

Reproduction sur d'autres sites interdite
mais lien vers le document accepté :

<http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/220-strategies-de-desinvestissement-des-produits-pharmaceutiques.pdf>

Stratégies de désinvestissement des produits pharmaceutiques : une revue de littérature internationale

Bonny Parkinson^a, Catherine Sermet^{b*}, Fiona Clement^c, Steffan Crausaz^d, Brian Godman^e, Sarah Garner^f,
Moni Choudhury^g, Sallie-Anne Pearson^h, Rosalie Vineyⁱ, Ruth Lopert^k, Adam G. Elshaug^k

a Centre for Health Economics Research and Evaluation (CHERE), University of Technology Sydney, Australie

b Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes), Paris, France

c Health Technology Assessment Unit, Department of Community Health Sciences, Institute of Public Health, University of Calgary, Canada

d Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), Wellington, Nouvelle-Zélande

e Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Suède ; Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Glasgow, Royaume-Uni

f National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London, Royaume-Uni

g Pharmacoepidemiology and Pharmaceutical Policy Research Group, The University of Sydney, Australie

h Pharmaceutical Policy and Strategy, Center for Pharmaceutical Management, Management Sciences for Health, Arlington, États-Unis

i Department of Health Policy, George Washington University, Washington, États-Unis

j Value in Health Care Division, Menzies Centre for Health Policy, The University of Sydney, Australie

k Lown Institute, Boston, États-Unis ; Menzies Centre for Health Policy, Victor Coppleson Building D02, The University of Sydney, Australie

♦ **Auteur référent** : Catherine Sermet, sermet@irdes.fr

Cette revue de littérature internationale vise à évaluer les politiques de désinvestissement partielles ou complètes de certains médicaments financés ou subventionnés par l'État dans cinq pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) : Australie, Canada, France, Nouvelle-Zélande et Royaume-Uni. Elle s'appuie sur une étude internationale publiée dans la revue *PharmacoEconomics* en 2015. Le désinvestissement peut prendre deux formes, passive et active. La première n'est pas liée à l'intervention directe des pouvoirs publics : un médicament sera retiré du marché par le fabricant pour des raisons commerciales ou du fait de problèmes de sécurité. Le désinvestissement actif est porté par une volonté politique d'améliorer l'efficacité et la qualité des soins en allégeant la pression sur les budgets pharmaceutiques.

Si les pays se sont davantage appuyés dans un premier temps sur le désinvestissement passif, ils ont tendance à recourir de plus en plus au désinvestissement actif. Les pouvoirs publics subissent des pressions croissantes pour désinvestir des médicaments à faible valeur thérapeutique afin de dégager une marge de manœuvre en faveur de nouveaux médicaments innovants à l'efficacité reconnue.

Durant les trente dernières années, les dépenses pharmaceutiques ont augmenté de façon constante dans de nombreux pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), passant d'environ 160 \$ par habitant en 1990 à 532 \$ en 2014, soit une augmentation d'environ 9,6 % par an (non corrigée de l'inflation)¹.

Cette augmentation des dépenses pharmaceutiques devient de plus en plus préoccupante pour les pouvoirs publics et les tiers payeurs responsables de la fourniture de soins de santé étendus et équitables. Certains pays risquent en conséquence de faire le choix de ne pas financer de nouveaux médicaments dont le coût sera jugé trop élevé (1, 2). Afin de stabiliser la croissance des dépenses et de créer

une marge de manœuvre permettant de continuer à garantir une large utilisation des médicaments existants tout en finançant de nouvelles thérapies à coût élevé, ces pays auront tendance à « désinvestir » activement les produits à faible valeur thérapeutique.

¹ www.oecd.org/health-systems/oecd-health-statistics-2014-frequently-requested-data.htm

Si le désinvestissement a fait l'objet de nombreuses conceptualisations, on peut le définir en premier lieu comme le fait « de ne plus financer tout ou partie des pratiques de soins, procédures, technologies ou médicaments existants si ces derniers n'offrent que peu ou pas d'avantages thérapeutiques par rapport à leur coût, et s'ils ne contribuent donc pas à une allocation efficiente des ressources de santé ». L'objectif est alors de réaffecter ces ressources à des postes de plus grande valeur (3, 4).

Ce *Questions d'économie de la santé*, qui s'appuie sur une étude internationale publiée dans la revue *PharmacoEconomics* en 2015 (encadré : Approche), vise à évaluer dans cinq pays de l'OCDE (Australie, Canada, France, Nouvelle-Zélande et Royaume-Uni) les politiques de désinvestissement partielles ou complètes de certains médicaments financés ou subventionnés par l'État (5). Les expériences menées dans ces pays peuvent fournir un éclairage utile à d'autres pays qui envisagent ce type de désinvestissement, et proposer des orientations susceptibles d'améliorer la capacité de financement des médicaments innovants coûteux, comme cela a déjà été le cas, par exemple, au Brésil².

E

Approche

Si cet article examine le désinvestissement dans cinq pays – en Australie, au Canada, en France, en Nouvelle-Zélande et au Royaume-Uni. La plupart des outils et mesures évoqués ici sont utilisés par de nombreux services de santé dans d'autres pays. Ces pays ont été choisis car les formes de désinvestissement qui y sont pratiquées sont particulièrement bien documentées. Cependant, en s'appuyant exclusivement sur ces pays, on risque de passer à côté d'autres outils et mesures. Les pays à revenus très bas ou intermédiaires ne sont pas inclus puisque l'objectif principal des pouvoirs publics y est d'améliorer l'accès aux médicaments essentiels plutôt que de lancer des « stratégies de désinvestissement » (34, 35).

