

Médicaments biosimilaires : l'hôpital, premier vecteur de leur diffusion

L'arrivée récente des biosimilaires – des équivalents moins chers de médicaments biologiques – sur le marché constitue une source possible d'économies pour l'Assurance maladie. Principalement prescrits à l'hôpital, les médicaments biologiques représentent, en 2018, 21,3 % du chiffre d'affaires hors taxe en ville et portent le dynamisme de ce marché. Malgré leur potentiel de diffusion important, les premiers médicaments biosimilaires peinent à percer en ville.

Si pour les médicaments génériques, le pharmacien de ville dispose d'un droit de substitution, ce n'est pas le cas des biosimilaires. Ils sont interchangeables, au sein d'un groupe biologique similaire, mais par les prescripteurs uniquement. L'hôpital, premier prescripteur de ces médicaments, joue donc un rôle clé pour leur diffusion en ville.

Or, si le choix des médicaments prescrits à l'hôpital influence, directement ou indirectement, leur consommation en ville, l'hôpital (ou le groupement d'achats) négocie leur acquisition au meilleur prix sans prendre en compte leur tarif en ville. Pour les laboratoires, proposer des prix bas à l'hôpital peut donc constituer une stratégie d'implantation indirecte sur le marché de ville. Des premiers schémas incitatifs pour promouvoir les biosimilaires ont d'ailleurs vu le jour à l'hôpital.

Athémane Dahmouh (DREES)

Le médicament, poste de dépense dynamique pour l'Assurance maladie, nécessite des actions de régulation. Ainsi, entre 2010 et 2014, l'économie liée à l'augmentation de la consommation des génériques est estimée à 7 milliards d'euros¹. Pour 2019, plus d'un milliard d'euros d'économies sont prévues sur le volet du médicament par le plan de financement de la Sécurité sociale (PLFSS).

Aujourd'hui, l'enjeu pour les pouvoirs publics porte sur les médicaments biosimilaires. Ceux-ci sont des copies de médicaments biologiques – moins chères – pouvant être commercialisées après l'expiration du brevet du médicament de référence (bioréférent), à l'image des génériques qui sont des copies de médicaments non biologiques. La substance active des médicaments biologiques est obtenue à l'issue d'un processus biologique (protéine produite par des animaux, molécule complexe issue d'une bactérie, etc.) aboutissant à la fabrication de molécules plus complexes que celle des médicaments non biologiques. Ces derniers sont eux, en général, le résultat d'une simple synthèse chimique (*schéma 1*). Les médicaments biologiques incluent notamment de nombreux vaccins, des anticorps, des hormones ou encore des facteurs de croissance. Les médicaments

1. Selon le site du ministère des Solidarités et de la Santé.

SCHEMA 1

Différences entre médicaments biologiques et non biologiques

	Médicament non biologique	Médicament biologique
Définition et processus de fabrication	Un médicament non biologique est généralement obtenu par synthèse chimique de la (des) substance(s) active(s) thérapeutiques (certaines substances « classiques » peuvent néanmoins être issues du vivant, par exemple procédé de fermentation)	Un médicament biologique est obtenu par un procédé biotechnologique faisant appel à une source biologique (protéine, cellule) dans le processus de fabrication de la substance active
Spécificités des formes de médicament	Diverses formes et voies (orale, injectable, cutanée)	Quasi exclusivement injectable
Expiration du brevet	Lors de l'expiration du brevet, des copies de ce médicament appelées « génériques » peuvent être commercialisées par les autres laboratoires. Pour obtenir leur AMM, les médicaments génériques doivent démontrer leur bioéquivalence (i.e. équivalence de l'absorption, la distribution et l'élimination dans/par l'organisme) par rapport au médicament de référence, sans passer par toutes les étapes requises pour un nouveau médicament.	Lors de l'expiration du brevet, des copies de ce médicament appelées « biosimilaires » peuvent être commercialisées par les autres laboratoires. Pour obtenir leur AMM, les biosimilaires bénéficient d'une procédure allégée (par rapport au processus pour un nouveau médicament) mais doivent avoir fait l'objet de nouveaux essais précliniques et cliniques.
Cadre réglementaire des copies	Création en 1996 d'un répertoire des génériques tenu par l'ANSM définissant des groupes génériques. Au sein d'un groupe générique, le pharmacien peut substituer une spécialité par une autre, quelle que soit celle mentionnée par le prescripteur, dans la mesure où ce dernier n'a pas précisé la mention « non substituable » sur l'ordonnance	Création fin 2017 d'une liste des médicaments biosimilaires tenue par l'ANSM définissant des groupes biologiques similaires. Au sein d'un groupe biologique similaire, l'interchangeabilité s'applique. Elle assure au prescripteur qu'il peut remplacer un médicament biologique par un autre tout au long du parcours du patient
Prix des médicaments	Le prix des médicaments génériques est fixé à 40 % de celui du médicament princeps, tandis que ce dernier est soumis à une décote de 20 % lors de la commercialisation du premier générique.	Des négociations sont en cours. Elles prévoient une décote de 20 % du bioréférent et de 40 % du biosimilaire en ville. À l'hôpital, la décote est de 30 % pour les deux.

AMM : autorisation de mise sur le marché
 Pour en savoir plus : ANSM (2016, mai). État des lieux sur les médicaments biosimilaires. Rapport en ligne ; CEPS (2018, septembre). Rapport d'activité 2017.

