00j} = \gamma_{000} + u_{00}$$

où X_{ij} sont les variables individuelles constantes dans le temps, X_{ijt} les variables individuelles variant dans le temps et I_t les indicatrices temporelles sur la période 2001 à 2009 en prenant l'année 2001 en référence pour pouvoir contrôler nos données des effets temporels.

La dernière étape consiste à introduire dans le modèle des variables spécifiques au groupe (nombre de génériques dans le groupe, part de marché du groupe et TFR du 1er entrant) pour expliquer la variabilité liée à la différence entre les groupes. Lors de cette troisième étape, le modèle s'écrit de la manière suivante :

$$y_{ijt} = \beta_{00j} + \beta X_{ij} + \eta X_{ijt} + \phi I_t \quad \text{avec} \quad \beta_{00j} = \gamma_{000} + \lambda G_{jt} + u_{00j}$$

Où G_{jt} sont les variables de niveau groupe variant dans le temps.

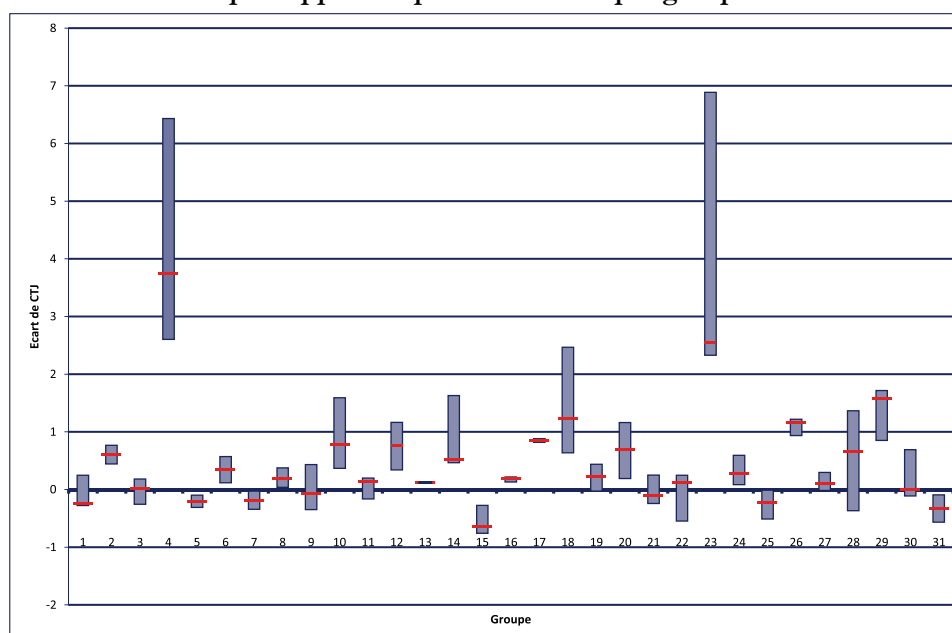
Si les variables de groupes introduites permettent effectivement d'expliquer la différence entre les groupes, alors elles contribueront à réduire la variance propre au groupe.

Enfin, choisir le modèle à effets aléatoires suppose qu'il n'y ait pas de corrélation entre nos variables explicatives et nos effets de groupe.

3. Les résultats de l'étude

3.1. Les statistiques descriptives des groupes

Graphique 1
Ecart de prix en coût de traitement journalier (CTJ) en 2009
par rapport au premier entrant par groupe



N° groupe		Nombre de médicaments	N° groupe		Nombre de médicaments
N° 1	Adrénolytiques à action centrale	6	N° 17	Céphalosporines de 2e génération sans indication urologique	3
N° 2	Anticholinergiques	3	N° 18	Corticoides à usage systémique non associés	6
N° 3	Antidépresseurs à effet anxiolytique simultané	10	N° 19	Dérivés nitrés	5
N° 4	Antidiabétiques A10BB	28	N° 20	Fibrates	12
N° 5	Antidiabétiques A10BF	3	N° 21	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) exclusifs pour Hypertension artérielle (HTA)	7
N° 6	Antidiabétiques A10BG	3	N° 22	IEC exclusifs pour insuffisance cardiaque et HTA	14
N° 7	Antihistaminiques à usage systémique R06AE	3	N° 23	IEC exclusifs pour cardiopathie ischémique et HTA	7
N° 8	Antihistaminiques à usage systémique R06AX	10	N° 24	IEC polyvalents	15
N° 9	Antimigraineux	17	N° 25	Imipraminiques	5
N°10	Anxiolytiques	18	N°26	Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants	32
N°11	Autres antimigraineux	4	N° 27	Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate	9
N°12	Beta 2 mimétiques par voie orale	3	N° 28	Opioides fort	10
N°13	Bétabloquant spécifique IC	2	N° 29	Oxicams simples	7
N°14	Bétabloquant polyvalent	6	N° 30	Statines	29
N°15	Bétabloquant quasi polyvalent	6	N° 31	Tétracyclines	3
N°16	Céphalosporines de 1re génération	4			

Source : Sempex (prix) et EPPM d'IMS Health (posologie), calculs Irdes

Le graphique 1 permet d'observer la distribution et la moyenne des écarts de prix pour chacune des 31 classes thérapeutiques (ou groupes). A chaque groupe qui figure sur le graphique est associé un diagramme en boîte qui fournit une double information, à la fois par son positionnement par rapport à l'axe de l'origine et par rapport à l'étendue de la boîte. Plus la boîte se positionne vers l'axe de l'origine et plus l'écart de prix moyen entre les différents médicaments du groupe et le premier entrant est faible. Par ailleurs, une boîte plus étendue reflète une plus forte dispersion des écarts de prix au sein d'un groupe. Plusieurs combinaisons entre ces deux dimensions se rencontrent sur le graphique.

Les groupes 1, 3, 5, 7, 8, 11, 13, 16, 19, 21 et 27 se distinguent à la fois par un positionnement proche de l'axe de l'origine et par un diagramme en boîte de très faible étendue. Dans chacun de ces groupes, les écarts de prix des médicaments par rapport au premier entrant sont donc très faibles et il existe une faible dispersion entre les prix des médicaments.

Dans les groupes 15 (bétabloquants quasi polyvalents) et 31 (tétracyclines), le positionnement de la boîte en dessous de l'axe des origines montre que dans chacun de ces deux groupes, les nouveaux médicaments entrants affichent systématiquement un prix plus faible que le premier entrant du groupe.

Au contraire, les diagrammes des groupes 4 (antidiabétiques A10BB) et 23 (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion exclusifs pour pathologie coronarienne et hypertension artérielle) sont très éloignés de l'axe de l'origine et par ailleurs sont très étendus. Dans chacun de ces deux groupes, l'écart de prix moyen entre les nouveaux et le premier entrant est très élevé. Par ailleurs, il existe de très fortes disparités de prix au sein de ces classes. Ces deux classes sont l'exemple type de classes anciennes au sein desquelles sont apparues au cours du temps de nouvelles générations de molécules, expliquant des prix élevés pour les plus récentes.