La littérature sur le désinvestissement fournit de nombreuses preuves (3, 7, 29) du fait que les stratégies de recherche documentaire traditionnelles sont complexes, et que les résultats sont difficiles à cibler et à gérer. En outre, un biais de publication existe dans la mesure où les initiatives prises par les gouvernements et les tiers payeurs en matière de désinvestisse-

Différences entre désinvestissement actif et passif

On distingue communément deux formes de désinvestissement : le désinvestissement passif et le désinvestissement actif. Les formes passives de désinvestissement ne sont pas liées à l'intervention directe des pouvoirs publics : un médicament ou une marque de médicaments seront ainsi retirés du marché par le fabricant pour des raisons commerciales ou du fait de problèmes de sécurité identifiés par une autorité de régulation comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). En France, le benfluorex (2009) et, au niveau mondial, le rofecoxib (2004) ont par exemple été désinvestis pour des motifs de sécurité (2, 6).

D'autre part, les pouvoirs publics peuvent compter sur les forces du marché pour faire baisser le prix des médicaments après expiration des brevets et introduction de la concurrence. Ils peuvent également compter sur les médecins pour cesser de prescrire des médicaments considérés comme moins efficaces ou ayant plus d'effets indésirables que d'autres médica-

ments plus récents. Enfin, quand certains médicaments ne sont volontairement pas mentionnés dans les recommandations de pratiques, on peut également y voir une forme de désinvestissement passif.

Historiquement, les pays ont eu tendance à se reposer sur des processus de « désinvestissement passif » mais, soit parce que ceux-ci n'étaient plus suffisamment fiables, soit parce que les autorités souhaitaient accélérer les changements, certains décideurs ont introduit des formes actives de désinvestissement.

« Le désinvestissement actif » est porté par une forte volonté politique d'améliorer l'efficacité des soins de santé par des mesures qui allègent la pression sur les budgets pharmaceutiques et améliorent la qualité des soins fournis. Il se caractérise par le retrait de certains médicaments du financement public (radiation des listes de remboursement ou de prise en charge), par le fait de limiter le traitement à certains sous-groupes de patients, par la modification des prix ou des taux de remboursement ou par la promotion de la prescription de génériques.

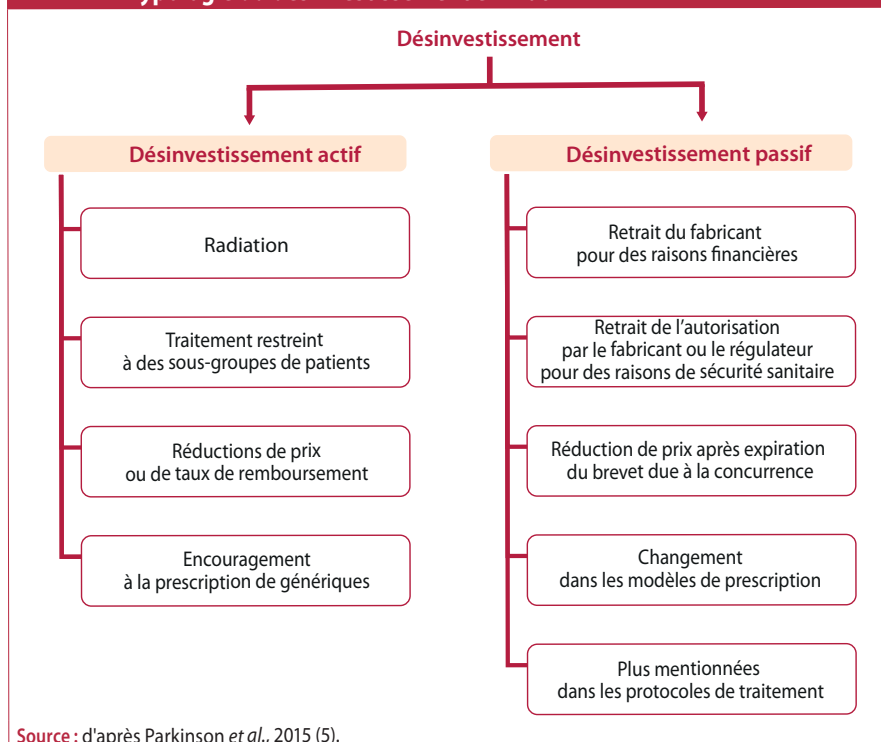
Radiation : quelques candidats « naturels » pour un désinvestissement total

S'agissant de la radiation, qu'on peut qualifier de désinvestissement complet, les résultats de notre revue de littérature internationale sont mitigés. Au Royaume-Uni, le *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE (Institut national pour l'excellence de la santé et des soins) a introduit en 2006 un programme pilote visant à identifier les médicaments candidats au désinvestissement : si les conclusions ont montré que peu d'entre eux présentaient tous les critères justifiant une radiation, certains antibiotiques et produits à usage de diagnostic se retrouvaient cependant en ligne de mire (7). En Australie, les évaluations effectuées par le *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, PBAC (Comité consultatif d'évaluation des produits pharmaceu-

² www.researchgate.net/publication/279553804_Proposed_Brazilian_guideline_for_disinvestment

G

Typologie du désinvestissement en matière de médicaments



tiques) ont conduit à la radiation d'un seul médicament. En France, au début des années 2000, la Commission de la transparence avait au départ radié près de la moitié des candidats retenus pour le désinvestissement (840 médicaments sur 1 675). Si nombre de ces décisions ont été revues sous la pression de l'industrie pharmaceutique, plus des deux tiers de ces radiations ont été maintenues (525 médicaments sur 763) [8]. En Nouvelle-Zélande, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) ne recourt que rarement à la radiation du fait d'une politique active de réduction des prix permettant de réaliser d'importantes baisses (95 %), rendant inutiles les autres formes de désinvestissement. Cependant, PHARMAC a souvent procédé à la radiation de certaines présentations, marques ou dosages de médicaments.