2. Unité commune de dispensation (UCD), plus petite unité de dispensation de la forme du médicament (comprimé, flacon, seringue pré-remplie, etc.)

biologiques représentent une dépense élevée pour l'Assurance maladie : en 2018, 17 des 50 molécules au plus fort chiffre d'affaires en ville sont des médicaments biologiques.

Les médicaments biologiques comptent pour un cinquième du chiffre d'affaires des médicaments en ville

En ville, les médicaments biologiques représentent un chiffre d'affaires important et en forte croissance. Le chiffre d'affaires hors taxe (CAHT fabricant) des médicaments biologiques a presque doublé entre 2006 et 2018, passant de 2,3 milliards d'euros en 2006 à 4,4 milliards d'euros en 2018. Les médicaments biologiques représentent 21,3 % du CAHT en ville. Le CAHT des médicaments non biologiques a reculé, de son côté, de près de 7 % au cours de

la période, pour atteindre 16,2 milliards d'euros en 2018.

À l'hôpital, dans le cadre de la liste en sus (*encadré 1*), l'Assurance maladie dépense 2,9 milliards d'euros pour des médicaments biologiques, soit 83 % des dépenses totales de médicaments de la liste en sus.

Si le nombre d'unités vendues est faible, comparé à celui des médicaments non biologiques, le tarif de commercialisation des médicaments biologiques est beaucoup plus élevé, ce qui se traduit par un montant de dépenses important, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Les médicaments biosimilaires : une arrivée récente sur le marché

L'arrivée des premiers biosimilaires et la réglementation qui les entourent sont relativement récentes. Les médicaments

biosimilaires sont définis dans le cadre de la liste des groupes biologiques similaires (ou liste des biosimilaires) [ANSM, 2019]. En raison des différences de fabrication entre médicaments biologiques et non biologiques, les médicaments biosimilaires ne sont pas substituables par le pharmacien au médicament bioréférent, comme le sont les médicaments génériques. La loi prévoit pour les biosimilaires l'interchangeabilité, définie comme un acte médical à l'initiative d'un prescripteur et consistant à remplacer un médicament biologique par un autre au sein d'un même groupe biologique similaire.

Fin 2018, quatorze groupes de médicaments biologiques similaires représentent 52,8 % des unités de médicaments biologiques² à l'hôpital, et 23,2 % en ville. Parmi ces quatorze groupes biologiques similaires, seuls dix groupes de médi-

ENCADRÉ 1 Définitions

Groupe biologique similaire : groupe composé du médicament biologique de référence (bioréférent) et de ses médicaments biosimilaires autorisés sur le marché. Au sein d'un groupe biologique similaire, les médicaments ont la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique. Des essais cliniques doivent démontrer pour chaque médicament que la qualité pharmaceutique, l'efficacité et les effets indésirables sont cliniquement équivalents aux autres médicaments du groupe biologique similaire. L'ensemble de ces groupes forme la *liste de référence des groupes biologiques similaires* (ou liste des médicaments biosimilaires).

Groupe générique : groupe composé du médicament de référence (princeps) et de ses médicaments génériques autorisés sur le marché. Au sein d'un groupe générique, les médicaments ont la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique. L'ensemble des groupes génériques forme le *répertoire des médicaments génériques*.

Groupes homogènes de séjour (GHS) : il s'agit du tarif forfaitaire destiné à couvrir les frais occasionnés par la mise à disposition de l'ensemble des prestations relatives à l'hospitalisation du patient, y compris donc les médicaments ou dispositifs médicaux nécessaires au traitement. Cette couverture se fonde sur la classification en groupes homogènes de malades (GHM).

Interchangeabilité : acte médical, à l'initiative d'un prescripteur, consistant à remplacer un médicament biologique par un autre au sein d'un même groupe biologique similaire. L'interchangeabilité définit le cadre dans lequel un prescripteur est assuré de pouvoir modifier le traitement d'un médicament biologique à un autre du même groupe, tout au long du parcours du patient. Elle a une visée informative et sécurisante pour les professionnels de santé et les patients.

Liste en sus : liste de médicaments et de dispositifs médicaux pour laquelle un financement dérogatoire, en dehors des forfaits prévus par

les GHS, est assuré pour favoriser l'accès des patients à des traitements innovants et onéreux.

Médicament biologique : « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » selon le Code de la santé publique (article L5121-1, §15.) Il n'existe pas en France, à l'heure actuelle, de classification officielle permettant de recenser les médicaments biologiques commercialisés. Une classification a donc été développée pour les besoins de cette étude, fondée sur la liste des produits biologiques définis par la *Food and Drug Administration* (CDER 2018, CBER 2018) et une liste issue d'un état des lieux sur les médicaments biologiques en France (LEEM, 2014).

Prescription hospitalière de médicaments exécutée en ville (PHMEV) : prescription de médicaments effectuée par un professionnel de santé exerçant en établissement de santé mais délivrée en ville.

Rétrocession (de médicaments) : les établissements publics ont la possibilité de vendre des médicaments à des patients. La rétrocession de médicaments recouvre leur délivrance par une pharmacie hospitalière à des patients qui ne sont pas hospitalisés.