En 2009, l'écart de prix moyen par rapport au premier entrant au sein d'un groupe donné s'établit à 59 %. Dans le groupe des bétabloquants quasi polyvalents, l'écart de prix moyen entre les nouveaux entrants et le premier entrant est de -54,4 % tandis que l'écart de prix moyen maximal se trouve dans le groupe des antidiabétiques A10BB : en moyenne, les prix des nouveaux entrants sont plus élevés de 437 % par rapport à celui du premier entrant.

3.2. Les résultats de l'analyse économétrique

Les résultats présentés sont estimés par la méthode d'estimation du maximum de vraisemblance. Nous faisons pour cela l'hypothèse que la distribution de notre variable d'intérêt des écarts de prix est normale.

Tableau 8
Résultats de l'analyse économétrique

Multiniveau Y=Ln (Ecart CTJ)	Etape 1 Modèle Vide	Etape 2 Modèle avec variables indi- viduelles	Etape 3 Modèles avec variables individuelles et variables de groupe	
			Sans TFR du 1er entrant	Avec TFR du 1er entrant
Variables	Effet (en %)			
Constante	26,5 %**	3 %	3 %	3 %
<i>Variables individuelles</i>				
Innovation cumulée non renseignée	-	-15 %**	-14 %**	-12,5 %**
Innovation cumulée à 1	-	7 %	7 %	16 %**
Innovation cumulée supérieure à 1	-	30 %**	32 %**	43 %**
Durée de commercialisation	-	0 %	-0,02 %**	0 %
Nombre d'indications	-	0 %	0 %	1 %
Politique de prix proportionnel au dosage	-	34 %**	34 %**	32 %**
Politique non applicable (un seul dosage par médicament)	-	19 %**	19 %**	20 %**
TFR	-	-30 %**	-30 %**	-36 %**
Part de marché du similaire (en log)	-	3 %**	3 %**	1 %**
t_2002	-	-1 %	-1 %	-2 %
t_2003	-	6 %	7 %	-2 %
t_2004	-	4 %	5 %	-4 %
t_2005	-	5 %	6 %	-3 %
t_2006	-	14 %**	15 %**	2 %
t_2007	-	10 %**	12 %**	1 %
t_2008	-	8 %	12 %**	0 %
t_2009	-	6 %	12 %**	0 %
<i>Variables de groupe</i>				
Nombre des génériques dans le groupe	-	-	-0,08 %**	0 %
Part de marché du groupe (en log)	-	-	-2 %	-5 %
TFR du 1 ^{er} entrant	-	-	-	75 %**
Variance inter-groupe	52 %**	54 %**	55 %**	56 %**
Variance intra-groupe	45 %**	42 %**	42 %**	42 %**
Coefficient de corrélation rho	57 %	63 %	63 %	64 %
R²	0,636	0,688	0,695	0,696

A l'étape 1 de la modélisation, le modèle vide n'inclut que la constante et décompose le résidu en un effet aléatoire de groupe et un effet résiduel. Les écarts de prix varient en moyenne de 26,5 %. La variance des effets de groupe est significative et représente 52 % de la variance totale. Cela signifie qu'une partie de la variabilité des écarts de prix est bien spécifique au groupe et valide le choix du modèle à effets aléatoires. Dans cette analyse économétrique, l'indicateur du R² n'est exposé qu'à titre indicatif car, en effet, il ne peut se lire ici comme un indicateur reflétant le pouvoir explicatif du modèle car il ne s'agit pas d'un modèle de régression. Il s'élève à 0.636 ce qui en revanche confirme le bon ajustement du modèle avec effet aléatoire de groupe.

A l'étape 2 de la modélisation, le modèle se situe au niveau individuel, ce qui signifie que sont introduites uniquement les variables relatives aux médicaments pouvant contribuer à expliquer la variabilité individuelle et temporelle des données. Le temps ici n'est pas une dimension emboîtée sur celle des individus et du groupe. La dimension temporelle est prise en compte par des indicatrices comme autant d'effets fixes du modèle parmi les autres co-variables.

Comme notre modèle prend en compte l'effet inobservable spécifique au groupe, les résultats ici s'interprètent comme l'effet des variables à l'intérieur des groupes. Autrement dit, à cette étape du modèle, les variables capturent la part expliquée du modèle liée au médicament et au temps, en ayant mis de côté la variabilité liée au groupe.

A cette étape trois variables ont un effet important sur les écarts de prix. A l'intérieur d'un groupe de similaires, un progrès thérapeutique cumulé supérieur à 1 et le fait que le prix soit proportionnel au dosage ont tous deux un effet positif important, de l'ordre de 30 %, sur les écarts de prix. A l'inverse, la variable « TFR » qui indique les similaires placés sous Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) présente un effet du même ordre de grandeur, mais significativement négatif sur les écarts de prix.

La variable « part de marché du similaire » a été transformée en log pour pouvoir être de même grandeur que la variable d'intérêt. Cette variable est significativement positive. Elle s'interprète en termes d'élasticité, une augmentation de 1 % de la part de marché se traduisant par une augmentation de 3 % de l'écart de prix.

Enfin, l'effet du temps à cette étape est significatif pour les années 2006 et 2007 où il semblerait que des événements temporels aient influencé à la hausse les écarts de prix pour l'ensemble des similaires, en moyenne de 14 % et de 10 % ces années-là par rapport à l'année 2001.

A cette étape de la modélisation, le coefficient de corrélation intra-classe nous indique que les similaires sont corrélés entre eux à 63 %, ce qui signifie que les groupes thérapeutiques sont assez homogènes du point de vue des caractéristiques individuelles entrées dans le modèle.

A l'étape 3 de la modélisation, nous introduisons les variables de groupe, le nombre de génériques dans le groupe, la part de marché du groupe et le fait que le premier entrant du groupe soit sous TFR, pour expliquer la différence des écarts de prix d'un groupe à l'autre.

Parmi ces trois variables, seul le TFR du premier entrant exerce un effet positif important : lorsque le premier entrant d'un groupe est sous TFR, les écarts de prix de ce groupe augmentent de 75 % par rapport aux groupes dont le premier entrant n'est pas sous TFR. Un modèle intermédiaire ne comprenant pas cette variable (*cf.* étape 3 sans TFR du 1er entrant) permet de constater l'existence d'un effet temporel étendu de 2006 à 2009, témoignant d'une augmentation des écarts de prix au cours du temps avec des variations de 12 % à 15 % en moyenne. L'introduction du TFR du 1er entrant fait disparaître complètement ces effets temporels montrant ainsi que cette variable capture entièrement les événements survenus sur cette période. C'est donc l'augmentation au cours du temps du nombre de premiers entrants mis sous TFR qui entraîne l'accroissement temporel des écarts de prix.