En termes de radiation de médicaments, les variations significatives observées entre les cinq pays de l'étude s'expliquent principalement par le fait que la radiation n'est possible que si le médicament a été préalablement inscrit sur une liste positive (liste de médicaments remboursés) et/ou est encore répertorié. En 2006, lors de sa vaste opération de radiation, la France détenait probablement la plus longue liste de médicaments remboursés parmi les

cinq pays de l'étude, et on y trouvait plus qu'ailleurs des médicaments jugés efficaces et par conséquent remboursés (9). La France disposait ainsi de plus de candidats potentiels à la radiation. À l'opposé, la Nouvelle-Zélande offrait un accès aux nouveaux médicaments notoirement plus limité et plus tardif qu'en Australie (10), ainsi qu'une politique plus défavorable aux médicaments similaires (11-13).

Les réticences des pouvoirs publics à radier un médicament tiennent à plusieurs raisons : d'une part, le fait de limiter le choix du patient et du médecin peut engendrer des effets pervers poussant les différentes parties prenantes à s'opposer à la radiation (5). En conséquence, la radiation des médicaments peut se trouver en butte à la pression des médecins, des patients, des laboratoires pharmaceutiques et des médias. Sermet *et al.* ont noté que la radiation des médicaments en France « ne s'est pas passée facilement car les patients et les médecins ont confiance dans l'efficacité de certains de ces produits, malgré l'absence de preuves scientifiques suffisantes ». La radiation a par ailleurs donné lieu à des actions de *lobbying* de la part des fabricants qui ont demandé à revenir sur certaines décisions (8). En outre, puisqu'une grande partie de la communication sur la

radiation des médicaments avait été axée sur l'insuffisance de leur service médical rendu, les patients ont été amenés à croire que ces médicaments étaient dépourvus d'efficacité. Par conséquent, ils ne comprenaient pas la raison pour laquelle des médicaments, dont le remboursement n'était pas justifié, restaient néanmoins vendus sans ordonnance, comme ce fut le cas pour la majorité des médicaments retirés de la liste.

Restriction du traitement : une stratégie plus répandue

Une stratégie alternative, plus fréquente, consiste à identifier des sous-groupes de patients pour lesquels un traitement s'avère cliniquement plus efficace et économiquement plus efficient, pour ensuite appliquer des restrictions – ou renforcer des restrictions existantes – à la catégorie de patients susceptibles de bénéficier du traitement en question. Cette approche est couramment utilisée au Royaume-Uni. Par exemple, en mars 2008, NICE a recommandé de mettre un terme à la prophylaxie antibiotique contre l'endocardite infectieuse chez les patients subissant des interventions dentaires, du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur ; de l'appareil génito-urinaire et des voies respiratoires supérieures et inférieures (14). Ainsi, la cessation de la prophylaxie n'a pas été recommandée pour tous les types de procédures ou dans les cas d'infections existantes ou potentielles – mais uniquement dans les cas expressément mentionnés. Suite à l'introduction de la directive NICE, Thornhill *et al.* ont relevé une réduction significative de 78,6 % des ordonnances d'antibiothérapie prophylactique (15). D'autres pays appliquent également des restrictions pour désinvestir certains médicaments sans toutefois l'afficher. En France, par exemple, depuis le 1^{er} novembre 2014, les médecins doivent obtenir une autorisation préalable avant de commencer un traitement par la rosuvastatine ou l'ézétimibe. Cette restriction a été imposée afin d'éviter la constante augmentation d'ordonnances dans lesquelles figurent des médicaments protégés par des brevets en dépit de la disponibilité croissante de génériques (16).

Les médicaments peuvent également être soumis à des règles spécifiques de poursuite conditionnelle du traitement : la poursuite du traitement est alors réservée aux seuls patients dont la santé s'est visiblement améliorée. C'est le cas des traitements soumis aux accords fondés sur la performance et le partage des risques (17). En Australie par exemple, un rapport sur les thérapies anticoagulantes recommandait de restreindre les nouveaux anticoagulants oraux aux seuls patients intolérants à un traitement à la warfarine et/ou pour lesquels il s'avère impossible d'obtenir des résultats satisfaisants, selon les critères de l'examen biologique de référence, l'*International Normalised Ratio* (INR), en dépit d'une prise en charge adéquate (18). De même, en France, l'examen en réévaluation en 2011 de quatre médicaments contre la maladie d'Alzheimer a donné lieu à deux restrictions : limitation de la prescription à un an et, au bout de six mois, poursuite du traitement de la maladie d'Alzheimer sous réserve d'évaluation par le prescripteur³. Une nouvelle évaluation a été rendue publique par la Haute Autorité de santé (HAS) en septembre 2016 concluant que leur intérêt était insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale⁴.

Réduction des prix ou des taux de remboursement

Dans de nombreux pays, les baisses de prix ou des taux de remboursement apparaissent comme une forme de désinvestissement. Le Royaume-Uni fait exception à cette règle, en raison notamment de la capacité limitée du NICE à imposer des réductions de prix et de la réticence des fabricants à proposer ces réductions. Les prix des médicaments au Royaume-Uni sont en effet référencés dans de nombreux autres pays européens pour y inspirer la fixation des prix (19).

En France, à la suite de la réévaluation de la valeur thérapeutique du médicament (Service médical rendu - SMR), le taux de remboursement a été réduit. Cependant, d'autres pays ne peuvent envisager cette option en raison d'une législation limitant les coûts supportés par les patients.