Substance active : ensemble des composants d'un médicament qui possèdent un effet thérapeutique (qu'il s'agisse d'une substance pure chimiquement définie, d'un mélange de plusieurs substances chimiquement proches ou encore d'une substance définie par son mode d'obtention).

Substitution (du pharmacien) : acte à l'initiative du pharmacien qui remplace le médicament inscrit sur l'ordonnance du prescripteur par un autre médicament appartenant au même groupe générique, si ce changement n'engendre pas de surcoût pour l'Assurance maladie. La substitution n'est possible qu'en l'absence de la mention manuscrite « Non substituable » du médecin prescripteur.

caments comprennent des biosimilaires commercialisés³. Ils ne comptent que pour 20 % des unités de médicaments biologiques à l'hôpital et 13 % en ville (*tableau 1*). C'est seulement sur ce champ restreint que la part de marché des biosimilaires peut s'apprécier.

À l'hôpital, les médicaments biosimilaires ne comptent que pour 1,5 million d'unités des 12,3 millions d'unités pour lesquelles il est possible de les privilégier, soit 17 %.

En ville, les biosimilaires ont également une faible part de marché, avec seulement 1,9 million d'unités de médicaments biosimilaires (soit 25 % de part de marché sur le champ des médicaments où ces alternatives existent). La commercialisation récente de biosimilaires pour sept groupes biologiques similaires peut en partie expliquer leur faible présence sur le marché. Elle date en effet des cinq dernières années, et même de 2018 pour trois d'entre eux.

L'hôpital est le prescripteur initial de médicaments biologiques ou biosimilaires très consommés en ville

Pour les molécules biologiques faisant partie de la liste en sus et pour lesquelles l'enjeu financier repose exclusivement sur la consommation à l'hôpital, la part des médicaments biosimilaires est plus grande que pour les autres groupes biologiques similaires. Par exemple, pour le rituximab et l'infliximab, produits de la liste en sus non commercialisés en ville, près des deux tiers des médicaments achetés par les hôpitaux sont des biosimilaires.

Pour d'autres molécules la percée des biosimilaires constitue un gros enjeu financier en ville, comme l'etanercept, l'insuline glargine et l'adalimumab (*tableau 2*). L'etanercept et l'insuline glargine existent sous forme biosimilaire depuis 2016. La part de marché des biosimilaires pour chacune de ces deux molécules s'élève, en 2018, respectivement à 30 % et à 41 % à l'hôpital, à 14 % et

13 % en ville. Ces parts de marché restent pour l'instant très en deçà de l'objectif défini dans le cadre de la Stratégie nationale de santé 2018-2022⁴, qui vise un taux de pénétration des biosimilaires de 80 % sur leur marché de référence d'ici à 2022.

La prescription hospitalière influence la consommation de médicaments en ville

À l'hôpital, l'enjeu financier est faible pour ces trois molécules, au regard des montants connus pour les dépenses de la liste en sus. Leur percée y demeure pourtant essentielle. En effet, la prescription étant souvent initiée à l'hôpital et suivie en ville, le choix du médicament à l'hôpital a des conséquences en ville. Pour l'etanercept et l'adalimumab, la prescription hospitalière joue un rôle d'autant plus central que la prescription initiale de ces molécules est réservée à l'hôpital.

L'influence de l'hôpital sur la ville pour le choix des médicaments peut s'expliquer

3. En effet, comme pour le répertoire des génériques, l'inscription sur la liste des biosimilaires peut être réalisée avant l'expiration du brevet du médicament de référence. Dans ces cas, les spécialités biosimilaires, bien qu'ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM), ne peuvent pas légalement être commercialisées.

4. Sur la Stratégie nationale de santé, voir <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022>

TABLEAU 1

Unités, dépenses et chiffre d'affaires des médicaments biologiques et des groupes biologiques similaires en 2018

Périmètre des médicaments	Unités hôpital (UCD) (en millions d'euros)	Dépense liste en sus (en millions d'euros)	Nombre de boîtes en ville (en millions)	CAHT ville (en millions d'euros)
Tous médicaments	2 636	3 443	2 803	20 617
Biologiques	63,3	2 912	59,5	4 397
Dans un groupe biologique similaire	33,4	811	13,9	1 372
Dans un groupe biologique similaire avec commercialisation effective d'un biosimilaire	12,3	303	7,7	758
Biosimilaires	1,5	176	1,9	187

Lecture • En 2018, les médicaments biosimilaires représentent 1,9 million de boîtes vendues en ville, pour un chiffre d'affaires hors taxe (CAHT) de 187 millions d'euros.
Sources • Données GERS (unités ville et hôpital et CA HT ville), ScanSanté (dépense liste en sus), traitement DREES.