Bien que le TFR du 1^{er} entrant ait un effet important sur les écarts de prix, cette variable contribue très faiblement à expliquer la variabilité liée aux groupes, comme en atteste la faible modification du R² (de 0.688 à 0.696 entre l'étape 2 et l'étape 3).

En ce qui concerne les variables individuelles, on retrouve les mêmes effets qu'à l'étape précédente. A cette étape le modèle est complet et nous en présentons les résultats ci-après.

L'effet du progrès thérapeutique cumulé est important et croissant. Un progrès thérapeutique cumulé égal à 1 entraîne une augmentation de l'écart de prix de 16 % par

rapport aux médicaments dont le progrès thérapeutique cumulé est nul. L'augmentation est de 43 % pour un progrès thérapeutique cumulé supérieur à 1. Pour les médicaments disponibles en plusieurs dosages, la politique du prix proportionnel au dosage entraîne un accroissement des écarts de prix de 32 % en comparaison des produits dont le prix est uniforme quel que soit le dosage. De même, les médicaments qui n'existent qu'en un seul dosage bénéficient d'un avantage de prix de + 20 %.

La variable « part de marché du similaire » est également significativement positive, mais son effet est sensiblement plus faible à cette étape. L'élasticité des écarts de prix liée à la part de marché est de 1 %.

La variable TFR du similaire est la seule à présenter un effet significativement négatif sur les écarts de prix. Les médicaments similaires sous TFR ont en moyenne un écart de prix 36 % moins élevé que les autres similaires.

Les autres variables, durée de commercialisation et nombre d'indications n'ont pas d'effet sur les écarts de prix.

4. Discussion des résultats

Le premier résultat de cette étude est le constat d'écarts de prix parfois très significatifs au sein de groupes de médicaments similaires homogènes du point de vue de leurs indications et dont on peut penser *a priori* qu'ils sont équivalents et interchangeables, tout du moins en termes d'indications. Trois facteurs sont majeurs dans l'explication de ces écarts : le progrès thérapeutique et le prix proportionnel au dosage augmentent les écarts de prix, tandis que la mise sous TFR du médicament les réduit de façon importante.

Il existe d'importantes disparités d'écart de prix entre les groupes. La majorité des groupes affiche cependant un écart faible, voire négatif pour cinq d'entre eux : les antidiabétiques A10BF, les antihistaminiques R06AE, les bêtabloquants quasi polyvalents (C07AB), les imipraminiques (N06AA) et les tétracyclines (J01AA), tandis que quelques groupes présentent des écarts plus élevés : ainsi, les antidiabétiques A10BB et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion exclusifs pour hypertension artérielle et cardiopathie ischémique (C09AA).

Conformément aux règles de fixation du prix des médicaments en France, l'innovation explique une partie importante des écarts de prix entre médicaments similaires. Ainsi, plus le progrès thérapeutique cumulé dans un groupe est important et plus l'écart de prix entre les médicaments a tendance à se creuser. Les résultats observés sont conformes au principe posé par le régulateur qui prévoit d'accorder un prix plus élevé aux médicaments qui apportent une augmentation du progrès thérapeutique. Cela étant, la proportionnalité entre le progrès thérapeutique et la marge de prix consentie peut quelquefois être questionnée. Ainsi, une faible innovation cumulée dans une classe est parfois récompensée par un écart de prix très important (exemple de la classe des antidiabétiques A10BB dans laquelle l'innovation cumulée est égale à 1 pour des écarts de prix par rapport au premier entrant qui atteignent 437 %). Par ailleurs, dans certaines classes, des écarts de prix conséquents coexistent avec une absence de progrès thérapeutique cumulé (exemple de la classe des IEC exclusifs pour hypertension artérielle et cardiopathie ischémique qui présente une innovation cumulée nulle pour des écarts de prix qui atteignent 394 %).

Le constat d'écart entre les médicaments similaires et le premier entrant n'est pas spécifique à la France et est largement partagé par les autres pays, sans toutefois que l'on puisse comparer leur importance respective (Jena *et al.*, 2009 ; Wertheimer *et al.*, 2001). Selon les pays, la position du régulateur face à ces écarts diffère : l'instauration de prix de référence pour des classes thérapeutiques entières, tels qu'ils sont pratiqués en Allemagne ou en Hongrie par exemple, efface les différences de coûts pour les financeurs publics. Dans ces pays, le régulateur considère que l'imitation ou le faible progrès thérapeutique ne justifie pas une prise en charge différentielle par la collectivité. La firme pharmaceutique reste cependant libre de valoriser cette part d'innovation en fixant un prix supérieur qui sera supporté par le patient. Ailleurs, comme en France, le financeur supporte les écarts de prix entre médicaments similaires, acceptant ainsi de rémunérer un progrès thérapeutique, même mineur (Godman *et al.*, 2010).

La part de marché en volume du médicament similaire représente le volume des ventes prévu ou réalisé qui entre en compte dans la fixation du prix des médicaments peu innovants. Des volumes de vente élevés, devraient se traduire par la négociation d'un prix plus réduit. Nos résultats sont en contradiction avec ce principe : nous observons que les médicaments ayant des parts de marché plus élevées bénéficient également de prix plus élevés. Plusieurs raisons peuvent expliquer l'absence de concordance que nous observons. L'hypothèse que le laboratoire sous-estime les volumes de vente prévus qu'il annonce au régulateur lors de la négociation dans l'optique d'obtenir un prix plus important, ne peut être totalement exclue, même si elle expose le laboratoire à des sanctions financières ultérieures dans le cadre de la politique conventionnelle conduite en France¹³. Il est plus plausible d'expliquer cette discordance par le fait que la négociation entre le laboratoire et le CEPS ne se fait pas produit par produit, mais plutôt sur le portefeuille de médicaments du laboratoire.

L'arrivée du générique d'un médicament similaire n'a pas d'impact sur l'écart de prix du médicament similaire par rapport au prix du premier entrant de la classe. Même si la réglementation prévoit une baisse de prix de 12,5 % pour tout médicament dix-huit mois après l'arrivée des génériques, il est possible que des baisses de prix du premier entrant survenues pendant notre période d'observation annulent la réduction de l'écart de prix.

L'existence d'un Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) pour un médicament similaire se traduit par une très forte réduction de l'écart de prix (-36 %). Dès qu'un médicament est sous TFR, le laboratoire est incité à aligner son prix sur ce tarif, qui correspond au prix du générique. Dans ce contexte, on peut s'interroger sur la diffusion encore assez modeste de ce dispositif qui peut être considéré comme un instrument important de la baisse des prix. En effet, la mise sous TFR ne s'est pas appliquée à l'ensemble des groupes de génériques mais seulement à ceux pour lesquels la pénétration des génériques sur le marché était jugée insuffisante. Actuellement, le TFR concerne 321 groupes de médicaments génériques¹⁴, soit 36 % de l'ensemble des groupes de médicaments génériques (887 groupes génériques¹⁵).