La France, l'Australie et la Nouvelle-Zélande utilisent également leur position effective de monopsonne pour exercer une pression à la baisse sur le prix des médicaments princeps et génériques. Par exemple en Australie, il a été demandé aux fabricants de baisser les prix sur le fondement d'études proactives sur le ratio coût-efficacité des traitements de la maladie d'Alzheimer et des médicaments biologiques antirhumatismaux. De plus, pour baisser les prix des médicaments génériques, la France et l'Australie imposent des réductions de prix obligatoires. La France met en œuvre une politique de tarif forfaitaire de remboursement (TFR) pour certains médicaments, consistant à rembourser le princeps sur la base du prix du générique, afin de promouvoir la délivrance de médicaments génériques. L'Australie a également mis en œuvre la tarification de référence et a plus récemment introduit une politique de « transparence des prix », dont les premiers signes sont encourageants (20). Avec cette politique, les firmes pharmaceutiques sont tenues de révéler les prix de vente de leurs médicaments aux pharmacies en incluant les rabais consentis. Le gouvernement fédéral calcule ensuite un prix de vente moyen du médicament et baisse le prix qu'il paye aux pharmacies en conséquence. Au Canada, des outils tels que les accords de fixation de prix de référence et de prix-volume sont aussi couramment utilisés. Toutefois, la négociation des prix relève de chaque province. En Nouvelle-Zélande, PHARMAC met en œuvre une large gamme d'outils pour faire baisser les prix (21). Si certains outils sont couramment utilisés dans le monde entier – tels les accords de fixation des prix de référence et de prix-volume –, d'autres en revanche sont moins fréquents – tels la vente groupée qui consiste en des accords impliquant deux ou trois médicaments produits par le même laboratoire et le recours à des appels d'offre (22, 23).

Incitations à prescrire des génériques

Les politiques visant à encourager la prescription de génériques (à savoir prescrire en employant les noms de Dénomination commune internationale - DCI) peuvent

être considérées comme une autre forme de désinvestissement, dont l'objectif est de remplacer les princeps plus chers par des génériques meilleur marché. Au Royaume-Uni, les prix des médicaments génériques produits en grandes quantités peuvent baisser de façon à atteindre de 3 à 12 % du prix du princeps antérieur à l'expiration des brevets. Différentes politiques ont ainsi été mises en œuvre pour encourager la prescription en DCI et promouvoir les génériques (24). Ainsi, le fait d'encourager la prescription des génériques (ou de prescrire des médicaments hors brevet dont la valeur thérapeutique est jugée équivalente à un médicament breveté) permet des économies significatives – sans pour autant compromettre la qualité des soins.

Tous les pays organisent, sous une forme ou une autre, des campagnes d'éducation ou de sensibilisation ciblant les professionnels de santé et les patients dans l'objectif d'accroître la prescription de génériques. Par exemple, les étudiants des facultés de médecine au Royaume-Uni apprennent à rédiger une ordonnance en utilisant la DCI et suivent des enseignements sur la prescription de génériques (24, 25). Dans d'autres pays, des campagnes de sensibilisation visent à informer les professionnels et les patients sur le degré de similitude entre médicaments d'origine et génériques, ou à les encourager à prescrire des génériques.

En Nouvelle-Zélande, PHARMAC limite, pour chaque laboratoire, le nombre de médicaments subventionnés, qu'ils soient princeps ou génériques. Par conséquent, quand le générique est le seul à être subventionné, le pharmacien a l'obligation de le fournir au client. La France a également mis récemment en œuvre la prescription obligatoire en DCI, mais sans grand succès car les médecins qui ne s'y conforment pas ne sont jamais sanctionnés. À la pharmacie, substituer un médicament d'origine par un générique est désormais obligatoire en France et, dans ce cas, c'est l'Assurance maladie qui paie directement le pharmacien. Si les patients refusent la substitution,

³ www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1108356/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-la-has-revele-les-resultats-de-sa-reevaluation

⁴ www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2680920/fr/medicaments-alzheimer-interet-medical-insuffisant

ils doivent avancer les frais au pharmacien avant d'être remboursés par l'Assurance maladie. En Australie, où il n'existe pas d'obligation pour le médecin de rédiger des ordonnances en DCI, les pharmaciens sont autorisés depuis 1994 à substituer à un médicament d'origine un générique figurant sur la liste du régime d'assurance-médicaments, le *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), sauf si le médecin a explicitement indiqué « substitution de marque interdite » (26). En termes d'incitations financières, la France et le Royaume-Uni fixent des objectifs de prescriptions aux médecins, associés à certaines formes d'incitation financière encourageant la prescription de médicaments génériques à la place des produits brevetés d'une classe. La France et l'Australie proposent de surcroît aux pharmaciens des incitations à fournir des médicaments génériques.

Identification des candidats potentiels au désinvestissement

La France, qui a effectué un examen complet de tous les médicaments de la liste des médicaments remboursables entre 2000 et 2004, présente un bilan proactif en la matière. Elle a intégré tous

les éléments réglementaires et les nouvelles données d'efficacité et de bénéfice/risque devenues disponibles depuis la mise sur le marché (8) [tableau]. Cependant, cette approche est coûteuse en ressources et exige, outre une forte volonté politique, l'implication d'un grand nombre d'acteurs. Les autres pays ont choisi de ne prendre en considération que des sous-ensembles de médicaments. Au Royaume-Uni, NICE a piloté une démarche fondée sur la consultation pour identifier les candidats à la radiation, mais a constaté que nombre de suggestions de radiation étaient basées sur des « jugements sociaux » plus que sur la preuve d'une faible efficacité clinique, ou sur le coût (7). Dans ce contexte, NICE a fini par abandonner ce projet pilote et par reprendre ses procédures antérieures. En Australie et dans les provinces canadiennes de l'Atlantique, des médicaments individuels et des classes entières ont été évalués, dont certains ont été radiés. En Nouvelle-Zélande, PHARMAC identifie les candidats parmi ceux soumis à concurrence sur le prix à l'occasion de l'expiration des brevets des médicaments ou de leur équivalent thérapeutique.