TABLEAU 2

Pénétration des biosimilaires à l'hôpital et en ville

Substance active	Part des biosimilaires à l'hôpital (en %)		Dépense dans la liste en sus pour le groupe biologique (en millions d'euros) en 2018	Part des biosimilaires en ville (en %)		CAHT en ville du groupe biologique (en millions d'euros) en 2018	Date de commercialisation du premier biosimilaire
	2018	2017		2018	2017		
Insuline glargine (A10AE04)	41	17	HL	13	5	145	janvier 2016
Enoxaparine (B01AB05)	0	NC	HL	4	NC	135	septembre 2018
Epoétéine (B03XA01)	24	17	HL	63	54	72	juillet 2008
Follitropine alfa (G03GA05)	2	10	HL	46	37	64	mai 2015
Somatropine (H01AC01)	5	6	HL	33	32	54	mai 2007
Rituximab (L01XC02)	68	5	150	RH	RH	RH	septembre 2017
Filgrastim (L03AA02)	99	97	HL	92	88	68	mars 2009
Etanercept (L04AB01)	30	6	0,2	14	4	182	octobre 2016
Infliximab (L04AB02)	62	39	148	RH	RH	RH	février 2015
Adalimumab (L04AB04)	1	NC	3	0	NC	434	octobre 2018

NC : non commercialisé en 2017 (substance toujours sous brevet), HL : hors liste en sus, RH : réserve hospitalière, médicament non commercialisé en ville. CAHT : chiffre d'affaires hors taxe

Note • Part des biosimilaires en unités communes de dispensations (UCD).

Lecture • En 2018, les biosimilaires représentent 30 % des unités d'etanercept à l'hôpital et 14 % en ville. L'etanercept (biosimilaires et bioréférents compris) représente en 2018 une dépense de 0,2 million d'euros dans la liste en sus, et un chiffre d'affaires hors taxe de 182 millions d'euros en ville.

Champ • Groupes biologiques similaires avec un biosimilaire commercialisé à fin 2018

Sources • Données GERS (parts ville et hôpital et CAHT ville), ScanSanté (dépense liste en sus), traitement DREES.

par trois mécanismes principaux. En premier lieu, l'hôpital influence la ville *via* la prescription hospitalière de médicaments exécutée en ville (PHMEV), c'est-à-dire lorsque les médicaments prescrits par un médecin hospitalier sont délivrés en officine. Par ailleurs, certains traitements sont commencés ou modifiés à l'hôpital et se poursuivent en ville. Enfin, les médecins en ville peuvent s'inspirer des choix de prescription de l'hôpital.

D'après une étude, les médicaments achetés par les CHU influencent les quantités consommées en ville, autour de ces établissements de santé. L'effet est maximal pour les médicaments entrant dans le traitement de longue durée de pathologies courantes (Gallini, *et al.*, 2013). Si l'ampleur des effets des choix de médicaments à l'hôpital reste à estimer, une part de l'influence directe de l'hôpital sur la ville peut d'ores et déjà

s'apprécier au regard de la PHMEV. Elle représente ainsi pour l'ensemble des médicaments un montant remboursable toutes taxes comprises de 7,3 milliards d'euros en 2018⁵ (sur un total de 23,3 milliards d'euros⁶), en hausse de 21,4 % par rapport à 2014. Cet effet des pratiques hospitalières sur la consommation de médicaments en ville peut être source de surcoût pour l'Assurance maladie, si l'hôpital ne prend pas

- • •
- 5. Données OpenPHEV de la CNAM.
- 6. Données MédicAM de l'Assurance maladie.

en compte, dans le choix de ses médicaments, son influence sur la ville.

Des prix négociés à l'hôpital indépendamment des tarifs en ville

En France, le prix des médicaments est le levier central à la disposition des pouvoirs publics pour agir sur la dépense de l'Assurance maladie sur ce poste. Néanmoins, les prix diffèrent entre l'hôpital et la ville, et le mode d'achat des médicaments par les hôpitaux ne les incite pas à prendre en compte les tarifs pratiqués en ville.

En ville, les médicaments remboursables sont ainsi soumis à un tarif unique et fixe qui est le fruit d'une négociation entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les laboratoires. Ce tarif est susceptible d'être révisé au cours du temps, en principe à la baisse après plusieurs années de commercialisation du médicament.

Les médicaments entrant dans le répertoire des génériques (médicaments génériques et leurs référents) sont quant à eux soumis à des décotes réglementaires. Le prix des médicaments génériques est ainsi fixé à 40 % de celui du médicament princeps, tandis que ce dernier est soumis à une décote de 20 % lors de la commercialisation du premier générique.

En revanche, les hôpitaux négocient eux-mêmes ou à travers des groupements d'achats le prix des médicaments dont ils ont besoin pour leur fonctionnement. La plupart des médicaments sont financés dans le cadre des forfaits de groupes homogènes de séjours (GHS) de la tarification à l'activité (T2A). Les hôpitaux cherchent alors à négocier les meilleurs prix possibles, *via* des appels d'offres. Pour ces médicaments, il existe une forte marge de négociation pour les hôpitaux. Pour les autres, c'est-à-dire ceux de la liste en sus et ceux en rétrocession, un tarif est négocié entre les laboratoires et le CEPS. Le montant correspondant est remboursé directement aux hôpitaux. Si les hôpitaux négocient un prix inférieur, ils conservent la moitié de l'économie réalisée, l'autre moitié allant à l'Assurance maladie. Ces médicaments sont en général très onéreux et la négociation est très limitée. La marge totale obtenue par l'ensemble des établissements est ainsi esti-

mée en 2014 à 2,5 % sur les produits de la liste en sus (Cour des comptes, 2017). Ce mode de fonctionnement peut inciter des laboratoires pharmaceutiques à proposer des médicaments à des prix très bas à l'hôpital, pour s'implanter en ville. L'hôpital (ou le groupement d'achats), incité à réaliser la plus grande économie possible, est conduit à privilégier ces produits à bas prix (Cour des comptes, 2017 ; Gallini *et al.*, 2013).