L'augmentation de la durée de commercialisation ne s'accompagne d'aucun effet sur l'écart de prix entre les médicaments similaires et le premier entrant du groupe.

13 En effet, le Comité économique des produits de santé assortit la fixation des prix d'une politique conventionnelle de révisions des prix qui s'applique en cas de dépassement des volumes de vente initialement prévus.

14 Source : Site Ameli de l'Assurance Maladie en juin 2011 . http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/tfr-20111506.pdf
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/tfr-20111506.pdf

15 Source : Répertoire des médicaments génériques de l'Afssaps.

L'augmentation importante de l'écart de prix pour les médicaments auquel s'applique un prix proportionnel au dosage, interroge sur la très large diffusion de cette pratique. En effet 86 % des médicaments disponibles en plusieurs dosages inclus dans l'étude ont un prix qui varie avec le dosage, ce qui en tout état de cause est difficilement justifiable par des arguments d'augmentation des coûts, le coût de production d'un dosage différent étant en général très faible (Lexchin, 2009). Cette pratique de tarification, dictée par une stratégie industrielle de discrimination par les prix, contribue à accroître les écarts de prix des médicaments similaires et se révèle inéquitable pour les patients traités pour des maladies dont l'état de santé justifie de plus fortes doses (Jönsson, 2001).

Plusieurs limites de l'étude doivent être mentionnées.

La première limite tient à la constitution de nos groupes de médicaments comparables. Afin de pouvoir valablement comparer les prix de médicaments entre eux, il est nécessaire de restreindre notre champ d'étude à des médicaments ayant des indications identiques, au sein d'une même classe thérapeutique. Le regroupement des libellés d'indications en des indications plus génériques a été rendu nécessaire, pour la faisabilité de l'étude, par la diversité des libellés accordés lors de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (ou de sa révision), alors que la pertinence clinique de telles différences est faible. Par exemple, les médicaments antidépresseurs à effet anxiolytique simultané comportant les indications « Anxiété généralisée », « Attaque de panique », « Trouble anxiété sociale » et « Etat de stress post-traumatique » ont été rassemblés dans le même groupe, sous l'indication générique « Troubles anxieux ». Ce travail, qui nécessite forcément une part d'expérience clinique, variable d'un médecin à l'autre, a été effectué par le médecin co-auteur Thomas Cartier, généraliste-enseignant en exercice, et validé par le médecin co-auteur Catherine Sermet, responsable de l'étude et par un pharmacologue extérieur à l'étude le Pr Jean François Bergman. La part d'interprétation a, de plus, été réduite par le principe qui a été adopté de ne pas regrouper des médicaments pour lesquels il subsistait un doute sur la similitude des indications.

Le choix de ne considérer que les médicaments réellement similaires à la fois sur le plan chimique et en termes d'indication conduit à une déperdition importante du nombre de médicaments à considérer. Au final, l'étude porte sur 259 médicaments répartis dans 31 groupes de médicaments similaires. Certains groupes abritent un nombre très faible de médicaments et ne permettent donc pas de représenter la totalité des modalités des variables explicatives retenues. Ainsi, dans certains groupes constitués de faibles effectifs, tous les médicaments du groupe présentent le même niveau d'innovation. Or, la détermination du poids de l'innovation cumulée dans l'écart de prix dépend de la capacité du modèle à trouver suffisamment de groupes présentant un nombre suffisamment grand de médicaments aux caractéristiques d'innovation contrastées.

Une autre limite est liée au fait que l'ASMR n'existant pas avant 1992, la variable de progrès thérapeutique cumulé n'a pas pu être calculée pour les médicaments les plus anciens, ce qui peut occasionner des problèmes de puissance pour les ASMR cumulées supérieures à 1 en raison des faibles effectifs.

Par ailleurs, l'analyse en panel est limitée dans le temps car elle ne couvre que les années 2001 à 2009. Le calcul de certaines variables, telles que la part de marché du médicament similaire dans le groupe, basé sur des données Medic'am qui ne sont disponibles que depuis 2001, était impossible sur une période antérieure. Par conséquent, les variations de prix antérieures à 2001 ne sont pas prises en compte dans l'analyse.

Enfin, les effets exogènes liés aux modifications de la régulation, les caractéristiques des firmes pharmaceutiques ou les effets relatifs aux stratégies de l'industrie pharmaceutique n'ont pas été captés dans les variables explicatives introduites dans le modèle. Ainsi par exemple, la Commission de transparence chargée d'évaluer l'amélioration du service médical rendu, a été renouvelée trois fois au cours de la période sans qu'on puisse affirmer que ces changements ne soient pas accompagnés de modifications des critères d'attribution de l'ASMR. Certains observateurs du système de santé considèrent que la nationalité du laboratoire ou sa taille et donc les emplois qu'il génère sur le territoire français étaient, au début des années 1990, également susceptibles d'interférer avec les politiques de prix ou de remboursement (Bras, 2011). Dans ses rapports annuels actuels, le CEPS revendique de ne plus pratiquer de différenciation de prix en fonction de la nationalité du laboratoire, en conformité avec l'application de la directive européenne sur la transparence des procédures de fixation des prix qui prohibe de telles pratiques (CEPS, 2009).

5. Conclusion

Cette étude met en évidence l'existence d'écarts de prix parfois importants entre des médicaments similaires, ayant les mêmes indications et dont on postule qu'ils sont *a priori* équivalents. Au-delà de ce constat, elle s'interroge sur les raisons de ces écarts et pose la question de leur justification.

Globalement, les écarts de prix mis en évidence sont plutôt conformes à ce que prévoit la régulation. Ainsi, au sein d'une classe donnée, l'innovation, s'il est possible de parler d'innovation à ce stade, même minime, accroît l'écart de prix par rapport au premier entrant. La mise sous TFR du générique d'un similaire occasionne également une réduction importante des écarts de prix au sein du groupe, tandis que la mise sous TFR du premier entrant, qui génère pour ce dernier de baisse de prix, se traduit par un creusement des écarts de prix. D'autres résultats sont plus complexes à interpréter parce qu'ils sont probablement la conséquence d'une combinaison d'effets contradictoires. L'accroissement des écarts de prix avec la part de marché fait partie de ceux-là

L'ampleur des écarts de prix associés à l'innovation même minime (+16 % pour un degré d'innovation, + 43 % pour 2 ou plus) amène cependant des interrogations. La première concerne la définition même de l'innovation. Comment expliquer en effet que ces médicaments qui sont quasiment identiques à tous points de vue, sur le plan chimique et donc du métabolisme (paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques), des indications, etc puissent malgré tout bénéficier de niveaux d'ASMR importants, ou que le cumul d'innovations minimales puisse aboutir à de tels écarts de prix au sein d'une classe ? Quelle est la signification de ces sauts d'innovation si, au final, pour le médecin qui les prescrit ou pour le patient qui les consomme, ils sont dans la plupart des cas interchangeables ? Ces médicaments sont-ils réellement innovants ou bien ne sont-ils que des imitations à peine améliorées de la molécule originale ?