Lorsqu'il s'agit de décider quels médicaments feront l'objet d'un désinvestis-

sement, l'Australie, le Royaume-Uni, le Canada et la France se fondent sur l'efficacité et l'innocuité du médicament par rapport à des comparateurs pertinents, en tenant compte de toute nouvelle preuve disponible. En termes de décisions de désinvestissement, PHARMAC en Nouvelle-Zélande se fonde surtout sur les coûts, quand les alternatives au médicament considéré sont aussi efficaces, ou presque, en termes de santé.

L'une des principales raisons justifiant le désinvestissement : la modification de l'évaluation d'un médicament par les pouvoirs publics

Si les États se sont longtemps contentés de recourir au « désinvestissement passif », ils s'intéressent de plus en plus au « désinvestissement actif ». Ils procèdent à un repérage systématique des médicaments justifiant un désinvestissement. La décision de désinvestir un médicament est principalement motivée par la révision de l'évaluation de son bénéfice/risque ou de son rapport coût/efficacité liée à la disponibilité de nouveaux éléments de preuve ou à une « dérive » (à la hausse) de l'uti-

T

Désinvestissement actif : critères utilisés pour identifier les candidats potentiels

Pays, agence	Identification des candidats potentiels à désinvestir	Critères d'évaluation des candidats au désinvestissement
Australie, <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (Comité consultatif d'évaluation des produits pharmaceutiques (PBAC)).	<i>Ad hoc</i> . Médicaments évalués présentant des problèmes liés à la qualité de leur utilisation, de leur rentabilité, de leur efficacité clinique, de la fréquence d'utilisation et / différences par rapport aux produits homologues à l'étranger.	Médicaments considérés comme insuffisamment sûrs, efficaces, ou d'un rapport qualité-prix non satisfaisant à la suite d'évaluations technologiques multiples.
Canada, <i>Atlantic Common Drug Review at the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH).	<i>Ad hoc</i> . Changements liés à de nouvelles preuves scientifiques, au statut réglementaire, au rapport qualité-prix, ou à l'impact budgétaire lié à l'évolution du coût des médicaments ou du coût de ses comparateurs.	Médicaments considérés comme insuffisamment sûrs, efficaces ou présentant un rapport qualité-prix non satisfaisant à la suite d'évaluations technologiques multiples.
France, Commission de la Transparence.	Tous les médicaments autorisés.	Service médical rendu (SMR) : (1) efficacité et sécurité ; (2) disponibilité de solutions alternatives ; (3) gravité de la maladie ; (4) impact sur la santé de l'individu ; (5) impact sur la santé publique. Rentabilité exclue.
Nouvelle-Zélande, <i>Pharmaceutical Management Agency</i> (PHARMAC).	Médicaments soumis à concurrence des prix là où existent des alternatives fournissant des bienfaits pour la santé ou des résultats similaires.	Médicaments ne présentant pas un bon rapport qualité-prix.
Royaume-Uni, Institut national pour l'excellence de la santé et des soins (NICE).	Tous ceux inclus par les services de recommandation en matière de cancer (Cancer Service Guidance) du NICE, les directives cliniques, les procédures d'intervention et les services d'évaluation technologique depuis 2007. Analyses Cochrane concluant que ces interventions devraient être interdites ou déclarées peu fiables.	Médicaments considérés comme insuffisamment sûrs, suffisamment efficaces ou rentables à la suite d'évaluations technologiques multiples.

Source : Parkinson et al., 2015 (5).

lisation du médicament. Autre facteur important : à la suite d'une défaillance du marché, la concurrence n'a pas permis de faire baisser le prix du médicament utilisé pour traiter la même maladie (y compris les médicaments bioéquivalents, biosimilaires et thérapeutiquement supérieurs).

Les décisions de désinvestissement d'un médicament peuvent être revues en fonction de la disponibilité d'autres traitements

Le désinvestissement d'un médicament peut être annulé en fonction de la disponibilité d'autres traitements. Par exemple, en France en 2004, on a considéré que la Lamaline® (combinaison à doses fixes de paracétamol, d'opium et de caféine) avait un Service médical rendu faible : son taux de remboursement a été réduit, passant de 65 à 35 %, puis de 35 à 15 %. Mais en 2012, à la suite d'une nouvelle évaluation par la Commission de la transparence, son Service médical rendu a été révisé à la hausse et le médicament a retrouvé son taux de remboursement à 65 % (27). Raison invoquée : après le retrait du marché du dextropropoxyphène, en raison de problèmes de sécurité, cette combinaison était devenue l'une des rares alternatives possibles dans la classe des analgésiques morphiniques faibles (palier 2 des traitements de la douleur).

La radiation de médicaments peut engendrer des effets de substitution inappropriés

Restreindre la stratégie de désinvestissement à la seule radiation peut s'avérer infructueux en termes d'identification de potentiels candidats, impopulaire aux yeux des diverses parties prenantes et potentiellement inapproprié. En outre, la radiation de médicaments engendre des effets de substitution risqués. Si certains peuvent être anticipés, d'autres peuvent être inattendus et s'avérer parfois dangereux en termes de santé publique ou coûteux pour les régimes d'assurance maladie.