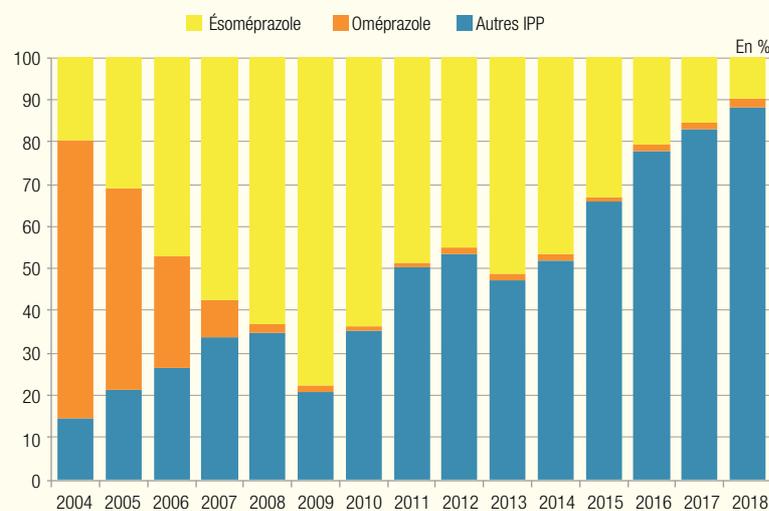
Atteindre la ville *via* l'hôpital : une stratégie déjà observée pour les médicaments génériques

Pour le traitement de certaines pathologies, plusieurs substances actives peuvent être considérées comme équivalentes d'un point de vue thérapeutique, ouvrant la voie à une forte concurrence entre les laboratoires. Lorsqu'un médicament non biologique est toujours sous brevet face à des substances actives concurrentes qui sont génériquées, le laboratoire qui le fabrique peut avoir intérêt à déployer des moyens importants pour diffuser son médicament. En effet, il ne risque pas d'être substitué par le pharmacien. Dans cette situation, les laboratoires peuvent vouloir tirer profit de l'influence de l'hôpital sur la ville, d'autant

plus si le médicament est prescrit dans le cadre d'un traitement amené à se poursuivre longtemps en ville. Ainsi, avant l'arrivée des médicaments biologiques et des biosimilaires, certains laboratoires ont pu vouloir se prémunir de l'arrivée des génériques concurrençant leurs médicaments. Le cas de l'ésoméprazole offre une illustration bien documentée de la façon dont la diffusion d'un générique est freinée par la percée à l'hôpital d'un médicament sous brevet (Grandfils, *et al.*, 2004, Noguez, 2007). L'ésoméprazole est une substance active de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), servant en principale indication à la prise en charge des brûlures d'estomac et du reflux gastro-œsophagien. Le médicament princeps de l'ésoméprazole, commercialisé à partir de 2002 en France, a été lancé par un laboratoire pour remplacer un autre médicament princeps, basé sur une précédente molécule de la classe des IPP, l'oméprazole. Ce médicament réalisait en 2002 le plus fort chiffre d'affaires en France et allait devenir génériquable en 2004. Entre 2004 et 2009, la part de marché à l'hôpital de l'ésoméprazole, commercialisé uniquement sous sa forme princeps, est passée de 19,5 % à 77,8 % (graphique 1),

GRAPHIQUE 1

Le cas de l'ésoméprazole : part de marché des différentes substances actives de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), en unités à l'hôpital, entre 2004 et 2018



Lecture • La part de marché de l'ésoméprazole à l'hôpital est passée de 20 % en 2004 à 78 % en 2009, tandis que celle de l'oméprazole est passée de 66 % à 1 %.

Source • Données GERS, traitement DREES.

pendant que celle de l'oméprazole, passait de 66,2 % à 1,2 %, et ce en l'absence d'avantage thérapeutique selon la HAS et l'OMS (Prescrire, 2002, HAS, 2009, OMS, 2009). Cette prépondérance de l'ésoméprazole est vraisemblablement liée à son prix de vente très bas proposé aux hôpitaux. D'après une enquête auprès de centres hospitaliers universitaires (CHU), les prix pratiqués pour l'ésoméprazole à l'hôpital étaient 20 à 30 fois inférieurs aux tarifs en ville (Gallini, 2011).

En ville, la part de marché de l'ésoméprazole a, elle, progressé de 19 points entre 2004 et 2010. Or, ce médicament était sensiblement plus cher en ville que les génériques de l'oméprazole et des autres IPP, ce qui a engendré un surcoût pour l'Assurance maladie. Si l'ensemble de cette progression ne peut être attribuée au seul choix des établissements hospitaliers, il est vraisemblable que leur utilisation de l'ésoméprazole ait eu un impact sur l'évolution de la consommation observée en ville.

Ce cas n'est pas isolé. D'autres existent pour différentes classes de médicaments, de façon parfois moins marquée, pour des traitements en général de longue durée : statines, laxatifs, médicaments pour les troubles intestinaux... Ce glissement des parts de marché, d'une substance active sous brevet à une autre, a eu pour effet de nuire à la pénétration des génériques en ville.