La deuxième question s'impose dès lors que l'on a posé ce principe d'équivalence thérapeutique et que l'on a considéré que ces médicaments étaient interchangeables. Le constat d'écarts de prix entre ces médicaments interroge alors sur l'une des finalités de la régulation qui devrait être d'encourager la véritable innovation et donc de décourager l'imitation. Dans ce contexte de politique de prix qui ne sanctionne pas particulièrement l'absence d'innovation, la question de l'entrée sur le marché remboursable de nouveaux médicaments similaires mériterait d'être posée. Face à la prolifération des médicaments

similaires, d'autres pays tels que la Nouvelle-Zélande semblent avoir tranché en opérant une sélection draconienne parmi les nouveaux médicaments qui ne sont admis au remboursement que s'ils sont systématiquement moins chers que les équivalents remboursés (Hcaam, 2006). En France, la question d'une gestion plus active des flux d'entrées et de sorties des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie en fonction du progrès thérapeutique n'a pas jusqu'ici été abordée mais certains observateurs demandent que l'on étudie la mise en place d'un schéma de convergence des prix des *me-too* et des génériques dans une même classe thérapeutique. Ainsi que le souligne le rapport de la Cour des comptes, une telle évolution « *marquerait clairement le refus de la collectivité de payer des prix différents pour des produits essentiellement semblables et pourrait être la source d'économies substantielles* » (Cour des comptes, 2011; Hcaam, 2006).

Annexe

Le développement récent des médicaments similaires, quelle que soit la définition précise donnée à ce terme, permet au clinicien de disposer d'un éventail de prescriptions large et au pharmacien dispensateur de possibilités de substitution importantes. Même s'il persiste actuellement des pathologies orphelines de toute thérapeutique médicamenteuse efficace ou pour lesquelles le choix est restreint, c'est désormais pour la plupart des affections courantes que le prescripteur se voit offrir un vaste ensemble de médicaments proches dans leurs avantages et inconvénients : hypertension artérielle, diabète, allergie, douleur, etc. Le choix du prescripteur d'un médicament particulier dans cette panoplie, pour une situation clinique particulière, a été exploré par différentes méthodes notamment issues des sciences psychologiques. Dans la littérature, il apparaît que le choix du prescripteur est un processus hautement complexe, pour lequel les différents modèles cognitifs testés n'expliquent jamais toute la variabilité¹.

Un premier niveau d'approche consiste à examiner les facteurs explicatifs du choix, par le praticien, du processus cognitif qui sera utilisé². Il semblerait que le praticien cherche à maximiser l'efficacité de son raisonnement intellectuel en regard de la gravité de la situation clinique et de facteurs internes, tels que son implication personnelle dans cette situation ou son expérience, et externes, comme les contraintes de temps ou la complexité de la situation. Cette maximisation entraîne l'adoption de différentes stratégies cognitives. La plus basique consiste en une automatisation totale de la tâche de prescription : pour une situation clinique donnée, une prescription systématiquement identique. Différents niveaux progressifs sont ensuite possibles : l'utilisation de critères d'élimination stricts permet, par exemple, d'obtenir une réponse adaptée assez rapidement, en diminuant le risque d'erreurs. Le processus cognitif qui apparaît être le plus exhaustif, mais demandant de ce fait, le plus de ressources, est décrit comme une maximisation mathématique de l'utilité attendue du médicament.

$$EU_j = \sum (V_i - O_{ij})$$

où EU est l'utilité attendue du médicament j , V_i la valeur assignée au critère i et O_{ij} la probabilité que le médicament j permette de répondre au critère i , ces critères étant par exemple l'efficacité, le coût ou les effets secondaires du médicament³.

Néanmoins, ce premier niveau de détermination du processus cognitif qui sera mis en œuvre n'est pas systématiquement retrouvé dans un contexte expérimental⁴.

Le second niveau d'étude du processus de choix dans une gamme de médicaments donnés consiste à mesurer les influences internes et externes qui s'exercent au moment de la prise de décision, quel que soit le processus cognitif utilisé. Différents facteurs retrouvés dans la littérature^{5, 6}, sont regroupés dans le tableau annexe, à titre d'exemple, sans volonté d'exhaustivité.

- 1 Bradley Colin P. Decision making and prescribing patterns – a literature review. *Fam Pract* 1991;8(3):276-286.
- 2 Segal R., Wang F. Influencing physician prescribing. *Pharm Pract Manage Q* 1999;19(3):30-50.
- 3 Denig P., Haaijer-Ruskamp F. Therapeutic decision making of physicians. *Pharm Weekbl (Sci)* 1992;14(1):9-15.
- 4 Chinburapa V., Larson L.N., Brucks M., Draugalis J. *et al.* Physician prescribing decisions: the effects of situational involvement and task complexity on information acquisition and decision making. *Soc Sci Med* 1993;36(11):1473-1482.
- 5 Bradley Colin P. *id.*
Nutescu E.A., Park H.Y., Walton S.M., Blackburn J.C., Finley J.M. *et al.* Factors that influence prescribing within a therapeutic drug class. *Journ Eval Clin Pract* 2005;11(4):357-365.

Tableau 1
Facteurs influençant la prescription d'un médicament*

Type de facteur	Facteur
Médicament-dépendant	Efficacité Présentation / facilité d'administration Restrictions réglementaires Contre-indications Sûreté d'utilisation / effets indésirables Coût Réputation Matériel d'éducation thérapeutique associé
Prescripteur-dépendant	Expérience passée avec le médicament Statut professionnel Formation personnelle (initiale et continue)
Patient-dépendant	Préférences Compliance au traitement Comorbidités / antécédents personnels Expérience passée avec le médicament
Eléments de régulation	Indications reconnues Recommandations professionnelles Formation médicale continue
Eléments de promotion	Publicité Sponsoring Echantillons gratuits

* Bradley Colin P. *id.*

Nutescu *et al. Id.*

Hamann J., Kolbe G., Cohen R., Leucht S. *et al.* How do psychiatrists choose among different antipsychotics? *Eur J. Clin Pharmacol* 2005;61:851-854.