En France, on a observé deux cas de remplacement d'un médicament radié par un autre appartenant à une classe thérapeutique inadéquate : lors de la radiation d'expectorants et de mucolytiques (16), remplacés par des antitussifs, ou encore après l'arrêt du remboursement d'une phytothérapie indiquée en cas d'anxiété et d'insomnie, remplacée par des médicaments psychotropes plus coûteux et potentiellement plus dangereux (28). Toutefois, la substitution peut également prendre la forme de traitements alternatifs adaptés, parfois non pharmaceutiques, comme on l'a constaté en France après la radiation des veinotoniques qui a entraîné l'augmentation de la prescription de bas de contention (Sermet C., données non publiées).

Le management des acteurs peut contribuer à promouvoir des politiques efficaces

Haas *et al.* ont noté que le désinvestissement des médicaments engendre des pertes financières pour les professionnels de santé, les patients et les fabricants, alors que les économies réalisées ne sont en général pas perceptibles dans un premier temps (29). En outre, ces économies sont dispersées parmi des acteurs qui ne sont pas toujours identifiables (contribuables et autres parties prenantes). Par conséquent, après une décision de désinvestissement, les « perdants » sont, plus que d'autres, incités à exercer des pressions en vue de pérenniser la poursuite du financement d'un médicament donné. Le management des acteurs peut alors contribuer à diffuser ces politiques de différentes manières : en communiquant en amont et tout au long du processus sur les recherches complémentaires nécessaires, le niveau des preuves requis pour poursuivre le financement d'un médicament (par exemple, pré-spécifier les niveaux d'efficacité ou de rentabilité) ; en communiquant aussi sur les conséquences de l'absence de preuves, et l'utilisation alternative des fonds ainsi dégagés (par exemple, en se référant au concept économique de coût d'opportunité, comment utiliser ces fonds pour traiter d'autres patients dans un contexte de budgets fixes).

Comment aller encore plus loin dans le désinvestissement ?

L'impact des politiques de désengagement décrites ci-dessus paraissant limité, les pouvoirs publics gagneraient à envisager d'autres formes de désinvestissement en appliquant, voire en renforçant, les restrictions de prise en charge ainsi qu'en jouant sur des réductions de prix ou de taux de remboursement, ou encore en renforçant les accords de partage des coûts (en imposant un plafonnement des quantités vendues, par exemple, par des accords prix-volume). Ces types de stratégies de désinvestissement sont davantage acceptables que la radiation tant politiquement que par les laboratoires.

Au-delà du désinvestissement de médicaments déjà présents sur le marché, il faudra envisager d'autres approches pour ceux qui sont nouvellement introduits afin de veiller à ce qu'ils atteignent le rapport qualité-prix attendu. Tel est l'objectif des accords de « prise en charge conditionnelle au développement de données probantes » (*Coverage with Evidence Development - CED*), qui sont une forme de contrats de partage de risque conditionnant le niveau de paiement ou de remboursement aux résultats obtenus dans le cadre de la collecte prospective de données (17). Ces types d'arrangements peuvent être envisagés lorsque l'incertitude quant à l'efficacité clinique et la sécurité d'un nouveau médicament est élevée – incertitude susceptible d'être atténuée grâce à des recherches supplémentaires sous forme d'essais cliniques ou d'études observationnelles. Les accords de CED font toutefois courir le risque que le médicament s'avère ensuite moins efficace ou plus coûteux qu'initialement prévu, comme ce fut le cas des bêta interférons, indiqués pour le traitement de la sclérose en plaques et qui ont fait l'objet d'un accord de CED au Royaume-Uni (ci-dessous) [30]. Les décideurs peuvent alors choisir de recourir au désinvestissement même si le risque qu'il n'ait jamais lieu existe. Le CED peut ainsi permettre à l'industrie pharmaceutique de « mettre un pied dans la porte », ce qui – si les études apportent la preuve qu'il convient d'interrompre le financement provisoire

rement mis en place par le CED – est susceptible de poser des difficultés aux pouvoirs publics pour appliquer de façon tranchée les termes du contrat. Ces difficultés sont alors principalement liées à la résistance des professionnels de santé, des patients, de l'industrie et des médias. C'est ce qui s'est produit aux Pays-Bas avec la thérapie de substitution enzymatique pour traiter la maladie de Fabry et avec l'αglucosidase alfa préconisée pour traiter la maladie de Pompe : ils se sont avérés inefficients avec 3,3 millions à 15 millions d'euros de coûts supplémentaires par année de vie gagnée, pondérée par la qualité (QALY). L'Agence nationale d'assurance maladie a recommandé, face à l'ampleur des ratios coûts/QALY, le retrait du remboursement conditionnel. Toutefois, la décision n'a jamais été appliquée, notamment en raison de la pression médiatique (31).

Au Royaume-Uni, en 2002, NICE a rejeté, pour cause d'un ratio de coût-efficacité insatisfaisant, les bêta interférons et l'acétate de glatiramère indiqués pour traiter les patients atteints de sclérose en plaques (32, 33). Malgré ce rejet, le ministère britannique de la Santé a donné à ces médicaments une approbation conditionnée à la mise en place d'une étude de suivi sur dix ans. Aux termes de cette période, le prix pourrait être révisé à la baisse pour obtenir le rapport coût-efficacité incrémental prévu au départ (£ 36,000 / QALY) dans l'hypothèse où les résultats ne seraient pas à la hauteur du prix initialement accepté. En 2009, il a été observé, sur la base des données du registre des patients collectées entre 2005 et 2007 et des données historiques provenant de Londres, de l'Ontario et du Canada (initialement utilisées dans le

modèle économique), que la progression de la maladie s'était avérée non seulement pire que prévue, mais pire par rapport au groupe témoin (30). Cependant, à ce jour, aucune modification des prix ne semble envisagée.