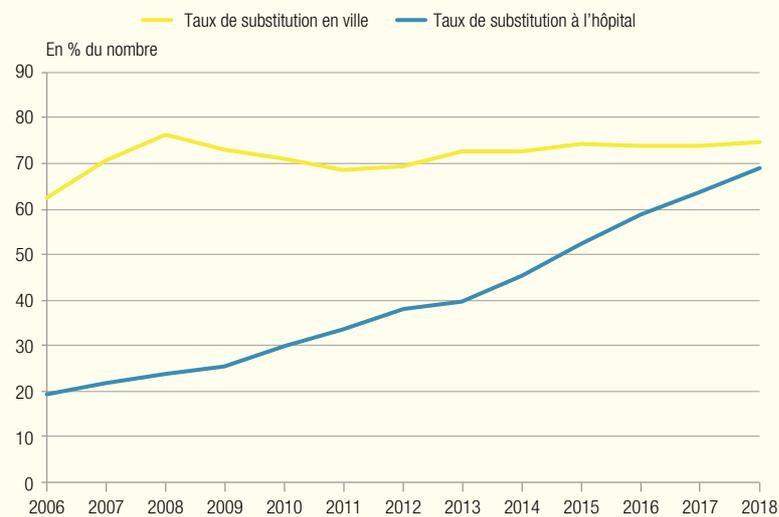
Une percée tardive des génériques à l'hôpital

Alors que le taux de substitution par un générique⁷ est proche de 75 % en ville depuis plusieurs années, il a longtemps été beaucoup plus faible à l'hôpital. À la suite d'un fort rattrapage depuis 2013, il a atteint 69 % en 2018 (graphique 2). Les incitations déployées pour l'implantation des génériques ont été beaucoup plus tardives à l'hôpital. Pendant longtemps, les établissements hospitaliers ont négocié les prix de leurs achats, via le mécanisme des appels d'offre et des marchés publics, sans être incités à donner la priorité aux génériques. Malgré un taux de substitution aujourd'hui proche de celui observé en ville, les génériques représentent toujours une part plus faible des médicaments utilisés à l'hôpital. En 2018, 34,1 % des médicaments achetés par l'hôpital sont des génériques, contre 44,1 % dans les officines en ville.



GRAPHIQUE 2

Évolution du taux de substitution des génériques en ville et à l'hôpital entre 2006 et 2018



Lecture • En 2018, le taux de substitution des génériques s'élève à 69 % à l'hôpital et à 75 % en ville.
Sources • Données GERS et CIP, traitement DREES.

Privilégier l'achat de médicaments génériques ne suffit pas, la prescription des médecins doit également s'orienter au sein du répertoire des génériques (c'est-à-dire des médicaments non biologiques princeps et génériques). Or, les achats hospitaliers se tournent davantage vers des médicaments en dehors du répertoire des génériques, qui comptent pour la moitié des médicaments à l'hôpital (contre 41 % en ville) [graphique 3], bien que cette part soit en baisse depuis plusieurs années.

Trois raisons majeures expliquent cette plus forte part de médicaments hors-répertoire à l'hôpital. En premier lieu, le répertoire des génériques est avant tout pensé pour les médicaments consommés en ville. Certaines spécialités très consommées à l'hôpital mais quasiment pas en ville (par exemple, les perfusions de glucose ou de chlorure de sodium) n'y ont ainsi jamais été inscrites. De plus, la non-inscription du paracétamol dans le répertoire creuse également l'écart entre ville et hôpital : s'il s'agit d'un médicament très consommé dans les deux cas, il représente une part sensiblement plus élevée à l'hôpital (15 %) qu'en ville (9 %).

Une seconde explication tient au profil des patients et des pathologies traitées

à l'hôpital qui diffère de celui en ville et justifie le recours à des médicaments en dehors du répertoire des génériques. La part des classes thérapeutiques comme celle des anticancéreux, des antirétroviraux ou encore des immunosuppresseurs est ainsi beaucoup plus grande parmi les médicaments achetés et consommés à l'hôpital. Or, ce sont des classes pour lesquelles on trouve moins de médicaments génériques, soit parce qu'ils sont encore sous brevet, soit parce qu'il s'agit de médicaments biologiques.

Cependant, parfois, le choix de médicament hors répertoire ne semble pas *a priori* justifié médicalement, du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques équivalentes dans le répertoire. Pour ces classes thérapeutiques, le choix d'un médicament en dehors du répertoire ne semble pouvoir s'expliquer que par une préférence des hôpitaux, en général parce qu'il s'agit de l'option au meilleur coût, bien que d'autres raisons puissent influencer leur choix de manière plus marginale. Dans ces cas précis, il existe un risque que cette préférence à l'hôpital ait un effet sur la dépense de l'Assurance maladie en ville. Quand l'hôpital choisit un médicament en dehors du répertoire, alors que pour le traitement de la patholo-



7. Défini comme le ratio du nombre de médicaments génériques sur le nombre de génériques et de princeps dans des groupes génériques.

gie il existe des substances actives alternatives génériques, la poursuite du traitement en ville peut engendrer un surcoût qui ne se justifierait pas pour des raisons thérapeutiques. C'est ce qu'on a pu voir dans le cas de l'ésoméprazole.

La stratégie d'implantation sur le marché *via* l'hôpital : un frein possible à la percée des médicaments biosimilaires ?