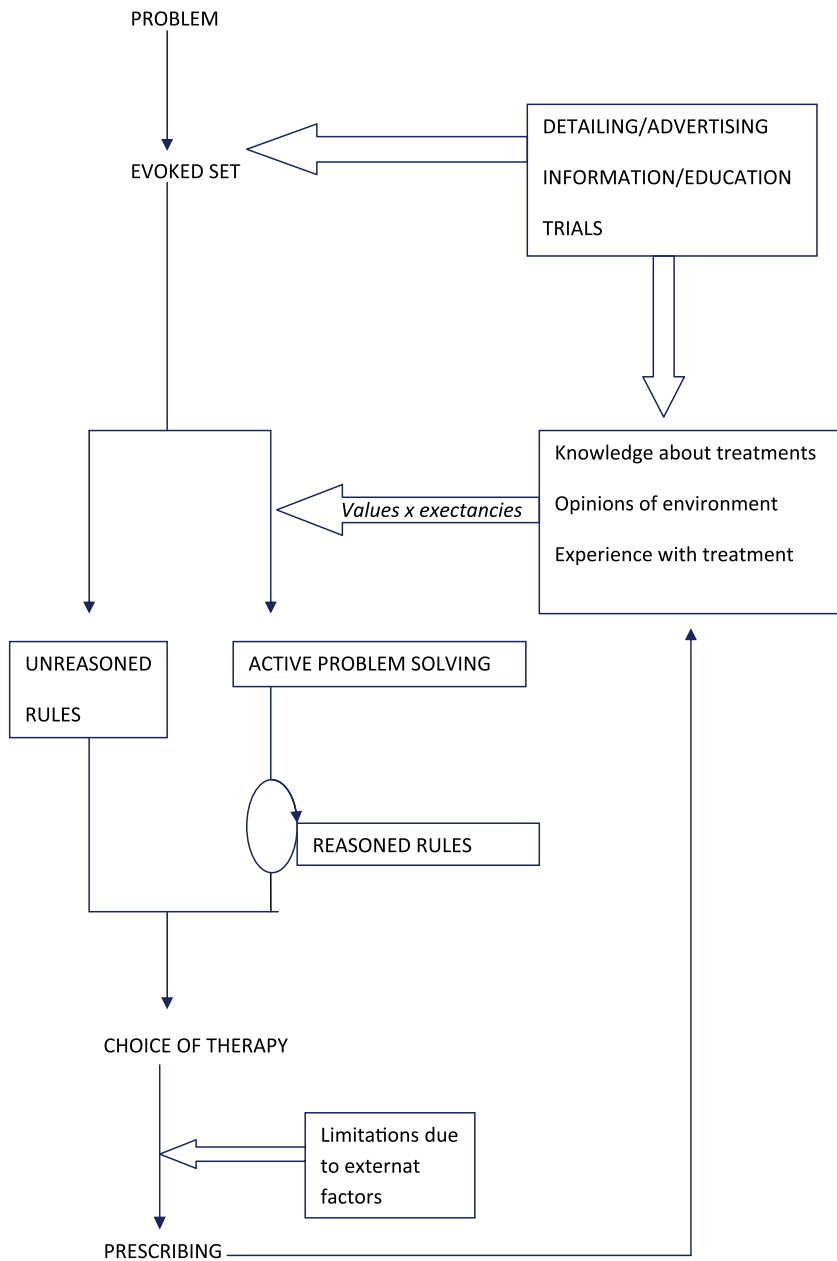
Safavi K.T., Hayward R.A. Choosing between apples and apples: physician's choices of prescription drugs that have similar side effects and efficacies. *J. Gen Intern Med* 1992;7:32-37.

Buusman A., Andersen M., Merrild C., Elverdam B. Factors influencing GP's choice between drugs in a therapeutic drug group. A qualitative study. *Scand Journ Prim Health Care* 2007;25:208-213.

Ces deux niveaux d'étude ont été compilés en un modèle de décision médicale par Denig et Haaijer-Ruskamp (figure)⁶, qui est le modèle cognitif sur lequel nous basons les hypothèses de raisonnement de prescription des praticiens dans notre étude.

⁶ Denig P. *et al. Id.*

Figure



Lorsqu'il est confronté à une situation clinique donnée (*problem*), le praticien commence par choisir un set restreint de possibilités de traitements (*evoked set*), toujours le même, un set qui a été construit selon des influences prescripteur-dépendant, des éléments de régulation et de promotion évoqués dans le tableau 1. Les médicaments inclus dans ce set possèdent des propriétés proches en termes d'efficacité, de contre-indications, d'effets indésirables, etc., sans que pour autant elles ne soient strictement identiques. Nous allons considérer qu'un groupe de médicaments similaires correspond à un *evoked set*. Cette première étape permettrait d'alléger une partie du poids du processus cognitif, tel qu'évoqué précédemment. Une fois le set déterminé, le praticien peut alors utiliser 3 méthodes différentes pour choisir le médicament final :

- Soit il utilise un raisonnement informel de type « essai-erreur » ou une copie à l'identique de choix d'autres professionnels devant le même problème : ce sont les *unreasoned rules*.
- Soit il utilise un raisonnement formel, réfléchi, impliquant la recherche d'une maximisation de l'utilité attendue du médicament : *active problem solving*. La maximisation peut se faire selon un classement hiérarchique progressif des différentes priorités du traitement soit en assignant un poids relatif à chacune d'entre elle. Il utilise alors les facteurs médicament-dépendant et patient-dépendant.
- Soit il réutilise le résultat d'un raisonnement formel qu'il avait personnellement établi précédemment, on est alors à la frontière entre les 2 types de processus cognitifs.