D'autres approches sont possibles, qui varient selon les systèmes de santé. En France, la coexistence de l'Assurance maladie obligatoire et de l'Assurance santé complémentaire pourrait contribuer au développement d'une nouvelle organisation du financement des médicaments. Jusqu'à présent, l'Assurance maladie obligatoire finance environ 82 % du coût de remboursement des médicaments et l'Assurance santé complémentaire complète le remboursement à condition, cependant, que le médicament figure dans la liste des médicaments remboursés par l'Assurance maladie obligatoire. En déconnectant le remboursement par l'Assurance maladie obligatoire du remboursement par l'Assurance santé complémentaire, il serait possible de transférer le financement des médicaments à valeur limitée sur l'Assurance santé complémentaire. Cela permettrait de faire de la place dans le panier de soins de l'Assurance maladie obligatoire pour des médicaments à un prix certes élevé, mais innovants et efficaces. La généralisation de l'Assurance santé complémentaire en 2016 rend ce changement possible sans risquer d'augmenter les inégalités d'accès aux soins de santé.

Si les pays se sont davantage appuyés, dans un premier temps, sur le « désinvestissement passif », on observe une tendance croissante à recourir au « désinvestissement actif ». Dans tous les pays, les

pouvoirs publics subissent des pressions croissantes pour désinvestir des médicaments à faible valeur thérapeutique afin de dégager une marge de manœuvre en faveur de nouveaux médicaments innovants à l'efficacité reconnue : ceci notamment alors que les accords CED, de plus en plus utilisés, pointent la nécessité d'accords de remboursement rétroactif et que, par ailleurs, les résultats d'analyse post-marché suscitent des doutes sur la sécurité des nouveaux médicaments, une efficacité plus faible que prévue et/ou des dérives dans l'utilisation du produit.

Nous avons établi une distinction entre les initiatives de désinvestissement à caractère obligatoire (par exemple, la radiation), celles qui ont recours à des incitations (offre d'incitations en direction des pharmaciens) et celles qui ne consistent qu'en un simple encouragement (par exemple, les recommandations de bonne pratique). De même, nous avons distingué deux approches différentes : une approche généralisée (par exemple, en encourageant la prescription de génériques) et une approche ciblée (par exemple, en restreignant le traitement à certains sous-groupes). Ces différentes méthodes ayant montré leurs limites, les pouvoirs publics devraient s'assurer que d'autres moyens de désinvestissement (par exemple des baisses de prix ou des restrictions de prise en charge) sont identifiés préalablement à l'admission à la prise en charge. Une alternative consisterait à négocier *a priori* des rabais afin de veiller à ce que les médicaments remboursés restent efficaces alors que de nouveaux éléments d'évidence scientifique ou l'arrivée des génériques dans la classe thérapeutique concernée modifient le rapport coût-efficacité des produits. ♦

POUR EN SAVOIR PLUS

- Dudding A. (2008). "A Bitter Pill: 10 Drugs You Can't Have". *Sunday Star Times*, 30(C1-2).
- Malmstrom R.E., Godman B.B., Diogene E., Baumgartel C., Bennie M., Bishop I. et al. (2013). "Dabigatran - A Case History Demonstrating the Need for Comprehensive Approaches to Optimize the Use of New Drugs". *Front Pharmacol*, 4:39.
- MacKean G., Noseworthy T., Elshaug A.G., Leggett L., Littlejohns P., Berezanski J., et al. (2013). "Health Technology Reassessment: The Art of the Possible". *Int J Technol Assess Health Care*, 29(4):418-23.
- Elshaug A.G., Hiller J.E., Tunis S.R., Moss J.R. (2007). "Challenges in Australian Policy Processes for Disinvestment from Existing, Ineffective Health Care Practices". *Aust New Zealand Health Policy*, 4:23.
- Parkinson B., Sermet C., Clement F., Crausaz S., Godman B., Garner S. et al. (2015). "Disinvestment and Value-Based Purchasing Strategies for Pharmaceuticals: An International Review". *PharmacoEconomics*, 33(9):905-24.
- Godman B., Paterson K., Malmstrom R.E., Selke G., Fagot J.P., Mrak J. (2012). "Improving the Managed Entry of New

POUR EN SAVOIR PLUS (suite)