Pour les médicaments non biologiques en concurrence avec des génériques, l'enjeu principal pour les laboratoires est donc de parvenir à orienter la première prescription vers leur molécule hors du répertoire des génériques. En effet, si la prescription à la sortie de l'hôpital se poursuit en ville sans changement par le prescripteur de ville, l'impossibilité de la substitution par le pharmacien induira nécessairement la délivrance du médicament prescrit à l'hôpital (exemple de l'ésoméprazole). Ce n'est pas le cas pour les autres molécules dans le répertoire des génériques, pour lesquelles le pharmacien peut user de son droit de substitution, ne délivrant pas forcément la marque de médicament utilisée à l'hôpital et rendant caduque une telle stratégie.

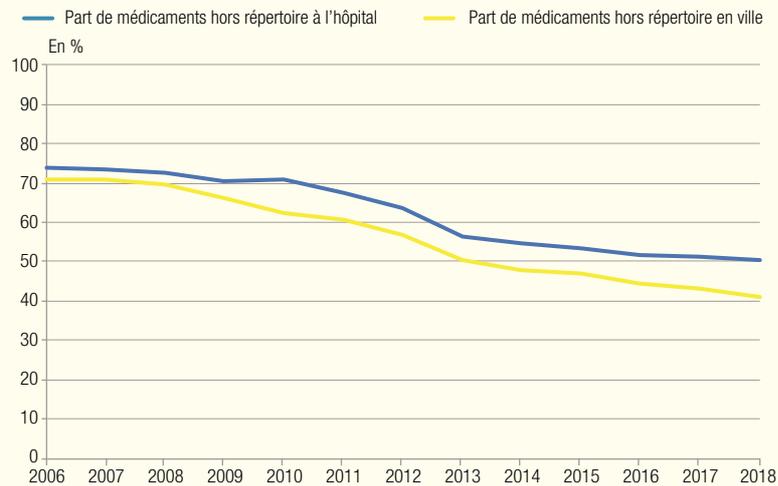
Pour les médicaments biologiques, les laboratoires peuvent de la même manière avoir intérêt à s'implanter sur le marché hospitalier en anticipant le renouvellement de la prescription en ville. En effet, malgré l'interchangeabilité de ces médicaments, le médecin de ville peut être réticent à un changement de prescription, qui implique d'informer le patient et d'avoir son accord, d'assurer une surveillance clinique appropriée et d'assurer une traçabilité sur les produits concernés (ANSM, 2019).

Puisque les biosimilaires sont considérés équivalents entre eux d'un point de vue thérapeutique, le critère de choix des hôpitaux est donc en théorie uniquement financier. Pour les médicaments pour lesquels le chiffre d'affaires est quasi exclusivement réalisé en ville (insuline glargine, etanercept ou encore adalimumab), proposer le produit à prix très faible à l'hôpital pour atteindre le marché de la ville peut être la stratégie préférable pour un laboratoire.



GRAPHIQUE 3

Évolution de la part de médicaments, en unités, hors du répertoire des génériques en ville et à l'hôpital, entre 2006 et 2018



Lecture • En 2018, la part des médicaments, en unités, hors du répertoire des génériques s'élève à 50,2 % à l'hôpital.

Sources • Données GERS et CIP, traitement DREES.

Pour certains médicaments biologiques, il existe également une obligation de prescription initiale à l'hôpital (c'est notamment le cas de l'etanercept et de l'adalimumab). Le traitement étant initié à l'hôpital, ce dernier occupe une place encore plus centrale dans la diffusion des biosimilaires en ville. Pour de tels médicaments, l'enjeu pour l'Assurance maladie est de s'assurer que toutes les dispositions sont prises pour favoriser la percée des biosimilaires à l'hôpital, dans la mesure où ils représentent un potentiel d'économies très important en ville.

Des premières incitations pour favoriser les biosimilaires

Pour ce faire, un mécanisme incitatif financier a été créé en 2018 afin de rémunérer les établissements hospitaliers qui prescrivent un médicament biosimilaire en PHMEV pour certains groupes définis par arrêté⁸. Le dispositif porte initialement sur l'etanercept et l'insuline glargine et a été étendu en 2019 à l'adalimumab. Pour chaque unité prescrite à l'hôpital et délivrée en ville, et pour chaque prescription en ville renouvelée à la suite de cette prescription hospitalière, une rémunération à hauteur de 20 % de la différence de prix entre le

biosimilaire et le médicament biologique de référence est versée. Pour l'établissement, la condition pour bénéficier de ce dispositif est d'avoir conclu au cours de l'année un contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) avec l'agence régionale de santé (ARS) et l'Assurance maladie⁹. Néanmoins, cette disposition s'applique uniquement à la PHMEV et n'impose rien sur le choix du médicament acheté par l'hôpital (utilisé lors d'une hospitalisation ou en rétrocession).

Une expérimentation, auprès de 40 établissements, a été lancée en octobre 2018 sur ces mêmes molécules, dans le cadre de l'article 51 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2018. Elle a été étendue en février 2019, pour l'adalimumab, à 40 établissements, dont 21 nouveaux. Elle prolonge le dispositif précédent en rendant l'incitation financière plus forte avec une rémunération s'élevant à 30 % du différentiel de prix. La spécificité de cette expérimentation est surtout de renforcer le rôle des services concernés par la prescription de ces médicaments, ainsi que la pharmacie hospitalière. Contrairement au mécanisme réglementaire qui prend la forme d'une dotation au profit de l'établissement,



8. Arrêté du 19 mars 2019 relatif à l'efficacité et la pertinence de la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville.