Références

- Angell, M. (2004). Excess in the pharmaceutical industry. *CMAJ*, 171(12), 1451-1453.
- Baena-Díez, J.M., Del-Val-García, J.L., Alemany, V.L., Deixens, M.B., Amatller, C.M., & Núñez-Casillas, D.K. (2005). Analysis of the new active principles sold in Spain (1992-2002). *Atencion Primaria*, vol. 36 -384.
- Blöchl-Daum, B. (2006). [«Me-too drugs» and the concept of a class effect]. *Wien. Med. Wochenschr*, 156(17-18), 494-497.
- Bras, P.-L. (2011). Les caractéristiques de la politique du médicament remboursable. *Revue de droit sanitaire et social*, 3(mai-juin 2011), 391-402.
- CEPS (2009). Comité économique des produits de santé : rapport d'activité 2009. (p.-76p).: Paris : Comité économique des produits de santé.
- CEPS (2010). Comité économique des produits de santé : rapport d'activité 2010.
- Chadha, A., & Blomqvist, A. (2005). Patent races, «me-too» drugs and generics: a developing world perspective. National University of Singapore.
- Chaix, B., & Chauvin, P. (2002). L'analyse multiniveau en épidémiologie. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 50(5).
- Cohen, J., & Kaitin, K. (2008). Follow-on drugs and indications: the importance of incremental innovation to medical practice. *Am J Ther.*, 15(1), 89-91.
- Cour des comptes (2011). La maîtrise des dépenses de médicaments. La Sécurité sociale (pp.109-145). Cour des Comptes.
- Danzon, P. (1997). *Pharmaceutical Price Regulation*. Washington DC.
- Davezies, L. (2011). Modèles à effets fixes, à effets aléatoires, modèles mixtes ou multi-niveaux: propriétés et mises en œuvre des modélisations de l'hétérogénéité dans le cas de données groupées. In Insee (Ed.).
- DiMasi, J.A., & Paquette, C. (2004). The economics of follow-on drug research and development: trends in entry rates and the timing of development. *Pharmacoeconomics*, 22(2 Suppl 2), 1-14.
- Furberg, C.D. (2000). Class effects and evidence-based medicine. *Clin. Cardiol.*, 23(7 Suppl 4), IV15-IV19.
- Furberg, C.D., Herrington, D.M., & Psaty, B.M. (1999). Are drugs within a class interchangeable? *Lancet*, 354(9185), 1202-1204.
- Gallini, A., Juillard-Condât, B., Saux, M.C., & Taboulet, F. (2011). Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 72(5), 823-831.
- Giuliani, G., Selke, G., & Garattini, L. (1998). The German experience in reference pricing. *Health Policy*, 44(1), 73-85.
- Godman, B., Shrank, W., Andersen, M., Berg, C., Bishop, I., Burkhardt, T., Garuoliene, K., Herholz, H., Joppi, R., Kalaba, M., Laius, O., McGinn, D., Samaluk, V., Sermet, C., Schwabe, U., Teixeira, I., Tilson, L., Tulunay, F.C., Vlahovic-Palcevski, V., Wendykowska, K., Wettermark, B., Zara, C., & Gustafsson, L.L. (2010). Comparing policies to enhance prescribing efficiency in Europe through increasing generic utilization: changes seen and global implications. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, 10(6), 707-722.
- Goozner, M. (2004). From the \$800 million pill - Me too! *MedGenMed. Medscape General Medicine*, {Medgenmed-Medscape-Gen-Med} Medscape-Gen.
- Grabowski, H.G., & Vernon, J.M. (2000). The determinants of Pharmaceutical Research and Development Expenditures. *Journal of Evolutionary Economics*, (10), 201-215.
- Hcaam (2006). Avis sur le médicament, adopté par le Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie. (pp.1-257). Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie.

- Hollis, A. (2004). Me-too drugs : Is there a problem?: WHO report.
- Jena, A.B., Calfee, J.E., Mansley, E.C., & Philipson, T.J. (2009). 'Me-too' Innovation in Pharmaceutical Markets. *Forum for Health Economics & Policy*, 12(1), 1-19.
- Jönsson, B. (2001). Flat or Monotonic Pricing of pharmaceuticals : Practice and Consequences. *HEPAC*, 2(3), 104-112.
- Lee, T.H. (2004). «Me-too» products--friend or foe? *N Engl J Med*, 350(3), 211-212.
- Lexchin, . (2009). Pricing of multiple dosage prescription medications: an analysis of the Ontario Drug Benefit Formulary. *Health Policy*, 91(2), 142-147.
- McAlister, F.A., Laupacis, A., Wells, G.A., & Sackett, D.L. (1999). Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA*, 282(14), 1371-1377.
- Morgan, S.G., Bassett, K.L., & Wright, J.M. (2005). Breakthrough drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *British Medical Journal*, (331), 815-816.
- Morgan, S.G., Bassett, K.L., Wright, J.M., Evans, R.G., Barer, M.L., Caetano, P.A., & Black, C.D. (2005). «Breakthrough» drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ*, 331(7520), 815-816.
- Nusbaum, N.J. (2002). Making «me-too» drugs benefit the public. *Am J Med Qual.*, 17(6), 215-217.
- Nutescu, E.A., Park, H.Y., Walton, S.M., Blackburn, J.C., Finley, J.M., Lewis, R.K., & Schumock, G.T. (2005). Factors that influence prescribing within a therapeutic drug class. *J Eval. Clin. Pract.*, 11(4), 357-365.
- Pekarsky, . (2010). Should financial incentives be used to differentially reward 'me-too' and innovative drugs? *Pharmacoeconomics*, 28(1), 1-17.
- Raudenbush, S.W., & Bryk, A.S. (2002). *Hierarchical Linear Models, Applications and data Analysis Methods*. Thousand Oaks; London; New Dehli: Sage publications.
- Sevestre, P. (2002). *Econométrie des données de panel*. Paris: Dunod.
- Wehling, M. (2002a). When do similar actions of related substances represent characteristic group properties? *MMW. Fortschritte der Medizin*, no. 46 -58.
- Wehling, M. (2002b). [Questionable group concept. How interchangeable are so-called analog drug preparations?]. *MMW. Fortschr Med*, 144(46), 56-58.
- Wertheimer, A., Levy, R., & O'Connor, T. (2001). Too Many Drugs ? The clinical and economic value of incremental innovations. In I. Farquhar, K. Summers, & A. Sorkin (Eds.), *Investing in Health: The social and Economic benefits of Health care Innovation* (pp.77-118). Elsevier Science Ltd.
- World Health Organization (2003). *Introduction to Drug Utilization Research*

Achévé d'imprimer le 7 février 2012 par :
Top Chromo
114, avenue Louis Roche
92230 Gennevilliers
Dépôt légal : février 2012