- Medicines: Sharing Experiences across Europe". *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 12(4):439-41.
7. Garner S., Littlejohns P. (2011). "Disinvestment from Low Value Clinical Interventions: NICELY Done?" *BMJ*, 343:d4519.
 8. Sermet C., Andrieu V., Godman B., Van Ganse E., Haycox A., Reynier J.P. (2010). "Ongoing Pharmaceutical Reforms in France: Implications for Key Stakeholder Groups". *Appl Health Econ Health Policy*, 8(1):7-24.
 9. Nguyen-Kim L., Or Z., Paris V., Sermet C. (2005). « Les politiques de prise en charge des médicaments en Allemagne, Angleterre et France ». *Irdes, Questions d'économie de la santé*, (99):6.
 10. Wonder M., Milne R. (2011). "Access to New Medicines in New Zealand Compared to Australia". *NZ Med J*. 2011;124(1346):12-28.
 11. Ragupathy R., Aaltonen K., Tordoff J., Norris P., Reith D. (2012). "A 3-Dimensional View of Access to Licensed and Subsidized Medicines under Single-Payer Systems in the US, the UK, Australia and New Zealand". *PharmacoEconomics*, 30(11):1051-65.
 12. Gauld R. (2014). "Ahead of Its Time? Reflecting on New Zealand's Pharmac Following its 20th Anniversary". *PharmacoEconomics*, 32(10):937-42.
 13. Godman B., Malmstrom R.E., Diogene E., Gray A., Jayathissa S., Timoney A. et al. (2015). "Are New Models Needed to Optimize the Utilization of New Medicines to Sustain Healthcare Systems?" *Expert Rev Clin Pharmacol*, 8(1):77-94.
 14. NICE [National Institute for Health and Clinical Excellence] (2008). "Prophylaxis against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures". London.
 15. Thornhill M.H., Dayer M.J., Forde J.M., Corey G.R., Chu V.H., Couper D.J. et al. (2011). "Impact of the NICE Guideline Recommending Cessation of Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Infective Endocarditis: Before and after Study". *BMJ*, 342:d2392.
 16. Pichetti S., Sermet C., Godman B., Campbell S.M., Gustafsson L.L. (2013). "Multilevel Analysis of the Influence of Patients' and General Practitioners' Characteristics on Patented versus Multiple-Sourced Statin Prescribing in France". *Appl Health Econ Health Policy*. 11(3):205-18.
 17. Garrison L.P., Jr., Towse A., Briggs A., de Pourville G., Grueger J., Mohr P.E. et al. (2013). "Performance-Based Risk-Sharing Arrangements-Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force". *Value Health*, 16(5):703-19.
 18. DoHA [Australian Government, Department of Health and Ageing]. (2012). "Review of Anticoagulation Therapies in Atrial Fibrillation". Canberra.
 19. Leopold C., Vogler S., Mantel-Teeuwisse A.K., de Joncheere K., Leufkens H.G., Laing R. (2012). "Differences in External Price Referencing in Europe: A Descriptive Overview". *Health Policy*, 104(1):50-60.
 20. DoHA [Australian Government, Department of Health and Ageing]. (2012). "Summary of Claimed Prices and Brand Premiums for 1 April 2012". Canberra.
 21. Morgan S., Hanley G., McMahon M., Barer M. (2007). "Influencing Drug Prices through Formulary-Based Policies: Lessons from New Zealand". *Health Policy*, 3(1):e121-40.
 22. Adamski J., Godman B., Ofierska-Sujkowska G., Osinska B., Herholz H., Wendykowska K. et al. (2010). "Risk Sharing Arrangements for Pharmaceuticals: Potential Considerations and Recommendations for European Payers". *BMC Health Serv Res*, 10:153.
 23. Ferrario A., Kanavos P. (2015). "Dealing with Uncertainty and High Prices of New Medicines: A Comparative Analysis of the Use of Managed Entry Agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden". *Soc Sci Med*, 124:39-47.
 24. Godman B., Bishop I., Finlayson A.E., Campbell S., Kwon H.Y., Bennie M. (2013). "Reforms and Initiatives in Scotland in Recent Years to Encourage the Prescribing of Generic Drugs, their Influence and Implications for Other Countries". *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 13(4):469-82.
 25. Godman B., Wettermark B., van Woerkom M., Fraeyman J., Alvarez-Madrado S., Berg C. et al. (2014). "Multiple Policies to Enhance Prescribing Efficiency for Established Medicines in Europe with a Particular Focus on Demand-Side Measures: Findings and Future Implications". *Front Pharmacol*, 5:106.
 26. Beecroft G. (2007). "Generic Drug Policy in Australia: A Community Pharmacy Perspective". *Aust New Zealand Health Policy*, 4:7.
 27. HAS [Haute Autorité de santé]. (2012). « Avis de la Commission de transparence sur la Lamaline ». France.
 28. Riou Franca L., Vidal C., Bourechak N., Jeanne P.L., Deville G.S., Massol J. (2013). "A Cohort Study of Therapeutic Prescriptions after the End of Phytotherapy Drug Reimbursement by French Social Security". *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22(7):760-8.
 29. Haas M., Hall J., Viney R., Gallego G. (2012). "Breaking Up Is Hard to Do: Why Disinvestment in Medical Technology Is Harder than Investment". *Aust Health Rev*, 36(2):148-52.
 30. Raftery J. (2010). "Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme: A Costly Failure". *BMJ*, 340:c1672.
 31. Simoens S., Picavet E., Dooms M., Cassiman D., Morel T. (2013). "Cost-Effectiveness Assessment of Orphan Drugs: A Scientific and Political Conundrum". *Appl Health Econ Health Policy*, 11(1):1-3.
 32. NICE [National Institute for Health and Clinical Excellence]. (2012). "Beta Interferon and Glatiramer Acetate for the Treatment of Multiple Sclerosis". London.
 33. Thomas S., Prince A., Humphries C., Smith J., Seymour H., Donaldson T. et al. (2000). "Assessment of Interferon-Beta and Glatiramer for the Treatment of Multiple Sclerosis: Report Commissioned by the NHS Health Technology Assessment Programme on Behalf of the National Institute for Clinical Excellence". Newcastle upon Tyne.
 34. Seiter A. (2010). "A Practical Approach to Pharmaceutical Policy". Accessed 21 September 2016. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/751541468325451548/pdf/552030PUB0Phar10Box349442B01PUBLIC1.pdf>.
 35. Godman B., Acurcio F., Guerra Junior A., Alvarez-Madrado S., Faridah Aryani M., Bishop I. et al. (2014). "Initiatives among Authorities to Improve the Quality and Efficiency of Prescribing and the Implications". *J Pharma Care Health Sys*, 1(3):1.