9. En 2016, 99,9 % des établissements avaient signé un CAQES, selon les données de l'Assurance maladie.

l'expérimentation consiste, pour les établissements candidats, à présenter un schéma de contractualisation et d'intéressement des différents services. Des actions au sein de ces services peuvent ainsi être financées à partir des économies dégagées (par exemple, achat de matériel, projets de recherche, etc.). Cette expérimentation vise à articuler les incitations pour l'hôpital et pour la ville. La mobilisation des prescripteurs semble en

effet une condition indispensable pour la diffusion des biosimilaires. À l'heure actuelle, il existe seulement un mécanisme incitatif en ville pour l'insuline glargine : un indicateur de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) des médecins libéraux définit ainsi pour cette molécule un objectif cible de 20 % de prescriptions de biosimilaires. La commercialisation des biosimilaires et les actions entreprises pour inci-

ter à leur prescription sont récentes et on dispose d'encore peu de recul pour juger de leur efficacité. On sait en revanche que la pénétration des génériques a pris du temps, a eu lieu au prix de nombreuses actions et par le biais de plusieurs mécanismes incitatifs. La création d'un plan de promotion des biosimilaires en parallèle de celui qui existait déjà pour les génériques est une première étape. ■

POUR EN SAVOIR PLUS

- **Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)** (2019). Les médicaments biosimilaires. Repéré à l'URL <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires>
- **Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)** (2016). *État des lieux sur les médicaments biosimilaires*, Rapport ANSM.
- **Assurance maladie**. Enjeux autour du médicament générique. Repéré à l'URL : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-generiques/enjeux-medicament-generique>
- **Center for Drug Evaluation and Research**. CDER List of Licensed Biological Products, *Purple Book*, FDA. Repéré à l'URL : <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>
- **Center for Drug Evaluation and Research**. CBER List of Licensed Biological Products, *Purple Book*, FDA. Repéré à l'URL : <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>
- **CEPS** (2018, septembre). Rapport d'activité 2017.
- **Cour des comptes** (2017). *Les achats hospitaliers*. Rapport de la Cour des comptes, 85-95.
- **Cubaynes, M-H., Dahan, M., Falip, E. et Noury, D.** (2011). *Le circuit du médicament à l'hôpital*. Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales, 30-31.
- **Gallini, A., Legal, R. et Taboulet, F.** (2013). Effets de la sélection de médicaments des centres hospitaliers universitaires sur les prescriptions en ville : une analyse sur neuf classes pharmacologiques. *Revue française des affaires sociales*, 3, 42-67.
- **Gallini, A.** (2011). Influence de la sélection des médicaments des centres hospitaliers universitaires sur les prescriptions ambulatoires (Thèse de doctorat en santé, Université de Toulouse, 54-61). Repéré à l'URL : <http://thesesups.ups-tlse.fr/1515/>
- **Grandfils, N., Paris, V. et Sermet, C.** (2004, octobre). Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelle stratégie pour quels effets ? IRDES, *Questions d'économie de la santé*, 4
- **Haute Autorité de santé (HAS)** (2009). Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. *Bon usage du médicament*.
- **Les entreprises du médicament (LEEM)** (2014). Biomédicaments en France, état des lieux 2014, 24-33
- **Ministère des Solidarités et de la Santé**. Enjeux autour du médicament générique. Repéré à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/enjeux-autour-du-medicament-generique>
- **Noguez, E.** (2007). La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques. L'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons. La Documentation française, *Revue française des affaires sociales*, 3, 99-121.
- **Organisation mondiale de la santé, Action internationale pour la santé** (2009). Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre. Un manuel pratique. p.26 Repéré à l'URL : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1519581/fr/manuel-pratique-connaître-et-comprendre-la-promotion-et-sa-regulation
- **Esoméprazole (Inexium)**. Un isomère de l'oméprazole, sans progrès thérapeutique (2002, avril). *Revue Prescrire*, 227, 248.250.
- Programmes de qualité et d'efficience 2019 (PQE) – « Maladie » (2018). Disponible sur le site de la Sécurité sociale : www.securite-sociale.fr, rubrique « Professionnels », « Gestion, pilotage et performance ».

LA DREES SUR INTERNET

Retrouvez toutes nos publications sur notre site

drees.solidarites-sante.gouv.fr

Retrouvez toutes nos données sur

www.data.drees.sante.gouv.fr

Pour recevoir nos avis de parution

drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/avis-de-parution

Directeur de la publication : Jean-Marc Aubert

Responsable d'édition : Souphaphone Douangdara

Rédactrice en chef technique : Sabine Boulanger

Secrétaires de rédaction : Fabienne Brifault et Elisabeth Castaing

Composition et mise en pages : Stéphane Jeandet

Conception graphique : Julie Hiet et Philippe Brulin

Pour toute information : drees-infos@sante.gouv.fr

Reproduction autorisée sous réserve de la mention des sources •

ISSN électronique 1146-9129 • AIP 0001384



STATISTIQUE
P U B L I Q U E

La DREES fait partie
du Service statistique public
pilote par l'Insee.