Documents de travail de l'Irdes

- **Durée d'arrêt de travail, salaire et Assurance maladie :** application microéconométrique à partir de la base Hygie/ Ben Halima M.A., Debrand T. (Irdes)
Document de travail n° 42, septembre 2011
- **L'influence des conditions de travail sur les dépenses de santé/** Debrand T.
Document de travail Irdes n° 41, mars 2011.
- **Social Capital and Health of Olders Europeans From Reverse Causality to Health Inequalities/** Sirven N., Debrand T.
Document de travail Irdes n° 40, février 2011.
- **Arrêts maladie : comprendre les disparités départementales/** Ben Halima M.A., Debrand T., Regaert C.
Document de travail Irdes n° 39, février 2011.
- **Disability and Social Security Reforms: The French Case/** Behaghel L., Blanchet D., Debrand T., Roger M.
Document de travail Irdes n° 38, février 2011.
- **Disparities in Regular Health Care Utilisation in Europe/** Sirven N., Or Z.
Document de travail Irdes n° 37, décembre 2010.
- **Le recours à l'Aide complémentaire santé :** les enseignements d'une expérimentation sociale à Lille/ Guthmuller S., Jusot F., Wittwer J., Després C.
Document de travail Irdes n° 36, décembre 2010.
- **Subscribing to Supplemental Health Insurance in France: A Dynamic Analysis of Adverse Selection/** Franc C., Perronnin M., Pierre A.
Document de travail Irdes n° 35, décembre 2010.
- **Out-of-Pocket Maximum Rules under a Compulsory Health Care Insurance Scheme: A Choice between Equality and Equity/** Debrand T., Sorasith C.
Document de travail Irdes n° 34, novembre 2010.
- **Effort or Circumstances: Does the Correlation Matter for Inequality of Opportunity in Health?/** Jusot F., Tubeuf S., Trannoy A.
Document de travail Irdes n° 33, juillet 2010.
- **Bouclier sanitaire :** choisir entre égalité et équité ? Une analyse à partir du modèle ARAMMIS/ Debrand T., Sorasith C.
Document de travail Irdes n° 32, juin 2010.
- **Monitoring Health Inequalities in France: A Short Tool for Routine Health Survey to Account for Life-Long Adverse Experiences/** Cambois E. (Ined), Jusot F. (Université Paris-Dauphine, Leda-Legos, Ined, Irdes)
Document de travail Irdes n° 30, mars 2010.
- **Effect of a French Experiment of Team Work between General Practitioners and Nurses on Efficacy and Cost of Type 2 Diabetes Patients Care/** Mousquès J. (Irdes, Prospere), Bourgueil Y. (Irdes, Prospere), Le Fur P. (Irdes, Prospere), Yilmaz E. (Drees)
Document de travail IRDES n° 29, January 2010.
- **What are the Motivations of Pathways to Retirement in Europe: Individual, Familial, Professional Situation or Social Protection Systems?/** Debrand T. (Irdes), Sirven N. (Irdes)
Document de travail Irdes n° 28, octobre 2009.
- **Are Health Problems Systemic? Politics of Access and Choice under Beveridge and Bismarck Systems/** Or Z. (Irdes), Cases C. (Irdes), Lisac M. (Bertelsmann Stiftung), Vrangbaek K. (University of Copenhagen), Winblad U. (Uppsala University), Bevan G. (London School of Economics)
Document de travail Irdes n° 27, septembre 2009.
- **Quelles sont les motivations des départs à la retraite en Europe :** situation personnelle, familiale, professionnelle, ou rôle de la protection sociale ?/ Debrand T., Sirven N.
Document de travail Irdes n° 26, juin 2009.
- **Les écarts des coûts hospitaliers sont-ils justifiables ?** Réflexions sur une convergence tarifaire entre les secteurs public et privé en France/ Or Z., Renaud T., Com-Ruelle L.
Document de travail Irdes n° 25, mai 2009.
- **Income and the Demand for Complementary Health Insurance in France/** Grignon M., Kambia-Chopin B.
Document de travail Irdes n° 24, avril 2009.

Autres publications de l'Irdes

Rapports

- **L'enquête SHARE : bilan et perspectives.** Actes du séminaire organisé par l'Irdes à Paris au ministère de la Recherche le 17 mai 2011
Rapport Irdes n° 1848. 54 pages. Prix : 15 €.
- **Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007 :** Annexes méthodologiques / Coldefy M., Com-Ruelle L., Lucas-Gabrielli V., Marcoux L.
Rapport Irdes, Juin 2011, 135 pages. Prix : 30 €.
- **Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007 en France en 2006 :** prévalence, contrôle et déterminants/ Coldefy M., Com-Ruelle L., Lucas-Gabrielli V., Marcoux L.
Rapport Irdes, Juin 2011, 121 pages. Prix : 40 €.

Questions d'économie de la santé

- **Surcoût des événements indésirables associés aux soins à l'hôpital/** Premières estimations à partir de neuf indicateurs de sécurité des patients. Nestrigue C., Or Z.
Questions d'économie de la santé Irdes n° 171, décembre 2011.
- **Le renoncement aux soins pour raisons financières :** une approche économétrique / Després C., Dourgnon P., Fantin R., Jusot F.
Questions d'économie de la santé Irdes n° 170, novembre 2011.
- **Le renoncement aux soins : une approche socio-anthropologique/** Després C., Dourgnon P., Fantin R., Jusot F.
Questions d'économie de la santé Irdes n° 169, octobre 2011.

Déterminants de l'écart de prix entre médicaments similaires et le premier entrant d'une classe thérapeutique

Christine Sorasith (Irdes), Sylvain Pichetti (Irdes), Thomas Cartier (Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Irdes), Nicolas Célant (Irdes), Laure Bergua (CHU de Rouen), Catherine Sermet (Irdes)

La prolifération sur le marché de médicaments similaires suscite de nombreux débats autour de leur substituabilité, de leur prix, voire de l'opportunité de leur développement. Cette recherche vise à estimer, au sein de 31 groupes de médicaments homogènes du point de vue de leur structure moléculaire et de leurs indications, l'écart de prix entre la première présentation arrivée sur le marché et les similaires qui l'ont suivie, et à analyser les déterminants de cet écart de prix. Nous nous intéressons au cycle de vie du médicament sur la période entre 2001 et 2009, en prenant en compte non seulement la date de mise sur le marché, mais aussi l'ensemble des modifications ultérieures des prix ou des conditions du marché. Pour cela, nous appliquons un modèle multi-niveaux qui tient compte de l'appartenance des similaires à un groupe et de la structure temporelle des données.

Les résultats montrent l'existence d'écarts de prix significatifs avec un écart moyen de 59 % par groupe. Au sein d'un groupe donné, l'innovation accroît les écarts de prix tandis que l'arrivée de génériques dans un groupe ou la mise sous Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) les réduit. Pour les médicaments disponibles dans des dosages différents, la tarification proportionnelle au dosage, assez courante, accroît les écarts de prix au sein d'un groupe et introduit une iniquité horizontale entre les patients consommateurs de différents dosages. Enfin, les écarts de prix augmentent avec la part de marché du médicament, ce qui contraste avec le principe d'une fixation du prix inversement proportionnelle aux volumes de vente prévus ou réalisés.

Explaining Price Discrepancies between Me-Too Drugs and the First-In-Class

Christine Sorasith (Irdes), Sylvain Pichetti (Irdes), Thomas Cartier (Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Irdes), Nicolas Célant (Irdes), Laure Bergua (CHU de Rouen), Catherine Sermet (Irdes)

The development of so-called me-too drugs leads to controversial debates dealing with their substitutability, the opportunity of their presence on the market and their price. In this paper, we first bring together me-too drugs in 31 homogeneous groups of drugs considering that drugs in each group have to show the same principal molecular structural features and the same therapeutic indications. We then calculate in each group the price discrepancies between the first-in-class and each me-too drug in the class and we analyze explaining factors of these gaps. We consider the life cycle of each drug as a whole over the period between 2001 and 2009, considering both the date of the arrival on the market and later events such as price changes. We use a multi-level model which takes into account the temporal structure of the data and the fact that me-too drugs belong to a group.

Results show that in a group, me-too drugs are on average 59% more costly than first-in-class. In a given group, more innovation is associated with higher price gaps. On the contrary, arrival of generic drugs on the market or the fact that drugs are included in reference price groups (so-called "Tarif Forfaitaire de Responsabilité" [TFR] in France) tend to reduce the price gaps between me-too drugs and first-in-class. For those drugs that are available in several dosages, monotonic pricing, i.e. a price which is proportional to dosage, leads to higher price discrepancies and can be considered as unfair for patients who have to buy higher dosages. Finally, price gaps increase with drugs market shares, which contrasts with the price rule announced by the regulator.

